



Université de Limoges
École doctorale Science- Technologique- Santé
Faculté des Sciences et Techniques

N° d'ordre : 14-2004

THÈSE

pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université de Limoges

Mention : Chimie Appliquée- Chimie des Substances Naturelles

Présentée par

Vincent ROY

**Synthèse et caractérisation de nouvelles structures mono
et dinucléosidiques à visées thérapeutiques**

Directeurs de thèse :

Mme Rachida ZERROUKI, Maître de conférences (HDR)

M. Pierre KRAUSZ, Professeur

Soutenue le jeudi 15 juillet 2004

<u>Rapporteurs</u>	O. MARTIN	Professeur Université d'Orléans
	G. PLE	Professeur Université de Rouen
<u>Examineurs</u>	A. AMBLES	Professeur Université de Poitiers
	P. KRAUSZ	Professeur Université de Limoges
	R. ZERROUKI	Maître de conférences (HDR) Université de Limoges

REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord exprimer ma gratitude envers mes deux directeurs de thèse, Pierre Krausz et Rachida Zerrouki, pour avoir su me guider dans ce travail où leurs qualités se sont admirablement complétées. Merci à monsieur Krausz de m'avoir accueilli dans son laboratoire, de s'être battu pour m'obtenir un financement et un poste de moniteur. Je le remercie également pour son exigence intellectuelle et pour sa rigueur dans la composition de documents rédigés. Un grand merci également à Rachida pour son enthousiasme, sa disponibilité, sa rigueur et pour m'avoir inculqué une partie de ses qualités scientifiques. Je la remercie aussi pour ses qualités humaines, elle a toujours été là lors de mes moments de doutes et m'a aussi toujours donné de bons conseils sur la vie de tous les jours. Elle a su me rappeler à l'ordre avec beaucoup de justesse et restera mon exemple dans la vie active.

Monsieur André Amblès a bien voulu être le président de mon jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude, laquelle s'adresse également à Olivier Martin et Gérard Ple pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit.

Merci à Robert Granet et à Michel Guilloton pour avoir su me recevoir et discuter avec moi à maintes reprises mais aussi pour leur gentillesse.

Je voudrais remercier également Yves Champavier et m'excuser pour toutes mes impatiences à l'attente des spectres RMN.

Merci à Vincent Sol et Vincent Gloaguen pour leur gentillesse et aux étudiants qui m'ont accueilli au laboratoire à mon arrivée et qui se sont intéressés de près ou de loin à ce travail, et m'ont fait part d'observations et de remarques qui m'ont toujours beaucoup appris.

Merci à tous ceux qui ont choisi de partager les moments de détente de cette thèse que ce soit au laboratoire ou à l'extérieur.

Enfin, je voudrais remercier ici du fond du cœur mon père et ma mère, pour m'avoir soutenu sans réserve et jusqu'au bout de mes études.

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	3
1^{ÈRE} PARTIE : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE - OBJET DU TRAVAIL	5
I. INTRODUCTION	5
I.1. Les nucléosides et oligonucléotides : définition, structure	5
I.2. Structure et fonction de l'ADN et de l'ARN	7
I.3. Virus et rétrovirus : généralités	10
I.4. Analogues de nucléosides et d'oligonucléotides à visées thérapeutiques	13
I.5. Exemples d'analogues de nucléosides et d'oligonucléotides, thérapeutiquement actifs	17
I.5.1. <u>Analogues de nucléosides à sucre modifié</u>	17
I.5.2. <u>Analogues de nucléosides à base modifiée</u>	21
I.5.3. <u>Analogues d'oligonucléotides</u>	22
II. OBJET DU TRAVAIL	23
2^{ÈME} PARTIE : UTILISATION DE LA RÉACTION DE MÉTATHÈSE DES OLEFINES POUR LA SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE DINUCLÉOTIDES	25
I. INTRODUCTION	25
I.1. Les oligonucléotides comportant un pont inverseur	25
II. SYNTHÈSES	32
II.1. Structure des composés synthétisés	32
II.2. La métathèse : état de la question	33
II.2.1. <u>Généralités</u>	33
II.2.2. <u>Le nouvel essor de la réaction de métathèse</u>	34
II.2.3. <u>Les catalyseurs de métathèse les plus récents</u>	35
II.2.3.1. <u>Les catalyseurs de Grubbs de première génération</u>	35
II.2.3.2. <u>Les catalyseurs de deuxième génération</u>	37
II.3. Mécanisme de la métathèse	38
II.3.1. <u>Exemples d'application de la métathèse en Chimie fine</u>	43

III. SYNTHÈSE DE DINUCLÉOSIDES RELIÉS PAR UNE CHAÎNE BUT-2-ÈNE ENTRE LES POSITIONS 3'	46
III.1. Schéma général	46
III.2. Les différentes étapes	47
III.2.1. <u>Synthèse de la 3'-O-allylthymidine</u>	47
III.2.2. <u>Réaction de métathèse à partir de la 3'-O-allylthymidine (Voie A)</u>	49
III.2.3. <u>Synthèse du dimère 3'-3' à partir du précurseur protégé (Voie B)</u>	50
III.2.3.1. <u>Réaction de métathèse sur le précurseur protégé</u>	50
III.2.3.2. <u>Déprotection des hydroxyles primaires</u>	53
IV. SYNTHÈSE DE DINUCLÉOSIDES RELIÉS PAR UNE CHAÎNE BUT-2-ÈNE ENTRE LES POSITIONS 5'	53
IV.1. Schéma général	53
IV.2. Résultats et discussion	54
IV.2.1. <u>Synthèse de la 5'-O-allylthymidine</u>	54
IV.2.1.1. <u>Première voie de synthèse</u>	54
IV.2.1.2. <u>Deuxième voie de synthèse</u>	55
IV.2.2. <u>Acétylation de la 5'-O-allylthymidine</u>	56
IV.2.3. <u>Synthèse du dimère 5'-5' à partir de la 5'-O-allylthymidine acétylée</u>	57
V. DINUCLÉOSIDES 3'-5' DÉRIVANT DE LA THYMIDINE	59
V.1. Stratégie de synthèse	59
V.2. Synthèse de la 1-(3'-O-thymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-but-2-ène	61
V.2.1. <u>Schéma général de synthèse</u>	61
V.2.1.1. <u>Les différentes étapes</u>	62
V.2.1.1.1. <u>Fixation de l'agrafe diester sur la 3'-O-allylthymidine</u>	62
V.2.1.1.2. <u>Réaction d'estérification sur la 5'-O-allylthymidine</u>	63
V.2.2. <u>Nouvelle voie de synthèse</u>	65
V.2.2.1. <u>Schéma général de synthèse</u>	65
V.2.2.2. <u>Les différentes étapes</u>	65
V.2.2.2.1. <u>Benzoylation sélective de la 5'-O-allylthymidine</u>	65
V.2.2.2.2. <u>Fixation de l'agrafe sur la 3-N-benzoyl-5'-O-allylthymidine</u>	66
V.2.2.2.3. <u>Réaction d'estérification sur la 3'-O-allylthymidine</u>	66
V.2.2.2.4. <u>Réaction de métathèse par fermeture de cycle</u>	67
V.2.2.2.5. <u>Élimination de l'agrafe et du groupement benzoyle</u>	68

V.3. Synthèse de la 1-(3'-C-désoxythimidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-but-2-ène	71
V.3.1. <u>Schéma général</u>	71
V.3.2. <u>Les différentes étapes</u>	71
V.3.2.1. <u>Synthèse de la 3'-C-allyl-3'-désoxythymidine</u>	71
V.3.2.1.1. <u>État de la question</u>	71
V.3.2.1.2. <u>Résultats et discussion</u>	73
V.3.2.2. <u>Réaction d'estérification sur la 3'-C-allyl-3'-désoxythymidine</u>	74
V.3.2.3. <u>Réaction de métathèse : fermeture de cycle</u>	75
V.3.2.4. <u>Élimination de l'agrafe et du groupement benzoyle</u>	75
VI. CONCLUSION	78
VII. PARTIE EXPÉRIMENTALE	78
VII.1. Réactifs et solvants	78
VII.2. Chromatographie	80
VII.2.1. <u>Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique</u>	80
VII.2.2. <u>Chromatographie sur couche mince préparatives</u>	80
VII.2.3. <u>Chromatographie sur colonne</u>	80
VII.3. Analyses	80
VII.3.1. <u>Température de fusion</u>	80
VII.3.2. <u>Pouvoir rotatoire</u>	80
VII.3.3. <u>Spectrométrie RMN</u>	81
VII.3.4. <u>Spectrométrie Infrarouge</u>	81
VII.3.5. <u>Spectrométrie de masse</u>	81
VII.3.6. <u>Analyses élémentaires</u>	81
VII.4. Matériel	81
VII.4.1. <u>Cuve à ultrason</u>	81
VII.5. Synthèses	82
3^{ÈME} PARTIE : SYNTHÈSE D'UNE FAMILLE D'ANALOGUES DE	
NUCLÉOSIDES DE TYPE PYRIMIDIQUE	115
I. INTRODUCTION	115
I.1. Généralités	115
II. ALKYLATION DE LA THYMINE	118
II.1. État de la question	118

II.2. Stratégie et résultats	120
II.2.1. <u>Activation par chauffage classique</u>	121
II.2.2. <u>Mise au point des conditions expérimentales par activation micro-onde</u>	121
II.2.2.1. <u>Origine du chauffage des matériaux sous activation micro-onde</u>	121
II.2.2.2. <u>Influences des micro-ondes sur les grandeurs d'activation</u>	122
II.2.3. <u>Résultats de l'activation micro-onde</u>	123
II.3. Désacétylation des thymines N-1 alkylées	125
III. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DU D4T MUNIS D'UN BRAS ESPACEUR	126
III.1. Stratégie de synthèse	126
III.2. Couplage de la base et du glucide	127
III.2.1. <u>Rappel sur la réaction de O-glycosylation</u>	127
III.2.2. <u>Résultats et discussion</u>	127
III.3. Déprotection sélective de la partie glucidique	129
III.3.1. <u>État de la question</u>	129
III.3.2. <u>Résultats et discussions</u>	130
III.3.2.1. <u>Debenzoylation sélective avec le méthanolate de sodium</u>	130
III.3.2.2. <u>Nouvelle méthode de debenzoylation sélective</u>	131
III.4. Formation de la double liaison sur la partie glucidique	132
III.4.1. <u>État de la question</u>	132
III.4.1.1. <u>Réduction d'un dérivé soufré ou phosphoré</u>	132
III.4.1.2. <u>Méthode de Corey-Winter et variantes</u>	134
III.4.1.3. <u>Méthode de Barton</u>	135
III.4.2. <u>Résultats et discussion</u>	138
III.4.3. <u>Conversion du thionocarbonate en oléfine</u>	141
III.5. Déprotection de la fonction alcool en position 5'	143
IV. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'AZT MUNIS D'UN BRAS ESPACEUR	143
IV.1. Première stratégie de synthèse	144
IV.1.1. <u>Benzoylation du 1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose</u>	145
IV.1.2. <u>Synthèse du dérivé glucidique acétylé</u>	145
IV.1.3. <u>Réaction de glycosylation</u>	146
IV.1.4. <u>Synthèse du 1,2-di-O-acétyl-3,5-O-di-benzoyl-D-xylofuranose</u>	147
IV.1.5. <u>Réaction de glycosylation</u>	148
IV.1.6. <u>Déprotection du groupement acétyle</u>	148
IV.1.7. <u>Fixation du phénylthionocarbonate sur l'hydroxyle en position 2'</u>	149

IV.1.8. <u>Désoxygénation de la position 2'</u>	150
IV.1.9. <u>Déprotection des groupements benzoyles</u>	150
IV.1.10. <u>Protection sélective de l'hydroxyle primaire</u>	151
IV.2. Deuxième stratégie de synthèse	152
IV.2.1. <u>Benzylation sélective de l'hydroxyle primaire</u>	153
IV.2.2. <u>Réaction d'azidation</u>	153
IV.2.2.1. <u>État de la question</u>	153
IV.2.2.2. <u>Résultats et discussion</u>	154
IV.2.3. <u>Déprotection et acétylation des positions 1 et 2</u>	155
IV.2.4. <u>Glycosylation</u>	156
IV.2.5. <u>Déprotection sélective du groupement acétyle</u>	157
IV.2.6. <u>Désoxygénation de la position 2'</u>	157
IV.2.6.1. <u>Fixation du phénylthionocarbonate</u>	157
IV.2.6.2. <u>Désoxygénation radicalaire</u>	158
IV.2.6.3. <u>Tosylation de la fonction alcool en position 2'</u>	159
IV.2.6.4. <u>Substitution du groupement tosyle par un hydrure</u>	159
IV.2.6.5. <u>Débenzylation de la position 5'</u>	161
V. CONCLUSION	162
VI. PARTIE EXPÉRIMENTALE	162
VI.1. Réactifs et solvants	162
VI.2. Analyses	163
VI.2.1. <u>Spectrométrie de masse</u>	163
VI.3. Méthodes et matériels	164
VI.4. Four micro-onde	164
VII. SYNTHÈSES	165
CONCLUSION GÉNÉRALE	216
ANNEXE I : TABLEAUX RMN	217
ANNEXE II : TESTS BIOLOGIQUES	219
I. LA MULTIPLICATION DE HIV-1 DANS LES CELLULES CEM-SS	219
II. LA MULTIPLICATION DE HIV-1 DANS LES CELLULES MT4	219
III. RÉSULTATS	220
IV. CONCLUSION	220

**ANNEXE III : STRUCTURE DES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS AU
COURS DE CE TRAVAIL**

221

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC : 2',3'-didésoxy-3-thiocytidine
Ac : acétyle
ACV : Acyclovir
ADN : acide désoxyribonucléique
AIBN : azo-bis-isobutyronitrile
ARN : acide ribonucléique
ARNm : acide ribonucléique messenger
Ara A : 9-arabinofuranosiladénine
AZT : 3'-azido-3'-désoxythymidine
Boc : tertibutyloxycarbonyle
Bn : benzyle
Bz : benzoyle
BVDC : ((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxycytosine)
BVDU : (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine
CCM : chromatographie sur couche mince
CC₅₀ : concentration cytotoxique à 50%
CM : métathèse croisée
CMV : Cytomégalovirus
COSY : correlated spectroscopy
D4T : 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine
DBU : diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DCC : dicyclohexylcarboxydiimide
DDA : 2',3'-didésoxyadénosine
DDC : 2',3'-didésoxycytidine
DDI : 2',3'-didésoxyinosine
DDU : 2',3'-didésoxyuridine
DHBG : 9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbutyl)guanine
DHPG : 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde

EBV : virus de Epstein-Barr
EDTA : éthylènediaminetétracétate
EICAR : 1-(β -D-ribofuranosyl)-3-carboxyamide-5-éthynylimidazole
EP : Ether de pétrole
F-moc : 9-fluorénylméthoxycarbone
HIV : virus d'immunodéficience humaine
HSV : Virus de l'Herpès Simplex
HMQC : Heteronuclear Multiple Quantum Correlation Spectroscopy
IR : infrarouge
MO : micro-onde
PNA : acides polyamides nucléiques
RCM : métathèse par fermeture de cycle
Rf : rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
ROM : ouverture de cycle par métathèse
ROMP : polymérisation par ouverture de cycle par métathèse
SIDA : syndrome d'immuno-déficience acquise
SM : self-metathesis
TBDMS : tertibutyldiméthylsilyle
TBDPS : tertibutyldiphénylsilyle
TMSOTf : Triméthylsilyle trifluorométhane sulfonate
THF : tétrahydrofurane
Tf : température de fusion
VZV : Virus de Varicella Zoster
 Δ : chauffage classique
 ϕ : groupement phényle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le Sida ou Syndrome d'Immunodéficience acquise, est un virus apparu en 1981. Actuellement un seul traitement est partiellement efficace, il retarde l'évolution de la maladie mais ne guérit pas. Dans le but de trouver un vaccin qui permettrait de stopper définitivement la propagation du Sida, la vie des malades est prolongée par l'administration de médicaments essentiellement constitués de nucléosides modifiés.

Les nucléosides sont les constituants fondamentaux de l'ADN et de l'ARN. A ce titre, ils représentent un des développements majeurs dans le domaine de la chimie fine en raison de leurs implications dans de nombreux processus biologiques comme par exemple la synthèse de protéine ou la transmission de l'information génétique. A ce jour, de nombreuses équipes de chercheurs ont synthétisé des analogues de nucléosides à visées thérapeutiques mais on ne connaît que très peu de molécules actives. De plus, il peut apparaître des phénomènes de résistances virales liés à la mutation des virus ciblés. Il est donc toujours nécessaire de synthétiser de nouvelles molécules et de tester leurs activités et leurs toxicités.

Au cours de ce travail, nous nous proposons de synthétiser des analogues de dinucléosides reliés par une chaîne carbonée insaturée. Cette structure, différente des liaisons phosphodiester classiques pourrait présenter des propriétés biologiquement intéressantes. Par ailleurs dans le but d'augmenter l'activité de nucléosides thérapeutiquement actifs, nous présentons également la synthèse d'analogues du D4T et de l'AZT (actif contre le virus du HIV) portant une chaîne carbonée entre la base et la partie glucidique. Cette structure pourrait, augmenter la flexibilité de la molécule et permettre un enroulement dans le petit sillon de l'ADN.

1^{ÈRE} PARTIE

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE- OBJET DU TRAVAIL

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE-

OBJET DU TRAVAIL

INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous proposons de décrire du point de vue de leur structure et de leur activité biologique, les nucléosides et les oligonucléotides et de présenter quelques nucléosides modifiés connus pour leur activité thérapeutique.

I.1. Les nucléosides et oligonucléotides : définition, structure

Les nucléosides sont des molécules d'origine naturelle, constituants de base des acides nucléiques (ADN et ARN), qui jouent un rôle fondamental dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes. Ces acides nucléiques renferment, en effet, dans la séquence de leurs nucléotides, le patrimoine héréditaire de chaque individu et le code génétique permettant à chaque cellule, de reproduire deux cellules filles en tous points identiques, aux modèles parentaux.

Du point de vue expérimental, les nucléosides résultent de l'union d'une base azotée (purique ou pyrimidique) reliée par une liaison carbone-azote à une partie glucidique : le ribose pour l'ARN ou le désoxyribose pour l'ADN (schéma 1.1).

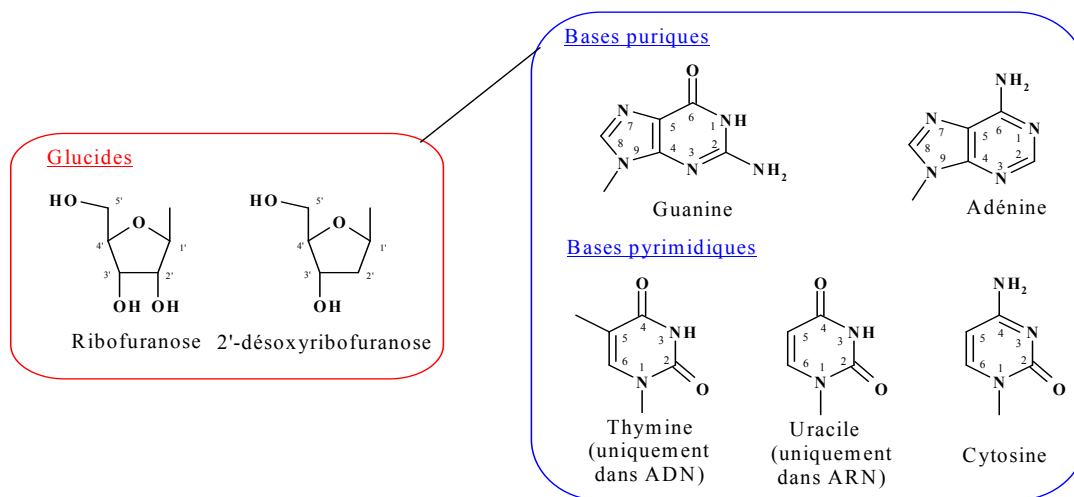


Schéma 1.1 : Structure générale d'un nucléoside

Les nucléotides résultent de la phosphorylation des nucléosides. La liaison entre les différents nucléosides est assurée par de l'acide phosphorique qui estérifie les fonctions alcool en position 3' et 5' du sucre. On appelle alors nucléotide chaque motif complet, comportant un groupe phosphate, un sucre et une base azotée (schéma 1.2).

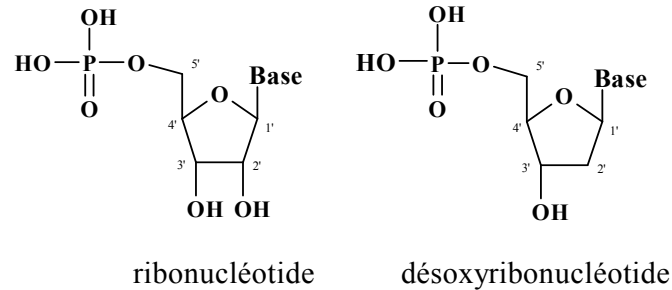


Schéma 1.2 : Ribo- et désoxyribonucléotide

Les polynucléotides ou les oligonucléotides sont des macromolécules constituées par l'enchaînement de plusieurs nucléotides reliés entre eux par une liaison 3',5'-phosphodiester. Un seul groupement phosphoryle réunit les deux nucléotides contigus en estérifiant d'une part l'hydroxyle en position 3' d'un premier nucléotide et d'autre part l'hydroxyle en position 5' de l'autre nucléotide (schéma 1.3).

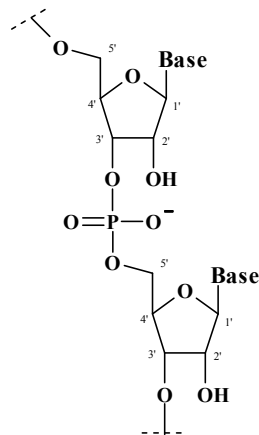


Schéma 1.3 : Schéma d'oligonucléotide

I.2. Structure et fonction de l'ADN et de l'ARN

La structure de l'ADN a été élucidée pour la première fois en 1953 par J.D. Watson et F.H.C. Crick.¹ Ils ont montré que l'ADN est un haut polymère linéaire formé par deux chaînes de polynucléotides, enroulées en spirales autour d'un axe imaginaire pour former une double hélice, reliée par des liaisons hydrogène (schéma 1.4).

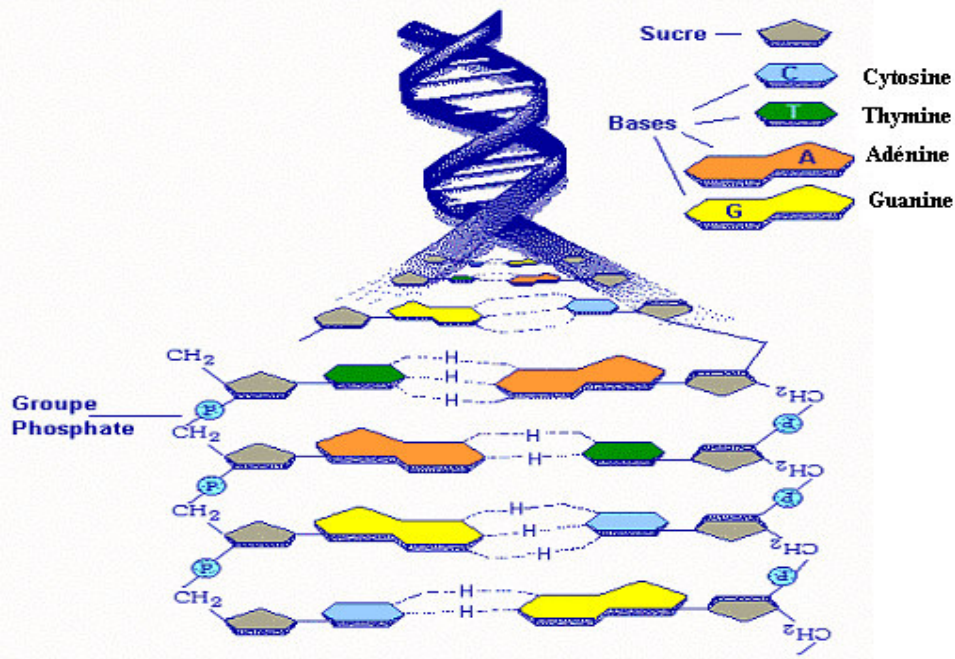


Schéma 1.4 : Structure de l'ADN

Les deux squelettes pentose-phosphate se trouvent sur les bordures extérieures de l'hélice, alors que les bases azotées se font face à l'intérieur et s'apparient par des liaisons hydrogène qui maintiennent ensemble les deux brins. Dans cette double hélice, l'adénine s'associe toujours à la thymine et la guanine à la cytosine (schéma 1.5).

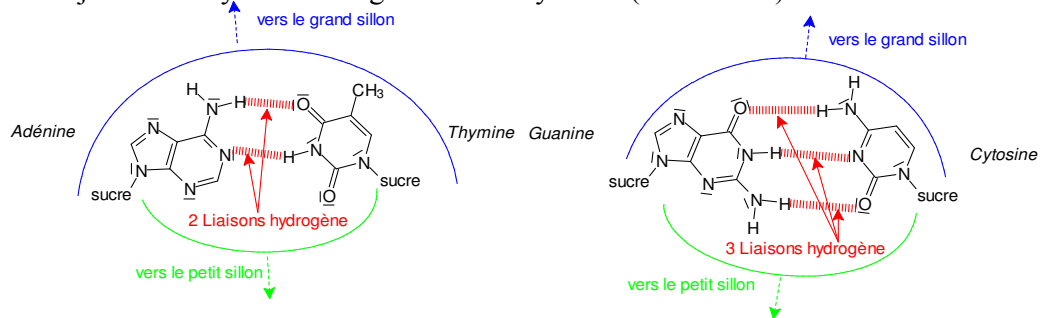


Schéma 1.5 : Appariement des bases par liaisons hydrogène

¹ a) J.D. Watson, F.H.C Crick, *Nature*, **171**, 737, (1953) ; *id.* , 1953, **171**, 964.

b) F.H.C. Crick, J.D. Watson, *Proc. Roy. Soc. (A)* , 1954, **223**, 80.

Il existe 3 structures classiques des doubles brins de l'ADN, qui sont sous la forme A (rarement observée avec l'ADN, mais existe souvent avec l'ARN), B (est la forme biologiquement la plus courante) et Z (zig-zag, observée quelque fois). Les formes A et B sont composées d'hélices droites et diffèrent légèrement par le diamètre de leur hélice, tandis que la forme Z est composée d'hélices gauches (schéma 1.6).

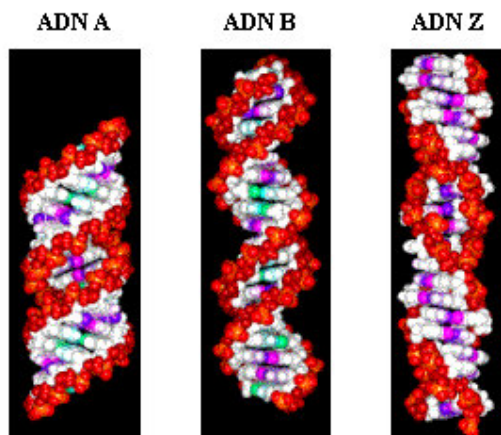


Schéma 1.6 : Les différentes formes de l'ADN

Vue de profil, la double hélice de la forme B présente deux sillons en spirale à peu près également creusés mais plus ou moins large, respectivement pour le grand et le petit sillon. Le fond du grand sillon contient un grand nombre d'atomes d'azote et d'oxygène qui appartiennent au sommet de la paire de bases et qui se projettent vers l'intérieur, à partir de leurs squelettes sucre-phosphate respectif. Le fond du petit sillon est rempli d'atomes d'azote et d'oxygène des paires de bases et qui se projettent vers l'extérieur de leur squelette.

Ces arrangements sont les seuls possibles car l'appariement de deux purines occuperait un volume trop grand pour permettre une hélice régulière alors que deux pyrimidines s'inscriraient dans un volume trop petit. L'exactitude de cette règle d'appariement entraîne une complémentarité entre les séquences de bases de deux chaînes associées. Par exemple, si la séquence 5'-ATGTC-3' existe sur l'une des chaînes, l'autre chaîne devra porter obligatoirement la séquence 3'-TACAG-5'. La formation des paires de bases AT et GC a pour conséquence d'orienter de façon opposée les deux chaînes polynucléotidiques (brins antiparallèles). Les acides nucléiques ADN ou ARN fournissent le scénario de tous les événements qui se produisent dans une cellule en étant les dépositaires moléculaires de l'information génétique. La structure de chaque protéine, et donc de chaque constituant cellulaire, est la résultante d'une information programmée dans la séquence

nucléotidique des acides nucléiques cellulaires. La séquence en acides aminés de chaque protéine et la séquence nucléotidique de chaque molécule d'ARN dans une cellule sont déterminées par celle de l'ADN cellulaire. L'information nécessaire à la synthèse d'une protéine ou de l'ARN se trouve dans les séquences nucléotidiques correspondantes de l'ADN. Un segment d'ADN qui contient l'information nécessaire pour la synthèse d'un produit biologique fonctionnel est appelé : gène. Afin de propager cette information génétique dans toutes les cellules, la nature permet la réplication de la molécule d'ADN. La réplication de l'ADN consiste en la copie de la totalité de l'information contenue dans le génome d'un organisme vivant. Ce processus se déroule selon un mode semi-conservatif, chacun des brins de l'ADN servant de modèle pour la copie du brin complémentaire (schéma 1.7).

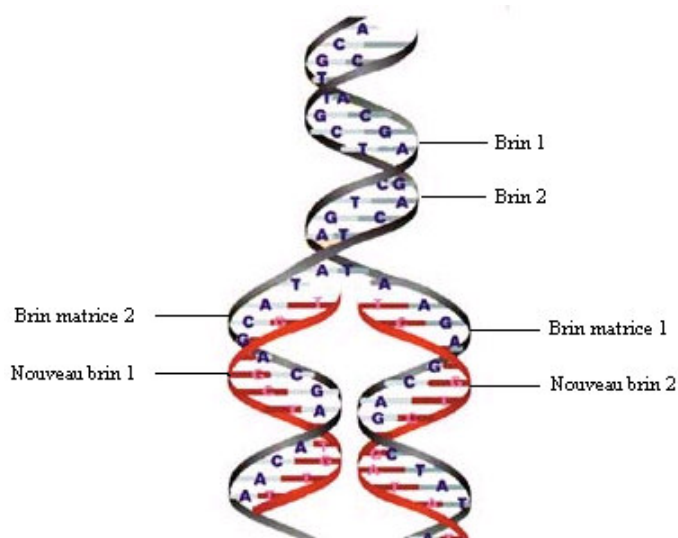


Schéma 1.7 : Réplication de l'ADN

Le processus de réplication démarre en un point fixe, appelé origine de réplication. La séquence de l'ADN, au niveau de l'origine, est capable d'induire des auto-appariements qui sont reconnus par des protéines chargées d'initier la réplication. Une fois l'origine de la réplication reconnue, le processus suppose une séparation des deux brins par la rupture des liaisons hydrogène entre les bases (G/C et A/T). L'élongation est assurée dans les cellules par des enzymes appelées ADN polymérases. Ce sont des chaînes polypeptidiques qui sont chargées d'effectuer une attaque nucléophile par le groupement 3'-hydroxyle d'un nucléotide situé à l'extrémité 3' d'un brin en développement, sur le phosphore 5'- α d'un désoxynucléoside 5'-triphosphate nouveau comme représenté sur le schéma 1.8. Du pyrophosphate inorganique est libéré au cours de la réaction.

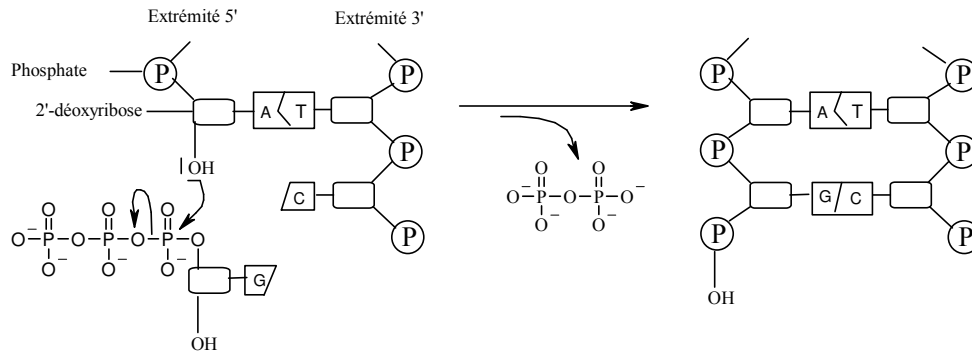


Schéma 1.8 : Elongation d'une chaîne d'ADN en cours de réplication²

La réaction de polymérisation est guidée par un brin d'ADN modèle selon les règles d'appariement des bases par paire : lorsqu'une guanine est présente dans cette matrice modèle, une cytosine est ajoutée au nouveau brin et ainsi de suite. Une amorce est aussi indispensable, il s'agit d'un segment de brin nouveau (complémentaire du modèle) possédant un groupement 3'-hydroxyle auquel peuvent être ajoutés des nucléotides. Cette réplication a lieu exclusivement dans le sens 5'→3' avec les nucléosides triphosphates comme source de monomères.

L'expression de l'information génétique contenue dans un segment d'ADN passe toujours par la formation d'une molécule d'ARN (ARN messenger). Au cours d'un phénomène appelé transcription, un système enzymatique (l'ARN polymérase) convertit l'information génétique d'un segment d'ADN en un brin d'ARN dont la séquence est complémentaire de celle d'un des brins de l'ADN.

I.3. Virus et rétrovirus : généralités

Les virus sont les organismes les plus simples du monde vivant. Ils ne possèdent pas le matériel métabolique servant à la synthèse protéique et à la production d'énergie nécessaire à leur reproduction. Pour se reproduire, les virus doivent obligatoirement parasiter une cellule hôte. Les rétrovirus dont l'information génétique n'est contenue que dans l'ARN et non dans de l'ADN, sont responsables de maladies graves telles que le SIDA ou certains cancers. Certains virus dont le génome est un ARN, présents dans les tissus animaux, contiennent à l'intérieur de la particule virale, une enzyme polymérase particulière appelée transcriptase inverse. Lors d'une infection, le génome viral constitué d'un ARN simple brin (qui contient

² A.L. Lehninger, D.L. Nelson, M.M. Cox, *Principes de biochimie*, Ed : Médecine-Sciences, Flammarion, 2^{ème} édition, 1994, 336.

environ 10000 nucléotides) et la transcriptase inverse pénètrent dans la cellule-hôte. La transcriptase inverse catalyse la synthèse d'un brin d'ADN complémentaire de l'ARN viral. Le même enzyme dégrade le brin d'ARN de l'hybride ARN-ADN ainsi formé et le remplace par l'ADN complémentaire. La double hélice d'ADN qui en résulte est souvent incorporée dans le génome de la cellule-hôte. Dans certaines conditions, un tel génome viral intégré (et dormant) devient activé et est transcrit pour donner naissance à de nouveaux virus.

Les rétrovirus ont joué un rôle important dans l'évolution de la compréhension moléculaire des mécanismes du cancer. La plupart des rétrovirus ne tuent pas leur cellule-hôte, ils restent intégrés dans l'ADN cellulaire et sont répliqués avec lui. Certains rétrovirus possèdent cependant, un gène additionnel (oncogène) qui conduit la cellule à devenir cancéreuse (c'est-à-dire à croître de façon anormale), ces virus sont appelés virus tumorigènes à ARN.

Une possibilité pour bloquer l'expression de l'ARN consiste à utiliser des oligodésoxy-nucléotides antisens. Au cours de la transcription, seul l'un des brins d'ADN, le *brin matrice*, sert de matrice pour la synthèse d'une molécule d'ARN complémentaire. Par conséquent, la séquence de base de l'ARN simple-brin ainsi transcrit est pratiquement identique (à l'exception de l'uracile qui remplace la thymine) à l'autre brin d'ADN, communément appelé *brin sens*. Tout oligonucléotide complémentaire dans la séquence d'un ARNm (donc pratiquement identique au brin matrice) peut être ainsi considéré comme une *séquence antisens*. La liaison d'une séquence antisens à une séquence ARNm correspondante est supposée interférer avec la traduction et, ainsi inhiber la synthèse du polypeptide. On sait que les ARN antisens permettent de contrôler l'expression de gènes dans certaines plantes et cellules animales comme dans certains micro-organismes. On peut créer des oligonucléotides synthétiques de séquence complémentaires à un ARNm spécifique, lorsqu'ils sont transférés dans les cellules, ces oligonucléotides ont un effet inhibiteur sur l'expression du gène correspondant. C'est sur cette base que s'est développé le concept de la thérapie antisens. On pourrait inhiber sélectivement l'expression non désirée du gène spécifique dans des tissus malades en utilisant une séquence antisens spécifique de gène artificielle. Différents types de séquences peuvent être utilisées : des oligodésoxy-nucléotides antisens, des gènes antisens, des ribozymes...

Le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), est un rétrovirus. Le HIV possède un ARN génomique contenant les gènes habituels des rétrovirus en même temps que plusieurs gènes inhabituels. Chez ce virus, le gène contenant le code des protéines de l'enveloppe virale subit (en même

temps que le reste du génome) des mutations à une vitesse très rapide, ce qui complique le développement d'un vaccin efficace.

La transcriptase inverse du HIV est environ 10 fois moins exacte pour la transcription de l'information que les autres transcriptases inverses connues, ce qui suffit à expliquer le taux de mutation élevé observé chez ce virus. Il se produit en général une ou plusieurs erreurs à chaque réplication du génome viral, de telle sorte que deux molécules d'ARN viral ne sont pratiquement jamais identiques. La transcriptase inverse est la cible des médicaments les plus utilisés pour traiter les malades infectés par le HIV (schéma 1.9).

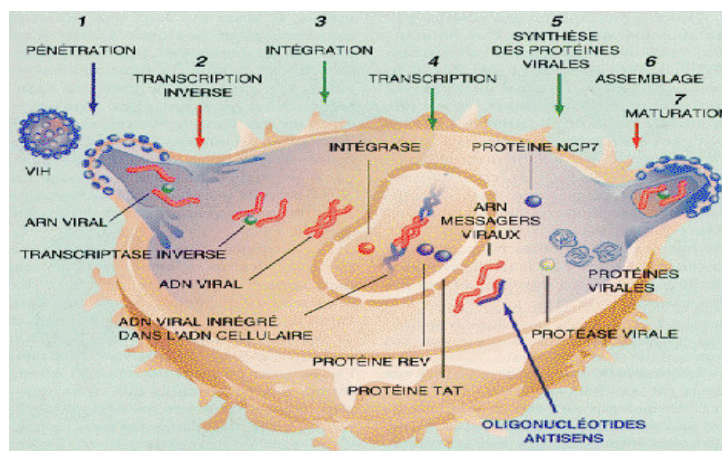


Schéma 1.9 : Cycle de réplication d'un rétrovirus, le HIV

Plusieurs possibilités ont été développées pour éradiquer cette maladie : un blocage de l'infection par le VIH-1, une inhibition au niveau de l'ARN avec des ARN antisens, une inhibition au niveau protéique, par exemple, par création d'anticorps intracellulaires. Une autre possibilité est envisagée : au cours de l'étape de transcription, il est possible de fixer à une extrémité 3' un nucléoside modifié, ne contenant pas de fonction hydroxyle en position 3'. La transcription est alors interrompue car la transcriptase inverse ne pourra pas continuer la chaîne nucléotidique puisque le groupement hydroxyle en position 3' ne sera pas présent. Cette dernière possibilité est d'ailleurs l'une des plus employées dans le traitement du SIDA, elle est souvent associée à d'autres techniques, notamment au sein de la trithérapie qui s'est développée récemment dans laquelle deux nucléosides modifiés sont associés à une antiprotéase.

I.4. Analogues de nucléosides et d'oligonucléotides à visées thérapeutiques

Une maladie peut être causée par de nombreux facteurs : par exemple, une bactérie peut provoquer une infection, on la traite alors par des antibiotiques. D'autres maladies sont plus difficiles à traiter comme les maladies génétiques ou certaines maladies d'origine virales, pour lesquelles un segment de l'ADN est modifié ou ajouté et s'exprime alors en modifiant le fonctionnement normal de la cellule.

La régulation de l'expression des gènes, notamment de ceux responsables d'une maladie, peut être effectuée au moyen d'oligonucléotides spécifiques³. Cette régulation est déjà effective de manière naturelle au sein de chaque cellule lors de la production de telle ou telle protéine. Le même type d'approche est particulièrement adapté au traitement des cancers, des maladies infectieuses et de certaines maladies immunologiques. Le traitement consiste à supprimer l'expression d'un gène spécifique à l'origine des cellules cancéreuses, de l'infection, de l'allergie, de l'inflammation, etc., sans interférer avec les fonctions cellulaires normales. On peut ainsi chercher à inhiber sélectivement l'expression d'un gène viral particulier nécessaire à la réplication du virus ou d'un oncogène activé de façon inappropriée. De plus, l'inhibition ciblée d'un gène peut offrir la possibilité de traiter certaines maladies héréditaires dominantes. La thérapie par inhibition sélective de l'expression d'un gène est techniquement possible à trois niveaux :

*i la thérapie antisens*⁴ : un oligonucléotide spécifique du gène ou de l'ARN se lie à l'ARN. Dans certains cas, l'agent de liaison peut être un ribozyme, molécule d'ARN catalytique, spécifiquement conçu pour couper l'ARN transcrit.

ii la thérapie triple hélice : elle repose sur l'addition d'un oligonucléotide pour former une triple hélice au niveau de l'ADN double-brin du gène afin d'inhiber la transcription du gène.

iii l'utilisation d'anticorps intracellulaires (qui peuvent être dirigés contre des sites spécifiques dans les cellules, afin de se lier à une protéine) ou d'oligonucléotides aptamères (qui peuvent se lier spécifiquement à un polypeptide sélectionné).

Nous nous sommes intéressés plus précisément au deuxième type d'action. Des oligonucléotides peuvent être conçus pour se fixer sur une double hélice d'ADN. Une telle approche est nécessaire si l'on veut, par exemple, moduler la transcription d'un gène en se

³ a) H. Schreier, *Pharm. Act. Helv.*, 1994, **68**, 145.

b) K.-Y. Jen; A.M. Gewirtz, *Stem Cells*, 2000, **18**, 307.

⁴ M. Kumar; G. G. Carmichael, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1998, **62**, 4, 1415.

fixant sur son promoteur. La formation d'une triple hélice s'effectue par fixation d'un troisième brin oligodésoxyribonucléotidique dans le grand sillon de l'ADN. Cette fixation est rendu possible par des liaisons hydrogène de Hoogsteen (schémas : 1.10, 1.11, 1.12 et 1.13). On voit sur ces schémas, que seules les bases puriques Guanine et Cytosine sont capables de former, en plus d'une liaison de Watson-Crick, des liaisons hydrogène de Hoogsteen. La formation des liaisons hydrogène de Hoogsteen est possible de par le fait que sur les purines, il existe des sites pouvant se lier par liaison hydrogène autres que ceux déjà occupés par les liaisons hydrogène de Watson-Crick. En effet sur la guanine, un des doublets de l'oxygène du carbonyle en position 6 et le doublet de l'azote en position 7 sont disponibles pour de nouvelles liaisons hydrogène, de même que le doublet de l'azote en position 7 et qu'un des atomes d'hydrogène de la fonction amine en position 6. Il est ainsi possible qu'une base vienne se lier à ces purines permettant de former le triplex, de la manière suivante : une thymine peut se lier à l'adénine d'une paire adénine-thymine, une guanine peut se lier à une paire guanine-cytosine, une cytosine protonée sur l'azote en position 3 en milieu acide peut se lier à cette même paire et une adénine peut se lier à une paire adénine-thymine. Il est à noter que dans les trois premiers cas, deux possibilités de positionnement de la base supplémentaire sont envisageables, le sucre se trouvera alors d'un côté ou de l'autre. Cette structure a été clairement caractérisée par RMN par M.J.P. van Dongen et coll.⁵

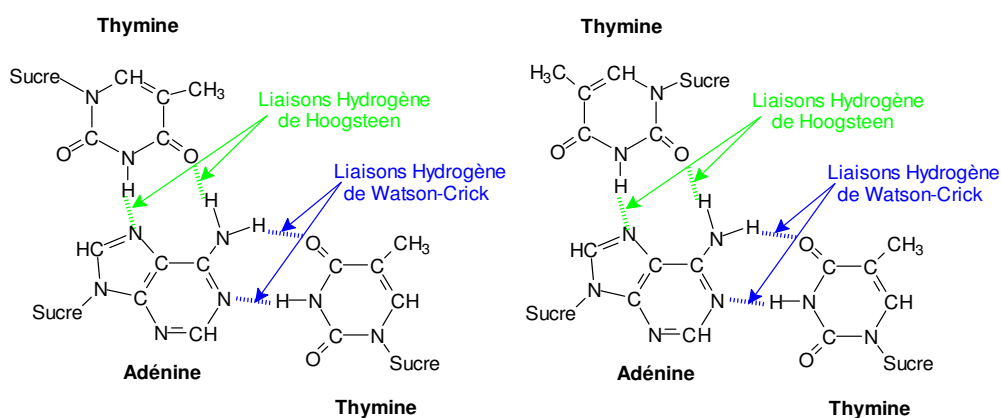


Schéma 1.10 : Liaisons hydrogène Thymine-Adénine-Thymine

⁵ M.J.P. van Dongen; H.A. Heus; S.S. Wymenga; G.A. van der Marel; J.H. van Boom; C. W. Hilbers, *Biochemistry*, 1996, **35**(6), 1733.

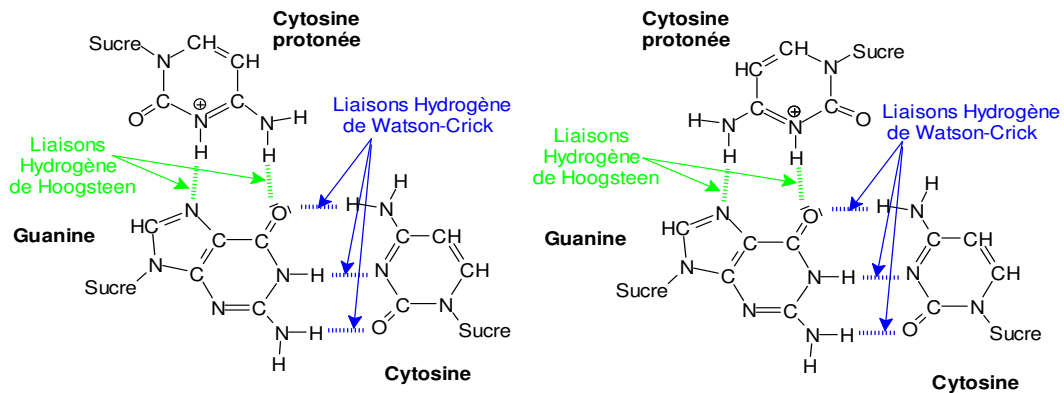


Schéma 1.11 : Liaisons hydrogène Cytosine protonée-Guanine-Cytosine

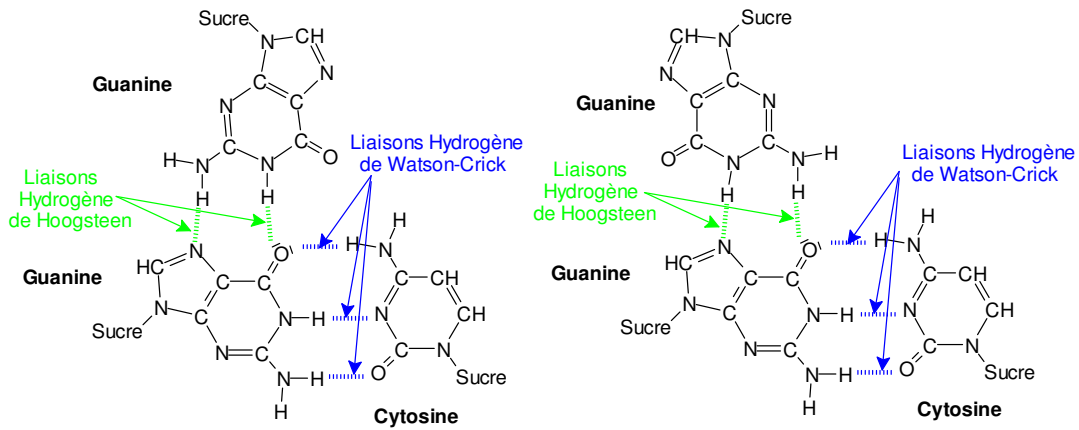


Schéma 1.12 : Liaisons Hydrogène Guanine-Guanine-Cytosine

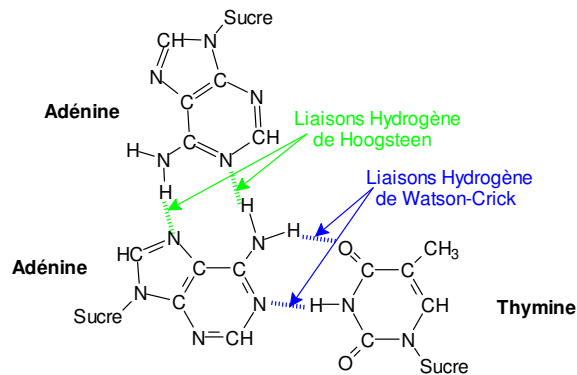


Schéma 1.13 : Liaisons Hydrogène Adénine-Adénine-Thymine

Le second brin d'ADN sur lequel s'hybride le troisième brin doit donc être, en règle générale, formé uniquement de purines. Il y a peu de séquences naturelles homopuriques assez longues sur l'ADN chromosomique pour former des triples hélices stables, ce qui rend cette stratégie assez difficile à mettre en œuvre. Néanmoins, des séquences homopuriques ont été identifiées chez certains virus, dont le virus HIV, ce qui rend la stratégie triple hélice attractive pour le développement de produits antiviraux à forte sélectivité d'action.

Ces oligonucléotides peuvent être acheminés à l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire par exemple, de liposomes, vésicules dont la paroi est formée d'une ou plusieurs bicouches le plus souvent de nature phospholipidique et renfermant un espace interne aqueux. Une fois à l'intérieur de la cellule, les oligonucléotides peuvent alors migrer rapidement vers le noyau de la cellule (schéma 1.14) où ils pourront alors se lier au segment d'ADN cible, en formant une triple hélice, inhibant ou tout du moins gênant l'expression du gène indésirable.^{6,7}

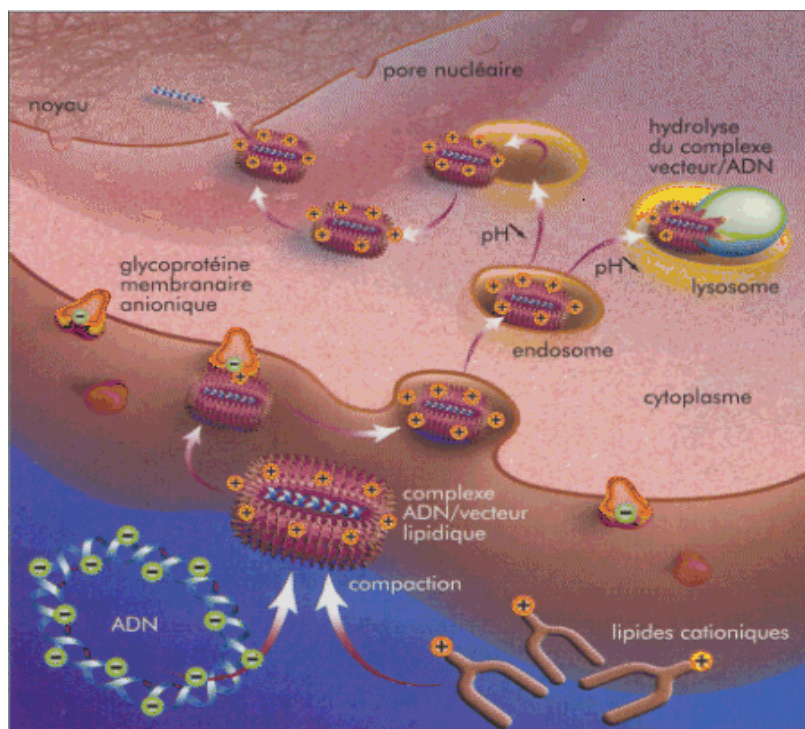


Schéma 1.13 : Introduction d'un vecteur synthétique dans une cellule⁸

Cependant, à l'intérieur de la cellule, ces oligonucléotides sont exposés à l'attaque de nucléases, et la demi-vie des oligonucléotides conventionnels possédant des liaisons phosphodiester est habituellement d'environ 20 minutes. Il est donc nécessaire de modifier chimiquement les extrémités 3' et 5' des oligonucléotides, afin de les protéger contre l'attaque des nucléases, enzymes qui catalysent l'hydrolyse des acides nucléiques, en rompant les chaînes de nucléotides en plus petites unités. Une possibilité réside dans l'incorporation de liaisons phosphorothioates. L'application de cette technique présente cependant des

⁶ a) M. Grigoriev; D. Praseuth; A.-L. Guieysse; P. Robin; N.T. Thuong; C. Hélène; A. Harel-Bellan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 3501.

b) D. Praseuth; A.L. Guieysse; C. Hélène, *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1999, **1489**, 181.

⁷ C.V. Catapano; E.M. McGuffie; D. Pacheco; G. M. R. Carbone, *Biochemistry*, 2000 **39** (17), 5126.

⁸ www.ac-orleans-tours.fr

limitations, la principale est que pour établir des liaisons hydrogène de Hoogsteen, les séquences cibles doivent être complètement constituées de purines sur l'un des brins. Les premières tentatives visant à résoudre ce problème reposent sur le remplacement des groupes phosphates par différents groupes chimiques, qui permettent aux oligonucléotides, formant des triplex, de « sauter » d'un brin de la double hélice d'ADN lié à l'autre^{9, 10}.

I.5. Exemples d'analogues de nucléosides et d'oligonucléotides, thérapeutiquement actifs

I.5.1. Analogues de nucléosides à sucre modifié

On dispose d'une quantité relativement modeste de drogues antivirales, des analogues nucléosidiques pour la plupart, c'est-à-dire des nucléosides modifiés qui interfèrent avec la synthèse d'acides nucléiques viraux par l'ADN polymérase ou la transcriptase inverse. Il ne s'agit pas de virucides, mais de virostatiques, à la toxicité non négligeable et dont l'activité peut se heurter à des résistances virales. Ainsi par exemple dans le cas des rétrovirus (VIH), la 3'-azido-3'-désoxythymidine¹¹ (AZT) agit en bloquant l'action de la transcriptase inverse lors de la synthèse du brin d'ADN à partir de l'ADN viral. L'AZT, incorporé dans le brin d'ADN en cours d'élongation¹² empêche, du fait de l'absence de groupement hydroxyle en position 3', la fixation de tout nucléotide sur cette position. D'autres antirétroviraux possèdent un mode d'action identique. Seulement, même si ces médicaments ont une affinité supérieure pour la transcriptase inverse, ils ne sont pas totalement sélectifs et peuvent inhiber des enzymes cellulaires provoquant d'importants effets secondaires.

Il existe de nombreux autres analogues possédant une activité antivirale comme l'acyclovir¹³, antiviral actif vis-à-vis du virus de l'herpès, qui agit soit en inhibant l'ADN

⁹ T. Strachan; A.P. Read, *Génétique moléculaire humaine*, Ed : Médecine-science, Flammarion, Paris, 1998, 565.

¹⁰ a) H. Seliger; A. Fröhlich; M. Montenarh; J.F. Ramalho Ortigao; H. Rösch, *Nucleosides & Nucleotides*, 1991, **10**, (1-3), 469.

b) S. McCurdy; C. Moulds; B. Froehler, *Nucleosides & Nucleotides*, 1991, **10** (1-3), 287.

c) B. C. Froehler; T. Terhorst; J.-P. Shaw; S. N. Mc Curdy, *Biochemistry*, 1992, **31** (6), 1603.

¹¹ a) S. Czerneki; J. M. Valery, *Synthesis*, 1991, 239.

b) H. Sugimura; K. Osumi; T. Yamazaki; T. Yamaya, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1813.

c) U. Kjaersgaard; E. B. Pedersen; C. Nielsen; A. M. El-Torgoman, *Acta. Chem. Scan.*, 1992, **46**, 1016.

d) A. El-Laghdach; Y. Diaz; S. Castillon, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 2821.

e) B. C. Chen; S. L. Quinlen; J. G. Reid, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7961.

¹² E. De Clercq, *Nucleosides & Nucleotides*, 1994, **13**, 1271.

¹³ H. J. Schaeffer; L. Beauchamp; P. De Miranda; G. Elon; D. J. Bauer; P. Collins, *Nature*, 1978, **272**, 523.

polymérase virale en occupant son site actif par compétition avec des substrats naturels, soit en s'incorporant dans la chaîne d'ADN, bloquant ainsi l'élongation.

Les modifications du sucre peuvent porter sur l'inversion, le remplacement, la suppression de groupements hydroxyles, sur le cycle lui-même par son ouverture ou la substitution d'atomes qui le constituent.

- ***Inversion de l'hydroxyle en position 2'***

L'inversion de la configuration du carbone en position 2' par rapport aux nucléotides naturels peut conférer une activité antivirale importante. Par exemple, la 9-arabinofuranosyladénine¹⁴ (Ara A) possède une grande activité anti-tumorale et antivirale vis-à-vis de certains virus de l'herpès (schéma 1.15).

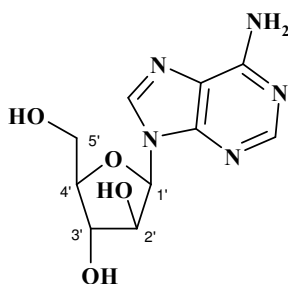


Schéma 1.15 : Ara A

- ***Remplacement de groupements hydroxyles***

Le remplacement des hydroxyles en position 2' et/ou 3' et/ou 5' a été largement étudié. Il a conduit à la synthèse de composés comme la 3'-azido-3'-désoxythymidine¹¹ (AZT), la 2'-Désoxy-2',2'-di-fluorocytidine¹⁵ (gemcitabine), la 4'-éthynyladénosine¹⁶ et la 4'-cyanoadénosine¹⁶ (schéma 1.15) qui sont de très bons agents antiviraux. En effet, ces deux dernières molécules possèdent une activité antivirale 7 à 50 fois supérieure à celle de la ribavirine, considéré comme le médicament le plus actif contre les virus Influenza A et B. Quant à la gemcitabine, elle a montré une meilleure activité que la 4'-thio-Fac (schéma 1.18) pour l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses.

¹⁴ E. J. Reist; B. R. Baker, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3274.

¹⁵ S. Miura; Y. Yoshimura; M. Endo; H. Satoh; H. Machida; T. Sasaki, *Cancer Lett.*, 1999, **144**, 177.

¹⁶ A. Matsuda; H. Hosaki; Y. Yoshimura; S. Shuto; N. Ashida; K. Konno; S. Shigeta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 1685.

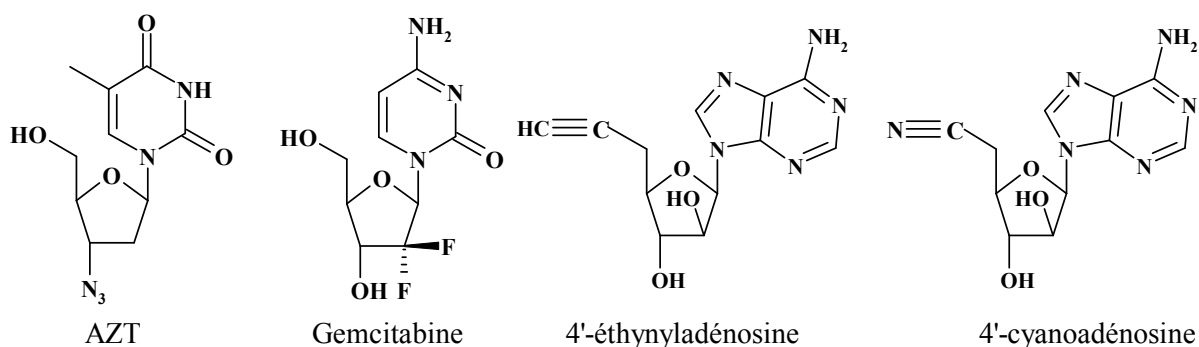


Schéma 1.16 : Exemple de nucléosides modifiés possédant une activité antivirale

- **Suppression de groupements hydroxyles**

Cette désoxygénation a également permis la préparation d'une nouvelle famille d'anti-rétroviraux tels que la DDI (2'-3'-didésoxyinosine), la DDA (2',3'-didésoxyadénosine), la DCC (2',3'-didésoxycytidine), le D4T (la 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine). Dans le cas de la DDI, du DDA et de la DDC, les fonctions alcools en position 2' et 3' sont supprimées¹⁷, comme dans le cas du D4T¹⁸, où en plus, une double liaison est introduite entre ces deux positions (schéma 1.17).

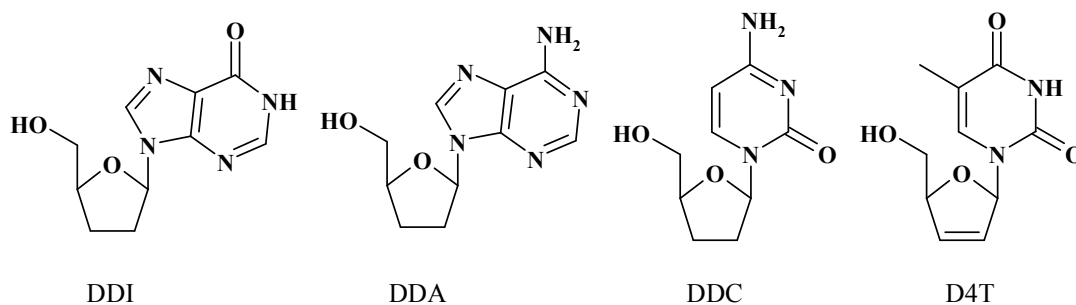


Schéma 1.17 : Exemple d'analogues de nucléosides dont les hydroxyles 2' et 3' sont supprimés

Ces différents composés sont utilisés comme anti VIH. Actuellement pour traiter le Sida, on associe deux de ces médicaments AZT+DDI, AZT+DDC, AZT+DDA, D4T+DDC ou D4T+DDA, à une antiprotéase (trithérapie), pour prévenir les graves conséquences de l'infection et retarder les phénomènes de résistance qui apparaissent après 6 mois de

¹⁷a) E. De Clercq, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini, *Nucleosides & Nucleotides*, 1989, **8** (5&6), 659.

b) D. L. J. Clive; P. L. Wickens; P. W. M. Sgarbi, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 7426.

c) Y. Diaz; A. El-Laghdach; M. I. Matheu; S. Castillon, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 1501.

¹⁸ a) T.-S. Lin, R.F. Schinazi, W.H. Prusoff, *Biochem. Pharm.*, 1987, **36** (17), 2713.

b) C. K. Chu, R.F. Shinazi, B.H. Arnold, D.L. Cannon, B. Doboszewski, V.B. Bhadti, Z. Gu, *Biochem. Pharmacol.*, 1988, **37** (19), 3543.

traitement par un seul produit. Ces résistances sont dues à des mutations du gène viral pol (pour polymérase) nécessaire à la synthèse de la transcriptase inverse¹⁹.

- **Substitution d'un atome du cycle glucidique**

La transformation du sucre peut également se traduire par la substitution d'un atome du cycle pour donner des composés possédant une grande activité antivirale. Ainsi dans la 2',3'-didésoxy-3'-thiocytidine²⁰ (3TC), le carbone en position 3' du sucre a été remplacé par un atome de soufre. Le composé obtenu possède une activité importante vis-à-vis du VIH. La 1-(2-désoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl)cytosine²¹ (4'-Thio-Fac), où le carbone en position 4' a été remplacé par un atome de soufre et le groupement hydroxyle en position 2' par un atome de fluor, présente une activité inhibitrice efficace sur la croissance des cellules cancéreuses de l'estomac et du colon. On peut également citer la Néplanocine A²², dans laquelle l'oxygène du cycle a été substitué par un atome de carbone, montrant une activité contre les virus de la variole (schéma 1.18).

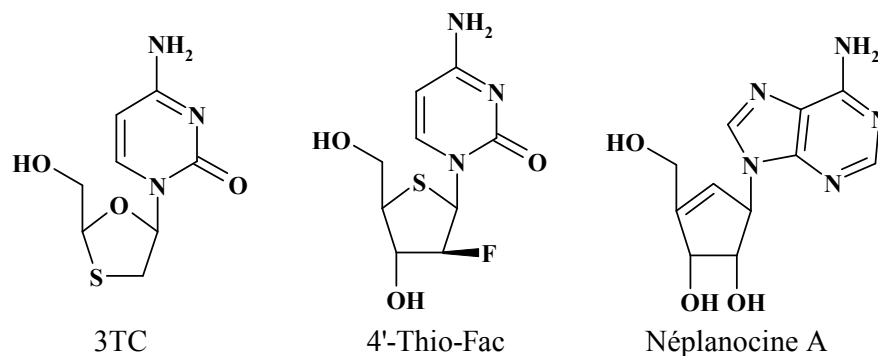


Schéma 1.18 : Exemple d'analogues à pseudo sucre

- **Nucléosides acycliques**

Depuis la découverte par Schaffer et coll. de la 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)guanine ou acyclovir¹³ (schéma 1.19), de nombreux efforts ont été réalisés dans la préparation

¹⁹a) S. Wain-Hobson; J. P. Vartanian, *La recherche*, 1992, **249**, 1469.

b) S. Saragosti; *La recherche*, 1995, **275**, 464

²⁰a) H. Soudeyins; X. J. Yao; Q. Gao; B. Belleau; J. L. Kraus; N. Nguyen-Ba; B. Spira; M. A. Wainberg, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, **35**, 1386.

b) R. J. Young; S. Shaw-Ponter; J. B. Thomson; J. A. Miller; J. G. Cummings; A. W. Pugh; P. Rider, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 2599.

²¹a) Y. Yoshimura; K. Kitano; K. Yamada; S. Satoh; M. Watanabe; S. Miura; S. Sakata; A. Matsuda; *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 3140.

b) S. Miura; Y. Yoshimura; M. Endo; H. Machida; A. Matsuda; M. Tanaka; T. Sasaki, *Cancer Lett.*, 1998, **129**, 103.

²²a) S. Yaginuma; N. Muto; M. Tsujino; Y. Sudate; M. Hatashi; M. Otani, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 359.

b) C. K. Chu; Y. H. Jin; R. O. Baker; J. Huggins, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 9.

d'acyclonucléosides. Ainsi la DHPG ou 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)guanine et la DHBG ou 9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbutyl)guanine²³, ont montré une activité inhibitrice vis à vis de la réplication des HSV (Virus de l'Herpès Simplex), VZV (Virus de Varicella Zoster) et d'autres types d'herpès tel que le CMV (Cytomégalovirus) et l'EBV (virus de Epstein-Barr).

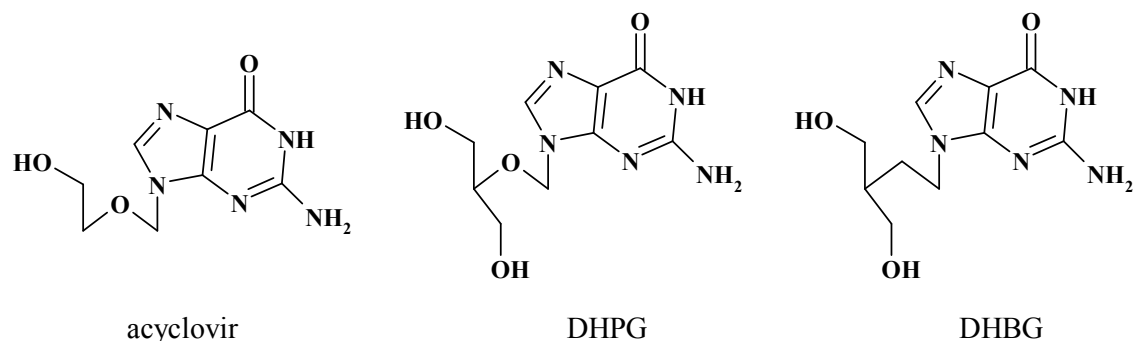


Schéma 1.19 : Acyclovir et analogues

I.5.2. Analogues de nucléosides à base modifiée

Les analogues de ce type peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui possèdent une base naturelle où des groupes fonctionnels ont été ajoutés ou supprimés et ceux résultant d'une synthèse totale de nouveaux hétérocycles.

- ***Modifications des bases naturelles***

Les analogues de nucléosides dont la base naturelle a été modifiée, les plus couramment rencontrés sont des nucléosides pyrimidiques. Par exemple, un bras bromovinyle peut être introduit en position 5 de l'uridine ou de la cytosine, on obtient ainsi la BVDU ((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine) et la BVDC ((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxycytosine) qui sont de puissants agents antiviraux utilisés dans le traitement de l'herpès²⁴. On peut également introduire un halogène comme le fluor (5-fluoro-2'-désoxyuridine) ou l'iode (5-iodo-2'-désoxyuridine) en position 5 de l'uridine et obtenir ainsi des composés antiviraux et anticancéreux²⁵ (Schéma 1.20).

²³ K. Stenberg, A. Larsson, R. Datema, *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 2134.

²⁴ N. Shimada; S. Hasegawa; T. Harada; A. Fujii; T. Takita, *J. Antibiot.*, 1987, **40**, 1788.

²⁵ E. De Clercq; J. Deschamps; P. De Somer; P.J. Barr; A.S. Jones; R.T. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1979, **76**, 2947.

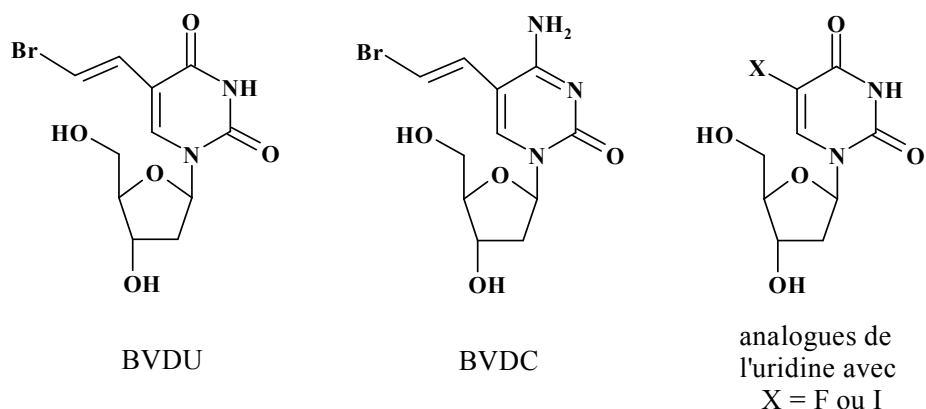


Schéma 1.20 : Analogues de la désoxyuridine à base modifiée

- **Remplacement de la base par un autre hétérocycle**

Il existe des analogues où la base est totalement modifiée, nous citerons comme exemples les dérivés de la ribavines¹² (1-(β-D-ribofuranosyl)-3-carboxamide-1,2,4-triazole) telle que la EICAR²⁶ (1-(β-D-ribofuranosyl)-3-carboxamide-5-éthynylimidazole), ou certains tricyclonucléosides²⁷ (Schéma 1.21) qui sont utilisés dans le traitement chimiothérapeutique de certains cancers.

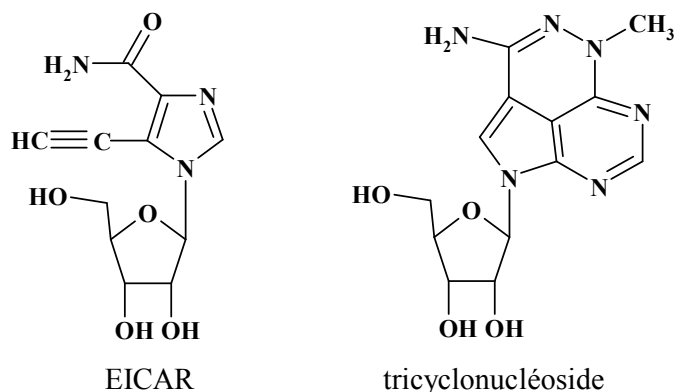


Schéma 1.21 : Exemples d'analogues de nucléosides à base synthétique

1.5.3. Analogues d'oligonucléotides

Les oligonucléotides à visées thérapeutiques sont de courtes séquences de nucléotides (10-30 nucléotides), dont la stabilité a été renforcée en remplaçant la liaison phosphodiester par des liaisons plus résistantes, leur donnant une demi-vie beaucoup plus longue.

Dans la littérature, on rencontre des séquences d'oligonucléotides permettant de bloquer l'expression d'un gène en formant une triple hélice avec l'ADN : Harel-Bellan et

²⁶ E. De Clercq; M. Cools; J. Balzarini; R. Snoeck; G. Andrei; M. Hosoya; S. Shigeta; T. Ueda; N. Minakawa; A. Matsuda, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, **35**, 679.

²⁷ K.H. Schram; L.B. Townsend, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 4757.

coll.²⁸ et Catapano et coll.²⁹ ont montré que l'utilisation de tels oligonucléotides pouvait inhiber l'expression de certains gènes. Il a de plus été montré que l'utilisation d'oligonucléotides comportant dans leur séquence un lien entre les positions 3' ou 5' des parties glucidiques pouvait être efficace pour bloquer l'expression d'un gène dont la séquence n'est pas uniquement constituée de purines sur l'un des brins : un tel oligonucléotide particulier peut se lier à l'ADN en formant une triple hélice, le troisième brin « sautant » d'un brin à l'autre lorsqu'une base pyrimidique est rencontrée. Ainsi H. Seliger et coll.^{10a} ont montré que ce type de composé avait une durée de vie supérieure à celle des oligonucléotides classiques et étaient donc plus résistants aux nucléases. McCurdy et coll.^{10b} ont proposé un lien différent entre les positions 3' : un éther de *para*-xylène est fixé entre les positions 3' de deux nucléotides (Schéma 1.22). Ces composés ont montré qu'ils se fixaient bien sur l'ADN cible par triple hélice.

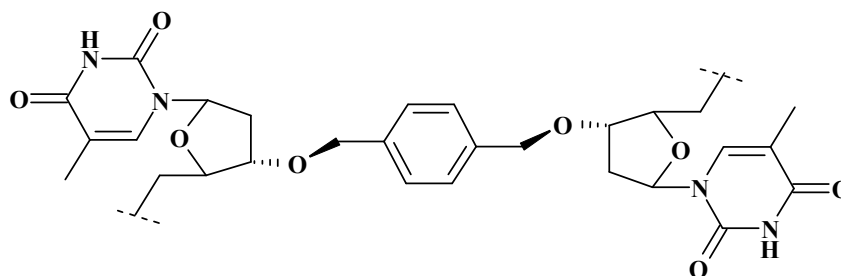


Schéma 1.22 : Liaison éther de *para*-xylène entre les positions 3' de deux nucléotides

OBJET DU TRAVAIL

Dans le cadre du programme de synthèse de dinucléosides et de nucléosides modifiés du laboratoire, nous nous proposons, dans une première partie, de synthétiser des dinucléosides reliés par une chaîne but-2-ène entre les positions 3', 5' et 3'-5' à partir d'analogues de la thymidine comportant une fonction allyle.

Dans une deuxième partie, nous présentons la synthèse d'une famille d'analogues du D4T et de l'AZT, portant un bras espaceur entre la base et la partie glucidique.

L'activité antivirale de certains de ces composés a été évaluée par des tests biologiques sur le VIH 1 à l'institut de virologie de l'INSERM de Strasbourg (Docteur A. M. Aubertin).

²⁸ M. Grigoriev; D. Praseuth; A.L. Guieysse; P. Robin; N.T. Thuong; C. Hélène; A. Haerl-Bellan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 3501.

²⁹ C.V. Catapano; E.M. McGuffie; D. Pacheco; G. M.R. Carbone, *Biochemistry*, 2000, **39**, 5126.

2^{ÈME} PARTIE

UTILISATION DE LA RÉACTION DE MÉTATHÈSE DES OLEFINES POUR LA SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE DINUCLÉOTIDES

UTILISATION DE LA RÉACTION DE MÉTATHÈSE DES OLEFINES POUR LA SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE DINUCLÉOTIDES

INTRODUCTION

I.1. Les oligonucléotides comportant un pont inverseur

L'une des applications de la thérapie génique est, entre autre, la modification ou l'inhibition de l'expression de certains gènes à l'origine de maladies ou du dysfonctionnement des cellules.

