

ACADEMIE DE MONTPELLIER  
**UNIVERSITE MONTPELLIER II**  
Sciences et Techniques du Languedoc

## **THESE**

Présentée à l'université des sciences et Techniques du Languedoc pour obtenir

Le **diplôme de DOCTORAT**

**Discipline** : CHIMIE ORGANIQUE, MINERALE et INDUSTRIELLE

**Formation doctorale** : Chimie des Biomolécules : Synthèses, Structure et Réactivité

**Ecole Doctorale** : Sciences Chimiques (ED 459)

# **SYNTHESE DE NUCLEOSIDES EN SERIE CARBOCYCLIQUE A VISEE ANTIVIRALE**

Par

**Nadège Hamon**

Ingénieur ENSCMulhouse

Soutenance prévue le 9 décembre 2010 devant le jury composé de :

- |                                |   |                       |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| - <b>M. BURGER Alain</b>       | Professeur, Université de Nice Sophia Antipolis     | Rapporteur            |
| - <b>M. LEN Christophe</b>     | Professeur, Université de Technologie de Compiègne  | Rapporteur            |
| - <b>M. MATHE Christophe</b>   | Maître de Conférences, Université de Montpellier II | Co-directeur de thèse |
| - <b>M. PERIGAUD Christian</b> | Professeur, Université de Montpellier II            | Co-directeur de thèse |

ACADEMIE DE MONTPELLIER  
**UNIVERSITE MONTPELLIER II**  
Sciences et Techniques du Languedoc

## **THESE**

Présentée à l'université des sciences et Techniques du Languedoc pour obtenir

Le **diplôme de DOCTORAT**

**Discipline** : CHIMIE ORGANIQUE, MINERALE et INDUSTRIELLE

**Formation doctorale** : Chimie des Biomolécules : Synthèses, Structure et Réactivité

**Ecole Doctorale** : Sciences Chimiques (ED 459)

# **SYNTHESE DE NUCLEOSIDES EN SERIE CARBOCYCLIQUE A VISEE ANTIVIRALE**

Par

**Nadège Hamon**

Ingénieur ENSCMulhouse

Soutenance prévue le 9 décembre 2010 devant le jury composé de :

- |                                |   |                       |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| - <b>M. BURGER Alain</b>       | Professeur, Université de Nice Sophia Antipolis     | Rapporteur            |
| - <b>M. LEN Christophe</b>     | Professeur, Université de Technologie de Compiègne  | Rapporteur            |
| - <b>M. MATHE Christophe</b>   | Maître de Conférences, Université de Montpellier II | Co-directeur de thèse |
| - <b>M. PERIGAUD Christian</b> | Professeur, Université de Montpellier II            | Co-directeur de thèse |

## Avant-Propos

*Cette thèse est l'aboutissement de trois années de recherche réalisées à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron de l'université de Montpellier 2 au sein de l'équipe « Nucléosides et Effecteurs Phosphorylés ».*

*Que Messieurs les Professeurs Alain Burger et Christophe Len trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail. Je leur adresse également mes plus vifs remerciements pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mes directeurs de thèse : le Dr. Christophe Mathé pour sa disponibilité et ses conseils avisés qui m'ont permis de mener à bien cette thèse ainsi que le Pr. Christian Périgaud pour la confiance qu'il m'a accordée en m'acceptant dans son équipe. Merci pour ces discussions scientifiques qui m'ont incitée à améliorer la qualité de mes recherches et de mes raisonnements.*

*J'attache une importance toute particulière à remercier le Dr. Jean-Pierre Uttaro (chef ou stagiaire en chef ?, la frontière était parfois mince !) pour tous ses conseils, son aide et sa disponibilité lors de ces trois années et pour cette magnifique vanne qui pour une fois m'a laissée sans répartie (tu pourras la replacer à un nouveau thésard maintenant que je suis partie). De la même manière, je tiens à remercier Sylvie pour ses conseils et sa bonne humeur ainsi que pour nos nombreuses discussions devant nos paillasses respectives. Sans oublier Sonia pour son aide (si si !), sa patience devant les colonnes (on l'aura eu cet air comprimé !) et ses anecdotes non chimiques (car il y a bien une vie en dehors de la chimie !).*

*Je tiens également à remercier tous les membres de l'équipe pour tous les bons moments passés lors de cette thèse: Isabelle et Béatrice pour leurs conseils amicaux tout au long de ces trois années, Sung (arrivé le même jour mais parti un peu trop tôt) , Céline (chanteuse officielle du labo), Mohamed (le mangeur de Haribo), Maia, Ahmed, Mahesh, Laurène, Amélie et ses gâteaux délicieux, Sergio (le roi de la HPLC, merci pour ton aide), Franck, Matthieu, Siham, Marc-Antoine, Laure et Célia (peut-être arrivées trop tard !!! merci pour ces quelques mois), Hervé, Katia, Johana, Audrey... sans oublier les Oligos : Gwladys (qui sait non seulement parler mais en plus écouter ! il faut parfois aller dans le sud pour faire de belles rencontres avec ceux du nord), Ivan (le Roi des thésards), Thomas pour ses précieux conseils et son entrain pour Time's up, Anthony (un peu nucléo quand même! ), Julie, Keiichiro, Delphine, Yann, Béatrice (merci pour ton aide concernant mon séjour à Cardiff)...*

*Un grand merci à tous mes amis qui m'ont soutenue, encouragée et qui m'ont changé les idées pendant cette thèse : Nalou et Caro (en dehors des crêperies, il y a quand même de très bons restos à Montpellier !), Nadine (belle rencontre avec une catalane, merci pour ce weekend à Barcelone!), Elo pour ses aventures aux States, mes petits CPI, et bien évidemment Caro (comment lutter avec mes molécules face à un mariage et un bébé ?).*

*Enfin, et c'est sûrement le plus important, je voudrais remercier avec toute mon affection ma famille (Tu as trouvé ce que tu cherches ?), en particulier mes parents qui m'ont soutenue et supportée depuis la Bretagne pendant toutes mes études (merci la webcam !) et mes frères Régis et Tanguy (même si le soutien était d'un autre genre!).*

*Ces travaux de recherche ont pu être menés à leur terme grâce au support financier du Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie (MENRT).*

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>7</b>
<b>CONVENTIONS ET NOMENCLATURE</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>

<b>CHAPITRE I :</b>	<b>LES NEPLANOCINES</b>	<b>22</b>
---------------------	-------------------------	-----------

<b>I. La S-Adénylhomocystéine hydrolase</b> .....	<b>24</b>
1) Rôle de la S-Adénylhomocystéine hydrolase.....	24
2) Mécanisme de l'hydrolyse de l'Adénylhomocystéine par la S-Adénylhomocystéine hydrolase.....	26
3) Inhibition de la S-Adénylhomocystéine hydrolase par la néplanocine A.....	27
<b>II. Synthèses des Néplanocines</b> .....	<b>29</b>
1) Synthèse totale de la néplanocine A.....	29
1.1) Synthèse de la (–)-néplanocine A.....	29
1.1.1) Principales stratégies de synthèse.....	29
1.1.1.1) Synthèse d'un carbocycle <b>A</b> .....	30
a) Par formation d'un cétophosphonate.....	30
b) Par un réarrangement allylique.....	31
c) Par insertion d'un alkylidèncarbène dans une liaison C-H.....	34
d) Par voie enzymatique.....	34
e) Utilisation d'une réaction tandem Michael-Aldol en présence de thiolate de lithium.....	36
f) Par formation d'une isoxazolidine bicyclique.....	37
g) Par contraction d'un cycle catalysée en présence de Zirconium.....	38
h) Utilisation de la Métathèse croisée.....	39
1.1.1.2) Synthèse d'un carbocycle <b>B</b> .....	41
a) Par voie enzymatique.....	41
b) A partir du carbocycle <b>A</b> <sub>1</sub> .....	43
c) En passant par une oxazolidinone.....	43
1.1.1.3) Synthèse de la (–)-néplanocine A à partir des carbocycles <b>A</b> ou <b>B</b> .....	44
a) Condensation de l'adénine ou de l'un de ses dérivés sur un carbocycle <b>A</b> .....	44
b) Synthèse de la base hétérocyclique à partir d'un carbocycle <b>B</b> .....	45