Une première alternative est possible, par la fixation d'un oligonucléotide antisens sur un autre oligonucléotide utilisant les liaisons hydrogène de Watson et Crick. Un oligonucléotide antisens, portant une séquence complémentaire de l'ARN messager venant d'être transcrit de l'ADN viral, peut bloquer la traduction dans sa protéine correspondante³⁰ (schéma 2.1). Cet effet peut être obtenu avec un oligonucléotide antisens se fixant au niveau de la coiffe de l'ARN messager. Alternativement, des antisens se fixant sur un site d'épissage peuvent bloquer la maturation de l'ARN prémessager en ARN épissé. Enfin, sur le message épissé, la séquence cible peut être, outre la coiffe, le codon AUG (séquence : Adénine-Uracile-Guanine, situé en aval de la coiffe et initiateur de la traduction) ou n'importe quel élément de séquence.

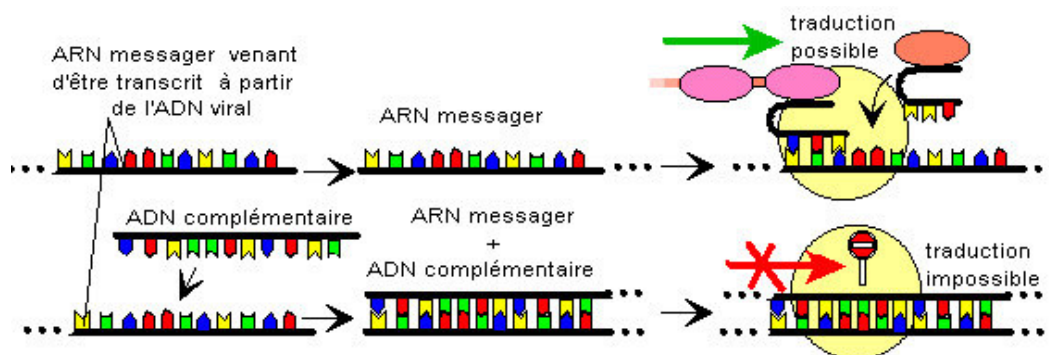


Schéma 2.1 : Thérapie antisens³¹

³⁰ a) K. -Y. Jen; A. M. Gewirtz, *Stem Cells*, 2000, **18**, 307.

b) A. J. Baertschi; *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1994, **101**, R15.

³¹ www. ac.strasbourg.fr

Une autre alternative récemment développée est la complexation de la double hélice d'ADN par une séquence d'oligonucléotides venant s'intercaler dans le grand sillon de la double hélice et se liant aux bases puriques par des liaisons hydrogène de Hoogsteen. Ce système adopterait alors une structure en triple hélice, et ne permettrait plus d'ouvrir la molécule d'ADN pour la transcription de celle-ci en ARN (Schéma 2.2). La triple hélice modifierait ainsi l'accessibilité du gène vis-à-vis de diverses enzymes telles que les polymérases ou les nucléases. Il peut aussi conduire à une coupure de la double hélice lorsque le troisième brin est substitué par un EDTA-Fe³².

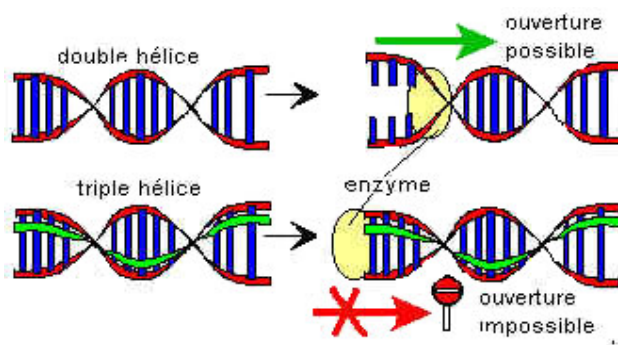


Schéma 2.2 : Thérapie triple hélice³¹

Cependant les oligonucléotides classiques traversent avec difficulté les membranes cellulaires, car ce sont des polyanions hydrophiles du fait de leurs liaisons internucléosidiques phosphodiester. De plus ces oligonucléotides sont rapidement dégradés *in vivo* par des exonucléases, enzymes qui dégradent les oligonucléotides de l'extrémité 3' vers l'extrémité 5'. Enfin, ils sont rapidement éliminés de la circulation par filtration rénale. C'est pourquoi, afin d'augmenter la résistance de ces liaisons vis-à-vis de ces enzymes, des modifications de la liaison internucléosidique phosphodiester ont été réalisées, par exemple, en remplaçant l'atome d'oxygène portant la charge négative par un atome de soufre³³, pour mener à des phosphorothionates, ou encore en substituant des atomes d'oxygène par un atome de sélénium et d'hydrogène, pour donner des diesters de H-phosphosélénates³⁴ (schéma 2.3).

³² H. E. Moser ; P.B. Dervan, *Science*, 1987, **238**, 645.

³³ V. T. Ravikumar; D. C. Capaldi; W. F. Lima; E. Lesnik; B. Turney; D. L. Colle, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 4673.

³⁴ M. Bollmark; M. Kullberg; J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **43**, 515.

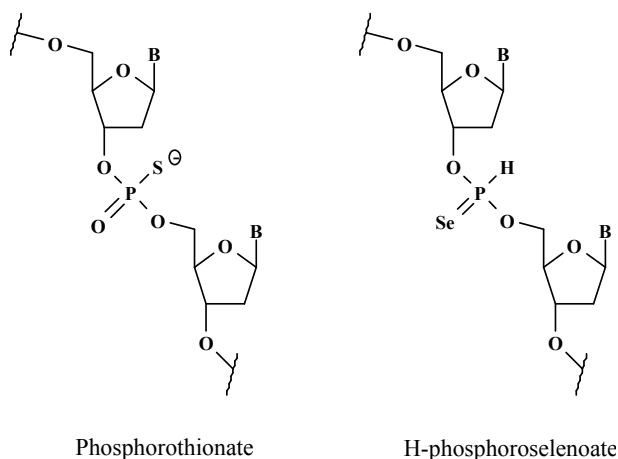


Schéma 2.3 : Exemples d'oligonucléosides modifiés par un thionate ou un selénoate au niveau de la jonction 3',5'

Des modifications plus importantes des liaisons internucléosidiques ont été proposées par de nombreux auteurs : les acides nucléiques polyamides (PNA) constituent certainement la classe la plus étudiée, où le sucre peut être complètement éliminé ou alors lié au sucre suivant par une liaison amide³⁵ (schéma 2.4).

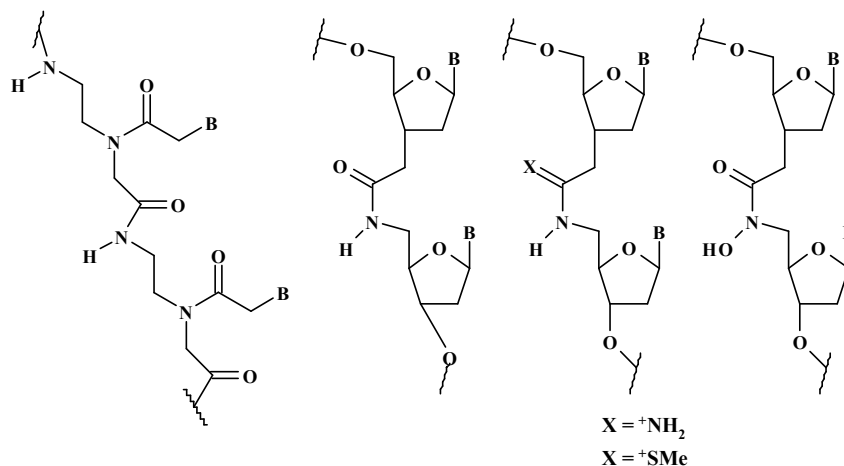


Schéma 2.4 : Acides nucléiques polyamides (PNA)

La liaison internucléosidique a également été remplacée par l'emploi d'un groupe carbazole³⁶, de chaînes comportant une cétone α -insaturée³⁷, d'une chaîne carbonée acétylénique³⁸, ou encore d'une chaîne présentant une double liaison, obtenue par la réaction

³⁵ a) A. De Mesmaeker; R. Häner; P. Martin; H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 366.

b) P. M. J. Jung; R. Beaudegnies; A. De Mesmaeker; S. Wenderborn, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 293.

³⁶ J. Magdalena; S. Fernandez; M. Ferreo; V. Gotor, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1787.

³⁷ K. Lee; D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7808.

³⁸ S. Wenderborn; C. Jouanno; R. M. Wolf; A. De Mesmaeker, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 31, 5511.

de Wittig. Dans ce dernier cas, la formation et l'activité des deux isomères ont été étudiées³⁹ (schéma 2.5).

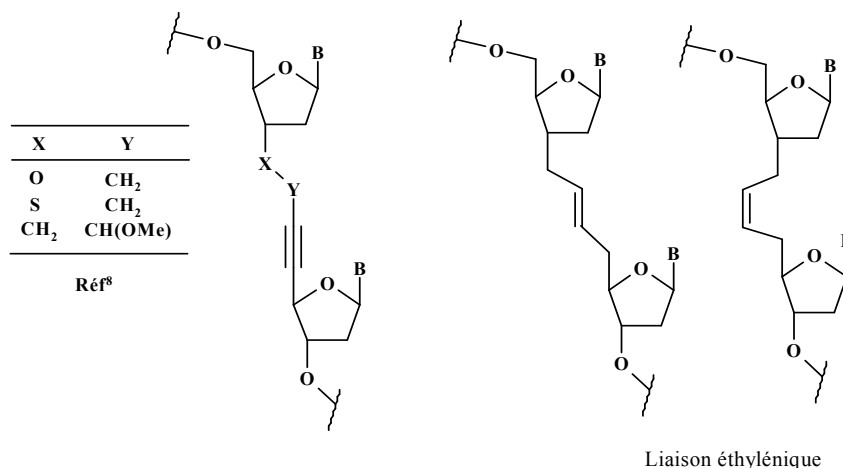


Schéma 2.5 : Exemples de liaisons internucléosidiques insaturées

Ces différentes liaisons internucléosidiques, ont généralement montré des propriétés antisens prometteuses, par une bonne aptitude à former des duplexes en double hélice et par une très bonne résistance vis à vis des nucléases. La température de dénaturation, T_m , qui correspond à la température à laquelle les deux brins d'ADN se séparent, représente donc la stabilité de la structure en double hélice. Lorsqu'elle a été évaluée, elle montre des variations n'excédant pas 5°C par rapport à l'oligonucléotide naturel, indiquant ainsi une bonne stabilité. Pour mieux résister aux enzymes qui ont pour fonction de dégrader la séquence d'acide nucléique en commençant par une des extrémités 3' ou 5', les exonucléases, Seliger et Coll.⁴⁰ ont développé des analogues d'oligonucléotides présentant des liaisons internucléosidiques 3'-3' ou 5'-5' en position terminale (schéma 2.6).

³⁹ S. Wenderborn; R. M. Wolf; A. De Mesmaeker, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 38, 6879.

⁴⁰ H. Seliger; A. Fröhlich; M. Montenarh; J. F. Ramalho Ortigao; H. Rösch, *Nucleosides & Nucleotides*, 1991, **10**, 1-3, 469.

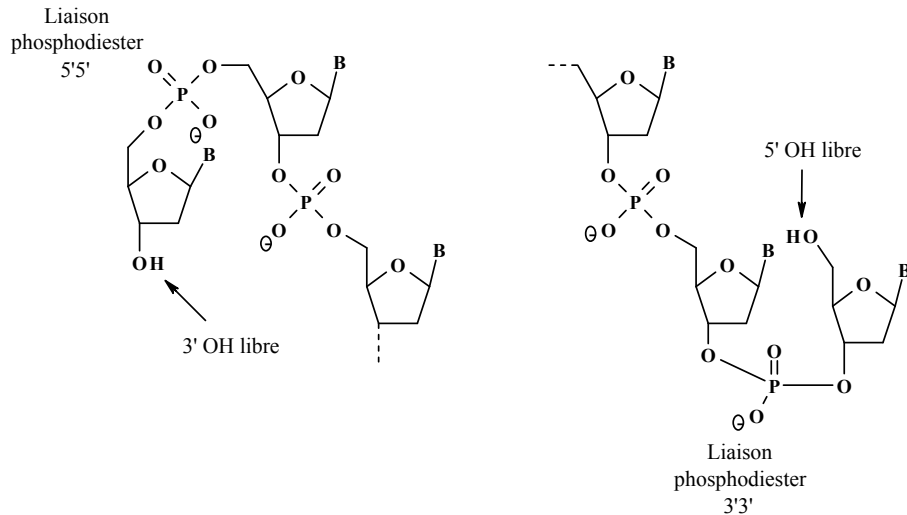


Schéma 2.6 : Oligonucléotides présentant des liaisons phosphodiester 3'3' et 5'5' terminales

De tels analogues d'oligonucléotides ont montré une résistance bien supérieure que les oligonucléotides non modifiés, vis-à-vis du sérum humain (pas de décomposition au bout de 90 minutes alors que le composé biologique correspondant est partiellement dégradé au bout de 30 minutes). On constate de plus, une inhibition importante du gène ciblé *in vitro* alors que l'homologue biologique de cet oligonucléotide modifié ne donne pas lieu à ce phénomène.

La formation d'une triple hélice par ajout d'un brin supplémentaire qui vient s'insérer dans le grand sillon de l'ADN est une stratégie intéressante du fait de son potentiel de contrôle des gènes au niveau de la transcription et de la réplication, ou encore par coupure spécifique de séquences. Cependant, les possibilités d'applications biologiques et pharmaceutiques sont encore limitées. Une des limitations majeures est qu'une triple hélice stable dans les conditions physiologiques ne peut s'envisager que pour des segments relativement longs (comportant au minimum une quinzaine de paires de bases). Or, comme nous l'avons vu dans la première partie, les bases du troisième brin de la triple hélice ne peuvent se lier qu'à des bases puriques en formant des liaisons hydrogène dites de Hoogsteen. Il faut donc que le fragment cible de la double hélice d'ADN présente un brin comportant uniquement des bases puriques. Les segments d'ADN mis en jeu dans les fonctions biologiques importantes ne remplissent que rarement cette condition. Pour reconnaître un plus grand nombre de séquences d'ADN, plusieurs approches ont récemment été proposées :

- de nouveaux analogues de bases ont été synthétisés pour se lier aux pyrimidines des paires Watson-Crick T-A et C-G. Ces nouvelles molécules ont montré qu'elles forment des

triplets stables dans les conditions physiologiques⁴¹, permettant de « sauter » les bases non-puriques ;

- plusieurs groupes de recherche ont exploré une approche basée sur le ciblage de séquences formées par l'enchaînement d'un segment ne comportant que des bases puriques suivi d'un segment exclusivement pyrimidique, que l'on note pour simplifier (purine)_m(pyrimidine)_n. En effet, si un brin de la double hélice présente cet enchaînement, cela implique que le brin complémentaire aura une séquence (pyrimidine)_m(purine)_n. Deux domaines puriques sont donc adjacents mais se trouvent sur des brins différents. Afin d'hybrider la totalité de cette zone de l'ADN, deux segments pyrimidiques reliés entre eux sont utilisés, chacun devant se fixer parallèlement à un des domaines puriques, dans le grand sillon, par liaison hydrogène de Hoogsteen. Ces deux segments étant orientés de manière opposée, une liaison internucléosidique reliant les positions 3' de deux sucres ou les positions 5' (ce type de liaison internucléosidique porte le nom de « pont inverseur ») est introduite entre les deux segments pour les relier. Celle-ci permet à l'oligonucléotide formant le troisième brin de traverser le grand sillon afin qu'il puisse « sauter » d'un segment purique à l'autre, pour s'y lier parallèlement. Le schéma 2.7 permet de visualiser cette approche. Un groupe EDTA-Fe est fixé en bout du troisième brin de manière à effectuer une coupure oxydante de la double hélice au niveau du segment ciblé⁴².

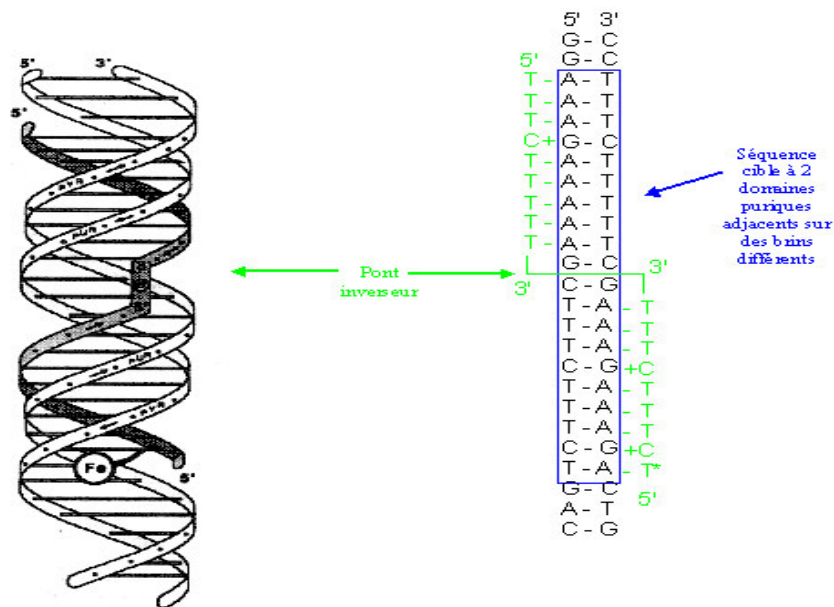


Schéma 2.7 : Triple hélice « sautant » d'un brin purique à l'autre

⁴¹ S.C. Zimmerman; P. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10769.

⁴² D. A. Horne; P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2435.

Au sein du motif triplex pyrimidine · purine – pyrimidine (où une séquence polypyrimidine courte, parallèle, au domaine homopurine de la double hélice cible en formant des triades Hoogsteen, représentée par ·), une liaison simultanée au brin purique adjacent de l'autre brin, peut se réaliser si les conditions suivantes sont remplies :

- le « pont inverseur » de l'oligonucléotide doit être capable de lui faire traverser le grand sillon de la double hélice efficacement, sans causer de distorsions importantes à la structure de la triple hélice.
- L'oligonucléotide doit avoir une jonction introduisant une inversion de polarité appropriée (3'-3' ou 5'-5') ce qui assure aux deux extrémités 3' et 5' l'orientation exigée.

Parmi les ponts inverseurs décrits, nous pouvons citer par exemple, le 1,2-didésoxy-D-ribose⁴², le propane-1,3-diol⁴², une unité ortho-xylène^{10b}, une chaîne carbonée insaturée⁴³, permettent de créer une liaison internucléosidique entre les positions 3' des deux segments nucléotides pyrimidiques. Un nucléoside se liant par la liaison phosphodiester habituelle aux extrémités 3'⁴⁴ ou une liaison interbase⁴⁵ permet également d'obtenir un pont inverseur (schéma 2.8). Des triples hélices se forment effectivement avec ces troisièmes brins portant des ponts inverseurs et ont montré leur stabilité.

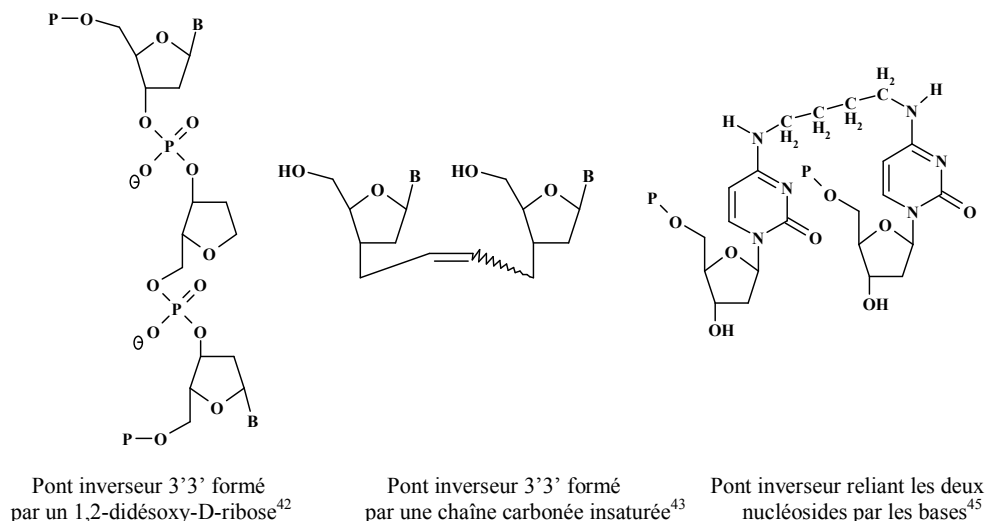


Schéma 2.8 : Exemples de ponts inverseurs

⁴³ N. Batoux; R. Benhaddou-Zerrouki; P. Bressolier; R. Granet; G. Laumont; A-M. Aubertin; P. Krausz, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1491.

⁴⁴ L. De Napoli; A. Messere; D. Montesarchio, A. Pepe, G. Piccialli, M. Varra, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 9024.

⁴⁵ a) U. Asseline; N. Thang Thuong, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 26, 4173.

b) U. Asseline; N. Thang Thuong, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 29, 5221.

On trouve également dans la littérature des ponts inverseurs reliant les positions 5' des sucres des nucléosides, comme par exemple des phosphoramides⁴⁶. Des dinucléosides reliés, par plusieurs liaisons phosphodiester entre les positions 5' trouvent également une application en tant qu'inhibiteurs de récepteurs P2Y (récepteurs d'hormones portés par la membrane cellulaire et couplés à une protéine de type G)⁴⁷, mais aussi par une chaîne carbonée insaturée⁴³ (schéma 2.9).

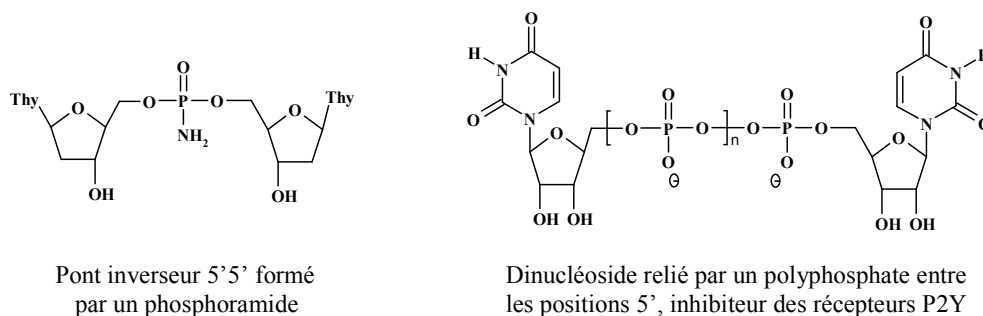


Schéma 2.9 : Exemples de dinucléosides reliés par les positions 5'

SYNTHÈSES

I.2. Structure des composés synthétisés

L'objet de ce travail est, rappelons-le, de synthétiser des dimères de la thymidine. Ces deux nucléosides sont reliés au niveau des positions 3', 5' et 3'-5' par une chaîne éthylénique (schéma 2.10).

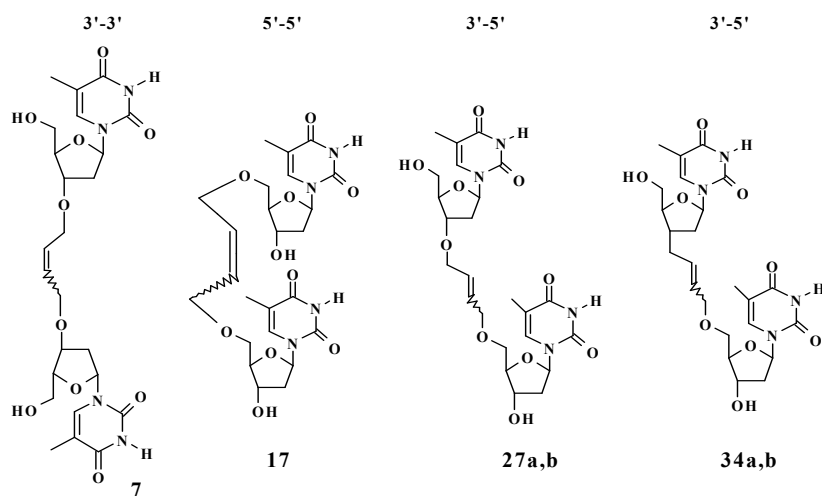


Schéma 2.10: Dinucléosides reliés par une chaîne hydrocarbonée insaturée

⁴⁶ J. Tomasz, *Nucleosides & Nucleotides*, 1983, **2**, 1, 51.

⁴⁷ W. Pendergast; B. R. Yerxa; J. G. Douglass III; S. R. Shaver; R. W. Dougherty, C. C. Redick, I. F. Sims, J. L. Rideout, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 157.

Bien qu'il existe quelques exemples de telles structures dans la littérature (2^{ème} partie, I) ces composés ont été relativement peu étudiés. Nous avons successivement synthétisé les dimères 3'-3', 5'-5' et 3'-5'. L'étape clé de toutes ces synthèses utilise la réaction de métathèse des alcènes.

I.3. La métathèse : état de la question

I.3.1. Généralités

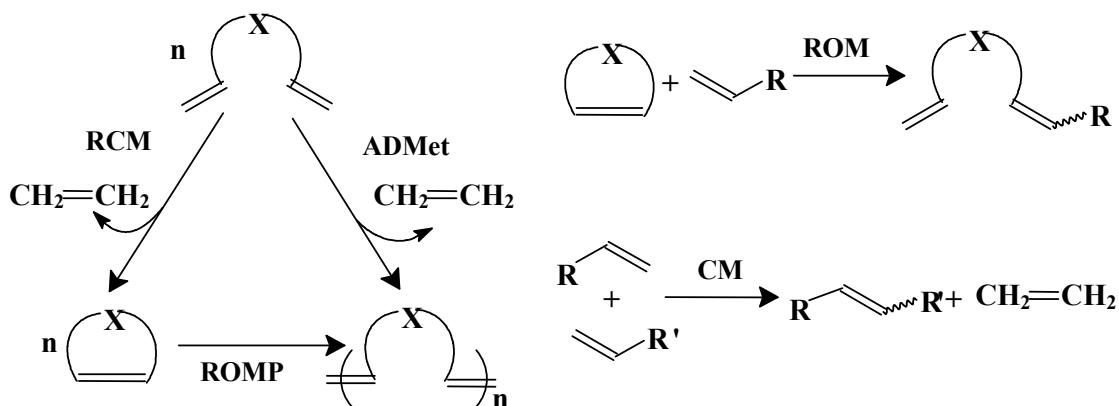
La réaction de métathèse, d'une manière générale, consiste à faire réagir l'une sur l'autre, deux molécules d'alcènes pour former deux nouvelles molécules d'alcènes résultant de l'échange des groupements alkylidènes substituant les alcènes initiaux (schéma 2.11). Cette réaction permet d'accéder à une grande variété de molécules insaturées.



Schéma 2.11 : Représentation simplifiée de la métathèse des alcènes

Depuis les années 80, la mise au point de nouveaux catalyseurs plus tolérants vis-à-vis de groupements fonctionnels a relancé l'intérêt porté à cette réaction. On dénombre sous le terme métathèse cinq types de réactions (schéma 2.12).

- **La métathèse par fermeture de cycle « RCM » (*Ring Closing Metathesis*)** permet d'obtenir des cycles de tailles variées.
- **La métathèse des diènes acycliques « ADMet » (*Acyclic Diene Metathesis*)** conduit à des polymères insaturés.
- **La métathèse par ouverture de cycle « ROM » (*Ring Opening Metathesis*)** permet l'ouverture de cycles insaturés.
- **La métathèse croisée « CM » (*Cross Metathesis*)** conduit à l'échange des groupements alkylidènes portés par les alcènes identiques ou distincts, donnant naissance à deux nouvelles molécules.



RCM : Ring Closing Metathesis

ROMP : Ring Opening Metathesis Polymerization

ADMet : Acyclic Diene Metathesis

ROM : Ring Opening Metathesis

CM : Cross Metathesis

Schéma 2.12 : Les différentes possibilités de métathèse

En 1955, Anderson et Merckling⁴⁸ ont découvert cette réaction en observant la polymérisation du norbornène en présence de dérivé du titane II. Jusqu'au milieu des années 80, cette réaction n'a pas connu beaucoup d'applications en synthèse organique du fait de l'utilisation de catalyseurs mal définis, homogènes ou hétérogènes et ne tolérant pratiquement aucune fonction hétéroatomique ($\text{WCl}_6/\text{Bu}_4\text{Sn}$, $\text{WOCl}_4/\text{EtAlCl}_2$, $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, $\text{W}(\text{CO})_6/\text{h}\nu$ ou $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$).^{49,50}

I.3.2. Le nouvel essor de la réaction de métathèse

A la fin des années 80, la recherche de nouveaux catalyseurs de métathèse a constitué un développement important dans le domaine de la chimie fine. Les catalyseurs ainsi obtenus ont des structures bien définies dérivant notamment du tungstène, du titane ou encore du tantale, et permettent de transformer des oléfines fonctionnalisées.

Les premiers catalyseurs utilisés sont les alkylidènes de molybdène⁵¹ et de tungstène de formule générale $(\text{NAr})(\text{OR}')_2\text{MCHR}^{52}$, et en particulier le catalyseur au molybdène ($\text{M} =$

⁴⁸ A. W. Anderson ; N. G. Merckling, Brevet n°US 2721189. CAN 50:14596, 1955.

⁴⁹ P. Krausz ; F. Garnier ; J.E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 437-438.

⁵⁰ T. M. Trnka ; R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 18-29.

⁵¹ R. R. Schrock ; J. S. Murdzek ; G. C. Bazn ; J. Robbins ; M. DiMare ; M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3875.

Mo, Ar = 2,6-*i*Pr₂-C₆H₃, R = CMe₂Ph et R' = C(CH₃)(CF₃)₂.⁵³ Ce dernier est très actif comme la plupart des catalyseurs, dérivant de métaux de transition situés dans la partie gauche de la classification périodique. Cependant, il présente une grande oxophilie, le rendant extrêmement sensible à l'humidité et au dioxygène de l'air. Les conditions de réaction doivent être rigoureuses, sous une atmosphère parfaitement inerte.

L'amélioration de la tolérance des catalyseurs passe par le développement de catalyseurs qui réagissent préférentiellement avec les oléfines plutôt qu'avec les fonctions hétéroatomiques ou le solvant. Les deux métaux les plus utilisés pour l'élaboration des catalyseurs sont le molybdène et surtout le ruthénium, car ce sont les métaux de transition les moins sensibles aux fonctions hétéroatomiques. Toutefois certains dérivés du tungstène possèdent une activité intéressante puisqu'ils tolèrent notamment des fonctions soufrées difficilement compatibles avec les catalyseurs au ruthénium et au molybdène.

I.3.3. Les catalyseurs de métathèse les plus récents

Les progrès les plus significatifs ont été réalisés par la synthèse des catalyseurs au ruthénium développés par Grubbs et coll.⁵⁴ et ceux au molybdène étudiés par Schrock et coll.^{51,55}. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux catalyseurs au ruthénium car ils montrent une bonne tolérance aux fonctions oxygénées (aldéhyde, cétone, alcool et acide).

I.3.3.1. Les catalyseurs de Grubbs de première génération

Le premier catalyseur au ruthénium synthétisé est le triphénylphosphine-3,3-diphénylprop-2-ényl-1-ylidènedichlororuthénium **A** obtenu par ouverture du cycle d'un 3,3-diphénylcyclopropène par un précurseur phosphine ruthénium. Son dérivé **B** est obtenu par le remplacement des groupes triphénylphosphines par des tricyclohexylphosphines⁵⁶ (schéma 2.13).

⁵² R. R. Schrock ; R. T. DePue ; J. Feldman ; C. J. Schaverien ; J. C. Dewan ; A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1423.

⁵³ O. Fujimura ; G. C. Fu ; R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 4029.

⁵⁴ S. T. Nguyen ; L. K. Johnson ; R. H. Grubbs ; J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3974.

⁵⁵ a) G. C. Bazn ; J. H. Oskam ; H. N. Cho ; L. Y. Park ; R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6899.

b) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.*, 1998, **1**, 1.

⁵⁶ S. T. Nguyen ; R. H. Grubbs ; J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 9858.

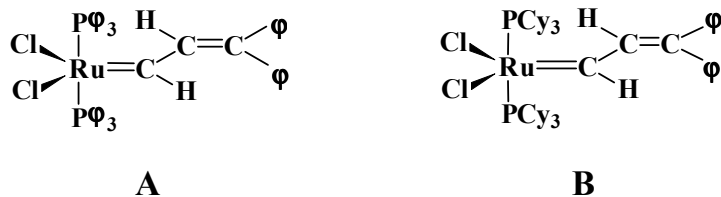


Schéma 2.13 : Catalyseurs au ruthénium

Ces deux catalyseurs présentent une activité très importante aussi bien en ROMP qu'en RCM, mais ils restent relativement peu performants au niveau de l'initiation de la réaction. Pour améliorer ce paramètre, Grubbs et coll.⁵⁷ ont remplacé le groupement diphenylvinyle carbène par un groupement benzylidène. Ils ont ainsi obtenu entre autres le bis-tricyclohexylphosphinedichloro-ruthénium benzylidène **C** (schéma 2.14) qui s'est révélé être un catalyseur de choix, très stable, très réactif et très tolérant aux fonctions hétéroatomiques. Ce catalyseur (appelé couramment Grubbs I) a ouvert la voie à un très vaste éventail de réactions de métathèse⁵⁸, y compris sur les oléfines fonctionnalisées.

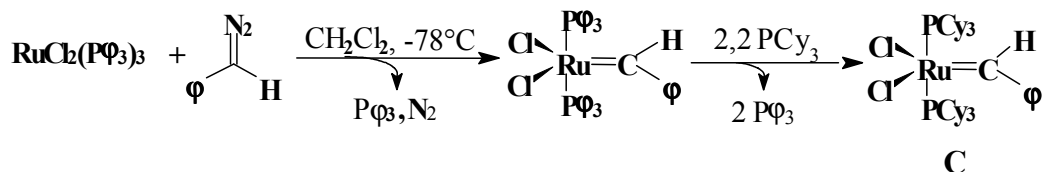


Schéma 2.14 : Synthèse du catalyseur de Grubbs I (C)

Il serait fastidieux d'énumérer toutes les synthèses réalisées avec ce catalyseur en raison du nombre très important de travaux publiés au cours de ces dernières années. La nature des substituants fixés sur les carbones sp² des alcènes initiaux n'est pas le seul facteur déterminant pour le bon déroulement d'une réaction de métathèse. La position relative de la double liaison et d'une fonction oxygénée (un carbonyle par exemple) peut être importante. En effet, le centre métallique de l'intermédiaire pour lequel le métal est fixé sur la double liaison, peut se chélater avec cet hétéroatome. Une telle interaction acide de Lewis/base de Lewis peut augmenter la possibilité de cyclisation interne d'un diène. Cependant si le chélate formé se présente sous la forme d'un cycle à 5 ou 6 chaînons, il peut s'avérer très stable et

⁵⁷ P. Schwab ; R. H. Grubbs ; J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 100.

⁵⁸ A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3012-3043.

séquestrer le catalyseur dans cette forme improductive, entraînant la fin de la conversion vers le produit final⁵⁹ (schéma 2.15).

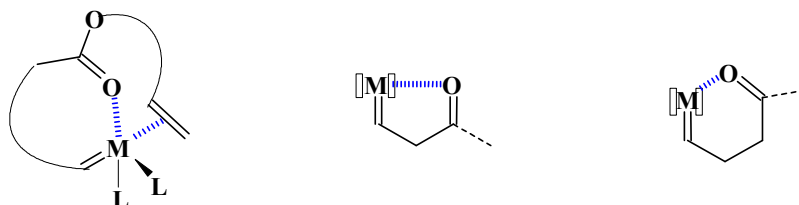


Schéma 2.15: Formation de chélates pouvant favoriser ou inhiber la métathèse

L'encombrement stérique du ligand peut aussi jouer un rôle favorable ou défavorable sur la réaction. Il sera favorable par exemple, lorsqu'il « masquera » une fonction amide ou amine. Par contre il sera défavorable lorsque les oléfines sont di-, tri- ou tétrasubstituées.⁶⁰

1.3.3.2. Les catalyseurs de deuxième génération

Dans le but d'améliorer les performances des catalyseurs de métathèse, de nombreux autres complexes du ruthénium ont été proposés depuis le premier catalyseur de Grubbs. Parmi les catalyseurs nouvellement développés, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à ceux dérivant du catalyseur de Grubbs, dont un des groupes tricyclohexylphosphine est remplacé par un ligand hétérocyclique azoté insaturé **D**⁶¹ ou saturé **E**⁶² (schéma 2.16). En effet, ils se sont révélés extrêmement réactifs même vis-à-vis de substrats qui ne réagissaient pas avec les catalyseurs habituels au ruthénium. Ces nouveaux catalyseurs **D** et **E** permettent d'effectuer des réactions de métathèse sur des oléfines électro-déficientes, notamment en position α d'une fonction carbonyle ou carboxyle.

⁵⁹ A. Fürstner ; G. Seidel ; N. Kindler, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 8215.

⁶⁰ T. R. Hoye ; H. Zhao, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1123.

⁶¹ A. Fürstner ; O. R. Thiel ; L. Ackermann ; H. J. Schanz ; S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2204.

⁶² M. Scholl ; S. Ding ; C. W. Lee ; R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953.

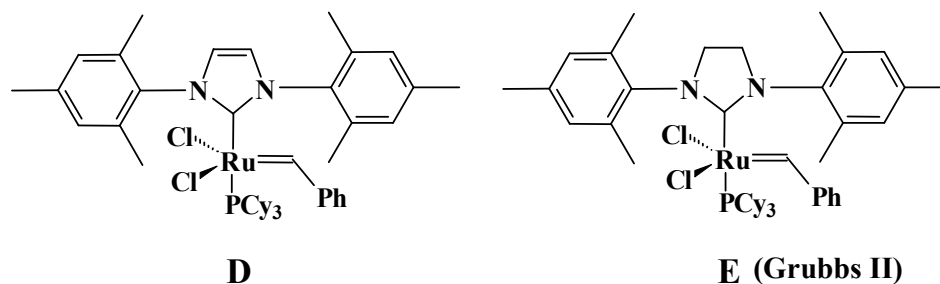


Schéma 2.16 : Catalyseurs de deuxième génération à base de ruthénium

I.4. Mécanisme de la métathèse

En 1971 Hérisson et Chauvin ont proposé, pour les systèmes existants à l'époque, un mécanisme pour cette réaction basé sur le postulat qu'un intermédiaire métallocyclobutane⁶³ se forme par alternance de cycloaddition [2+2] et de cycloréversion à partir d'un métallocarbène (schéma 2.17).

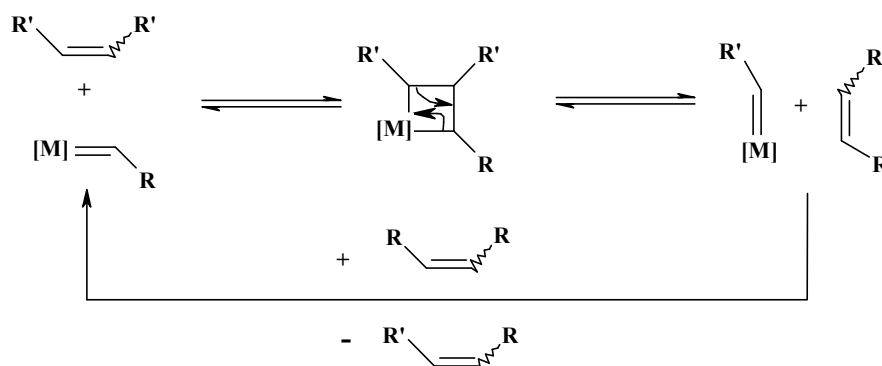


Schéma 2.17 : Mécanisme de la réaction de métathèse des alcènes proposé par Hérisson et Chauvin

La réaction de métathèse des oléfines est un processus réversible. Le gain d'entropie doit fournir un entraînement suffisant pour la réaction même si la variation d'enthalpie est faible.⁶⁴ C'est en se basant sur l'idée d'un mécanisme métallocarbénique que Grubbs et coll.⁶⁵ ont élaboré les catalyseurs **A** et **B** dans le but d'avoir des entités stables. Ces auteurs ont réalisé une étude très complète pour mettre en évidence les différentes étapes de ce processus complexe ainsi que l'influence du ligand sur l'activité catalytique du catalyseur **A** (schéma 2.18).

⁶³ J. L. Hérisson ; Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, 1971, **141**, 161-176.

⁶⁴ A. Fürstner ; K. Langemann, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3942-3943.

⁶⁵ E. L. Dias ; S. B. T. Nguyen ; R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 3887-3897.

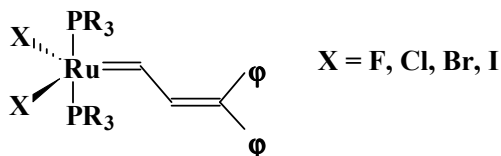


Schéma 2.18 : Dérivés du catalyseur A

Il a été montré dans un premier temps que les phosphines les plus encombrées et les plus électro-donneuses conduisaient aux catalyseurs les plus actifs. Ainsi, le classement de la réactivité en fonction du substituant de la phosphine varie dans le sens $P\phi_3 \ll P^iPr_2\phi < PCy_2\phi < P^iPr_3 < PCy_3$. De plus, le remplacement du ligand chlore sur ces différentes structures, par d'autres halogènes, a montré que le ligand Cl était celui qui conduisait généralement aux meilleurs rendements. Il a également été montré que le carbène $Ru=CH-CH=C\phi_2$ sert d'initiateur et l'espèce réactive qui permet la propagation de la réaction est le carbène $Ru=CH_2$. Deux voies sont apparues possibles (schéma 2.19). Une voie principale dite dissociative, met en jeu la dissociation d'une des phosphines du centre métallique alors qu'une voie secondaire, appelée associative, laissant les groupements phosphines accrochés au métal, ne semble probable que dans le cas d'un milieu présentant une concentration importante en phosphine. La voie dissociative paraît un peu surprenante, puisqu'elle suggère un intermédiaire métallocyclobutane à 14 électrons, électroniquement déficitaire pour un métal de transition comme le ruthénium.

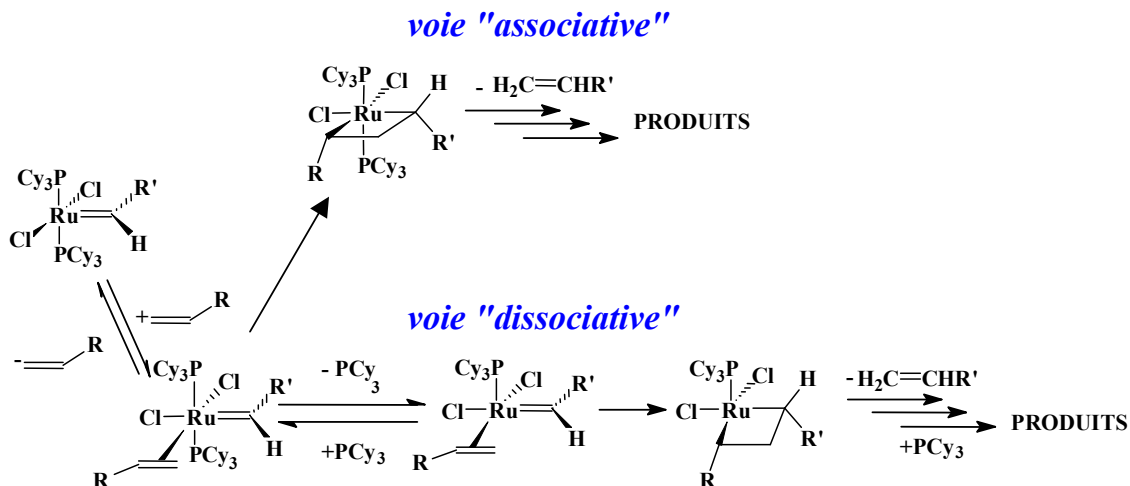


Schéma 2.19 : Mécanisme de la métathèse : dissociation ou non d'un groupe phosphine

La voie dissociative principale permet de mieux interpréter l'influence des différents ligands sur les réactivités. Les phosphines les plus encombrées favorisent la dissociation de l'une d'entre elles lorsque l'encombrement autour de l'atome de ruthénium augmente. L'influence plus grande en position *trans* des phosphines plus électro-donneuses favorise également la dissociation d'un groupe phosphine en stabilisant le complexe à 16 électrons monophosphine-oléfine et encore plus le métallocyclobutane électro-déficient à 14 électrons. D'autre part, les halogènes ont une double influence. Puisque les oléfines se lient en position *trans* de l'un des halogènes, les halogènes les plus électro-attracteurs minimiseront leur influence sur le complexe en se positionnant en *trans*. Par contre, comme les oléfines se lient en *cis* du deuxième halogène, les plus volumineux devraient déstabiliser le complexe par encombrement stérique. Le meilleur compromis est l'utilisation du chlore.

En 1998, Grubbs et coll. ont reporté une étude mécanistique de la métathèse des alcènes terminaux.⁶⁶ Ils ont étudié les intermédiaires réactionnels afin d'expliquer la différence de réactivité observée entre les alcènes encombrés et entre les isomères *Z* et *E* des alcènes internes. En effet, une oléfine encombrée ou une oléfine interne de configuration *E* réagiront moins vite. La première constatation effectuée est que le catalyseur **A** (schéma 2.13) n'est actif que pour les réactions de ROMP de grandes chaînes. Le remplacement des groupes triphénylphosphines par des groupes tricyclohexylphosphines ou tri-*iso*-propylphosphines plus encombrants, a permis d'étendre l'activité de ce catalyseur à des cycles plus courts et aux oléfines acycliques. Le catalyseur au ruthénium de première génération qui présente l'initiation la plus rapide pour les réactions de ROMP, RCM et ADMet, est le catalyseur **C** (schéma 2.14). Le mécanisme proposé par Grubbs et coll. pour la métathèse d'alcènes terminaux est représenté sur le schéma 2.20.

⁶⁶ M. Ulman ; R. H. Grubbs, *Organometallics*, 1998, **17**, 2484.

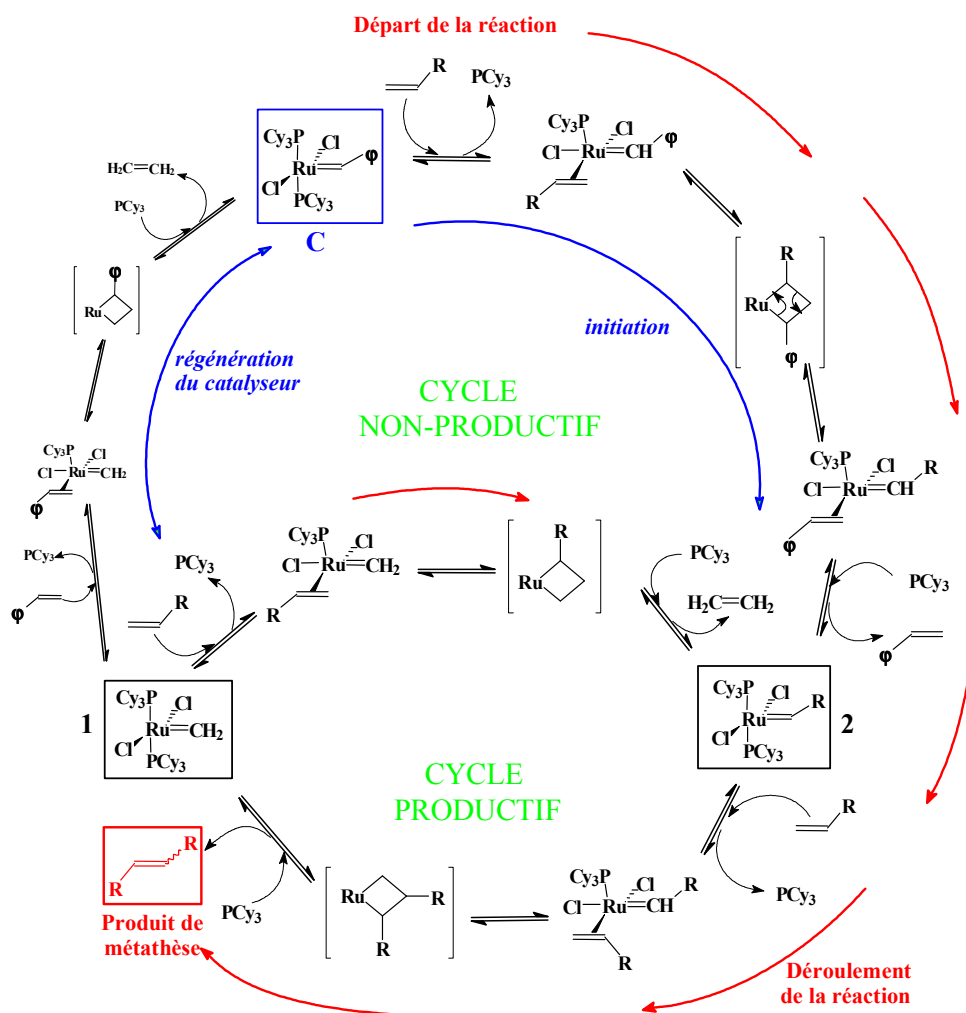


Schéma 2.20 : Mécanisme de la réaction de métathèse des oléfines terminales⁶⁷

- On peut distinguer deux cycles dans ce mécanisme, un cycle, dit non productif, au cours duquel la métathèse est initiée et/ou le catalyseur régénéré, le deuxième, dit productif, permet d'obtenir le produit souhaité et passe par l'intermédiaire d'un ruthénium méthylidène **1**. Le complexe **1** est en fait l'espèce réactive dans le cas d'alcènes terminaux ; c'est de sa stabilité et de sa réactivité dont dépendra la réaction de métathèse. De la capacité de **C**, ou plus généralement du catalyseur, à fixer l'oléfine de départ, dépendra l'étape d'initiation. Pour appuyer ce mécanisme, les remarques suivantes ont été proposées : Lorsque l'encombrement stérique de l'oléfine augmente, le taux de conversion baisse : les oléfines terminales disubstituées ne réagissent pas.
- Le positionnement de l'oléfine et surtout de son substituant R par rapport à l'atome de ruthénium est important : il peut y avoir gêne stérique si R est placé d'un côté ou de l'autre du ruthénium.

- Dans le cas des oléfines internes, celles de configuration *Z* ne peuvent venir se lier au ruthénium que dans un seul sens afin de minimiser les interactions stériques au maximum. Par contre, lorsqu'une oléfine de configuration *E* se fixe sur le centre métallique, deux manières sont envisageables mais toutes deux présentent des interactions stériques avec les substituants du ruthénium (schéma 2.21).

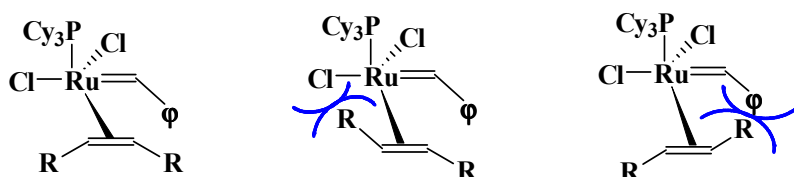


Schéma 2.21 : Positionnement relatif des oléfines *Z* et *E* par rapport au ruthénium

Ce constat permet d'expliquer pourquoi l'étape d'initiation de la métathèse d'oléfines internes de configuration *E* est plus lente que pour les mêmes oléfines de configuration *Z*.

Une étude mécanistique plus poussée à l'aide du catalyseur **E**, réalisée par Grubbs et coll.⁶⁷ a permis de mettre en évidence, le fait que l'étape de dissociation de la phosphine est l'étape déterminante de la réaction de métathèse. Ainsi, il a été suggéré que la grande activité du catalyseur **E** et de ses analogues puisse être due à l'augmentation de la capacité de ces ligands à promouvoir cette étape critique. Deux possibilités sont envisagées : soit l'oléfine est fixée avant la perte du groupe PCy₃, soit la phosphine se dissocie pour générer un intermédiaire à 14 électrons avant l'arrivée de l'oléfine.

Une étude cinétique a montré que l'étape d'initiation de la réaction de métathèse est indépendante de la concentration en oléfine, ce qui permet de postuler que l'étape déterminante est la dissociation de la phosphine. L'intermédiaire à 14 électrons ainsi obtenu, de formule générale LCl₂Ru=CHφ (L étant le ligand dérivant de l'imidazole) peut soit être piégé par la phosphine avec la constante de vitesse *k*₋₁ (régénération de l'alkylidène de départ), soit se lier au substrat oléfinique pour permettre la réaction de métathèse avec la constante de vitesse *k*₂ (schéma 2.22).

⁶⁷ M. S. Sanford ; M. Ulman ; R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 749-750.

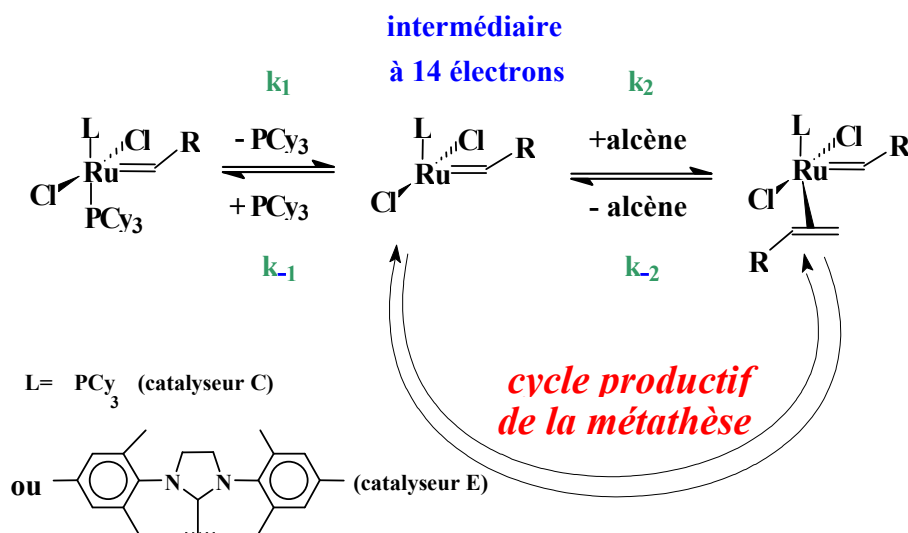


Schéma 2.22 : Possibilités d'évolution de l'intermédiaire à 14 électrons généré par la perte d'une phosphine

Les rapports k_1/k_2 dans le cas des catalyseurs **C** (schéma 2.14) et **E** (schéma 2.16) ont pour valeurs respectives 15300 et 1,25, ce qui signifie qu'une petite quantité de l'intermédiaire à 14 électrons est capable d'induire de nombreux cycles productifs de métathèse dans le cas du catalyseur **E**. En comparaison, les constantes k_1 et k_2 sont du même ordre pour le catalyseur **C** : l'étape d'initiation sera relativement rapide mais la fixation de l'oléfine sera en compétition avec celle d'une phosphine. Ainsi l'intermédiaire à 14 électrons formé à partir du catalyseur **C** induit relativement peu de cycles, avant d'être piégé par une phosphine libre.

I.4.1. Exemples d'application de la métathèse en Chimie fine

Les applications de la métathèse en chimie fine sont extrêmement nombreuses.⁶⁸ Compte tenu de la finalité de ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'utilisation de ce système catalytique en chimie des glucides et des produits naturels.

Le volume des travaux publiés sur les RCM, les ROM et leurs combinaisons, a largement surpassé ceux concernant la CM. Actuellement, la chimie des dérivés glucidiques utilise la métathèse croisée pour la formation de liaison carbone-carbone intermoléculaire. La fonction alcène est le plus souvent portée par un groupement fixé en position anomérique du glucide. Ce sucre peut être sous la forme de pyranose ou furanose. L'application de la CM en synthèse organique pose le problème, de sélectivité et de configuration *Z* ou *E* des produits

⁶⁸ A. J. Vernall ; A. D. Abell, *Aldrimica Acta*, 2003, **36**, 3, 93-101

Cependant, la réaction de deux oléfines identiques diminue le nombre des produits formés : il n'y a plus que les produits *Z* et *E*, la réaction sera alors appelée *self-métathèse (SM)* ou *homodimérisation*.

La modification des produits naturels par cette voie semble intéressante, cependant elle a été peu appliquée dans le domaine des analogues de nucléosides. La littérature montre que les fonctions azotées ont des influences variables sur les réactions de métathèse. En effet Roy et coll.⁷² ont mis en évidence dans leur travaux le fait que les rendements de la SM d'un glucide O-Ac et de son homologue NH-Ac diminuent de 92% à 66% (schéma 2.24).

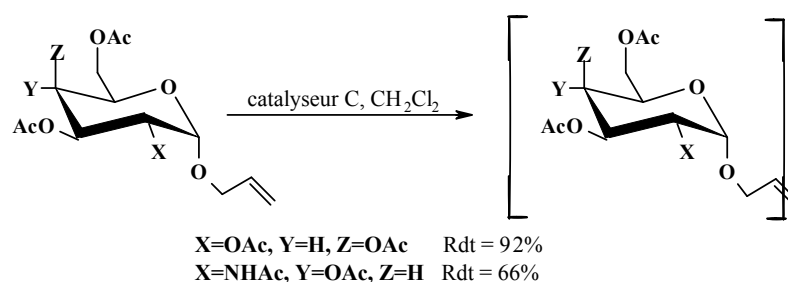


Schéma 2.24 : Variation du rendement de la SM avec et sans fonction amine sur le sucre

Kirschning et coll.⁷³ ont également montré l'influence de la présence d'une fonction alcool portée par le sucre. En effet, la réalisation de la réaction de *self-métathèse* sur un sucre portant un groupe hydroxyle et celle réalisée sur le même sucre après protection de ce groupe par acétylation, conduisent à d'importantes variations des rendements, celui-ci passe de 47% à 74% (schéma 2.25).

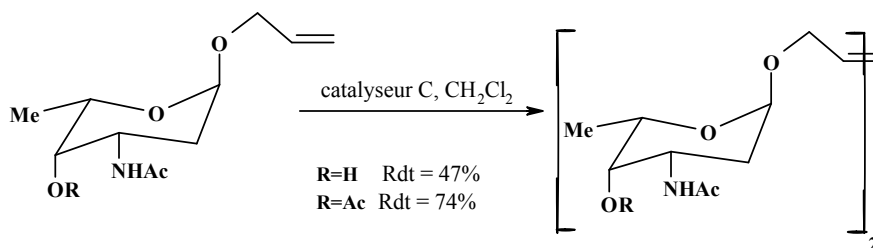


Schéma 2.25 : Influence d'une fonction hydroxyle sur le rendement

Il apparaît ainsi, suivant les auteurs et surtout suivant les substrats de départ utilisés, une grande disparité des produits obtenus dans les réactions de métathèse des composés

⁷² R. Roy ; S. K. Das, *J.C.S. Chem. Commun.*, 2000, 519.

⁷³ A. Kirschning; G.W. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4665-4668.

comportant des fonctions azotées.⁷⁴ Ce qu'il faut retenir d'une manière générale, c'est qu'il faut impérativement protéger les groupes amines et amides primaires de préférence par des groupes Boc ou Fmoc.⁷⁵ Une hypothèse tenterait d'expliquer ces résultats inégaux, par une coordination de l'amide et du catalyseur, qui contribuerait à inhiber cette réaction catalytique.

La métathèse de type RCM est employée pour la synthèse d'analogues de dinucléotides⁷⁶ et de nucléosides. Ewing et coll.⁷⁷ ont synthétisé le D4T en utilisant la métathèse par fermeture de cycle (schéma 2.26).

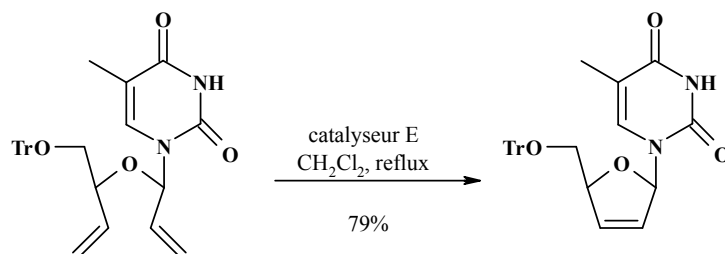


Schéma 2.26 : Synthèse du D4T par RCM

On peut observer que le groupement hydroxyle primaire en position 5' est protégé avant la réaction de métathèse. Pour les raisons énoncées précédemment et malgré les progrès réalisés sur les catalyseurs, les réactions de métathèse sur les nucléosides, sont réalisées sur des substrats protégés.⁷⁸

SYNTHÈSE DE DINUCLÉOSIDES RELIÉS PAR UNE CHAÎNE BUT-2-ÈNE ENTRE LES POSITIONS 3'

I.5. Schéma général

La stratégie adoptée pour la synthèse du dinucléoside relié par les positions 3' est représentée sur le schéma 2.27. La première étape consiste à protéger sélectivement la position 5' de la thymidine. Le composé **1** ainsi obtenu est allylé en position 3' pour donner le composé **2**. A partir de ce substrat, deux voies ont été étudiées. Soit le composé **2** est déprotégé en position 5' suivie de la réaction de métathèse sur le substrat **3** (Voie A), soit la

⁷⁴ A. J. Phillips ; A. D. Abell, *Aldrichimica Acta*, 1999, **32**, 3, 75.

⁷⁵a) F.P.J.T. Rutjes; H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 4, 677.

b) C. M. Huwe; O.C. Kiehl; S. Blechert, *Synlett*, 1996, **65**.

c) H. E. Blackwell; D. J. O'Leary; A. K. Chatterjee; R. A. Washenfelder; D. A. Bussman; R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 58.

⁷⁶ C. Kirchhoff; P. Nielsen, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 6475.

⁷⁷ D. F. Ewing; V. Glaçon; G. Mackenzie; D. Postel; C. Len, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **59**, 7, 941.

⁷⁸ P. Busca ; M. Etheve-Quellejeu ; J. M. Valéry, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 9131.

réaction de métathèse est réalisée à partir du composé **2** suivie de la déprotection du composé **5**. Les deux voies conduisent en 4 étapes au composé **7** mais avec des rendements différents.

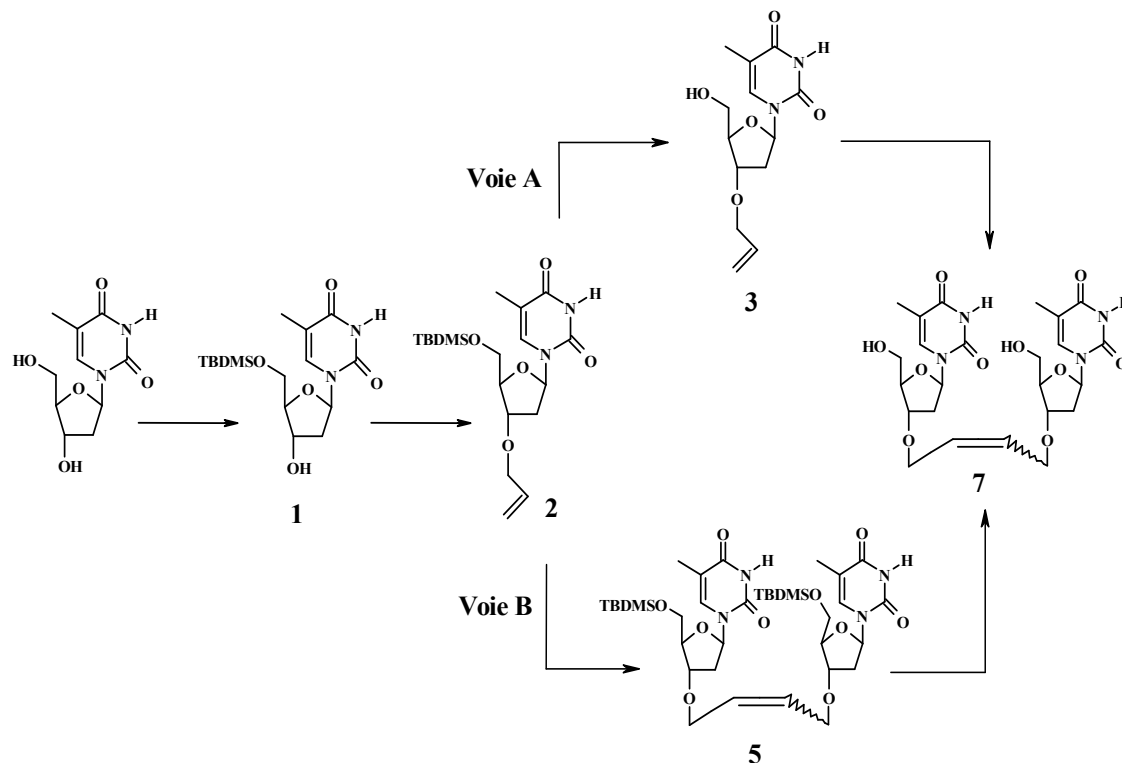


Schéma 2.27 : Stratégie de synthèse du dinucléoside relié par les positions 3'

I.6. Les différentes étapes

I.6.1. Synthèse de la 3'-O-allylthymidine

La synthèse de la 3'-O-allylthymidine est réalisée en trois étapes (schéma 2.28). Après protection de l'alcool primaire, la position 3' est allylée suivi de la déprotection de la position 5' de la partie glucidique.

L'allylation en position 3' de la thymidine nécessite une protection préalable de la position 5'. Celle-ci est effectuée classiquement par l'introduction d'un groupement encombré (trityle⁷⁹ ou silyle⁸⁰) sur le carbone primaire de la partie glucidique.

⁷⁹ M. Smith; D. H. Rammler; I. H. Goldberg; H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 17, 430.

⁸⁰ a) E. J. Corey; A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 17, 6190.

b) S. Hanessian; P. Lavalée, *Can. J. Chem.*, 1975, **53**, 2975.

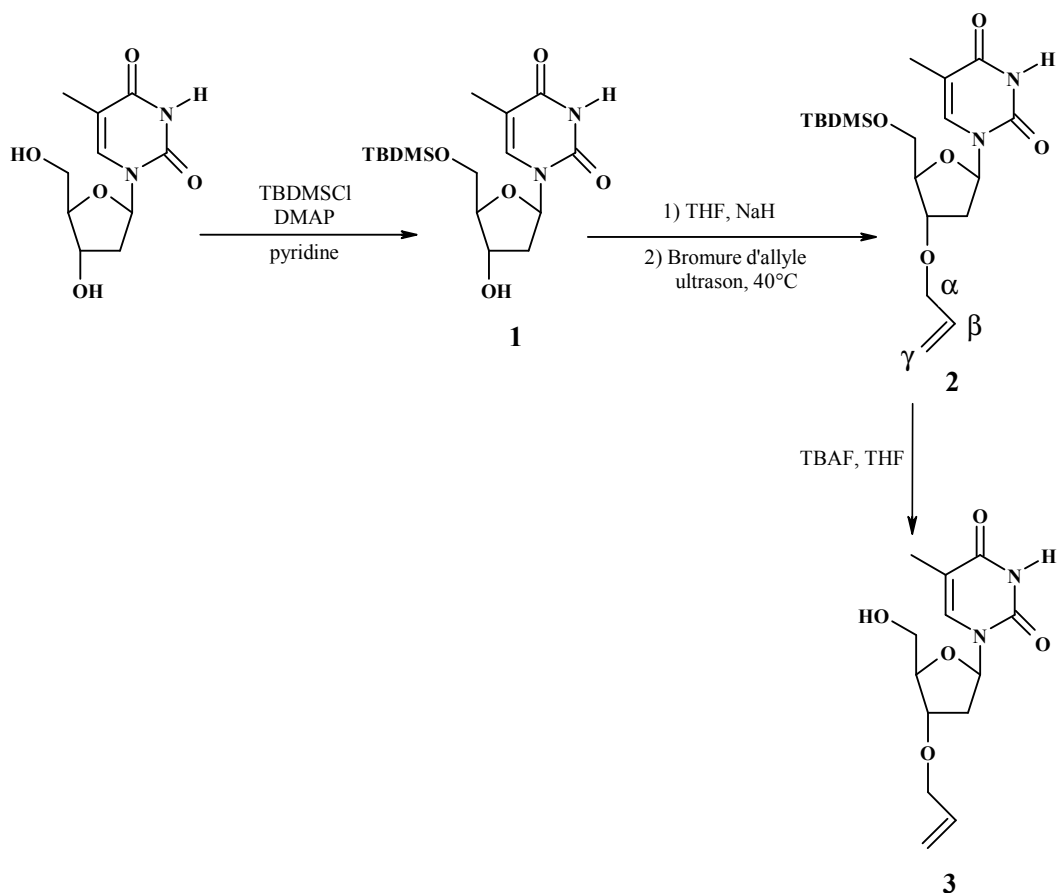


Schéma 2.28 : Schéma synthétique de la 3'-O-allylthymidine

Dans notre cas, nous avons introduit le groupement tertibutyldiméthylsilylé (TBDMS) en raison de sa bonne résistance au milieu acide. La réaction est réalisée en 12 heures, à température ambiante, en présence de 1,1 équivalents de TBDMSCl et 0,05 équivalent de DMAP, dans la pyridine et mène au composé **1**, après purification, avec un rendement de 90%.

L'analyse par la RMN du proton montre la présence du groupement TBDMS par l'apparition de 3 singulets à 0,92, 0,12 et 0,11 et ppm, correspondant aux protons du groupement protecteur.

Le composé silylé est utilisé pour la réaction d'allylation sélective en position 3' selon la méthode de Montembault et coll.⁸¹ L'allylation est effectuée par dissolution préalable du composé **1** dans le THF. L'anion est formé par l'hydrure de sodium et le bromure d'allyle,

⁸¹ a) J. C. Wu; Z. Xi; C. J. Gioeli; Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 2237

b) M. Montembault; N. Bourgougnon; J. Lebreton, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8091.

ajouté après 30 minutes d'activation, mène au bout de 4 heures au composé attendu **2**, avec un rendement de 79%.

Le spectre RMN du proton montre la fixation du groupement allyle, il présente un double double triplet correspondant au proton H- β du groupement allyle avec des constantes de couplages de 17,2 ; 10,5 et 5,5 Hz, deux double quadruplets pour les protons γ de la double liaison, avec des constantes de couplages de 1,3 et 17,2 Hz pour l'un et de 1,2 et 10,5 Hz pour l'autre et deux double double triplets à 4,04 et 3,95 ppm pour les protons (α) H- α . Le spectre infrarouge, montre la disparition du groupement hydroxyle.

La déprotection de l'hydroxyle primaire est réalisée en 1 heure 30 par le système classique Bu₄NF/THF. Le composé **3** est obtenu avec un rendement de 88%.

La structure du composé est confirmée par la RMN du proton par la disparition des signaux correspondant aux protons du groupement TBDMS et en spectroscopie infrarouge par l'apparition de la bande caractéristique de la fonction alcool.

I.6.2. Réaction de métathèse à partir de la 3'-O-allylthymidine (Voie A)

Comme indiqué précédemment (schéma 2.27), nous avons envisagé deux voies pour obtenir le composé **4**. Par la voie A, la réaction de métathèse est réalisée à partir du composé **3** et induite par les catalyseurs de Grubbs I (schéma 2.14) ou Grubbs II (schéma 2.16).

Si ces composés sont relativement peu sensibles à l'air, nous les avons néanmoins prélevés dans tous les cas sous atmosphère d'argon. Ceux-ci, solubilisés dans un minimum de dichlorométhane, sont par la suite incorporés au milieu réactionnel par l'intermédiaire d'une canne de transfert.

En raison de sa bonne tolérance aux fonctions hétéroatomiques, le catalyseur de Grubbs II a été utilisé dans un premier temps. La réaction est menée pendant 24 heures, à 40°C avec 10% molaire de catalyseur et suivie par CCM. Celles-ci ne montrant plus d'évolution du milieu réactionnel et le produit de départ n'étant pas totalement consommé, nous avons ajouté de nouveau 10% molaire de catalyseur et laissé sous agitation pendant 24 heures supplémentaires. Nous avons observé la formation de 2 composés (schéma 2.29).

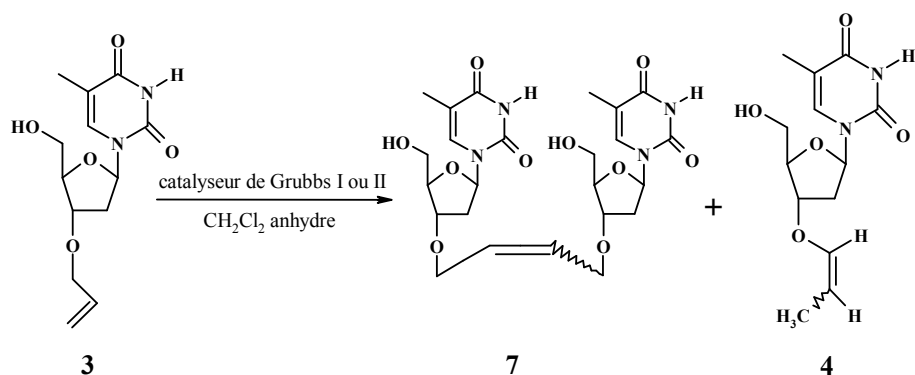


Schéma 2.29 : Essai de métathèse sur le produit non protégé en position 5'

L'analyse structurale de ces deux composés, après purification, montre que le produit attendu **7** se forme avec un rendement modeste de 9% et que le composé majoritaire est le composé **4** (45%) résultant de la transposition de la double liaison du produit de départ⁸².

Nous avons alors utilisé le catalyseur de Grubbs I, dans les mêmes conditions que précédemment, qui ont donné les mêmes conversions.

La réaction de métathèse étant donc moins efficace en présence d'un groupe hydroxyle libre⁷³, nous nous sommes alors proposés de la réaliser avec les précurseurs protégés (schéma 2.27, VoieB).

I.6.3. Synthèse du dimère 3'-3' à partir du précurseur protégé (Voie B)

I.6.3.1. Réaction de métathèse sur le précurseur protégé

Nous avons réalisé la réaction de métathèse croisée à partir de la 3'-*O*-allyl-5'-*O*-*tert*-butyldiméthylsilylthymidine **2** synthétisée précédemment (schéma 2.28), en présence encore une fois des catalyseurs de Grubbs I ou II (schéma 2.30).

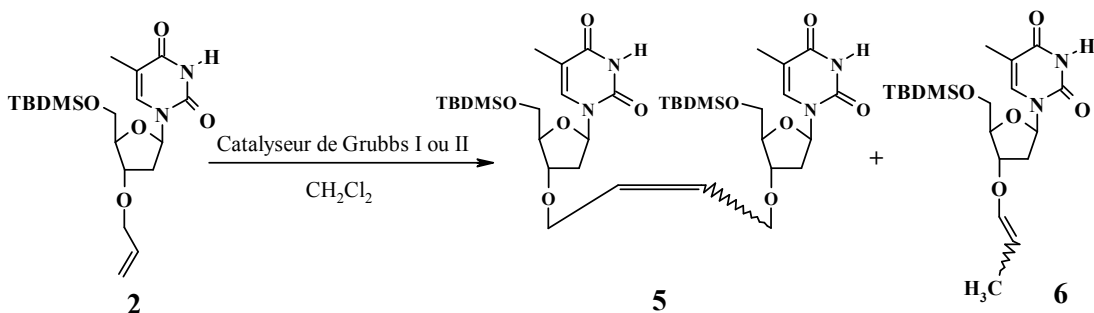


Schéma 2.30 : self-métathèse à partir du précurseur protégé

⁸² a) G.W. Chen; A. Kirschning, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 12, 2717
 b) C. Cadot; P.I. Dalko; J. Cossy, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1839.

L'essai réalisé avec le catalyseur de Grubbs II, à 20% molaire conduit, majoritairement au produit **6** résultant, cette fois encore, de la transposition de la double liaison (rendement 50%) (tableau 2.2). Le produit attendu **5** est obtenu avec un rendement faible mais significatif de 35%. L'utilisation du catalyseur de Grubbs I mène dans les mêmes conditions, cette fois-ci, principalement au produit **5** avec un rendement de 51% (tableau 2.3).

Tableau 2.2 : Rendements de la réaction de métathèse du composé **2**

Catalyseur de Métathèse	Composé 5	Composé 6
Grubbs II	35%	50%
Grubbs I	51%	7%

Le rapport *E* /*Z* du composé **5** est d'environ 4. La spectroscopie RMN ^{13}C nous a permis d'identifier les isomères. Sur le spectre du mélange, une corrélation proton-carbone permet d'observer le dédoublement de signaux, correspondant aux carbones en α de la liaison éthylénique. La littérature nous indique que les carbones en α de la double liaison permettent l'identification de la configuration de celle-ci, pour une configuration *Z*, les signaux de ces carbones auront un blindage supérieur à celui de la configuration *E*. L'interprétation (schéma 2.31) est liée aux interactions stériques, principalement de Van der Waals, induisant une répulsion du nuage électronique intervenant entre les atomes d'hydrogène sur le carbone en position α' d'une double liaison de configuration *Z*. Ces interactions conduisent à l'augmentation de la densité électronique sur les carbones α' et donc, au blindage de son signal de plusieurs ppm (39,61 ppm pour les carbones α' d'une double liaison de configuration *Z* et 43,18 ppm pour ceux de l'isomère *E*).

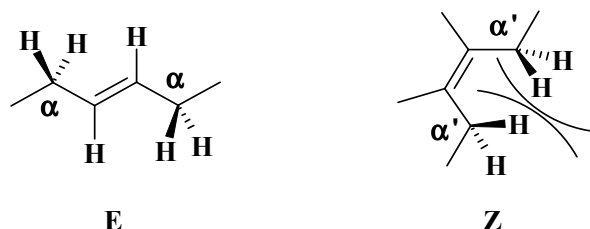
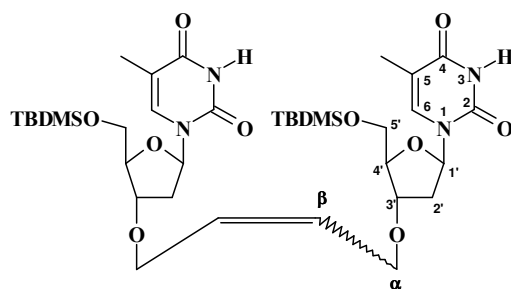


Schéma 2.31 : Encombrement stérique des hydrogènes en α' d'une double liaison *Z*

L'analyse par RMN du proton, du carbone, COSY et HMQC (tableau 2.3) ont donc permis de déterminer à partir des protons β et α le rapport *E/Z* = 4.

Tableau 2.3 : RMN ^1H et ^{13}C du composé **5** dans CDCl_3



Attribution	^1H δ ppm (J Hz)		^{13}C δ ppm	
	Isomère E	Isomère Z	Isomère E	Isomère Z
Base				
N-H	8,45 s	8,38 s		
C-2	-		150,13	
C-4	-		163,53	
C-5	-		110,83	
CH-6	7,49 q (1,0)		135,33	
CH ₃	1,89 d (1,0)	1,91 d (1,0)	12,53	
Sucre				
CH-1'	6,27 dd (5,5 ; 8,5)	6,26 dd (5,6 ; 8,5)	85,06	
CH-2'	2,43 ddd (1,4 ; 5,5 ; 14,1)			
CH-2''	1,96 ddd (5,6 ; 8,5 ; 14,1)		37,75	37,91
CH-3'	4,11 - 4,09 m		79,49	
CH-4'	4,11 - 4,09 m		85,13	
CH-5'	3,89 dd (2,4 ; 11,3)			
CH-5''	3,78 dd (2,0 ; 11,3)		63,68	
Chaîne allyle				
CH ₂ - α	4,04 ; 3,95 m		65,07	69,05
CH=CH	5,71 t (3,8)	5,82 t (2,7)	128,94	128,86
Groupe TBDMS				
Tertio-butyle	0,92 s		25,93	
Si-CH ₃	0,12 s		-5,32	
Si-CH ₃	0,11 s		-5,44	

1.6.3.2. Déprotection des hydroxyles primaires

L'élimination du groupe protecteur silylé est effectuée avec le système classique, utilisant les ions fluorures ($\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$) (schéma 2.32). Le produit de déprotection est obtenu en 2 heures avec un rendement relativement modeste de 55%, vraisemblablement lié aux difficultés techniques de purification.

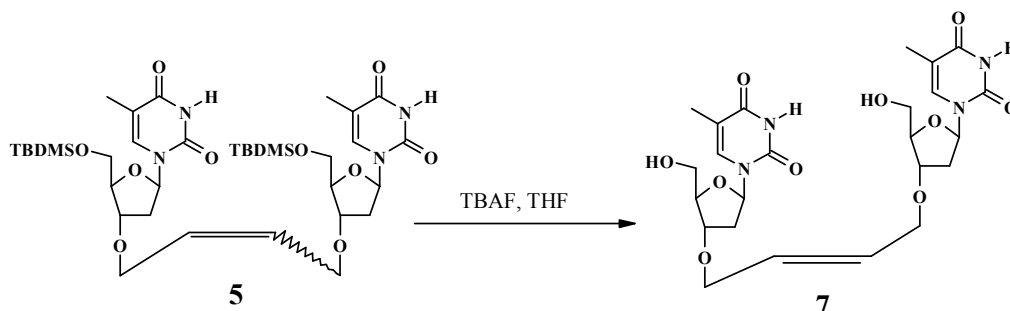


Schéma 2.32 : Déprotection des groupements TBDMS

Le spectre RMN du proton montre la disparition du groupement TBDMS et la présence d'un seul isomère *E* (composé 7). L'analyse par spectroscopie infrarouge, confirme la déprotection des groupements hydroxyles par l'apparition d'une bande les caractérisants à 3382 cm^{-1} .

SYNTHÈSE DE DINUCLÉOSIDES RELIÉS PAR UNE CHAÎNE BUT-2-ÈNE ENTRE LES POSITIONS 5'

I.7. Schéma général

La stratégie adoptée pour la synthèse du dinucléoside relié par les positions 5' est représentée sur le schéma 2.33. Nous avons démontré dans le chapitre précédent (III) la nécessité de réaliser la réaction de métathèse sur des précurseurs protégés.

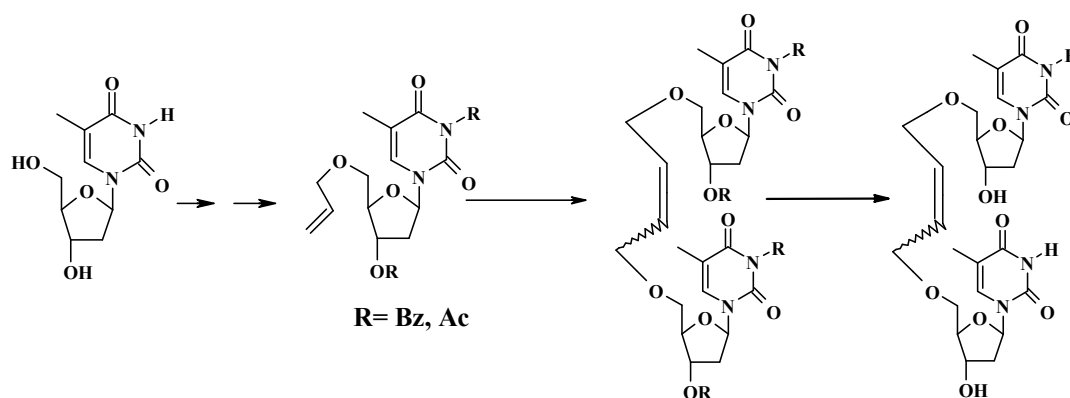


Schéma 2.33 : Schéma général de la synthèse du dinucléoside relié par les positions 5'

Les premières étapes consistent à synthétiser un précurseur de la thymidine, allylée en position 5' et protégé sur les positions 3 et 3'. La réaction de métathèse est appliquée sur ce composé. Le dinucléoside est ensuite déprotégé pour donner le composé final.

I.8. Résultats et discussion

I.8.1. Synthèse de la 5'-O-allylthymidine

I.8.1.1. Première voie de synthèse

La première voie utilisée est réalisée en 4 étapes (schéma 2.34). La thymidine est tout d'abord protégée sélectivement sur la position 5', suivie de la benzylation sur les positions 3 et 3'. Après déprotection de la position 5', le substrat **9** est allylé pour donner le composé **10**. La 5'-O-allylthymidine **11** est obtenue après déprotection des groupements benzoyles.

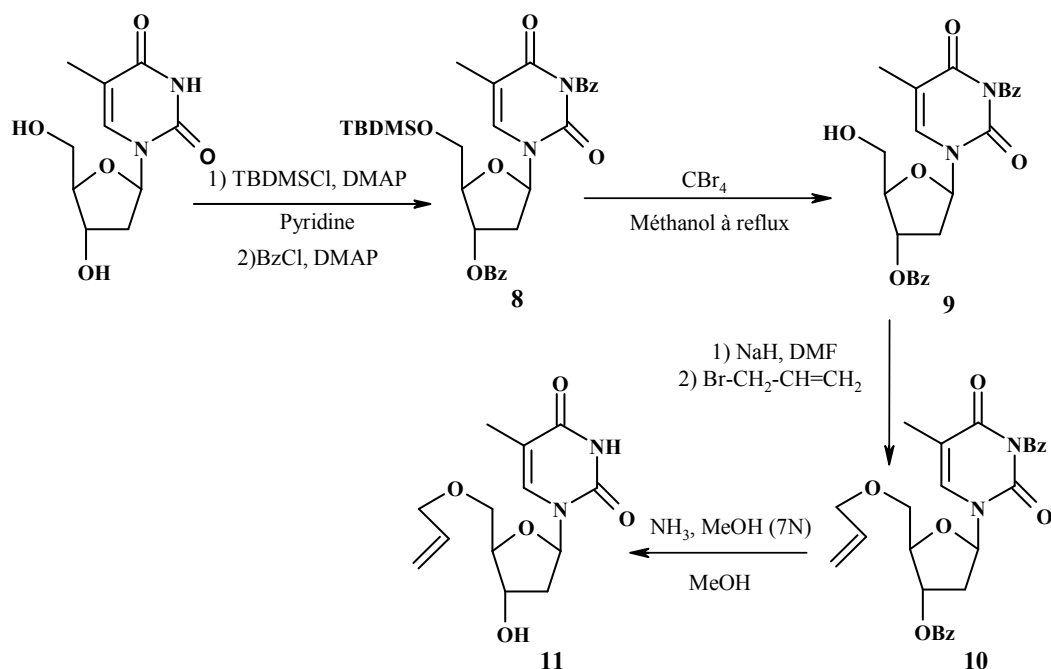


Schéma 2.34 : Schéma synthétique de la 5'-O-allylthymidine en 4 étapes

Nous avons dans un premier temps, réalisé une silylation sélective de la fonction alcool primaire de la thymidine, dans la pyridine à température ambiante. Nous avons utilisé le même mode opératoire que celui décrit précédemment (III. 2. 1). L'ajout en fin de réaction de 6 équivalents de chlorure de benzoyle et de 1 équivalent de DMAP mène au bout de 28 heures et après purification au composé **8** avec un rendement de 83%. L'analyse par RMN du proton montre la présence, de 10 protons aromatiques entre 7,17 et 8,02 ppm, ainsi que ceux

correspondant au groupement TBDMS à 0,20 et 0,99 ppm. Nous remarquons, en spectroscopie infrarouge, la disparition du signal correspondant à la fonction alcool.

La déprotection de la fonction alcool en position 5' est effectuée avec le système CBr₄/MeOH.⁸³ La réaction s'effectue à reflux du solvant pendant une heure trente et le produit **9** est obtenu avec un rendement de 88% après chromatographie. L'analyse IR montre clairement l'apparition de la bande caractéristique du groupement hydroxyle et la RMN du proton, la disparition des protons correspondant au groupement TBDMS.

Nous avons fixé le groupement allyle en position 5' en présence d'hydrure de sodium et de bromure d'allyle. On a ainsi récupéré le composé **10** avec un rendement de 70%. La RMN du proton présente un double double triplet correspondant au proton H-β du groupement allyle à 5,86 ppm et deux double doublets pour les protons H-γ de la liaison insaturée, à 5,13 et 5,25 ppm. Les protons H-α résonnent à 4,54 ppm (multiplet).

Le précurseur est ensuite déprotégé par aminolyse, en faisant réagir sur le substrat **10** une solution d'ammoniac méthanolique à température ambiante, dans un minimum de dichlorométhane. Après deux jours de réaction, le produit **11** est obtenu avec un rendement de 83%. La structure de la molécule déterminée par RMN du proton montre la disparition des protons aromatiques entre 7 et 8 ppm et la présence des protons correspondant à la chaîne allyle.

La synthèse de ce précurseur a été réalisée en 4 étapes, avec un rendement global de 42,5% et a nécessité plusieurs chromatographies. Nous nous sommes alors proposés d'étudier l'allylation directe de la thymidine en absence de groupement protecteur.

1.8.1.2. Deuxième voie de synthèse

La deuxième voie de synthèse est réalisée en une étape par l'allylation directe et régiosélective de la thymidine⁸⁴ (schéma 2.35).

Les premiers essais ont été réalisés à température ambiante, la thymidine est mise en présence de NaH dans le DMF et sous atmosphère inerte. Après trente minutes d'agitation, le bromure d'allyle est ajouté au milieu réactionnel et laissé sous agitation pendant 4 heures.

⁸³ A. S. -Y. Lee; H. C. Yeh; J.-J. Shie, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5249.

⁸⁴ V. Roy; L. Colombeau; R. Zerrouki; P. Krausz, *Carbohydr. Res.*, 2004, **339**, 1829.

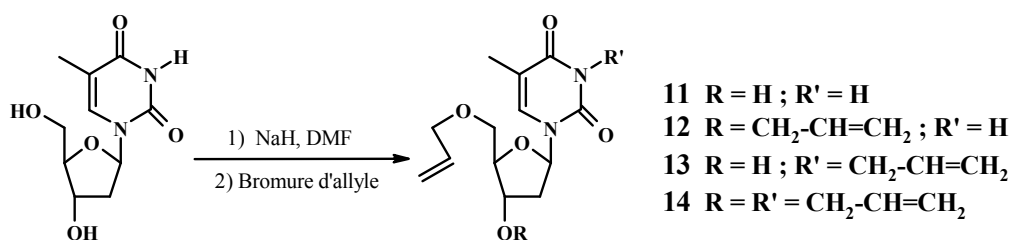


Schéma 2.35 : Alkylation directe de la position 5' de la thymidine

Le produit attendu **11** est obtenu avec un rendement de 75%. On observe également la formation de sous produits di-allylés (**12** et **13**) ainsi que le produit tri-allylé **14** (tableau 2.4).

La formation de 4 produits rendant la purification sur colonne fastidieuse, nous avons également étudié l'influence du mode d'activation sur la sélectivité de la réaction. L'utilisation des ultrasons⁸¹ a conduit à la formation d'un seul composé **11** avec un rendement de 93% après purification.

Tableau 2.4 : Résultats de l'alkylation directe de la position 5' de la thymidine

Activation	Temps de réaction 1 ^{ère} activation / 2 ^{ème} activation	11	12	13	14
		(%)	(%)	(%)	(%)
Méthode classique	30 min / 4 h	75	10	5	5
Ultrasons	30 min / 4 h	93	0	0	0

La RMN du proton présente un double double triplet correspondant au proton du groupement allyle avec des constantes de couplage de 17,0 ; 10,4 et 5,6 Hz et deux double quadruplets pour les protons terminaux de la double liaison, avec des constantes de couplage de 17,0 et de 1,4 Hz et des constantes de 10,4 et 1,4 Hz pour le second proton de la double liaison. Les deux H- α résonnant sous la forme d'un double triplet à 4,51 ppm.

La réaction de métathèse étant réalisée sur des précurseurs protégés, nous avons acétylé les positions 3 et 3' du composé **11**.

1.8.2. Acétylation de la 5'-O-allylthymidine

La réaction d'acétylation est réalisée sur le composé **11** obtenu par l'alkylation directe de la thymidine. Le composé **15** est isolé avec un rendement de 75% par simple acétylation en présence d'anhydride acétique et de DMAP dans la pyridine (schéma 2.36).

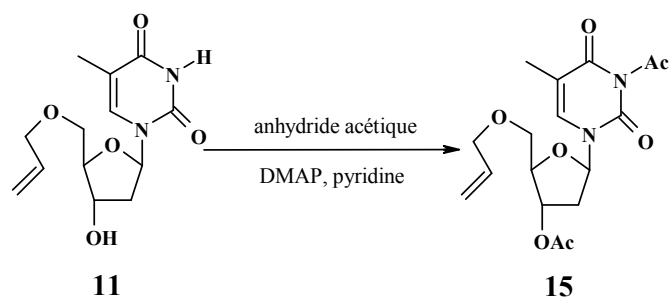


Schéma 2.36 : Acétylation de la 5'-O-allylthymidine

La RMN du proton montre l'apparition de deux singulets à 2,10 et 2,12 ppm correspondant aux protons des deux groupements acétyle.

I.8.3. Synthèse du dimère 5'-5' à partir de la 5'-O-allylthymidine acétylée

Le dimère 5'-5' est obtenu en utilisant la même procédure que pour les dimères 3'-3' (Schéma 2.37). Le produit **16** est obtenu par réaction du catalyseur de Grubbs I ajouté petit à petit au milieu réactionnel, contenant le composé **15** en solution dans le dichlorométhane et placé sous agitation pendant 20 heures. Après purification le produit **16** est récupéré avec un rendement de 61%.

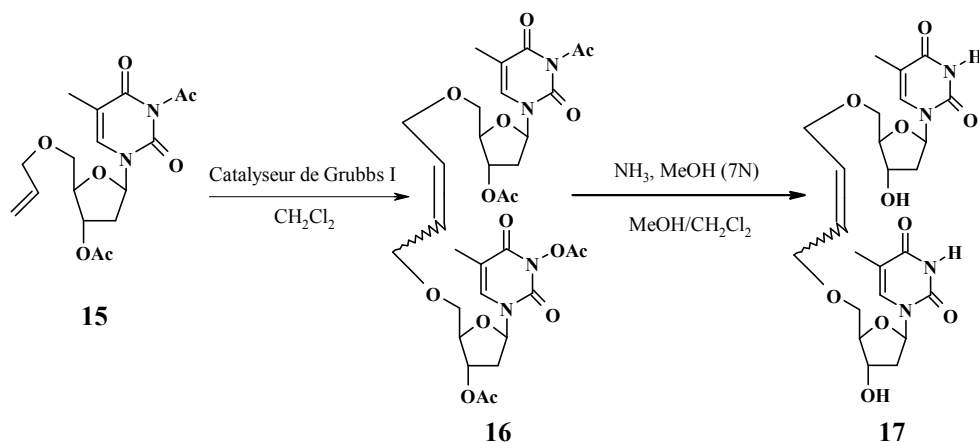


Schéma 2.37 : Synthèse du dimère à partir de la 5'-O-allylthymidine acétylée

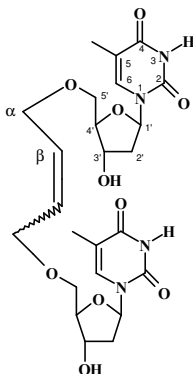
Les deux isomères *Z* et *E* sont difficiles à séparer et leur proportion a été déterminée par RMN ^1H et ^{13}C , avec un rapport $E/Z = 4$. Le dédoublement des signaux en ^{13}C associé à la disparition en RMN du proton des alcènes terminaux à 5,26 et 5,19 ppm, confirment ce résultat.

Enfin le composé **16** est désacétylé avec le système classique NH_3/MeOH dans un solvant mixte dichlorométhane/méthanol. Le produit **17** est obtenu en 3 heures avec un rendement de 85%. La RMN du proton montre la disparition des figures caractéristiques des

groupements acétyle mais aussi la présence des deux isomères, dont le rapport $E/Z = 4$ a pu être déterminé par RMN ^{13}C , HMQC et COSY à partir des protons α (H- α). L'analyse par spectroscopie infrarouge, confirme la déprotection des fonctions alcool par l'apparition d'une bande les caractérisant à 3403 cm^{-1} .

Les données RMN ^1H et ^{13}C des isomères Z et E du composé **17** sont rassemblées dans le tableau 2.5.

Tableau 2.5 : RMN ^1H et ^{13}C du composé **17** dans CD_3OD



Attribution	^1H δ ppm (J Hz)		^{13}C δ ppm	
	Isomère E	Isomère Z	Isomère E	Isomère Z
Base				
C-2	-	-	152,10	152,23
C-4	-	-	165,10	165,23
C-5	-	-	110,76	
CH-6	7,83 q (1,0)		136,64	
CH ₃	1,89 d (1,0)	1,91 d (1,0)	13,19	
Sucre				
CH-1'	6,27 t (6,7)	6,30 t (6,8)	88,90	
CH-2'	2,22-2,31 m			
CH-2''	2,19 ddd (6,7 ; 7,0 ; 13,5)	2,22-2,31 m	41,40	
CH-3'	4,38 dt (3,4 ; 6,4)		72,07	
CH-4'	3,89 q (3,1)	3,90 q (3,1)	87,18	
CH-5'	3,79 dd (3,1 ; 12,0)	3,80 dd (3,1 ; 12,0)		
CH-5''	3,72 dd (3,7 ; 12,0)	3,73 dd (3,1 ; 12,0)	62,77	
Chaîne allyle				
CH ₂ - α	4,46 m	4,76 m	39,61	43,18
CH=CH	5,73 m	5,59 m	110,61	

DINUCLÉOSIDES 3'-5' DÉRIVANT DE LA THYMININE

Après la synthèse des dinucléosides 3'-3' et 5'-5', nous nous sommes intéressés à la synthèse des dinucléosides 3'-5' **27** et **34** (schéma 2.38) dont la structure, proche de dinucléotides classiques, a été modifiée par le remplacement de la liaison phosphodiester par une chaîne carbonée insaturée.

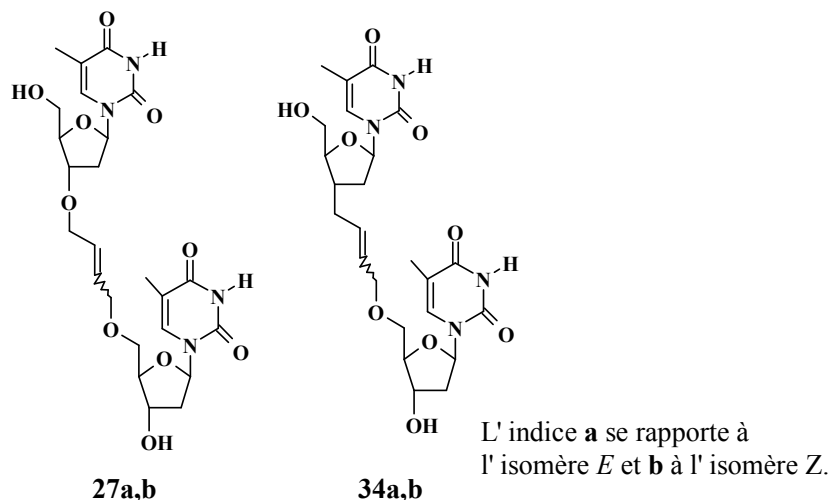


Schéma 2.38 : Dinucléosides 3'-5' dérivant de la thymidine

I.9. Stratégie de synthèse

L'idée la plus simple pour obtenir les molécules **27a,b** (schéma 2.39), est de faire réagir les composés **2** et **15** en présence de catalyseur, pour réaliser une métathèse croisée. Cette réaction est incomplète, après plusieurs jours, la CCM montre qu'il reste beaucoup de produit de départ et qu'il y a formation de trois composés, les dimère 3'-5', 3',3' et 5'-5' difficilement séparables.

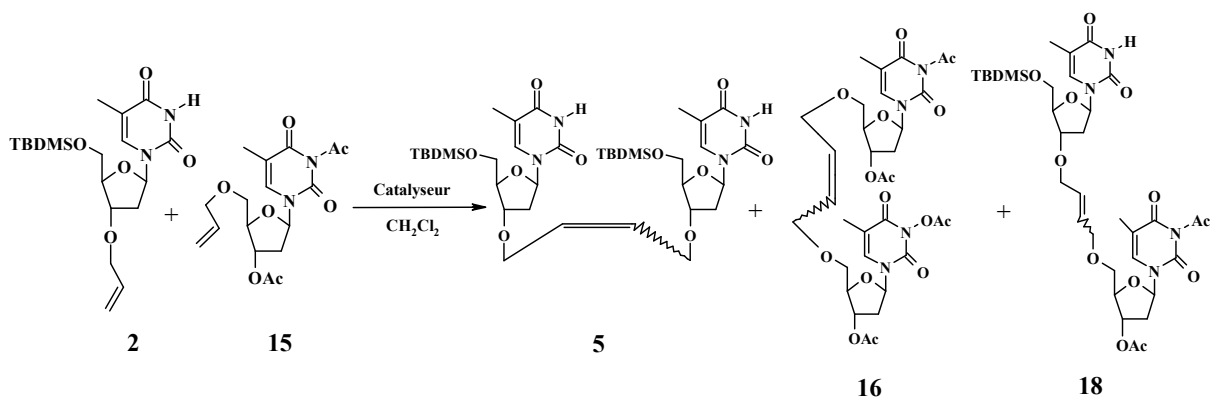
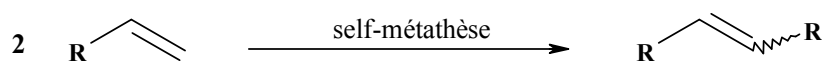


Schéma 2.39 : Métathèse croisée du mélange des produits **2** et **15**

Ce mélange de dimères a déjà été observé par Gibson et coll.⁸⁵ Des solutions ont été envisagées avec des résultats plus ou moins significatifs. Par exemple, plusieurs auteurs⁸⁶ ont proposé d'utiliser une quantité double de l'une des deux oléfines terminales, ce qui permet d'augmenter le rendement en produit asymétrique mais les produits de SM sont toujours présents.

Comme la plupart des travaux ont été réalisés sur des oléfines terminales, Grubbs et coll.⁸⁷ se sont intéressés à la réaction des alcènes internes, devenue possible grâce au catalyseur de Grubbs II. Ils ont ainsi proposé de réaliser la réaction en deux étapes : tout d'abord, l'une des deux oléfines réagit sur elle-même pour former son homodimère. Ensuite, l'homodimère sous forme de son mélange *Z* et *E* réagit avec la deuxième oléfine terminale pour obtenir le produit de métathèse croisée avec un bon rendement (schéma 2.40).

1^{ère} étape



2^{ème} étape

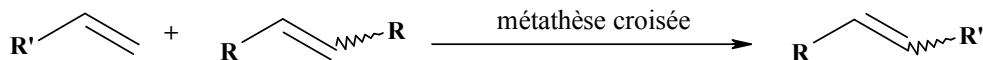


Schéma 2.40 : Obtention de produits de métathèse croisée en deux étapes

Cette méthode présente cependant quelques inconvénients. Le bénéfice de l'utilisation d'oléfines disubstituées pour la CM n'est pas général, notamment avec des substrats plus complexes. Si le nombre de carbone entre, l'oléfine et les fonctions, augmente ou si l'encombrement stérique est plus grand, la réaction de CM de deux oléfines monosubstituées peut conduire à des rendements comparables à ceux obtenus par métathèse croisée des deux monomères allylés. L'hypothèse donnée par ces auteurs, pour expliquer l'augmentation des rendements de produits de CM dans le cas des oléfines disubstituées portant des fonctions électrodonneuses en position allylique, est la génération d'espèces alkylidènes avec le composé organométallique, durant la réaction de métathèse. En effet, les substituants relativement encombrants et électrodonneurs sur les alkylidènes intermédiaires formés, ont

⁸⁵ a) S. E. Gibson; S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.*, 1998, **1**, 155.

b) Y.-J. Yu; R. Roy, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 3305.

⁸⁶ a) O. M. Blanco ; L. Castedo, *Synlett*, 1999, **5**, 557.

b) S. E. Gibson; V. C. Gibson; S. P. Keen, *Chem. Comm.*, 1997, 1107.

⁸⁷ H. E. Blackwell; D. J. O'Leary ; A. K. Chatterjee; R. A. Wasenfelder; D. A. Bussman; R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 58.

montré qu'ils accélèrent le processus de métathèse. Aussi, la formation préférentielle d'un alkyldène intermédiaire plus réactif en employant un excès d'oléfines disubstituées peut être l'explication aux rendements plus élevés, observés.

Une autre possibilité envisagée, afin d'obtenir un produit de métathèse croisée avec de bons rendements, est de relier préalablement les deux substrats de départ par l'intermédiaire d'une « agrafe » temporaire entre les deux substrats de départ⁸⁸. Les auteurs ont proposé pour la synthèse d'homo- et d'hétéro-disaccharides par réaction de métathèse, de les relier préalablement par une « agrafe » diester entre les hydroxyles primaires des deux molécules substrat (schéma 2.41). La réaction alors réalisée est une métathèse par fermeture de cycle (RCM), réaction donnant généralement de meilleurs rendements que ceux de la CM. L'agrafe diester est ensuite éliminée par saponification et le produit de métathèse croisée est obtenu sans formation de produits secondaires.

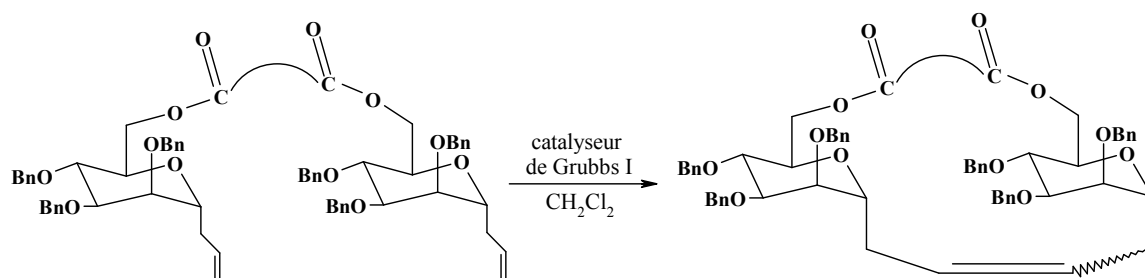


Schéma 2.41 : Obtention du dimère par RCM

Nous avons opté pour cette dernière méthode. Les dérivés allyliques que nous avons synthétisés, présentant une fonction alcool libre, il nous a donc semblé intéressant de fixer une « agrafe » diester entre les positions 5' et 3' libres des nucléosides allyliques.

I.10. Synthèse de la 1-(3'-O-thymidiny)-4-(5'-O-thymidiny)-but-2-ène

I.10.1. Schéma général de synthèse

Cette première voie de synthèse est réalisée en 4 étapes à partir de la 3'-O-allylthymidine et de la 5'-O-allylthymidine. L'agrafe est fixée sur la position 5' du composé **3** puis rattachée sur le groupement hydroxyle du composé **7**. L'étape suivante est la réaction de métathèse suivie de l'élimination de l'agrafe (schéma 2.42).

⁸⁸ G.T. Fan ; T. S. Hus ; C. C. Lin, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 6593.

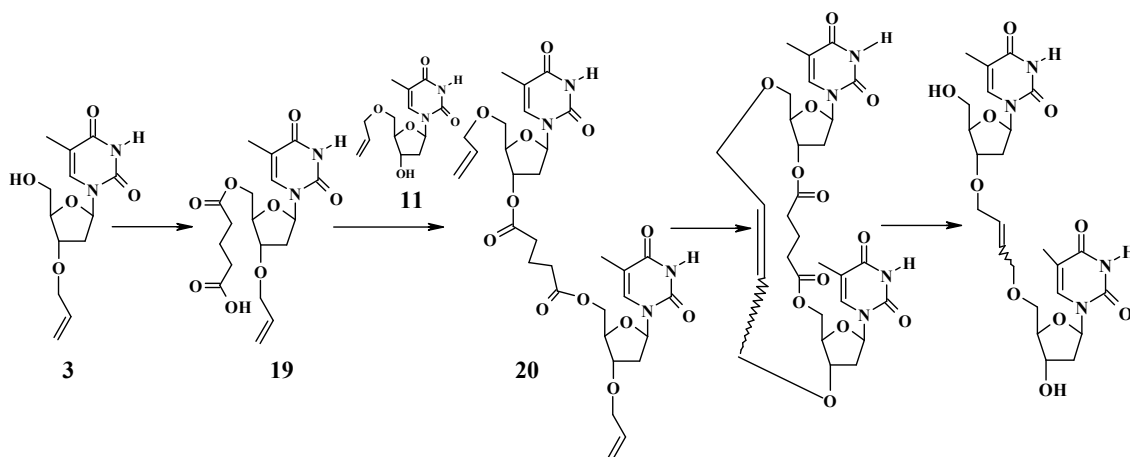


Schéma 2.42 : Schéma de synthèse

1.10.1.1. *Les différentes étapes*

1.10.1.1.1. *Fixation de l'agrafe diester sur la 3'-O-allylthymidine*

Nous avons tout d'abord attaché « l'agrafe » diester sur la fonction alcool de la 3'-O-allylthymidine. Cette réaction est réalisée en présence de 3 équivalents d'anhydride glutarique et d'un équivalent de DMAP dans la pyridine anhydre à 60°C (schéma 2.43). Par analogie aux travaux de Gibson et coll., nous avons utilisé une chaîne à cinq atomes, pour relier temporairement les deux nucléosides. Une telle stratégie autorise une flexibilité suffisante tout en permettant aux deux doubles liaisons, d'être suffisamment proches l'une de l'autre pour réagir facilement.

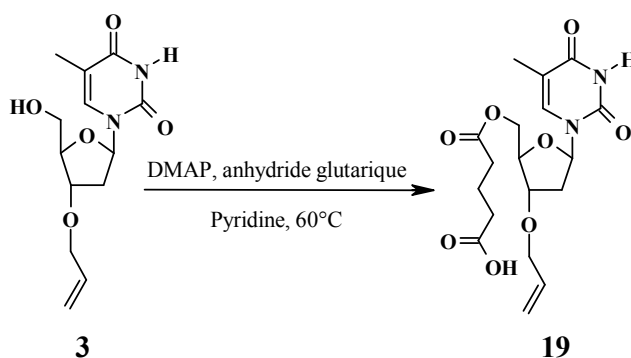


Schéma 2.43 : Fixation d'un bras par estérification en position 5' de la 3'-O-allylthymidine

La réaction mène au composé **19** avec un rendement de 55%. Le spectre RMN du proton montre la présence de 6 protons correspondant à la chaîne du bras ester ainsi que celle du proton de la fonction acide à 9,93 ppm (Annexe I).

1.10.1.1.2. Réaction d'estérification sur la 5'-O-allylthymidine

La seconde étape consiste à effectuer une estérification entre la fonction acide restante et le groupe hydroxyle en position 3' de la 5'-O-allylthymidine. Il est bien connu que la réaction d'estérification entre un acide carboxylique et un alcool est une réaction équilibrée. Il existe plusieurs moyens pour déplacer cet équilibre, par exemple, en utilisant un chlorure d'acide ou un anhydride d'acide à la place de l'acide carboxylique, la réaction est alors totale. La transformation de la fonction acide carboxylique en chlorure d'acide nécessite l'emploi de réactifs tels que le trichlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle, qui pourraient réagir sur d'autres sites de la molécule. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du dicyclohexylcarboxydiimide (DCC) qui permet la formation *in-situ* d'un anhydride d'acide. Cette méthode a été développée en 1978, elle est aujourd'hui très employée dans la chimie des acides aminés pour la synthèse des peptides et pour la synthèse d'autres produits naturels⁸⁹. Le mécanisme de la formation de l'anhydride est décrit sur le schéma 2.44.

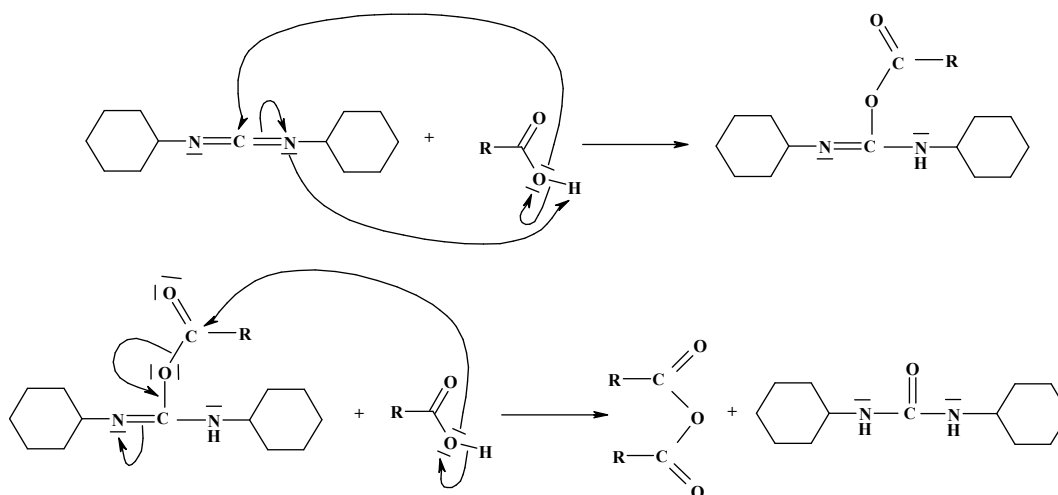


Schéma 2.44 : Mécanisme de formation de l'anhydride

La réaction se poursuit par une estérification entre l'O-acyl isourée ainsi formée et l'alcool pour obtenir l'ester.

L'estérification entre les composés **19** et **11** (schéma 2.45) n'a pas conduit au produit attendu **20**. En effet, la réaction suivie par CCM, montre la formation de deux composés

⁸⁹ a) A. Hassner ; V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **46**, 4475.
b) B. Neises; W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, **17**, 7, 522.
c) D. Hudson, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 617.
d) Y.-L. Yang; S. Manna; J. R. Flack, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3811.
e) E. P. Boden; G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2394.

majoritaires. Après filtration sur fritté, traitement et purification sur plaque de silice, les deux composés sont isolés. Leur structure, a été déterminée par l'analyse RMN ^1H , ^{13}C , HMQC et COSY. Le spectre RMN du composé **22** montre la présence des protons correspondant aux deux thymidines allylées et à l'agrafe. On observe un seul N-H à 8,92 ppm. Le proton H-3' du sucre 5'-O-allylé ne présente pas le déblindage attendu après une réaction d'estérification. De plus le spectre infrarouge, montre la présence d'une bande à 3348 cm^{-1} , correspondant à un groupement hydroxyle. Il semble donc qu'il y ait eu réaction du groupement N-H du composé **11** sur la fonction acide du composé **19**, formant une liaison amide entre les deux molécules. Le spectre RMN du composé **21**, montre les mêmes signaux que ceux du composé **22**, avec un dédoublement des signaux correspondant au composé **19**. Nous observons, par exemple, deux N-H à 8,91 et 8,85 ppm, trois protons H-1' à 6,30 ; 6,18 et 6,17 ppm et trois protons H- β à 5,90 ; 5,89 et 5,88 ppm. Il y aurait eu réaction du composé **22** sur la fonction acide du composé **19**.

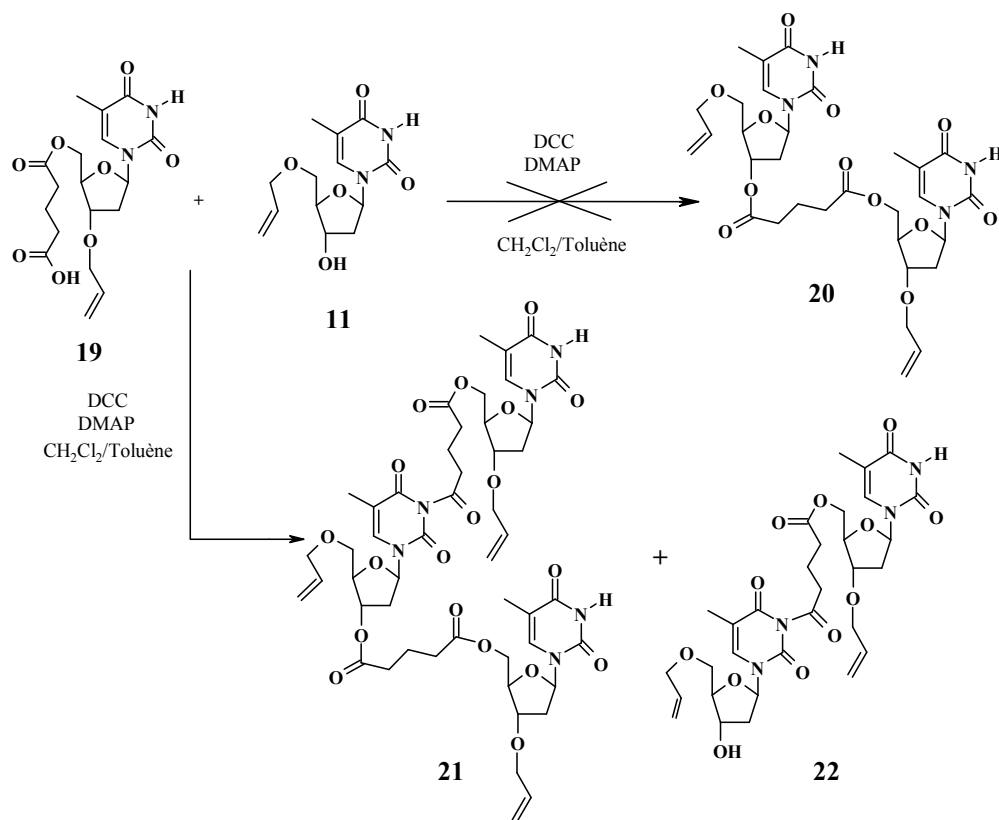


Schéma 2.45 : Estérification en présence de DCC, obtention d'un dimère et d'un trimère

Compte tenu de ces résultats, nous avons élaboré une nouvelle voie de synthèse du dimère 3'-5'.

I.10.2. Nouvelle voie de synthèse

I.10.2.1. Schéma général de synthèse

Cette nouvelle voie de synthèse comporte 5 étapes. Le groupe NH de la 5'-O-allylthymidine est benzoylé sélectivement puis l'agrafe est fixée sur la fonction alcool en position 3'. La 3'-O-allylthymidine est rattachée au composé **24** puis on réalise la réaction de métathèse. L'étape finale est l'élimination de l'agrafe diester et du groupement benzoylé (schéma 2.46).

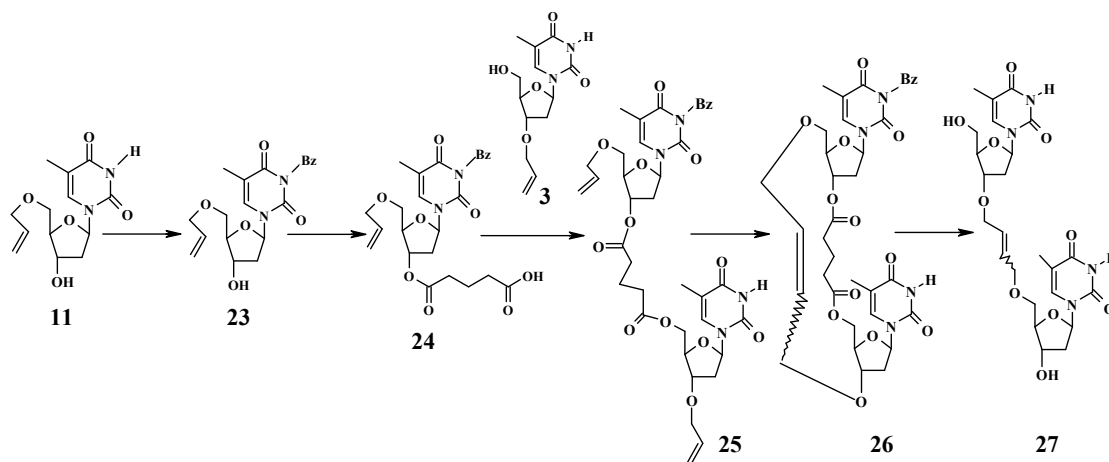


Schéma 2.46 : Nouvelle voie de synthèse

I.10.2.2. Les différentes étapes

I.10.2.2.1. Benzoylation sélective de la 5'-O-allylthymidine

La fonction N-H de la 5'-O-allylthymidine est benzoylée sélectivement⁹⁰, dans le dichlorométhane en présence de 1,25 équivalent de chlorure de benzoylé et 1,25 équivalent de triéthylamine (schéma 2.47). La réaction suivie par CCM, ne montre plus d'évolution au bout de 3 heures, mais aussi la formation de 3 composés dont l'un majoritaire. Le composé attendu **23** est obtenu avec un rendement de 53%. A côté de ce produit principal, on observe la formation concomitante des composés **23'** et **23''** qui correspondent respectivement à la 3'-O-benzoylation (8%) et à la 3-N,3'-O-dibenzoylation (17%).

⁹⁰ A. R. Maguire ; I. Hladezuk ; A. Ford, *Carbohydrate Research*, 2002, **337**, 369.

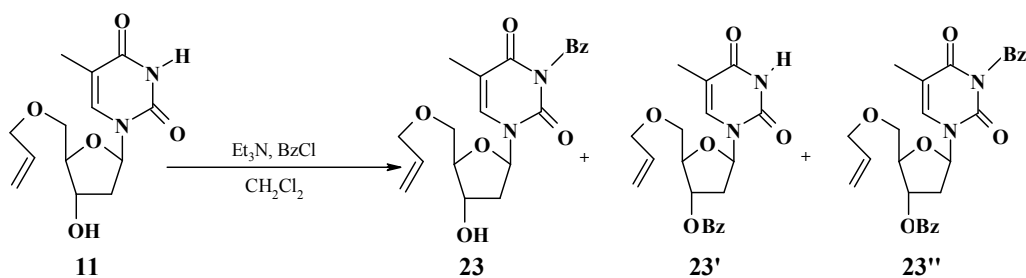


Schéma 2.47 : Benzoylation sélective de la fonction N-H de la 5'-O-allylthymidine

Les structures de ces trois produits sont confirmées par RMN du proton et par IR.

1.10.2.2.2. Fixation de l'agrafe sur la 3-N-benzoyl-5'-O-allylthymidine

La réaction d'estérification sur le groupement hydroxyle restant a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites pour la formation du composé **19**. Le substrat **23** est mis en présence d'anhydride glutarique et de DMAP dans la pyridine à 60°C (schéma 2.48). Le composé **24** est isolé avec un rendement de 85%.

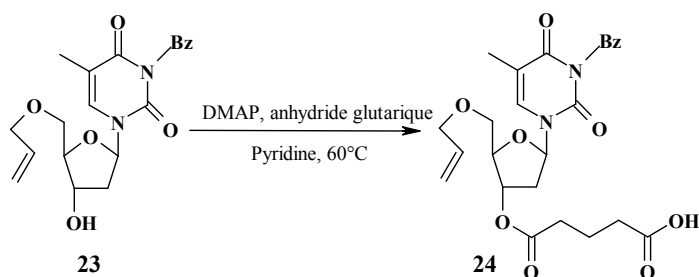


Schéma 2.48 : Fixation par estérification d'un bras ester en position 3'

Le spectre RMN du proton, montre la présence de 6 nouveaux protons correspondant à la chaîne du bras ester ($\delta = 1,96$ ppm et $2,43$ ppm). On remarque également un déblindage du proton H-3' passant de $4,53$ ppm à $5,39$ ppm.

1.10.2.2.3. Réaction d'estérification sur la 3'-O-allylthymidine

Cette réaction est réalisée en 24 heures à température ambiante dans un solvant mixte toluène /dichlorométhane, en présence de DCC et de DMAP (schéma 2.49). Après purification, le produit attendu **25** est obtenu avec un rendement de 88%.

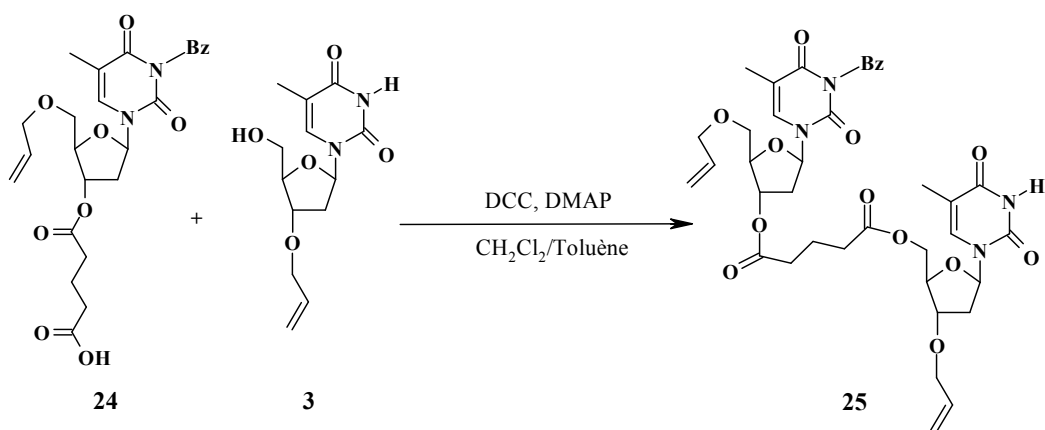


Schéma 2.49 : Estérification en présence de DCC : fixation de l'agrafe

Le spectre RMN du produit **25** montre la présence des protons de l'agrafe diester ($\delta = 1,96$ ppm et $2,43$ ppm), un dédoublement des signaux, particulièrement ceux des parties thymine. Nous observons la présence du proton porté par l'atome d'azote en position 3 résonnant à $8,41$ ppm et celle du groupement benzoyle porté par l'atome d'azote de l'autre base.

I.10.2.2.4. Réaction de métathèse par fermeture de cycle

Les deux précurseurs allyliques de la thymidine étant reliés par l'agrafe diester (schéma 2.50), nous pouvons réaliser la réaction de métathèse qui sera alors une fermeture de cycle RCM. Le composé **25** est solubilisé dans le dichlorométhane. Le catalyseur de Grubbs I (20% molaire) est introduit par canne de transfert et le mélange est mis sous agitation à 35°C . La réaction, suivie par CCM, reste incomplète après 24 heures. 20% molaire de catalyseur sont alors ajoutés et le mélange est remis sous agitation pendant 24 heures. Les composés **26a** et **26b** sont isolés avec des rendements respectifs de 30 et 15%.

L'utilisation du catalyseur de Grubbs II (17% molaire), a conduit après 18 heures de réaction dans les mêmes conditions que précédemment aux composés attendus. Dans ce cas les 2 isomères sont isolés avec un rendement de 52%, ($E/Z = 7/3$). On observe également à l'état de trace un sous produit correspondant à l'isomérisation de la double liaison éthylénique du substrat de départ **3**.

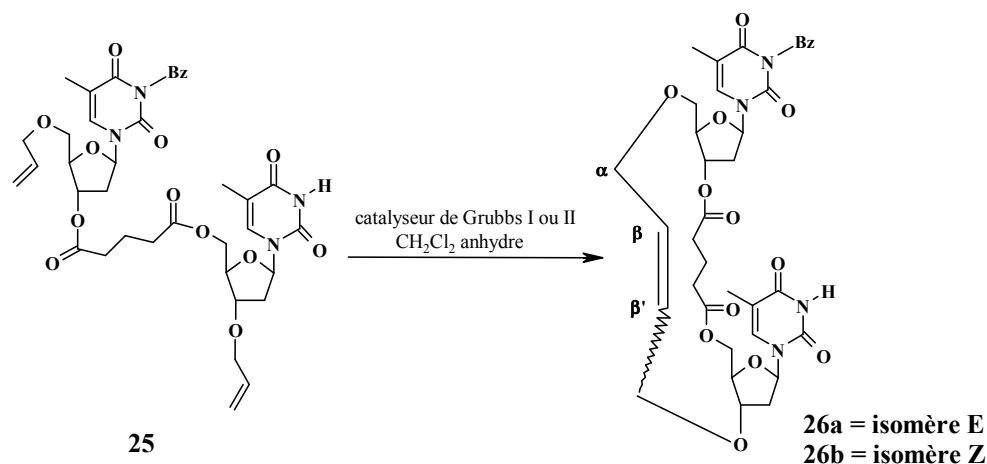


Schéma 2.50 : Réaction de métathèse : RCM

L'attribution des configurations des deux composés obtenus a été déterminée par la RMN ^1H . En effet, les protons H- β et H- β' ont une constante de couplage vicinale de 15,2 Hz pour l'isomère *E* et de 10,5 Hz pour l'isomère *Z*.

1.10.2.2.5. Élimination de l'agrafe et du groupement benzoylé

L'élimination de l'agrafe et du groupement benzoylé est réalisée dans un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol, en présence de méthanolate de sodium. Après trois heures de réaction sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé par addition de résine H^+ , l'ensemble est filtré et le solvant évaporé. A partir des composés **26a** et **26b** on obtient, après purification, les produits **27a** et **27b** avec des rendements de l'ordre de 72% (schéma 2.51).

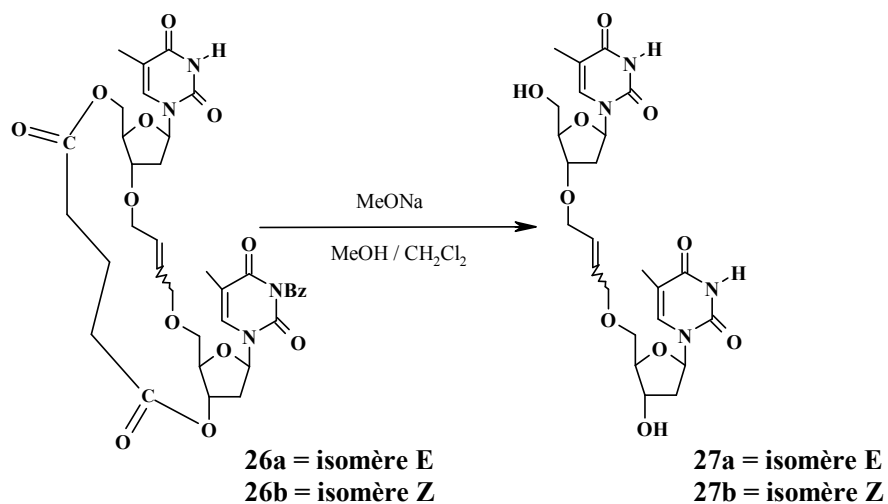
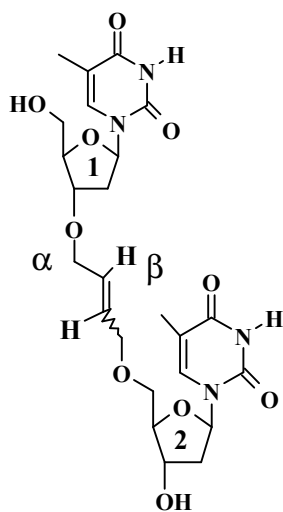


Schéma 2.51 : Élimination de l'agrafe diester et du groupement benzoylé

Les spectres RMN ^1H des composés **27a** et **27b** montrent la disparition des protons de l'agrafe diester ainsi que ceux du groupement benzoyle.

Tableau 2.6 : RMN ^1H des composés **27a** et **27b** dans CD_3OD



Attribution	Composé 27a	Composé 27b
Substituant 1		
Base		
H-6	7,84 q (1,0)	7,83 q (1,0)
CH ₃	1,90 d (1,0)	1,90 d (1,0)
Sucre		
H-1'	6,19 dd (6,0 ; 7,8)	6,23 dd (6,0 ; 7,8)
H-2'	2,31 ddd (2,6 ; 6,0 ; 13,9)	2,40 ddd (2,7 ; 6,0 ; 13,7)
H-2''	2,15 ddd (6,0 ; 7,8 ; 13,9)	2,14-2,26 m
H-3'	4,14 dt (2,6 ; 6,0)	4,25 dt (2,7 ; 5,7)
H-4'	3,98 m	4,05 m
H-5'	3,80 dd (3,1 ; 12,0)	3,79 dd (3,1 ; 12,0)
H-5''	3,71 dd (3,6 ; 12,0)	3,72 dd (3,7 ; 12,0)
Substituant 2		
Base		
H-6	7,76 q (1,0)	7,81 q (1,0)
CH ₃	1,87 d (1,0)	1,88 d (1,0)
Sucre		
H-1'	6,29 t (6,8)	6,29 t (6,8)
H-2'	2,28 ddd (2,6 ; 6,2 ; 13,5)	2,26 ddd (3,6 ; 6,8 ; 13,7)
H-2''	2,14 ddd (6,6 ; 7,2 ; 13,5)	2,16-2,26 m
H-3'	4,39 dt (3,5 ; 6,4)	4,39 dt (3,4 ; 6,3)
H-4'	3,90 q (3,5)	3,90 q (3,4)
H-5'	3,75 dd (3,5 ; 12,1)	3,81 dd (3,4 ; 12,0)
H-5''	3,68 dd (3,5 ; 12,1)	3,75 dd (3,4 ; 12,0)
Chaîne allyle		
2 H- α	4,51 d é (4,0)	4,58 d é (6,9)
2 H- α'	4,02 m	4,32 m
H- β	5,79 dt (6,0 ; 15,6)	5,70 dt (6,2 ; 11,1)
H- β'	5,72 dt (5,1 ; 15,6)	5,57 dt (6,9 ; 11,1)

I.11. Synthèse de la 1-(3'-C-désoxythymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-but-2-ène

Nous avons préparé les dimères **34a** et **34b** dans lesquelles nous avons diminué la longueur de la liaison internucléosidique, en éliminant un atome d'oxygène, afin d'évaluer l'influence de celle-ci sur l'activité biologique.

I.11.1. Schéma général

La première partie de cette synthèse est la formation de la 3'-C-allylthymidine en trois étapes à partir de la 5'-O-tert-butyldiméthylsilylthymidine **1**. La suite réactionnelle utilisée est la même que celle pour obtenir le composé **27**. Après avoir relié les deux nucléosides par l'agrafe, la réaction de métathèse est appliquée au composé **32**. La dernière étape est la déprotection du groupement benzoyle et l'élimination de l'agrafe (schéma 2.52).

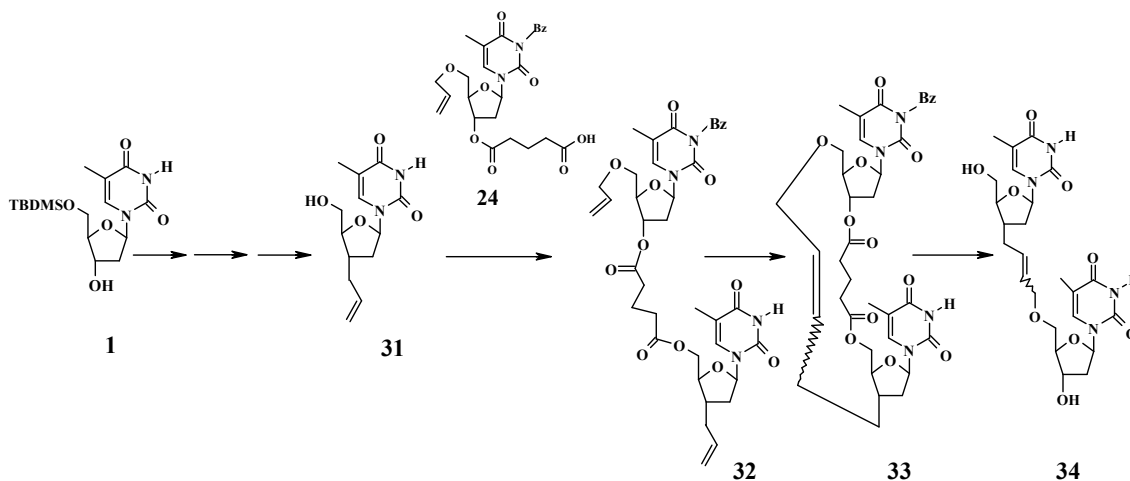


Schéma 2.52 : Schéma général

I.11.2. Les différentes étapes

I.11.2.1. Synthèse de la 3'-C-allyl-3'-désoxythymidine

I.11.2.1.1. État de la question

Une analyse comparative des résultats de la littérature a montré que la voie radicalaire est une méthode intéressante pour fixer un groupement allyle. La réaction de substitution radicalaire ne peut pas se faire directement sur la fonction alcool, il faut passer par l'intermédiaire d'un groupe partant radicalaire que l'on fixe sur/ou à la place de la fonction alcool. Ce sont en général des composés thiocarbonylés comme le phénylthionocarbonate ou

des halogènes dont le meilleur représentant est le brome. Nous avons choisi de fixer le phénylthionocarbonate en position 3' par action du chlorure de phénylthionocarbonate (ϕOCSCl), en milieu DMAP/acétonitrile.⁹¹ Le DMAP permet d'augmenter considérablement le rendement et la vitesse de la réaction d'acylation, en formant un complexe avec le chlorure d'acyle⁹² selon le mécanisme décrit sur le schéma 2.53.

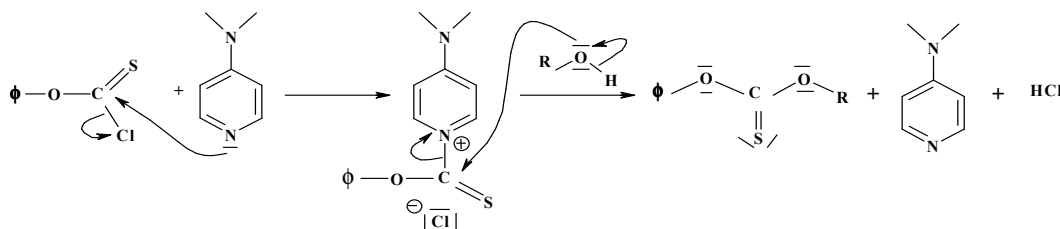


Schéma 2.53 : Fixation du thionocarbonate sur un alcool

La réaction de substitution radicalaire s'effectue ensuite dans le toluène à reflux par action de l'allyle tributylétain (Bu_3SnAll) en présence de 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) en tant qu'initiateur de radicaux. Il y a formation du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ en présence de l'initiateur de radicaux AIBN puis réaction de ce radical avec le composé thionocarbonylé pour donner un radical intermédiaire. Ce radical est ensuite fragmenté pour donner un radical alkyle et un composé carbonylé. Le radical alkyle réagit alors avec une nouvelle molécule d'allyltributylétain pour donner le produit souhaité et amorcer une nouvelle réaction (schéma 2.54).

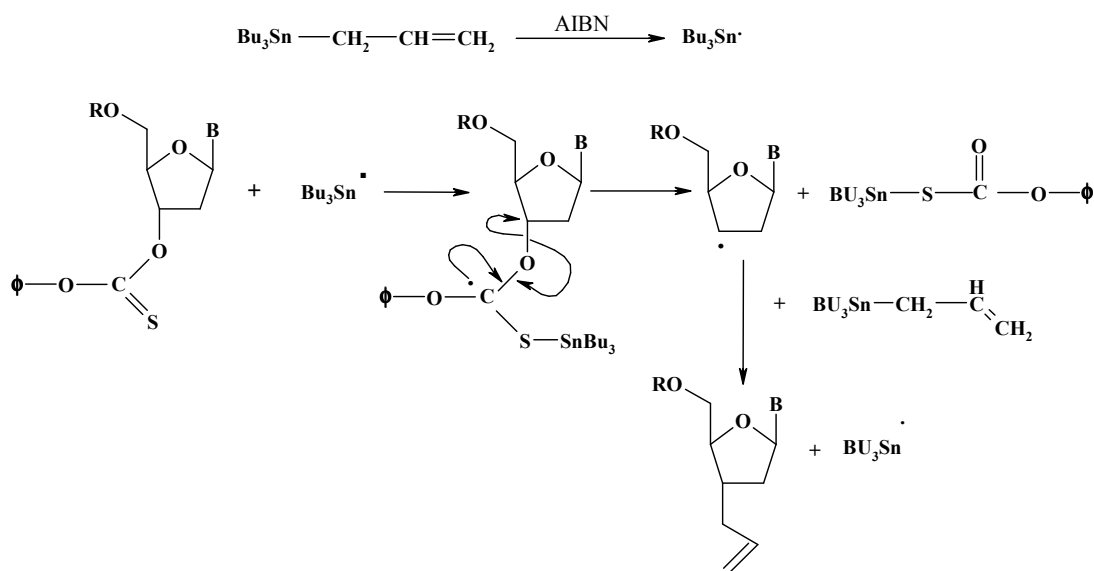


Schéma 2.54 : Mécanisme de la fixation du groupe allyle par voie radicalaire

⁹¹ R. Benhaddou; S. Czernecki; J. M. Valéry; V. Bellosta, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1991, **127**, 108.

⁹² G. Höfle; W. Stelich; H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, **17**, 569.

Malgré la nature radicalaire de la réaction, Chu et coll.⁹³ ont observé une rétention de configuration lors de la fixation de l'allyle en position 3', lié probablement à la présence du groupement silyl-éther protecteur de l'hydroxyle primaire et de la pyrimidine qui encombrant une face, dirigeant ainsi préférentiellement l'attaque du substituant vers la face la moins encombrée du sucre.

1.11.2.1.2. Résultats et discussion

Pour obtenir le dérivé 3'-C-allylique de la thymidine (schéma 2.55), nous avons utilisé comme précurseur le composé **1** dont la synthèse est décrite dans le paragraphe (II.1).

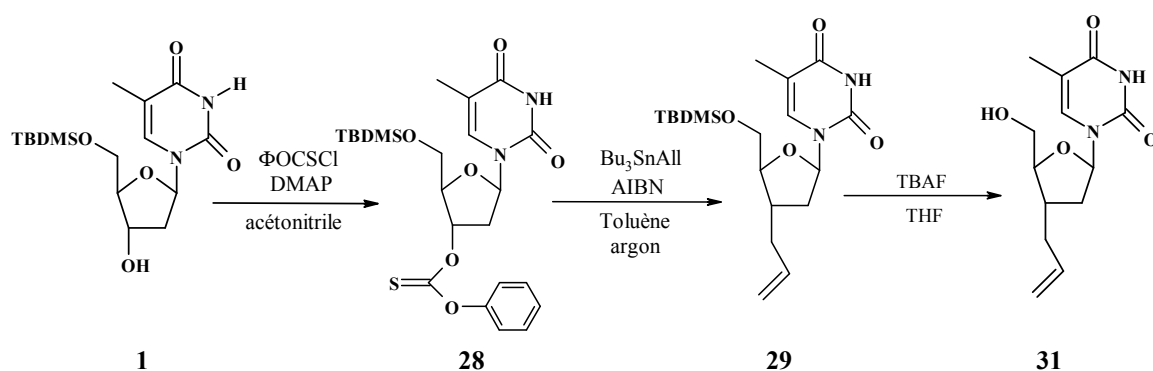


Schéma 2.55 : Synthèse de 3'-allyl-3'-désoxythymidine

A partir de la 5'-O-tert-butyldiméthylsilylthymidine, nous avons réalisé une acylation du groupe hydroxyle en position 3', par le groupe phénylthionocarbonate. Ce groupement est fixé en présence de 1,4 équivalent de chlorure de phénylthionocarbonate et de 2 équivalents de DMAP dans l'acétonitrile.⁹³ Au bout de 3 heures, la réaction est arrêtée par une évaporation à sec. Le brut est ensuite traité et purifié sur colonne de silice. Le composé **28** est obtenu avec un rendement de 88%. La présence de 5 protons aryliques en RMN confirme la formation de ce produit

Le groupement allyle est alors fixé par action de l'allyltributylétain (4 équiv.) et d'AIBN (0,5 équiv.) sur le thionocarbonate **28**, à reflux dans le toluène anhydre et dégazé. Le suivi de la réaction par CCM, montre la formation de 2 composés. Après traitement et purification par chromatographie, la RMN du proton permet d'identifier le composé **29** attendu (rendement 70%), par la disparition des protons aromatiques et l'apparition de 3

⁹³ G. E. Keck; E. J. Enholm; J. B. Yates; M. R. Wiley, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 19, 4079.

protons éthyléniques (1 H-β à 5,89 ppm, sous la forme d'un double double triplet et 2 H-γ résonnant à 5,28 et 5,21 ppm sous la forme de double doublet et 2 H-α sous la forme de multiplet à 2,27 et 2,10 ppm).

A côté de ce produit un composé minoritaire est observé et identifié par RMN comme le nucléoside 2',3'-didésoxyribofuranosyle **30** (schéma 2.56). Ce dernier provient probablement de la réaction du radical intermédiaire avec un radical H[•] formé *in-situ* par la fragmentation du toluène produisant ainsi des radicaux benzyles stables.

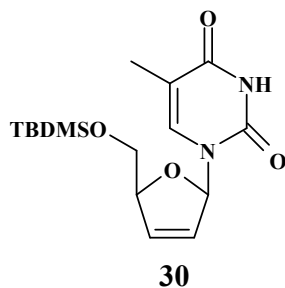


Schéma 2.56 : Produit secondaire de l'allylation

Enfin le groupement tertibutylidiméthylsilyle en position 5' est éliminé par le système classique fluorure de tétrabutylamonium/THF (schéma 2.21). Le produit **31** est alors obtenu après une heure trente de réaction à température ambiante avec un rendement de 85%.

1.11.2.2. Réaction d'estérification sur la 3'-C-allyl-3'-désoxythymidine

Afin de réaliser la synthèse du composé **32**, nous avons utilisé le même protocole que celui décrit dans le paragraphe (V. 2. 1. 1. 2) pour obtenir le produit **25**. Les composés **24** et **31** sont solubilisés à température ambiante dans un solvant mixte toluène /dichlorométhane, en présence de 3 équivalents de DCC et 0,8 équivalent de DMAP (schéma 2.57). Après traitement et purification, le composé souhaité est obtenu avec un rendement de 75%.

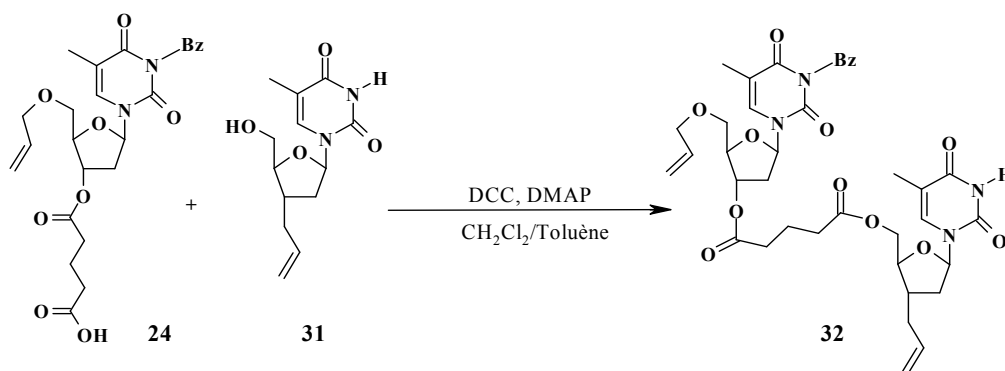


Schéma 2.57 : Estérification en présence de DCC : formation de l'agrafe diester

1.11.2.3. Réaction de métathèse : fermeture de cycle

La réaction de métathèse sur le composé **32** a été réalisée, suivant la même procédure que celle utilisée pour la synthèse des composés **26 a** et **26b**. Le composé résultant de la réaction d'estérification précédente, est solubilisé dans le dichlorométhane anhydre et mis en présence de 41% molaire de catalyseur de Grubbs I. La réaction est mise sous agitation pendant 32 heures à 35°C (schéma 2.58).

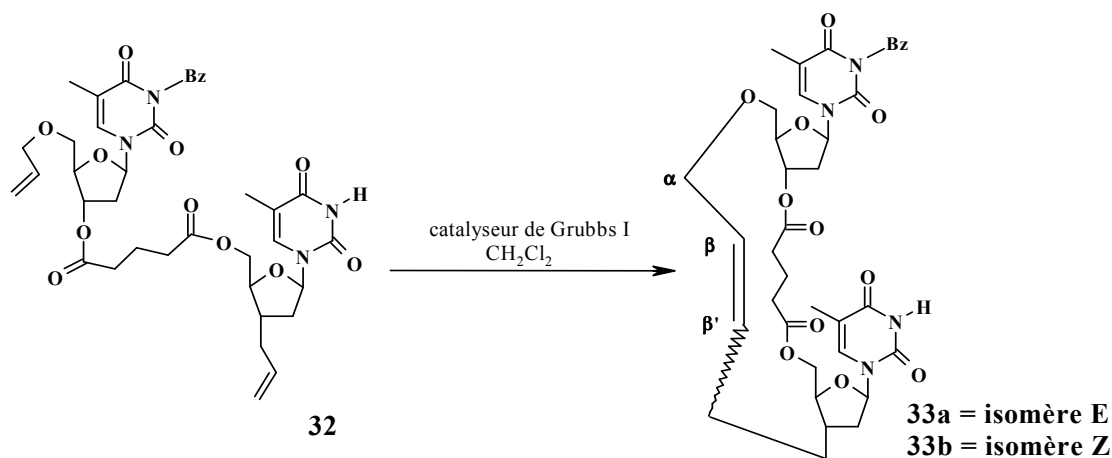


Schéma 2.58 : Réaction de métathèse : RCM

L'attribution des configurations a été déterminée par RMN ¹H avec une constante de couplage vicinale entre H-β et H-β' de 15,2 Hz pour l'isomère *E* et de 10,5 Hz pour l'isomère *Z*. Les deux isomères *Z* et *E* sont isolés avec des rendements respectifs de 9 et 19%.

1.11.2.4. Élimination de l'agrafe et du groupement benzoylé

L'élimination de l'agrafe et du groupement benzoylé est réalisée de la même manière que précédemment. Les composés **33a** et **33b** sont mis en présence de méthanolate de sodium dans un mélange de solvant dichlorométhane / méthanol. Après trois heures de réaction sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé par une résine H⁺ et purifié. Les produits **34a** et **34b** sont obtenus avec des rendements respectifs de 63% et 68% (schéma 2.59).

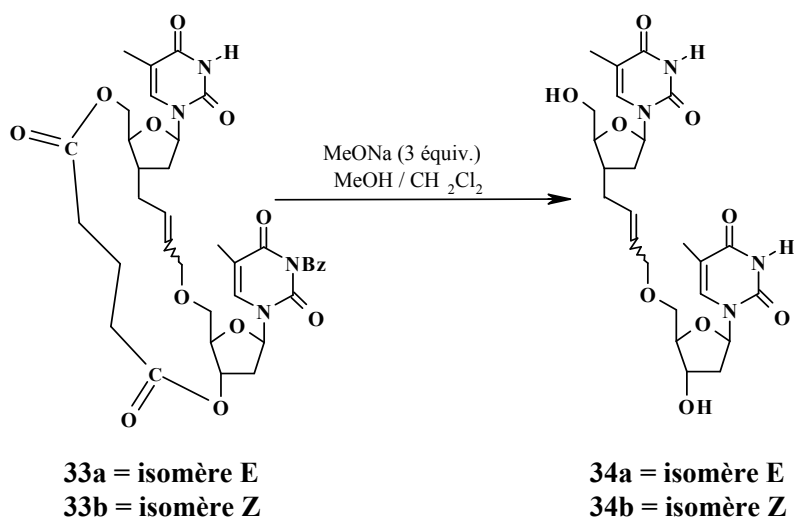
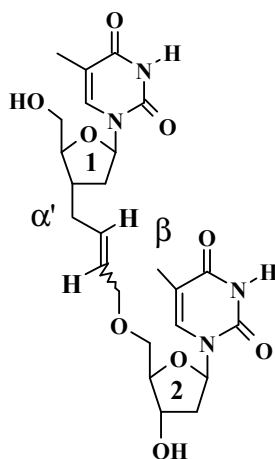


Schéma 2.59 : Elimination de l'agrafe diester et du groupement benzoyle

Les spectres RMN ^1H des composés **34a** et **34b** montrent la disparition des protons de l'agrafe diester ainsi que ceux du groupement benzoyle (tableau 2.7).