1.1.2) Autres approches de synthèse.....	46
1.1.2.1) A partir du L-ribulose.....	46
1.1.2.2) A partir de l'adénosine.....	47
1.1.2.3) A partir du (1R,3S)-cyclopent-4-ène-1,3-dibenzoate.....	48
1.2) Analyse comparative des synthèses de la (—)-néplanocine A.....	49
1.3) Synthèse de la (+)-néplanocine A.....	51
1.3.1) A partir de la (S)-5-(benzyloxyméthyl)-5-éthoxyfuran-2-one.....	52
1.3.2) Par un réarrangement allylique.....	52
2) Synthèse totale de la néplanocine C.....	53
3) Synthèse totale de la néplanocine D.....	54
3.1) Synthèse de la (—)-néplanocine D.....	54
3.1.1) Synthèse de Nokami.....	55
3.1.2) Synthèse de Chu.....	55
3.2) Synthèse de la (+)-néplanocine D.....	56
4) Synthèse totale de la néplanocine F.....	56
4.1) Synthèse de la (+)-néplanocine F.....	57
4.2) Synthèse de l'énantiomère naturel de la néplanocine F.....	58
5) Synthèse totale de la (+)-néplanocine B.....	59
<b>III. Activités biologiques des différentes néplanocines.....</b>	<b>60</b>
1) Evaluation de propriétés biologiques des néplanocines en culture cellulaire.....	60
2) Toxicité des néplanocines.....	63
3) Evaluation des activités dans des modèles murins.....	63
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>63</b>

## **CHAPITRE II :**

### **SYNTHESE TOTALE ET STEREOSELECTIVE DE LA (—)-NEPLANOCINE B. 64**

<b>I. Rétrosynthèses.....</b>	<b>65</b>
<b>II. Synthèse de la (—)-néplanocine B.....</b>	<b>65</b>
1) Synthèse de la cyclopenténone <b>11</b> .....	65
2) 1 <sup>ère</sup> stratégie de synthèse : utilisation de la réaction de Baylis-Hillman.....	66
2.1) La réaction de Baylis Hillman.....	67
2.2) Difficultés rencontrées.....	68
2.2.1) Choix du solvant et de la base.....	68
2.2.2) Essais avec de nouvelles bases.....	69
3) 2 <sup>ème</sup> stratégie de synthèse : la transposition [3,3]-sigmatropique.....	71

III. Activité biologique.....	77
IV. Conclusion.....	80

**PARTIE EXPERIMENTALE** **81**

**CHAPITRE III :**  
**SYNTHÈSES DE 3'-HALO-5'-NORCARBONUCLÉOSIDES PHOSPHONATES.** **101**

I. Synthèses des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.....	102
1) Stratégie de synthèse.....	102
2) Synthèse du précurseur commun.....	103
3) Synthèses de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates modifiés en position 6.....	113
3.1) Formation du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base l'adénine.....	113
3.2) Formation du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la <i>N</i> -cyclopropyl-6-aminopurine.....	114
3.3) Formation du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside ayant pour base l'hypoxanthine.....	115
4) Synthèses de 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates.....	116
4.1) Fluoration du composé ( $\pm$ )-191.....	116
4.2) Fluoration du composé ( $\pm$ )-183.....	118
4.3) Conclusion.....	118
4.4) Synthèse des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates à partir d'un carbocycle.....	119
4.4.1) Stratégie de synthèse.....	119
4.4.2) Fluoration du carbocycle ( $\pm$ )-174.....	119
4.4.3) Analyse comparative des réactions de fluoration.....	120
4.4.4) Application de la nouvelle stratégie à la synthèse d'un 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la guanine.....	121
II. Activités biologiques.....	126
III. Conclusion.....	130

**PARTIE EXPÉRIMENTALE** **131**

**CONCLUSION GENERALE** **167**

**BIBLIOGRAPHIE** **170**

**ANNEXE** **182**

## LISTE DES ABREVIATIONS

### A

---

A : adénine

Ac : acétate

ACN : acétonitrile

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : acide acétique

Ac<sub>2</sub>O : anhydride acétique

ADN : acide 2'-désoxyribonucléique

Ado : adénosine

AdoHcy : adénosylhomocystéine

AdoMet : S-adénosyl-L-méthionine

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ATP : adénosine triphosphate

### B

---

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Bu : butyle

Bz : benzoate

### C

---

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

CC : concentration cytotoxique

CMV : cytomégalovirus

CPE : effet cytopathogène

CRFK : crandell-rees feline kidney

### D

---

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane

dba : dibenzilidène acétone

DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène

DCC : dicyclohexylcarbodiimide  
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone  
DEAD : diéthyle azodicarboxylate  
DHP : dihydropyrane  
DIAD : diisopropyle azodicarboxylate  
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium  
DMAP : 4-diméthylaminopyridine  
DMF : diméthylfurane  
DMSO : diméthylsulfoxyde

## E

---

EC : concentration effective  
EP : éther de pétrole  
Et : éthyle  
EtOH : éthanol

## H

---

Hcy : homocystéine  
HDQ : 3-hydroxyquinuclidine  
HEL : Human Embryonic Lung

## I

---

IBX : acide 2-iodoxybenzoïque  
imid : imidazole  
*i*Pr : isopropyle

## L

---

LAH : hydrure d'aluminium et de lithium  
LIP : lipase

## M

---

MCC : Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie de la cellule  
m-CPBA : acide métachloropéroxybenzoïque

MDCK : madin darby canine kidney

Me : méthyle

MeOH : méthanol

MOM : méthoxyméthyle

MPM : *para*-méthoxyphénylméthyle

MTS : 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2*H*-tetrazolium

Ms : mésyle

## N

---

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

NBS : *N*-bromosuccinimide

NFSI : *N*-fluorobenzène sulfonimide

NMO : *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde

NOE : effet nucléaire Overhauser

## P

---

PDC : dichromate de pyridinium

Pd/C : palladium sur charbon

Ph : phenyl

PMB : *para*-métoxybenzyle

PPTS : pyridinium *para*-toluènesulfonate

PRK : primary rabbit kidney

*p*-TsOH : acide *para*-toluènesulfonique

## R

---

ROESY : Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy (spectroscopie Overhauser dans un référentiel tournant)

## S

---

SM : starting material (produit de départ)

## T

---

ta : température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutyle ammonium

TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

Tf<sub>2</sub>O : anhydride triflique

THF : tétrahydrofurane

THP : tétrahydropyrane

TMS : triméthylsilyle

Ts : tosyle

Tr : trityle

V

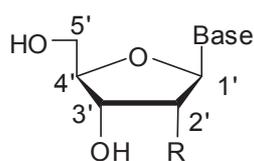
---

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

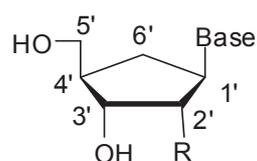
VZV : virus varicelle-zona

## CONVENTIONS ET NOMENCLATURE

Les conventions et règles internationales utilisées pour la nomenclature et la numérotation des nucléosides sont résumées dans le schéma ci-dessous. Les nucléosides naturels sont constitués par l'association d'une base hétérocyclique purique (adénine ou guanine) ou pyrimidique (cytosine, uracile ou thymine) à un résidu pentose. Ce pentose de configuration naturelle D est sous forme furanose et peut être soit le ribofuranose soit le désoxyribofuranose. De façon générale, les nucléosides naturels possèdent l'anométrie  $\beta$  avec l'aglycone situé au dessus du plan moyen du sucre, du même côté que le groupement hydroxyméthylène porté par le carbone en position 4' dans la présentation de Haworth. Les bases hétérocycliques sont liées à la partie osidique grâce à une liaison *N*-glycosidique impliquant l'azote N9 des bases puriques ou N1 des bases pyrimidiques. Par analogie avec les nucléosides, nous conserverons cette numérotation dans le cas des carbonucléosides.