Tableau 2.7 : RMN ^1H des composés **34a** et **34b** dans CD_3OD



Attribution	Composé 34a	Composé 34b
Substituant 1		
Base		
H-6	7,84 d (0,8)	8,02 d (1,0)
CH ₃	1,87 d (0,8)	1,90 d (1,0)
Sucre		
H-1'	6,01 dd (3,2 ; 6,9)	6,06 t (5,0)
H-2'	2,08 ddd (6,9 ; 9,8 ; 13,9)	2,20 dd (5,0 ; 8,4)
H-2''	2,13 ddd (3,2 ; 6,5 ; 13,9)	2,20 dd (5,0 ; 8,4)
H-3'	2,33 m	2,38 m
H-4'	3,69 m	4,78 m
H-5'	3,78 dd (3,1 ; 12,1)	3,92 m
H-5''	3,72 dd (3,6 ; 12,1)	3,72 dd (3,6 ; 13,8)
Substituant 2		
Base		
H-6	7,83 d (0,8)	7,84 d (1,0)
CH ₃	1,90 d (0,8)	1,87 d (1,0)
Sucre		
H-1'	6,28 t (6,8)	6,29 t (6,5)
H-2'	2,17-2,29 m	2,29 m
H-2''	2,17-2,29 m	2,25 dd (6,4 ; 9,6)
H-3'	4,39 dt (3,4 ; 6,4)	4,39 dt (3,2 ; 6,4)
H-4'	3,96 q (3,4)	3,90 q (3,2)
H-5'	3,83 m	3,81 dd (3,2 ; 12,5)
H-5''	3,67 dd (3,4 ; 11,4)	3,76 dd (3,2 ; 12,5)
Chaîne allyle		
2 H- α	4,46 d (5,7)	4,58 d (6,8)
2 H- α'	2,17-2,29 m	2,54 et 2,33 m
H- β	5,68 dt (6,8 ; 15,0)	5,60 dt (7,4 ; 10,8)
H- β	5,55 dt (5,7 ; 15,0)	5,51 dt (6,8 ; 10,8)

CONCLUSION

Nous avons rapporté dans cette partie la synthèse d'analogues de dinucléosides dérivant de la thymidine, reliés par une chaîne insaturée entre les positions 3', 5' et 3'-5', avec des rendements acceptables. Ces dinucléosides ont été obtenus par la réaction de métathèse des alcènes, ce qui nous a permis de réduire le nombre d'étapes par rapport aux stratégies décrites dans la littérature. Ce gain d'étapes a aussi été réalisé par la mise au point, de la réaction d'allylation directe de la position 5' de la thymidine avec un très bon rendement par activation aux ultrasons.

Les dinucléosides **7**, **17**, **25**, **27a**, **27b**, **32** et **34a**, **34b** que nous avons obtenu font l'objet de tests biologiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I.12. Réactifs et solvants

L'origine des réactifs et solvants utilisés au cours de ce travail est présentée dans le tableau 1.1. Sauf mention contraire, tous ces composés sont utilisés tels quels après avoir contrôlé leur pureté et leur absence d'eau par IR.

Tableau 1.1 : Réactifs et solvants utilisés

Réactifs et solvants	Origine
Acétate d'éthyle	Prolabo
Acétone	Prolabo
Acétonitrile	<i>Distillé sur P₂O₅ puis sur CaH₂</i> Acros
Acide chlorhydrique	Prolabo
Acide sulfurique concentré	Prolabo
Allyltributylétain	Aldrich
Anhydride acétique	Acros
Anhydride glutarique	Aldrich
2,2'-azo-bis-isobutyronitrile	Acros
(Bis-tricyclohexylephosphine)dichloro-ruthénium (IV) benzylidène	Strem

Bromure d'allyle	Aldrich
Chloroforme	SDS
Chlorure de benzoyle	Aldrich
Chlorure de phénylthionocarbonate	Aldrich
Chlorure de <i>tertio</i> -butyldiméthylsilane	Aldrich
Chlorure de <i>tertio</i> -butyldiphénylsilane	Aldrich
Dichlorométhane <i>Distillé sur P₂O₅ puis sur CaH₂</i>	SDS
Dicyclohexylcarboxydiimide	Aldrich
(4,5-dihydro-1,3-dimésityl-imidazolin-2-ylidène)(tricyclohexyl- phosphine)dichlororuthénium-benzylidène	Strem
4-diméthylaminopyridine	Acros
Diméthylformamide <i>Distillé sur CaH₂</i>	SDS
Disulfure de carbone	Merck
Ethanol	SDS
Ethanol absolu	Prolabo
Ether de pétrole	SDS
Fluorure de tétrabutylammonium (1M, THF)	Acros
Hydruure de sodium	Aldrich
Méthanol	Fisher
Méthanolate de sodium dans le méthanol (0,5 M)	Acros
Pyridine anhydre	Aldrich
Solution méthanolique d'ammoniac (7N)	Acros
Tétrabromure de carbone	Aldrich
Tétrahydrofurane anhydre	Fluka
Thiophosgène	Aldrich
Thymidine	Aldrich
Toluène	SDS
Triméthylphosphite	Aldrich

I.13. Chromatographie

I.13.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique

Les plaques de silice (Kieselger 60 F₂₅₄ de 0,2 mm d'épaisseur, Merck) sont employées pour la chromatographie sur couche mince. La révélation des plaques se fait :

- par observation sous ultraviolet ;
- par vaporisation d'une solution 6N d'acide sulfurique suivie d'un chauffage à 100°C dans le cas des produits comportant un glucide ;
- par combinaison de ces deux techniques.

I.13.2. Chromatographie sur couche mince préparatives

On dépose une couche uniforme de silice de 2 mm d'épaisseur (Kieselger 60 PF₂₅₄ Merck) sur des plaques de verre (20 cm x 20 cm) que l'on active à 100°C durant 2 heures.

I.13.3. Chromatographie sur colonne

Le support utilisé est la silice (60 ACC, 20-40 µm, SDS). Les colonnes sont équilibrées dans le système d'élution. Tous les produits à purifier sont dissous dans un minimum de solvant ou fixés sur florisile et sont introduits en tête de colonne. L'élution des composés peut être accélérée par la mise sous légère surpression d'air comprimé du système. L'éluant est ensuite fractionné afin de récupérer le produit pur désiré.

I.14. Analyses

I.14.1. Température de fusion

Les températures de fusion (T_f) sont mesurées sur banc Köfler.

I.14.2. Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ sont mesurés sur un polarimètre Jasco (DIP-370) pour la raie D du sodium dans une cuve de 10 cm de longueur. Ces mesures sont effectuées à température ambiante dans un solvant.

I.14.3. Spectrométrie RMN

Les spectres RMN ont été réalisés soit sur un appareil Bruker DPX-400 avec une fréquence de 400 MHz pour le proton et de 100 MHz pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplages J sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées sont : s (singulet), s é (singulet élargi), d (doublet), d é (doublet élargi), dd (double doublet), dd é (double doublet élargi), t (triplet), dt (double triplet), ddt (double double triplet), tt (triple triplet), q (quadruplet), quin (quintuplet).

I.14.4. Spectrométrie Infrarouge

Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer 310 sur des échantillons déposés sur pastille de KBr. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

I.14.5. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse en ionisation chimique ont été réalisés sur un appareil R10-10 Nermag au laboratoire de chimie organique structurale de l'Université Pierre et Marie Curie- Paris VI.

I.14.6. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie- Paris VI.

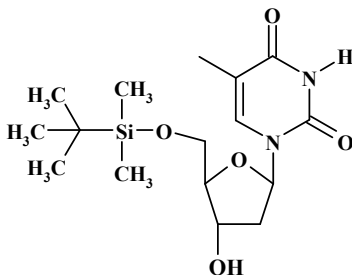
I.15. Matériel

I.15.1. Cuve à ultrason

Cuve à ultrason (LEO-80) avec une fréquence de 46 kHz et de puissance 30 W. Toutes les réactions sont réalisées dans un ballon, immergé dans la cuve remplie d'eau à 40°C.

I.16. Synthèses

5'-O-tert-butyltriméthylsilylthymidine (1)



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1,5 g (6,19 mmol) de thymidine, 38 mg (0,05 équiv., 0,309 mmol) de DMAP et 25 mL de pyridine anhydre, sous atmosphère d'argon. On ajoute 1,026g (1,1 équiv., 6,809 mmol) de chlorure de tertibutyltriméthylsilane (TBDMSCl). On laisse réagir pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors évaporé, la pyridine est azéotropée deux fois au toluène. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (25 x 4 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/EP ; 9/1 à CHCl₃/EtOH ; 95/5). 1,913 g de produit pur est recueilli sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90%.

$[\alpha]_D^{22} = +6,957^\circ$ (c 1,0 ; CHCl₃)

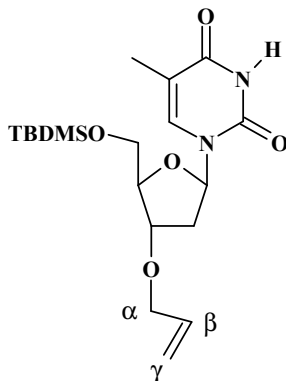
T_f = 200-202 °C

R_f = 0,44 (CHCl₃/EtOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3445 (OH), 3186 (NH), 3051-2860 (CH ar.), 2928 (CH alkyl), 1695 (C=O Thym), 1635 (C=C).

RMN ¹H, (CDCl₃, δ) : *Thymine*: 8,70 (s, 1H, N-H), 7,50 (q, 1H, J_{H₆,CH₃}=1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH₃,H₆}=1,1 Hz, CH₃) ; *sucre*: 6,36 (dd, 1H, J_{1',2'a}=5,7 Hz, J_{1',2'b}=8,1 Hz, H_{1'}), 4,46 (dt, 1H, J_{3',2'a}=2,4 Hz, J_{3',2'b}=5,4 Hz, H_{3'}), 4,03 (m, 1H, H_{4'}), 3,89 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=2,8 Hz, J_{5'a,5'b}=11,3 Hz, H_{5'a}), 3,83 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=2,8 Hz, J=11,3 Hz, H_{5'b}), 2,36 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=5,7 Hz, J_{2'a,3'}=2,4 Hz, J_{2'a,2'b}=13,6 Hz, H_{2'a}), 2,10 (ddd, 1H, J_{2'b,3'}=5,4 Hz, J_{2'b,1'}=8,1 Hz, J_{2'a,2'b}=13,6 Hz, H_{2'b}), *TBDMS*: 0,92 (s, 9H, *tert-but*), 0,12 (s, 3H, CH₃), 0,11 (s, 3H, CH₃).

3'-O-allyl-5'-tert-butyl-diméthylsilylthymidine (**2**)



Dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 1,926 g (5,59 mmol) de produit **1** dans 30 mL de THF distillé, 470 mg (11,75 mmol, 2,1 équiv.) d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans une huile minérale. Nous observons un dégagement gazeux et au bout de 30 minutes, 0,994 mL (11,19 mmol, 2 équiv.) de bromure d'allyle sont ajoutés. La réaction est terminée au bout de quatre heures et arrêtée avec quelques gouttes d'éthanol et quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué, avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 30 mL de chloroforme et lavé avec 15 mL d'eau puis séché sur MgSO₄, filtré est évaporé. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (30 x 4 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/EP ; 8/2 à CHCl₃/EtOH ; 95/5). 1,723 g de produit pur est recueilli sous forme d'une huile avec un rendement de 79%.

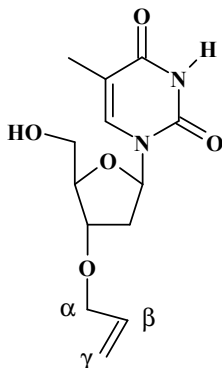
$[\alpha]_D^{22} = + 27,77$ (c 3,5 ; CHCl₃)

R_f = 0,44 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3068 (CH ar.), 2931 (CH alkyl), 1696 (C=O Thym), 1632 (C=C), 1270 (C-O-C).

RMN ¹H, (CDCl₃, δ) : *thymine*: 9,04 (s, 1H, N-H), 7,50 (q, 1H, J_{H6,CH3}=1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,H6}=1,1 Hz, CH₃) ; *sucre*: 6,30 (dd, 1H, J_{1',2'a}=5,6 Hz, J_{1',2'b}=8,3 Hz, H_{1'}), 4,11 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}), 3,90 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=2,4 Hz, J_{5'a,5'b}=11,4 Hz, H_{5'a}), 3,78 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=2,1 Hz, J_{5'b,5'a}=11,4 Hz, H_{5'b}), 2,44 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=5,6 Hz, J_{2'a,3'}=1,8 Hz, J_{2'a,2'b}=12,7 Hz, H_{2'a}), 1,93 (ddd, 1H, J_{2'b,3'}=5,9 Hz, J_{2'b,1'}=8,3 Hz, J_{2'b,2'a}=12,7 Hz, H_{2'b}), *TBDMS*: 0,92 (s, 9H, *tert-but*), 0,11 (s, 6H, CH₃), *allyle*: 5,89 (ddt, 1H, J_{β,α}=5,5 Hz, J_{β,γ}=10,5 Hz, J_{β,γ}=17,2 Hz, H_β), 5,28 (dd, 1H, J_{γ,α}=1,3 Hz, J_{γ,β}=17,2 Hz, H_γ), 5,21 (dd, 1H, J_{γ,α}=1,2 Hz, J_{γ,β}=10,5 Hz, H_{γ'}), 4,04 (ddt, 1H, J_{α,γ}=1,2 Hz, J_{α,β}=5,5 Hz, J_{α,α'}=12,7 Hz, H_α), 3,95 (ddt, 1H, J_{α,γ}=1,3 Hz, J_{α,β}=5,5 Hz, J_{α',α}=12,7 Hz, H_{α'}).

3'-O-allylthymidine (**3**)



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1,723g (4,48 mmol) de produit **2** dans 30 mL de THF distillé, 5 mL (5,38 mmol, 1,2 équiv.) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium 1 M dans le THF. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 1h30 à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le brut réactionnel est évaporé puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (25 x 4 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/EtOH). 1,191 g de produit pur est recueilli avec un rendement de 88% sous forme d'un solide blanc.

T_f = 140-142 °C

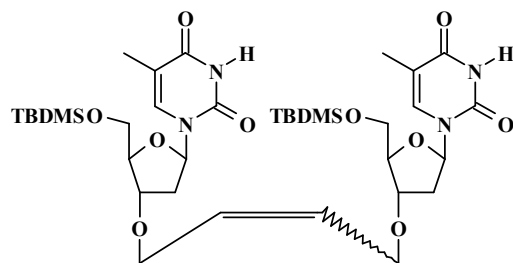
[α]_D²² = + 37,444 (c 1,8 ; CHCl₃)

R_f = 0,45 (CHCl₃/EtOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3415 (OH), 3081 (CH ar.), 2928 (CH alkyl), 1698 (C=O Thym), 1633 (C=C), 1271 (C-O-C).

RMN ¹H, (CD₃OD, δ) : *thymine* : 7,78 (s é, 1H, H₆), 1,85 (s é, 3H, T-CH₃) ; *sucré*, 6,22 (dd, 1H, J_{1',2'a}=5,9 Hz, J_{1',2'b}=8,0 Hz, H_{1'}), 4,19 (dt, 1H, J_{3',2'a}=2,4 Hz, J_{3',2'b}=5,6 Hz, H_{3'}), 4,05 (m, 3H, H_α, H_{4'}, H_{α'}), 3,78 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=3,5 Hz, J_{5'a,5'b}=12,0 Hz, H_{5'a}), 3,71 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=3,6 Hz, J_{5'b,5'a}=12,0 Hz, H_{5'b}), 2,35 (ddd, 1H, J_{2'a,3'}=2,4 Hz, J_{2'a,1'}=5,9 Hz, J_{2'a,2'b}=13,8 Hz, H_{2'a}), 2,15 (ddd, 1H, J_{2'b,3'}=5,6 Hz, J_{2'b,1'}=8,0 Hz, J_{2'b,2'a}=13,8 Hz, H_{2'b}), *allyle*: 5,92 (ddt, 1H, J_{β,α}=5,4 Hz, J_{β,γ}=10,4 Hz, J_{β,γ}=17,1 Hz, H_β), 5,29 (dd é, 1H, J_{γ,α}=1,6 Hz, J_{γ,β}=17,1 Hz, H_γ), 5,21 (dd é, 1H, J_{γ,α}=1,3 Hz, J_{γ,β}=10,4 Hz, H_{γ'}).

1,4-bis-[3'-O-(5'-O-tert-butylidiméthylsilylthymidinyl)]-but-2-ène (5)



Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 462 mg (1,16 mmol) de **2** dissous dans 3,5 mL de dichlorométhane distillé sur P₂O₅ puis CaH₂ et dégazé par barbotage d'argon. 216 mg (0,26 mmol, 22% molaire) de bis(tricyclohexylphosphine)-dichloro- ruthénium (IV) benzylidène sont dissous dans 2 mL de dichlorométhane distillé et dégazé, et sont ajoutés progressivement au mélange réactionnel par l'intermédiaire d'une canne de transfert. Le mélange est placé à 35°C sous agitation magnétique. Au bout de 10 heures, plus aucune évolution n'est constatée par CCM. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (22 x 2 cm ; gradient d'éluant CHCl₃ → CHCl₃/EtOH). 227 mg (51%) de produit sous forme d'une huile noirâtre sont ainsi obtenus avec un mélange d'isomères *E/Z* = 4.

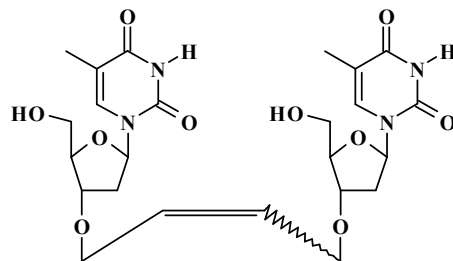
R_f = 0,35 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3076 (CH ar.), 2932 (CH alkyl), 1696 (C=O Thym), 1630 (C=C), 1278 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ) : Cf tableau 2.3

RMN ¹³C (CDCl₃, δ) : Cf tableau 2.3

1,4-bis-(3'-O-thymidinyl)-but-2-ène (7)



Dans un ballon de 25 mL, on introduit 285 mg (0,373 mmol) de **5** dissous dans 4 mL de THF. On ajoute 1 mL (1 mmol, 2,7 équiv.) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium 1 M dans le THF. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. Après évaporation et purification sur plaques préparatives (éluant CHCl₃/EtOH ; 9/1), on obtient 110 mg (55%) de produit sous forme d'un solide blanc.

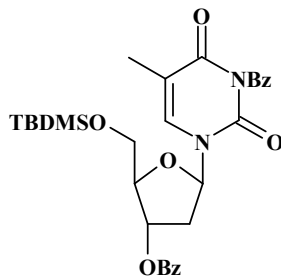
T_f = 119-121 °C

R_f = 0,44 (CHCl₃/EtOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3382 (OH), 3081 (CH ar.), 2928 (CH alkyl), 1698 (C=O Thym), 1633 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : *thymine*: 7,61 (d, 2H, J_{6,CH3} = 0,6 Hz, H₆), 1,90 (d, 6H, J_{CH3,6} = 0,6 Hz, CH₃); *sucré*: 6,20 (dd, 1H, J_{1',2'a} = 6,0 Hz, J_{1',2'b} = 7,8 Hz, H_{1'}), 4,22 (dt, 2H, J = 2,4 Hz, J = 5,4 Hz, H_{3'}), 4,08 (m, 2H, H_{4'}), 3,85 (dd, 2H, J_{5'a,4'} = 3,0 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,0 Hz, H_{5'a}), 3,74 (dd, 2H, J_{5'b,4'} = 2,9 Hz, J_{5'b,5'a} = 12,0 Hz, H_{5'b}), 2,40 (ddd, 2H, J_{2'a,3'} = 2,4 Hz, J_{2'a,1'} = 6,0 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,6 Hz, H_{2'}), 2,19 (ddd, 2H, J_{2'b,3'} = 6,4 Hz, J_{2'b,1'} = 7,8 Hz, J_{2'b,2'a} = 13,6 Hz, H_{2'b}); *but-2-ène* : 5,82 (t, 2H, J_{β,α} = 2,7 Hz, H_β), 4,05 (m, 2H, H_α), 4,01 (m, 2H, H_α).

N-3-benzoyl-3'-*O*-benzoyl-5'-*O*-*tert*-butyldimethylsilylthymidine (**8**)



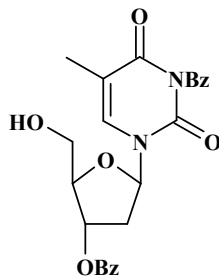
A une solution de thymidine (1,5 g, 6,19 mmol) dans la pyridine anhydre (25 mL) on ajoute 1,05 équivalent de TBDMSCl (0,980 g, 6,50 mmol) et on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le DMAP (1,13 g, 9,28 mmol) et le chlorure de benzoyle (4,21 mL, 37,14 mmol) sont ensuite ajoutés. Après 28 heures sous agitation à température ambiante, le mélange est solubilisé dans le chloroforme, traité avec une solution saturée de NaHCO₃ et extraite avec du CHCl₃ (3 x 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. Le brut est ensuite purifié sur colonne de silice (27 x 4 cm ; gradient d'éluant : toluène/EP → toluène/AcOEt) pour donner le composé **8** avec 83% de rendement (2,897 g), sous forme d'une mousse blanche.

R_f = 0,55 (Toluène/EtOAc ; 8/2 ; V/V).

IR: 2930 (CH), 1702 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1269 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine* 7,72 (q, 1H, J_{H₆,CH₃} = 1,0 Hz, H₆), 1,98 (d, 3H, CH₃); *sucre*: 6,49 (dd, 1H, J_{1',2'a} = 5,2 Hz, J_{1',2'b} = 9,3 Hz, H_{1'}), 5,52 (m, 1H, H_{3'}), 4,28 (m, 1H, H_{4'}), 4,04 (dd, 1H, J_{5'a,5'b} = 11,4, J_{5'a,4'} = 2,0 Hz, H_{5'a}), 4,02 (dd, 1H, J_{5'b,5'a} = 11,4 Hz, J_{5'b,4'} = 2,0 Hz, H_{5'b}), 2,42 (ddd, 1H, J_{2'a,3'} = 3,6 Hz, J_{2'a,1'} = 5,2 Hz, J_{2'b,2'a} = 13,8 Hz, H_{2a'}), 2,09 (ddd, 1H, J_{2'b,1'} = 9,3 Hz, J_{2'b,3'} = 6,1 Hz, H_{2b'}); *groupement TBDMS* : 0,20 (s, 6H, CH₃-Si), 0,99 (s, 9H, CH₃, *t*-Bu), *groupements benzoyles* : 7,17-8,02 (m, 10H, H-Ar).

N-3-benzoyl-3'-*O*-benzoylthymidine (**9**)



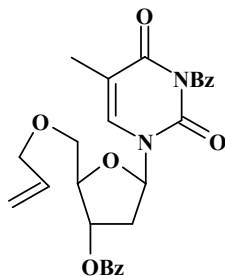
Au composé **8** (1,746 g, 3,096 mmol), solubilisé dans le méthanol anhydre (25 mL), ajoute 0,1 équivalent de tétrabromure de carbone (0,105 g, 0,310 mmol). Le mélange réactionnel est mis sous agitation et à reflux pendant 1h30. Le solvant est ensuite évaporé et le brut est purifié sur colonne de silice (18x 4 cm ; gradient d'éluant : CHCl₃/EP→CHCl₃/EtOH), le composé **9** est récupéré avec un rendement de 88 % (1,226 g), sous forme d'une mousse blanche.

R_f = 0,47 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3494 (OH), 3068 (CH ar.), 2929 (CH alkyles), 1698 (C=O Thym), 1599 (C=C), 1271 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine* 8,09 (q, 1H, J_{H₆,CH₃} = 0,8 Hz, H-6), 1,96 (d, 3H, CH₃); *sucre*: 6,39 (dd, 1H, J_{1',2'a} = 6,4 Hz, J_{1',2'b} = 7,9 Hz, H_{1'}), 5,59 (dt, 1H, J_{3',2'a} = 2,7 Hz, J_{3',2'b} = 5,4 Hz, J_{3',4'} = 2,7 Hz, H_{3'}), 4,26 (q, 1H, J = 2,7 Hz, H_{4'}), 3,93 (dd, 1H J_{5'b,5'a} = 12,1 Hz, J_{5'b,4'} = 2,7 Hz, H_{5'b}), 3,90 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 2,7 Hz, H_{5'a}), 2,59 (ddd, 1H, J_{2'a,3'} = 2,7 Hz, J_{2'a,1'} = 6,4 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,3 Hz, H_{2'a}), 2,55 (ddd, 1H, J_{2'b,3'} = 5,4 Hz, J_{2'a,1'} = 7,9 Hz, J_{2'b,2'a} = 14,3 Hz, H_{2'b}); *groupements benzoyles*: 7,48-8,04 (m, 10 H, H-Ar).

N-3-benzoyl-3'-*O*-benzoyl-5'-*O*-allylthymidine (**10**)



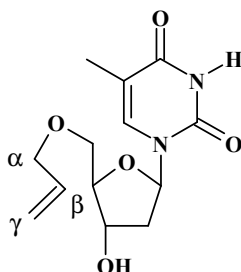
Au composé **9** (1,267 g, 2,81 mmol) solubilisé dans le DMF anhydre, on ajoute 1,2 équivalent d'hydrure de sodium (60%, 135 mg, 3,378 mmol) et le mélange est placé sous agitation et atmosphère inerte pendant 30 minutes. Après l'addition du bromure d'allyle (0,487 mL, 5,62 mmol) le mélange est remis sous agitation. La réaction est terminée au bout d'une heure et arrêtée avec quelques gouttes d'éthanol et quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 30 mL de chloroforme et lavé avec 15 mL d'eau puis séché sur MgSO₄, filtré est évaporé. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (22 x 4 cm ; gradient d'éluant : CHCl₃ / EP). 0,963 g de produit pur est recueilli avec un rendement de 70%.

Rf = 0.50 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3063 (CH ar.), 2959 (CH alkyles), 1694 (C=O Thym), 1601 (C=C), 1269 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine* : 7,85 (q, 1H, $J_{H_6,CH_3} = 1,0$ Hz, H₆), 1,66 (d, 3H, $\underline{CH_3}$); *sucre*: 6,51 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 5,4$ Hz, $J_{1',2'b} = 8,7$ Hz, H_{1'}), 5,65 (dt, 1H, $J_{2'a,3'} = 1,6$ Hz, $J_{2'b,3'} = 6,6$ Hz, $J_{4',3'} = 1,6$ Hz, H_{3'}), 4,80 (dd, 1H, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $J_{5'b,4'} = 3,0$ Hz, H_{5'b}), 4,68 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,5$ Hz, H_{5'a}), 4,54 (m, 1H, H_{4'}), 2,72 (ddd, 1H, $J_{2'a,3} = 1,6$ Hz, $J_{2'a,1'} = 5,4$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 14,0$ Hz, H_{2'a}), 2,20 (ddd, 1H, $J_{2'b,3'} = 6,6$ Hz, $J_{2'a,1'} = 8,7$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 14,0$ Hz, H_{2'b}); *allyle* : 5,86 (ddt, 1H, $J_{\beta,\gamma} = 10,3$ Hz, $J_{\beta,\gamma} = 17,2$ Hz, $J_{\beta,\alpha} = 5,9$ Hz, H_β), 5,25 (dd, 1H, $J_{\gamma,\gamma} = 1,3$ Hz, $J_{\gamma,\beta} = 17,2$ Hz, H_γ), 5,13 (dd, 1H, $J_{\gamma,\gamma} = 1,3$ Hz, $J_{\gamma,\beta} = 10,3$ Hz, H_γ), 4,54 (m, 2H, H_α), *groupements benzoyles* : 7,48-8,05 (m, 10 H, H-Ar).

5'-O-allylthymidine (**11**)



A partir du composé **10** :

Dans un ballon de 50 mL on dissout 0,705 g du composé **10** (1,438 mmol) dans 10 mL de méthanol et 20 mL d'une solution d'ammoniac méthanolique (7N). Après deux jours sous agitation, le mélange réactionnel est évaporé à sec et purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/EtOH, 90/10, V/V). Le composé souhaité est obtenu avec un rendement de 83% (0,336 g).

Allylation directe de la thymidine :

a) par voie classique

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 g (4,12 mmol) de thymidine dans 15 mL de DMF anhydre en présence de 190 mg (4,55 mmol, 1,15 équiv.) d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans une huile minérale. Le mélange est placé sous argon et sous agitation pendant 30 minutes, 0,428 mL (4,94 mmol, 1,2 équiv.) de bromure d'allyle sont ajoutés. La réaction est terminée au bout de 4 heures et arrêtée avec quelques gouttes d'éthanol et quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 30 mL de chloroforme et lavé avec 15 mL d'eau puis séché sur MgSO₄, filtré et évaporé. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 x 4 cm ; gradient d'éluant CH₂Cl₂/ EtOH). Nous obtenons les composés **11**, **12**, **13** et **14** avec des rendements respectifs de 75% (871 mg), 10% (132 mg), 5% (66 mg) et 5% (74 mg). Les composés **12**, **13** et **14** sont isolés sous forme d'huile.

b) par activation aux ultrasons :

Dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère d'argon et ultrason, on introduit 1,5 g (6,19 mmol) de thymidine dans 20 mL de DMF distillé, 284 mg (6,83 mmol, 1,15 équiv.) d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans une huile minérale. Nous observons un

dégagement gazeux et au bout de 30 minutes, 0,642 mL (7,24 mmol, 1,2 équiv.) de bromure d'allyle sont ajoutés. Après 4 heures de réaction, le mélange est neutralisé et évaporé à sec. Le produit brut obtenu est traité et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (22 x 4 cm ; gradient d'éluant CH₂Cl₂/ EtOH). 1,623 g de produit pur est recueilli sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 93%.

T_f = 97-99°C

[α]_D²⁵ = +27,96° (c 0,8 ; EtOH)

R_f = 0,45 (CHCl₃/EtOH, 9/1, V/V)

Analyse centésimale (C₁₃H₁₈O₅N₂):

Calculée (%) C = 55,31; H = 6,43; N = 9,92

Trouvée (%) C = 55,36; H = 6,39; N = 9,87

IR: 3415 (OH), 3081 (CH ar.), 2928 (CH alkyl), 1698 (C=O Thym), 1633 (C=C), 1271 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine* 7,85 (q, 1H, J_{H₆,CH₃}=1,0 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH₃,H₆}=1,0 Hz CH₃); *sucre*: 6,30 (t, 1H, J_{1',2'}=6,8 Hz, H_{1'}), 4,39 (dt, 1H, J_{3',4'}=3,5 Hz, J_{3',2'a}=3,5 Hz, J_{3',2'b}=6,4 Hz, H_{3'}), 3,91 (q, 1H, J_{4',5'}=3,5 Hz, H_{4'}), 3,80 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=3,5 Hz, J_{5'b,5'a}=12,0 Hz, H_{5'b}), 3,72 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=3,5 Hz, J_{5'a,5'b}=12,0 Hz, H_{5'a}), 2,27 (ddd, 1H, J_{2'b,1'}=6,8 Hz, J_{2'b,3'}=6,4 Hz, J_{2'a,2'b}=13,7 Hz, H_{2'b}), 2,20 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=6,8 Hz, J_{2'a,3'}=3,5 Hz, J_{2'a,2'b}=13,7 Hz, H_{2'a}); *allyle* : 5,86 (ddt, 1H, J_{β,γ}=10,4 Hz, J_{β,γ'}=17,0 Hz, J_{β,α}=5,6 Hz, H_β), 5,16 (dq, 1H, J_{γ',α}=1,4 Hz, J_{γ',β}=17,0 Hz, H_{γ'}), 5,12 (dq, 1H, J_{γ,α}=1,4 Hz, J_{γ,β}=10,4 Hz, H_γ), 4,51 (dt, 2H, J_{α,β}=5,6 Hz, J_{α,γ}=1,4 Hz, H_α).

3',5'-di-O-allylthymidine (**12**)

R_f = 0,42 (CHCl₃/EtOH, 95/5, V/V)

IR: 3120 (NH), 3052 (CH ar.), 2930 (CH alkyles), 1692 (C=O Thym), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine* 7,61 (d, 1H, J_{H₆,CH₃}=0,9 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH₃,H₆}=0,9 Hz CH₃); *sucre*: 6,42 (t, 1H, J_{1',2'}=6,4 Hz, H_{1'}), 4,24 (dt, 1H, H_{3'}), 4,07 (m, 1H, H_{4'}), 3,74 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=3,0 Hz, J_{5'b,5'a}=10,5 Hz, H_{5'b}), 3,66 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=2,7 Hz, J_{5'a,5'b}=10,5 Hz, H_{5'a}), 2,35 (ddd, 1H, J_{2'b,1'}=6,4 Hz, J_{2'b,3'}=3,0 Hz, J_{2'a,2'b}=13,5 Hz, H_{2'b}), 2,21 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=6,9 Hz, J_{2'a,3'}=6,4 Hz, J_{2'a,2'b}=13,5 Hz, H_{2'a}); *allyle* : 5,92 (ddt, 1H, J_{β,γ}=10,3 Hz, J_{β,γ'}=16,8 Hz, J_{β,α}=5,5 Hz, H_β), 5,29 (dq, 1H, J_{γ',α}=1,5 Hz, J_{γ',β}=16,8 Hz, H_{γ'}), 5,25 (dq, 1H, J_{γ,α}=1,2 Hz, J_{γ,β}=10,3 Hz, H_γ), 4,07 (m, 2H, H_α), *allyle* : 5,87 (ddt, 1H, J_{β,γ}=10,3 Hz, J_{β,γ'}=16,8 Hz, J_{β,α}

= 5,5 Hz, H_β), 5,20 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,1 Hz, J_{γ,β}= 16,8 Hz, H_γ), 5,17 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,1 Hz, J_{γ,β}= 10,3 Hz, H_γ), 4,54 (m, 2H, H_α).

N-3-allyl -5'-*O*-allylthymidine (**13**)

R_f = 0,46 (CHCl₃/EtOH, 95/5, V/V)

IR: 3435 (OH), 3020 (CH ar.), 2928 (CH alkyles), 1689 (C=O Thym), 1274 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine* 7,34 (d, 1H, J_{H₆,CH₃}=1,2 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J_{CH₃,H₆}=1,2 Hz CH₃); *sucre*: 6,12 (dd, 1H, J_{1',2'a}=6,6 Hz, J_{1',2'b}=7,5 Hz, H_{1'}), 4,54 (dt, 1H, J_{3',4'}=3,0 Hz, J_{3',2'a}=3,0 Hz, J_{3',2'b}=6,0 Hz, H_{3'}), 4,11 (q, 1H, J= 3,0 Hz, H_{4'}), 3,94 (dd, 1H, J_{5'b,4'}= 3,0 Hz, J_{5'b,5'a}= 11,8 Hz, H_{5'b}), 3,78 (dd, 1H, J_{5'a,4'}= 3,0 Hz, J_{5'a,5'b}= 11,8 Hz, H_{5'a}), 2,39 (ddd, 1H, J_{2'b,1'}=6,4 Hz, J_{2'b,3'}=3,3 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,7 Hz, H_{2'b}), 2,34 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=7,5 Hz, J_{2'a,3'}=6,0 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,7 Hz, H_{2'a}); *allyle* : 5,89 (ddt, 1H, J_{β,γ}= 10,7 Hz, J_{β,γ} = 16,8 Hz, J_{β,α} = 5,5 Hz, H_β), 5,30 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,3 Hz, J_{γ,β}= 16,8 Hz, H_γ), 5,22 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,3 Hz, J_{γ,β}= 10,7 Hz, H_γ), 4,05 (ddt, 1H, J_{α,γ} = 1,3 Hz, J_{α,β} = 5,5 Hz, J_{α,α} = 12,6 Hz, H_α), 3,99 (ddt, 1H, J_{α,γ} = 1,3 Hz, J_{α,β} = 5,5 Hz, J_{α,α} = 12,6 Hz, H_α), *allyle* : 5,87 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,6 Hz, J_{β,γ} = 17,0 Hz, J_{β,α} = 5,7 Hz, H_β), 5,26 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 17,0 Hz, H_γ), 5,17 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 17,0 Hz, H_γ), 4,54 (dt, 1H, J_{α,γ} = 1,4 Hz, J_{α,β} = 5,7 Hz, H_α).

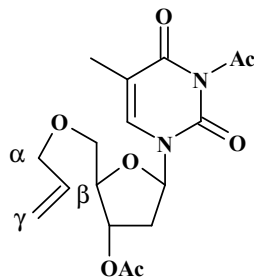
N-3-allyl-3',5'-*di-O*-allylthymidine (**14**)

R_f = 0,87 (CHCl₃/EtOH, 95/5, V/V)

IR: 3028 (CH ar.), 2942 (CH alkyles), 1690 (C=O Thym), 1276 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine* 7,62 (d, 1H, J_{H₆,CH₃}=1,0 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH₃,H₆}=1,0 Hz CH₃); *sucre*: 6,38 (dd, 1H, J_{1',2'a}=6,0 Hz, J_{1',2'b}=7,7 Hz, H_{1'}), 4,19 (m, 2H, H_{3'} et H_{4'}), 3,74 (dd, 1H, J_{5'b,4'}= 2,4 Hz, J_{5'b,5'a}= 10,6 Hz, H_{5'b}), 3,62 (dd, 1H, J_{5'a,4'}= 203 Hz, J_{5'a,5'b}= 10,6 Hz, H_{5'a}), 2,43 (ddd, 1H, J_{2'b,1'}=6,0 Hz, J_{2'b,3'}=2,4 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,4 Hz, H_{2'b}), 2,06 (ddd, 1H, J_{2'a,1'}=7,7 Hz, J_{2'a,3'}=5,7 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,4 Hz, H_{2'a}); *allyle* : 5,90 (m, 1H, H_β), 5,29 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 17,4 Hz, H_γ), 5,20 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 10,4 Hz, H_γ), 4,55 (m, 2H, H_α); *allyle* : 5,90 (m, 1H, H_β), 5,25 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 17,3 Hz, H_γ), 5,23 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 10,3 Hz, H_γ), 4,04 (m, 2H, H_α); *allyle* : 5,90 (m, 1H, H_β), 5,21 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,4 Hz, J_{γ,β}= 17,0 Hz, H_γ), 5,17 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,2 Hz, J_{γ,β}= 10,2 Hz, H_γ), 4,04 (m, 2H, H_α).

N-3-acétyl-3'-*O*-acétyl-5'-*O*-allylthymidine (**15**)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit sous argon, 446 mg (1,58 mmol) de produit **11**, 386 mg (3,16 mmol, 2 équiv.) de DMAP, 1,5 mL (10 équiv.) d'anhydride acétique dans 7 mL de pyridine anhydre. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince et nous apparaît quantitative au bout de trois heures. Le brut réactionnel est alors neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ suivi de trois extractions avec 30 mL de CHCl₃. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (16 x 3 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/ éther de pétrole). 436 mg (75%) sont ainsi obtenus sous forme d'huile.

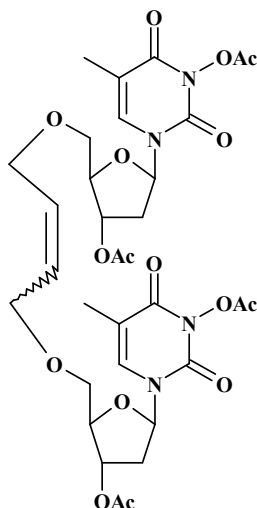
$[\alpha]_D^{22} = +4,799^\circ$ (c 0,7; CHCl₃)

R_f = 0,49 (CHCl₃/EtOH ; 98/2 ; V/V)

IR: 3065 (CH ar.), 2957 (CH alkyles), 1698 (C=O Thym), 1598 (C=C), 1269 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 7,28 (s é, 1H, H₆), 1,95 (s é, 3H, CH₃); *sucré*: 6,35 (dd, 1H, J_{1',2'a} = 5,7 Hz, J_{1',2'b} = 8,4 Hz, H_{1'}), 5,22 (dt, 1H, J_{3',2'a} = 2,1 Hz, J_{3',2'b} = 6,7 Hz, H_{3'}), 4,24 (m, 1H, H_{4'}), 4,37 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 4,1 Hz, J_{5'a,4'} = 12,2 Hz, H_{5'a}), 3,72 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 3,4 Hz, J_{5'b,5'a} = 12,2 Hz, H_{5'b}), 2,48 (ddd, 1H, J_{2'a,3'} = 2,1 Hz, J_{2'a,1'} = 5,7 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,5 Hz, H_{2'a}), 2,15 (ddd, 1H, J_{2'b,3'} = 6,7 Hz, J_{2'b,1'} = 8,4 Hz, J_{2'b,2'a} = 14,5 Hz, H_{2'b}); *allyle*: 5,86 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,3 Hz, J_{β,γ'} = 16,8 Hz, J_{β,α} = 5,9 Hz, H_β), 5,26 (dq, 1H, J_{γ',α} = 1,0 Hz, J_{γ',β} = 16,8 Hz, H_{γ'}), 5,19 (dq, 1H, J_{γ,α} = 1,0 Hz, J_{γ,β} = 10,3 Hz, H_γ), 4,55 (d é, 2H, J_{α,β} = 5,9 Hz, H_α); *groupements acétyle*: 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃).

1,4-bis-[5'-O-(N-3-acétyl-3'-O-acétylthymidiny)]-but-2-ène (16)



Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 435 mg (1,15 mmol) de **15** dissous dans 8 mL de dichlorométhane distillé sur P₂O₅ puis CaH₂ et dégazé par barbotage d'argon. 200 mg (0,242 mmol, 21% molaire) de bis(tricyclohexylphosphine)-dichloro-ruthénium (IV) benzylidène sont dissous dans 2 mL de dichlorométhane distillé et dégazé, et sont ajoutés progressivement au mélange réactionnel par l'intermédiaire d'une canne de transfert. Le mélange est placé à 35°C sous agitation magnétique. La réaction est suivie toutes les heures par CCM, au bout de 12 heures plus aucune évolution n'est constatée. Nous ajoutons alors 100 mg (0,121 mmol, 10,5% molaire) de catalyseur, au bout de 8 heures, le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (22 x 3 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/ éther de pétrole) on obtient 245 mg (61%) de produit sous forme d'une mousse blanche. La proportion des isomères *Z* / *E* est déterminée par RMN ¹H et nous obtenons 80% d'isomère *E* et 20% d'isomère *Z*.

R_f = 0,35 (CHCl₃/EtOH ; 98/2 ; V/V)

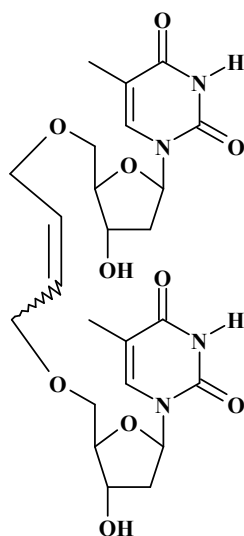
IR: 3050 (CH ar.), 2972 (CH alkyles), 1712 (C=O), 1259 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): **Isomère E**: *thymine*: 7,24 (d, 2H, J_{6,CH3} = 0,9 Hz, H₆), 1,95 (d, 6H, J_{CH3,6} = 0,9 Hz, CH₃); *sucré*: 6,37 (dd, 2H, J_{1',2'a} = 5,5 Hz, J_{1',2'b} = 8,5 Hz, H_{1'}), 5,21 (dt, 2H, J = 2,3 Hz, J = 6,7 Hz, H_{3'}), 4,24 (m, 2H, H_{4'}), 4,37 (dd, 2H, J_{5'a,4'} = 4,1 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,2 Hz, H_{5'a}), 4,33 (dd, 2H, J_{5'b,4'} = 3,2 Hz, J_{5'b,5'a} = 12,2 Hz, H_{5'b}), 2,48 (ddd, 2H, J_{2'a,3'} = 2,1 Hz, J_{2'a,1'} = 5,5 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,2 Hz, H_{2'}), 2,13 (ddd, 2H, J_{2'b,3'} = 6,7 Hz, J_{2'b,1'} = 8,5 Hz, J_{2'b,2'a} = 14,2 Hz, H_{2'b}); *but-2-ène* : 5,82 (t, 2H, J_{β,α} = 4,6 Hz, H_β), 4,51 (m, 4H, H_α); *groupements acétyle*: 2,13

(s, 6H, CH₃), 2,10 (s, 6H, CH₃). **Isomère Z** : *thymine*: 7,25 (d, 2H, J_{6,CH3}= 0,9 Hz, H₆), 1,95 (d, 6H, J_{CH3,6}= 0,9 Hz, CH₃); *sucre*: 6,36 (dd, 2H, J_{1',2'a}= 5,6 Hz, J_{1',2'b}=8,5 Hz, H_{1'}), 5,21 (dt, 2H, J=2,3 Hz, J=6,7 Hz, H_{3'}), 4,24 (m, 2H, H_{4'}), 4,37 (dd, 2H, J_{5'a,4'}=4,1 Hz, J_{5'a,5'b}= 12,2 Hz, H_{5'a}), 4,33 (dd, 2H, J_{5'b,4'}=3,2 Hz, J_{5'b,5'a}= 12,2 Hz, H_{5'b}), 2,48 (ddd, 2H, J_{2'a,3'}= 2,1 Hz, J_{2'a,1'}= 5,6 Hz, J_{2'a,2'b}= 14,2 Hz, H_{2'}), 2,13 (ddd, 2H, J_{2'b,3'}= 6,7 Hz, J_{2'b,1'}= 8,5 Hz, J_{2'b,2'a}= 14,2 Hz, H_{2'b}); *but-2-ène* : 5,66 (m, 2H, H_β), 4,82 (m, 4H, H_α); *groupements acétyle*: 2,13 (s, 6H, CH₃), 2,10 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **Isomère E** ; *thymine* : 162,78 (C-4), 150,53 (C-2), 110,74 (C-5), 132,57 (C-6), 13,41 (CH₃); *but-2-ène* : 127,72 (C-β), 42,28 (C-α) ; *sucre* : 85,42 (C-1'), 82,04 (C-4'), 74,18 (C-3'), 63,87 (C-5'), 37,62 (C-2') ; *groupement acétyle* : 170,37 (C=O), 20,89 (CH₃). **Isomère Z** ; *thymine* : 162,91 (C-4), 150,66 (C-2), 110,74 (C-5), 132,52 (C-6), 13,41 (CH₃); *sucre* : 85,42 (C-1'), 82,04 (C-4'), 74,18 (C-3'), 63,87 (C-5'), 37,62 (C-2'), *but-2-ène* : 127,66 (C-β), 38,65 (C-α) ; *groupe acétyle* : 170,20 (C=O), 20,89 (CH₃).

1,4-bis-(5'-O-thymidinyl)-but-2-ène (17)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 245 mg (0,348 mmol) du produit **16** dissous dans 3 mL de méthanol et 2 mL de dichlorométhane afin de le solubiliser. On ajoute 5 mL de solution méthanolique d'ammoniac (7N). La réaction est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 3 heures de réaction, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃ / EtOH ; 8/2). 158 mg de produit pur est recueilli sous forme d'une mousse blanche avec un rendement de 85%.

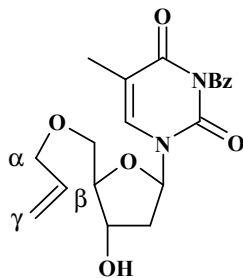
R_f = 0,49 (CHCl₃/EtOH ; 7/3 ; V/V)

IR: 3403 (OH), 3258 (NH), 1690 (C=O Thym), 1567 (C=C), 1290 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ) : Cf tableau 2.6

RMN ¹³C (CD₃OD, δ) : Cf tableau 2.6

5'-O-allyl-N-3-benzoylthymidine (**23**)



On introduit dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère d'argon, 1,025 g (3,63 mmol) de produit **11** dans 25 mL de CH₂Cl₂ distillé, 0,557 mL (3,99 mmol, 1,1 équiv.) de triéthylamine. Au bout de 15 minutes, 0,453 mL (3,99 mmol, 1,1 équiv.) de chlorure de benzoyle sont ajoutés. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 3 heures à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le brut réactionnel est évaporé puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (26 x 4 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/EtOH). 742 mg de produit pur sous forme d'huile sont recueillis avec un rendement de 53%.

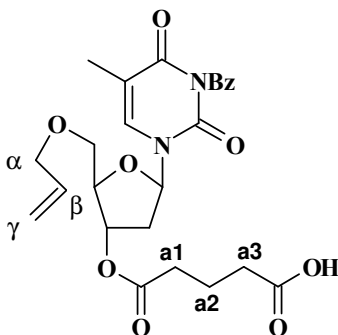
$[\alpha]_D^{22} = -17,63$ (c 2,37 ; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,46$ (CH₂Cl₂/EtOH; 95/5; V/V)

IR: 3452 (OH), 2925 (CH alkyles), 1721 (C=O), 1627 (C=C), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 7,24 (s é, 1H, H₆), 1,7 (s é, 3H, CH₃); *sucres*: 6,35 (t, 1H, J_{1',2'} = 6,5 Hz, H_{1'}), 4,64 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 3,1 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,0 Hz, H_{5'a}), 4,50 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 4,9 Hz, J_{5'b,5'a} = 12,0 Hz, H_{5'b}), 4,52 (m, 1H, H_{3'}), 4,25 (m, 1H, H_{4'}), 2,48 (ddd, 1H, J_{2'a,3'} = 4,3 Hz, J_{2'a,1'} = 6,5 Hz, J_{2'a,2'b} = 13,7 Hz, H_{2'a}), 2,19 (dt, 1H, J_{2'b,1'} = 6,5 Hz, J_{2'b,2'a} = 13,7 Hz, H_{2'b}); *allyle*: 5,85 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,5 Hz, J_{β,γ} = 16,2 Hz, J_{β,α} = 5,8 Hz, H_β), 5,23 (d é, 1H, J_{γ,β} = 16,2 Hz, H_γ), 5,16 (d é, 1H, J_{γ,β} = 10,5 Hz, H_γ), 4,63- 4,52 (m, 2H, H_α), *groupement benzoyle*: 8,02 (d, 2H, J=7,4 Hz, H_{ortho}), 7,6 (t é, 1H, J=7,4 Hz, H_{para}), 7,46 (t, 2H, J=7,4 Hz, H_{meta}).

Monoglutarate de 3'-O-(5'-O-allyl-N-3-benzoyl)-thymidinyle (24)



Dans un bicol de 100 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 275 mg (0,712 mmol) de **26a** dissous dans 15 mL de pyridine anhydre. On ajoute au mélange 130 mg (1,07 mmol, 1,5 équiv.) de DMAP et 243 mg (2,13 mmol, 3 équiv.) d'anhydride glutarique. La réaction est chauffée progressivement jusqu'à 60°C pendant 5 heures et suivie par CCM. Le milieu est alors concentré et purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃ / EtOH ; 95/5). 302 mg (85 %) de produit pur sont ainsi obtenus sous forme d'un solide blanc.

$[\alpha]_D^{22} = -21,57$ (c 2.25; CH₂Cl₂)

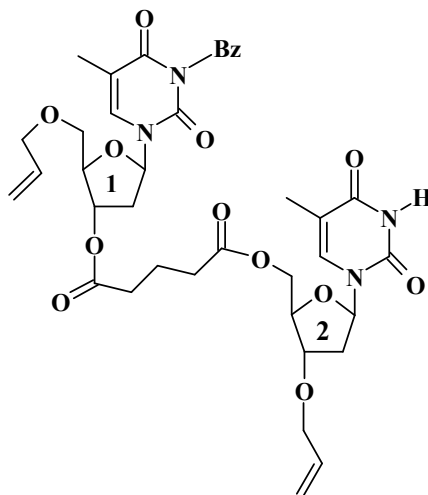
T_f = 90-92°C

R_f = 0,42 (CH₂Cl₂/EtOH ; 94/6; V/V)

IR: 2923 (CH alkyl), 1727 (C=O), 1641 (C=C), 1274 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 7,21 (q, 1H, J_{6,CH3} = 0,7 Hz, H₆), 1,64 (d, 3H, J_{CH3,6} = 0,7 Hz, CH₃); *sucré*: 6,37 (t é, 1H, J_{1',2'} = 5,8 Hz, H_{1'}), 5,39 (d é, 1H, J = 5,7 Hz, H_{3'}), 4,72 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 2,2 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,2 Hz, H_{5'a}), 4,58 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 2,7 Hz, J_{5'b,5'a} = 12,2 Hz, H_{5'b}), 4,37 (m, 1H, H_{4'}), 2,55 (m, 1H, H_{2'a}), 2,22 (m, 1H, H_{2'b}); *allyle*: 5,85 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,4 Hz, J_{β,γ'} = 16,6 Hz, J_{β,α} = 5,7 Hz, H_β), 5,23 (d é, 1H, J_{γ',β} = 16,6 Hz, H_{γ'}), 5,17 (d é, 1H, J_{γ,β} = 10,4 Hz, H_γ), 4,52 (d é, 2H, J_{α,β} = 5,7 Hz, H_α); *groupement benzoyle*: 8,02 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H_{ortho}), 7,6 (t é, 1H, J = 7,4 Hz, H_{para}), 7,46 (t, 2H, J = 7,8 Hz, H_{meta}); *agrafe*: 2,43 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 1,96 (m, 2H, H_{a2}).

Glutarate de 3'-(5'-O-allyl-N-3-benzoylthymidinyle) et de 5'-(3'-O-allylthymidinyle) (**25**)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 200 mg (0,4 mmol) de **24**, 56,5 mg (0,2 mmol) de **3**, 39 mg (0,32 mmol, 0,8 équiv. par rapport à **24**) de DMAP, le tout dissout dans 7 mL de dichlorométhane distillé et 3 mL de toluène anhydre. On ajoute 247,5 mg (1,2 mmol, 3 équiv. par rapport à **24**) de DCC. On laisse réagir sous atmosphère d'argon et sous agitation et à température ambiante pendant 24 heures. On observe la précipitation de l'urée correspondante au DCC. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur fritté puis la solution est neutralisée avec 15 mL d'eau suivie de trois extractions avec 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 20 mL d'eau, séchée sur MgSO₄ puis filtrée et évaporée. 134,5 mg (88%) de produit sous forme d'huile visqueuse, sont récupérés après purification sur plaques préparatives (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole ; 5 / 5 puis 7 / 3).

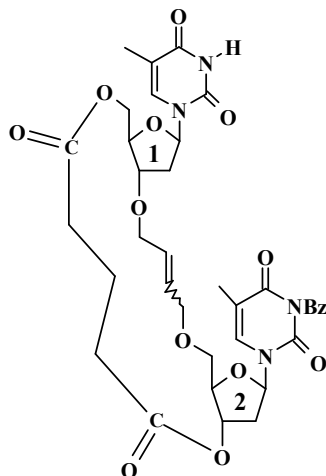
R_F = 0,51 (AcOEt/EP ; 8/2 ; V/V)

IR: 2930 (CH alkyles), 17287 (C=O), 1650 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ) *thymine* : 8,41 (s, 1H, N-H), 7,23 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,1 Hz, H₆), 7,21 (d, 1H, J_{6,CH3}= 1,1 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J_{CH3,6}= 1,1 Hz, CH₃), 1,65 (d, 3H, J_{CH3,6}= 1,1 Hz, CH₃) ; *groupement benzoyle* : 8,02 (dd, 2H, J=1,2 Hz, J=7,8 Hz, H_{ortho}), 7,61 (tt, 1H, J=1,2 Hz, J=8,5 Hz, H_{para}), 7,47 (tt, 2H, J=1,2 Hz, J=8,0 Hz, H_{meta}) ; *agrafe* : 2,43 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 1,96 (m, 2H, H_{a2}) ; *substituant 1* : 6,36 (dd, 1H, J_{1',2'b}= 6,2 Hz, J_{1',2'a}=8,0 Hz, H_{1'}), 5,38 (dt, 1H, J_{3',2'b}= 1,7 Hz, J_{3',2'a}= 6,7 Hz, H_{3'}), 4,36 (td, 1H, J_{4',5'}=3,6 Hz, J=5,7 Hz, H_{4'}), 4,71 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=3,6 Hz, J_{5'a,5'b}=12,2 Hz, H_{5'a}), 4,58 (dd, 1H, J_{5'b,4'}= 3,6 Hz, J_{5'b,5'a}= 12,2 Hz, H_{5'b}), 2,53 (ddd, 1H, J_{2'a,3'}=6,7 Hz, J_{2'a,1'}=8,0 Hz, J_{2'a,2'b}=14,1 Hz, H_{2'a}), 2,22 (ddd, 1H, J_{2'b,3'}= 1,7 Hz, J_{2'b,1'}= 6,2 Hz, J_{2'b,2'a}= 14,1 Hz, H_{2'b}) ; *allyle* : 5,84 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,2 Hz, J_{β,γ} = 17,1 Hz, J_{β,α} = 5,9 Hz,

H_β), 5,24 (dq, 1H, $J_{\gamma',\alpha} = 1,3$ Hz, $J_{\gamma',\beta} = 17,1$ Hz, $H_{\gamma'}$), 5,17 (dq, 1H, $J_{\gamma,\alpha} = 1,2$ Hz, $J_{\gamma,\beta} = 10,2$ Hz, H_γ), 4,52 (d é, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 5,9$ Hz, H_α) ; *substituant 2* : 6,22 (dd, 1H, $J_{1',2'b} = 6,2$ Hz, $J_{1',2'a} = 7,3$ Hz, $H_{1'}$), 4,36 (dt, 1H, $J_{4',5'} = 3,5$ Hz, $J_{4',3'} = 5,3$ Hz, $H_{4'}$), 4,36 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,0$ Hz, $H_{5'a}$), 4,28 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 3,5$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,0$ Hz, $H_{5'b}$), 4,05 (m, 1H, $H_{3'}$), 2,47 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,04 (ddd, 1H, $J_{2'b,3'} = 6,9$ Hz, $J_{2'b,1'} = 7,3$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 14,0$ Hz, $H_{2'b}$) ; *allyle* : 5,89 (ddt, 1H, $J_{\beta,\gamma} = 10,4$ Hz, $J_{\beta,\gamma'} = 17,2$ Hz, $J_{\beta,\alpha} = 5,5$ Hz, H_β), 5,30 (dq, 1H, $J_{\gamma',\alpha} = 1,4$ Hz, $J_{\gamma',\beta} = 17,2$ Hz, $H_{\gamma'}$), 5,22 (dq, 1H, $J_{\gamma,\alpha} = 1,4$ Hz, $J_{\gamma,\beta} = 10,4$ Hz, H_γ), 4,05 (ddt, 1H, $J_{\alpha,\gamma} = 1,4$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 5,5$ Hz, $J_{\alpha,\alpha'} = 12,6$ Hz, H_α), 3,97 (ddt, 1H, $J_{\alpha,\gamma'} = 1,4$ Hz, $J_{\alpha',\beta} = 5,5$ Hz, $J_{\alpha',\alpha} = 12,6$ Hz, $H_{\alpha'}$).

Dinucléoside cyclique diester (26)



Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 68 mg (0,089 mmol) de **25** dissous dans 6 mL de dichlorométhane distillé sur P₂O₅ puis CaH₂ et dégazé par barbotage d'argon. 13 mg (0,015 mmol, 17% molaire) de catalyseur de Grubbs II sont solubilisés dans 2 mL de dichlorométhane distillé et dégazé, et sont ajoutés progressivement au mélange réactionnel par l'intermédiaire d'une canne de transfert. Le mélange est placé à 35°C sous agitation magnétique. La réaction est suivie toutes les heures par CCM, au bout de 12 heures plus aucune évolution n'est constatée et le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (gradient d'éluant : AcOEt/ éther de pétrole ; 8/2) on obtient 24 mg (37%) d'isomère *E* (**26a**) et 10,2 mg (15%) d'isomère *Z* (**26b**) sous forme d'une mousse blanchâtre.

Isomère *E* (26a) :

R_f = 0,47 (AcOEt)

IR : 2919 (CH alkyl), 3120 (NH), 1720 (C=O), 1318 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ) : *thymine* : 7,25 (d, 1H, J_{6,CH3} = 0,9 Hz, H₆), 1,68 (d, 3H, J_{CH3,6} = 0,9 Hz, CH₃), 7,19 (d, 1H, J_{6,CH3} = 0,8 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J_{6,CH3} = 0,8 Hz, CH₃); *groupement benzoyle* : 8,04 (dd, 2H, J = 1,1 Hz, J = 7,9 Hz, H_{ortho}), 7,63 (tt, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,1 Hz, H_{para}), 7,46 (t é, 2H, J = 7,9 Hz, H_{meta}); *agrafe* : 2,44-2,51 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 2,02-2,10 (m, 2H, H_{a2}); *but-2-ène* : 5,66 (dt, 1H, J_{β,αa} = 4,7 Hz, J_{β,β'} = 15,2 Hz, H_β), 5,49 (dddd, 1H, J_{β',αa} = 1,7 Hz, J_{β',αb} = 5,8 Hz, J_{β',αb'} = 8,4 Hz, J_{β',β} = 15,2 Hz, H_{β'}), 4,56 (d é, 2H, J_{αa,β} = 4,7 Hz, H_{αa}), 4,20 (ddd, 1H, J_{αb,β} = 0,8 Hz, J_{αb,β'} = 5,8 Hz, J_{αb,α'b} = 13,0 Hz, H_{αb}), 3,81 (dd, 1H, J_{α'b,β'} = 8,4 Hz, J_{α'b,αb} = 13,0 Hz, H_{α'b}); *substituant 1* : 6,17 (t, 1H, J_{1',2'} = 6,4 Hz, H_{1'}), 4,13-4,08 (m, 1H, H_{3'}), 4,13-4,08 (m, 1H, H_{4'}), 4,32 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 2,2 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,0 Hz, H_{5'a}), 4,23 (dd, 1H,

$J_{5'b,4'} = 6,9$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,0$ Hz, $H_{5'b}$), 2,35 (ddd, 1H, $J_{2'a,3'} = 2,8$ Hz, $J_{2'a,1'} = 6,4$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 13,8$ Hz, $H_{2'a}$), 1,96 (m, 1H, $H_{2'b}$) ; *substituant 2*: 6,34 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 4,8$ Hz, $J_{1',2'b} = 9,3$ Hz, $H_{1'}$), 5,38 (d é, 1H, $J = 5,6$ Hz, $H_{3'}$), 4,49 (m, 1H, $H_{4'}$), 4,71 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,3$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,2$ Hz, $H_{5'a}$), 4,56 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 3,3$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $H_{5'b}$), 2,56 (ddd, 1H, $J_{2'a,3'} = 1,0$ Hz, $J_{2'a,1'} = 4,8$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 14,1$ Hz, $H_{2'a}$), 2,15 (ddd, 1H, $J_{2'b,3'} = 5,6$ Hz, $J_{2'b,1'} = 9,3$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 14,1$ Hz, $H_{2'b}$).

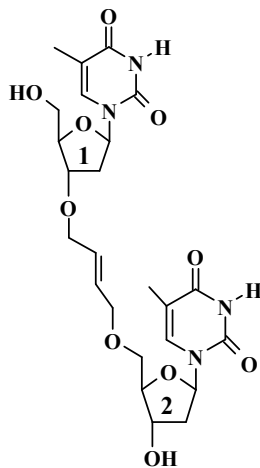
Isomère Z (26b) :

$R_f = 0,37$ (AcOEt)

IR : 2980 (CH alkyl), 3255 (NH), 1718 (C=O), 1325 (C-O-C)

RMN 1H (CDCl₃, δ) : *thymine*: 7,28 (d, 2H, $J_{6,CH_3} = 0,9$ Hz, H_6), 1,67 (d, 6H, $J_{6,CH_3} = 0,9$ Hz, CH_3) ; *groupement benzoyle* : 8,02 (dd, 2H, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,9$ Hz, H_{ortho}), 7,62 (t é, 1H, $J = 7,9$ Hz, H_{para}), 7,48 (t é, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{meta}) ; *agrafe*: 2,39-2,59 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 2,03-2,08 (m, 2H, H_{a2}) ; *but-2-ène* : 5,70 (dt, 1H, $J_{\beta,ab} = 6,4$ Hz, $J_{\beta,\beta'} = 10,5$ Hz, H_β), 5,58 (dt, 1H, $J_{\beta,\alpha\alpha} = 7,3$ Hz, $J_{\beta,\beta'} = 10,5$ Hz, $H_{\beta'}$), 4,53 (d é, 2H, $J_{\alpha\alpha,\beta'} = 7,3$ Hz, $H_{\alpha\alpha}$), 4,39 (dd é, 1H, $J_{\alpha\beta} = 6,4$ Hz, $J_{\alpha\beta,\alpha'b} = 13,0$ Hz, $H_{\alpha\beta}$), 4,29 (dd, 1H, $J_{\alpha'b,\beta} = 6,4$ Hz, $J_{\alpha'b,\alpha\beta} = 13,0$ Hz, $H_{\alpha'b}$) ; *substituant 1* : 6,25 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 5,6$ Hz, $J_{1',2'b} = 8,5$ Hz, $H_{1'}$), 4,41 (m, 1H, $H_{4'}$), 4,32 (m, 1H, $H_{3'}$), 4,35 (m, 1H, $H_{5'a}$), 4,28 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 5,8$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 11,9$ Hz, $H_{5'b}$), 2,45 (m, 1H, $H_{2'a}$), 1,98 (ddd, 1H, $J_{2'b,3'} = 6,2$ Hz, $J_{2'b,1'} = 8,5$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 14,3$ Hz, $H_{2'b}$) ; *substituant 2* : 6,33 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 4,7$ Hz, $J_{1',2'b} = 10,0$ Hz, $H_{1'}$), 5,42 (d é, 1H, $J_{3',2'b} = 5,3$ Hz, $H_{3'}$), 4,45 (t é, 1H, $J_{4',5'} = 3,3$ Hz, $H_{4'}$), 4,68 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,3$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,2$ Hz, $H_{5'a}$), 4,56 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 3,3$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $H_{5'b}$), 2,51 (ddd, 1H, $J_{2'a,3'} = 1,3$ Hz, $J_{2'a,1'} = 4,7$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 14,0$ Hz, $H_{2'a}$), 2,11 (ddd, 1H, $J_{2'b,3'} = 5,3$ Hz, $J_{2'b,1'} = 10,0$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 14,0$ Hz, $H_{2'b}$).

1-(3'-O-thymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-(E)-but-2-ène (27a)



Dans un ballon de 25 mL, on introduit 38 mg (0,0516 mmol) du produit **26a** dissous dans 4 mL de méthanol et 1 mL de dichlorométhane afin de le solubiliser. On ajoute 3 équivalents d'une solution de méthanolate de sodium (0,5 M dans le méthanol). La réaction est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 3 heures de réaction, le milieu est neutralisé par addition de résine H⁺. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃/ EtOH ; 8/2). 21 mg de produit **27a** pur est recueilli, avec un rendement de 74%, sous forme de solide blanc.

T_f = 70-72 °C

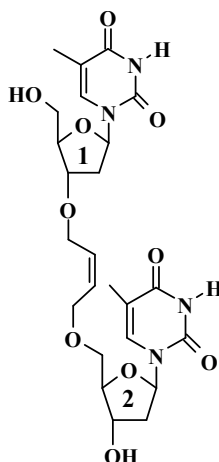
R_f = 0,43 (CHCl₃/EtOH ; 85/15 ; V/V)

IR : 3472 (OH), 3255 (NH), 1668 (C=O), 1322 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD) : Cf tableau 2.6

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 166,55 et 165,21 (C-4), 152,50 et 152,26 (C-2), 111,77 et 110,89 (C-5), 136,79 et 138,28 (C-6), 13,32 et 12,59 (CH₃); *substituant 1* : 86,83 (C-4'), 86,52 (C-1'), 70,36 (C-3'), 62,91 (C-5'), 38,65 (C-2'); *substituant 2* : 87,31 (C-1'), 89,05 (C-4'), 72,25 (C-3'), 63,25 (C-5'), 41,49 (C-2'); *but-2-ène*: 131,27 (C-β), 127,92 (C-β), 80,21 (C-α), 43,27 (C-α).

1-(3'-O-thymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-(Z)-but-2-ène (27b)



Dans un ballon de 25 mL, on introduit 65 mg (0,088 mmol) du produit **26b** dissous dans 4 mL de méthanol et 1 mL de dichlorométhane afin de le solubiliser. On ajoute 3 équivalents d'une solution de méthanolate de sodium (0,5 M dans le méthanol). La réaction est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 3 heures de réaction, le milieu est neutralisé par addition de résine H⁺. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃/ EtOH ; 8/2). 34 mg de produit **26b** pur est recueilli, avec un rendement de 72%, sous forme d'huile.

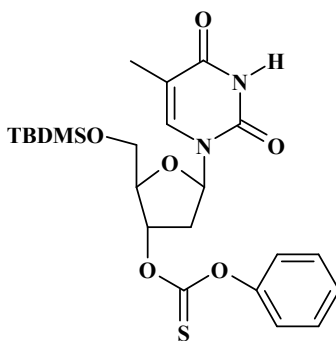
R_f = 0,45 (CHCl₃/EtOH ; 82/18 ; V/V)

IR : 3485 (OH), 3260 (NH), 1672 (C=O), 1318 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD): Cf tableau 2.6

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 166,47 et 165,10 (C-4), 152,43 et 152,16 (C-2), 110,64 et 110,78 (C-5), 136,65 et 138,23 (C-6), 13,21 et 12,51 (CH₃); *substituant 1* : 86,81 (C-4'), 86,47 (C-1'), 80,21 (C-3'), 62,81 (C-5'), 38,54 (C-2'), *substituant 2* : 87,18 (C-1'), 86,47 (C-4'), 72,14 (C-3'), 63,25 (C-5'), 41,37 (C-2'), *but-2-ène* : 131,44 (C-β), 127,75 (C-β), 66,11 (C-α), 39,46 (C-α).

5'-O-tert-butyl-diméthylsilyl-3'-O-phénylthionocarbonylthymidine (**28**)



Dans un ballon de 100 ml, on dissout 3,03g (8.92 mmol) de **1**, 2,17g (17,84 mmol, 2 équiv.) de DMAP sous atmosphère d'argon dans 50 mL d'acétonitrile distillé sur P₂O₅ puis sur CaH₂. On ajoute au mélange 1,72 mL (12,48 mmol, 1,4 équiv.) de chlorure de phénylthionocarbonate. Le milieu réactionnel précipite rapidement. La réaction est suivie par CCM et arrêtée au bout de 3 heures par une évaporation à sec. Le mélange est repris dans l'acétate d'éthyle pour être partagé entre 50 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'eau légèrement acidifiée. La phase organique récupérée est lavée deux fois, par 40 mL d'eau, séchée, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (30 x 5 cm, gradient d'éluant CHCl₃/EP ; 9/1 à CHCl₃/EP ; 10/0). 3,6 g de produit pur est recueilli sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement de 88%.

T_f = 169-171°C

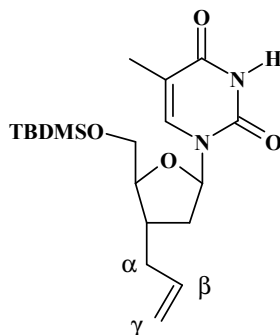
[α]_D²² = - 8,84 (c 2,22 ; CHCl₃)

R_f = 0,45 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3186 (NH), 2926 (CH), 1701 (C=O).

RMN ¹H, (CDCl₃, δ) : *Thymine*, 8,46 (s, 1H, N-H), 7,59 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, CH₃) ; *sucrose*, 6,46 (dd, 1H, J_{1',2'a} = 5,3 Hz, J_{1',2'b} = 9,3 Hz, H_{1'}), 5,74 (d é, 1H, J_{3',2'} = 5,8 Hz, H_{3'}), 4,4 (m, 1H, H_{4'}), 4,04 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 2,0 Hz, J_{5'a,5'b} = 11,3 Hz, H_{5'a}), 3,98 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 1,7 Hz, J_{5'b,5'a} = 11,3 Hz, H_{5'b}), 2,68 (dd, 1H, J_{2'a,1'} = 5,3 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,6 Hz, H_{2'a}), 2,25 (ddd, 1H, J_{2'b,3'} = 5,8 Hz, J_{2'b,1'} = 9,3 Hz, J_{2'b,2'a} = 14,6 Hz, H_{2'b}) ; *TBDMS*, 0,94 (s, 9H, *tbut*), 0,15 (s, 6H, Si-CH₃) ; *groupements benzoyles*, 7,43 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,31 (tt, 1H, J = 7,4 Hz, J = 1,7 Hz), 7,11 (dd, 2H, J = 1,7 Hz, J = 7,6 Hz).

3'-C-allyl-3'-désoxy-5'-O-tert-butylidiméthylsilylthymidine (**29**)



Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2,84g (5,96 mmol) de **28** et 738 mg d'AIBN (4,77 mmol, 0.8 équiv.) dissous dans 30 mL de toluène anhydre. 7,4 mL (23,84 mmol, 4 équiv.) d'allyltributylétain sont ajoutés au mélange. On chauffe à 100°C sous atmosphère d'argon et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Au bout de 7 heures, on arrête le chauffage et on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (28 x 5 cm, gradient d'éluant ET₂O/EP → ET₂O/EP). 1,51 g de produit pur est recueilli sous forme de solide avec un rendement de 70%.

T_f = 115-117°C

[α]_D²² = +23,48 (c 1,23; CH₂Cl₂)

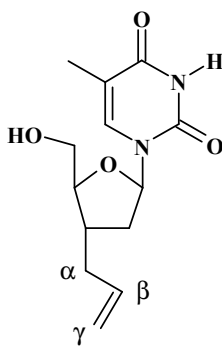
R_f = 0,46 (CHCl₃/EtOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3180 (NH), 2962 (CH), 1685 (C=O)

RMN ¹H, (CDCl₃, δ) : *Thymine*, 8,56 (s, 1H, N-H), 7,59 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, CH₃) ; *sucrose*, 6,08 (t, 1H, J_{1',2'} = 5,6 Hz, H_{1'}), 3,76 (dt, 1H, J_{4',5'} = 2,6 Hz, J_{4',3'} = 5,0 Hz, H_{4'}), 4,00 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 2,6 Hz, J_{5'a,5'b} = 11,5 Hz, H_{5'a}), 3,73 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 2,6 Hz, J_{5'b,5'a} = 11,5 Hz, H_{5'b}), 2,14 (dd, 2H, J_{2',1'} = 5,6 Hz, J_{2',3'} = 8,0 Hz, H_{2'}), 2,35 (m, 1H, H_{3'}), *TBDMS*, 0,94 (s, 9H, *t-but*), 0,12 (s, 6H, Si-CH₃), *allyle*, 5,85 (ddt, 1H, J_{β,α} = 7,0 Hz, J_{β,γ} = 10,1 Hz, J_{β,γ} = 17,0 Hz, H_β), 5,09 (dq, 1H, J_{γ,α} = 1,5 Hz, J_{γ,β} = 17,0 Hz, H_γ), 5,07 (dq, 1H, J_{γ',α} = 1,6 Hz, J_{γ',β} = 10,1 Hz, H_{γ'}), 2,26 (m, 1H, H_α), 2,08 (m, 1H, H_{α'}).

RMN ¹³C, (CDCl₃, δ): -5,29 (CH₃-Si), -5,25 (CH₃-Si), 12,65 (CH₃-T), 26,01 (*t-but*), 36,49 (C-α), 36,93 (C-3'), 38,87 (C-2'), 89,93 (C-1'), 85,83 (C-5'), 110,19 (C-5), 117,19 (C-γ), 135,36 (C-β), 135,75 (C-6), 150,27 (C-4), 163,78 (C-2).

3'-C-allyl-3'-désoxythymidine (**31**)



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 384 mg (1.01mmol) de produit **29** dans 6 mL de THF distillé, 1.21 mL (1.21 mmol, 1,2 équiv.) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium 1 M dans le THF. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 1h30 à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le brut réactionnel est évaporé puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 x 3 cm ; gradient d'éluant CHCl₃/EtOH). 228 mg de produit pur huileux est recueilli avec un rendement de 85%.

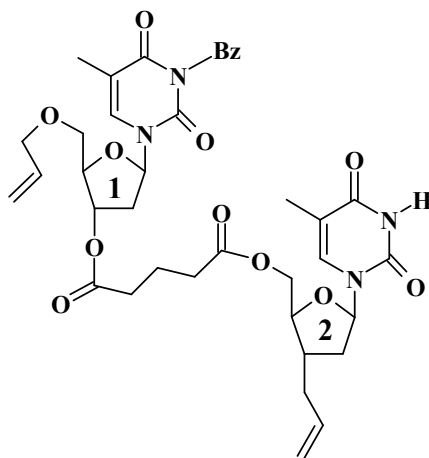
R_F = 0,43 (CHCl₃/EtOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3380 (OH), 3171 (NH), 2926 (CH alkyles), 1686 (C=O)

RMN ¹H , (CDCl₃, δ) : *Thymine* : 7,58 (d, 1H, J_{6,CH3}= 1,0 Hz, H₆), 1,89 (d, 3H, J_{CH3,6}= 1,0 Hz, CH₃) ; *sucré* : 6,12 (dd, 1H, J_{1',2'a}= 3,7 Hz, J_{1',2'b}= 7,1 Hz, H_{1'}), 3,77 (dt, 1H, J_{4',5'}= 3,7 Hz, J_{4',3'}= 5,5 Hz, H_{4'}), 4,01 (dd, 1H, J_{5'a,4'}= 3,7 Hz, J_{5'a,5'b}= 11,3 Hz, H_{5'a}), 3,75 (dd, 1H, J_{5'b,4'}= 3,7 Hz, J_{5'b,5'a}= 11,3 Hz, H_{5'b}), 2,43 (m, 1H, H_{3'}), 2,14-2,22 (m, 2H, H_{2'}), *allyle* : 5,76 (ddt, 1H, J_{β,α}= 7,0 Hz, J_{β,γ}= 10,1 Hz, J_{β,γ}= 17,1 Hz, H_β), 5,10 (dq, 1H, J_{γ,α}= 1,5 Hz, J_{γ,β}= 17,1 Hz, H_γ), 5,07 (dq, 1H, J_{γ',α}= 1,0 Hz, J_{γ',β}= 10,1 Hz, H_{γ'}), 2,27 (m, 1H, H_α), 2,10 (m, 1H, H_{α'}).

Glutarate de 3'-(5'-O-allyl-3-benzoylthymidinyle) et de 5'-(3'-C-allyl-3'-désoxythymidinyle)

(32)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 252 mg (0,504 mmol) de **24**, 67 mg (0,252 mmol) de **31**, 49 mg (0,4 mmol, 0,8 équiv. par rapport à **24**) de DMAP, le tout dissous dans 6 mL de dichlorométhane et 3 mL de toluène anhydre. On ajoute 309 mg (1,512 mmol, 3 équiv. par rapport à **24**) de DCC. On laisse réagir sous atmosphère d'argon et sous agitation et à température ambiante pendant 24 heures. On observe la précipitation de l'urée correspondante au DCC. Le brut réactionnel est ensuite filtré sur fritté puis la solution est neutralisée avec 15 mL d'eau suivie de trois extractions avec 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 20 mL d'eau, séchée sur MgSO₄ puis filtrée et évaporée. 141,5 mg (75%) de produit sous forme d'huile visqueuse, sont récupérés après purification sur plaques préparatives (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole ; 5 / 5 puis 7 / 3).

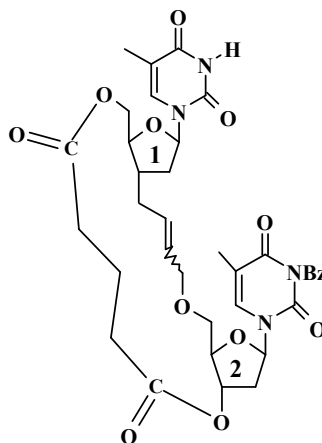
R_f = 0,53 (AcOEt/EP ; 8/2 ; V/V)

IR: 3120 (NH), 3012 (CH), 1698 (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ); *thymine* : 8,46 (s, 1H, N-H), 7,36 (d, 1H, J_{6,CH3}=0,9 Hz, H₆), 7,21 (d, 1H, J_{6,CH3}= 0,8 Hz, H₆), 1,94 (d, 3H, J_{CH3,6}= 0,9 Hz, CH₃), 1,65 (d, 3H, J_{CH3,6}= 0,8 Hz, CH₃) ; *groupement benzoyle* : 8,02 (dd, 2H, J=1,2 Hz, J=7,8 Hz, H_{ortho}), 7,61 (tt, 1H, J=1,2 Hz, J=8,5 Hz, H_{para}), 7,47 (t é, 2H, J=8,0 Hz, H_{meta}); *agrafe* : 2,47 (t, 2H, J_{a1,a2}= 7,0 Hz, H_{a1}), 2,45 (t, 2H, J_{a3,a2}= 7,0 Hz, H_{a3}), 1,99 (quin, 2H, J= 7,0 Hz, H_{a2}); *substituant 1*: 6,37 (dd, 1H, J_{1',2'a}= 5,5 Hz, J_{1',2'b}=8,6 Hz, H_{1'}), 5,38 (dt, 1H, J_{3',2'b}= 1,7 Hz, J_{3',2'a}= 6,6 Hz, H_{3'}), 4,35 (m, 1H, H_{4'}), 4,72 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=3,0 Hz, J_{5'a,5'b}=12,2 Hz, H_{5'a}), 4,58 (dd, 1H, J_{5'b,4'}= 3,5 Hz, J_{5'b,5'a}= 12,2 Hz, H_{5'b}), 2,53 (ddd, 1H, J_{2'a,3'}=1,5 Hz, J_{2'a,1'}= 5,5 Hz, J_{2'a,2'b}=14,2 Hz, H_{2'a}), 2,17-2,22 (m, 1H, H_{2'b}) ; *allyle* : 5,85 (ddt, 1H, J_{β,γ} = 10,3 Hz, J_{β,γ'} = 16,7 Hz, J_{β,α} = 5,9 Hz, H_β), 5,24 (dq,

1H, $J_{\gamma,\alpha}=1,2$ Hz, $J_{\gamma,\beta}=16,8$ Hz, H_{γ}), 5,17 (dq, 1H, $J_{\gamma,\alpha}=1,0$ Hz, $J_{\gamma,\beta}=10,3$ Hz, H_{γ}), 4,52 (d é, 2H, $J_{\alpha,\beta}=5,9$ Hz, H_{α}) ; *substituant 2* : 6,06 (dd, 1H, $J_{1',2'b}=4,3$ Hz, $J_{1',2'a}=5,4$ Hz, $H_{1'}$), 4,38 (dd, 1H, $J_{5'a,4'}=5,5$ Hz, $J_{5'a,5'b}=12,3$ Hz, $H_{5'a}$), 4,32 (dd, 1H, $J_{5'b,4'}=2,8$ Hz, $J_{5'b,5'a}=12,3$ Hz, $H_{5'b}$), 3,93 (m, 1H, $H_{4'}$), 2,43 (m, 1H, $H_{3'}$), 2,17-2,22 (m, 2H, $H_{2'}$) ; *allyle* : 5,79 (ddt, 1H, $J_{\beta,\gamma}=10,1$ Hz, $J_{\beta,\alpha}=17,0$ Hz, $J_{\beta,\alpha}=6,7$ Hz, H_{β}), 5,11 (dq, 1H, $J_{\gamma,\alpha}=0,8$ Hz, $J_{\gamma,\beta}=17,0$ Hz, H_{γ}), 5,09 (dq, 1H, $J_{\gamma,\alpha}=0,8$ Hz, $J_{\gamma,\beta}=10,1$ Hz, H_{γ}), 2,17-2,22 (m, 2H, H_{α}).

Dinucléoside cyclique diester (33)



Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 130 mg (0,174 mmol) de **32** dissous dans 15 mL de dichlorométhane distillé sur P₂O₅ puis CaH₂ et dégazé par barbotage d'argon. 29 mg (0,035 mmol, 20% molaire) de bis(tricyclohexylphosphine)-dichloro- ruthénium (IV) benzyldène sont dissous dans 2 mL de dichlorométhane distillé et dégazé, et sont ajoutés progressivement au mélange réactionnel par l'intermédiaire d'une canne de transfert. Le mélange est placé à 35°C sous agitation magnétique. La réaction est suivie par CCM, au bout de 24 heures plus aucune évolution n'est constatée. Nous rajoutons alors 30 mg (0,0364 mmol, 21% molaire) de catalyseur, au bout 8 heures le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (gradient d'éluant : AcOEt/ éther de pétrole ; 8/2) on obtient 24 mg (19%) d'isomère *E* et 11 mg (9%) d'isomère *Z* sous forme d'une mousse blanchâtre.

Isomère *E* (33a) :

R_f = 0,46 (AcOEt)

IR: 2936 (CH), 1721 (C=O), 1634 (C=C), 1262 (C-O-C)

RMN ¹H (CDCl₃, δ) : *thymine* : 7,40 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,0 Hz, H₆), 1,67 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,0 Hz, CH₃), 7,12 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,96 (d, 3H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, CH₃); *groupement benzoyle* : 8,04 (dd, 2H, J = 1,1 Hz, J = 8,4 Hz, H_{ortho}), 7,63 (tt, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,1 Hz, H_{para}), 7,49 (t é, 2H, J = 7,9 Hz, H_{meta}); *agrafe* : 2,54-2,61 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 1,98-2,07 (m, 2H, H_{a2}); *but-2-ène* : 5,56 (ddd, 1H, J_{β,αa} = 3,5 Hz, J_{β,αa} = 9,7 Hz, J_{β,β'} = 14,3 Hz, H_β), 5,40 (dddd, 1H, J_{β',αa} = 1,5 Hz, J_{β',αb} = 3,4 Hz, J_{β',αb} = 6,7 Hz, J_{β',β} = 14,3 Hz, H_{β'}), 4,81 (m, 1H, H_α), 4,15 (dd, 1H, J_{αb,β'} = 8,7 Hz, J_{αb,α'b} = 14,2 Hz, H_{αb}), 2,11-2,15 (m, 1H, H_{α'}); *substituant 1* : 5,98 (dd, 1H,

$J_{1',2'} = 4,2$ Hz, $J_{1',2'} = 5,4$ Hz, $H_{1'}$), 3,88 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 2,2$ Hz, $J_{4',5'} = 7,1$ Hz, $J_{4',3'} = 9,2$ Hz, $H_{4'}$), 4,32 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 2,2$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,0$ Hz, $H_{5'a}$), 4,22 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 6,9$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,0$ Hz, $H_{5'b}$), 2,40 (m, 1H, $H_{3'}$), 2,11-2,15 (m, 2H, $H_{2'}$) ; *substituant 2*: 6,37 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 4,3$ Hz, $J_{1',2'b} = 10,2$ Hz, $H_{1'}$), 5,52 (d é, 1H, $J = 4,7$ Hz, $H_{3'}$), 4,67 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,2$ Hz, $H_{5'a}$), 4,51 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 3,4$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $H_{5'b}$), 4,44 (m, 1H, $H_{4'}$), 2,26-2,30 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,11-2,15 (m, 1H, $H_{2'b}$).

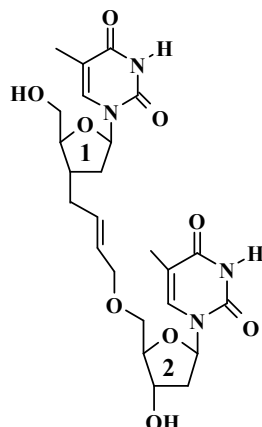
Isomère Z (33b) :

$R_f = 0,35$ (AcOEt)

IR: 2925 (CH), 1722 (C=O), 1639 (C=C), 1259 (C-O-C)

RMN ^1H (CDCl₃, δ) : *thymine*: 7,41 (d, 1H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,0$ Hz, H_6), 7,20 (d, 1H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,0$ Hz, H_6), 1,96 (d, 6H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,0$ Hz, CH_3), 1,72 (d, 6H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,0$ Hz, CH_3) ; *groupement benzoyle* : 8,03 (dd, 2H, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H_{ortho}), 7,62 (tt, 1H, $J = 1,08$ Hz, $J = 7,7$ Hz, H_{para}), 7,48 (t é, 2H, $J = 7,7$ Hz, $H_{\text{méta}}$) ; *agrafe*: 2,36-2,47 (m, 4H, H_{a1} et H_{a3}), 2,01-2,13 (m, 2H, H_{a2}) ; *but-2-ène* : 5,57 (dt, 1H, $J_{\beta,\alpha\beta} = 6,0$ Hz, $J_{\beta,\beta'} = 10,5$ Hz, H_β), 5,49 (dt, 1H, $J_{\beta,\alpha\alpha'} = 6,4$ Hz, $J_{\beta',\beta} = 10,5$ Hz, $H_{\beta'}$), 4,44-4,46 (m, 2H, H_α), 2,10-2,13 (m, 1H, $H_{\alpha'}$) ; *substituant 1* : 6,12 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 3,3$ Hz, $J_{1',2'b} = 6,8$ Hz, $H_{1'}$), 4,00 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 2,4$ Hz, $J_{4',5'} = 4,9$ Hz, $J_{4',3'} = 8,9$ Hz, $H_{4'}$), 4,50 (m, 1H, $H_{5'a}$), 4,29 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 4,9$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $H_{5'b}$), 2,72 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 4,6$ Hz, $J_{3',2'} = 8,9$ Hz, $J_{3',2'a} = 13,7$ Hz, $H_{3'}$), 2,27 (ddd, 1H, $J_{2'a,1'} = 6,8$ Hz, $J_{2'a,3'} = 13,7$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 16,3$ Hz, $H_{2'a}$), 2,01-2,13 (m, 1H, $H_{2'b}$) ; *substituant 2* : 6,35 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 4,2$ Hz, $J_{1',2'b} = 10,2$ Hz, $H_{1'}$), 5,42 (d é, 1H, $J_{3',2'b} = 4,5$ Hz, $H_{3'}$), 4,65 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 3,6$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,2$ Hz, $H_{5'a}$), 4,58 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 3,4$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,2$ Hz, $H_{5'b}$), 4,56 (m, 1H, $H_{4'}$), 2,36-2,43 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,01-2,13 (m, 1H, $H_{2'b}$).

1-(3'-C-désoxythymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-(E)-but-2-ène (34a)



Dans un ballon de 10 mL, on introduit 22 mg (0,03 mmol) du produit **33a** dissous dans 0,5 mL de méthanol et 0,5 mL de dichlorométhane afin de le solubiliser. On ajoute 3 équivalents d'une solution de méthanolate de sodium (0,5 M dans le méthanol). La réaction est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 3 heures de réaction, le milieu est neutralisé par addition de résine H⁺. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃ / EtOH ; 8/2). 10 mg de produit **34a** pur sont recueillis, avec un rendement de 63%, sous forme d'huile.

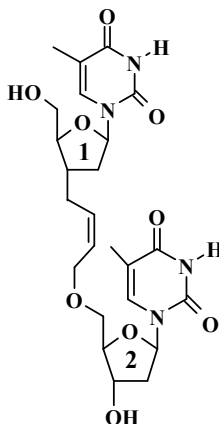
R_f = 0,43 (CHCl₃/EtOH ; 85/15 ; V/V)

RMN ¹H (CD₃OD) : Cf tableau 2.7

IR : 3498 (OH), 3263 (NH), 1668 (C=O), 1340 (C-O-C).

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 166,66 et 165,15 (C-4), 152,37 et 152,16 (C-2), 110,80 et 110,75 (C-5), 138,55 et 136,64 (C-6), 13,20 et 12,50 (CH₃); *substituant 1* : 87,78 (C-4'), 86,36 (C-1'), 37,80 (C-3'), 62,81 (C-5'), 39,87 (C-2'), *substituant 2* : 87,23 (C-1'), 88,94 (C-4'), 72,15 (C-3'), 62,30 (C-5'), 41,36 (C-2'), *but-2-ène* : 133,06 (C-β), 126,85 (C-β), 43,55 (C-α), 35,54 (C-α).

1-(3'-C-3'-désoxythymidinyl)-4-(5'-O-thymidinyl)-(Z)-but-2-ène (34b)



Dans un ballon de 10 mL, on introduit 10 mg (0,014 mmol) du produit **33b** dissous dans 0,5 mL de méthanol et 0,5 mL de dichlorométhane afin de le solubiliser. On ajoute 3 équivalents d'une solution de méthanolate de sodium (0,5 M dans le méthanol). La réaction est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 3 heures de réaction, le milieu est neutralisé par addition de résine H⁺. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (éluant : CHCl₃ / EtOH ; 8/2). 5 mg de produit **34b** pur est recueilli, avec un rendement de 68%, sous forme d'huile.

R_f = 0,42 (CHCl₃/EtOH ; 82/18 ; V/V)

IR : 3492 (OH), 3255 (NH), 1680 (C=O), 1320 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD): Cf tableau 2.7

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 166,77 et 165,30 (C-4), 152,55 et 152,29 (C-2), 110,89 et 110,82 (C-5), 136,76 et 138,72 (C-6), 13,31 et 12,64 (CH₃); *substituant 1* : 87,34 (C-4'), 86,56 (C-1'), 80,21 (C-3'), 62,44 (C-5'), 39,98 (C-2') ; *substituant 2* : 89,05 (C-4'), 88,14 (C-1'), 72,25 (C-3'), 62,91 (C-5'), 41,98 (C-2') ; *but-2-ène* : 132,47 (C-β), 126,31 (C-β), 39,98 (C-α), 30,55 (C-α).

3^{ÈME} PARTIE

SYNTHÈSE D'UNE FAMILLE D'ANALOGUES DE NUCLÉOSIDES DE TYPE PYRIMIDIQUE

SYNTHÈSE D'UNE FAMILLE D'ANALOGUES DE NUCLÉOSIDES DE TYPE PYRIMIDIQUE

INTRODUCTION

I.1. Généralités

Comme nous l'avons indiqué dans la première partie, de nombreux antiviraux et antirétroviraux à usage thérapeutique sont des analogues de nucléosides. Parmi ces analogues, des nucléosides modifiés sur leur partie glucidique sont utilisés dans le traitement de plusieurs maladies souvent d'origine virale tel que le SIDA. Afin d'enrayer la propagation dans l'organisme du virus HIV responsable de cette maladie, on utilise couramment une combinaison de deux ou trois molécules, ce sont des analogues de nucléosides associés à une antiprotéase. Ce traitement est connu sous le nom de trithérapie. Ces molécules agissent au cours du cycle de réplication du virus. Après que le virion ait pénétré dans la cellule, il libère son ARN, qui va être transformé en ADN par action de la transcriptase inverse. Il va alors, pouvoir entrer dans le noyau de la cellule où la synthèse de tous les éléments nécessaires à la fabrication de nouveaux virions, commence.

Pour arrêter la transcription de l'ARN viral, les analogues de nucléosides généralement employés ont en commun une position 3' dépourvue du groupement hydroxyle sur laquelle vient habituellement se fixer une unité de nucléoside supplémentaire.

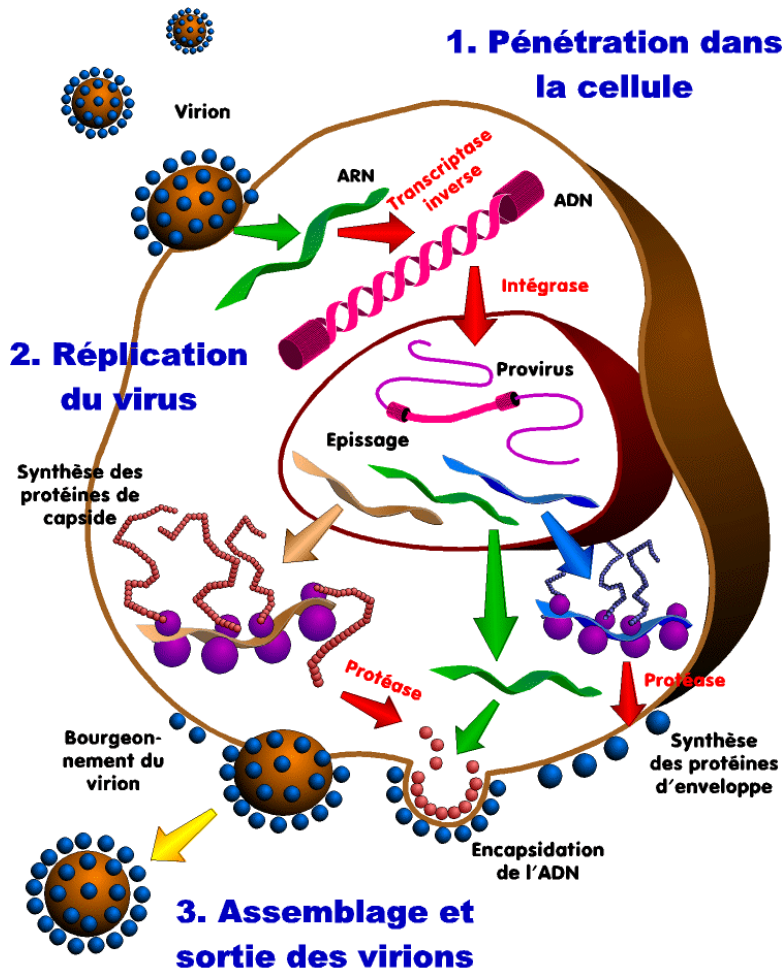


Schéma 4.1 : Les différents stades du cycle de réplication du virus HIV

Même si le mécanisme d'action des analogues de nucléosides n'est pas totalement élucidé, celui généralement proposé comprend les séquences suivantes:

- Le nucléoside est d'abord phosphorylé en position 5' par une phosphorylase.
- Le nucléoside triphosphate ainsi obtenu est reconnu par la transcriptase inverse.
- Cette enzyme est chargée de transformer l'ARN viral en ADN. Ainsi, lorsqu'un nucléotide doit venir s'insérer dans la chaîne, si son analogue, par exemple le D4T ou l'AZT pour un nucléotide thymidinyle, est présent dans la cellule, il pourra venir se fixer à la place du nucléotide normal.
- L'analogue ainsi fixé ne comporte pas de fonction hydroxyle en position 3', il ne permettra donc pas la continuation de la chaîne, arrêtant de cette manière la réplication.

Malgré leur activité, ces molécules deviennent toxiques à fortes doses et conduisent à un phénomène d'adaptation du virus entraînant sa résistance au traitement. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles molécules. Avec cette finalité, nous avons synthétisé une famille d'analogues du D4T et de l'AZT, possédant une chaîne alkyle entre la thymine et le glucide (schéma 4.2). De telles structures devraient permettre à la molécule, d'effectuer librement des rotations qui modifieraient les interactions qui existent dans l'hélice d'ADN.⁹⁴ Par ailleurs, la chaîne hydrophobe pourrait aussi améliorer sa pénétration dans les cellules.⁹⁵ Enfin, les bras espaceurs ont également été utilisés⁹⁶ dans la synthèse d'oligomères de nucléosides antisens pour empêcher la dégradation enzymatique de l'ADN par les nucléases.

Compte tenu de ces paramètres, nous nous sommes proposés dans cette troisième partie d'élaborer les dérivés du D4T et de l'AZT (schéma 4.2) présenté ci-dessous. La partie thymine et la partie glucidique sont séparées par un bras espaceur carboné de longueur variable.

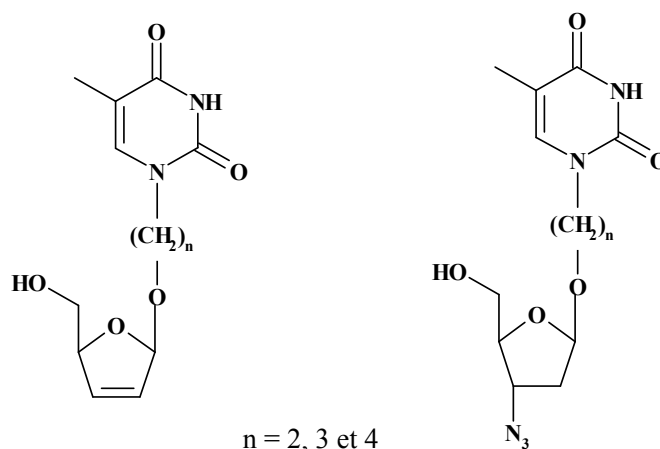


Schéma 4.2 : Analogues du D4T et de l'AZT

Le processus général de ces synthèses est représenté sur le schéma 4.3.

⁹⁴ G. Dodin; S. M. Kühnel; P. Demersman; J. Kotzyba, *Anticancer Drug Des.*, 1993, **8**, 5, 361.

⁹⁵ J. Sagi; A. Smezo; K. Ebinger; A. Szablocs; G. Sagi; E. Ruff; L. Otvos, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 13, 2191.

⁹⁶ T. G. Caufield; C. V. C. Prasad; D. J. Deleki; C. P. Pronty; A. K. Saha; D. A. Upson; L. I. Kruze, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, **4**, 12, 1497.

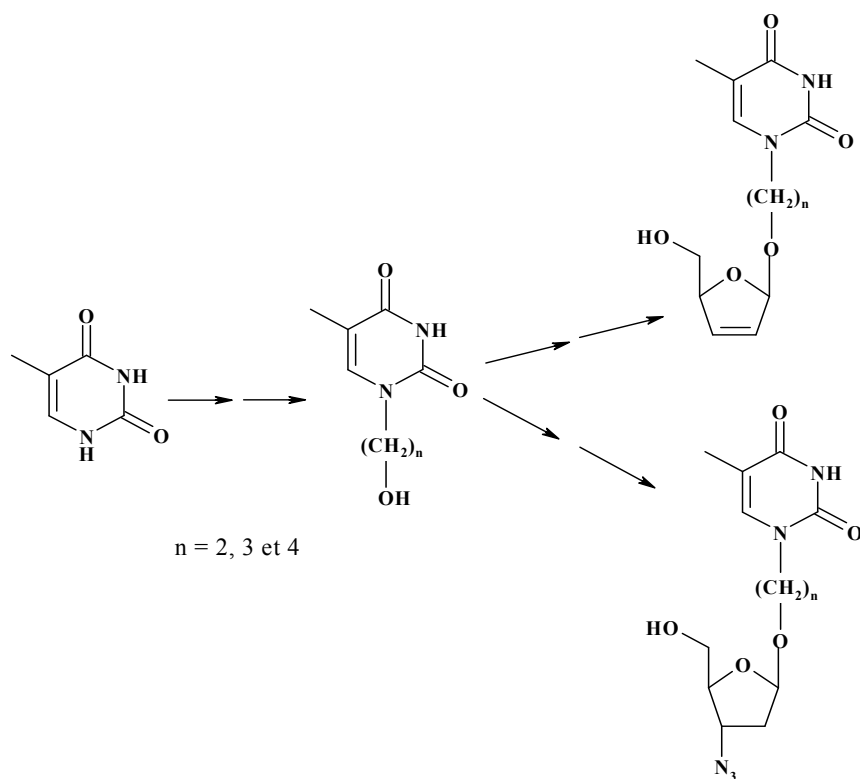


Schéma 4.3 : Processus général de synthèse du D4T et de l'AZT

Comme le montre ce schéma, l'élaboration de telles structures débute par une alkylation régiosélective de la thymine au niveau de la position 1.

ALKYLATION DE LA THYMINE

L'alkylation de la thymine est une réaction complexe en raison des problèmes de régiosélectivité liés à la présence de deux azotes et deux oxygènes.

I.2. État de la question

A la différence des bases puriques, l'alkylation des bases pyrimidiques reste relativement inexploree.

En 1968, Browne et coll.⁹⁷, dans le cadre de leurs travaux visant à synthétiser des analogues de dinucléotides reliés par une chaîne alkyle, réalisaient la synthèse de la N-1-propylthymine, soit par action du bromopropane sur la thymine en présence d'un léger excès de carbonate de potassium, soit par action d'un large excès de bromopropane sur la thymine préalablement silylée (schéma 4.4).

⁹⁷ D. T. Browne; J. Eisinger; N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 7302.

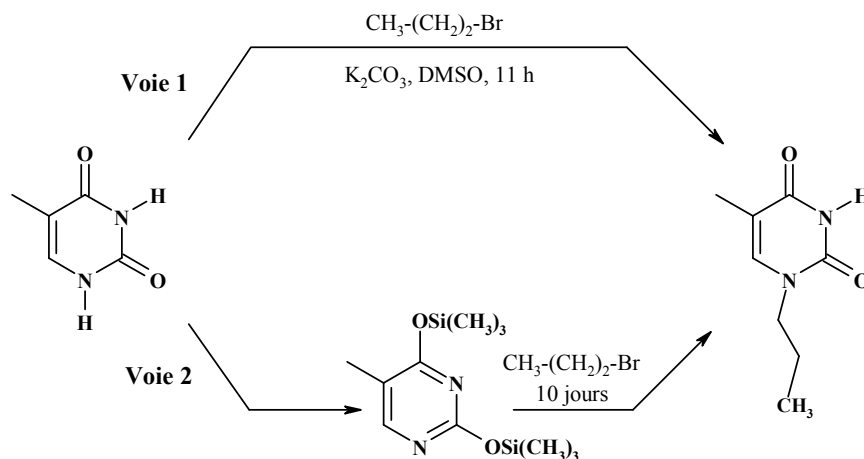


Schéma 4.4 : Synthèse de la N-1-propylthymine

Selon le protocole expérimental utilisé, la N-1-propylthymine est obtenue avec des rendements, pour la voie 1 de 44% et pour la voie 2 de 45%. Par contre, le remplacement du bromopropane par le 1,3-dibromopropane ou le 1,6-dibromohexane, a conduit par la voie 2, aux produits de N-1 alkylation avec des rendements de l'ordre de 70%. Ces deux méthodes permettent une réaction régiosélective avec uniquement une monoalkylation sur l'azote en position 1. Toutes ces réactions donnent des résultats plus faibles avec l'uracile (rendements de l'ordre de 30%).

En 1980, Sasaki et coll.⁹⁸ ont réalisé l'alkylation de l'uracile soit par le 1,3-dibromopropane selon la méthode de Browne et coll., soit par le chlorobutyl- ou chloropentylbenzoate (schéma 4.5).

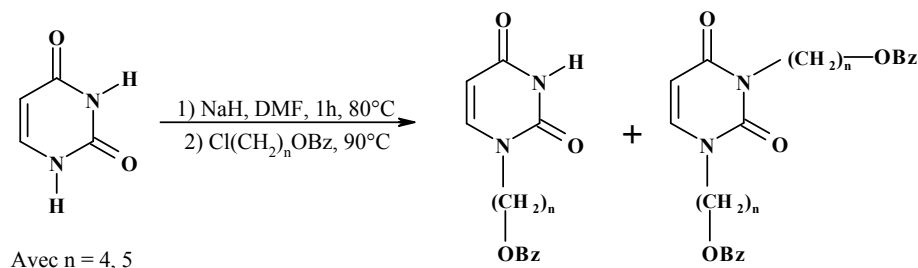


Schéma 4.5 : Alkylation selon la méthode de Sasaki et coll.

Cette réaction est réalisée en deux étapes, tout d'abord l'uracile est mise en présence d'hydrure de sodium (0,7 équiv.) dans le DMF, puis après refroidissement, le chloroalkylbenzoate (0,6 équiv.) est ajouté. Dans tous les cas, on observe la formation de deux produits qui correspondent aux composés N-1 alkylé et N-1,N-3 dialkylés, avec un

⁹⁸ T. Sasaki; K. Minamoto; T. Suzuki; S. Yamashita, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 865.

rendement de 54,3% pour le composé monoalkylé et 31% pour le composé dialkylé. De plus, quelle que soit la longueur de la chaîne fixée, le produit de monoalkylation est majoritaire. Dans le cas de la chaîne à cinq carbones, on observe une meilleure sélectivité (N-1 alkylé / N-1,N-3 dialkylé = 4,2), mais aussi une diminution du rendement global puisque celui-ci passe de 85,3 à 42%.

Avec un protocole quasiment identique, Pedersen et coll.⁹⁹ ont réalisé l'alkylation de dérivés de la thymine par l'acétate de bromobutyle (schéma 4.6).

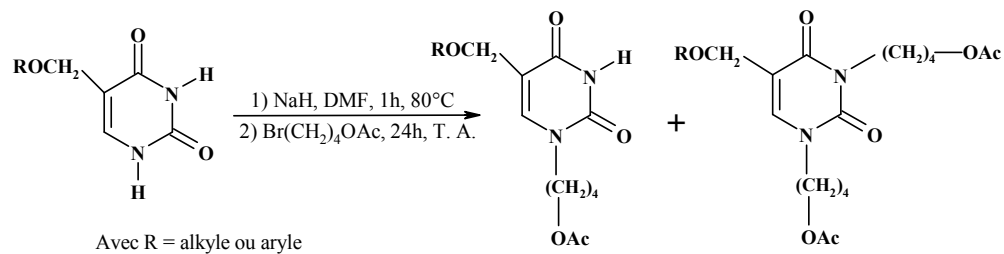


Schéma 4.6 : Exemples de dérivés synthétisés

Comme Sasaki, ils ont obtenu un mélange de composés N-1 substitué et N-1,N-3 disubstitués. Les différents produits sont isolés avec des rendements allant de 9 à 28% pour les disubstitués et de 17 à 55% pour les monosubstitués, avec un rendement global optimal de 64%.

I.3. Stratégie et résultats

Pour réaliser l'alkylation, nous avons choisi d'utiliser la méthode de Pedersen et coll.⁹⁹ en utilisant des halogénures d'alkyles de longueur de chaînes différentes. La thymine non protégée réagit d'abord avec l'hydruide de sodium puis on ajoute le dérivé halogéné (schéma 4.7).

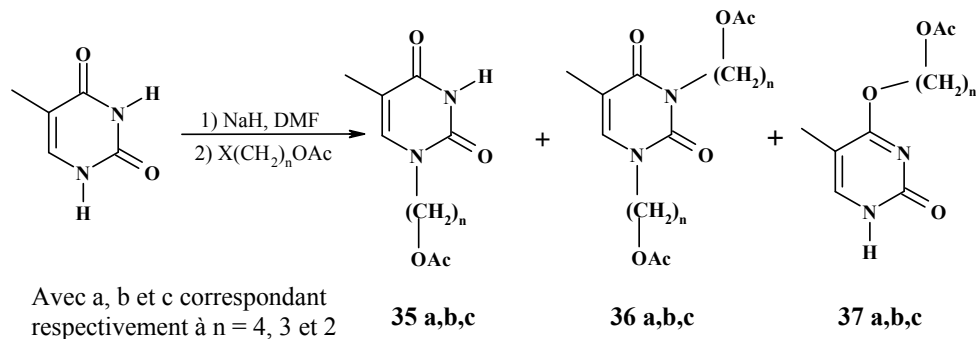


Schéma 4.7 : Réaction d'alkylation de la thymine

⁹⁹ A. E. S. Abdel-Megied; M. S. Motawia; E. B. Pedersen; C. M. Nielsen, *Heterocycles*, 1992, **34**, 713.

Nous avons étudié l'influence de différents facteurs tels que le mode d'activation, la longueur de la chaîne ou la nature du dérivé halogéné, sur la sélectivité.

I.3.1. Activation par chauffage classique

Une mise au point de l'alkylation de la thymine réalisée dans notre laboratoire¹⁰⁰, a montré que l'utilisation d'un excès de dérivés halogénés augmente le rendement en composé N-1 alkylé. On fait réagir, dans un premier temps sous argon, dans le DMF anhydre à reflux, la thymine avec 2 équivalents d'hydrure de sodium. Dans un deuxième temps on ajoute 2,3 équivalents d'halogénure d'alkyle. Après 48 heures de réaction, nous obtenons les composés **35a**, **b** et **c** avec des rendements respectifs de 55%, 25% et 21%.

Pour tenter d'améliorer ce système, tant du point de vue de la régiosélectivité que du rendement et de la cinétique, nous avons utilisé l'activation par irradiation micro-onde.

I.3.2. Mise au point des conditions expérimentales par activation micro-onde

L'apport de la technologie micro-onde en chimie se traduit essentiellement par une diminution des temps de réaction et des réactions secondaires. Suivant les cas, une augmentation des rendements, une pureté accrue et une meilleure sélectivité peuvent être obtenues¹⁰¹.

I.3.2.1. Origine du chauffage des matériaux sous activation micro-onde

Aux effets purement thermiques des micro-ondes peuvent s'ajouter des effets propres au rayonnement, impliquant dans un premier temps une meilleure homogénéité du chauffage et une vitesse de montée en température accrue.

Rappelons que l'énergie quantique (E) mise en jeu est reliée à la longueur d'onde utilisée par la loi de PLANCK.

$$E = h c/\lambda$$

où h, c et λ désignent respectivement la constante de Planck, la vitesse de la lumière et la longueur d'onde de la réaction.

¹⁰⁰ P. Grandjean; R. Benhaddou; R. Granet; P. Krausz, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 35, 6185.

¹⁰¹ A. Loupy, *C. R. Chimie*, 2004, **7**, 103.

Pour un rayonnement de longueur d'onde $\lambda=12.2$ cm, l'énergie (0,3 cal/mol) est insuffisante pour exciter les molécules du milieu réactionnel (rompre les liaisons). L'échauffement d'un produit par rayonnement micro-onde ne peut donc résulter que d'interactions onde-matière.

Les molécules polaires ont la propriété de s'orienter dans le sens d'un champ électrique (phénomène de polarisation dipolaire). En l'absence de celui-ci, les dipôles sont orientés au hasard, aucune direction n'est privilégiée et les molécules ne sont soumises qu'au mouvement brownien (schéma 4.8, A). Sous l'effet d'un champ électrique continu, chaque dipôle est soumis à une force électrique qui tend à l'orienter dans la direction de celui-ci (schéma 4.8, B). Dans le cas d'un courant alternatif (schéma 4.8, C), le champ électrique change de sens à chaque alternance. Les dipôles, ayant tendance toujours à suivre la direction de celui-ci, changent d'orientation. Cette caractéristique permet de les agiter, d'où la friction des molécules et un échauffement interne qui peut être très intense sous l'effet d'une onde de forte puissance (jusqu'à 10°C par seconde). Il s'ensuit un chauffage de « l'intérieur » avec une répartition finale de température plus régulière qu'en chauffage classique.

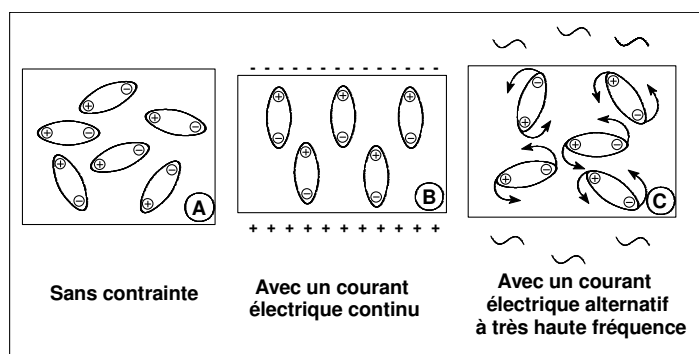


Schéma 4.8 : Influence du champ électrique sur un produit diélectrique

1.3.2.2. Influences des micro-ondes sur les grandeurs d'activation

Un processus chimique donné est caractérisé par une loi cinétique (équation d'Arrhénius).

$$K = A \exp \left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT} \right)$$

où k , A et ΔG^\ddagger désignent respectivement la constante de vitesse, le facteur pré exponentiel d'Arrhénius et l'enthalpie libre d'activation, celle-ci peut se décomposer en deux termes.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$$

où ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger désignent respectivement l'enthalpie d'activation et l'entropie d'activation. On peut envisager deux hypothèses quant à l'influence possible des micro-ondes sur ces paramètres réactionnels. Tout d'abord, l'hypothèse de la section efficace qui fait référence à la probabilité de chocs moléculaires efficaces : celle-ci serait accentuée sous champ micro-ondes par le mouvement forcé des entités réactives polaires présentes dans le milieu. On joue ainsi sur le facteur préexponentiel A, car les chocs moléculaires permettant le franchissement de la barrière d'activation deviennent plus nombreux. L'autre hypothèse, est l'entropie, qui fait référence essentiellement aux réactions rapides. Les micro-ondes induiraient un positionnement favorisé des réactifs en vue de la formation de l'état de transition. Ce positionnement favorisé, amènerait une diminution de l'entropie de l'état initial (mouvement ordonné) et ainsi une augmentation de l'entropie d'activation (on diminue alors l'enthalpie libre d'activation).

Au niveau de la sélectivité, cette hypothèse pourrait justifier une sélectivité différente sous activation micro-onde en orientant préférentiellement une entité réactive ou un groupe fonctionnel.

I.3.3. Résultats de l'activation micro-onde

Nous avons dans un premier temps, étudié la réaction d'alkylation de la thymine avec l'acétate de 4-bromobutyle (schéma 4.9). Nous avons fait varier la quantité, d'hydrure de sodium et d'acétate de 4-bromobutyle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.1.

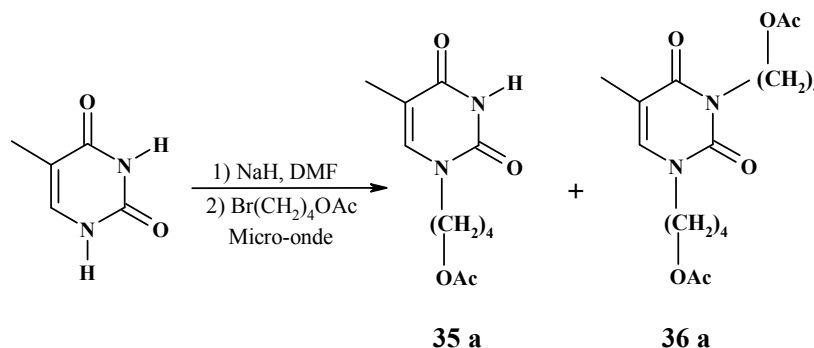


Schéma 4.9 : Alkylation de la thymine

Tableau 4.1 : Etude de l'alkylation de la thymine avec l'acétate de 4-bromobutyle

Essais	NaH (éq.)	Br(CH ₂) ₄ OAc (éq.)	Temps d'activation (minute)	35a (%)	35b (%)	35a/35b
1	1	1	4	35	9,5	3,68
2	1	1,5	4	38	12	3,17
3	1,2	2,3	4	40	12	3,33
4	1,2	4,6	4	40	12	3,33
5	2	2,3	4	42	25	1,68
6	2	2,3	8	40	25	1,6
7	3	3	4	28	50	0,56

Les différents essais ont été menés en utilisant 6 mmol de thymine, solubilisée dans le DMF. Celle-ci a été mise en présence d'hydrure de sodium puis activée pendant 2 minutes. L'acétate de 4-bromobutyle a alors été additionné et l'ensemble activé 2 minutes. Les essais réalisés avec 1 ou 1,2 équivalent de NaH et un excès d'acétate de 4-bromobutyle conduisent toujours à un mélange, avec une nette majorité pour le composé monoalkylé (essais 2-4). L'utilisation d'un excès de NaH et de réactif alkylant donne un meilleur rendement global mais une faible sélectivité (essais 5 et 6). Un temps d'activation plus long, n'a pas donné de meilleurs résultats. Il apparaît donc, après ces différents essais, que les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant 1,2 équivalent de NaH et 2,3 équivalents de bromure d'alkyle (essai 3). Ces conditions permettent l'obtention du composé N-1 alkylé avec un rendement de 40% accompagné d'une faible quantité de composé dialkylé (12%). Ce qui facilite la purification du mélange.

Nous avons réalisé ensuite la même réaction en faisant varier la longueur de la chaîne carbonée, ainsi l'acétate de 4-bromobutyle a été remplacé par l'acétate de 3-chloropropyle et l'acétate de bromoéthyle, dans les conditions optimales du chauffage classique (essai 5). Nous avons pu alors comparer ces résultats (MO) avec ceux obtenus par chauffage classique (Δ) tableau 4.2.

Tableau 4.2 : Résultats optimaux obtenus en fonction des différents modes d'activation

Halogénure D'alkyle	Méthode D'activation	Temps de réaction	Thymine N-1 alkylée	Thymine N-1,N-3 dialkylée	Rendement global
Br-(CH ₂) ₄ -OAc	Δ	48 h	55% 35a	25% 36a	80%
	MO	4 min	42%	25%	67%
Cl-(CH ₂) ₃ -OAc	Δ	48h	25% 35b	30% 36b	55%
	MO	4 min	32%	32%	64%
Br-(CH ₂) ₂ -OAc	Δ	48h	21% 35c	26% 36c	47%
	MO	4 min	27,7%	24,5%	52,2%

Par rapport à l'activation thermique, l'activation micro-onde induit, outre une amélioration du temps de réaction (4 minutes au lieu de 48 heures), une augmentation de 7% de la N-1 sélectivité dans le cas des chaînes à 2 et 3 carbones.

I.4. Désacétylation des thymines N-1 alkylées

La désacétylation des thymines N-1 alkylées a été réalisée soit en phase homogène à température ambiante par le système classique MeONa/MeOH, soit en phase hétérogène par activation micro-onde en déposant le substrat **35** sur le système alumine/KOH¹⁰², ce dernier étant connu pour induire la saponification des esters. Dans les deux cas on observe une déprotection quasi quantitative en 2 heures avec l'induction thermique et en 2 minutes avec l'activation micro-onde (schéma 4.10).

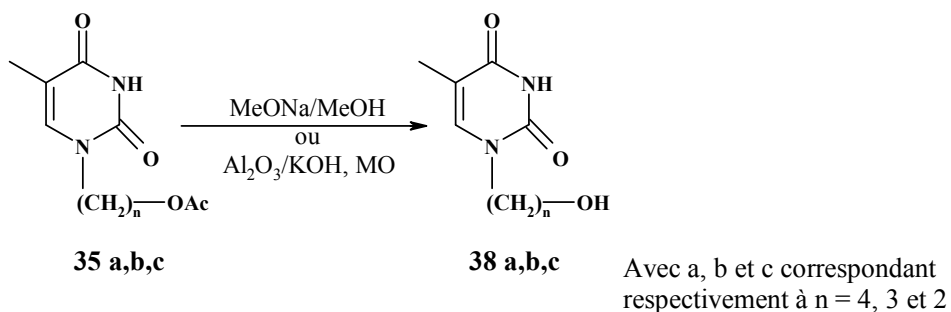


Schéma 4.10 : Désacétylation de la thymine N-1 alkylée

¹⁰² C. Limousin; J. Cléophas; A. Petit; A. Loupy; G. Lukacs, *J. Carbohydr. Chem.*, 1997, **16**, 3, 327.

SYNTHÈSE D'ANALOGUES DU D4T MUNIS D'UN BRAS ESPACEUR

I.5. Stratégie de synthèse

Afin de synthétiser une série d'analogues du D4T munis d'une chaîne alkylée, entre la partie glucidique et la partie pyrimidique, portant 2, 3 et 4 carbones, nous avons adopté la stratégie décrite sur le schéma synthétique 4.11. Les thymines hydroxyalkylées obtenues précédemment sont glycosylées par un dérivé du ribose protégé. Après une déprotection sélective des hydroxyles secondaires, on procède à la formation du thioncarbonate cyclique suivie de la réaction de désoxygénation. Les produits résultant de la désoxygénation sont déprotégés pour obtenir l'analogue de D4T.¹⁰³

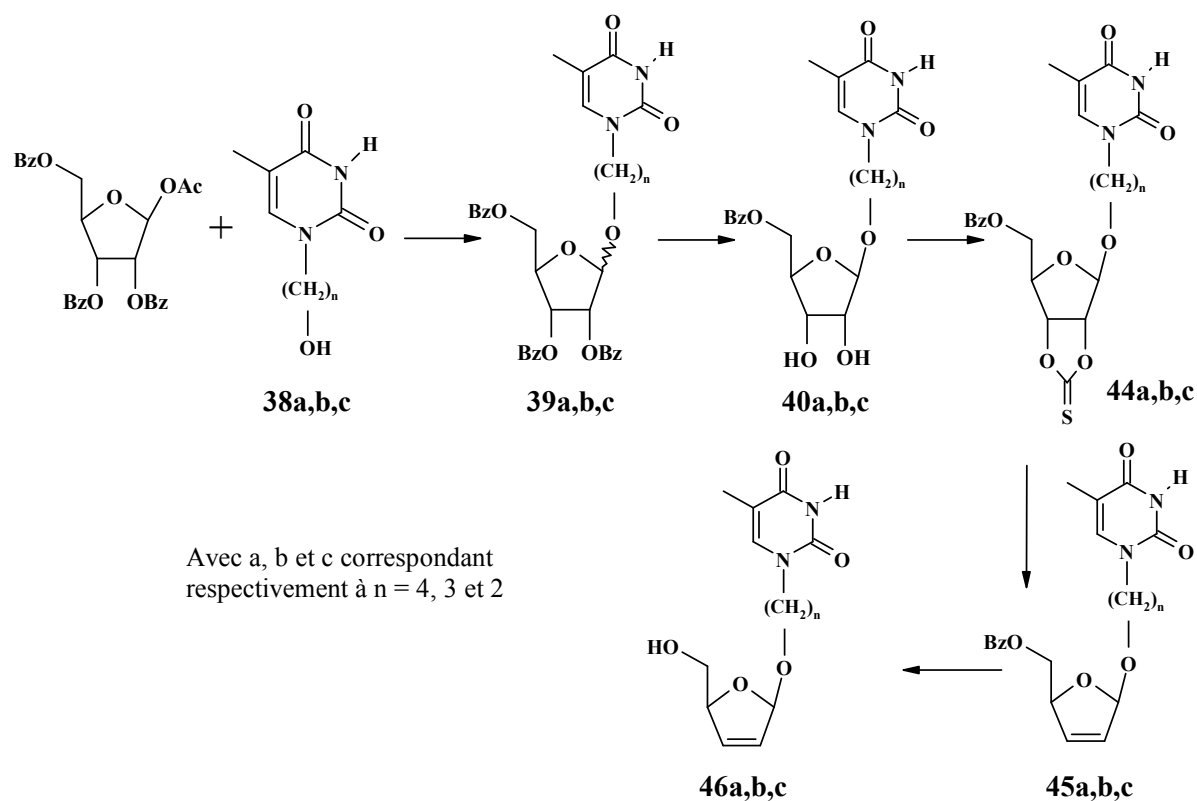


Schéma 4.11 : Schéma synthétique

¹⁰³ V. Roy; R. Zerrouki; P. Krausz; S. Schimdt; A. M. Aubertin, *Nucleosides and Nucleotides and Nucleic acids.*, 2004, **23** (10).

I.6. Couplage de la base et du glucide

I.6.1. Rappel sur la réaction de *O*-glycosylation

L'étape clef de la synthèse de ces analogues, est la *O*-glycosylation¹⁰⁴ (schéma 4.12).

La réaction de glycosylation a été initiée pour la première fois par Koenig et Knorr¹⁰⁵ au début du siècle dernier. Elle consiste à faire réagir un dérivé glucosidique protégé sur un alcool en quantité stœchiométrique en présence d'un catalyseur.

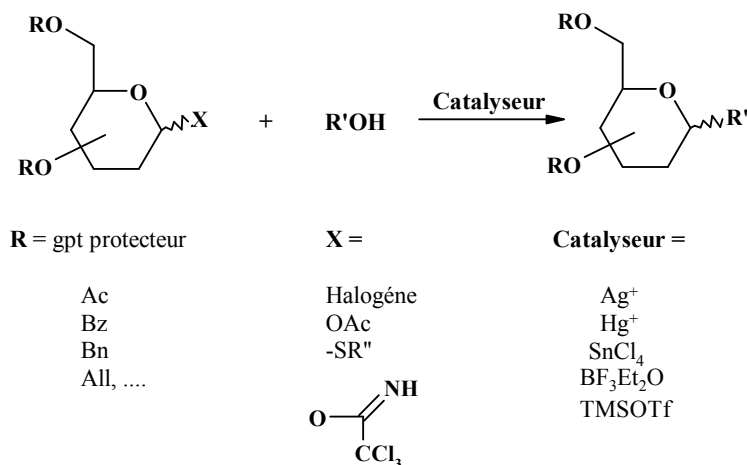


Schéma 4.12 : Exemples de système de glycosylation

Le groupement protecteur en position 2 du glucide peut être un groupement participant (Ac, Bz) et induire une stéréosélectivité β lors de cette réaction.

I.6.2. Résultats et discussion

Comme nous l'avons déjà mentionné (schéma 4.11) la première étape de cette synthèse consiste à glycosyler la thymine hydroxyalkylée selon la méthode d'Hanessian et coll.¹⁰⁶ qui est réputée être efficace sur de tels systèmes. La glycosylation est réalisée dans l'acétonitrile anhydre en présence de 2 équivalents de tétrachlorure d'étain, sous atmosphère inerte (schéma 4.13).

¹⁰⁴ K. Toshima; K. Tatsuti, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1503.

¹⁰⁵ W. Koenings; E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1901, **34**, 957.

¹⁰⁶ S. Hanessian; J. Banoub, *Method in Carbohydr. Chem.*, 1980, **8**, 243.

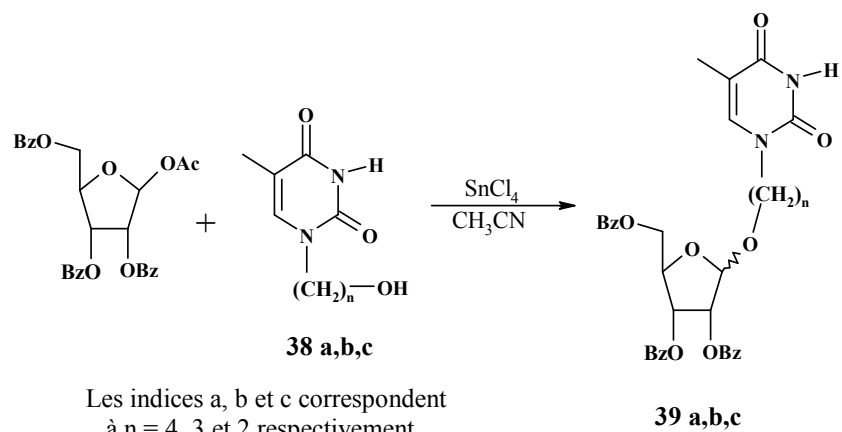


Schéma 4.13 : Réaction de couplage

Le mécanisme généralement décrit dans la littérature est le suivant (schéma 4.14) :

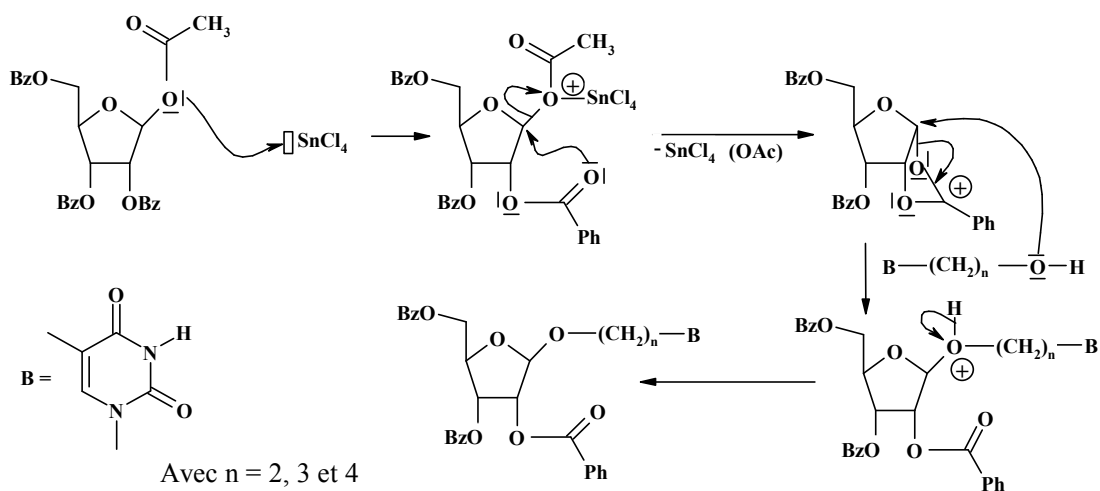


Schéma 4.14 : Mécanisme réactionnel de la glycosylation

La formation du carbocation cyclique encombre la face α , ce qui entraîne une attaque préférentielle sur la face β . Les composés **39a,b,c** sont obtenus au bout de 4 heures avec des rendements de 69, 77 et 55%. L'analyse par la RMN du proton des produits **39a**, **39b** et **39c** montre la présence de tous les signaux correspondant aux protons de la base alkylée, ainsi que ceux du glucide. Elle a aussi montré la présence d'un mélange d'anomères pour le composé **39a**, la plupart des signaux étant dédoublés. La présence de l'anomère α , dont la proportion a été déterminée par RMN ^1H ($\beta/\alpha=4$)¹⁰⁷, à partir du proton en position 1' (H-1'), permettrait de postuler la présence d'un intermédiaire cationique sur la position 1 (schéma 4.15), qui

¹⁰⁷ P. C. Kline; A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7373.

autorise l'attaque nucléophile sur les faces β et α du glucide. Il y a donc concurrence entre la voie pontée et la voie cationique.

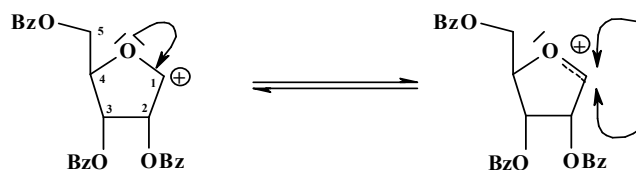


Schéma 4.15 : Intermédiaire cationique

La RMN du proton des composés **39b** et **39c** ne présente pas de dédoublement de signaux et seul l'anomère β est observé.¹⁰⁸

Le spectre infrarouge de ces produits montre la présence de fonctions esters vers 1726 cm^{-1} ainsi que le groupement N-H de la fonction amide de la thymine vers 3200 cm^{-1} .

I.7. Déprotection sélective de la partie glucidique

I.7.1. État de la question

Comme mentionné sur le schéma général (schéma 4.3), l'étape suivante (formation du composé **40**) nécessite une déprotection sélective des hydroxyles secondaires. Deux alternatives peuvent être envisagées (schéma 4.16).

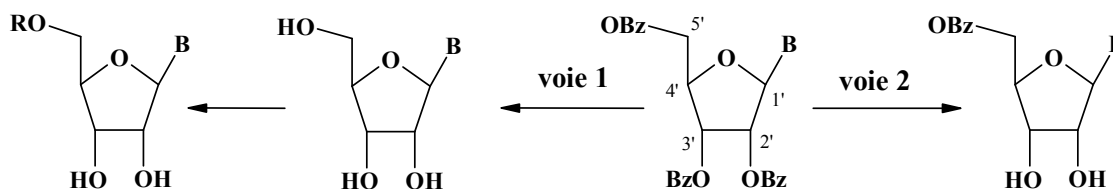


Schéma 4.16 : Deux possibilités pour obtenir le diol 2', 3' libre et l'hydroxyle 5' protégé

La première (voie 1) comporte 2 étapes. Tout d'abord, les trois fonctions benzoyles sont éliminées, puis la fonction alcool primaire est protégée sélectivement. Il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée. La déprotection des groupements hydroxyles¹⁰⁹ s'effectue sous l'action du méthanolate de sodium ou de l'ammoniac en solution dans le méthanol. Les co-produits du nucléoside déprotégé obtenus sont alors du benzoate de méthyle

¹⁰⁸ A. Benjahad; R. Benhaddou; R. Granet; M. Kaouadji; P. Krausz; S. Piekarski; F. Thomasson; C. Bosgiraud; S. Delebassé, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 51, 9545.

¹⁰⁹ A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1972, **37**, 4072.

ou du benzamide. Plusieurs types de protection sélective peuvent alors être envisagées, comme un groupement silyle ou trityle (2^{ème} partie, paragraphe III. 2. 1).

La seconde possibilité (voie 2) consiste à déprotéger sélectivement les hydroxyles secondaires.^{110,111} Dans ce cas, la réaction est réalisée en présence de méthanolate de sodium, dans le THF ou le 1,4-dioxane dans lequel le substrat de départ n'est que partiellement soluble.

I.7.2. Résultats et discussions

Pour réaliser la déprotection sélective nous avons choisi la voie 2 car elle est réalisée en une seule étape.

1.7.2.1. Débenzoylation sélective avec le méthanolate de sodium

La réaction est réalisée sur le composé **39a** (mélange d'anomères) à température ambiante, dans le THF anhydre en présence du méthanolate de sodium en poudre (schéma 4.17).

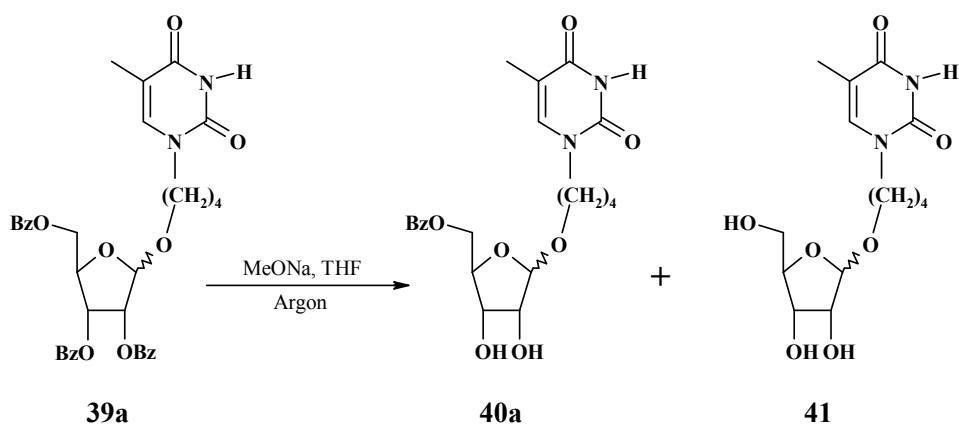


Schéma 4.17 : Déprotection sélective des position 2' et 3' par le méthylate de sodium

Afin d'optimiser cette réaction, nous avons fait varier la concentration en méthanolate de sodium et le temps de réaction (tableau 4.3).

¹¹⁰ S. I. Nishino; MD. A. Rahman; H. Takamura; Y. Ishido, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 23, 5503.

¹¹¹ L. W. Dudycz, *Nucleosides & Nucleotides*, 1989, **8**, 1, 35.

Tableau 4.3 : Résultats de la réaction de déprotection sélective

Composé 39a (mmol)	MeONa (équiv.)	THF (mL)	Temps (min)	Composé 40a (%)	Composé 41 (%)
0,347	3,5	9	25	35	54
0,312	2,9	9	80	52	31
0,249	2	8.5	120	75	15

Un grand excès de méthanolate ou un temps de réaction trop important entraîne la déprotection totale du nucléoside. La réaction est arrêtée par neutralisation avec une résine H^+ . Les Produits sont récupérés après évaporation du brut réactionnel et purification.

Les rendements varient de 35 à 75% et sont optimisés avec 2 équivalents de méthylate de sodium en 2 heures. En raison des contraintes opératoires et de la non reproductibilité de cette réaction, nous nous sommes attachés à mettre au point un processus moins complexe.

I.7.2.2. Nouvelle méthode de débenzylation sélective¹¹²

La débenzylation par le système NH_3 /MeOH mène classiquement au nucléoside ou a son analogue complètement déprotégé. L'étude fine de ce processus sur notre système, nous a amené à observer que le composé attendu se formait préalablement suffisamment lentement pour être isolé. Nous avons alors cherché à mettre au point une réaction de déprotection sélective des hydroxyles secondaires, en présence d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7 N) (schéma 4.18).

¹¹² R. Zerrouki; V. Roy; A. Hadj-Bouazza; P. Krausz, *J. Carb. Chem.*, 2004, **23** (5), 303.

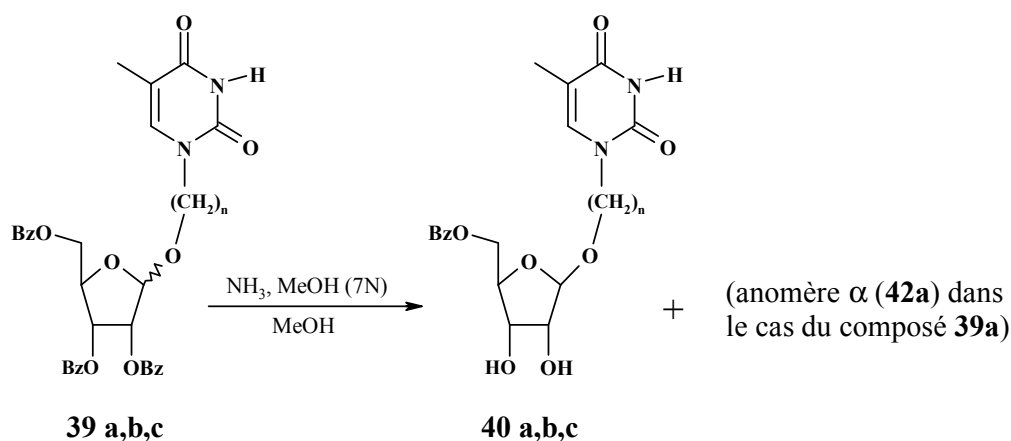


Schéma 4.18 : Déprotection sélective avec NH_3 , MeOH (7N)

L'étude de cette réaction a été réalisée sur le composé **39a** et appliquée aux composés **39b** et **39c** en faisant varier la quantité de réactif, le temps de réaction et la température. L'avancement de la réaction est suivi par CCM toutes les 10 minutes et elle est arrêtée dès l'apparition du composé totalement déprotégé. Le meilleur résultat est obtenu en présence de 50 équivalents de solution d'ammoniac dans le méthanol, à température ambiante, au bout de 6 heures d'agitation. Les essais réalisés à basse température n'ont pas donné d'amélioration. Contrairement à la réaction avec le méthanolate de sodium, cette méthode ne nécessite aucun traitement. Une simple évaporation dans un bain froid permet d'obtenir le brut, qui est purifié par chromatographie. Les composés attendus sont isolés avec des rendements de l'ordre de 70%. Les anomères β (**40a**) et α (**42a**), ont pu être séparés lors de la purification avec des rendements respectifs de 58 et 12%.

I.8. Formation de la double liaison sur la partie glucidique

I.8.1. État de la question

I.8.1.1. Réduction d'un dérivé soufré ou phosphoré

L'utilisation d'anions aromatiques dérivant du naphthalène ou de l'anthracène sur des dimésylates afin d'obtenir stéréospécifiquement des doubles liaisons, a été proposé par Carnahan et coll.¹¹³ en 1972. Cette réaction ne peut être appliquée aux dérivés nucléosidiques, car sous cette forme, ces anions aromatiques réduisent également les fonctions carbonyles,

¹¹³ J. C. Carnahan; W.D. Closson, *Tetrahedron Lett.*, 1972, **33**, 3447.

nitro, nitrile et les halogénés. Pourtant, l'amélioration de ce système¹¹⁴ a permis à Robin et coll.¹¹⁵, de l'appliquer à des dérivés de nucléosides. Un nucléoside purique, portant un sulfate cyclique, subit une élimination réductrice par le naphthalène de sodium à -50°C en 10 minutes (schéma 4.19). Cependant, le problème est plus délicat pour les nucléosides pyrimidiques. En effet, lors de la préparation du sulfate cyclique, l'oxydation de la 2',3'-O-sulfinyluridine conduit au nucléoside *O*-2,2'-anhydroarabinofuranosyle par déplacement intramoléculaire du sulfate de la position C-2' à O-2. L'utilisation des dimésylates est possible, en introduisant le naphthalène de sodium très lentement, il se forme le produit insaturé désiré mais aussi de la 5,6-dihydrouracile malgré toutes les précautions prises.

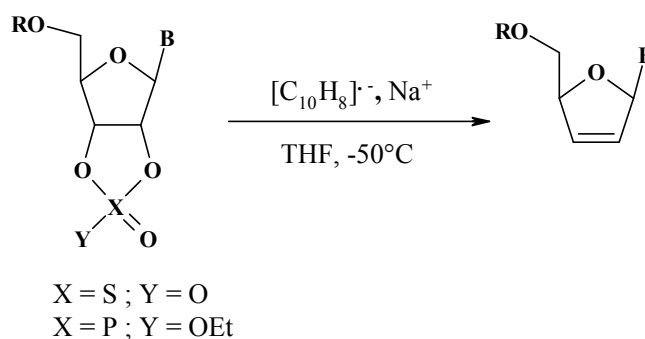


Schéma 4.19 : Réduction d'un sulfate ou d'un phosphate cyclique par le naphthalène de sodium

La littérature propose d'autres méthodes de réduction des phosphates ou des sulfates cycliques, l'éthylphosphate cyclique ou le N,N-diméthylamidophosphate dérivant de diols principalement ditertiaires peuvent être réduits par du lithium métallique dans l'ammoniac ou du titane métallique dans le THF.¹¹⁶ Les sulfates cycliques et les thionocarbonates dérivant des diols vicinaux sont réduits en oléfines par une quantité catalytique de tellure élémentaire¹¹⁷ dans des conditions douces, rapides et de manière stéréospécifique. Les sulfates cycliques réagissent également avec du séléno-cyanate de potassium¹¹⁸ pour donner des composés possédant un cycle à trois chaînons comportant un atome de sélénium qui sont ensuite réduits one-pot par le borohydrure de sodium en oléfines. Ces hétérocycles à 3

¹¹⁴ D.A. Hrovat; F. Miyake; G. Trammell; K.E. Gilbert; J. Mitchell; J. Clardy; W. Thatcher Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5524.

¹¹⁵ M.J. Robins; E. Lewandowska; S.F. Wnuk, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 7375.

¹¹⁶ J.A. Marshall; M. E. Lewellyn; *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 8, 1311.

¹¹⁷ B. Chao; K. C. McNulty; D. C. Dittmer, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 40, 7209.

¹¹⁸ a) F. Santoyo-Gonzalez; F. Garcia-Calvo-Flores; P. Garcia-Mendoza; F. Hernandez-Mateo; J. Isac-Garcia; M. D. Perez-Alvarez; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 461.

b) F. Garcia-Calvo-Flores; P. Garcia-Mendoza; F. Hernandez-Mateo; J. Isac-Garcia; F. Santoyo-Gonzalez, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 12, 3944.

chaînon avec un atome de tellure ou de sélénium dérivent souvent d'un époxyde¹¹⁹. Ces hétéroatomes lourds sont éjectés spontanément de la molécule pour conduire à la double liaison.

1.8.1.2. Méthode de Corey-Winter et variantes

La méthode de Corey-Winter^{120,121} est probablement l'une des méthodes les plus connues et l'une des plus anciennes pour obtenir une double liaison à partir d'un diol. Elle passe par l'intermédiaire d'un thionocarbonate cyclique construit sur le diol (schéma 4.20).

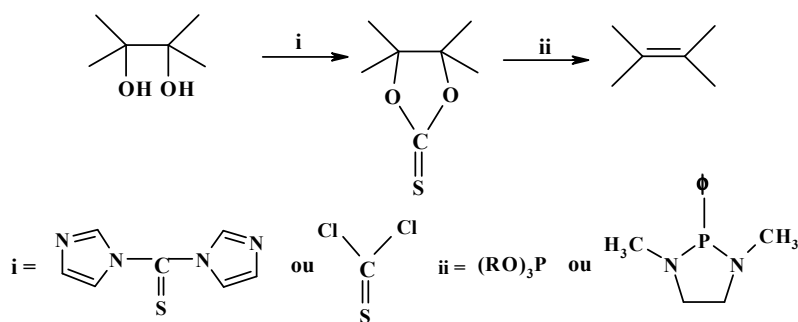


Schéma 4.20 : Méthode de Corey-Winter, passage par un thionocarbonate cyclique

Les premières publications de E.J. Corey et coll. remontent à 1963¹²¹ et 1965¹²². Dans ces deux publications, la synthèse d'alcènes assez simples est décrite en deux étapes. La première consiste en la formation d'un thionocarbonate cyclique par action du thiocarbonyldiimidazole sur un diol dans le toluène ou le xylène à reflux ou en la réaction sur le diol du *n*-butyllithium, du disulfure de carbone et de l'iodure de méthyle dans le tétrahydrofurane, mais dans ce cas, la réaction n'est pas totale. La seconde étape est l'élimination du thionocarbonate par chauffage à reflux dans de la triméthylphosphite ou triéthylphosphite, pendant 70 à 80 heures sous atmosphère d'azote. L'oléfine est alors obtenue avec de bons rendements et une stéréospécificité *cis* est observée pour cette élimination.

Corey propose en 1982¹²² une amélioration de sa méthode car les conditions de réaction précédentes nécessitent des températures élevées. Il propose pour la formation du thionocarbonate cyclique, l'emploi du thiophosgène en présence de DMAP, dans le dichlorométhane à 0°C, ou à 25°C dans le chloroforme exempt d'éthanol pour les diols secondaires ou tertiaires. Cependant, ce mode opératoire est inefficace pour des diols

¹¹⁹ a) A. Ogawa, J-I. Miyake, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5, 669.

b) D.L.J. Clive, P.L. Wickens, P.W.M. Sgarbi, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 7426.

¹²⁰ E.J. Corey; R.A.E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2677.

¹²¹ E.J. Corey; F.A. Carey; R.A.E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 4, 934.

¹²² E.J. Corey; P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 19, 1979.

ditertiaires même après un chauffage prolongé. Le chauffage à reflux dans les phosphites pour former la double liaison peut être convenablement remplacé par une réaction dans la 1,3-diméthyl-2-phényl-1,3,2-diazaphospholidine sans solvant à une température entre 25 et 40°C pendant 2 à 24 h. De plus, cette méthode tolère la présence de diverses fonctions sur la molécule : isopropyldène, éther, silyl-éther, cétone, esters...

Différents auteurs ont appliqué cette méthode, notamment pour la synthèse d'analogues de nucléosides insaturés. Ainsi Dudycz¹²³ décrit la synthèse de la DDU (didésoxyuridine) par la réaction de Corey-Winter en utilisant la triméthylphosphite. Au cours de la synthèse, il a cependant rencontré quelques problèmes et en particulier l'apparition d'un produit méthylé sur la position N-3 des bases pyrimidiques.

Mansuri et coll.¹²⁴ ont également observé un tel phénomène de méthylation sur le N-3 de la base. Pour éviter cela, l'utilisation de la triéthylphosphite conduit au bon produit avec seulement 45% de rendement. De plus, une rupture de la liaison glycosidique a lieu lors de la déprotection du trityle de la position 5' en milieu acide. Manchand et coll.¹²⁵ ont réussi à appliquer cette méthode à la synthèse du DDC. Le dérivé de la cytidine comportant le thionocarbonate cyclique est obtenu avec 79% de rendement et donne 67% de cytidine protégée insaturée.

1.8.1.3. Méthode de Barton

En 1975, Barton et coll.¹²⁶ ont décrit une méthode par voie radicalaire qui permet la désoxygénation des alcools. Ils ont montré que les *O*-cycloalkylthiobenzoates et les *O*-cycloalkyl-S-méthylthiocarbonates (xanthates) dérivant d'alcools secondaires peuvent conduire aux alcanes correspondants par traitement avec de l'hydruure de tributylétain à reflux dans un solvant inerte tel que le benzène ou toluène (schéma 4.21).

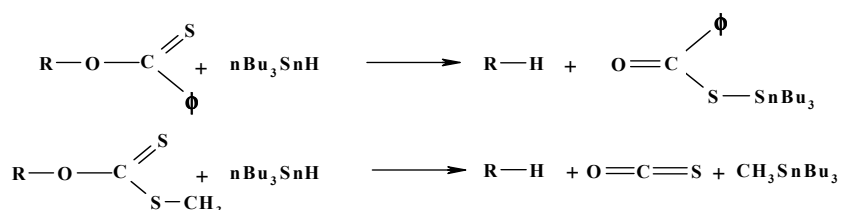


Schéma 4.21 : Stœchiométrie de la réaction de désoxygénation de Barton

¹²³ L.W. Dudycz, *Nucleosides & Nucleotides*, 1989, **8**, 1, 35.

¹²⁴ M. M. Mansuri; J. E. Starret Jr; J. A. Wos; D. R. Tortolani; P. R. Brodfuehrer; H. G. Howell; J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4787.

¹²⁵ P. S. Manchand; P. S. Belica; M. J. Holman; T-N. Huang; H. Maehr; S. Y-K. Tam; R. T. Yang, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3473.

¹²⁶ D.H.R. Barton ; S.W. McCombie, *J.C.S. Perkin Trans I*, 1975, **16**, 1574.

Cette voie s'est avérée très prometteuse par son mécanisme radicalaire qui induit la formation de radicaux évitant ainsi les réarrangements observés dans les processus cationiques. De plus, leur pH neutre tout au long de la réaction est compatible avec un grand nombre de groupements fonctionnels, permettant ainsi son utilisation en chimie des sucres ou des aminoglycosides. De nombreux développements ont été apportés à cette méthode. En particulier, en 1979, Barton et coll. ont appliqué cette méthode à des diols pour obtenir une double liaison¹²⁷, en convertissant des diols vicinaux en bis-xanthates. Tout d'abord il y a formation de l'anion par action de l'hydruire de sodium puis réaction de celui-ci avec le disulfure de carbone et d'iodure de méthyle dans le THF, le traitement avec Bu₃SnH dans le toluène ou le benzène à reflux conduit à l'oléfine correspondante. D'après la stéréochimie des diverses réactions testées, un mécanisme radicalaire en plusieurs étapes semble être impliqué. La première proposition de mécanisme est présentée sur le schéma 4.22.