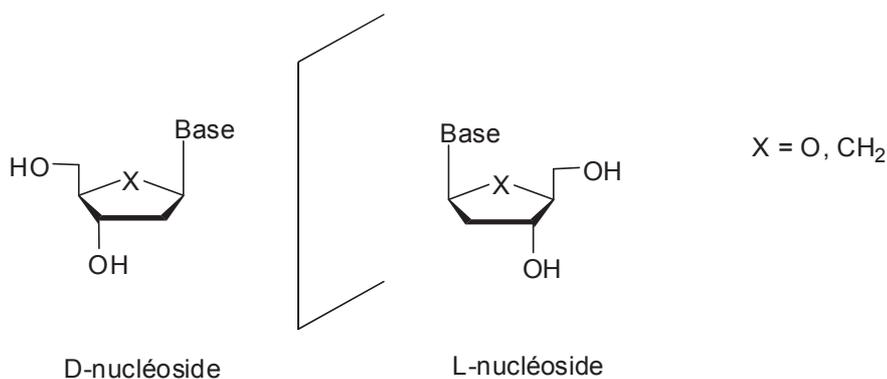
$\beta$ -D-nucléoside



Analogue carbocyclique

R = OH, ribofuranose  
R = H, désoxyribofuranose

Pour terminer, les nucléosides peuvent exister sous deux formes énantiomères, les D-nucléosides dits de « configuration naturelle » et les L-nucléosides appelés nucléosides non naturels.

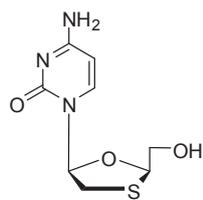


# **INTRODUCTION**

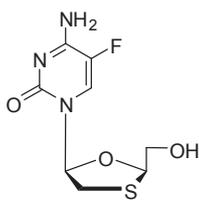
Les maladies virales représentent aujourd'hui l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fait partie des maladies infectieuses les plus mortelles au monde : on estime que le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) a fait plus de deux millions de morts rien qu'en 2008. Même si l'accès au traitement s'est amélioré, le VIH reste la principale cause de décès parmi les femmes âgées de 15 et 44 ans. Fin 2008, on estimait qu'il y avait dans le monde 33,4 millions de personnes vivant avec le SIDA. Cette même année, près de 2,7 millions de personnes ont été infectées par le virus.<sup>1</sup> Les hépatites virales représentent quant-à-elles l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale : on estime à deux milliards le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et plus de 350 millions ont des infections chroniques (de longue durée). Chaque année, 500 000 à 700 000 malades meurent des suites d'une infection à l'hépatite B.<sup>2</sup> Le virus de l'hépatite C (VHC) atteint plus de 170 millions de personnes dans le monde, et on évalue à plus de 350 000 le nombre de malades décédés chaque année des suites d'une maladie du foie causée par l'hépatite C.<sup>3</sup>

L'arsenal actuel de drogues antivirales comprend environ quarante molécules qui ont été officiellement approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) pour leurs usages cliniques. La moitié d'entre elles sont utilisées dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH,<sup>4</sup> les autres ont pour cible les virus des hépatites B et C, les herpès virus (cytomégalo virus (CMV), virus de l'herpès simplex (HSV), virus de la varicelle-zona (VZV)), le virus influenza ou encore le virus respiratoire syncytial (RSV).<sup>5</sup>

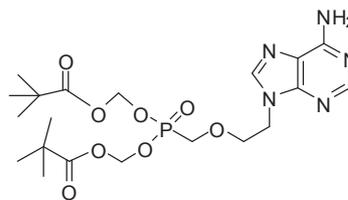
Parmi ces composés approuvés dans le traitement des pathologies virales, la moitié sont des analogues nucléosidiques. En effet, la recherche d'analogues nucléosidiques dans le rôle d'inhibiteurs sélectifs et non toxiques ayant des activités antivirales ou antitumorales a fait l'objet de nombreux travaux.<sup>6</sup> Sur les 24 analogues nucléosidiques approuvés par la FDA, 8 sont prescrits dans le traitement du Sida (Figure 3).<sup>7</sup> Les autres analogues sont principalement utilisés contre le VHB (Figure 1) les virus herpétiques (Figure 2) ou encore le VHC (Figure 4).<sup>7-8</sup>



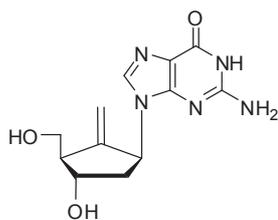
**3TC**  
Lamivudine



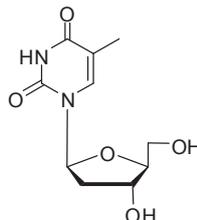
**FTC**  
Emtricitabine



**bis(POM)PMEA**  
Adéfovir dipivoxil

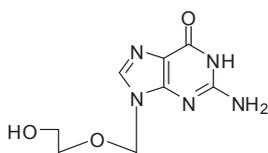


Entécavir

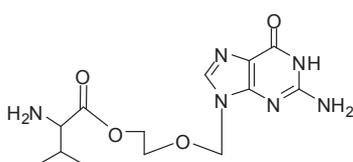


**L-dT**  
Telbivudine

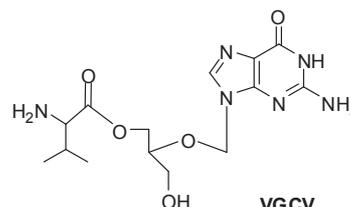
**Figure 1 : Analogues nucléosidiques approuvés comme agents anti-HBV**