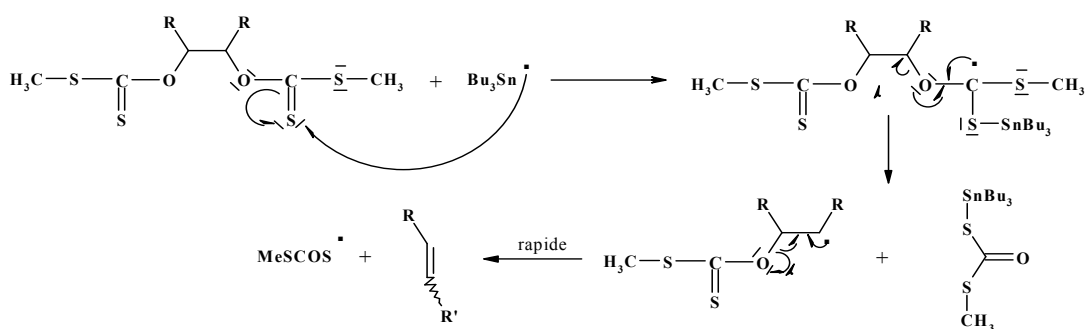


Schéma 4.22 : Proposition de mécanisme radicalaire pour la formation de double liaison

Ce mécanisme a été contesté notamment sur le site d'attaque du radical étain mais finalement des études complémentaires ont permis de le vérifier¹²⁸. Ainsi, un suivi d'une réaction de désoxygénation par RMN de l'étain 119 à basse température a permis d'identifier les intermédiaires réactionnels ainsi qu'une voie minoritaire de désoxygénation grâce au radical formé par l'initiateur de radicaux. L'initiateur employé ici, est le triéthylborane en présence du dioxygène de l'air. Ce mécanisme de désoxygénation simple est illustré par le schéma 4.23.

¹²⁷ A.G.M. Barrett; D.H.R. Barton; R. Bielski, *J.C.S. Perkin Trans I*, 1979, 2378.

¹²⁸ D.H.R. Barton; D.Ok Jang; J.Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 28, 3991.

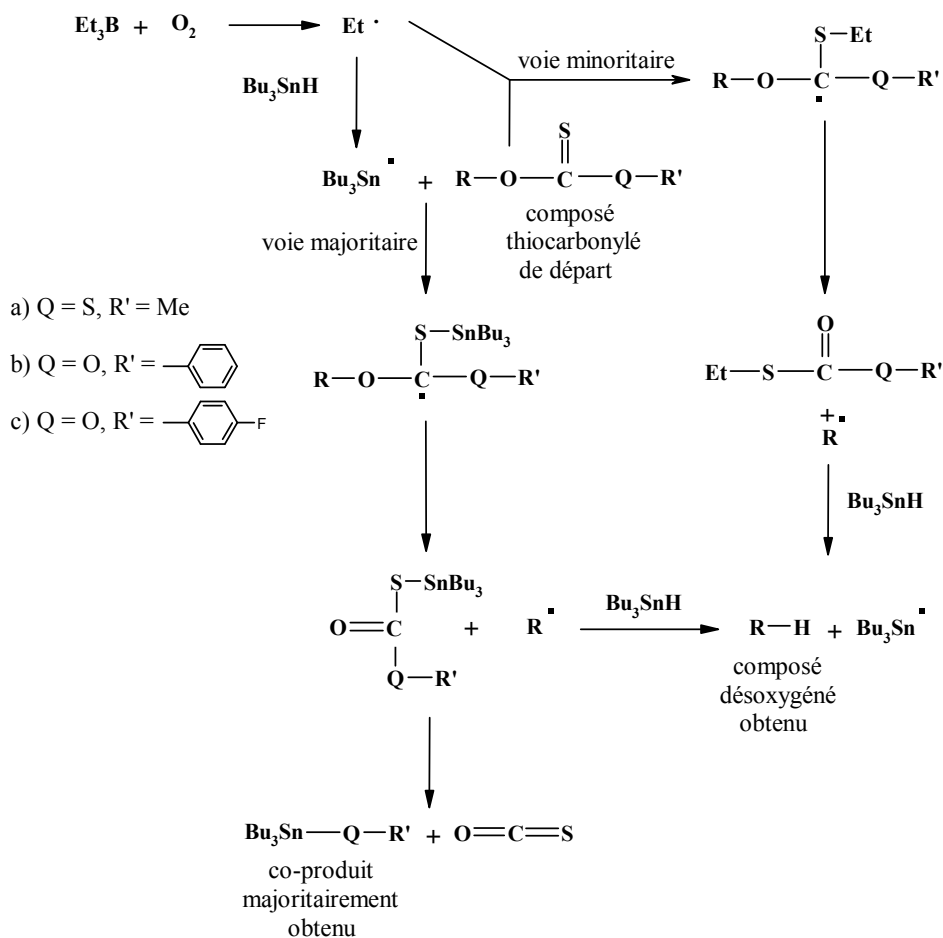


Schéma 4.23 : mécanisme de désoxygénation

La double liaison se forme selon un mécanisme similaire : le radical R^\cdot porte en position vicinale, le groupe thiocarbonate qui va s'éliminer de la molécule au cours de l'étape rapide décrite sur le schéma 4.22.

Cette réaction a connu au fil des années de nombreux développements, principalement à deux niveaux. Tout d'abord, plusieurs groupes partant fixés sur les fonctions alcools ont été étudiés de manière à augmenter la radicophilie du groupe thiocarbonylé. Le 2,4,6-trichlorophénylthionocarbonate, le pentafluorophénylthionocarbonate, le 4-fluorophénylthionocarbonate permettent une réaction plus rapide qu'avec le phénylthionocarbonate, les groupes ainsi fixés sur le thiocarbonylé étant plus électroattracteurs.¹²⁹ D'autres groupes ont été utilisés avec plus ou moins de succès comme les sélénobenzoates.¹³⁰

¹²⁹ D.H.R. Barton; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 20, 2619.

¹³⁰ D. H. R. Barton; J. Cs. Jaszrenyi; C. Tachdjian, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 24, 2703.

Parallèlement, une importante étude a été menée pour remplacer l'hydrure de tributylétain par un donneur d'hydrogène moins toxique et utilisable à grande échelle. Les hydrures de silicium¹³¹ (le diphénylsilane, le triphénylsilane, le tri-(triméthylsilyl)silane, l'éthylsilane), les dialkyles phosphites¹³² (diméthyl- et diéthylphosphite), l'acide hypophosphoreux et ses sels¹³³, et les phosphines boranes¹³⁴ (triphénylphosphine borane et tributylphosphonine borane) sont des exemples de donneurs d'hydrogène radicalaires qui peuvent remplacer avantageusement l'hydrure de tributylétain.

Différents initiateurs de radicaux ont été également employés : le triéthylborane en présence de dioxygène, l'azo-bis-*isobutyronitrile* AIBN, ou encore le peroxyde de benzoyle.

Cette méthode de désoxygénation est très polyvalente et permet même la désoxygénation d'alcools tertiaires.¹³⁵ Cette réaction a, de plus, été appliquée avec succès aux nucléosides. Ainsi, Chu et coll.¹³⁶, Serafinowski¹³⁷, et Barton et coll.¹³⁸ ont décrit la formation d'analogues de nucléosides puriques et pyrimidiques portant une double liaison sur leur sucre avec des rendements intéressants.

A côté de ces méthodes les plus usuelles pour former des oléfines à partir de diols, Il existe d'autres méthodes, comme l'utilisation de l'électrolyse¹³⁹ ou encore un mélange de TMSCl et d'iodure de sodium.¹⁴⁰

I.8.2. Résultats et discussion

Afin d'obtenir une liaison éthylénique sur les composés **40a,b,c**, nous avons choisi d'appliquer la méthode de Barton en raison des bons résultats obtenus dans la littérature pour ce type de molécule. Cette méthode permet d'obtenir des oléfines à partir d'un diol en passant par l'intermédiaire d'un bis-xanthate. La réaction de formation de celui-ci se fait habituellement dans le DMSO : la soude est utilisée comme base pour arracher les protons des

¹³¹ a) D.H.R. Barton; D. Ok Jang ; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 33, 4681.

b) D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *Synlett*, 1991, 435.

c) D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett*, 1991., **32**, 49, 7187.

¹³² D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 17, 2311.

¹³³ a) D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Let.*, 1992, **33**, 39, 5709.

b) D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 6838.

¹³⁴ D.H.R Barton; M. Jacob, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1331.

¹³⁵ D.H.R Barton; S. I. Parekh; C-L. Tse, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 17, 2733.

¹³⁶ C.K. Chu; V.S. Bhadti; Z.P. Gu; Y. Kosugi; K.C. Pullaiah; P. Van Roey, *J.Org. Chem.*, 1989, **54**, 2217.

¹³⁷ P. Serafinowski, *Synthesis*, 1990, 411.

¹³⁸ D.H.R. Barton; D. Ok Jang; J. Cs. Jaszrenyi, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 23, 2569.

¹³⁹ T. Nonaka; S. Kihara; T. Fuchigami; M. M. Baizer, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 11, 3160.

¹⁴⁰ J. Chandra Sarma; N. Chandra Barua; R. Prakash Sharma; N. Barua, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 17, 2843.

fonctions alcools, le disulfure de carbone réagit alors et l'iodure de méthyle vient fournir le groupe méthyle. Cette méthodologie n'est pas applicable à notre système car la fonction benzoyle protégeant la position 5' serait saponifiée. Nous avons alors préféré utilisé pour la première étape, l'hydrure de sodium dans le DMF anhydre. Cette réaction a été réalisée sur le composé **40a** (schéma 4.24).

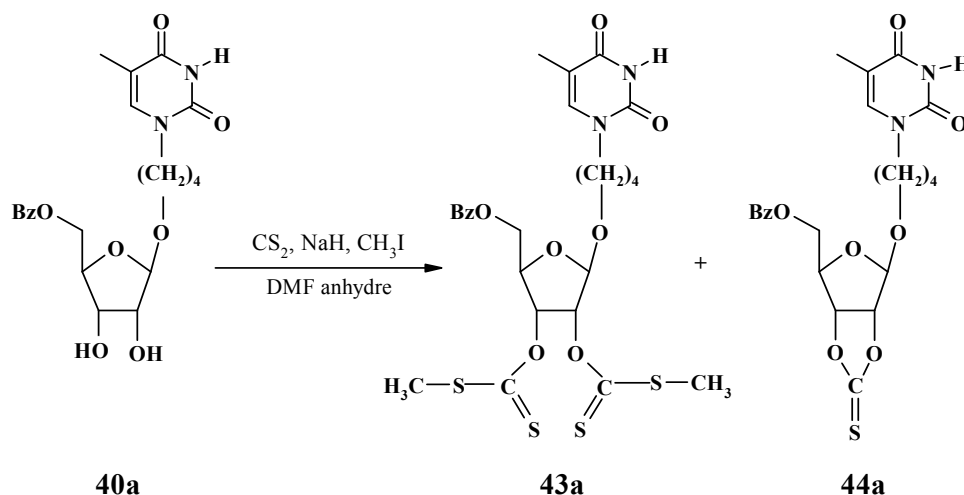


Schéma 4.24 : Formation du bis-xanthate à partir de l'analogue **40a**

Le diol est tout d'abord solubilisé dans le DMF anhydre et mis en présence d'hydrure de sodium et de disulfure de carbone. La solution se colore en jaune foncé et après quatre minutes d'agitation, l'iodure de méthyle est additionné au mélange. Après une heure de réaction les CCM montrent la formation de deux produits majoritaires. Le mélange réactionnel est traité puis purifié.

L'analyse RMN du proton montre que l'un des deux produits est le bis-xanthate attendu, par la présence de 2 singulets à 2,58 et 2,60 ppm correspondant au groupe S-CH₃ et un déblindage des protons H-2' et H-3' au-delà de 6 ppm. Le deuxième spectre montre l'absence de ces deux singulets mais un déblindage des protons en position 2' et 3' respectivement à 5,30 et 5,48 ppm correspondant au thionocarbonate cyclique.

Dans notre cas, le bis-xanthate n'a été obtenu qu'avec un faible rendement (toujours inférieur à 30 %), malgré les différents essais effectués et la modulation des conditions opératoires, telles que l'ordre d'introduction, la quantité des réactifs ainsi que le temps de réaction, nous n'avons pu améliorer la première étape. Cette voie, a finalement été abandonnée.

Cette réaction débute par l'attaque du doublet libre de l'azote hétérocyclique du DMAP pour former avec le groupement thiophosgène un sel d'ammonium quaternaire. Le doublet libre de l'oxygène du composé **40** réagit alors avec ce sel pour, d'une part régénérer le catalyseur avec libération d'acide chlorhydrique, d'autre part donner un intermédiaire qui va réagir de nouveau avec le DMAP suivant le même mécanisme, afin d'obtenir le composé attendu.

Les spectres IR des composés obtenus montrent une bande à 1025 cm^{-1} correspondant au groupement C=S et la disparition de la large bande des groupements hydroxyles. Les spectres RMN du proton sont en accord avec les structures attendues, en effet, nous observons un déblindage au delà de 5 ppm des protons H-2' et H-3'.

I.8.3. Conversion du thioncarbonate en oléfine

L'étape d'élimination a été réalisée de façon classique en présence de triméthylphosphite, sous argon à 110°C pendant 4 heures 30 (schéma 4.27). Après évaporation à sec et purification du brut réactionnel, les composés **45a**, **b** et **c** sont obtenus avec un rendement de l'ordre de 80%.

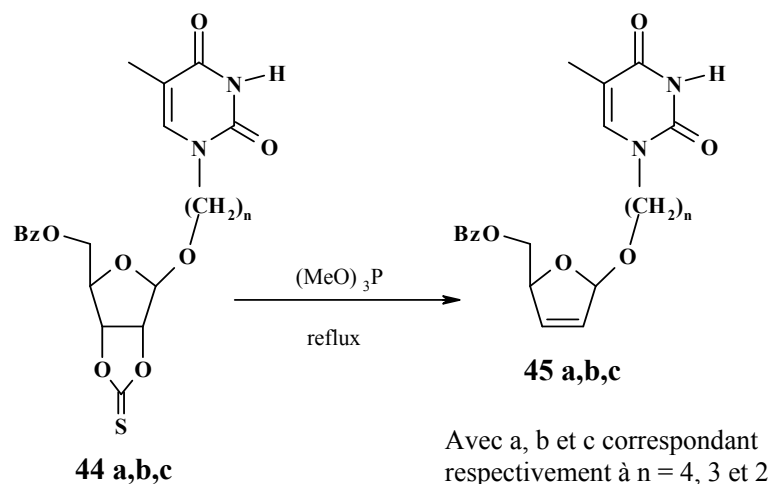


Schéma 4.27 : Formation de la double liaison

Le mécanisme de la réaction a été décrit par Block suivant le schéma 4.28:

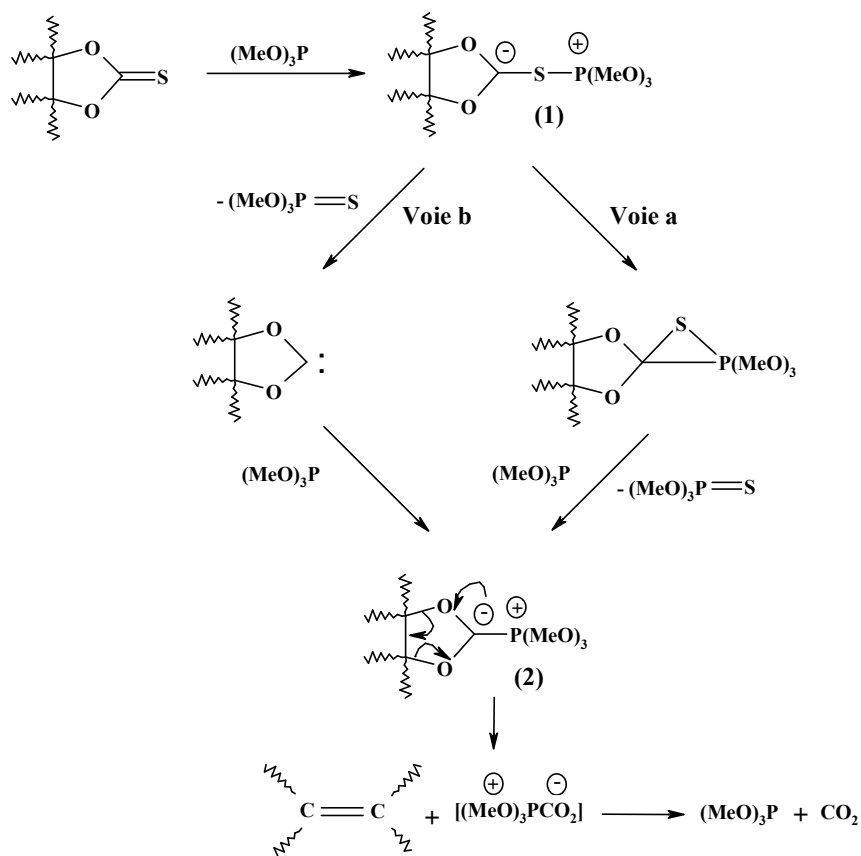


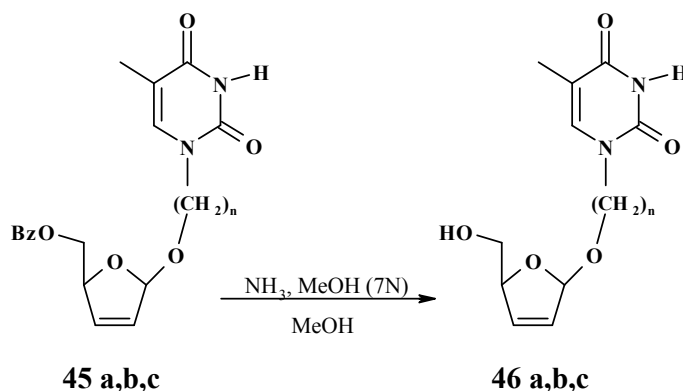
Schéma 4.28 : Mécanisme de formation de la double liaison

Ce schéma fait apparaître deux voies possibles de désulfuration du thionocarbonate cyclique. Une attaque nucléophile par le phosphore sur le sulfure conduit tout d'abord au dipôle (1). Ce composé est ensuite converti en ylide soit par cyclisation –désulfuration (voie a), soit par l'intermédiaire d'un carbène (voie b) aussitôt capturé par le phosphore trivalent. Un mécanisme concerté aboutit alors à l'oléfine (2) et à un produit instable qui se décompose en dioxyde de carbone et en triméthylphosphate.

Les différentes analyses confirment la structure du composé attendu. En effet, en IR, nous observons la disparition de la bande vers 1025 cm^{-1} correspondant au groupement C=S, et l'apparition en RMN ^1H de deux double triplets à 5,94 et 6,21 ppm correspondant respectivement aux protons H-2' et H-3' de la double liaison.

I.9. Déprotection de la fonction alcool en position 5'

Cette synthèse a été achevée par la déprotection de l'alcool primaire par le système $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ pendant 3 jours (schéma 4.29). Les composés **46a,b,c** sont obtenus avec des rendements respectifs de 75%, 90% et 74%.



Avec a, b et c correspondant respectivement à $n = 4, 3$ et 2

Schéma 4.29 : Elimination du groupement benzoyle

La disparition des signaux aryliques en RMN du proton et l'apparition en IR d'une bande hydroxyle vers 3400 cm^{-1} confirment la structure de ces produits.

SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE L'AZT MUNIS D'UN BRAS ESPACEUR

Poursuivant nos synthèses d'analogues de nucléosides portant un bras espaceur, nous avons continué ce travail par l'élaboration d'analogues de l'AZT (schéma 4.30)

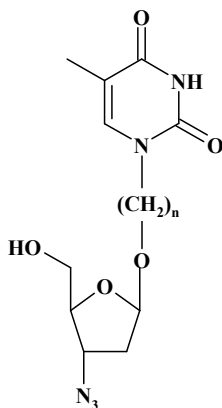


Schéma 4.30 : Analogues de l'AZT

I.10. Première stratégie de synthèse

Afin de synthétiser une série d'analogues de l'AZT portant une chaîne carbonée avec 2, 3 et 4 carbones, entre la partie glucidique et la partie pyrimidique, nous avons adopté dans un premier temps une stratégie nécessitant 15 étapes (schéma 4.31).

La première étape consiste à coupler, les thymines hydroxyalkylées **38 a,b,c** dont la synthèse à été décrite précédemment, à un dérivé du xylose protégé. Nous réalisons ensuite une désacétylation sélective de la position 2'. On procède à la désoxygénation de cette position en deux étapes, formation du phénylthionocarbonate puis réaction avec l'hydruire de tributylétain. L'étape suivante est la protection sélective de l'hydroxyle secondaire et l'introduction de groupements azido. Enfin l'étape finale est la déprotection de l'hydroxyle en position 5'.

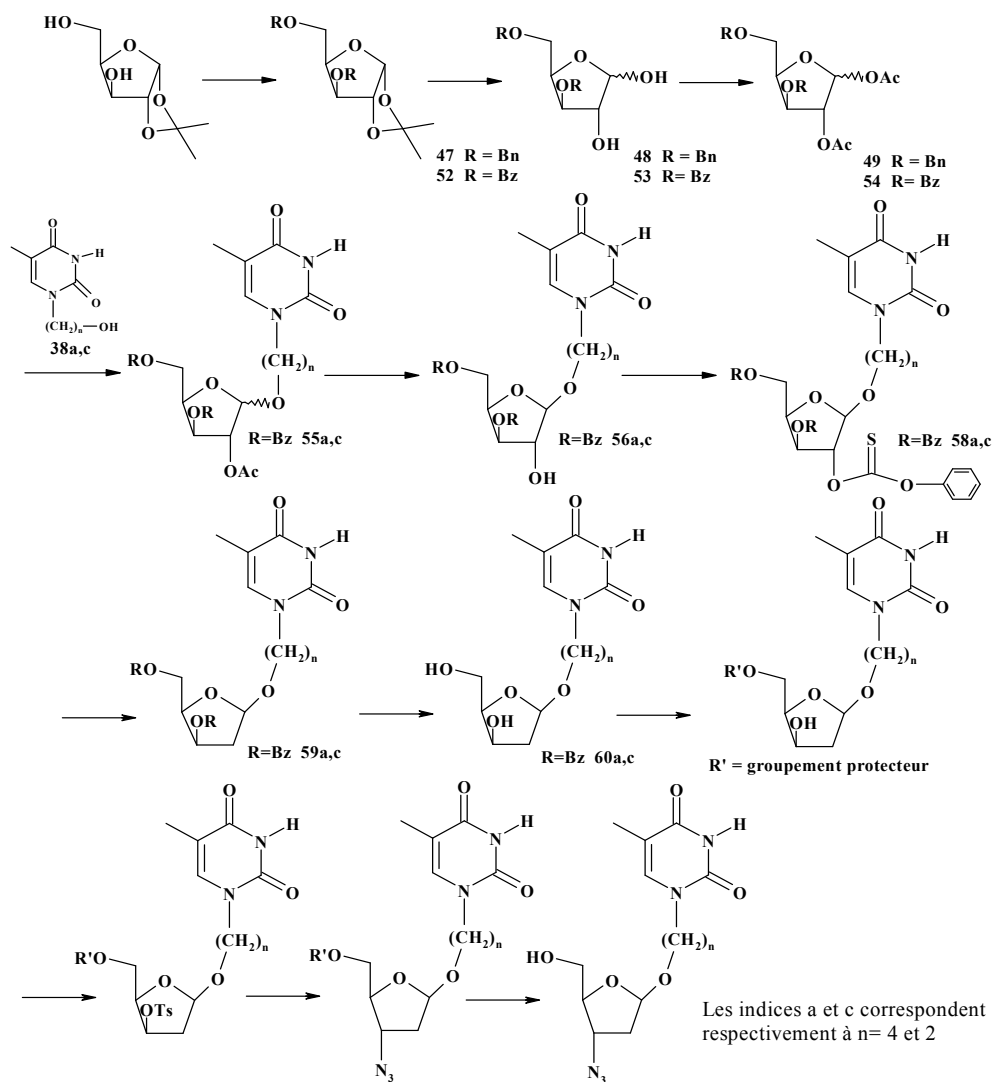


Schéma 4.31 : Schéma général de la première stratégie de synthèse des analogues de l'AZT

traité et purifié. Nous obtenons le composé **49** sous forme d'un mélange d'anomères α/β (25/75) avec un rendement de 67% sur les deux étapes.

L'analyse du spectre RMN du proton, montre la présence des groupements acétyle et benzyle.

I.10.3. Réaction de glycosylation

Pour réaliser la réaction de glycosylation, nous avons utilisé dans un premier temps, les mêmes conditions que pour l'obtention des composés **39 a,b,c** (schéma 4.34).

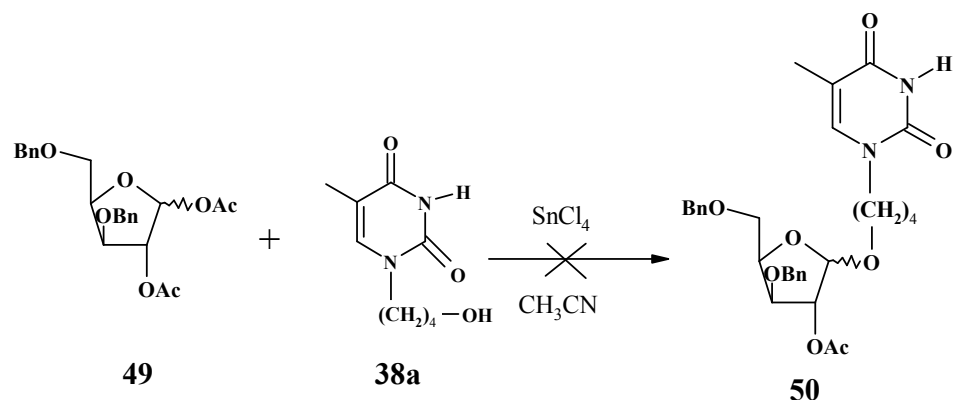
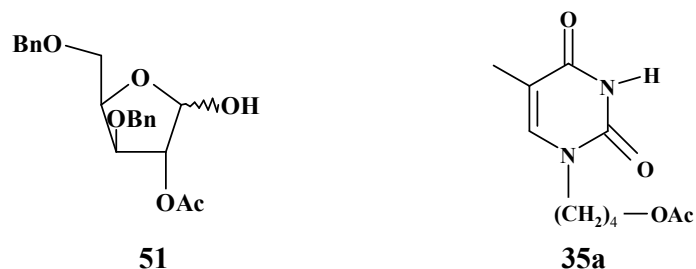


Schéma 4.34 : Réaction de glycosylation

La réaction montre la formation de deux produits qui sont isolés et caractérisés. L'analyse par spectroscopie RMN du proton montre que le premier composé correspond au sucre de départ dont la position anomérique a été désacétylée¹⁴² (**51**) et le deuxième correspond à la thymine hydroxyalkylée qui a été acétylée (**35a**).



Il y a donc eu une réaction de transestérification. Nous avons alors réalisé la même réaction avec un excès de thymine hydroxyalkylée (2 équiv.) mais aucune amélioration n'a été observée dans ces conditions. Après plusieurs essais et malgré de nombreux changements

¹⁴² J. Davis; R. Benhaddou; O. Fedoryack; R. Granet; P. Krausz; C. Bliard; M. de Monte; AM. Aubertin, *Nucleosides & Nucleotides*, 1998, **17**, 8, 1489.

apportés aux conditions expérimentales, comme la variation de la température, l'utilisation d'un autre catalyseur comme le TMSOTf ou le changement de solvant, nous n'avons pas obtenu le produit de couplage. Nous avons donc décidé d'abandonner cette voie de synthèse.

Par analogie à la synthèse du D4T, nous avons alors utilisé des benzoyles comme groupement protecteur.

I.10.4. Synthèse du 1,2-di-*O*-acétyl-3,5-*O*-di-benzoyl-*D*-xylofuranose

A partir du 1,2-isopropylidène- α -*D*-xylofuranose, nous avons benzoylé les positions 3 et 5. Le composé **54** est obtenu après la coupure du groupement isopropylidène, suivie de l'acétylation des positions 1 et 2 par activation micro-onde (schéma 4.35).

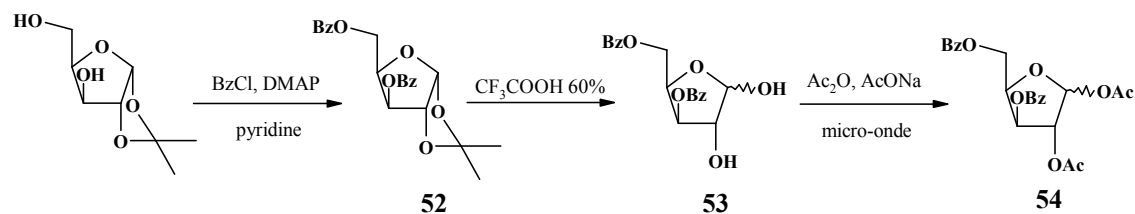


Schéma 4.35 : Schéma de synthèse du glucide protégé

La protection est réalisée par action du chlorure de benzoyle en présence de DMAP dans la pyridine, sous agitation, pendant 12 heures. Le mélange réactionnel après traitement et évaporation à sec est utilisé tel quel pour la réaction suivante.

La déprotection du groupement isopropylidène est réalisée suivant la méthode Hager et coll.¹⁴³, en présence d'acide trifluoacétique à 60%. La réaction est quantitative et arrêtée par une évaporation à sec au bout de 2 heures 30. Nous avons utilisé le brut réactionnel tel quel pour la réaction d'acétylation.

L'acétylation a été réalisée par activation micro-onde par la méthode de Loupy et coll.¹⁰² mise au point pour des pyranoses. Nous avons adaptés ce protocole pour les xyloses. Le brut réactionnel précédent, est mis en présence de 1,1 équivalents d'acétate de sodium et d'un excès d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est activé par irradiation micro-onde pendant 6 minutes. Après traitement et purification, le composé **54** est obtenu avec un rendement global sur les 3 étapes de 57% et un rapport des anomères α/β de 1/4. Cette

¹⁴³ C. Hager; R. Mietchen; H. Reinke, *Journal of fluorine chemistry*, 2000, **104**, 135.

réaction, en comparaison à la préparation du composé **49**, présente le net avantage d'être réalisée en absence de solvant et sur support solide.

La structure attendue est confirmée par RMN du proton par la présence de 6 protons caractéristiques des groupements acétyle.

I.10.5. Réaction de glycosylation

La réaction de couplage a été reproduite avec les bases portant des chaînes alkyles de 2 et 4 carbones suivant la procédure utilisée précédemment pour l'obtention du D4T (schéma 4.39). Au bout de 4 heures, la réaction ne montre plus d'évolution et nous observons la formation de nouveaux composés dont l'un majoritaire. Après traitement et purification sur colonne de silice le composé majoritaire est récupéré et analysé par RMN du proton.

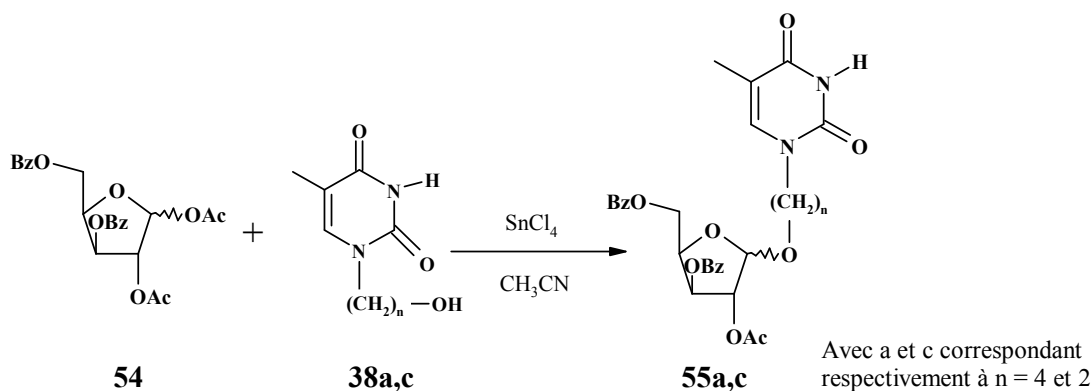


Schéma 4.36 : Réaction de couplage

Les spectres RMN du proton des composés **55a** et **55c** montre la présence des hydrogènes correspondant à la partie glucidique et à ceux correspondant à la thymine alkylée. Les composés sont isolés avec des rendements respectifs de 35 et 51%. La RMN ¹H montre un mélange d'anomères β/α, de rapport 1 pour le composé **55a**, rapport déterminé à partir du proton en position 1'. Pour le composé **55c** le rapport β/α est de 2. Dans ce cas, nous avons isolé l'anomère β avec un rendement de 35%.

I.10.6. Déprotection du groupement acétyle

La réaction de déprotection a été réalisée suivant la méthode mise au point dans le laboratoire, en utilisant une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N)¹¹², sur les composés **55a,c** solubilisés dans un solvant mixte méthanol/dichlorométhane (schéma 4.37). C'est à ce stade que les anomères β (**56a**) et α (**57a**) sont isolés et obtenus avec des rendements de 45 et

18% respectivement. La déprotection de l'anomère β du composé **55a** donne dans les mêmes conditions le composé **56c** avec un rendement de 63%..

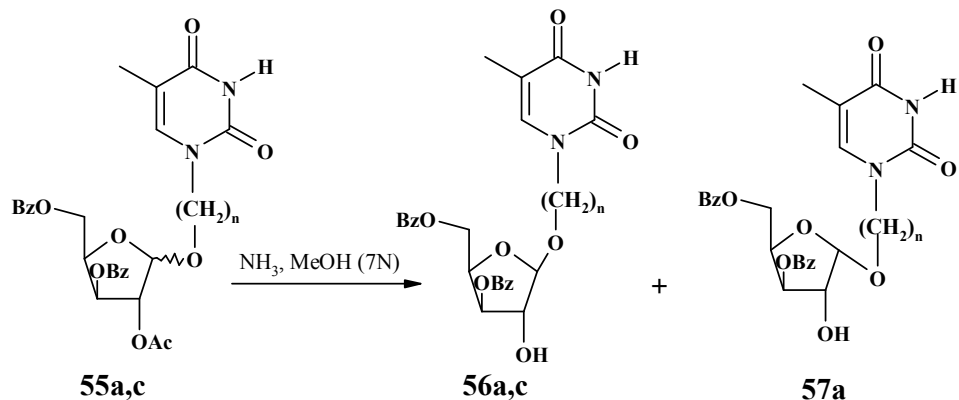


Schéma 4.37 : Déprotection de la fonction hydroxyle en position 2'

La structure des composés attendus est déterminée par RMN du proton. On observe la disparition d'un singulet correspondant aux protons du méthyle du groupement acétyle et un blindage du proton en position 2' passant de 5,29 ppm à 4,44 ppm.

I.10.7. Fixation du phénylthionocarbonate sur l'hydroxyle en position 2'

La fixation du phénylthionocarbonate sur l'hydroxyle en position 2' constitue la première étape de la désoxygénation de Barton-Mac Combie^{126,144} décrite précédemment. Cette réaction est réalisée à température ambiante, par action d'un excès de chlorure de phénylthionocarbonate (1,2 équiv.) sur les composés **56a** et **56c** dans l'acétonitrile, en présence de 2 équivalents de DMAP (schéma 4.38).

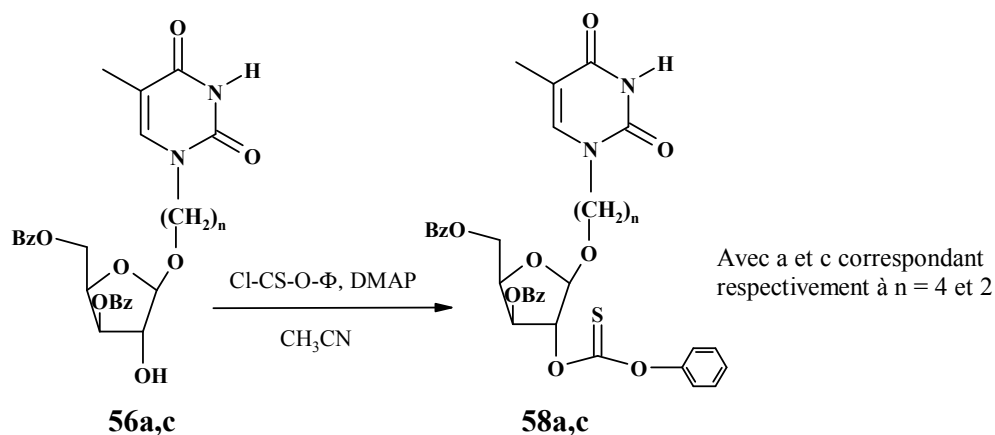


Schéma 4.38 : Activation de l'hydroxyle en position 2' par le phénylthionocarbonate

¹⁴⁴ H. J. Liu; M. G. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 4847.

Les composés **58a** et **58c**, caractérisés par RMN du proton, sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 63%.

I.10.8. Désoxygénation de la position 2'

Cette réaction radicalaire est réalisée avec le système AIBN/Bu₃SnH (schéma 4.39). La réaction est arrêtée par une évaporation à sec et purifiée sur plaques de silice. Les composés **59a** et **59c** sont obtenus respectivement avec des rendements de 62 et 75%.

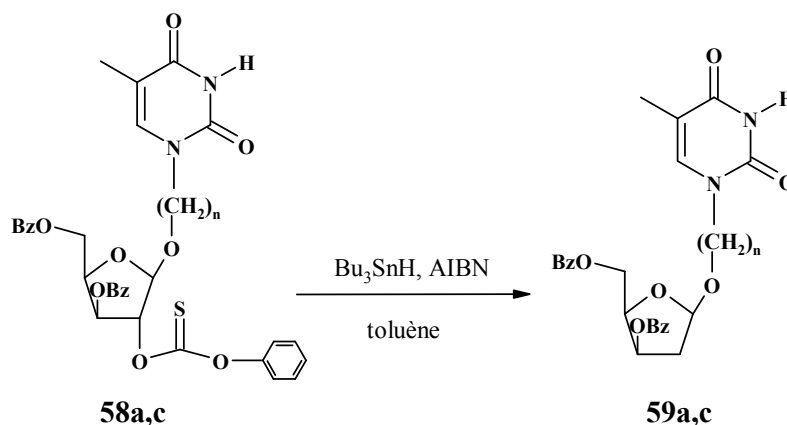


Schéma 4.39 : Réaction de désoxygénation

La RMN du proton confirme la structure du composé attendu, par la disparition de 5 protons aromatiques et l'apparition de 2 protons H-2' à 2,53 et 2,29 ppm ayant pour figure, respectivement un double doublet et un double triplet avec une constante de couplage géminale de 14,6 Hz.

I.10.9. Déprotection des groupements benzoyles

La réaction de débenzoylation est réalisée par le même système utilisé pour la formation des composés **46** (schéma 4.40). La réaction est arrêtée au bout de 4 jours par une évaporation à sec puis purifiée. Les produits **60a** et **60c** sont obtenus avec des rendements respectifs de 78 et 70%.

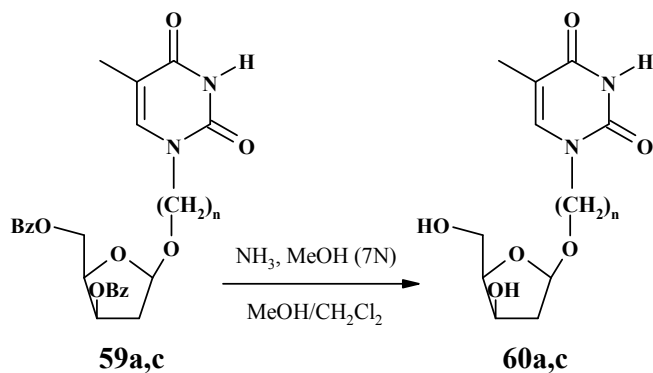


Schéma 4.40 : Déprotection des groupements benzoyles

La disparition des protons aromatiques en RMN, confirme la structure.

I.10.10. Protection sélective de l'hydroxyle primaire

Pour protéger sélectivement la fonction hydroxyle en position 5', nous avons tout d'abord silylé par le groupement TBDPS, dans des conditions analogues à celles utilisées pour la formation du composé **1**. Ainsi le composé **60a** est mis à réagir avec 1,2 équivalents de TBDPSCI et 0,02 équivalent de DMAP dans la pyridine. Aucune évolution du milieu réactionnel n'est observée, même après 24 heures de réaction (schéma 4.41). L'utilisation d'un excès d'agent silylant conduit à un mélange de composés disilylé et monosilylé (**61**). Ce dernier est obtenu dans le meilleur des cas avec un rendement de 10%.

Des résultats analogues ont été observés en utilisant le composé **60c**.

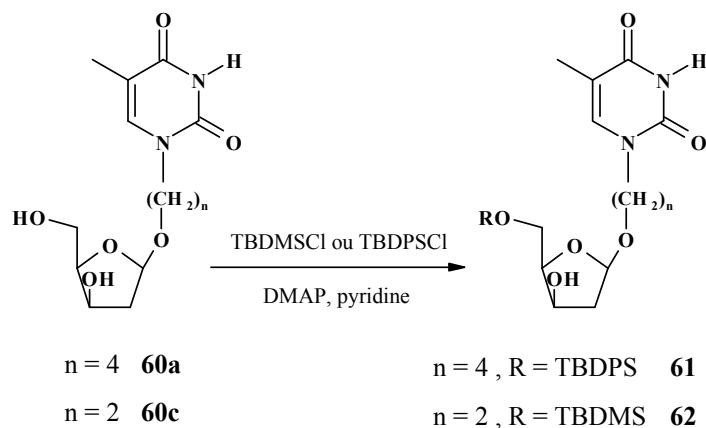


Schéma 4.41 : Protection sélective de la position 5'

Tous les essais de protections sélectives ayant donné des rendements modestes, nous avons été amené à changer de stratégie de synthèse, en réalisant les modifications sur le sucre, avant de procéder au couplage.

I.11. Deuxième stratégie de synthèse

Cette nouvelle stratégie de synthèse comporte 12 étapes (schéma 4.42). On réalise la modification de l'unité glucidique avant de réaliser le couplage avec la base hydroxyalkylée. A partir du 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose, nous réalisons une benzylation sélective de la fonction hydroxyle en position 5. La position 3 est ensuite tosylée puis azidée. Après la coupure du groupement isopropylidène, les groupements hydroxyles sont acétylés. Le sucre modifié, est ensuite couplé à la base hydroxyalkylée. Nous réalisons une désacétylation sélective de la position 2', suivie de la réaction de désoxygénation. La position 5' est ensuite déprotégée.

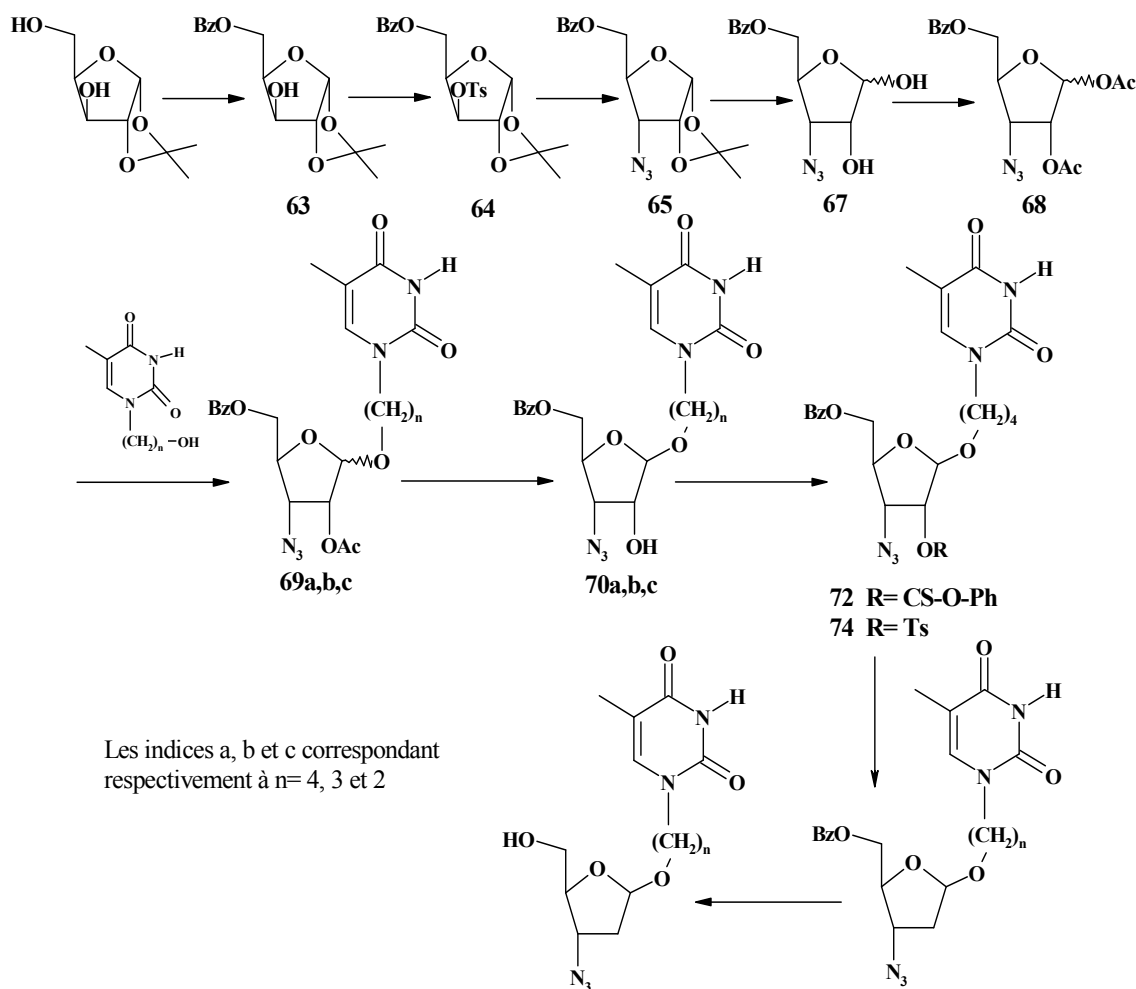


Schéma 4.42 : 2^{ème} stratégie de la synthèse des analogues de l'AZT

I.11.1. Benzoylation sélective de l'hydroxyle primaire

La réaction de benzoylation sélective de l'hydroxyle primaire du 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose a été réalisée suivant la méthode utilisée par Mustafin et coll.¹⁴⁵. Le chlorure de benzoyle est ajouté progressivement, au sucre solubilisé dans les solvants mixtes toluène/pyridine (schéma 4.43). Après 12 heures sous agitation le composé attendu **63** est obtenu avec un rendement de 83%.

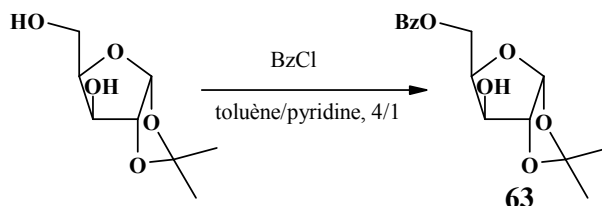


Schéma 4.43 : Benzoylation sélective du 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose

La RMN du proton montre la présence des protons aromatiques correspondant au groupement benzoyle et l'analyse par infrarouge montre la présence de la bande caractéristique de la fonction alcool à 3479 cm^{-1} .

I.11.2. Réaction d'azidation

1.11.2.1. État de la question

L'azidation s'effectue en général sur des composés hydroxylés en deux étapes. La première est la fixation d'un nucléofuge, la deuxième est une substitution par un groupement azido. Nous résumons dans le tableau 4.4, quelques méthodes d'azidation de sucres ou de nucléosides dont la structure se rapproche de celle du composé **63**.

¹⁴⁵ A. G. Mustafin; R. R. Gataullin; L. V. Spirikhin; I. B. Abdrakhmanov; G. A. Tolstikov, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 1996, **32**, 12, 1784.

Tableau 4.4 : Réactions d'azidation

Réactions	Référence
	[146]
	[147]
	[148]
	[149]

1.11.2.2. Résultats et discussion

Le glucide est tosylé en présence de 2,5 équivalents de chlorure de tosyloxy, dans la pyridine, à 50°C, pendant une nuit (schéma 4.44). Le composé tosylé **64** est obtenu avec un rendement de 74%.

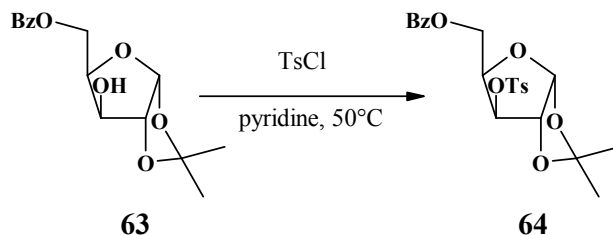


Schéma 4.44 : Tosylation du 5-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose

¹⁴⁶ O. Botta; E. Moyroud; C. Lobato; P. Strazewski, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 13529.

¹⁴⁷ C. Gautier; R. Leroy; C. Monneret; P. Roger, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3361.

¹⁴⁸ S. Czernecki; T. Le Diguarber, *Synthesis*, 1991, 683.

¹⁴⁹ G. S. Jeon; V. Nair, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 39, 12643.

Le spectre RMN du proton est en accord avec la structure attendue, on observe l'apparition de 4 protons aromatiques supplémentaires correspondant à ceux du groupement tosylé et un déblindage du proton H-3 de 4,18 à 4,94 ppm.

Le composé **64** est mis à réagir avec l'azidure de sodium, dans le DMF à reflux. Après 4 jours de réaction, le milieu réactionnel n'a pas montré d'évolution. Un essai a été réalisé en présence d'éther couronne, selon la méthode Jeon et coll.¹⁴⁹ et n'a donné aucune amélioration. L'azidure de sodium, très peu soluble dans le DMF, est remplacé par l'azidure de lithium, préparé selon la méthode de Hofman-Bang¹⁵⁰, celui-ci étant plus soluble dans le DMF. La réaction d'azidation s'effectue alors dans le DMF à 110°C, en présence de 10 équivalents de LiN₃, pendant 5 jours (schéma 4.45). On observe la formation de deux composés dont l'un est majoritaire.

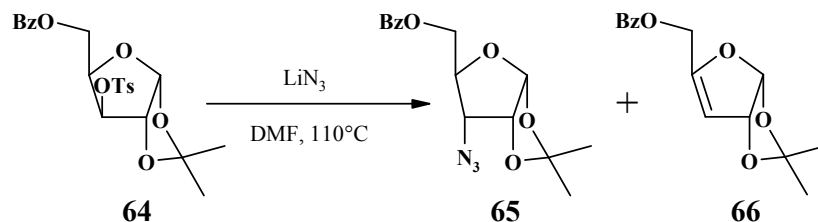


Schéma 4.45 : Azidation du produit tosylé

Après traitement et purification, le produit **65** (majoritaire) est obtenu avec un rendement de 51%. La structure de ce composé a été confirmée, par RMN du proton, spectroscopie de masse et infrarouge. Le spectre IR montre la présence à 2107 cm⁻¹ de la bande caractéristique du groupement azido. Le deuxième composé est analysé et correspond au produit **66**, résultant de la réaction d'élimination, avec un rendement de 25%.

I.11.3. Déprotection et acétylation des positions 1 et 2

La coupure du groupement isopropylidène et l'acétylation des positions 1 et 2 sont réalisées par les mêmes procédures que celles utilisées pour obtenir le composé **54** (schéma 4.46)

¹⁵⁰ N. Hofman-Bang, *Acta. Chem. Scand*, 1957, **11**, 581.

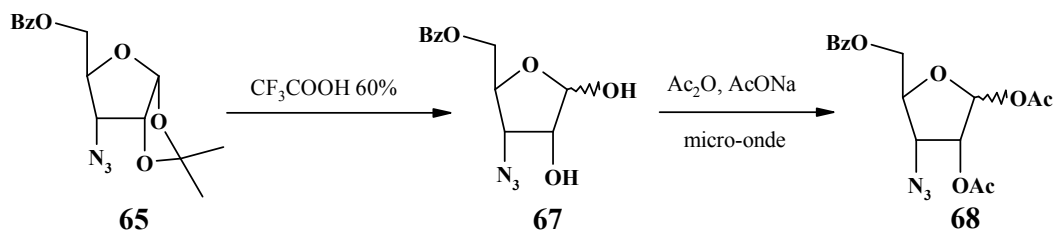


Schéma 4.46 : Déprotection et acétylation des positions 1 et 2

Le composé **68** est obtenu avec un rendement global sur les 2 étapes de 77,6% et un rapport des anomères α/β de 15/85. La structure attendue est confirmée par RMN du proton et par l'analyse IR montrant toujours la présence de la fonction azido, par une bande, la caractérisant à 2107 cm^{-1} .

I.11.4. Glycosylation

La réaction de glycosylation est réalisée en utilisant le même système que celui décrit dans le paragraphe (III. 2. 2) pour la synthèse des composés **39a,b,c** (schéma 4.47). Au bout de 3 heures la réaction, nous observons la formation d'un seul composé. Après traitement et chromatographie, les composés attendus **69a,b,c** sont récupérés avec des rendements de l'ordre de 70%.

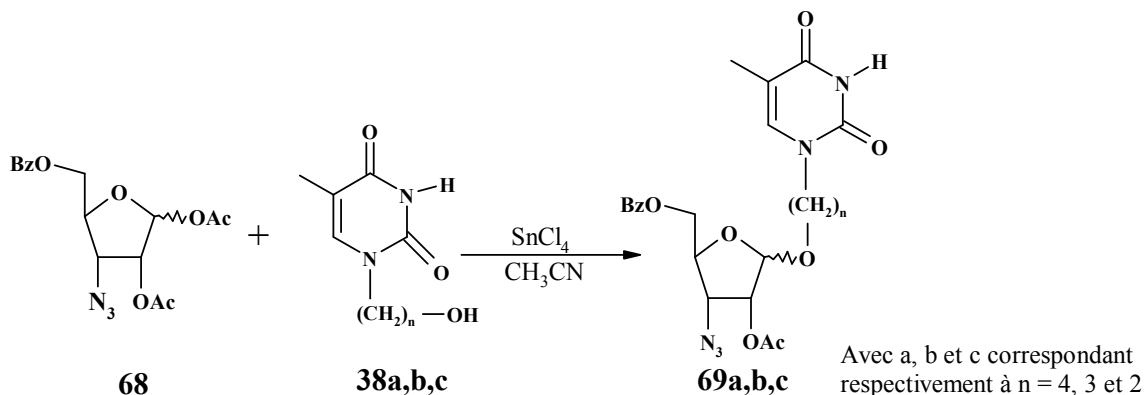


Schéma 4.47 : Réaction de glycosylation

Les spectres RMN du proton de ces composés **69a**, **b** et **c** montre la présence des protons correspondant à la partie glucidique ainsi que ceux correspondant à la thymine alkylée. La RMN du composé **69a**, montre un dédoublement des signaux correspondant à un mélange d'anomères α et β , avec un rapport β/α de 85/15, déterminé à partir du proton en

position 1'. Ce dédoublement n'est pas observé pour les composés **69b** et **69c** et nous obtenons, dans ces deux cas, uniquement l'anomère β .

I.11.5. Déprotection sélective du groupement acétyle

La réaction de déprotection sélective a été réalisée sur les composés **69a,b,c** (mélange d'isomères) suivant la même méthode appliquée au composé **55** dans le paragraphe (IV. 1. 9), utilisant une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N) (schéma 4.48). La réaction est arrêtée par une évaporation à sec et purifiée. L'anomère β est isolé avec des rendements de l'ordre de 76%.

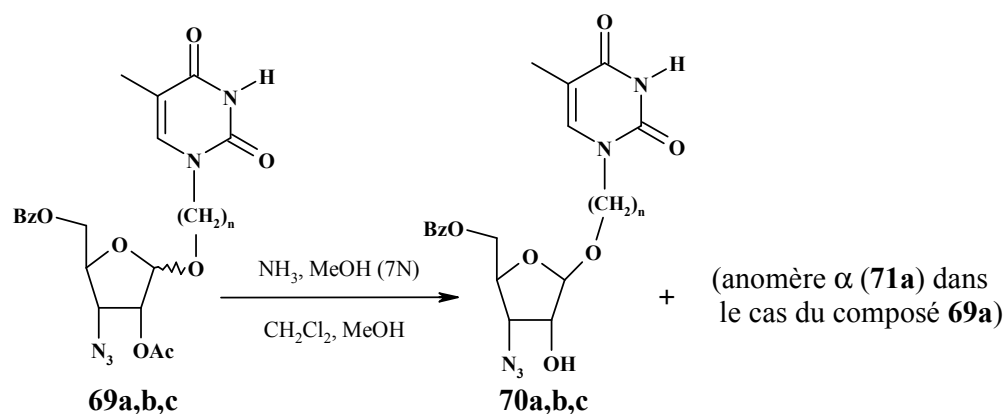


Schéma 4.48 : Déprotection du groupement acétyle

I.11.6. Désoxygénation de la position 2'

I.11.6.1. Fixation du phénylthionocarbonate

La réaction a été réalisée sur le composé **70a**, suivant la même procédure que celle décrite dans le paragraphe (IV. 1. 10) pour le composé **56**. Le phénylthionocarbonate est fixé sur l'hydroxyle en position 2' à température ambiante avec un rendement de 74% (schéma 4.49).

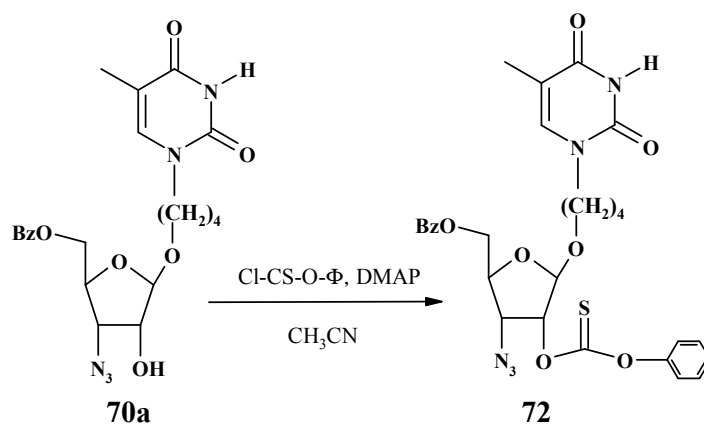


Schéma 4.49 : Activation par le phénylthionocarbonate

Le spectre RMN ^1H montre la présence de 5 protons aromatiques supplémentaires et un déblindage du proton H-2'. L'analyse par spectroscopie infrarouge montre la présence du groupement azido par sa bande caractéristique à 2108 cm^{-1} .

1.11.6.2. *Désoxygénation radicalaire*

Cette réaction radicalaire est réalisée en présence d'AIBN (0,8 équiv.) et d'hydrure de tributylétain (3 équiv.) dans le toluène anhydre à 110°C (schéma 4.50). La réaction suivie par CCM montre la formation de plusieurs produits dont un majoritaire. La solution est évaporée à sec et purifiée.

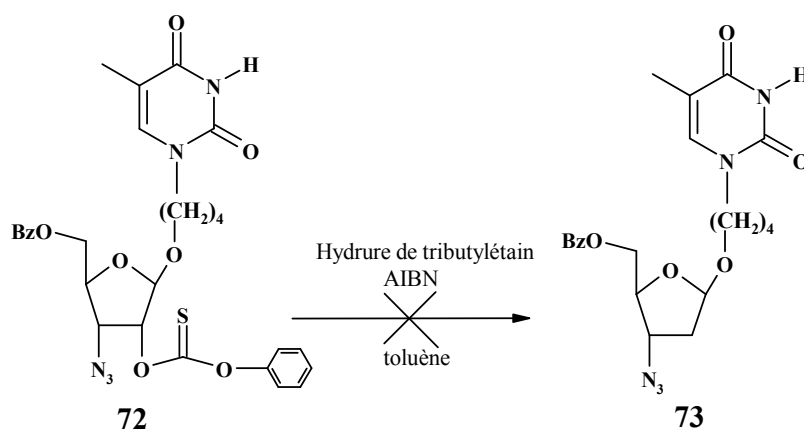


Schéma 4.50 : Réaction de désoxygénation

Le composé majoritaire a été analysé par RMN du proton. Le spectre ne correspond pas au produit attendu. Le groupement phénylthionocarbonate a disparu mais on n'observe pas les signaux correspondant à un groupement CH_2 en position 2'. Nous notons en IR, la disparition de la bande caractéristique du groupe azido. La fonction azido intervenant dans le

processus radicalaire, nous avons changé de méthode. Nous avons choisi une méthode en deux étapes, la première consiste à tosyler la fonction hydroxyle, la deuxième est la réduction par des donneurs d'hydrures.¹⁵¹

I.11.6.3. Tosylation de la fonction alcool en position 2'

Le composé **70a** est tosylé en présence de 3,5 équivalents de chlorure de tosyloxy et 1 équivalent de DMAP, dans la pyridine. La solution est placée sous agitation, à 50°C, pendant 4 jours (schéma 4.51). L'ensemble est évaporé à sec et traité. Après purification, le composé **74** est obtenu avec un rendement de 66%.

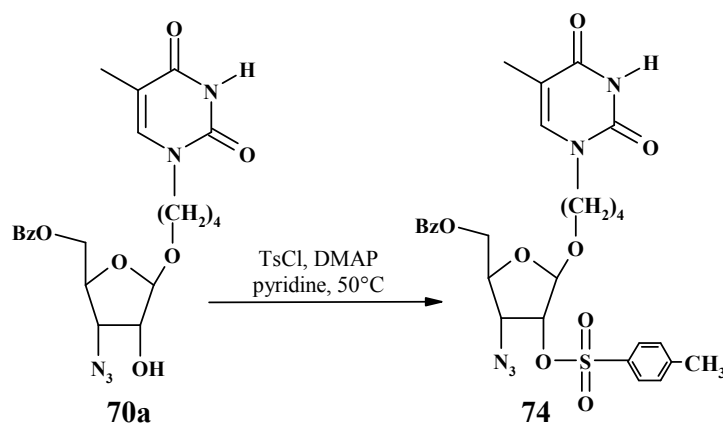


Schéma 4.51 : Tosylation de la fonction alcool en position 2'

L'analyse par RMN du proton confirme la structure du produit attendu, par la présence de 4 protons aromatiques supplémentaires et d'un singulet à 2,27 ppm, intégrant pour 3 protons correspondant au méthyle du groupement tosyloxy. L'analyse par spectroscopie infrarouge montre toujours la présence du groupement azido.

I.11.6.4. Substitution du groupement tosyloxy par un hydrure

Une étude de substitution du groupement tosyloxy par un hydrure a été réalisée au laboratoire, en utilisant différents systèmes : NaH (excès) / DMF (20°C), LiAlH₄ (excès) / DMF (80°C), DIBAL (excès) / toluène et LiBEt₃H (excès) / THF (0°C). Seul le dernier système a donné des rendements acceptables (schéma 4.52)

¹⁵¹ a) A. C. Cope; G. L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3601.

b) S. Masamune; G. S. Bates; P. E. Geoghieu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 3686.

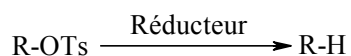


Schéma 4.52 : Schéma général de la réduction par les hydrures

Elle est particulièrement rapide et efficace dans des solvants aprotiques polaires comme le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide (DMF) ou l'héxaméthylphosphotriamide (HMPT).

Le composé **70a** est solubilisé dans le THF anhydre et mis en présence de 12 équivalents de LiEt_3H et sous atmosphère inerte (schéma 4.53).

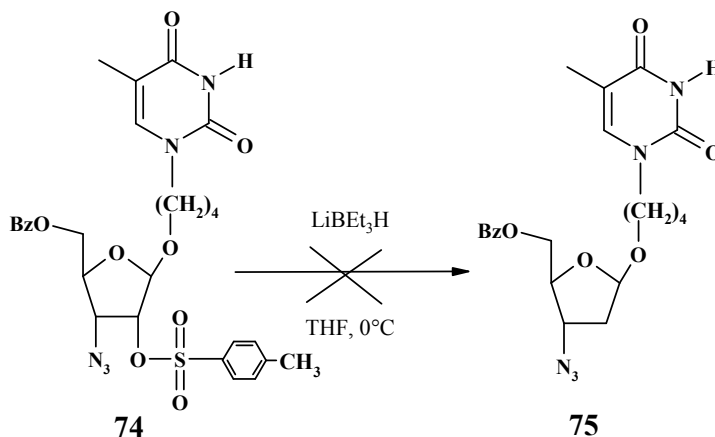


Schéma 4.53 : Réaction de désoxygénation par les hydrures

Au bout de 5 heures, il n'y a plus de produit de départ. La CCM montre la formation d'un seul produit. La réaction est arrêtée par ajout d'éthanol et le milieu est évaporé à sec. Après purification, le composé est analysé par RMN du proton et infrarouge. Nous observons, en RMN, la disparition de 5 protons aromatiques correspondant au groupement benzyle et la présence des protons caractéristiques du groupe tosylo et en IR, la présence de la fonction azido, par sa bande caractéristique à 2108cm^{-1} .

Ces analyses montrent que le produit obtenu en fait est le produit **76**, résultant de la débenzylation du composé de départ (schéma 4.54).

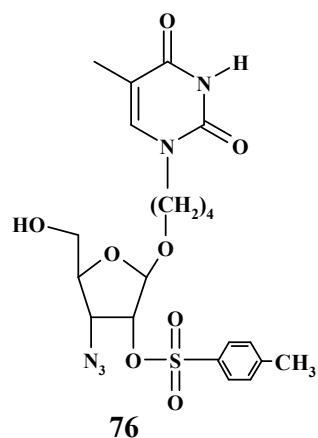


Schéma 4.54 : Composé débenzoylé sur la position 5'

Plusieurs essais ont été réalisés en changeant l'hydrure, en augmentant la quantité de celui-ci, mais aussi en variant le temps de réaction et la température. Dans tous les cas, nous n'avons pas obtenu le composé attendu.

Nous avons alors déprotégé les composés **70a**, **b** et **c** afin d'étudier leur activité biologique.

1.11.6.5. Débenzoylation de la position 5'

La réaction de débenzoylation est réalisée dans une solution méthanolique d'ammoniac (7N) (schéma 4.55). La réaction est arrêtée au bout de 48 heures par une évaporation à sec puis purifiée. Les composés **77a**, **b** et **c** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 88%.

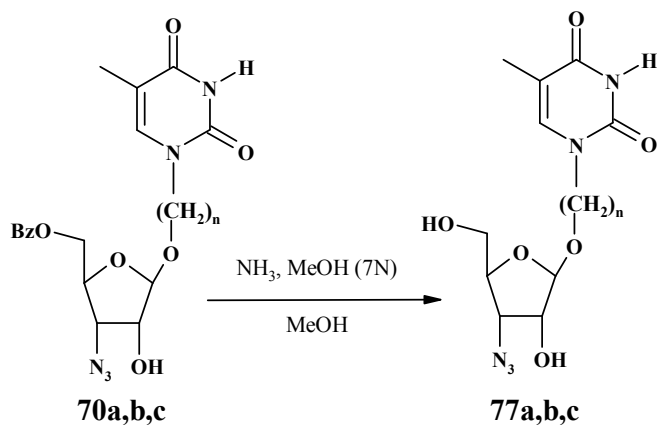


Schéma 4.55 : Débenzoylation des composés **70a**, **b** et **c**

Le spectre RMN du proton montre la disparition des protons aromatiques et l'analyse infrarouge montre la présence à 2109 cm⁻¹ de la bande caractéristique du groupe azido.

CONCLUSION

Nous avons réalisé la mise au point de l'alkylation de la thymine par activation micro-onde, avec des chaînes de 4, 3 et 2 carbones. La thymine hydroxyalkylée est utilisée pour synthétiser une famille d'analogues du D4T et de l'AZT, portant un bras espaceur entre la base et la partie glucidique, afin d'étudier l'influence de la présence du bras sur l'activité biologique. La synthèse d'analogues du D4T a été réalisée en 7 étapes, avec des rendements acceptables, dont l'une, la débenzoylation sélective, a été mise au point au cours de ce travail. Par contre, les analogues de l'AZT souhaités n'ont pas été obtenus, malgré l'utilisation de deux stratégies de synthèse.

L'activité biologique des composés **46a**, **b** et **c** a été testée (Annexe II). Ces composés sont testés à l'Institut de Virologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, sur des cellules CEM-SS infectées par le virus HIV-LAI et sur des cellules MT4 infectées par le virus HIV-1 IIIB. Les analogues du D4T n'ont pas montré d'activité notable contre ces virus. L'étude l'activité biologique des composés **77a**, **b** et **c** est en cours.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I.12. Réactifs et solvants

L'origine des réactifs et solvants utilisés spécifiquement au cours de cette partie est présentée dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1 : Réactifs et solvants utilisés

Réactifs et solvants	Origine
1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose	Acros
Acétate de 4-bromobutyle	Aldrich
Acétate de 3-chloropropyle	Aldrich
Acétate de 2-bromoéthyle	Aldrich
Acide acétique	SDS
Acétate de Sodium	Prolabo

Acide trifluoroacétique	Aldrich
Alumine	Aldrich
Allyltributylétain	Aldrich
Anhydride acétique	Acros
Azidure de sodium	Aldrich
Azidure de lithium	Aldrich
Chlorure de benzoyle	Aldrich
Chlorure de benzyle	Aldrich
Chlorure de phénylthionocarbonate	Aldrich
Chlorure de <i>tertio</i> -butyldiméthylsilane	Aldrich
Chlorure de <i>tertio</i> -butyldiphénylsilane	Aldrich
Chlorure de tosyle	Acros
Dicyclohexylcarboxydiimide	Aldrich
Diméthylformamide	SDS
Ether couronne (18 crown 6)	Aldrich
Hydroxyde de potassium	Acros
Hydrure de tributylétain	Aldrich
Iodure de méthyle	Acros
1,2-isoprpylidène- α -D-xylofuranose	Aldrich
Méthanolate de sodium en poudre	Acros
Résine échangeuse d'ions H ⁺ Amberlitte IRN 77	Prolabo
Tétrachlorure d'étain	Aldrich
Thymine	Aldrich
Triméthylphosphite	Aldrich
Triéthylborohydrure de lithium	Aldrich

I.13. Analyses

I.13.1. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse en ionisation chimique ont été réalisés sur un appareil R-10-10 Nermag au laboratoire de chimie organique structurale de l'Université Pierre et Marie Curie- Paris VI.

I.14. Méthodes et matériels

Les méthodes et matériels de purification et d'analyse sont les mêmes que celles décrites dans la 3^{ème} partie.

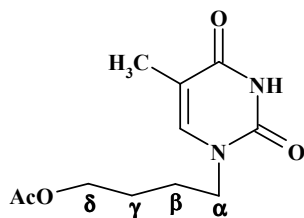
I.15. Four micro-onde

Les irradiations micro-ondes ont été réalisées au moyen d'un réacteur monomode, à ondes localisées (Synthewave 402, Prolabo). Toutes les réactions sont réalisées dans un réacteur cylindrique en quartz et agitées à l'aide d'une pale pour une meilleure homogénéisation. La durée et la puissance sont ajustées par l'intermédiaire d'un logiciel de contrôle. La température de surface est évaluée à l'aide d'un détecteur infrarouge.

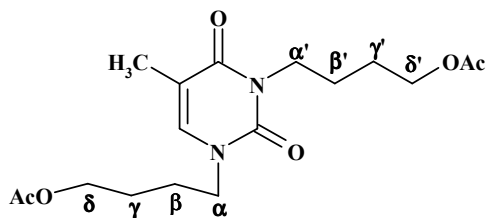
SYNTHÈSES

1-(4-acétoxybutyl)thymine (35a)

N-1,N-3-bis(4-acétoxybutyl) thymine (36a)



35a



36a

Cette synthèse a été réalisée selon deux modes d'activation :

Chauffage classique : Dans un bicol de 100 mL, on introduit 756 mg de thymine (6 mmol) et 480 mg de NaH à 60% en suspension dans l'huile (12 mmol) solubilisé dans 40 mL de DMF anhydre. Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon, à 100°C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante. On ajoute alors 2 mL d'acétate de 4-bromobutyle (13,8 mmol). Après deux heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est remis à 100°C pendant 48 heures. La réaction est arrêtée et le DMF évaporé. L'huile obtenue est reprise dans un mélange CHCl₃/H₂O puis extraite au CHCl₃ (4 x 25 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (22 x 3cm avec un gradient d'éluant d'éther de pétrole et d'acétone), le composé **35a** est récupéré avec un rendement de 55% sous forme de solide blanc (792 mg) et on isole **36a** sous forme d'huile avec un rendement de 25% (536 mg).

Activation micro-onde : A 757 mg de thymine (6 mmol) sont ajoutés sous agitation, 480 mg d'hydruure de sodium (12 mmol, 2 équiv.) dans le DMF (20 mL), le mélange réactionnel est irradié par activation micro-onde pendant 2 minutes (6x20s; P: 300W). L'acétate de 4-bromobutyle (2 mL, 2,3 équiv.) est ensuite ajouté à la solution et activé de nouveau pendant 2 minutes (6x20s; P: 300W). Après traitement et purification, le composé **35a** est récupéré avec un rendement de 42% (604 mg) ; le composé **36a** avec un rendement de 25% (536mg).

Caractéristiques du composé **35a**

Tf = 88-90°C

R_f = 0,45 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3158 (NH), 3038 (CH ar.), 2821-2959 (CH), 1724 (C=O acétyle), 1703 (C=O Thym), 1668 (C=C)

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 9,05 (s, 1H, H₃), 6,99 (d, 1H, J=0,9 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J=0,9 Hz, CH₃), *chaîne alkyle* : 4,10 (t, 2H, J_{δ,γ} = 6,2 Hz, H_δ), 3,74 (t, 2H, J_{α,β} = 7,1 Hz, H_α), 2,06 (s, 3H, CO-CH₃), 1,72 (m, 4H, H_β et H_γ).

Caractéristiques du composé **36a**

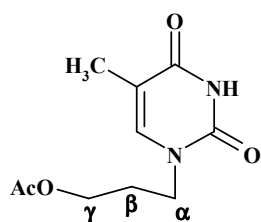
R_f = 0,64 (toluène/acétone/éther de pétrole ; 4/3/4 ; V/V) x2

IR : 3072-2867 (CH), 1700-1600 (C=O), 1464 (C=C)

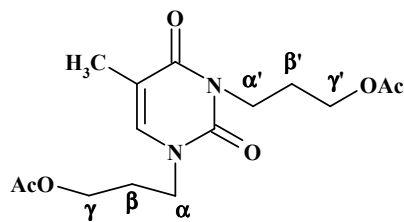
RMN ¹H (CDCl₃, δ): 6,99 (d, 1H, J=1,0 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J=1,0 Hz, CH₃), *chaîne alkyle* : 4,10 (m, 4H, H_δ), 3,98 (t, 2H, J_{α',β} = 6,8 Hz, H_{α'}), 3,75 (t, 2H, J_{α,β} = 7,1 Hz, H_α), 2,06 (s, 3H, CO-CH₃), 2,04 (s, 3H, CO-CH₃), 1,72 (m, 8H, H_β et H_γ).

1-(3-acétoxypropyl)-thymine (35b)

N-1,N-3-bis(3-acétoxypropyl)thymine (36b)



35b



36b

Les composés **35b** et **36b** ont été synthétisés en utilisant la même procédure que pour les composés **35a** et **36a** à partir de la thymine (757 mg, 6 mmol) et 1,69 mL d'acétate de 3-chloropropyle (2.3 équiv.).

Par chauffage classique : Le produit **35b** est récupéré avec un rendement 25% (339 mg) sous forme de solide blanc et le produit **36b** sous forme d'huile translucide avec un rendement de 30% (586 mg).

Par activation micro-onde : Le produit **35b** est obtenu avec un rendement de 32% (433 mg) et le produit **36b** avec un rendement de 32% (625 mg).

Caractéristiques du composé **35b**

$T_f = 86-88^\circ\text{C}$

$R_f = 0,47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 95/5 ; V/V)

IR: 3149 (NH), 3040 (CH ar.), 2820-2959 (CH), 1729 (C=O acétyle), 1706 (C=O Thym), 1675 (C=C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ) : 9,27 (s, 1H, H_3), 6,99 (d, 1H, $J=1,1$ Hz, H_6), 1,92 (d, 3H, $J=1,1$ Hz, C- CH_3), chaîne alkyle : 4,14 (t, 2H, $J_{\gamma,\beta} = 6,1$ Hz, H_γ), 3,74 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,9$ Hz, H_α), 2,07 (s, 3H, CO- CH_3), 2,04 (m, 2H, H_β).

Caractéristiques du composé **36b**

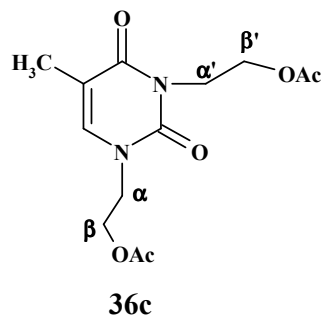
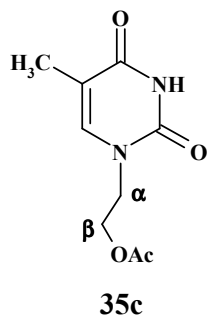
$R_f = 0,62$ (toluène/acétone/éther de pétrole ; 4/3/4 ; V/V)x2

IR : 3060-2845 (CH), 1700-1600 (C=O), 1470 (C=C)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ) : 6,97 (d, 1H, $J=1,0$ Hz, H_6), 1,92 (d, 3H, $J=1,0$ Hz, C- CH_3), chaîne alkyle : 4,13 (t, 2H, $J_{\gamma',\beta} = 6,1$ Hz, $\text{H}_{\gamma'}$), 4,11 (t, 2H, $J_{\gamma,\beta} = 6,3$ Hz, H_{γ}), 4,06 (t, 2H, $J_{\alpha',\beta} = 7,1$ Hz, $\text{H}_{\alpha'}$), 3,80 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 7,0$ Hz, H_α), 2,17 (s, 6H, CO- CH_3), 2,04 (m, 4H, H_β).

1-(2-acétoxyéthyl)-thymine (35c)

N-1,N-3-bis(2-acétoxyéthyl)thymine (36c)



Les composés **35c** et **36c** ont été synthétisés en utilisant la même procédure que pour **35a** et **36a**, à partir de la thymine (757 mg, 6 mmol) et 1,52 mL d'acétate de 2-bromoéthyle (2,3 équiv.).

Par chauffage classique : Le produit **35c** est obtenu avec un rendement 21% (268 mg) sous forme de solide blanc et le composé **36c** sous forme d'huile avec un rendement 26% (464 mg).

Par activation micro-onde : Le composé **35c** est récupéré avec un rendement de 27,7% (352 mg) et le composé **36c** avec un rendement de 24,5% (438 mg).

Caractéristiques du composé **35c**

$T_f = 142-144^\circ\text{C}$

$R_f = 0,48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 95/5 ; V/V)

IR: 3152 (NH), 3040 (CH ar.), 2820-2962 (CH alkyles), 1731 (C=O acétyl), 1705 (C=O Thym), 1674 (C=C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ) : 8,79 (s, 1H, H_3), 6,99 (d, 1H, $J=1,1$ Hz, H_6), 1,93 (d, 3H, $J=1,1$ Hz, C- CH_3), chaîne alkyle : 3,81 (t, 2H, $J_{\beta,\alpha}=4,8$ Hz, H_β), 3,74 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta}=4,8$ Hz, H_α), 2,07 (s, 3H, CO- CH_3).

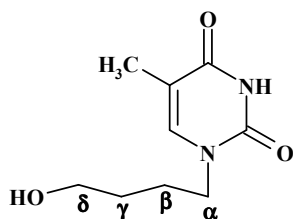
Caractéristiques du composé **36c**

$R_f = 0,60$ (toluène/acétone/éther de pétrole ; 4/3/4 ; V/V) $\times 2$

IR : 3062-2843 (CH), 1700-1600 (C=O), 1464 (C=C)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ) : 6,97 (d, 1H, $J=1,0$ Hz, H_6), 1,92 (d, 3H, $J=1,1$ Hz, C- CH_3), *chaîne alkyle* : 4,31 (m, 4H, H_β et $\text{H}_{\beta'}$), 4,25 (t, 2H, $J_{\beta,\alpha'}=5,3$ Hz, $\text{H}_{\alpha'}$), 3,96 (t, 2H, $J_{\beta,\alpha}=4,8$ Hz, H_α), 2,07 (s, 3H, CO- CH_3).

1-(4-hydroxybutyl)-thymine (38a)



Cette réaction a été réalisée par deux méthodes :

Par méthode classique : Dans un ballon de 100 mL on introduit 780 mg de composé **35a** (3,25 mmol) dans 4 mL de méthanol. On ajoute 9,75 mL d'une solution de méthylate de sodium 0,5M dans le méthanol (1,5 équiv.) et on laisse réagir à température ambiante pendant deux heures. La réaction est arrêtée par ajout de résine H^+ , jusqu'à obtention d'un pH neutre. On filtre le milieu réactionnel sur fritté et on évapore le méthanol. Le composé **38a** est obtenu sous forme d'un solide blanc, avec un rendement de 92% (592 mg).

Par activation micro-onde : Le KOH (381 mg, 3 équiv.) est dissous dans l'eau et adsorbé sur alumine (1,143 g). L'eau est ensuite évaporée, sous pression réduite. Le composé **35a** (545 mg, 2,27 mmol) est ajouté au mélange KOH/ Al_2O_3 puis activé sous agitation pendant 2 minutes par activation micro-onde (P: 30W). Le mélange réactionnel est ensuite solubilisé dans le méthanol puis filtré. Le composé **38a** est obtenu, après évaporation du solvant, avec un rendement de 96% (431 mg).

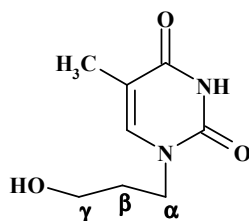
Tf= 140-142°C

$R_f = 0,47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 9/1 ; V/V)

IR: 3424 (OH), 3158 (NH), 3018 (CH ar.), 2828-2947 (CH alkyles), 1684 (C=O Thym), 1648 (C=C).

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 7,43 (d, 1H, $J_{6,\text{CH}_3}=1,1$ Hz, H_6), 1,86 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,6}=1,1$ Hz, C- CH_3), *chaîne alkyle* : 3,74 (t, 2H, $J_{\delta,\gamma}=7,3$ Hz, H_δ), 3,57 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta}=6,4$ Hz, H_α), 1,73 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,54 (m, 2H, H_β ou H_γ).

1-(3-hydroxypropyl)-thymine (38b)



Par méthode classique : Le composé **38b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **38a**, à partir de 310 mg du produit **35b** (1,37 mmol). Le composé **38b** est obtenu après purification avec un rendement de 93% (234 mg).

Par activation micro-onde : Le composé **38b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **38a**, à partir de 274 mg du produit **35b** (1,21 mmol). Le composé **38b** est obtenu après purification avec un rendement de 95% (211 mg).

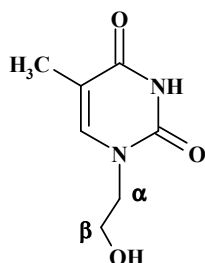
$T_f = 138-140^\circ\text{C}$

$R_f = 0.5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 9/1 ; V/V)

IR: 3427 (OH), 3150 (NH), 3021 (CH ar.), 2829-2945 (CH alkyles), 1686 (C=O Thym), 1647(C=C).

RMN ^1H (CD_3OD , δ): 7,42(d, 1H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,1$ Hz, H_6), 1,86 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,6} = 1,1$ Hz, C- CH_3), chaîne alkyle : 3,81 (t, 2H, $J_{\gamma,\beta} = 6,9$ Hz, H_γ), 3,58 (t, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 6,1$ Hz, H_α), 1,86 (m, 2H, H_β).

1-(2-hydroxyéthyl)-thymine (38c)



Par méthode classique : Le composé **38c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **38a**, à partir de 270 mg du produit **35c** (1,27 mmol). Le composé **38c** est obtenu après purification avec un rendement de 94% (203 mg).

Par activation micro-onde : Le composé **38c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **38a**, à partir de 275 mg du produit **35c** (1,3 mmol). Le composé **38c** est obtenu après purification avec un rendement de 93% (205 mg).

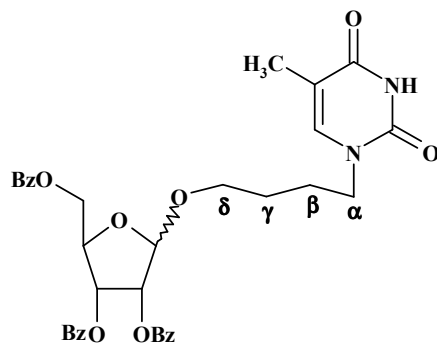
Tf = 158-160°C

R_f = 0,48 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3427 (OH), 3150 (NH), 3018 (CH ar.), 2829-2945 (CH alkyles), 1686 (C=O Thym), 1647(C=C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): 7,51 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,99 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), chaîne alkyle : 3,81 (t, 2H, J_{α,β} = 4,8 Hz, H_α), 3,74 (t, 2H, J_{β,α} = 4,8 Hz, H_β).

1-(4-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (39a)



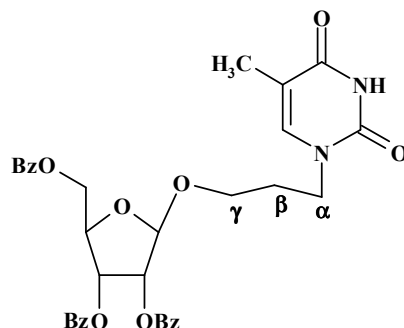
Dans un ballon de 50 mL, on introduit 276 mg de 1-*O*-acétyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (0,547 mmol) et 108 mg de 1-(4-hydroxybutyl)-thymine **38a** (1 équiv.). Le système est placé sous atmosphère d'argon et mis en suspension dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Sous agitation, on ajoute 0,128 mL de tétrachlorure d'étain (2 équiv.) et la réaction est suivie par CCM à température ambiante. Au bout de 2 heures, la réaction n'évolue plus. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de NaHCO₃. Les composés organiques sont extraits par du CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (20 x 2 cm gradient d'éluant CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/EtOH). Le composé **39a** est obtenu avec un rendement de 69% (243 mg), sous forme d'un mélange d'anomères avec un rapport β/α de 4 (mousse blanche).

R_F = 0,61 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3155 (NH), 3035 (CH ar.), 2825-2950 (CH alkyles), 1726 (C=O benzoyle), 1705 (C=O Thym), 1598 (C=C), 1266 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): anomère β ; *thymine*: 8,62 (s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,1 Hz, H₆), 1,93 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,82 (dt, 1H, J _{α,β} =6,0 Hz, J _{α,α'} =9,6 Hz, H _{α}), 3,67 (t, 2H, J _{δ,γ} =7,4 Hz, H _{δ}), 3,47 (dt, 1H, J _{α,β} =6,3 Hz, J _{α,α'} =9,6 Hz, H _{α}), 1,71 (m, 2H, H _{β} ou H γ), 1,56 (m, 2H, H _{β} ou H γ), *sucre*: 5,83 (dd, 1H, J_{3',2'}=4,8 Hz, J_{3',4'}=6,7 Hz, H_{3'}), 5,66 (d, 1H, J_{2',3'}=4,8 Hz, H_{2'}), 5,23 (s é, 1H, H_{1'}), 4,72 (m, 2H, H_{4',H5'}), 4,52 (m, 1H, H_{5'}), *groupes benzoyles* : 7,25-8,10 (m, 15H) ; anomère α ; *thymine*: 8,59 (s, 1H, NH), 6,63 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,0 Hz, H₆), 1,75 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,91 (dt, 1H, J _{α,β} =5,9 Hz, J _{α,α'} =9,6 Hz, H _{α}), 3,57 (t, 2H, J _{δ,γ} =7,1 Hz, H _{δ}), 3,47 (dt, 1H, J _{α,β} =6,3 Hz, J _{α,α'} =9,6 Hz, H _{α}), 1,74 (m, 2H, H _{β} ou H γ), 1,63 (m, 2H, H _{β} ou H γ), *sucre*: 5,72 (dd, 1H, J_{3',2'}=4,0 Hz, J_{3',4'}=6,9 Hz, H_{3'}), 5,51 (d, 1H, J_{1',2'}=4,4 Hz, H_{1'}), 5,32 (dd, 1H, J_{2',1'}=4,5 Hz, J_{2',3'}=6,9 Hz, H_{2'}), 4,72 (m, 2H, H_{4',H5'}), 4,61 (m, 1H, H_{5'}), *groupes benzoyles* : 7,25-8,10 (m, 15H).

1-(3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)propyl)-thymine (39b)



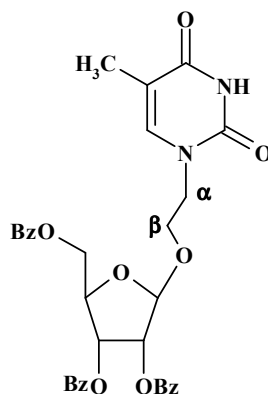
Le composé **39b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **39a**, à partir de 178 mg de 1-(3-hydroxypropyl)-thymine **38b** (0,97 mmol) et 489 mg soit 1 équivalent de 1-*O*-acétyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranose, solubilisés dans l'acétonitrile, en présence de 0,227 mL de SnCl₄. Le composé souhaité est obtenu après purification avec un rendement de 77% (470 mg), sous forme de mousse blanche.

R_f = 0,6 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3155 (NH), 3035 (CH ar.), 2825-2950 (CH alkyles), 1726 (C=O benzoyle), 1705 (C=O Thym), 1598 (C=C), 1266 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,51 (s, 1H, NH), 7,03 (s é, 1H, H₆), 1,92 (s é, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,82 (dt, 1H, J_{α,β} = 5,1 Hz, J_{α,α'} = 9,8 Hz, H_α), 3,73 (t, 2H, J_{γ,β} = 7,4 Hz, H_γ), 3,47 (dt, 1H, J_{α,β} = 4,6 Hz, J_{α,α'} = 9,8 Hz, H_α), 1,67 (s é, 2H, H_β), *sucre*: 5,83 (dd, 1H, J_{3',2'} = 5,0 Hz, J_{3',4'} = 6,3 Hz, H_{3'}), 5,66 (d, 1H, J_{2',3'} = 5,0 Hz, H_{2'}), 5,22 (s é, 1H, H_{1'}), 4,76 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,9 Hz, J_{5',5''} = 12,8 Hz, H_{5'}), 4,75 (dt, 1H, J_{4',5'} = 6,3 Hz and 3,9 Hz, J_{4',3'} = 6,3 Hz, H_{4'}), 4,51 (dd, 1H, J_{5',4'} = 6,3 Hz, J_{5',5''} = 12,8 Hz, H_{5'}), *groupes benzoyles* : 7,27-8,11 (m, 15H).

1-(2-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)éthyl)-thymine (39c)



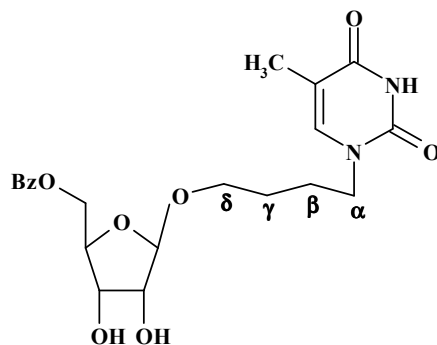
Le composé **39c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **39a**, à partir de 340 mg de 1-(3-hydroxyéthyl)-thymine **38c** (2 mmol) et 884 mg soit 1 équivalent de 1-*O*-acétyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranose, sont solubilisés dans l'acétonitrile anhydre, en présence de 0,230 mL de SnCl₄. Le composé souhaité est obtenu après purification avec un rendement de 55% (675 mg), sous forme de mousse blanche.

R_f = 0,51 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3155 (NH), 3035 (CH ar.), 2825-2950 (CH alkyles), 1726 (C=O benzoyle), 1705 (C=O Thym), 1598 (C=C), 1266 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,25 (s, 1H, NH), 6,98 (s é, 1H, H₆), 1,92 (s é, 3H, C-CH₃), *chaîne alkylee* : 3,94 (m, 2H, H_α), 3,68 (m, 2H, H_β), *sucres*: 5,81 (dd, 1H, J_{3',2'} = 5,0 Hz, J_{3',4'} = 5,9 Hz, H_{3'}), 5,64 (d, 1H, J_{2',3'} = 5,0 Hz, H_{2'}), 5,25 (s é, 1H, H_{1'}), 4,74 (m, 1H, H_{4'}), 4,73 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,9 Hz, J_{5',5'} = 11,3 Hz, H_{5'}), 4,51 (dd, 1H, J_{5',4'} = 4,9 Hz, J_{5',5'} = 11,3 Hz, H_{5'}), *groupes benzoyles* : 7,31-8,11 (m, 15H).

1-(4-(5'-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (40a)



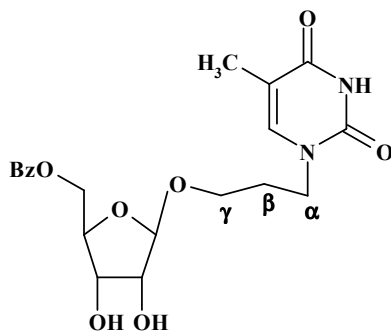
Le composé **39a** (160 mg, 0,249 mmol) est introduit dans un ballon de 25 mL et mis sous agitation avec une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (50 équiv., 1,77 mL) dans le méthanol (3 mL) à température ambiante, pendant 6 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/ EtOH ; 9/1). 62 mg (58%) de produit **40a** sont ainsi obtenus sous forme d'huile.

R_f = 0,57 (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3300 (OH), 3155 (NH), 3018 (CH ar.), 2840-2945 (CH alkyles), 1716 (C=O benzoyle), 1681 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1278 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,51 (s, 1H, NH), 6,96 (s é, 1H, H₆), 1,89 (s é, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,75 (dt, 1H, J_{α,β} = 5,8 Hz, J_{α,α'} = 9,1 Hz, H_α), 3,66 (t, 2H, J_{δ,γ} = 7,7 Hz, H_δ), 3,38 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,3 Hz, J_{α,α'} = 9,1 Hz, H_α), 1,68 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,53 (m, 2H, H_β ou H_γ), *sucre*: 4,99 (s é, 1H, H_{1'}), 4,59 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,6 Hz, J_{5',5''} = 12 Hz, H_{5'}), 4,42 (m, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 4,28 (ddd, 1H, J_{4',5'} = 3,6 Hz, J_{4',5''} = 6,0 Hz, J_{4',3'} = 6,0 Hz, H_{4'}), 4,12 (d, 1H, J_{2',3'} = 4,7 Hz, H_{2'}), *groupe benzoyle* : 8,05 (dd, 2H, J = 7,0 Hz, J = 1,3 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz).

1-(3-(5'-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)propyl)-thymine (40b)



Le composé **40b** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **40a**, à partir de 470 mg du produit **39b** (0,748 mmol) solubilisé dans 3 mL de MeOH et mis en présence de 5,34 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (50 équiv.). Le composé **40b** est obtenu avec un rendement de 56% (176 mg), sous forme d'huile.

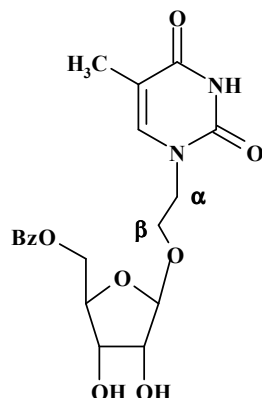
$[\alpha]_D^{22} = +8,99$ (c 0,1; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,57$ (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1, v/v)

IR: 3382(OH), 3192 (NH), 3052 (CH ar.), 2855-2970 (CH alkyles), 1682 (C=O benzoyle), 1678 (C=O Thym), 1472 (C=C), 1277 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: δ 8,59 (s, 1H, NH), 6,94 (s é, 1H, H₆), 1,89 (s é, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,97 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 13,9$ Hz, H_α), 3,74 (dt, 1H, $J_{\gamma,\beta} = 5,0$ Hz, $J_{\gamma,\gamma} = 10,5$ Hz, H_γ), 3,58 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,0$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 13,9$ Hz, H_α), 3,37 (dt, 1H, $J_{\gamma,\beta} = 6,0$ Hz, $J_{\gamma,\gamma} = 10,5$ Hz, H_γ), 1,79 (m, 2H, H_β), *sucrose*: 4,95 (s é, 1H, H_{1'}), 4,59 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 3,4$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H_{5'}), 4,39 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,5$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H_{5'}), 4,35 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,9$ Hz, $J_{3',4'} = 6,3$ Hz, H_{3'}), 4,26 (m, 1H, H_{4'}), 4,09 (d, 1H, $J_{2',3'} = 4,9$ Hz, H_{2'}), *groupement benzoyle*: 8,04 (d é, 2H, J = 7,6 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,72 Hz).

1-(2-(5'-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)éthyl)-thymine (40c)



Le composé **40c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **40a**, à partir de 310 mg du produit **39c** (0,505 mmol) solubilisé dans 3 mL de MeOH et mis en présence de 3,6 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (50 équiv.). Le composé **40c** est obtenu avec un rendement de 55,4% (113,6 mg), sous forme d'huile.

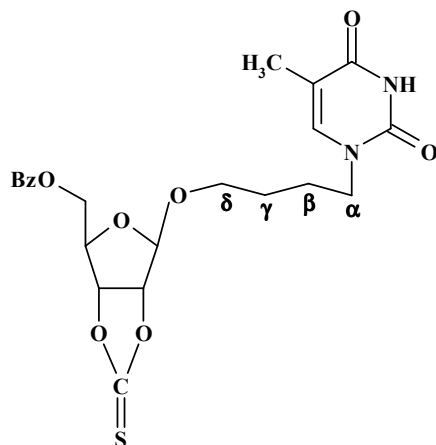
$[\alpha]_D^{22} = -11,30$ (c 0,7; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,54$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3382(OH), 3192 (NH), 3052 (CH ar.), 2855-2970 (CH alkyles), 1682 (C=O benzoyle), 1678 (C=O Thym), 1472 (C=C), 1277 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 9,87 (s, 1H, NH), 6,90 (s é, 1H, H₆), 1,81 (s é, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,97 (ddd, 1H, J_{α,β} = 3,9 Hz, J_{α,β} = 9,5 Hz, J_{α,α} = 14,1 Hz, H_α), 3,78 (ddd, 1H, J_{β,α} = 3,9 Hz, J_{β,α} = 5,6 Hz, J_{β,β} = 10,6 Hz, H_β), 3,64 (ddd, 1H, J_{β,α} = 3,9 Hz, J_{β,α} = 6,6 Hz, J_{β,β} = 10,6 Hz, H_β), 3,49 (ddd, 1H, J_{α,β} = 3,9 Hz, J_{α,β} = 6,2 Hz, J_{α,α} = 14,1 Hz, H_α), *sucré*: 4,98 (s, 1H, H_{1'}), 4,59 (dd, 1H, J_{5',4'} = 2,8 Hz, J_{5',5'} = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,35 (dd, 1H, J_{5',4'} = 5,6 Hz, J_{5',5'} = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,31 (dd, 1H, J_{3',2'} = 4,7 Hz, J_{3',4'} = 7,7 Hz, H_{3'}), 4,27 (m, 1H, H_{4'}), 4,03 (d, 1H, J_{2',3'} = 4,7 Hz, H_{2'}), *groupement benzoyle*: 8,03 (d é, 2H, J = 7,4 Hz), 7,54 (tt, 1H, J = 1,85 Hz J = 7,4 Hz), 7,42 (t é, 2H, J = 7,5 Hz).

1-(4-(5'-O-benzoyl-2',3'-O-thionocarbonyl-β-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (44a)



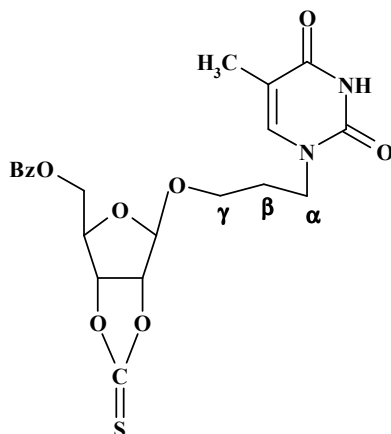
Dans un ballon de 25 mL, le composé **40a** (108 mg, 0,244 mmol) est solubilisé dans 3,5 mL de dichlorométhane anhydre avec 109 mg de 4-diméthylaminopyridine (0,886 mmol). Cette solution est placée à 0°C sous argon et 0,04 mL de thiophosgène est ajouté (0,5 mmol). Le mélange est mis sous agitation pendant 1 heure à 0°C, puis 1 heure 30 à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5). Le composé **44a** est obtenu avec un rendement de 77% (90 mg) sous forme d'une huile.

R_f = 0,55 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3150 (NH), 3028 (CH ar.), 2825-2945 (CH alkyles), 1718 (C=O benzoyle), 1684 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1270 (C-O-C), 1026 (C=S).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,6 (s, 1H, NH), 6,96 (d, 1H, J_{6,CH3}=1.0 Hz, H₆), 1,91 (sé, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle*: 3,79 (dt, 1H, J_{α,β}=6,2 Hz, J_{α,α}=9,6 Hz, H_α), 3,67 (t, 2H, J_{δ,γ}=7,4 Hz, H_δ), 3,51 (dt, 1H, J_{α,β}=6,2 Hz, J_{α,α}=9,6 Hz, H_α), 1,7 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,58 (m, 2H, H_β ou H_γ), *sucres*: 5,48 (d, 1H, J_{3',2'}=6,7 Hz, H_{3'}), 5,34 (s, 1H, H_{1'}), 5,30 (d, 1H, J_{2',3'}=6,7 Hz, H_{2'}), 4,81 (dd, 1H, J_{4',5'}=6,4 Hz, J_{4',5'}=7,6 Hz, H_{4'}), 4,42 (dd, 1H, J_{5',4'}=7,6 Hz, J_{5',5'}=11,4 Hz, H_{5'}), 4,38 (dd, 1H, J_{5',4'}=6,4 Hz, J_{5',5'}=11,4 Hz, H_{5'}), *groupement benzoyle*: 8,02 (dd, 2H, J = 7 Hz, J = 1,2 Hz), 7,61 (tt, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,5 Hz, J = 15 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7,5 Hz).

1-(3-(5'-O-benzoyl-2',3'-O-thionocarbonyl-β-D-ribofuranosyloxy)propyl)-thymine (44b)



Le composé **44b** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **44a**, à partir de 176 mg du produit **40b** (0,42 mmol), 184 mg de 4-diméthylaminopyridine (3,6 équiv.) et 1,8 équivalent de thiophosgène. Après purification, le composé **44b** est obtenu avec un rendement de 74% (143 mg).

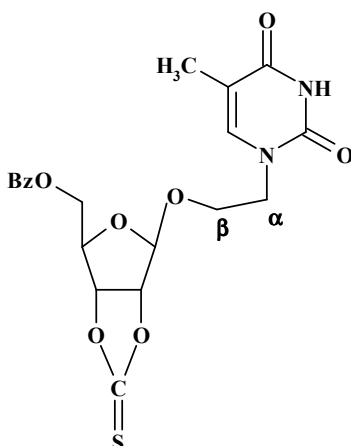
$[\alpha]_D^{22} = -1,99$ (c 0,1 ; CH₂Cl₂)

R_F = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3150 (NH), 3028 (CH ar.), 2825-2945 (CH alkyles), 1718 (C=O benzoyle), 1684 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1270 (C-O-C), 1028 (C=S).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,16 (s, 1H, NH), 6,92 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,0 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,83 (dt, 1H, J_{α,β}=5,5 Hz, J_{α,α}=10,3 Hz, H_α), 3,76 (dt, 1H, J_{γ,β}=7,0 Hz, J_{γ,γ}=14,0 Hz, H_γ), 3,72 (dt, 1H, J_{γ,β}=7,0 Hz, J_{γ,γ}=14,0 Hz, H_γ), 3,53 (dt, 1H, J_{α,β}=5,6 Hz, J_{α,α}=10,3 Hz, H_α), 1,93 (m, 2H, H_β), *sucre*: 5,48 (d, 1H, J_{3',2'}=6,7 Hz, H_{3'}), 5,34 (s, 1H, H_{1'}), 5,28 (d, 1H, J_{2',3'}=6,7 Hz, H_{2'}), 4,83 (dd, 1H, J_{4',5'}=6,0 Hz, J_{4',5'}=7,8 Hz, H_{4'}), 4,46 (dd, 1H, J_{5',4'}=7,8 Hz, J_{5',5'}=11,5 Hz, H_{5'}), 4,40 (dd, 1H, J_{5',4'}=6,0 Hz, J_{5',5'}=11,5 Hz, H_{5'}), *groupement benzoyle*: 8,04 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz), 7,62 (tt, 1H, J = 1 Hz, J = 7,4 Hz, J = 13,7 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,88 Hz).

1-(2-(5'-O-benzoyl-2',3'-O-thionocarbonyl-β-D-ribofuranosyloxy)éthyl)-thymine (44c)



Le composé **44c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **44a**, à partir de 113 mg du produit **40c** (0,279 mmol), 122,7 mg de 4-diméthylaminopyridine (3,6 équiv.) et 1,8 équivalent de thiophosgène. Après purification, le composé **44c** est obtenu avec un rendement de 72% (90 mg).

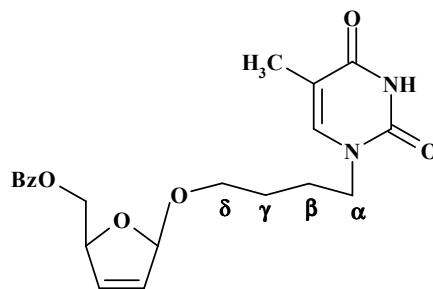
$[\alpha]_D^{22} = +9,05$ (c 0,61 ; CH₂Cl₂)

R_f = 0,47 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3150 (NH), 3028 (CH ar.), 2825-2945 (CH alkyles), 1718 (C=O benzoyle), 1684 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1270 (C-O-C), 1025 (C=S).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,71 (s, 1H, NH), 6,79 (d, 1H, J_{6,CH3} = 0,9 Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, J_{CH3,6} = 0,9 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,93 (m, 2H, H_β ou H_α), 3,72 (m, 2H, H_β ou H_α), *sucre*: 5,49 (d, 1H, J_{3',2'} = 6,8 Hz, H_{3'}), 5,34 (s, 1H, H_{1'}), 5,27 (d, 1H, J_{2',3'} = 6,8 Hz, H_{2'}), 4,84 (t, 1H, J_{4',5'} = 6,7 Hz, H_{4'}), 4,47 (dd, 1H, J_{5',4'} = 6,7 Hz, J_{5',5'} = 11,6 Hz, H_{5'}), 4,40 (dd, 1H, J_{5',4'} = 6,8 Hz, J_{5',5'} = 11,6 Hz, H_{5'}), *groupement benzoyle*: 8,02 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, J = 1,4 Hz), 7,62 (tt, 1H, J = 1 Hz, J = 7,4 Hz, J = 13,7 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,9 Hz).

1-(4-(5'-O-benzoyl-2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D-glycéropentosyloxy)butyl)-thymine
(45a)



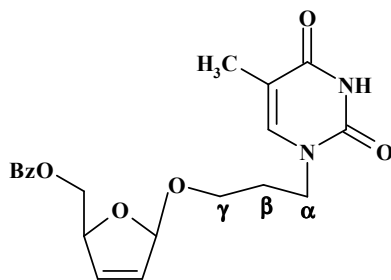
40 mg (0,084 mmol) du composé **44a** sont dissous dans 1,1 mL triméthylphosphite. Le système est placé sous agitation et sous atmosphère d'argon, à 110°C pendant 4 heures 30. La solution est évaporée à sec puis purifiée sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/MeOH ; 98/2). Le composé **45a** (29 mg) est obtenu sous forme d'une huile avec un rendement de 85%.

R_F = 0,65 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3155 (NH), 3028 (CH ar.), 2827-2950 (CH alkyles), 1716 (C=O benzoyl), 1685 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,6 (s, 1H, NH), 6,93 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,0 Hz, H₆), 1,88 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,79 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,2 Hz, J_{α,α'} = 9,6 Hz, H_α), 3,67 (t, 2H, J_{δ,γ} = 7,4 Hz, H_δ), 3,51 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,2 Hz, J_{α,α'} = 9,6 Hz, H_α), 1,70 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,58 (m, 2H, H_β ou H_γ), *sucré*: 5,48 (d, 1H, J_{3',2'} = 6,7 Hz, H_{3'}), 5,34 (s, 1H, H_{1'}), 5,30 (d, 1H, J_{2',3'} = 6,7 Hz, H_{2'}), 4,81 (dd, 1H, J_{4',5'} = 6,4 Hz, J_{4',5'} = 7,6 Hz, H_{4'}), 4,42 (dd, 1H, J_{5',4'} = 7,6 Hz, J_{5',5'} = 11,4 Hz, H_{5'}), 4,38 (dd, 1H, J_{5',4'} = 6,4 Hz, J_{5',5'} = 11,4 Hz, H_{5'}), *groupement benzoyl*: 8,02 (dd, 2H, J = 7 Hz, J = 1,2 Hz), 7,61 (tt, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,5 Hz, J = 15,0 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7,5 Hz).

1-(3-(5'-O-benzoyl-2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D-glycéropentosyloxy)propyl)-thymine
(45b)



Le composé **45b** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **45a**, à partir de 83 mg du produit **44b** (0,175 mmol) et de triméthylphosphite. Après évaporation et purification le produit **45b** est obtenu avec un rendement de 80% (56 mg).

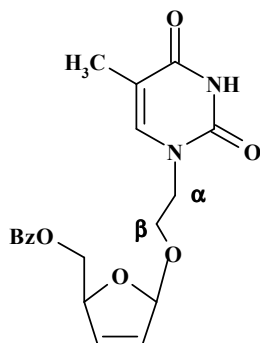
$[\alpha]_D^{22} = -25,1$ (c 0,16 ; CH₂Cl₂);

R_f = 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; v/v)

IR: 3186 (NH), 3028 (CH ar.), 2827-2950 (CH alkyles), 1719 (C=O benzoyl), 1678 (C=O Thym), 1610 (C=C), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,84 (s, 1H, NH), 6,96 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,85 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,68-3,84 (m, 3H, H_β and H_α), 3,58 (dt, 1H, J_{α,β} = 5,7 Hz, J_{α,α} = 10,4 Hz, H_α), 1,89 (m, 2H, H_β), *sucre*: 6,21 (dt, 1H, J_{3',2'} = 6,0 Hz, J_{3',1'} = 1,2 Hz J_{3',4'} = 1,2 Hz, H_{3'}), 5,92 (ddd, 1H, J_{2',1'} = 1,0 Hz, J_{2',3'} = 6,0 Hz, J_{2',4'} = 2,0 Hz, H_{2'}), 5,8 (dé, 1H, J_{1',2'} = 1,0 Hz, H_{1'}), 5,04 (m, 1H, H_{4'}), 4,49 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,7 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H_{5'}), 4,38 (dd, 1H, J_{5',4'} = 5,4 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H_{5'}), *groupement benzoyle*: 8,5 (dd, 2H, J = 1,0 Hz, J = 8,8 Hz), 7,56 (tt, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,5 Hz, J = 15,0 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7,5 Hz).

1-(2-(5'-O-benzoyl-2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D-glycéropentosyloxy)éthyl)-thymine
(45c)



Le composé **45c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **45a**, à partir de 173 mg du produit **44c** (0,375 mmol) et de triméthylphosphite. Après évaporation et purification le produit **45c** est obtenu avec un rendement de 82% (119 mg).

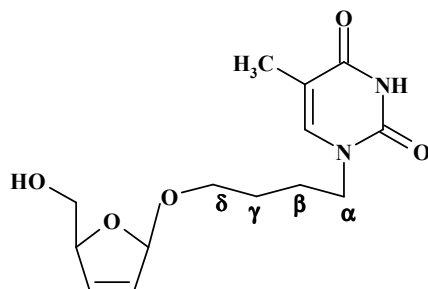
$[\alpha]_D^{22} = -8,58$ (0,26 ; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,53$ (CH₂Cl₂/MeOH, 95/5, v/v)

IR: 3186 (NH), 3028 (CH ar.), 2827-2950 (CH alkyles), 1719 (C=O benzoyle), 1678 (C=O Thym), 1610 (C=C), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,07 (s, 1H, NH), 6,87 (d, 1H, $J_{6,CH3} = 1,2$ Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, $J_{CH3,6} = 1,2$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,99 (ddd, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 4,9$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 3,8$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 14,0$ Hz, H_α), 3,89 (ddd, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 4,9$ Hz, $J_{\beta,\alpha} = 3,8$ Hz, $J_{\beta,\beta} = 10,6$ Hz, H_β), 3,76 (m, 1H, H_β), 3,61 (ddd, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 7,8$ Hz, $J_{\alpha,\beta} = 3,8$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 14,0$ Hz, H_α), *sucré*: 6,22 (dt, 1H, $J_{3',2'} = 6,0$ Hz, $J_{3',1'} = 1,2$ Hz, $J_{3',4'} = 1,2$ Hz, H_{3'}), 5,92 (ddd, 1H, $J_{2',1'} = 1,0$ Hz, $J_{2',3'} = 6,0$ Hz, $J_{2',4'} = 2,0$ Hz, H_{2'}), 5,76 (dé, 1H, $J_{1',2'} = 1,0$ Hz, H_{1'}), 5,02 (m, 1H, H_{4'}), 4,52 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 3,6$ Hz, $J_{5',5'} = 11,7$ Hz, H_{5'}), 4,31 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,4$ Hz, $J_{5',5'} = 11,7$ Hz, H_{5'}), *groupe benzoyle*: 8,05 (dd, 2H), 7,57 (tt, 1H), 7,45 (t é, 2H).

1-(4-(2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D- glycéropentosyloxy)butyl)-thymine (46a)



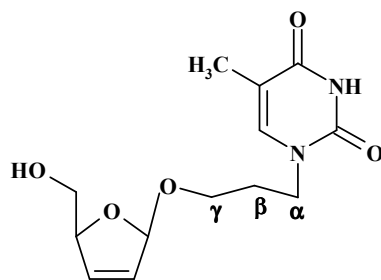
On introduit dans un ballon 20 mg du composé **45a** (0,05 mmol) dans 5 mL de méthanol. On ajoute 2 mL d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7 N). Le mélange est placé à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après trois jours de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5). 11 mg (75%) du composé **46a** pur sont ainsi obtenus sous la forme d'une huile.

R_f = 0,51 (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3424 (OH), 3160 (NH), 3020 (CH ar.), 2825-2950 (CH alkyles), 1690 (C=O Thym), 1597 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,91 (s, 1H, NH), 7,10 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,0 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,86 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,1 Hz, J_{α,α'} = 9,6 Hz, H_α), 3,72 (t, 2H, J_{δ,γ} = 7,2 Hz, H_δ), 3,60 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,1 Hz, J_{α,α'} = 9,6 Hz, H_α), 1,70 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,58 (m, 2H, H_β ou H_γ), *sucré*: 6,10 (dt, 1H, J_{3',4'} = 1,4 Hz, J_{3',2'} = 5;8 Hz, H_{3'}), 5,89 (dt, 1H, J_{2',1'} = 1,4 Hz, J_{2',3'} = 5,8 Hz, H_{2'}), 5,73 (d é, 1H, J_{1',2'} = 1,4 Hz, H_{1'}), 4,94 (m, 1H, H_{4'}), 4,77 (dd, 1H, J_{5',4'} = 2,8 Hz, J_{5',5''} = 11,8 Hz, H_{5'}), 3,57 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,4 Hz, J_{5',5''} = 11,8 Hz, H_{5'}).

1-(3-(2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D-glycéropentosyloxy)propyl)-thymine (46b)



Le composé **46b** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **46a**, à partir de 40 mg du produit **45b** (0,102 mmol) et de 1 mL d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N). Après évaporation et purification, le produit **46b** est obtenu avec un rendement de 90% (26 mg).

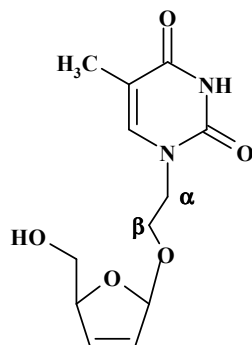
$[\alpha]_D^{22} = -41,61$ (c 0,12 ; CH₂Cl₂)

R_f = 0,49 (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3426 (OH), 3190 (NH), 3026 (CH ar.), 2832-2951 (CH alkyles), 1684 (C=O Thym), 1604 (C=C), 1270 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 9,00 (s, 1H, NH), 7,07 (d é, 1H, J_{6,CH3} = 0,9 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 0,9 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,68-3,84 (m, 3H, H_α et H_γ), 3,72 (t, 2H, J_{δ,γ} = 7,2 Hz, H_δ), 3,58 (dt, 1H, J_{α,β} = 5,7 Hz, J_{α,α} = 10,4 Hz, H_α), 1,89 (m, 2H, H_β), *sucré*: 6,13 (dt, 1H, J_{3',4'} = 1,4 Hz, J_{3',2'} = 6,0 Hz, H_{3'}), 5,89 (ddd, 1H, J_{2',1'} = 0,7 Hz, J_{2',4'} = 1,4 Hz, J_{2',3'} = 6,0 Hz, H_{2'}), 5,74 (d é, 1H, J_{1',2'} = 0,7 Hz, H_{1'}), 4,93 (m, 1H, H_{4'}), 4,79 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,2 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H_{5'}), 3,61 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,0 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H_{5'}).

1-(2-(2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-β-D-glycéropentosyloxy)éthyl)-thymine (46c)



Le composé **46c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **46a**, à partir de 84 mg du produit **45c** (0,226 mmol) et de 2 mL d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N). Après évaporation et purification, le produit **46c** est obtenu avec un rendement de 74% (45 mg).

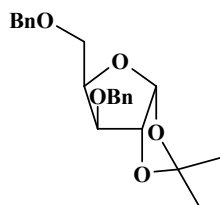
$[\alpha]_D^{22} = +11,98$ (c 0,13 ; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,47$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3425 (OH), 3186 (NH), 3021 (CH ar.), 2830-2949 (CH alkyles), 1682 (C=O Thym), 1606 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 9,05 (s, 1H, NH), 7,08 (d é, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,1$ Hz, H₆), 1,90 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,1$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,68-3,90 (m, 4H, H_α et H_β), *sucre*: 6,12 (dt, 1H, $J_{3',4'} = 1,4$ Hz, $J_{3',2'} = 6,0$ Hz, H_{3'}), 5,84 (ddd, 1H, $J_{2',1'} = 1,0$ Hz, $J_{2',4'} = 1,4$ Hz, $J_{2',3'} = 6,0$ Hz, H_{2'}), 5,76 (d é, 1H, $J_{1',2'} = 1,0$ Hz, H_{1'}), 4,89 (m, 1H, H_{4'}), 3,75 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 3,0$ Hz, $J_{5',5''} = 11,8$ Hz, H_{5'}), 3,56 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 3,1$ Hz, $J_{5',5''} = 11,8$ Hz, H_{5'}).

3,5-di-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (47)



Dans un ballon de 250 mL, on introduit 6 g de 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose (31 mmol) que l'on solubilise, sous atmosphère d'argon, dans 50 mL de DMF anhydre, en présence de 3,15 g d'hydrure de sodium en suspension dans l'huile (2,5 équiv.). Après 45 minutes de réaction à 0°C et sous agitation, 7,7 mL (3 équiv.) de chlorure de benzyle, sont ajoutés au mélange réactionnel et on laisse de nouveau réagir pendant 3 heures. Le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter avec 100 mL d'eau glacée et 30 mL de CHCl₃. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 mL de CHCl₃. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice (20 x 4 cm gradient d'éluant : CHCl₃/EP). On récupère 10,2 g de produit **47** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 83%.

$[\alpha]_D^{20} = -19,00$ (c 1,1 ; CHCl₃)

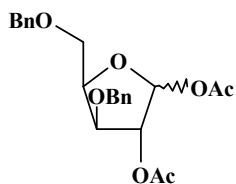
T_f = 30-32°C

R_f = 0,44 (éther éthylique/ éther de pétrole ; 1/1 ; V/V)

IR : 2989 (CH), 1602 (C=C), 1275 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,93 (d, 1H, J_{1,2}=3,8 Hz, H₁), 4,59 (d, 1H, J_{2,1}=3,8 Hz, H₂), 4,40 (dd, 1H, J_{4,3}=3,2 Hz, J_{4,5}=2,8 Hz, H₄), 3,97 (d, 1H, J_{3,4}=3,2 Hz, H₃), 3,75 (m, 2H, H₅), *groupement isopropylidène*: 1,43 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), *groupements benzyle*: 7,10-7,40 (10 H, H aromatiques), 4,66 (d, 1H, J =12,0 Hz, CH-Ph), 4,60 (d, 1H, J =12,0 Hz, CH-Ph), 4,52 (d, 1H, J =11,9 Hz, CH-Ph), 4,50 (d, 1H, J =11,9 Hz, CH-Ph).

1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzyl-D-xylofuranose (49)



2 g (5,4 mmol) du composé **47** sont solubilisés dans 10 mL d'acide acétique à 50% et mélangés à 5g de résine IRN 77 H⁺. L'ensemble est maintenu sous agitation à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 24 heures, la réaction est complète, le mélange est filtré en rinçant la résine à l'eau puis au chloroforme. Le filtrat est évaporé sous pression réduite.

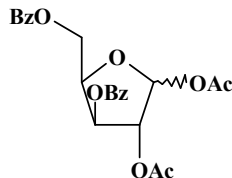
Le brut réactionnel est acétylé dans 3 mL d'anhydride acétique (31,8 mmol) et 3 mL de pyridine. On laisse l'ensemble réagir à température ambiante et sous agiatation jusqu'à disparition du produit de départ. Après 18 heures de réaction, le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter avec 25 mL d'eau et 35 mL de CH₂Cl₂. On récupère la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 35 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice (20 x 4 cm gradient d'éluant : CHCl₃/EP). On récupère 1,5 g du produit **49** sous forme d'un mélange d'anomères (α/β ; 25/75) avec un rendement de 67%, sous forme d'huile.

R_f = 0,73 (AcOEt)

IR : 1752 (C=O ester), 1601 (C=C aromatique), 1464 (C-C), 1272 (éther cyclique).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): anomère β : 6,14 (s é, 1H, H₁), 5,25 (s é, 1H, H₂), 4,47 (m, 1H, H₄), 4,00 (d, 1H, J_{3,4}=5,8 Hz, H₃), 3,67 (dd, 1H, J_{5,4}=5,6 Hz, J_{5,5}=10,2 Hz, H₅), 3,73 (m, 1H, H₅), anomère α : 6,42 (d, 1H, J_{1,2}=4,6 Hz, H₁), 5,30 (dd, 1H, J_{2,1}=4,6 Hz, J_{2,3}=5,8 Hz, H₂), 4,47 (m, 1H, H₄), 4,24 (dd, 1H, J_{3,4}=4,7 Hz, J_{3,2}=5,8 Hz, H₃), 3,80 (dd, 1H, J_{5,4}=5,6 Hz, J_{5,5}=10,4 Hz, H₅), 3,73 (m, 1H, H₅), groupement acétyl: 2,05 (s, 6H, CH₃) groupement benzyle: 7,10-7,40 (10 H, H aromatiques), 4,77 (d, 2H, J =12,1 Hz, CH-Ph), 4,65 (d, 2H, J =12,1 Hz, CH-Ph).

1,2-di-O-acétyl-3,5-di-O-benzoyl-D-xylofuranose (54)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 800 mg de 1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (4,21 mmol) que l'on solubilise, sous atmosphère d'argon, dans 20 mL de pyridine anhydre, en présence de 1,03 g de DMAP (2 équiv.) et 3,35 mL de chlorure de benzoyle (7 équiv.). Après 12 heures sous agitation, le mélange réactionnel est azéotropé au toluène et le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter avec une solution saturée de NaHCO₃ et 30 mL de CHCl₃. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 mL de CHCl₃. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé, le brut réactionnel est utilisé tel quel pour la réaction de coupure du groupement isopropylidène.

Le brut de la réaction précédente est ensuite solubilisé dans 40 mL d'une solution d'acide trifluoroacétique à 60%. La réaction suivie par CCM (éther de pétrole/ AcOEt) montre que la réaction est quantitative au bout de 2 heures 30. Le mélange est évaporé à sec et utilisé tel quel pour la réaction d'acétylation.

Dans le réacteur du micro-onde, on introduit le brut précédent avec 379 mg d'acétate de sodium (1,1 équiv.) est 1,58 mL d'anhydride acétique. Le mélange est activé à une puissance de 16% (P = 48 W) pendant 6 minutes. Le contenu du réacteur est placé dans une ampoule à décanter avec une solution saturée de NaHCO₃ et 30 mL de CHCl₃. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 mL de CHCl₃. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé, et purifié sur colonne de silice (25 x 4 cm gradient d'éluant : AcOEt/EP). On récupère 1,06 g du produit **54** sous forme d'un mélange d'anomères de rapport (α/β ; 2/8) avec un rendement sur les 3 étapes de 57%.

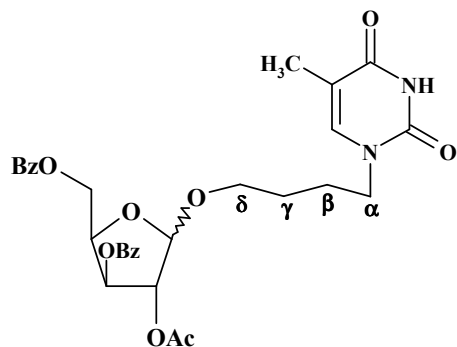
Rf = 0,58 (AcOEt/EP ; 1/2 ; V/V)

IR : 1745 (C=O ester), 1598 (C=C), 1275 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): anomère β : 6,24 (s é, 1H, H₁), 5,72 (dd, 1H, J_{3,2}=1,4 Hz, J_{3,4}=5,6 Hz, H₃), 5,42 (d, 1H, J_{2,3}=1,4 Hz, H₂), 4,92 (q, 1H, J=5,6 Hz, H₄), 4,63 (dd, 1H, J_{5a,4}=5,6 Hz, J_{5a,5b}=12,2 Hz, H_{5a}), 4,60 (dd, 1H, J_{5b,4}=5,6 Hz, J_{5b,5a}=12,2 Hz, H_{5b}); anomère α : 6,54 (d, 1H, J_{1,2}=4,6 Hz, H₁), 5,89 (t, 1H, J=6,4 Hz, H₃), 5,59 (dd, 1H, J_{2,1}=4,6 Hz, J_{2,3}=6,4 Hz, H₂), 4,89 (dt, 1H, J_{4,3}=6,4 Hz, J_{4,5}=4,6 Hz, H₄), 4,53 (dd, 1H, J_{5a,4}=4,6 Hz, J_{5a,5b}=12,2 Hz, H_{5a}), 4,47 (dd,

1H, $J_{5b,4}=4,6$ Hz, $J_{5b,5a}=12,2$ Hz, H_{5b}), *groupements acétyle* : 2,16 (s, 3H, CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃), *groupements benzoyles*: 7,42-8,00 (10 H, H aromatiques).

1-(4-(2'-O-acétyl-3',5'-di-O-benzoyl-D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (55a)



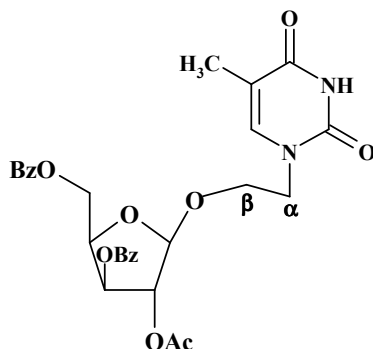
Dans un ballon de 50 mL, on introduit 696 mg du composé **54** (1,57 mmol) et 476 mg de 1-(4-hydroxybutyl)-thymine **38a** (1,5 équiv.). Le système est placé sous atmosphère d'argon et mis en suspension dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Sous agitation, on ajoute 0,367 mL de tétrachlorure d'étain (2 équiv.) et la réaction est suivie par CCM à température ambiante. Au bout de 4 heures, la réaction n'évolue plus. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de NaHCO₃. Les composés organiques sont extraits par addition de CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur plaques préparatives (éluant CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5). Le composé **55a** est obtenu avec un rendement de 35% (318 mg) sous forme d'un mélange d'anomères de rapport (β/α ; 1). Les deux isomères n'ont pu être séparés (mousse blanche).

R_f = 0,48 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3199 (NH), 2929 (CH alkyles), 1721 (C=O), 1683 (C=O Thym), 1452 (C-C), 1275 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,49 (s, 1H, NH), 8,43 (s, 1H, NH), 7,01 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,0 Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,0 Hz, C-CH₃), 6,92 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,0 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,79-3,79 (m, 2H, H_α), 3,66-3,74 (m, 4H, H_α et H_δ), 3,46-3,55 (m, 2H, H_α), 1,71-1,80 (m, 4H, H_β ou H_γ), 1,67-1,60 (m, 4H, H_β ou H_γ), *anomère β* ; *sucre*: 5,63 (dd, 1H, J_{3',2'}=1,7 Hz, J_{3',4'}=6,0 Hz, H_{3'}), 5,29 (d, 1H, J_{2',3'}=1,7 Hz, H_{2'}), 5,06 (s é, 1H, H_{1'}), 4,89 (q, 1H, J=6,0 Hz, H_{4'}), 4,50 (dd, 1H, J_{5',4'}=6,0 Hz, J_{5',5''}=12,4 Hz, H₅), 4,48 (dd, 1H, J=6,0 Hz, J=12,4 Hz, H_{5'}), *anomère α* ; *sucre*: 5,89 (t, 1H, J=6,3 Hz, H_{3'}), 5,36 (d, 1H, J_{1',2'}=4,6 Hz, H_{1'}), 5,21 (d, 1H, J_{2',1'}=4,6 Hz, J_{2',3'}=6,3 Hz, H_{2'}), 4,73 (dt, 1H, J_{4',3'}=6,3 Hz, J_{4',5'}=5,5 Hz, H_{4'}), 4,62 (dd, 1H, J_{5',4'}=5,5 Hz, J_{5',5''}=11,5 Hz, H₅), 4,55 (dd, 1H, J=5,5 Hz, J=11,5 Hz, H_{5'}), *groupements benzoyles*: 7,95-8,00 (m, 8H), 7,51-7,57 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 8H), *groupements acétyle*: 2,14 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃).

1-(4-(2'-O-acétyl-3',5'-di-O-benzoyl-β-D-xylofuranosyloxy)éthyl)-thymine (55c)



Le composé **55c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **55a**, à partir 387 mg du produit **54** (0,876 mmol) et de 223 mg soit 1,5 équivalents de 1-(3-hydroxypropyl)-thymine **38b** (1,313 mmol) et solubilisés dans l'acétonitrile, en présence de 0,1 mL de SnCl₄. Les anomères β et α ont été isolés et sont obtenus respectivement avec des rendements de 35% (170 mg) et 16% (78mg).

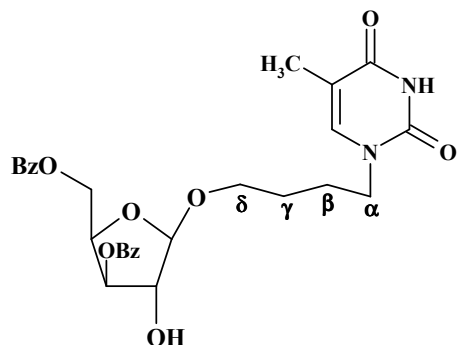
$[\alpha]_D^{22} = +41,72$ (c 0,65 ; CH₂Cl₂)

R_f = 0,44 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3199 (NH), 2946(CH), 1722 (C=O), 1673 (C=O Thym), 1269 (C-O-C).

RMN H¹ (CDCl₃ ;δ) : *thymine* : 8,46 (s, 1H, N-H), 6,94(s, 1H, H₆), 1,72 (s, 3H, CH₃) *sucre* : 5,65 (dd, 1H, J_{3',2'}=2,2 Hz, J_{3',4'}=6,0 Hz, H_{3'}), 5,31 (d, 1H, J_{2',3'}=2,2 Hz, H_{2'}), 5,04 (s é, 1H, H_{1'}), 4,87 (q, 1H, J=6,0 Hz, H_{4'}), 4,62 (dd, 1H, J_{5',4'}=6,0 Hz, J_{5',5'a}=11,8 Hz, H_{5'a}), 4,57(dd, 1H, J_{5'b,4'}=6,0 Hz, J_{5'b,5'a}=11,8 Hz, H_{5'b}), *chaîne alkyle*: 4,00 (m, 2H), 3,73(m, 2H), *groupements benzoyles* : 7,99 (dd, 4H, J=1,7 Hz J=6,7 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,42 (dt, 4H, J=7,8 Hz J=7,0 Hz), *groupement acétyle* : 2,13(s, 3H, CH₃).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-β-D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (56a)



Dans le ballon contenant les 116 mg du composé **55a** (0,2 mmol), on ajoute 4 mL de MeOH puis 1,5 éq de NH₃, MeOH à 7 M (soit 0,043 mL). Après 6 heures de réaction, le mélange réactionnel est évaporé à sec dans un bain de glace. Le brut est alors purifié sur plaques de silice préparatives (éluant : CH₂Cl₂ / EtOH : 9/1). Nous obtenons les produits désirés sous forme d'huile avec un rendement de 18% pour l'anomère α (19 mg) et de 45% pour l'anomère β (48mg).

Rf = 0,58 (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3410 (OH), 3018 (CH ar.), 2946 (CH alkyles), 1718 (C=O), 1675 (C=O Thym), 1448 (C-C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,99 (s, 1H, NH), 6,88 (d, 1H, J_{6,CH3}=0,8 Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, J_{CH3,6}=0,8 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,85 (dt, 1H, J_{α,β}=5,6 Hz, J_{α,α}=9,6 Hz, H_α), 3,65 (m, 2H, H_δ), 3,50 (dt, 1H, J_{α,β}=6,1 Hz, J_{α,α}=9,6 Hz, H_α), 1,73 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,61 (m, 2H, H_β ou H_γ) ; *sucres*: 5,42 (dd, 1H, J_{3',2'}=2,6 Hz, J_{3',4'}=6,0 Hz, H_{3'}), 5,07 (d, 1H, J_{1',2'}=1,0 Hz, H_{1'}), 4,88 (q, 1H, J=6,0 Hz, H_{4'}), 4,63 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=6,0 Hz, J_{5'a,5'b}= 12,0 Hz, H_{5'a}), 4,62 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=6,0 Hz, J_{5'b,4'}=12,0 Hz, H_{5'b}), 4,44 (s é, 1H, H_{2'}), *groupements benzoyles* : 7,98-8,02 (m, 4H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-α-D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (57a)

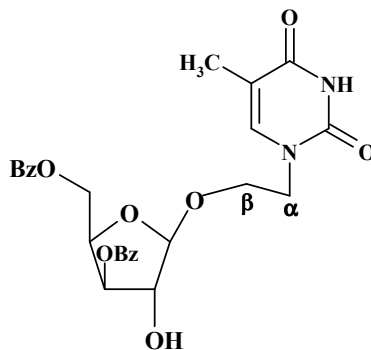
Rf = 0,63 (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3435 (OH), 3032 (CH ar.), 2952 (CH alkyles), 1722 (C=O), 1682 (C=O Thym), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,54 (s, 1H, NH), 6,99 (d, 1H, J_{6,CH3}=1,1 Hz, H₆), 1,92 (d, 3H, J_{CH3,6}=1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,92 (dt, 1H, J_{α,β}=6,1 Hz, J_{α,α}=9,8 Hz, H_α), 3,69-3,80 (m, 2H, H_δ), 3,22 (dt, 1H, J_{α,β}=6,2 Hz, J_{α,α}=9,8 Hz, H_α), 1,68-1,73 (m, 2H, H_β), 1,77-1,83 (m,

2H, H γ) ; *sucres*: 5,58 (dd, 1H, J $_{3',2'}$ =5,6 Hz, J $_{3',4'}$ =6,1 Hz, H $_{3'}$), 5,17 (d, 1H, J $_{1',2'}$ =4,6 Hz, H $_{1'}$), 4,75 (dt, 1H, J $_{4',5'}$ =5,1 Hz, J $_{4',3'}$ =6,1 Hz, H $_{4'}$), 4,54 (dd, 1H, J $_{5',4'}$ =5,1 Hz, J $_{5',a,5'b}$ = 12,0 Hz, H $_{5'a}$), 4,47 (dd, 1H, J $_{5',b,4'}$ =5,1 Hz, J $_{5',b,5'a}$ =12,0 Hz, H $_{5'b}$), 4,46 (m, 1H, H $_{2'}$), *groupements benzoyles* : 7,26 -8,02 (m, 10H).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl- β -D-xylofuranosyloxy)éthyl)-thymine (56c)



Le composé **56c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **56a**, à partir de 310 mg du produit **55c** (0,561 mmol) solubilisé dans 5 mL de MeOH et mis en présence de 0,059 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (1,5 équiv.). Le composé **56c** est obtenu avec un rendement de 63% (180 mg).

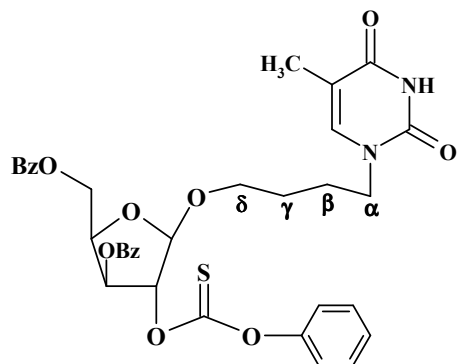
$[\alpha]_D^{22} = +31,27$ (c 1,75 ; CH $_2$ Cl $_2$)

R $_f$ = 0,56 (CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3440 (OH), 3012 (CH ar.), 2944 (CH alkyles), 1722 (C=O), 1689 (C=O Thym), 1273 (C-O-C).

RMN H 1 (CDCl $_3$; δ), *thymine*: 9,15 (s, 1H, NH), 6,84 (d, 1H, J $_{6,CH_3}$ =1,0 Hz, H $_6$), 1,66 (d, 3H, J $_{CH_3,6}$ =1,0 Hz, C-CH $_3$) ; *chaîne alkyle* : 4,10 (ddd, 1H, J $_{\alpha,\beta}$ =3,4 Hz, J $_{\alpha,\beta}$ =5,5 Hz, J $_{\alpha,\alpha'}$ =14,3 Hz, H $_{\alpha}$) , 3,96 (ddd, 1H, J $_{\beta,\alpha}$ =3,6 Hz, J $_{\beta,\alpha}$ =5,5 Hz, J $_{\beta,\beta'}$ =10,4 Hz, H $_{\beta}$) , 3,77 (ddd, 1H, J $_{\beta',\alpha}$ =3,4 Hz, J $_{\beta',\alpha}$ =7,5 Hz, J $_{\beta',\beta}$ =10,4 Hz, H $_{\beta'}$) , 3,61 (ddd, 1H, J $_{\alpha',\beta}$ =3,6 Hz, J $_{\alpha',\beta}$ =7,5 Hz, J $_{\alpha',\alpha}$ =14,3 Hz, H $_{\alpha'}$) ; *sucres*: 5,40 (dd, 1H, J $_{3',2'}$ =2,6 Hz, J $_{3',4'}$ =6,0 Hz, H $_{3'}$), 5,07 (d, 1H, J $_{1',2'}$ =1,3 Hz, H $_{1'}$), 4,88 (q, 1H, J=5,9 Hz, H $_{4'}$), 4,64 (dd, 1H, J $_{5',a,4'}$ =5,9 Hz, J $_{5',b,5'a}$ = 12,0 Hz, H $_{5'a}$), 4,62 (dd, 1H, J $_{5',b,4'}$ =5,9 Hz, J $_{5',b,5'a}$ =12,0 Hz, H $_{5'b}$), 4,36 (dd, 1H, J $_{2',1'}$ =1,3 Hz, J $_{2',3'}$ = 2,6 Hz, H $_{2'}$) ; *groupements benzoyles* : 8,01 (dd, 4H, J=1,7 Hz J=6,7 Hz) , 7,56 (m, 2H) , 7,42 (dt, 4H, J=7,8 Hz, J=9,0 Hz).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-thiophénylcarbonyl- β -D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (58a)



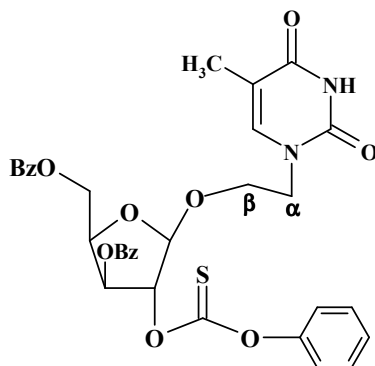
Dans un ballon de 50 mL, on introduit 54 mg du composé **56a** (0,1 mmol) que l'on solubilise sous argon dans 2 mL d'acétonitrile anhydre en présence de 1,2 équivalents de chlorure de thiophénylcarbonate soit 0,015 mL et 2 équivalents de DMAP (25 mg). Le mélange est placé sous argon et agité pendant 5 heures. La réaction est arrêtée par une évaporation à sec. Le brut est solubilisé dans 30 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec 3x10 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le brut est purifié sur plaques préparatives (éluant : CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5). Le composé **58a** est récupéré sous forme d'huile avec un rendement de 63% (42 mg).

R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3130 (NH), 3066 (CH), 1721 (C=O benzoyle), 1687 (C=O Thym), 1600 (C=C), 1268 (C-O-C), 1026 (C=S).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,36 (s, 1H, NH), 6,92 (s é, 1H, H₆), 1,84 (d, 3H, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,88 (dt, 1H, J _{α,β} =6,0 Hz, J _{α,α'} =9,8 Hz, H _{α}), 3,68 (t, 2H, J _{δ,γ} =7,3 Hz, H _{δ}), 3,57 (dt, 1H, J _{α,β} =6,4 Hz, J _{α,α'} =9,8 Hz, H _{α'}), 1,78 (quin, 2H, J _{γ,δ} =7,3 Hz, H _{γ}), 1,68 (m, 2H, H _{β}) ; *sucres*: 5,90 (d é, 1H, J_{2',3'}=5,9 Hz, H_{2'}), 5,70 (s é, 1H, H_{1'}), 4,98 (t, 1H, J=6,1 Hz, H_{3'}), 4,67 (dd, 1H, J_{5'a,4'}=6,7 Hz, J_{5'a,5'b}= 11,5 Hz, H_{5'a}), 4,57 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=5,8 Hz, J_{5'b,4'}=11,5 Hz, H_{5'b}), 3,72 (m, 1H, H_{4'}), *groupements aromatiques* : 7,97-8,02 (dd, 4H, J=8,02 Hz, J=11,8 Hz), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 6H), 7,31 (t, 1H, J=7,5), 7,13 (dé, 2H, J=8,1).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-thiophénylcarbonyl-β-D-xylofuranosyloxy)éthyl)-thymine (58c)



Le composé **58c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **58a**, à partir de 270 mg du produit **56c** (0,529 mmol), 129 mg de 4-diméthylaminopyridine et 0,09 mL de chlorure de phénylthionocarbonate solubilisés dans 11 mL d'acétonitrile. Après purification, le composé **58c** est obtenu avec un rendement de 62% (210 mg) sous forme d'huile.

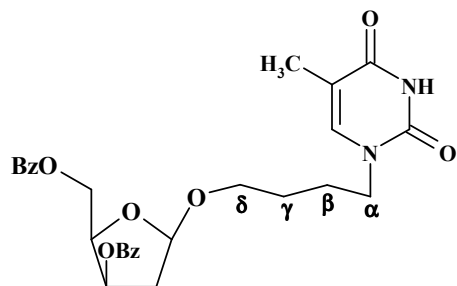
$[\alpha]_D^{24} = +46,16$ (c 2,0 ; CH₂Cl₂)

$R_f = 0,55$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3150 (NH), 3062 (CH), 1720 (C=O benzoyle), 1685 (C=O Thym), 1266 (C-O-C), 1025 (C=S).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,36 (s, 1H, NH), 6,90 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,0$ Hz, H₆), 1,71 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,0$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 4,09 (m, 2H, H_α), 3,77 (ddd, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 5,0$ Hz, $J_{\beta,\alpha} = 10,1$ Hz, $J_{\beta,\beta} = 12,7$ Hz, H_β), 3,69 (ddd, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 4,8$ Hz, $J_{\beta,\alpha} = 10,3$ Hz, $J_{\beta,\beta} = 12,7$ Hz, H_β), 1,78 (quin, 2H, $J_{\gamma,\delta} = 7,3$ Hz, H_γ), 1,68 (m, 2H, H_β) ; *sucres*: 5,89 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 1,9$ Hz, $J_{2',3'} = 6,1$ Hz, H_{2'}), 5,83 (d, 1H, $J_{1',2'} = 1,9$ Hz, H_{1'}), 4,98 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz, H_{3'}), 4,65 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 5,1$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 11,7$ Hz, H_{5'a}), 4,57 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 6,4$ Hz, $J_{5'b,4'} = 11,7$ Hz, H_{5'b}), 4,09 (m, 1H, H_{4'}), *groupements aromatiques* : 7,97-8,02 (m, 4H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 6H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 2H).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-2'-désoxy-β-D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (59a)



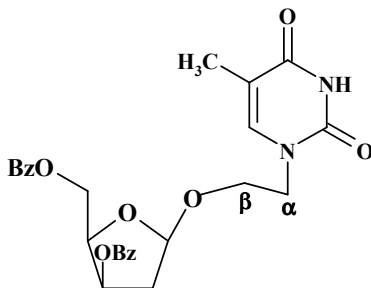
Dans un ballon de 25 mL, on introduit 70 mg du composé **58a** (0,104 mmol) que l'on solubilise sous argon dans 2,5 mL de toluène anhydre en présence de 0,5 équivalent d'AIBN soit 8,5 mg et 0,09 mL de tributylétain (3 équiv.). Le mélange est placé à 110°C pendant 3 heures. La réaction est arrêtée par une évaporation à sec. Le brut est purifié sur plaques préparatives (éluant : AcOEt). Le composé **59a** est récupéré sous forme d'huile avec un rendement de 62% (34 mg).

Rf = 0,52 (AcOEt)

IR: 2948 (CH), 1720 (C=O), 1671 (C=O Thym), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,73 (s, 1H, NH), 6,91 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,0 Hz, H₆), 1,84 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,0 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,83 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,2 Hz, J_{α,α} = 9,6 Hz, H_α), 3,70 (dt, 1H, J_{δ,γ} = 7,2 Hz, J_{δ,δ} = 13,7 Hz, H_δ), 3,65 (dt, 1H, J_{δ,γ} = 7,3 Hz, J_{δ,δ} = 13,7 Hz, H_δ), 3,47 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,0 Hz, J_{α,α} = 9,6 Hz, H_α), 1,71-1,79 (m, 2H, H_γ), 1,59-1,65 (m, 2H, H_β) ; *sucres*: 5,73 (ddd, 1H, J_{3',2'b} = 2,0 Hz, J_{3',2'a} = 5,4 Hz, J_{3',4'} = 7,2 Hz, H_{3'}), 5,23 (dd, 1H, J_{1',2'b} = 1,0 Hz, J_{1',2'a} = 5,4 Hz, H_{1'}), 4,67 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 6,7 Hz, J_{5'a,5'b} = 12,6 Hz, H_{5'a}), 4,66 (m, 1H, H_{4'}), 4,61 (m, 1H, H_{5'b}), 2,52 (ddd, 1H, J_{2'a,1'} = 5,4 Hz, J_{2'a,3'} = 6,8 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,6 Hz, H_{2'a}), 2,29 (dt, 1H, J_{2'b,1'} = 1,0 Hz, J_{2'b,2'a} = 14,6 Hz, H_{2'b}), *groupements benzoyles* : 7,97-8,00 (m, 4H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 4H).

1-(4-(3',5'-di-O-benzoyl-2'-désoxy-β-D-xylofuranosyloxy)éthyl)-thymine (59c)



Le composé **59c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **59a**, à partir de 200 mg du produit **58c** (0,312 mmol) solubilisé dans 8 mL de toluène et mis en présence 41 mg d'AIBN et 0,250 mL de tributylétain. Le composé **59c** est obtenu après 3 heures de réaction à reflux avec un rendement de 75% (117 mg).

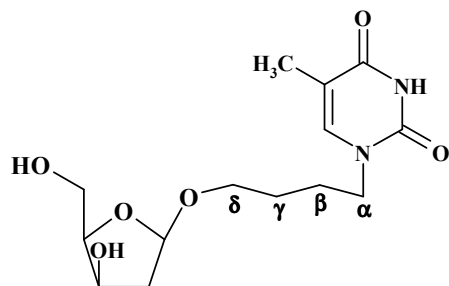
$[\alpha]_D^{22} = +21,49$ (c 1,1 ; CH₂Cl₂)

R_f = 0,50 (AcOEt)

IR: 2949 (CH), 1718 (C=O), 1685 (C=O Thym), 1269 (C-O-C).

RMN H¹ (CDCl₃ ;δ), *thymine*: 8,60 (s, 1H, NH), 6,87 (s é, 1H, H₆), 1,63 (s é, 3H, C-CH₃) ; *chaîne alkyle* : 4,11 (m, 1H, H_α) , 3,96 (m, 1H, H_β), 3,68 (ddd, 1H, J_{β',α'}=3,0 Hz, J_{β',α'}=8,5 Hz, J_{β',β}=14,9 Hz, H_{β'}), 3,66 (ddd, 1H, J_{α',β'}=1,8 Hz, J_{α',β'}=8,7 Hz, J_{α',α'}=14,9 Hz, H_{α'}) ; *sucre*: 5,69 (ddd, 1H, J_{3',2'b}=2,0 Hz, J_{3',2'a}=5,0 Hz, J_{3',4'}=6,7 Hz, H_{3'}), 5,20 (d é, 1H, J_{1',2'}=5,0 Hz, H_{1'}), 4,70 (dd, 1H, J_{5'a,4'}= 4,2 Hz, J_{5'a,5'b}= 10,2 Hz, H_{5'a}), 4,64 (dt, 1H, J_{4',5'a}=4,2 Hz, J=6,7 Hz, H_{4'}), 4,59 (dd, 1H, J_{5'b,4'}=6,7 Hz, J_{5'b,5'a}=10,2 Hz, H_{5'b}), 2,55 (dt, 1H, J=5,0 Hz, J_{2'a,2'b}=14,7 Hz, H_{2'a}), 2,26 (d é, 1H, J_{2'b,2'a}=14,7 Hz, H_{2'b}) ; *groupements benzoyles* : 8,02 (t é, 4H, J=7,5 Hz) , 7,53-7,61 (m, 2H) , 7,45 (t, 2H, J=7,7 Hz), 7,41 (t, 2H, J=7,7 Hz).

1-(4-(2'-désoxy-β-D-xylofuranosyloxy)butyl)-thymine (60a)



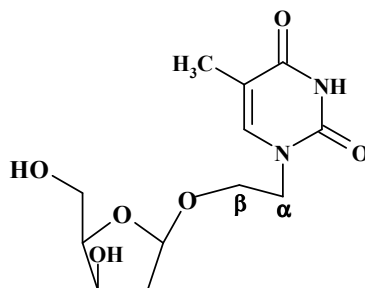
On introduit dans un ballon 15 mg du composé **59a** (0,028 mmol) que l'on solubilise dans un solvant mixte 1 mL : méthanol/CH₂Cl₂. On ajoute 0,8 mL (200 équiv.) d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7 N). Le mélange est placée à température ambiante sous agitation magnétique et suivie par CCM. Après 4 jours de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/EtOH ; 9/1). 7 mg (78%) du composé **60a** pur sont ainsi obtenus sous la forme d'une huile.

R_f = 0,55 (CH₂Cl₂/EtOH ; 7/3 ; V/V)

IR: 3450 (OH), 2949 (CH alkyles), 1685 (C=O Thym), 1245 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 9,03 (s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, J_{6,CH3}=0,9 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6}=0,9 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,81 (dt, 1H, J_{α,β}=6,2 Hz, J_{α,α}=9,7 Hz, H_α), 3,72 (t é, 2H, J_{δ,γ}=7,0 Hz, H_δ), 3,43 (dt, 1H, J_{α,β}=6,2 Hz, J_{α,α}=9,7 Hz, H_α), 1,78 (dq, 1H, J=7,0 Hz, J_{γ,γ}=14,0 Hz, H_γ), 1,73 (dq, 1H, J=7,0 Hz, J_{γ,γ}=14,0 Hz, H_γ), 1,63 (m, 2H, H_β) ; *sucres*: 5,16 (d é, 1H, J_{1',2'}=5,0 Hz, H_{1'}), 4,40 (m, 1H, H_{3'}), 4,10 (q, 1H, J=5,2 Hz, H_{4'}), 3,89 (m, 2H, H_{5'}), 2,20 (dt, 1H, J=5,0 Hz, J_{2'a,2'b}=14,0 Hz, H_{2'a}), 2,12 (d é, 1H, J_{2'b,2'a}=14,0 Hz, H_{2'b}).