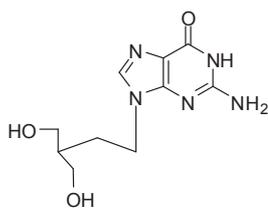
**ACV**  
Acyclovir



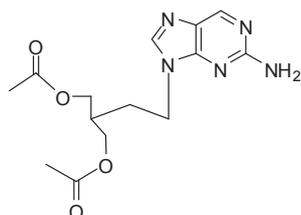
**VACV**  
Valaciclovir



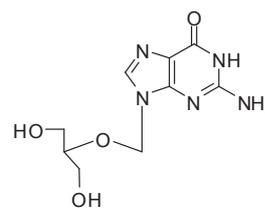
**VGCV**  
Valganciclovir



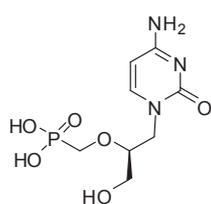
**PCV**  
Penciclovir



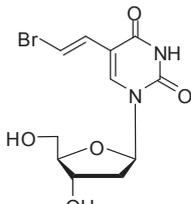
**FCV**  
Famciclovir



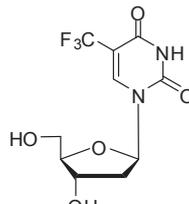
**GCV**  
Ganciclovir



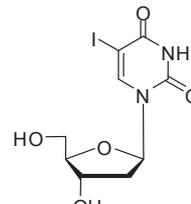
**HPMPC**  
Cidofovir



**BVDU**  
Brivudin

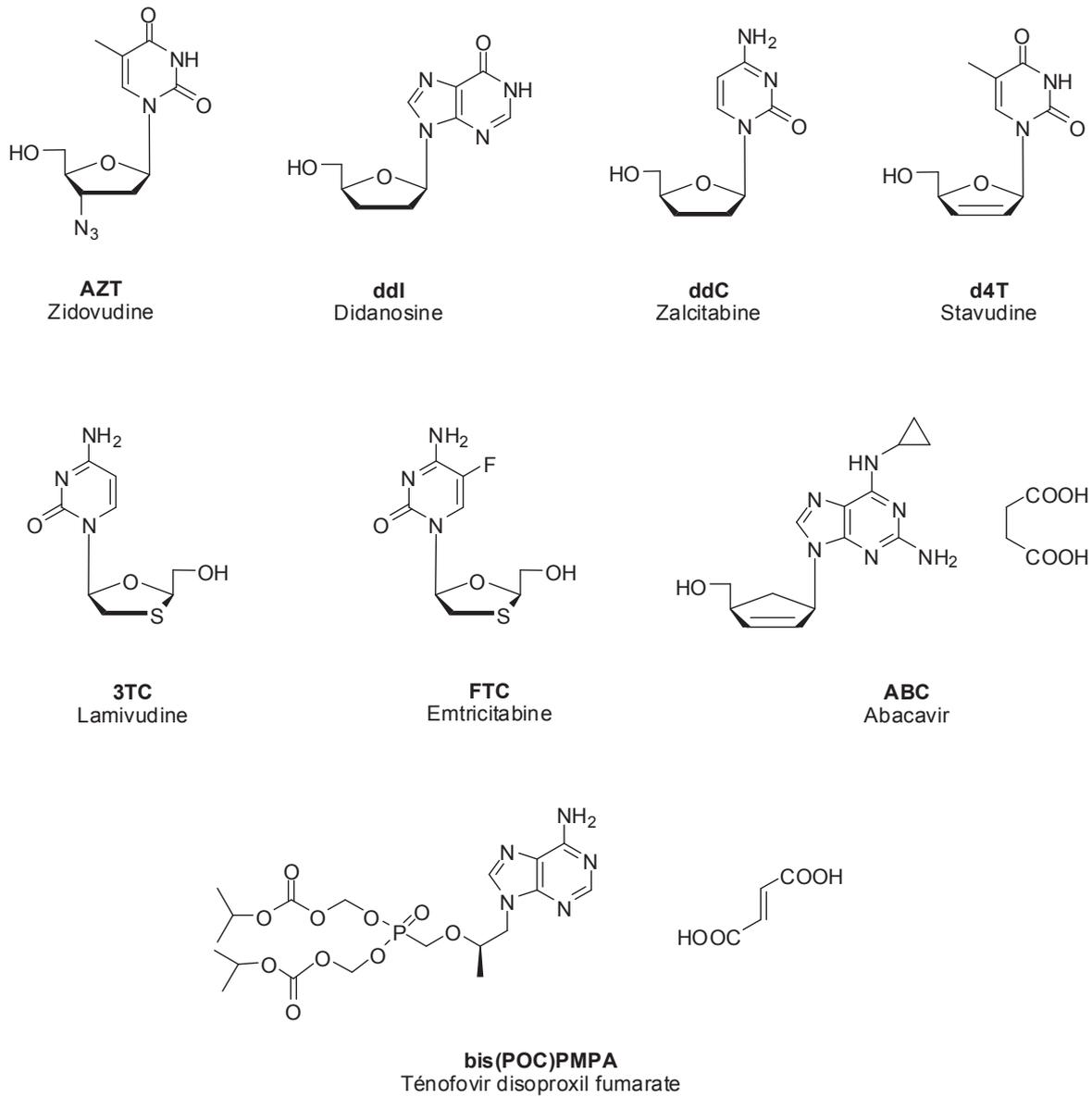


**TFT**  
Trifluridine

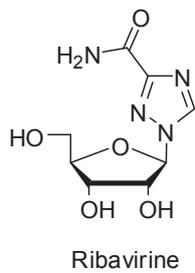


**IDU**  
Idoxuridine

**Figure 2 : Analogues nucléosidiques à visée anti-herpétique.**



**Figure 3 : Analogues nucléosidiques à activité anti-VIH.**



**Figure 4 : Structure de la ribavirine approuvée comme agent anti-HCV.**

Ces nucléosides ne présentent par eux-mêmes aucune activité antivirale : ils sont des prodrogues dont l'activité biologique est exercée par leurs dérivés 5'-triphosphates.<sup>9</sup> Des phosphorylations intracellulaires sont nécessaires pour convertir le nucléoside en son dérivé 5'-triphosphate qui représente l'entité active. Cette séquence de phosphorylations est réalisée dans la plupart des cas par des kinases cellulaires: une nucléoside kinase, une nucléoside monophosphate kinase, et une nucléoside diphosphate kinase<sup>10</sup> (Schéma 1).

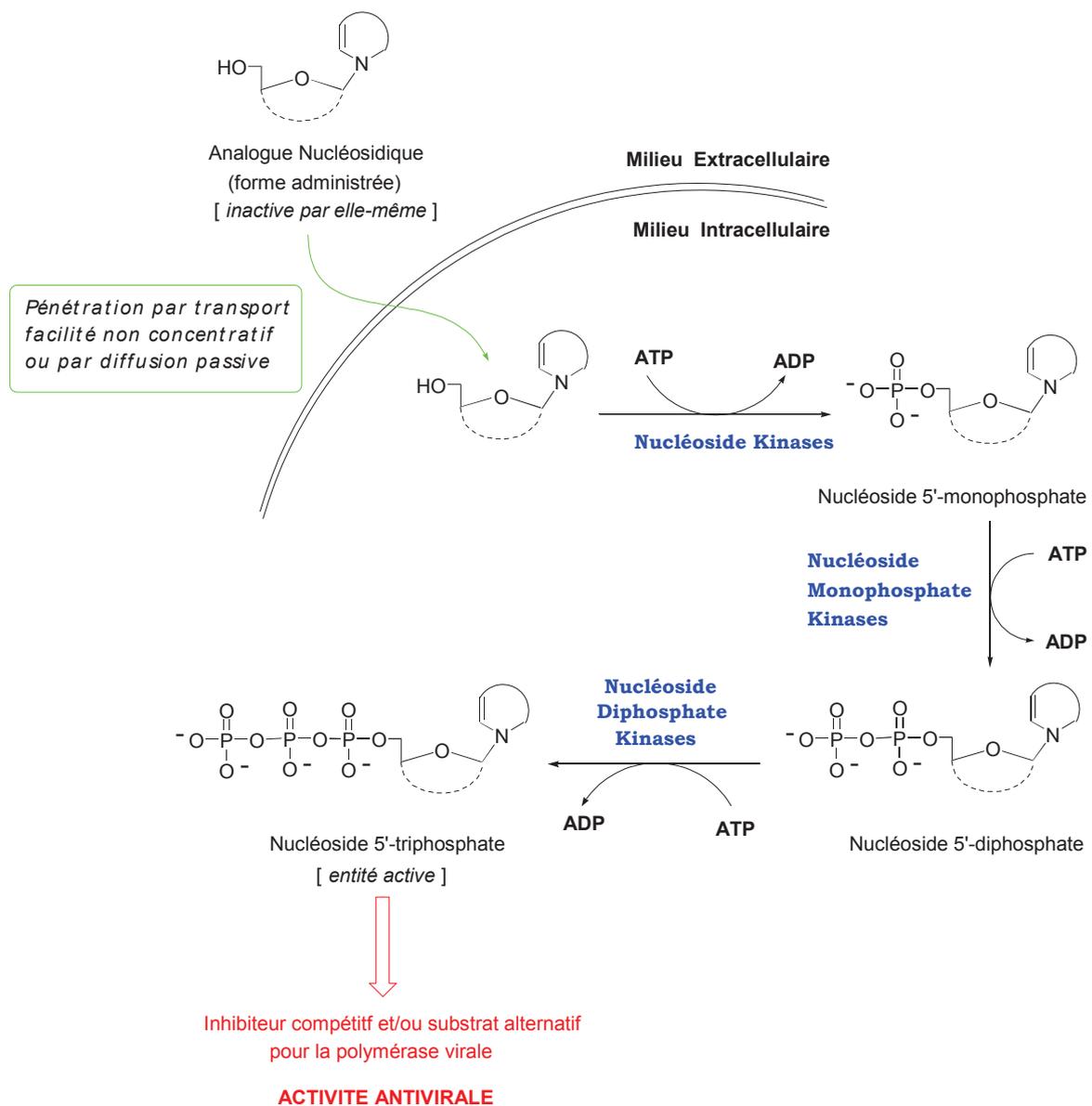
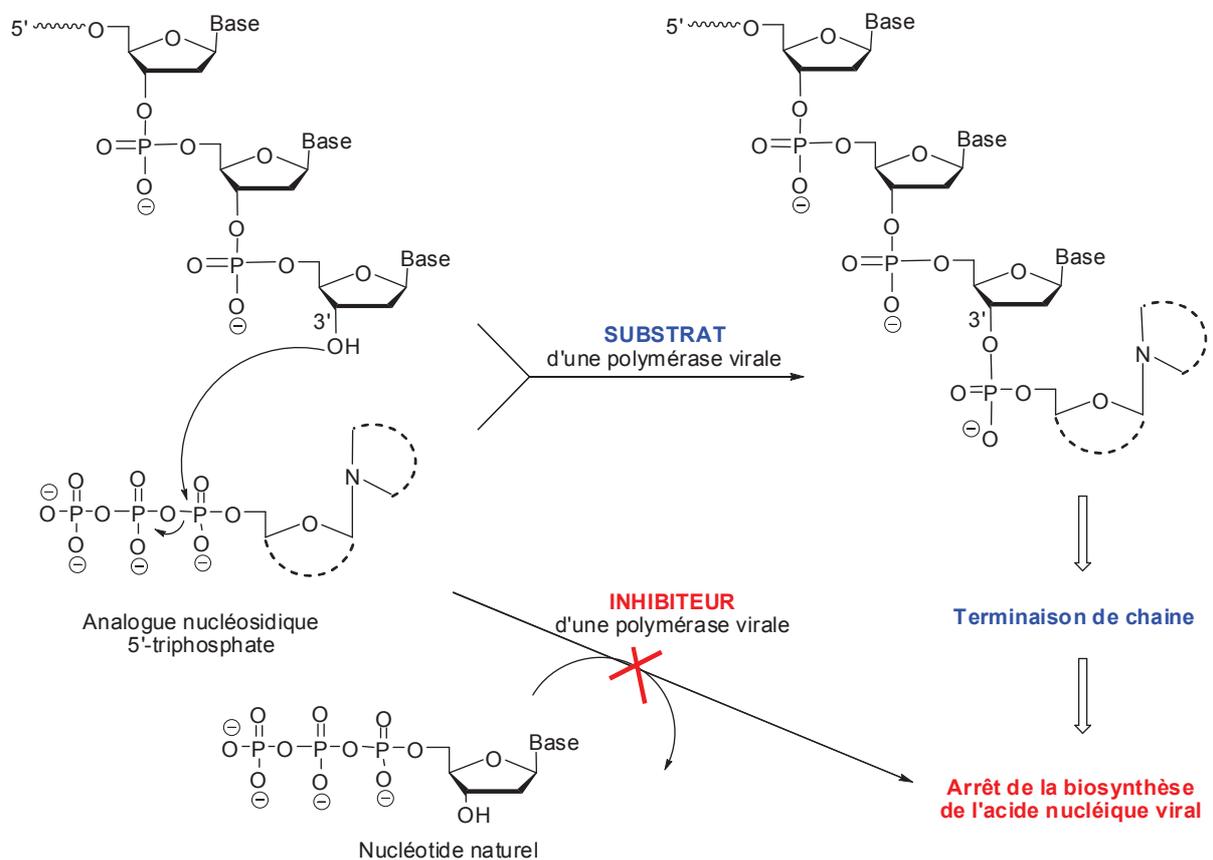


Schéma 1 : Métabolisation d'un nucléoside en son dérivé 5'-triphosphate.

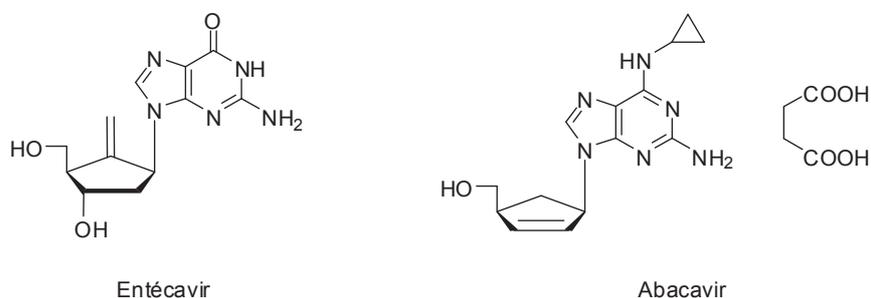
Une fois obtenu, le nucléoside 5'-triphosphate peut alors interagir avec la polymérase virale selon deux mécanismes (Schéma 2)<sup>11</sup> :

- soit en tant que substrat alternatif en s'incorporant dans le brin d'ADN ou d'ARN viral en cours d'élongation. Lorsque le nucléoside 5'-triphosphate ne possède pas de fonction hydroxyle en position 3', il empêche la formation d'une nouvelle liaison 3'-5'-phosphodiester et met donc fin à la biosynthèse de l'acide nucléique viral.
- soit en tant qu'inhibiteur compétitif en présentant une meilleure affinité que le nucléotide naturel vis-à-vis de la polymérase virale. Il bloque ainsi l'incorporation des nucléotides naturels dans la chaîne d'ADN ou d'ARN viral.



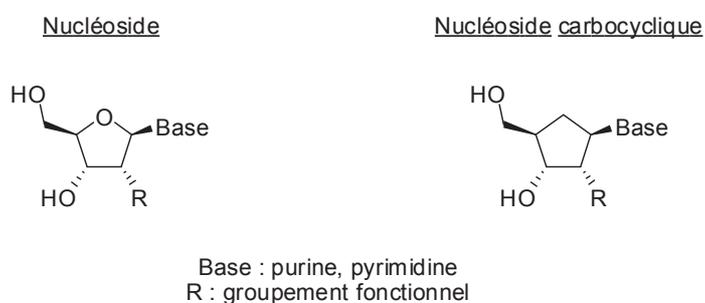
**Schéma 2 : Mode d'action des analogues nucléosidiques 5'-triphosphates.**

Parmi les analogues nucléosidiques approuvés par la FDA, on peut noter la présence de deux nucléosides carbocycliques : l'abacavir qui est prescrit pour le traitement du SIDA<sup>12</sup> et l'entécavir qui est utilisé dans le traitement contre l'hépatite B (Figure 5).<sup>7</sup>



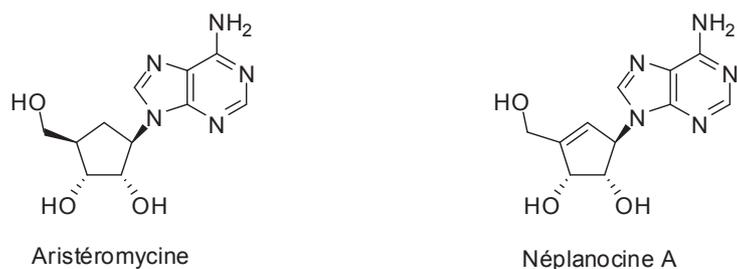
**Figure 5 : Exemples de nucléosides carbocycliques.**

Un nucléoside carbocyclique (ou carbonucléoside) est un analogue nucléosidique dans lequel l'atome d'oxygène du cycle furanose a été remplacé par un groupement méthylène (Figure 6).<sup>6b,6c, 13</sup> Ces analogues ont d'une part une meilleure stabilité vis-à-vis des hydrolyses chimiques de la liaison glycosidique et d'autre part une meilleure stabilité métabolique. Les similarités structurales avec les nucléosides naturels leur permettent cependant de se comporter comme des substrats ou inhibiteurs d'enzyme, leur conférant des activités biologiques intéressantes, notamment antivirales et antitumorales.<sup>14</sup>