1-(4-(2'-désoxy-β-D-xylofuranosyloxy)éthyl)-thymine (60c)



Le composé **60c** a été synthétisé en suivant le même protocole que celui utilisé pour le composé **60a**, à partir de 110 mg du produit **59c** (0,222 mmol) et de 6,3 mL d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N). Après évaporation et purification, le produit **60c** est obtenu avec un rendement de 70% (45 mg).

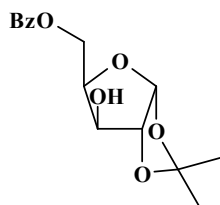
$[\alpha]_D^{22} = -12,32$ (c 0,45 ; CH₂Cl₂)

R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/EtOH ; 7/3 ; V/V)

IR: 3442 (OH), 2946 (CH alkyles), 1681 (C=O Thym), 1249 (C-O-C).

RMN H¹ (CD₃OD ; δ), *thymine*: 7,50 (d é, 1H, J_{6,CH3} = 1,0 Hz, H₆), 1,63 (d é, 3H, J_{CH3,6} = 1,0 Hz, C-CH₃) ; *chaîne alkyle* : 4,11 (m, 1H, H_α) , 3,96 (m, 1H, H_β), 3,68 (ddd, 1H, J_{β',α} = 3,0 Hz, J_{β',α'} = 8,5 Hz, J_{β',β} = 14,9 Hz, H_{β'}), 3,66 (ddd, 1H, J_{α',β} = 1,8 Hz, J_{α',β'} = 8,7 Hz, J_{α',α'} = 14,9 Hz, H_{α'}) ; *sucres*: 5,12 (d é, 1H, J_{1',2'} = 5,2 Hz, H_{1'}), 4,33 (ddd, 1H, J_{3',2'b} = 1,2 Hz, J_{3',2'a} = 5,7 Hz, J_{3',4'} = 5,8 Hz, H_{3'}), 3,79 (dd, 1H, J_{5'a,4'} = 4,8 Hz, J_{5'a,5'b} = 11,3 Hz, H_{5'a}), 3,70 (m, 1H, H_{4'}), 3,66 (dd, 1H, J_{5'b,4'} = 4,6 Hz, J_{5'b,5'a} = 11,3 Hz, H_{5'b}), 2,23 (dt, 1H, J = 5,7 Hz, J_{2'a,2'b} = 14,1 Hz, H_{2'a}), 1,98 (d é, 1H, J_{2'b,2'a} = 14,1 Hz, H_{2'b}).

5-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (**63**)



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 g de 1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (5,26 mmol) que l'on solubilise, sous atmosphère d'argon, dans 10 mL d'un mélange de solvant anhydre : toluène/pyridine (4/1). Sous agitation, à 0,644 mL (1,1 équiv.) de chlorure de benzoyle, solubilisés dans 1 mL de toluène, sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel pendant 2h30. Après 12 heures sous agitation, le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter avec 15 mL d'eau et 30 mL de CHCl_3 . La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 30 mL de CHCl_3 . La phase organique est alors lavée avec 20 mL d'eau puis séchée sur MgSO_4 . Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice (25 x 4 cm gradient d'éluant : CHCl_3/EP). On récupère 1,283 g sous forme d'huile translucide avec un rendement de 83%.

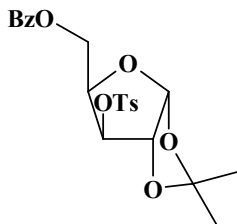
$[\alpha]_D^{22} = + 8,49$ (c 2,15 ; CHCl_3)

$R_f = 0,53$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$; 94/6 ; V/V)

IR : 3479 (OH), 2987 (CH), 1698 (C=O), 1602 (C=C), 1275 (C-O-C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,96 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6$ Hz, H_1), 4,79 (dd, 1H, $J_{5a,4}=9,3$ Hz, $J_{5a,5b}=12,9$ Hz, H_{5a}), 4,59 (d, 1H, $J_{2,1}=3,6$ Hz, H_2), 4,40 (dd, 1H, $J_{5b,4}=4,9$ Hz, $J_{5b,5a}=12,9$ Hz, H_{5b}), 4,37 (m, 1H, H_4), 4,18 (dd, 1H, $J_{3,4}=2,9$ Hz, H_3), *groupement isopropylidène*: 1,50 (s, 3H, CH_3), 1,32 (s, 3H, CH_3), *groupement benzoyle*: 8,05 (dd, 2H, $J=1,0$ Hz, $J=7,9$ Hz), 7,59 (tt, 1H, $J=1,0$ Hz, $J=7,5$ Hz), 7,45 (t é, 2H, $J=7,9$ Hz).

5-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-paratoluènesulfonyl- α -D-xylofuranose (64)



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 2,228 g du composé **63** (7,578 mmol) et 3,590 g de chlorure de tosyloxy (2,5 équiv.) que l'on solubilise, sous atmosphère d'argon, dans 15 mL de pyridine anhydre. Le mélange est placé toute la nuit sous agitation à 50°C. Après 15 heures de réaction, le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter avec une solution saturée de NaHCO₃ et 30 mL de CH₂Cl₂. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice (32 x 4 cm gradient d'éluant : AcOEt/EP). On récupère 3,846 g de produit **64** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 74%.

$[\alpha]_D^{22} = -68,17$ (c 0,8 ; CHCl₃)

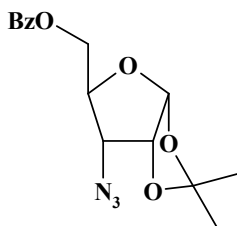
T_f = 94-96°C

R_f = 0,43 (CHCl₃/EP ; 9/1 ; V/V)

IR : 2989 (CH), 1724 (C=O ester), 1599 (C=C), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 5,98 (d, 1H, J_{1,2}=3,7 Hz, H₁), 4,94 (d, 1H, J_{3,4}=2,9 Hz, H₃), 4,82 (d, 1H, J_{2,1}=3,7 Hz, H₂), 4,54 (dd, 1H, J_{4,3}=2,9 Hz, J_{4,5}=6,3 Hz, H₄), 4,40 (dd, 1H, J_{5a,4}=6,3 Hz, J_{5a,5b}=11,4 Hz, H_{5a}), 4,27 (dd, 1H, J_{5b,4}=6,3 Hz, J_{5b,5a}=11,4 Hz, H_{5b}), *groupement isopropylidène*: 1,55 (s, 3H, CH₃), 1,50 (s, 3H, CH₃), *groupement benzoyloxy*: 7,91 (dd, 2H, J=1,0 Hz, J=7,9 Hz), 7,56 (tt, 1H, J=1,0 Hz, J=7,5 Hz), 7,42 (t é, 2H, J=7,9 Hz), *groupement tosylate*: 7,77 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,2 Hz), 2,27 (s, 3H, CH₃).

3-azido-5-O-benzoyl-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranose (65)



1) Préparation de l'azidure de lithium utilisé dans ce protocole.

Dans un erlenmeyer de 250 mL, on dissout en chauffant au bain marie 5,2 g (80 mmol) d'azidure de sodium et 5,64 g (44 mmol, 1,1 équiv.) de sulfate de lithium hydraté dans 28 mL d'eau distillé. On laisse refroidir à température ambiante, puis on ajoute sous agitation 140 mL d'éthanol à 96% provoquant la précipitation du sulfate de sodium formé. On filtre sur büchner puis on évapore à sec. Les cristaux d'azidure de lithium ainsi obtenus sont souillés par de l'azidure de sodium. Cet azidure de sodium est éliminé par ajout de 40 mL d'éthanol à 96% (solubilisation uniquement de l'azidure de lithium). On filtre de nouveau sur büchner et le filtrat est évaporé et séché à l'évaporateur rotatif. On obtient alors l'azidure de lithium sous forme de cristaux avec un rendement de 81% (3,19 g, 65 mmol). Celui-ci est conservé sous vide au dessiccateur jusqu'à son utilisation pour la réaction d'azidation.

2) Dans un bicol de 50 mL, on introduit 1,368 g (1,994 mmol) du composé **64** et 977 mg (10 équiv.) d'azidure de lithium. On ajoute 10 mL de DMF anhydre et on place le système sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon. On chauffe alors à 110°C et on laisse réagir. Au bout de 5 jours, on réalise une partition eau/chloroforme. On extrait au chloroforme (3x30 mL), on lave la phase organique obtenue avec de l'eau, puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de silice (22 x 4 cm gradient d'éluant : CHCl₃/EP). On récupère 324 mg de produit **65**, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 51%.

$[\alpha]_D^{22} = +108,13$ (c 3,0 ; CHCl₃)

$T_f = 79-81^\circ\text{C}$

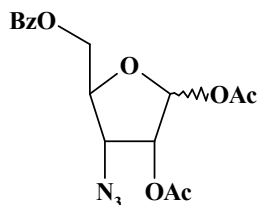
$R_f = 0,52$ (AcOEt/EP ; 1/3 ; V/V)

IR : 2987 (CH), 2107 (N₃), 1727 (C=O ester), 1601 (C=C), 1272 (C-O-C).

Masse (IC) : $m/z = 337$ (MNH₄⁺), $m/z = 320$ (MH⁺) principaux fragments $m/z = 292$ (MH⁺ - N₂), $m/z = 279$ (MNH₄⁺ - C₃H₆O), $m/z = 262$ (MH⁺ - C₃H₆O).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): 5,85 (d, 1H, $J_{1,2}=3,7$ Hz, H_1), 4,79 (d, 1H, $J_{2,1}=4,4$ Hz, H_2), 4,68 (dd, 1H, $J_{5a,4}=3,2$ Hz, $J_{5a,5b}=12,3$ Hz, H_{5a}), 4,48 (dd, 1H, $J_{5b,4}=4,4$ Hz, $J_{5b,5a}=12,3$ Hz, H_{5b}), 4,39 (ddd, 1H, $J_{4,5a}=3,2$ Hz, $J_{4,5b}=4,4$ Hz, $J_{4,3}=9,6$ Hz, H_4), 3,46 (dd, 1H, $J_{3,2}=4,4$ Hz, $J_{3,4}=9,6$ Hz, H_3), *groupement isopropylidène*: 1,61 (s, 3H, CH_3), 1,39 (s, 3H, CH_3), *groupement benzoyle*: 8,05 (dd, 2H, $J=1,3$ Hz, $J=8,4$ Hz), 7,58 (tt, 1H, $J=1,3$ Hz, $J=7,4$ Hz), 7,45 (t é, 2H, $J=7,9$ Hz)

1,2-di-O-acétyl-3-azido-5-O-benzoyl-3-désoxy-D-ribofuranose (68)



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 300 mg (0,940 mmol) du composé **65** que l'on met en présence de 9 mL d'une solution d'acide trifluoroacétique à 60%. Après 2h30 sous agitation le mélange réactionnel est évaporé à sec et utilisé tel quel pour la réaction d'acétylation.

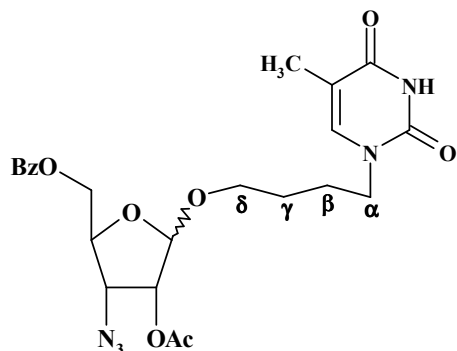
Dans le réacteur du micro-onde, on introduit le brut de la réaction précédente, 1,1 équivalents acétate de sodium (85 mg) et 6 équivalents d'anhydride acétique (0,532 mL). Le mélange est activé pendant 6 minutes à une puissance de 16%. On ajoute au milieu 20 mL de CH₂Cl₂ et le contenu du réacteur est placé dans une ampoule à décanter avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est alors lavée avec 30 mL d'eau puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur plaques de silice préparatives (éluant : AcOEt/EP ; 1/3). On récupère 265 mg de produit **68**, sous forme d'une huile translucide avec un rendement sur les deux étapes de 77,6% d'un mélange d'anomères (β/α ; 85/15).

$R_f = 0,58$ (AcOEt/EP ; 1/2 ; V/V)

IR : 2113 (N₃), 1752 (C=O ester), 1601 (C=C), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): anomère β : 6,16 (s é, 1H, H₁), 5,37 (d, 1H, $J_{2,3}=4,7$ Hz, H₂), 4,67 (dd, 1H, $J_{5a,4}=3,8$ Hz, $J_{5a,5b}=12,2$ Hz, H_{5a}), 4,60 (dd, 1H, $J_{5b,4}=3,8$ Hz, $J_{5b,5a}=12,2$ Hz, H_{5b}), 4,37 (q, 1H, $J=3,8$ Hz, H₄), 4,22 (dd, 1H, $J_{3,2}=4,7$ Hz, $J_{3,4}=3,2$ Hz, H₃), anomère α : 6,46 (d, 1H, $J_{1,2}=4,5$ Hz, H₁), 5,29 (dd, 1H, $J_{2,1}=4,5$ Hz, $J_{2,3}=7,6$ Hz, H₂), 4,54 (dd, 1H, $J_{5a,4}=4,8$ Hz, $J_{5a,5b}=13,1$ Hz, H_{5a}), 4,44-4,48 (m, 2H, H₄ et H_{5a}), 4,47 (dd, 1H, $J_{5b,4}=4,6$ Hz, $J_{5b,5a}=12,2$ Hz, H_{5b}), 4,19 (dd, 1H, $J_{3,4}=3,9$ Hz, $J_{3,2}=7,6$ Hz, H₃), *groupement acétyle* : 2,19 (s, 3H, CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃), *groupement benzoyle*: 8,08 (dd, 2H, $J=1,2$ Hz, $J=7,9$ Hz), 7,59 (tt, 1H, $J=1,2$ Hz, $J=7,9$ Hz), 7,46 (t, 2H, $J=7,9$ Hz).

1-(4-(2'-O-acétyl-3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (**69a**)



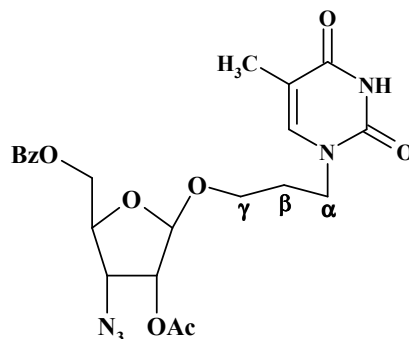
Dans un ballon de 50 mL, on introduit 130 mg du composé **68** (0,358 mmol) et 71 mg de 1-(4-hydroxybutyl)-thymine **38a** (1 équiv.). Le système est placé sous atmosphère d'argon et mis en suspension dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Sous agitation, on ajoute 0,083 mL de tétrachlorure d'étain (2 équiv.) et la réaction est suivie par CCM à température ambiante. Au bout de 2 heures, la réaction n'évolue plus. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de NaHCO₃. Les composés organiques sont extraits avec du CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur plaques de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5). Le composé **69a** est obtenu avec un rendement de 74% (132 mg) sous forme de mousse blanche avec un mélange d'anomères (β/α ; 85/15).

R_f = 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3193 (NH), 2111 (N₃), 2929 (CH alkyles), 1685 (C=O Thym), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,29 (s, 1H, NH), 6,93 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,72 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,4 Hz, J_{α,α} = 9,8 Hz, H_α), 3,62 (t, 2H, J_{δ,γ} = 7,4 Hz, H_δ), 3,39 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,4 Hz, J_{α,α} = 9,8 Hz, H_α), 1,65 (m, 2H, H_β ou H_γ), 1,48 (m, 2H, H_β ou H_γ), *sucre*: 5,25 (d, 1H, J_{2',3'} = 4,6 Hz, H_{2'}), 4,98 (s é, 1H, H_{1'}), 4,60 (dd, 1H, J_{5',4'} = 4,1 Hz, J_{5',5'} = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,42 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,35 (dd, 1H, J_{4',5'} = 4,4 Hz, J_{4',3'} = 8,1 Hz, H_{4'}), 4,16 (dd, 1H, J_{3',2'} = 4,6 Hz, J_{3',4'} = 8,1 Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,07 (dd, 2H, J = 1,3 Hz, J = 8,4 Hz), 7,59 (tt, 1H, J = 1,3 Hz, J = 7,4 Hz), 7,45 (t é, 2H, J = 7,9 Hz), *groupement acétyle*: 1,60 (s, 3H, CH₃).

1-(3-(2'-O-acétyl-3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)propyl)-thymine
(69b)



Le composé **69b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **69a**, à partir de 64 mg de 1-(3-hydroxypropyl)-thymine **38b** (0,349 mmol) et 127 mg soit 1 équivalent de 1,2-di-*O*-acétyl-3-azido-5-*O*-benzoyl-3-désoxy-*D*-ribofuranose solubilisé dans 4,5 mL d'acétonitrile, en présence de 0,080 mL de SnCl₄. Le composé **69b** est obtenu après purification avec un rendement de 72% (122 mg).

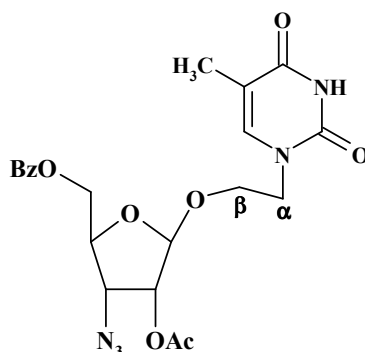
R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3184 (NH), 2929 (CH alkyles), 2109 (N₃), 1682 (C=O Thym), 1282 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,27 (s, 1H, NH), 6,93 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,83 (dt, 1H, J_{α,β} = 5,1 Hz, J_{α,α} = 9,8 Hz, H_α), 3,73 (t, 2H, J_{γ,β} = 7,4 Hz, H_γ), 3,46 (dt, 1H, J_{α,β} = 4,9 Hz, J_{α,α} = 9,8 Hz, H_α), 1,67 (s é, 2H, H_β), *sucres*: 5,24 (d, 1H, J_{2',3'} = 4,6 Hz, H_{2'}), 4,98 (s é, 1H, H_{1'}), 4,60 (dd, 1H, J_{5',4'} = 4,1 Hz, J_{5',5'} = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,41 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 11,8 Hz, H_{5'}), 4,35 (dd, 1H, J_{4',5'} = 4,4 Hz, J_{4',3'} = 8,1 Hz, H_{4'}), 4,16 (dd, 1H, J_{3',2'} = 4,6 Hz, J_{3',4'} = 8,1 Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,07 (dd, 2H, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz), 7,59 (tt, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,4 Hz), 7,46 (t é, 2H, J = 7,8 Hz), *groupement acétyle*: 1,60 (s, 3H, CH₃).

1-(2-(2'-O-acétyl-3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)éthyl)-thymine

(69c)



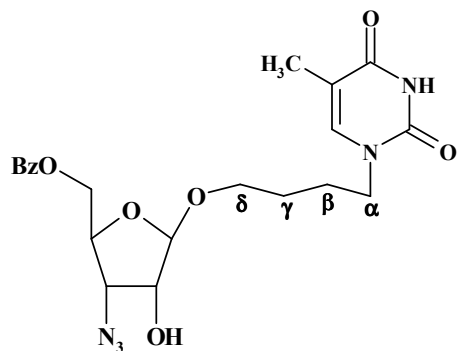
Le composé **69c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **69a**, à partir de 80 mg de 1-(3-hydroxyéthyl)-thymine **38c** (0,468 mmol) et 170 mg soit 1 équivalent de 1,2-di-*O*-acétyl-3-azido-5-*O*-benzoyl-3-désoxy-D-ribofuranose solubilisés dans 5 mL d'acétonitrile, en présence de 0,105 mL de SnCl₄. Le composé **69c** est obtenu après purification avec un rendement de 76% (168 mg).

R_f = 0,55 (CH₂Cl₂/ MeOH ; 95/5 ; V/V)

IR: 3189 (NH), 2925 (CH alkyles), 2109 (N₃), 1689 (C=O Thym), 1272 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,37 (s, 1H, NH), 6,93 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,84 (m, 2H, H_α et H_β), 3,64 (ddd, 1H, J_{α,β} = 2,9 Hz, J_{α,β} = 4,6 Hz, J = 10,1 Hz, H_α ou H_β), 3,58 (ddd, 1H, J_{α,β} = 2,9 Hz, J_{α,β} = 4,3 Hz, J = 10,3 Hz, H_α ou H_β), *sucres*: 5,23 (d, 1H, J_{2',3'} = 4,8 Hz, H_{2'}), 4,98 (s é, 1H, H_{1'}), 4,61 (dd, 1H, J_{5',4'} = 3,7 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H₅), 4,40 (dd, 1H, J_{5',4'} = 4,9 Hz, J_{5',5'} = 11,7 Hz, H_{5'}), 4,35 (m, 1H, H_{4'}), 4,12 (dd, 1H, J_{3',2'} = 4,8 Hz, J_{3',4'} = 7,6 Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,06 (dd, 2H, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz), 7,60 (tt, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,4 Hz), 7,47 (t é, 2H, J = 7,8 Hz), *groupement acétyle*: 1,88 (s, 3H, CH₃).

1-(4-(3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (70a)



Le composé **69a** (130 mg, 0,26 mmol) est introduit dans un ballon de 25 mL et mis sous agitation avec une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (5 équiv., 0,185 mL) dans un mélange : méthanol (1,5 mL)/CH₂Cl₂ (0,5 mL) à température ambiante, pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaques de silice (CH₂Cl₂/ EtOH ; 9/1). 93 mg (78%) de produit **70a** sont ainsi obtenus sous forme d'huile et l'isomère α (**71a**) est obtenu avec un rendement de 9% (10 mg), sous forme d'huile.

$[\alpha]_D^{22} = +6,46$ (c 0,65 ; CH₃OH)

$R_f = 0,56$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3406 (OH), 3021 (CH ar.), 2946 (CH alkyles), 2107 (N₃), 1676 (C=O Thym), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃, δ): *thymine*: 8,87 (s, 1H, NH), 6,93 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,0$ Hz, H₆), 1,91 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,0$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,74 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 5,9$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 9,8$ Hz, H _{α}), 3,65 (t, 1H, $J_{\delta,\gamma} = 7,6$ Hz, H _{δ}), 3,64 (t, 1H, $J_{\delta,\gamma} = 7,6$ Hz, H _{δ}), 3,39 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,5$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 9,8$ Hz, H _{α}), 1,66 (quin, 2H, $J = 6,6$ Hz, H _{γ}), 1,49 (quin, 2H, $J = 6,6$ Hz, H _{β}), *sucres*: 4,98 (s é, 1H, H_{1'}), 4,57 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 4,3$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 11,5$ Hz, H_{5'a}), 4,42 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 4,8$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 11,5$ Hz, H_{5'b}), 4,40 (m, 1H, H_{4'}), 4,27 (d, 1H, $J_{2',3'} = 4,5$ Hz, H_{2'}), 4,11 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,5$ Hz, $J_{3',4'} = 7,4$ Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,07 (dd, 2H, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 7,58 (tt, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,4$ Hz), 7,45 (t é, 2H, $J = 7,9$ Hz).

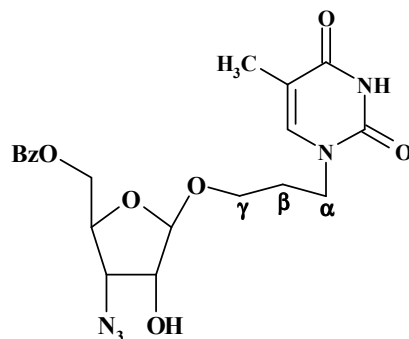
1-(4-(3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy- α -D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (71a)

$R_f = 0,61$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 9/1 ;V/V)

IR: 3426 (OH), 3025 (CH ar.), 2932 (CH alkyles), 2109 (N_3), 1686 (C=O Thym), 1271 (C-O-C).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ): *thymine*: 8,68 (s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,1$ Hz, H_6), 1,92 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,6} = 1,1$ Hz, C- CH_3), *chaîne alkyle* : 3,85 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,1$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 9,2$ Hz, H_α), 3,81 (dt, 1H, $J_{\delta,\gamma} = 7,5$ Hz, $J_{\delta,\delta} = 13,8$ Hz, H_δ), 3,71 (m, 1H, H_δ), 3,56 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,1$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 9,2$ Hz, H_α), 1,76-1,83 (m, 2H, H_γ), 1,65-1,71 (m, 2H, H_β), *sucres*: 5,04 (d, 1H, $J_{1',2'} = 4,5$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 4,51 (dd, 1H, $J_{5'a,4'} = 4,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} = 12,0$ Hz, $\text{H}_{5'a}$), 4,43 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} = 4,0$ Hz, $J_{5'b,5'a} = 12,0$ Hz, $\text{H}_{5'b}$), 4,34 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 4,5$ Hz, $J_{2',3'} = 7,7$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 4,26 (dt, 1H, $J_{4',5'} = 4,0$ Hz, $J_{4',3'} = 6,1$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 3,96 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 7,7$ Hz, $J_{3',4'} = 6,1$ Hz, $\text{H}_{3'}$), *groupement benzoyle*: 7,26-8,03 m

1-(3-(3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)propyl)-thymine (70b)



Le composé **70b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **70a**, à partir de 100 mg du composé **69b** (0,205 mmol) et 0,147 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (5 équiv.) dans un mélange méthanol (1,5 mL)/CH₂Cl₂ (0,5 mL) à température ambiante, pendant 24 heures. Le composé **70b** est obtenu sous forme d'huile, après purification avec un rendement de 75% (68 mg).

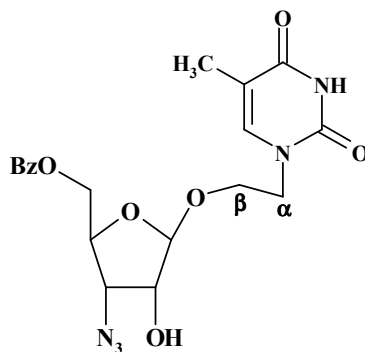
$[\alpha]_D^{22} = +22,54$ (c 0,6 ; CH₃OH)

$R_f = 0,57$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3363 (OH), 2931 (CH alkyles), 2108 (N₃), 1678 (C=O Thym), 1259 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine*: 7,27 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,1$ Hz, H₆), 1,83 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,1$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : : 3,86 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,6$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 13,9$ Hz, H_α), 3,74 (dt, 1H, $J_{\gamma,\beta} = 5,0$ Hz, $J_{\gamma,\gamma} = 10,5$ Hz, H_γ), 3,60 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,0$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 13,9$ Hz, H_α), 3,37 (dt, 1H, $J_{\gamma,\beta} = 6,0$ Hz, $J_{\gamma,\gamma} = 10,5$ Hz, H_γ), 1,92 (m, 2H, H_β), *sucres* : 4,89 (s é, 1H, H_{1'}), 4,49 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 3,4$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H_{5'}), 4,39 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,5$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H_{5'}), 4,40 (m, 1H, H_{4'}), 4,20 (d, 1H, $J_{2',3'} = 4,5$ Hz, H_{2'}), 3,94 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,5$ Hz, $J_{3',4'} = 7,4$ Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,10 (dd, 2H, $J = 1,1$ Hz, $J = 8,0$ Hz), 7,59 (tt, 1H, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,4$ Hz), 7,46 (t é, 2H, $J = 8,0$ Hz).

1-(2-(3'-azido-5'-O-benzoyl-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)éthyl)-thymine (70c)



Le composé **70c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **70a**, à partir de 57 mg du composé **69c** (0,12 mmol) et 0,086 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (5 équiv.) dans un mélange méthanol (1 mL)/CH₂Cl₂ (0,5 mL) à température ambiante, pendant 24 heures. Le composé **70c** est obtenu sous forme d'huile, après purification avec un rendement de 85% (44 mg).

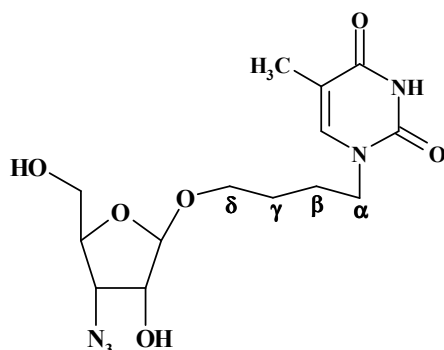
$[\alpha]_D^{22} = +40,81$ (c 0,4 ; CH₃OH)

$R_f = 0,55$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3363 (OH), 2108 (N₃), 2931 (CH alkyles), 1678 (C=O Thym), 1259 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine*: 7,29 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,1$ Hz, H₆), 1,83 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,1$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,82-3,87 (m, 2H, H_β ou H_α), 3,70-3,76 (m, 1H, H_β ou H_α), 3,62 (m, 1H, H_β ou H_α) ; *sucre*: 4,90 (s é, 1H, H_{1'}), 4,48 (m, 1H, H_{5'a}), 4,33-4,39 (m, 1H, H_{5'} et H_{4'}), 4,20 (d, 1H, $J_{2',3'} = 4,6$ Hz, H_{2'}), 3,92 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,6$ Hz, $J_{3',4'} = 7,2$ Hz, H_{3'}), *groupement benzoyle*: 8,04 (dd, 2H, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 7,62 (tt, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,4$ Hz), 7,50 (t é, 2H, $J = 7,9$ Hz).

1-(4-(3'-azido-3'-désoxy-β-D-ribofuranosyloxy)butyl)-thymine (77a)



Le composé **70a** (37,7 mg, 0,082 mmol) est introduit dans un ballon de 25 mL et mis sous agitation avec une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (25 équiv., 0,293 mL) dans le méthanol (1,5 mL) à température ambiante, pendant 48 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives (CH₂Cl₂/ EtOH ; 9/1). 26 mg (89%) de produit **77a** sont ainsi obtenus sous forme d'huile.

$[\alpha]_D^{22} = -15,90$ (c 0,26 ; CH₃OH)

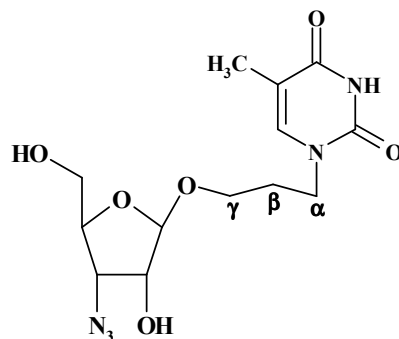
$R_f = 0,46$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3406 (OH), 2107 (N₃), 3021 (CH ar.), 2946 (CH alkyles), 1676 (C=O Thym), 1273 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine*: 7,42 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 0,9$ Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 0,9$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,74-3,76 (m, 1H, H_α), 3,65 (t, 2H, $J_{\delta,\gamma} = 7,6$ Hz, H_δ), 3,41 (dt, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 6,2$ Hz, $J_{\alpha,\alpha} = 9,6$ Hz, H_α), 1,73 (quin, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_γ), 1,58 (tt, 2H, $J_{\beta,\alpha} = 6,2$ Hz, $J_{\beta,\gamma} = 7,6$ Hz, H_β), *sucré*: 4,86 (s é, 1H, H_{1'}), 4,12 (d é, 1H, $J_{2',3'} = 4,6$ Hz, H_{2'}), 4,06 (dt, 1H, $J_{4',5'} = 5,5$ Hz, $J_{4',3'} = 7,7$ Hz, H_{4'}), 3,78 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,6$ Hz, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz, H_{3'}), 3,66 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,5$ Hz, $J_{5',5} = 12,3$ Hz, H₅), 3,60 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,5$ Hz, $J_{5',5} = 12,3$ Hz, H_{5'}).

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 167,06 (C-4), 153,13 (C-2), 111,29 (C-5), 143,32 (C-6), 12,32 (CH₃); *sucré*: 108,91 (C-1'), 82,39 (C-4'), 77,27 (C-2'), 64,74 (C-5'), 63,77 (C-3'); *chaîne alkyle*: 68,37 (C-α), 49,26 (C-δ), 27,63 (C-β), 27,08 (C-γ).

1-(3-(3'-azido-3'-désoxy-β -D-ribofuranyloxy)propyl)-thymine (77b)



Le composé **77b** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **77a**, à partir de 57 mg du composé **70b** (0,128 mmol) et 0,46 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (25 équiv.) dans le méthanol (1,5 mL) à température ambiante, pendant 48 heures. Le composé **77b** est obtenu sous forme d'huile, après purification avec un rendement de 91% (40 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +9,93$ (c 0,4 ; CH₃OH)

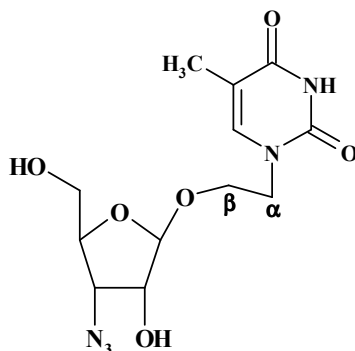
$R_f = 0,57$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3363 (OH), 2931 (CH alkyles), 2108 (N₃), 1678 (C=O Thym), 1259 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine*: 7,43 (d, 1H, J_{6,CH3} = 1,1 Hz, H₆), 1,87 (d, 3H, J_{CH3,6} = 1,1 Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,81 (t, 1H, J_{γ,β} = 6,3 Hz, J_{γ,γ} = 10,5 Hz, H_γ), 3,76-3,80 (m, 1H, H_α), 3,44 (dt, 1H, J_{α,β} = 6,3 Hz, J_{α,α} = 10,2 Hz, H_α), 1,92 (m, 2H, H_β), *sucrose*: 4,84 (s é, 1H, H_{1'}), 4,12 (d é, 1H, J_{2',3'} = 4,6 Hz, H_{2'}), 4,06 (ddd, 1H, J_{4',5} = 4,3 Hz, J_{4',5'} = 5,3 Hz, J_{4',3'} = 7,8 Hz, H_{4'}), 3,78-3,80 (m, 1H, H_{3'}), 3,68 (dd, 1H, J_{5,4'} = 4,3 Hz, J_{5,5'} = 11,8 Hz, H₅), 3,60 (dd, 1H, J_{5',4'} = 5,3 Hz, J_{5',5} = 11,8 Hz, H_{5'}).

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 167,11 (C-4), 153,13 (C-2), 111,09 (C-5), 143,72 (C-6), 12,32 (CH₃); *sucrose*: 108,98 (C-1'), 82,44 (C-4'), 77,25 (C-2'), 64,40 (C-5'), 63,46 (C-3'); *chaîne alkyle*: 63,11 (C-α), 47,25 (C-γ), 29,97 (C-β).

1-(2-(3'-azido-3'-désoxy-β-D-ribofuraniloxy)éthyl)-thymine (77c)



Le composé **77c** a été synthétisé en suivant la même procédure que celle utilisée pour le composé **77a**, à partir de 30 mg du composé **70c** (0,069 mmol) et 0,205 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac (7 N) (25 équiv.) dans le méthanol (1,5 mL) à température ambiante, pendant 48 heures. Le composé **77c** est obtenu sous forme d'huile, après purification avec un rendement de 88% (20 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +22,75$ (c 0,4 ; CH₃OH)

$R_f = 0,43$ (CH₂Cl₂/MeOH ; 9/1 ; V/V)

IR: 3350 (OH), 2937 (CH alkyles), 2109 (N₃), 1683 (C=O Thym), 1259 (C-O-C).

RMN ¹H (CD₃OD, δ): *thymine*: 7,41 (d, 1H, $J_{6,CH_3} = 1,1$ Hz, H₆), 1,86 (d, 3H, $J_{CH_3,6} = 1,1$ Hz, C-CH₃), *chaîne alkyle* : 3,82-3,97 (m, 3H, H_β et H_α), 3,60 (m, 1H, H_α) ; *sucrose*: 4,86 (s é, 1H, H_{1'}), 4,11 (d é, 1H, $J_{2',3'} = 4,6$ Hz, H_{2'}), 4,05 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 4,6$ Hz, $J_{4',5'} = 5,3$ Hz, $J_{4',3'} = 7,8$ Hz, H_{4'}), 3,72 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4,6$ Hz, $J_{3',4'} = 7,8$ Hz, H_{3'}), 3,62 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 5,3$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H₅), 3,60 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 4,6$ Hz, $J_{5',5'} = 11,8$ Hz, H_{5'}).

RMN ¹³C (CD₃OD) : *thymine* : 167,11 (C-4), 153,15 (C-2), 110,74 (C-5), 144,15 (C-6), 12,28 (CH₃); *sucrose*: 108,83 (C-1'), 828,62 (C-4'), 77,27 (C-2'), 64,32 (C-5'), 63,46 (C-3'); *chaîne alkyle*: 66,50 (C-α) et (C-β).

CONCLUSION GÉNÉRALE

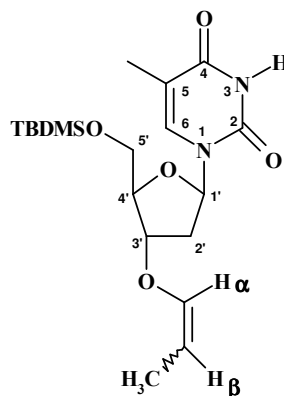
Outre l'intérêt que présentent ces nouveaux composés pour leur potentialité thérapeutique nous pensons avoir induit tout d'abord une famille originale de dimères par une méthode simple, la métathèse, présentant en outre une bonne stéréosélectivité. Ces composés peuvent être, selon nous, une base de départ pour des polymères présentant une structure analogue à celle des oligonucléotides qui, par leur stabilité particulière, devraient être de bons candidats pour une stratégie antisens.

Les analogues du D4T et de l'AZT décrits dans la troisième partie de ce travail, représentent le point de départ de nouvelles structures, qui par la présence d'un bras espaceur entre la partie glucidique et la partie « base » peuvent induire des interactions spécifiques entre le substrat et l'ADN ou l'ARN et présenter ainsi de nouvelles activités biologiques potentielles.

Enfin sur le plan chimique, ce travail illustre également une approche nouvelle quant aux méthodes de protection-déprotection ainsi que des fonctionnalisations régiosélectives associées à l'utilisation de méthodes d'activation non conventionnelles tels les micro-ondes ou les ultrasons.

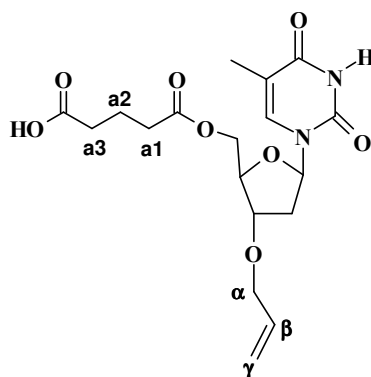
ANNEXE I : TABLEAUX RMN

Tableau A.1 : RMN ¹H du composé 6 dans CDCl₃



Attribution	δ ppm (J Hz)	
	Isomère E	Isomère Z
Base		
N-H	8,50 s	
H-6	7,49 d (1,1)	
CH ₃	1,92 d (1,1)	
Sucre		
H-1'	6,34 dd (5,4 ; 8,8)	6,30 dd (5,4 ; 8,8)
H-2'	2,47 ddd (1,4 ; 5,4 ; 13,7)	2,46 ddd (1,4 ; 5,4 ; 13,7)
H-2''	2,00 ddd (5,8 ; 8,8 ; 13,7)	2,01 ddd (5,8 ; 8,8 ; 13,7)
H-3'	4,41 dt (2,0 ; 5,8)	4,39 dt (2,0 ; 5,8)
H-4'	4,16 m	
H-5'	3,91 dd (2,2 ; 11,3)	3,79 dd (2,0 ; 11,3)
H-5''	3,90 dd (2,2 ; 11,3)	3,80 dd (1,8 ; 11,3)
Chaîne allyle		
H α	6,07 dq (1,5 ; 13,0)	5,89 dq (1,64 ; 6,5)
H β	4,83 dq (6,7 ; 13,0)	4,57q (6,5)
CH ₃	1,56 dd (1,5 ; 6,7)	1,56 dd (1,5 ; 6,5)
Groupe TBDMS		
9H	0,93 s	0,92 s
Si-CH ₃	0,13 s	0,12 s

Tableau A.2 : RMN ¹H du composé **19** dans CDCl₃



Attribution	δ ppm (J Hz)
Base	
H-6	7,38 dé
CH ₃	1,90 dé
Sucre	
H-1'	6,17 t (6,5)
H-2'	2,53 ddd (2,6 ; 6,5 ; 13,7)
H-2''	2,15 dt (6,5 ; 13,7)
H-3'	4,09 m
H-4'	4,25 m
H-5'	4,43 dd (4,4 ; 12,8)
H-5''	4,27 dd (2,8 ; 12,8)
Chaîne allyle	
H- α	4,06 ddt (1,2; 5,6 ; 12,7)
H- α'	3,98 ddt (1,2 ; 5,6 ; 12,7)
H- β	5,88 ddt (5,6 ; 10,6 ; 17,1)
H- γ	5,30 dq (1,2; 17,1)
H- γ'	5,21 dq (1,2 ; 10,6)
Agrafe diester	
H-a1	2,43 m confondu avec H-a3
H-a2	1,96 m
H-a3	2,43 m confondu avec H-a1
COOH	9,93 s

ANNEXE II : TESTS BIOLOGIQUES

Les analogues du D4T portant un bras espaceur entre la base et la partie glucidique, ont été évalués pour leur activité anti-HIV-1 sur les cellules CEM-SS et les cellules MT4.

LA MULTIPLICATION DE HIV-1 DANS LES CELLULES CEM-SS

La multiplication de HIV-1 (souche LAI) dans les cellules CEM-SS (infectées avec 20 TICD50) est évaluée, après 5 jours de culture, par dosage de la transcriptase inverse dont l'activité traduit la présence de virus relargués dans le surnageant de culture. Les composés testés sont ajoutés après l'adsorption du virus dans le milieu de culture.

L'effet toxique des composés sur les cellules CEM-SS non infectées est apprécié par la réaction colorimétrique (MTT) basée sur la capacité des cellules vivantes à réduire le bromure de 3-(4,5-diméthyl-thiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium en formazan après 5 jours d'incubation en présence de différentes concentrations en composé.

Les molécules sont mises en solution, selon les cas, dans le DMSO, le méthanol ou l'eau. Dans les expériences, la concentration du solvant est toujours inférieure ou égale à 1%. La production de virus, dans les cultures incubées en présence de différentes concentrations du composé est comparée à celle des cultures incubées en présence de concentrations en solvant identiques.

LA MULTIPLICATION DE HIV-1 DANS LES CELLULES MT4

La multiplication de HIV-1 (souche HTLV IIIB) dans les cellules MT4 (cellules T4 transformées par le HTLV-1) est suivie par l'effet cytopathogène induit par le virus. Les cellules sont infectées avec une dose de HIV-1 produisant, après 5 jours de culture, une diminution du virus dans le milieu de culture à différentes concentrations.

La viabilité des cellules est mesurée par la réaction colorimétrique (MTT). La quantité de formazan produite est proportionnelle au nombre de cellules vivantes.

RESULTATS

Tableau A3 : Tests biologiques

	CEM-SS		MT-4	
	EC ₅₀ ^a	CC ₅₀ ^b	EC ₅₀	CC ₅₀
46a mg/mL	3.10 ⁻² mg/mL	6.10 ⁻² mg/mL	>CC ₅₀	3,3.10 ⁻²
46b	3,7.10 ⁻² mg/mL	5,5.10 ⁻² mg/mL	>CC ₅₀	2.10 ⁻² mg/mL
46c mg/mL	2,7.10 ⁻² mg/mL	5,1.10 ⁻² mg/mL	>CC ₅₀	2,9.10 ⁻²

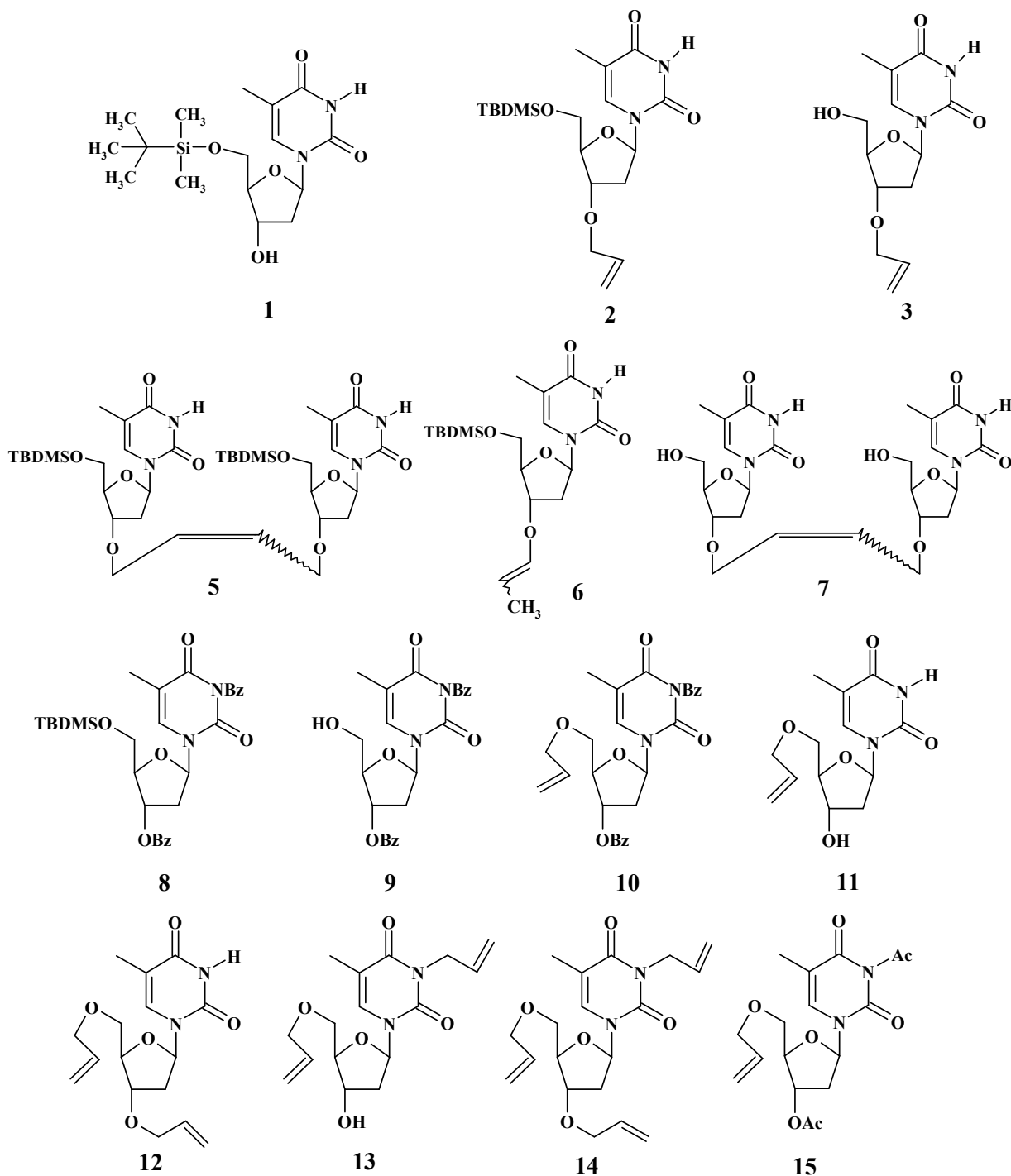
a- Concentration Effective à 50% (mg/mL) ou concentration requise pour inhiber la réplication de HIV-1 de 50%.

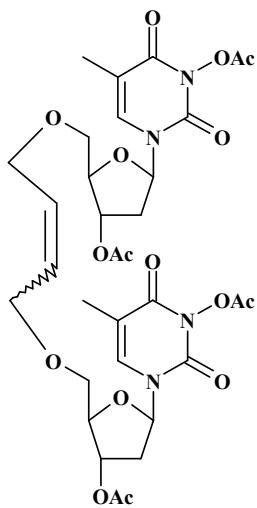
b- Concentration cytotoxique à 50% (mg/mL) ou concentration requise pour réduire la viabilité des cellules infectées de 50%.

CONCLUSION

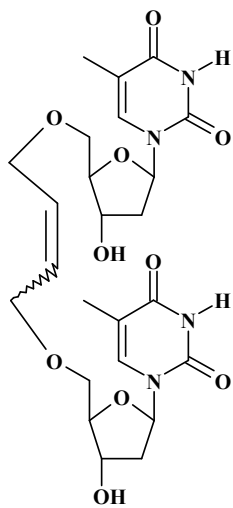
Cette famille d'analogues du D4T, portant un bras espaceur entre la base et la partie glucidique n'a pas montré d'activité biologique.

ANNEXE III : STRUCTURE DES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS AU COURS DE CE TRAVAIL

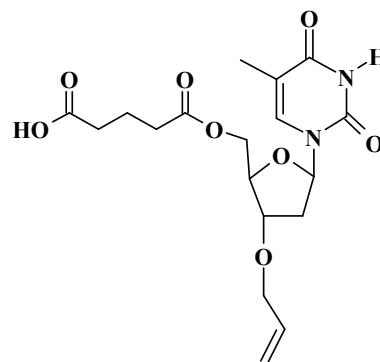




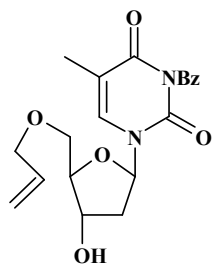
16



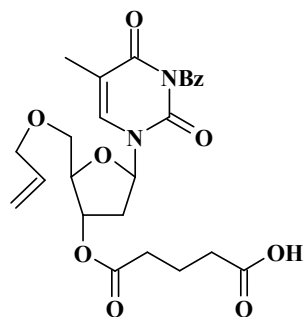
17



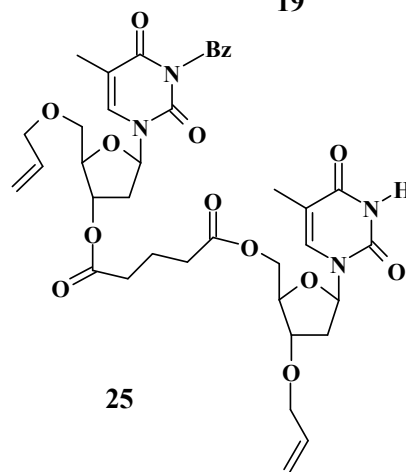
19



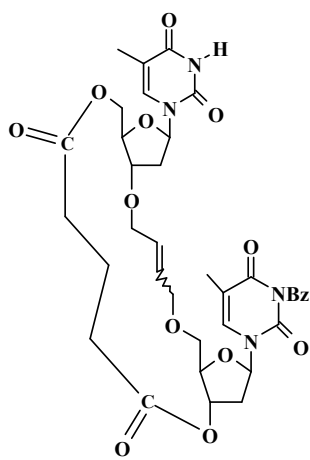
23



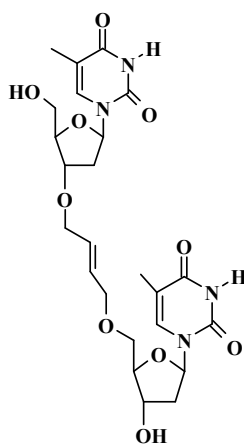
24



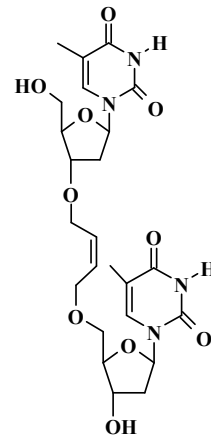
25



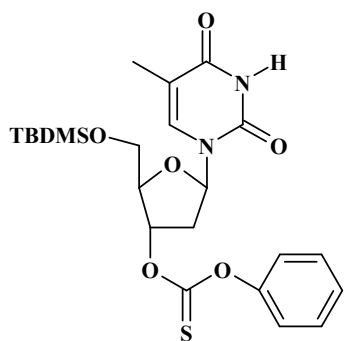
26



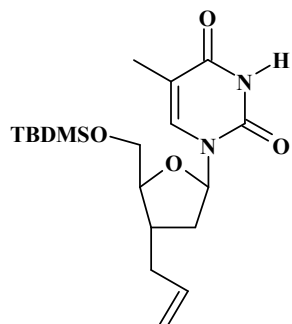
27a



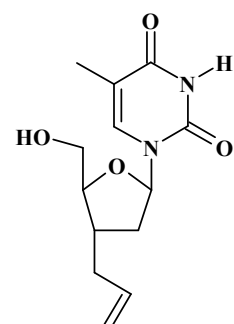
27b



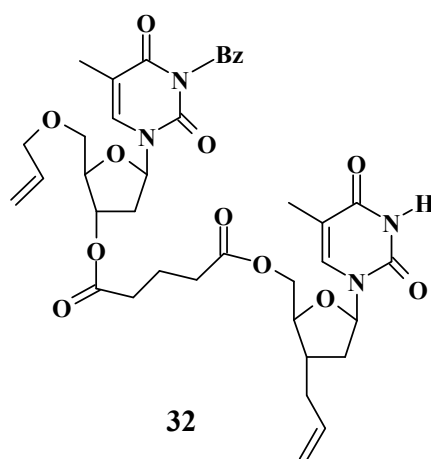
28



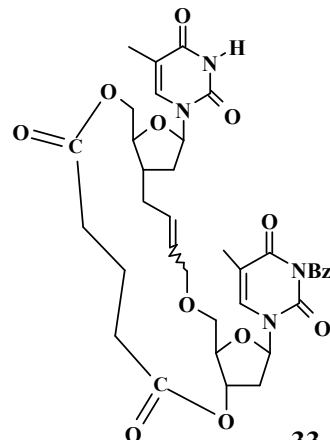
29



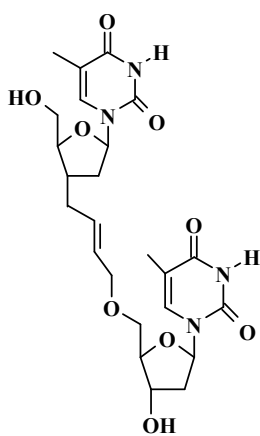
31



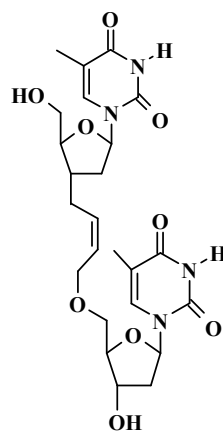
32



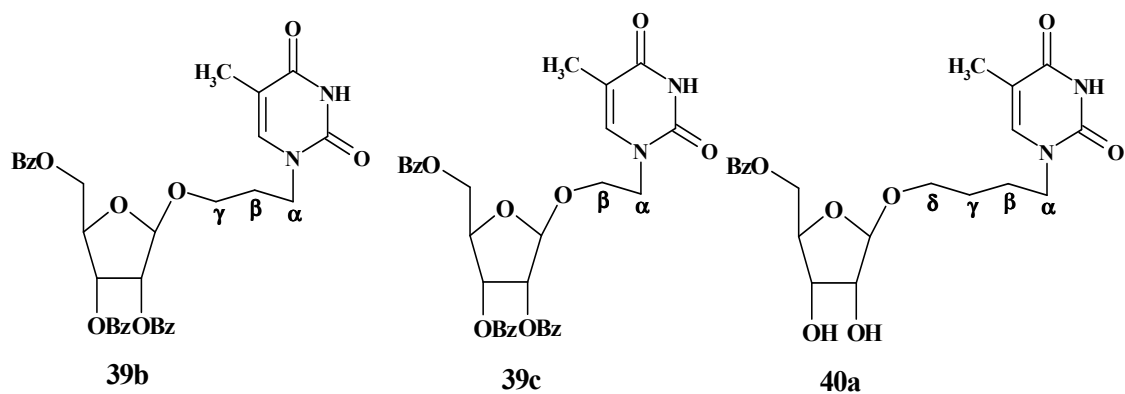
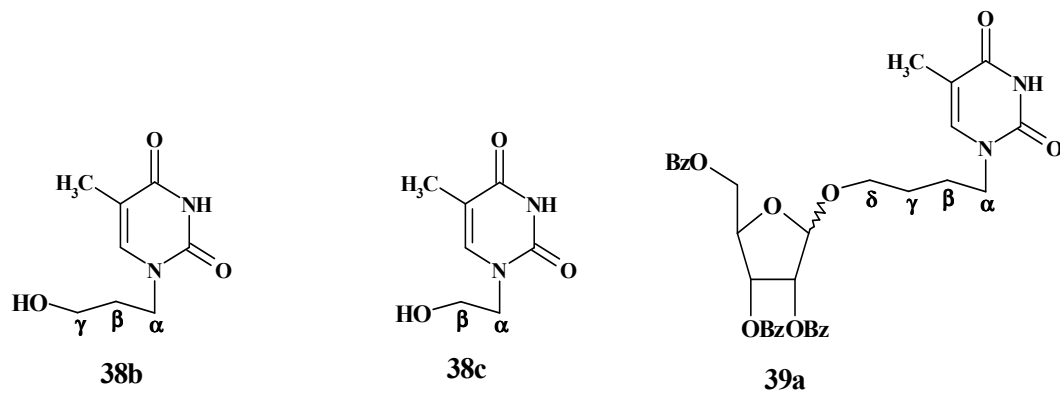
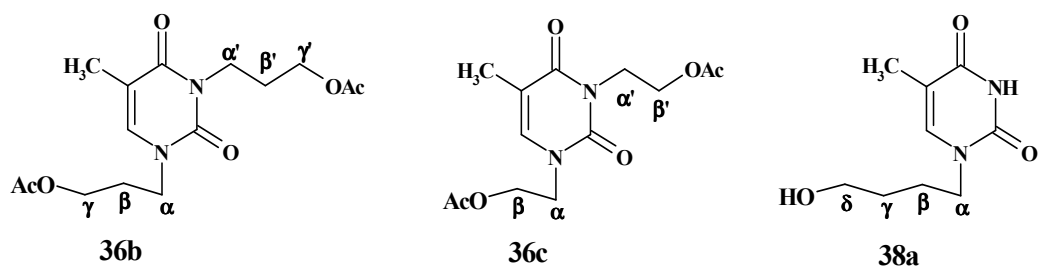
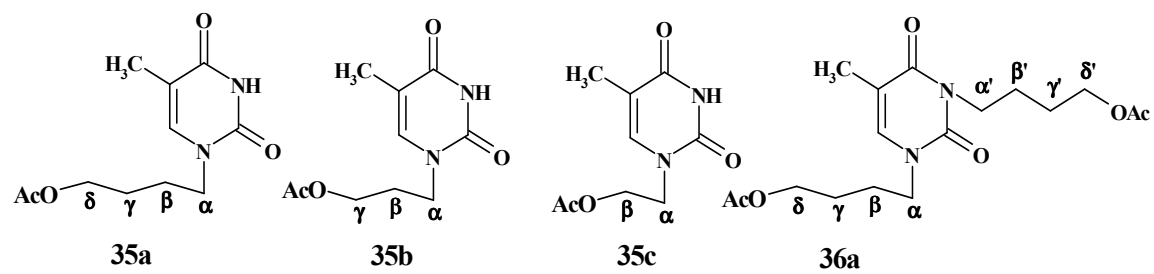
33

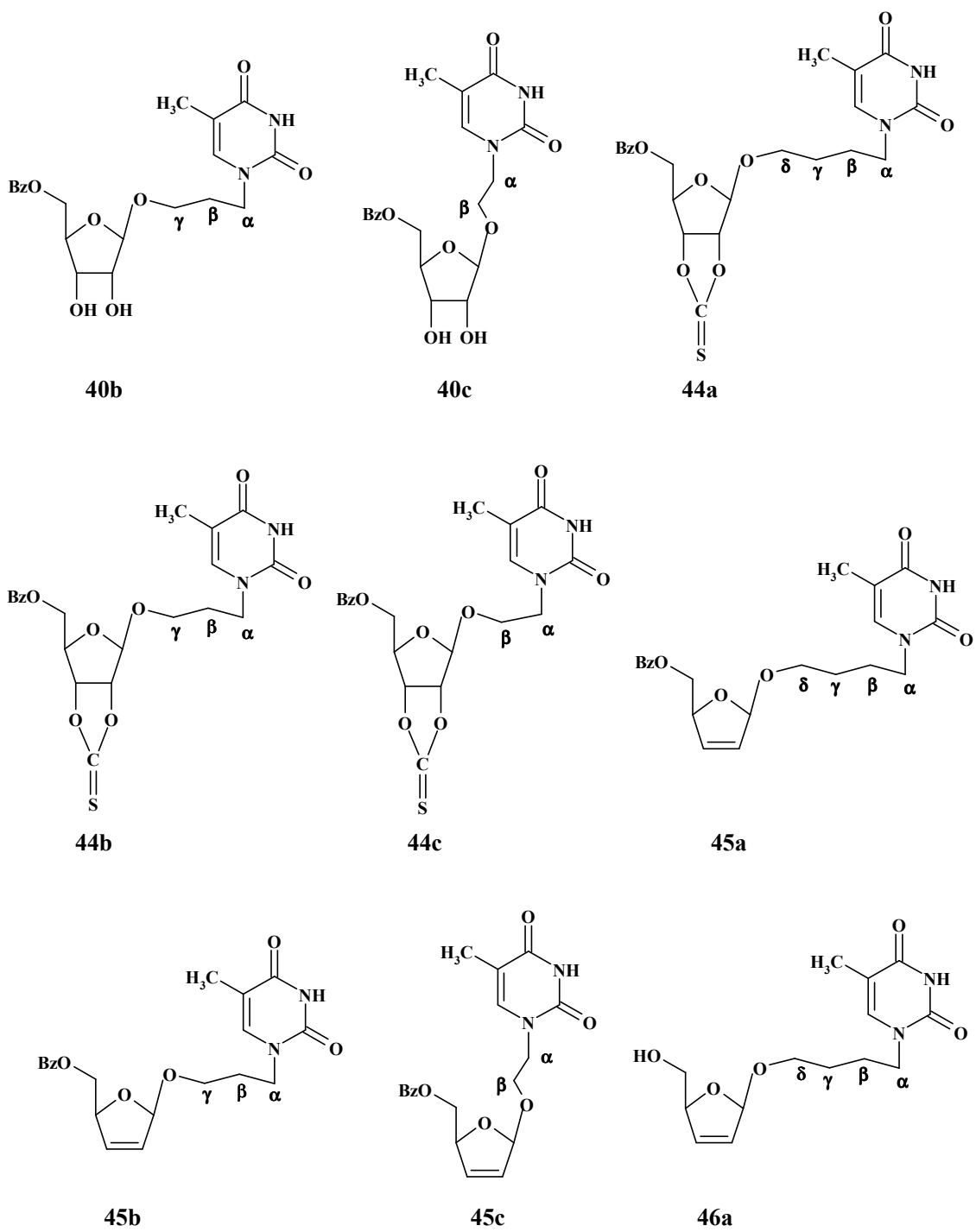


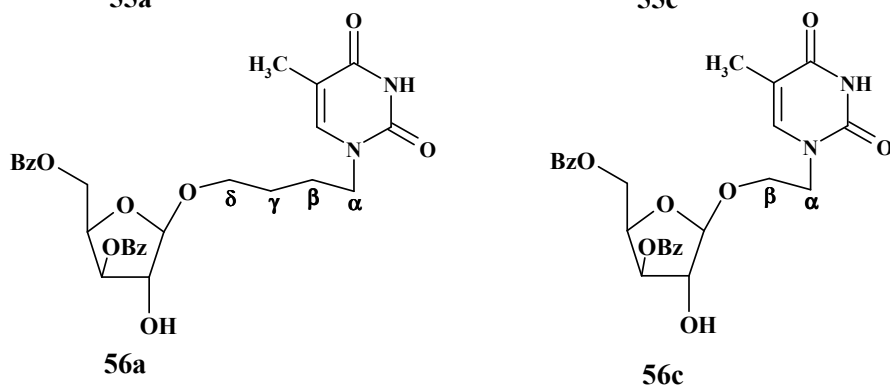
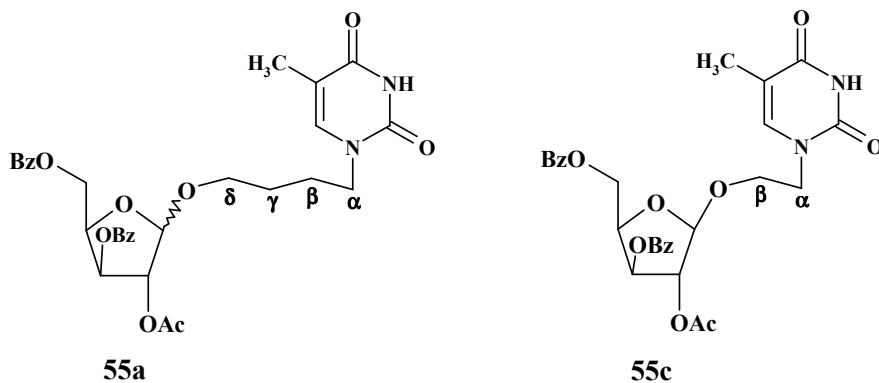
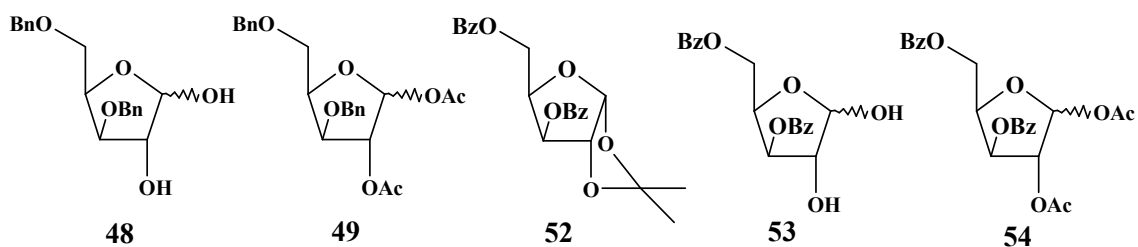
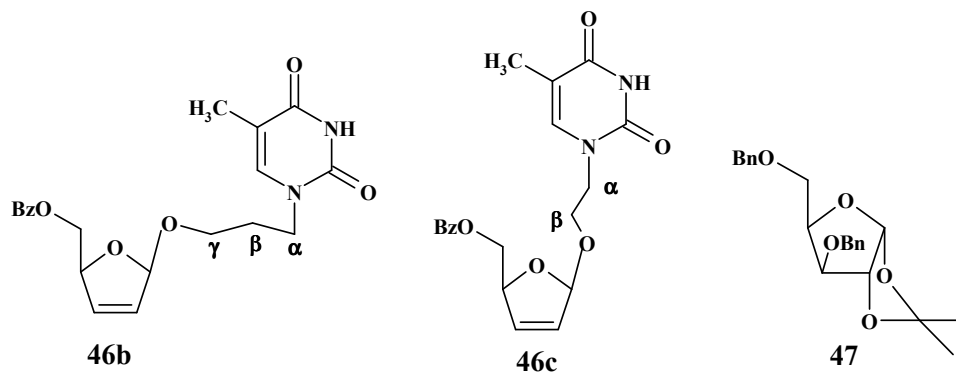
34a

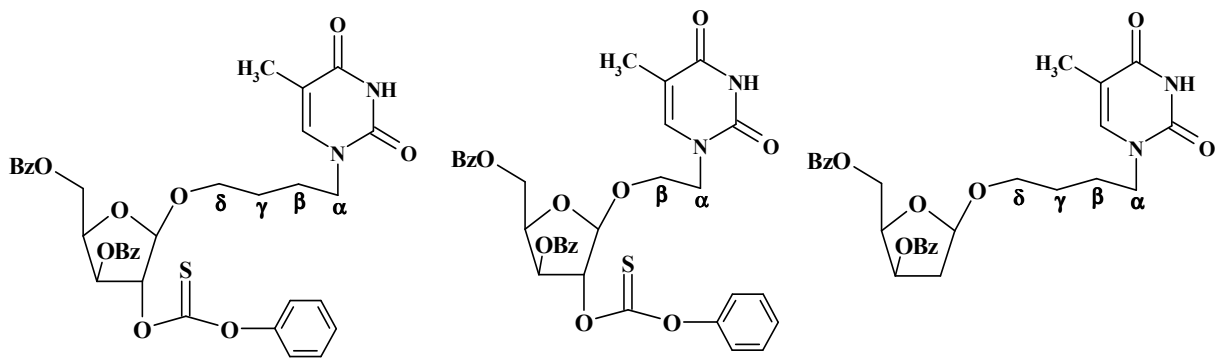


34b





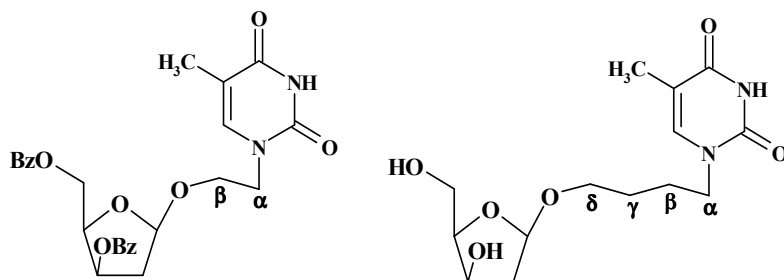




58a

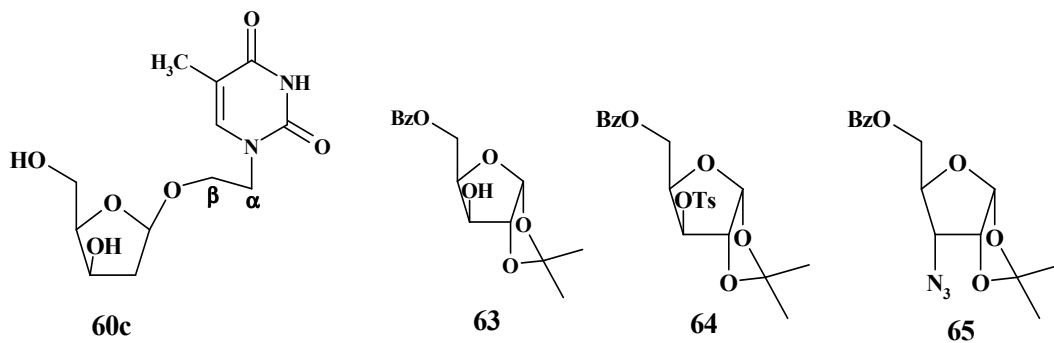
58c

59a



59c

60a

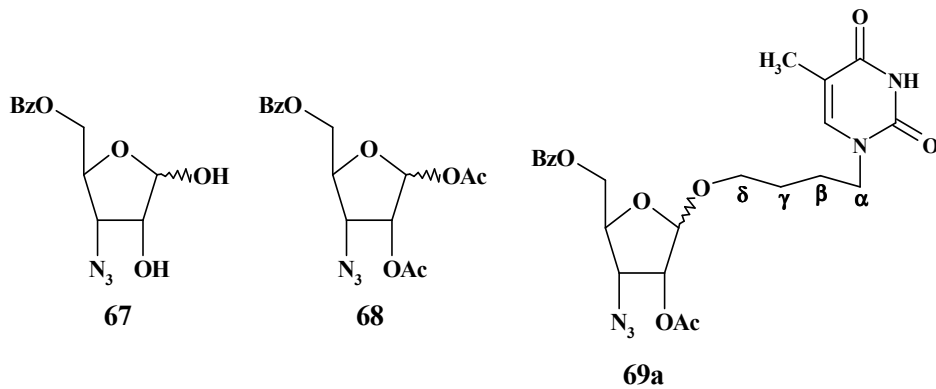


60c

63

64

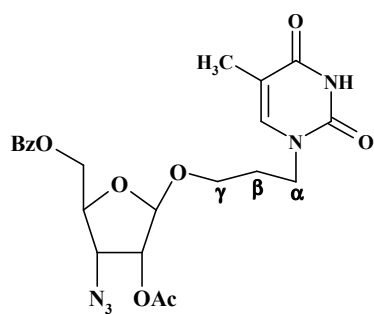
65



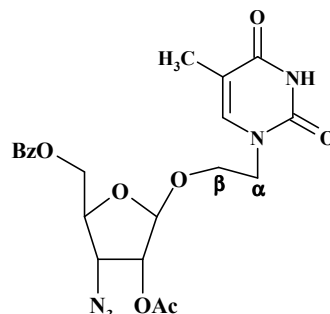
67

68

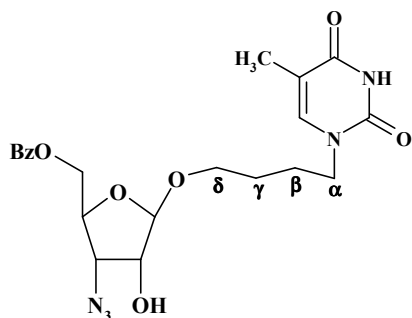
69a



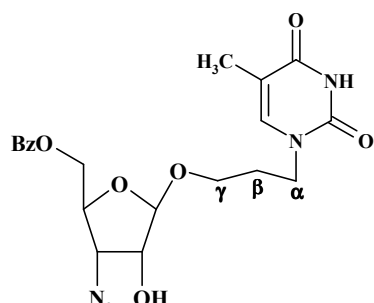
69b



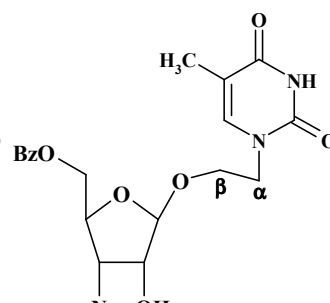
69c



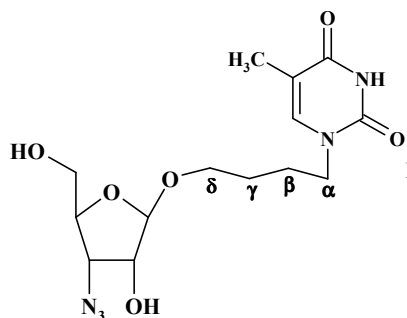
70a



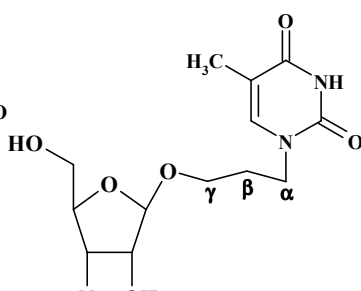
70b



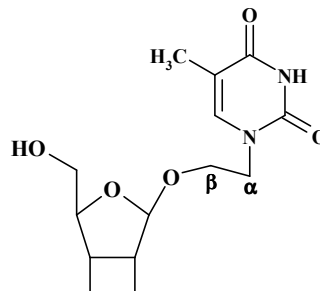
70c



77a



77b



77c

Résumé :

Nous décrivons la synthèse d'analogues de nucléosides. Dans une première partie, la synthèse des analogues de dinucléosides reliés par une chaîne carbonée insaturée entre les positions 3'-3', 5'-5' et 3'-5' à partir de la thymidine portant des groupements allyliques est décrite. Nous avons mis au point l'allylation de la thymidine en position 5', précurseur de base des dinucléosides 5'-5' et 3'-5'. L'étape clé de cette synthèse est l'utilisation de la réaction de métathèse des oléfines. Dans un deuxième partie, nous présentons la synthèse d'analogues du D4T et de l'AZT portant une chaîne carbonée entre la base et la partie glucidique. La première étape de ces synthèses est la préparation de la base alkylée hydroxylée sous activation micro-onde. Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques et leur activité virale est en cours d'évaluation.

Abstract :

The synthesis of nucleoside and dinucleoside analogues is described. In the first part, the synthesis of dinucleoside analogues linked by an unsaturated hydrocarbon chain between the positions 3'-3', 5'-5' and 3'-5' from thymidine with an allyl group is performed. We developed direct allylation of thymidine on position 5', precursor of 5'-5' and 3'-5' dinucleosides. The key step of this synthesis is the use of olefin metathesis reaction. In the second part, we present the synthesis of D4T and AZT analogues with spacer arm between glucidic and base moieties. The first step of this synthesis is the preparation of the hydroxy alkylated thymine using micro-wave activation. All synthesized products have been characterized by spectroscopic analysis and their antiviral activity is under study.