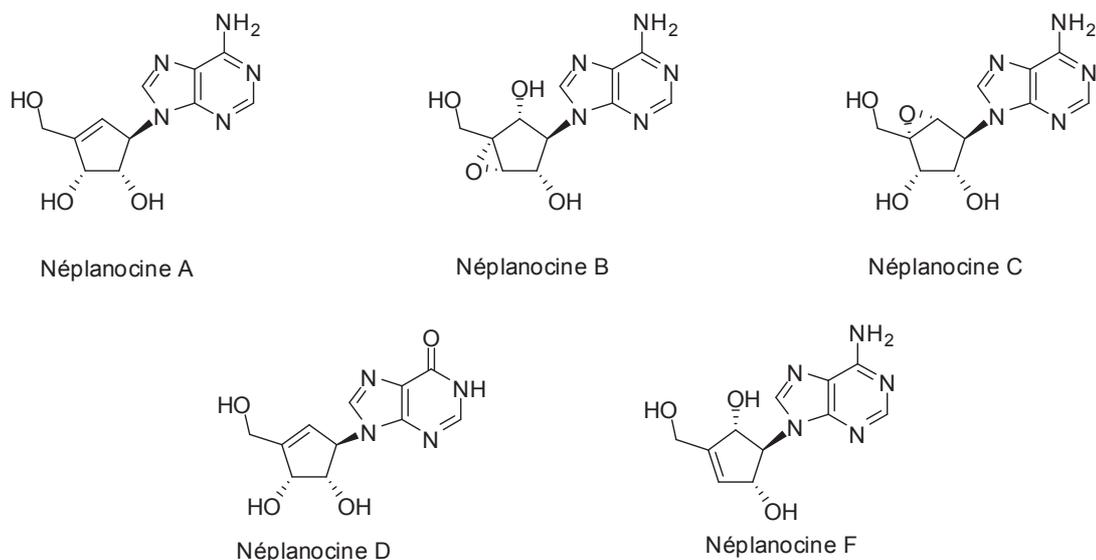
**Figure 6 : Structures d'un nucléoside et d'un carbonucléoside.**

L'entécavir et l'abacavir sont des nucléosides obtenus par voie synthétique mais il existe également des carbonucléosides naturels (Figure 7) qui ont des activités biologiques importantes. C'est le cas de l'aristéromycine<sup>15</sup> et de la (–)-néplanocine A,<sup>16</sup> isolées respectivement des bactéries *Streptomyces citricolor* et *Ampullariella regularis*, et qui montrent de fortes activités antivirales dues à leurs capacités à inhiber la S-adénylhomocystéine Hydrolase.<sup>17</sup> La néplanocine A a également montré une activité anticancéreuse, particulièrement contre certains type de leucémies.<sup>18</sup>



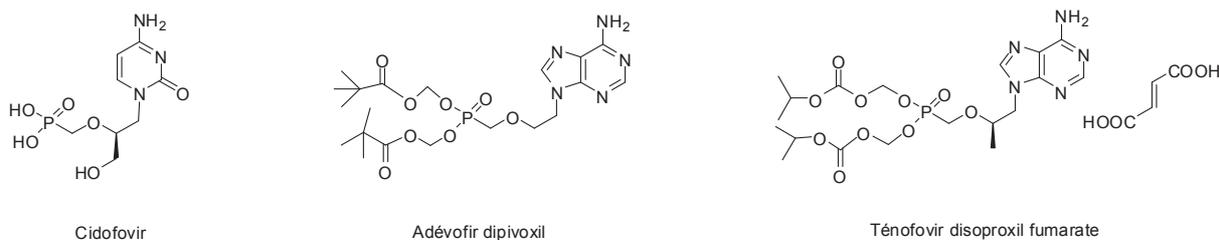
**Figure 7 : Exemples de nucléosides carbocycliques naturels.**

La (—)-néplanocine A est le composé le plus représentatif d'une famille de molécules naturelles comprenant les néplanocines A, B, C, D et F (Figure 8). Le premier chapitre de cette thèse sera un chapitre bibliographique consacré à la famille des néplanocines. Les synthèses de ces molécules ainsi que leurs activités biologiques seront en particulier détaillées. Le deuxième chapitre présentera une partie des travaux de cette thèse en exposant la première synthèse totale et énantiosélective de la (—)-néplanocine B.



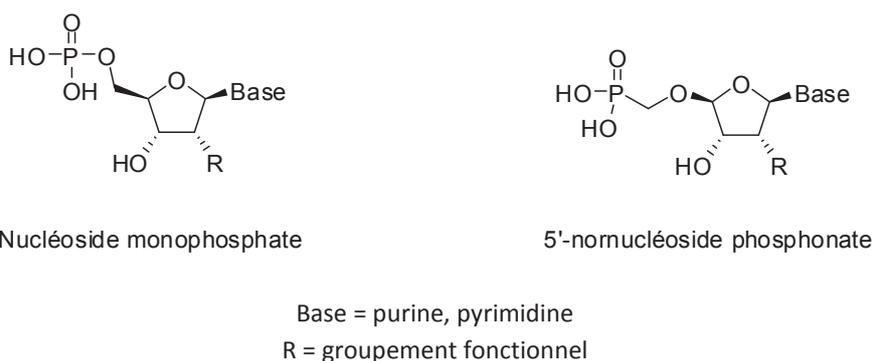
**Figure 8 : La famille des néplanocines.**

Parmi les analogues nucléosidiques approuvés par la FDA, trois drogues sont des nucléosides phosphonates (Figure 9): le cidofovir qui est utilisé pour lutter contre les infections du cytomégalovirus humain chez les patients atteints de SIDA, l'adéfovir dipivoxil qui est prescrit dans le cadre du traitement des infections dues au virus de l'hépatite B et le ténofovir disoproxil fumarate qui sert quant-à-lui dans le traitement contre l'infection par le VIH.<sup>7-8</sup>



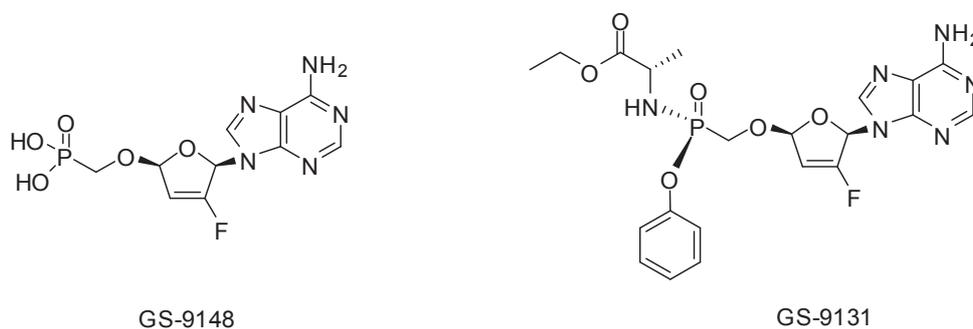
**Figure 9 :** Exemples d'analogues nucléosidiques phosphonates approuvés par la FDA.

Un 5'-nornucléoside phosphonate est un analogue de nucléoside monophosphate<sup>9b, 19</sup> : dans le cas des nucléosides monophosphates, le groupement phosphate est rattaché au nucléoside grâce à une liaison ester ; dans le cas des nucléosides phosphonates, le groupement phosphonate est rattaché au nucléoside par une liaison éther (Figure 10). Cette particularité permet au phosphonate d'être plus stable qu'un phosphate dans la mesure où sa liaison carbone-phosphore n'est pas affectée par des hydrolyses enzymatiques. De plus, les similarités de ces deux types de structures permettent aux nucléosides phosphonates de se comporter comme mimes des nucléosides monophosphates et donc de pouvoir jouer le rôle de substrats ou inhibiteurs d'enzymes et ainsi de posséder des activités biologiques intéressantes.<sup>11, 20</sup> La présence d'un groupement phosphonate leur permet plus particulièrement d'éviter la première étape de phosphorylation requise pour l'activation d'un nucléoside qui est l'étape limitante et la moins efficace lors de la conversion d'un nucléoside en son dérivé triphosphate.<sup>9b</sup> Comme un nucléoside monophosphate, un nucléoside phosphonate peut par la suite être phosphorylé par des kinases cellulaires afin d'être converti en son entité active.<sup>19-21</sup>



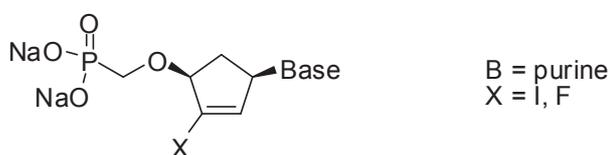
**Figure 10 :** Exemple de structure de nucléosides monophosphates et de 5'-nornucléosides phosphonates.

Dans la famille des 5'-nornucléosides phosphonates, les dérivés acycliques tels que l'adéfovir, le ténofovir ou l'acyclovir représentent la classe de molécules la plus étudiée dans la mesure où leurs activités antivirales ont été largement démontrées.<sup>19, 21</sup> En raison du spectre d'activité antivirale des nucléosides phosphonates acycliques, la recherche s'est étendue vers la synthèse d'analogues cycliques de ces composés et à l'évaluation de leurs activités biologiques.<sup>5, 9b, 22</sup> Parmi ces derniers, la molécule GS-9148 s'est démarquée par son potentiel contre le VIH et sa prodrogue phosphonoamidate GS-9131 est un très bon candidat pour des développements cliniques ([Figure 11](#)).<sup>20, 22b, 23</sup>



[Figure 11](#) : Exemples de 5'-nornucléosides phosphonates cycliques.

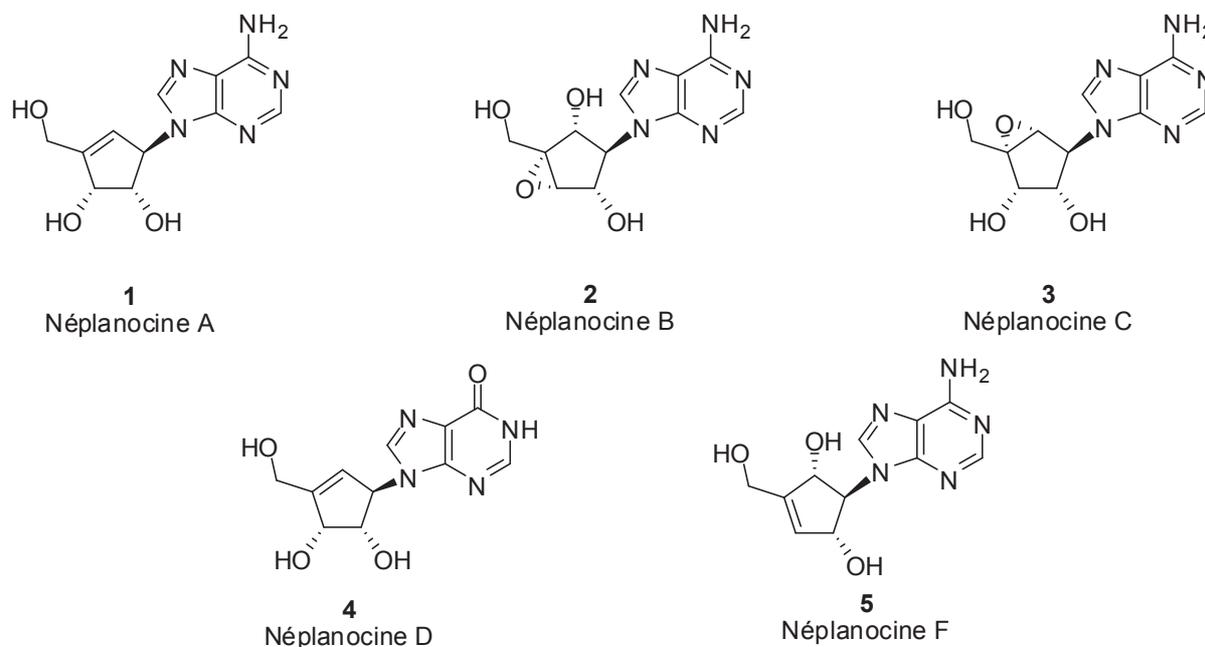
Encouragés par ces résultats, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues carbocycliques des 5'-nornucléosides phosphonates. En particulier, le troisième chapitre de cette thèse sera consacré à la synthèse de 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates ([Figure 12](#)) ainsi qu'à l'évaluation des activités antivirales de ces composés.



[Figure 12](#) : Structure des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

**CHAPITRE I :**  
**Les Néplanocines**

La famille des néplanocines ([Figure 13](#)) représente une importante classe de nucléosides carbocycliques naturels isolés d'*Ampullariella regularis*.<sup>16, 24</sup> A ce jour, cinq molécules distinctes ont été identifiées : la (–)-néplanocine A (**1**), la (–)-néplanocine B (**2**), la (–)-néplanocine C (**3**), la (–)-néplanocine D (**4**) et la (–)-néplanocine F (**5**).



[Figure 13](#) : La famille des néplanocines.

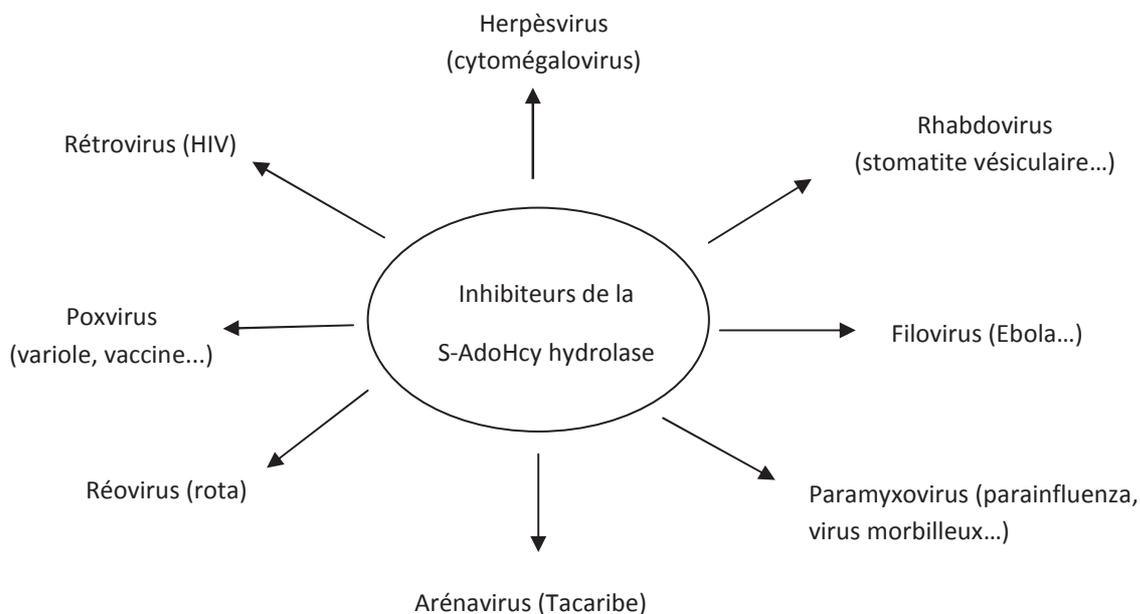
Depuis leur découverte en 1979, cette famille a été largement étudiée, tant d'un point de vue synthétique que structural et biologique. En effet, ces molécules naturelles présentent à la fois des activités tumorales et antivirales.<sup>25</sup> De tous ces composés, la néplanocine A possède les propriétés biologiques les plus intéressantes. Son activité antivirale est attribuée à l'inhibition de la S-Adénosylhomocystéine hydrolase, qui est impliquée dans la maturation des ARNm.<sup>26</sup> Cependant cette activité est toutefois associée à une toxicité relative.<sup>27</sup>

Avant de détailler les synthèses des différentes néplanocines, nous allons dans un premier temps revenir sur la S-Adénosylhomocystéine hydrolase, en particulier sur son rôle dans la régulation des réactions de méthylation biologiques et sur son mécanisme catalytique.

# I. La S-Adénylhomocystéine hydrolase.

La S-Adénylhomocystéine hydrolase (AdoHcy hydrolase) est reconnue comme une cible potentielle en chimiothérapie antivirale.<sup>17, 28</sup> De nombreux analogues carbocycliques et acycliques de l'adénosine exercent leur activité grâce à l'inhibition de l'AdoHcy hydrolase. Le spectre d'activité antivirale des inhibiteurs de cette enzyme est très large<sup>29</sup> (Figure 14) dans la mesure où il comprend :

- les virus à ARN négatif (virus de Junin, virus Tacaribe, virus de la stomatite vésiculaire, virus Parainfluenza, virus morbilleux, virus des oreillons...).
- les virus à (±) ARN (réovirus, rotavirus).
- quelques virus à ADN (cytomégalovirus, virus de la vaccine).
- les rétrovirus (virus de l'immunodéficience humaine).

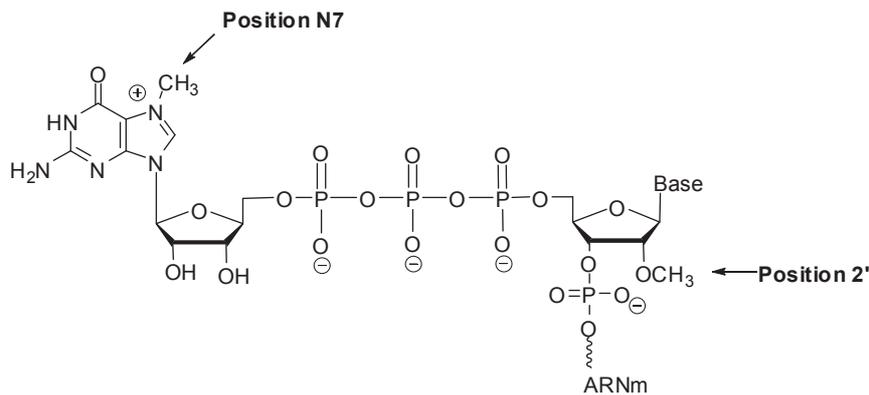


**Figure 14** : Spectre d'activité antivirale des inhibiteurs de la S-Adénylhomocystéine hydrolase.

## 1) Rôle de la S-Adénylhomocystéine hydrolase.

Le rôle cellulaire de la S-Adénylhomocystéine hydrolase est de réguler les réactions de méthylation dépendantes de la S-Adényl-L-méthionine (AdoMet). L'AdoMet est en effet utilisée dans les réactions de méthylation de nombreuses molécules biologiques comme les neurotransmetteurs (histamine, dopamine, adrénaline...) ou les macromolécules (protéines, acides nucléiques, lipides).<sup>30</sup>

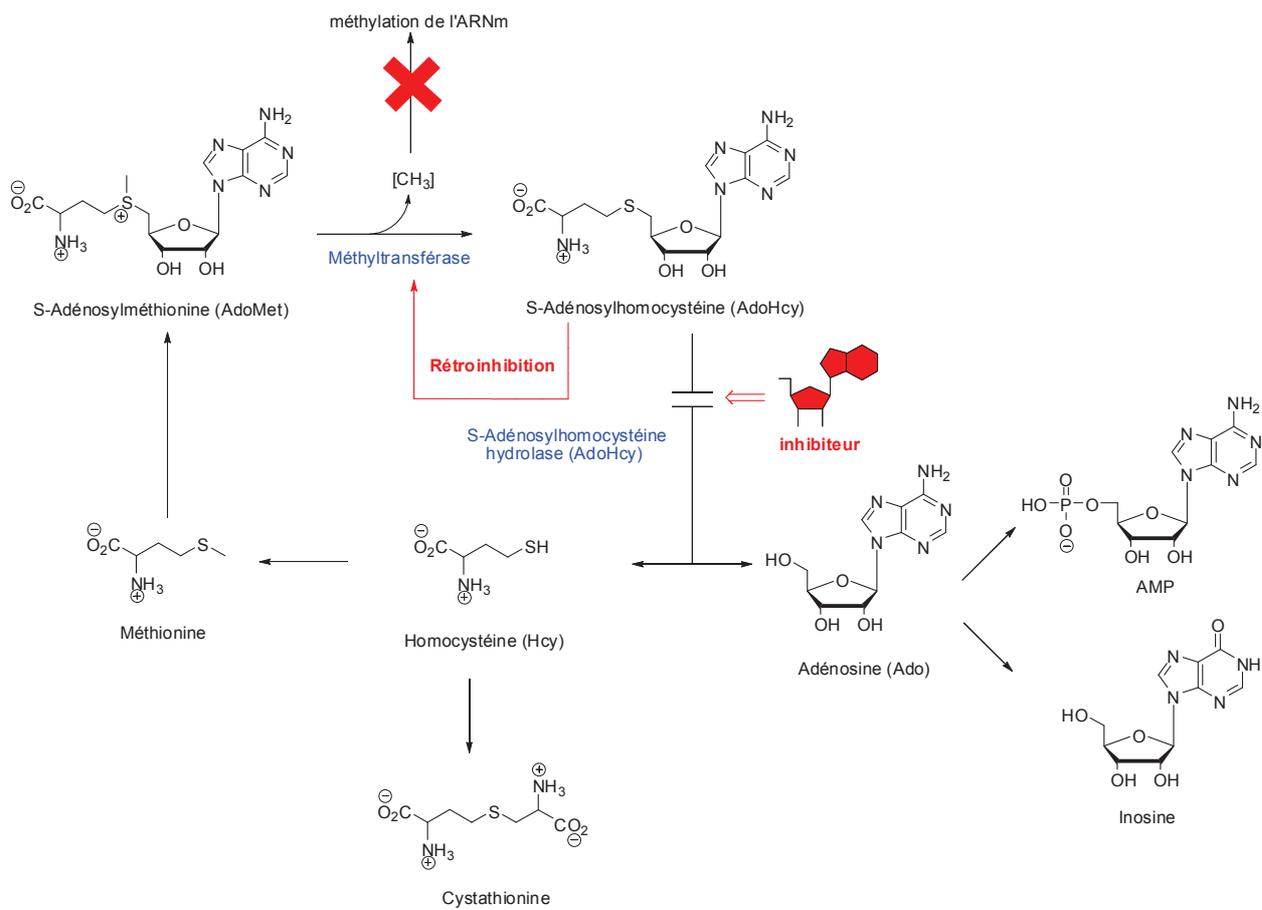
Par exemple, lors de la maturation de l'ARN messenger, ces molécules doivent être méthylées sur leur extrémité 5'-terminale afin d'initier leurs traductions en protéines virales. Pour ce faire, après ajout d'un résidu guanosine *via* un pont triphosphate 5'-5', une méthylation de la position N-7 de la guanine est effectuée.<sup>31</sup> Par ailleurs, les premiers nucléotides de l'ARN natif sont également méthylés sur l'oxygène porté par le carbone 2' (Figure 15).<sup>32</sup>



**Figure 15 : Méthylation de l'ARNm.**

Ces réactions de méthylations sont catalysées par des méthyltransférases dépendantes de l'AdoMet et produisent toutes de l'adénylsylhomocystéine (AdoHcy), qui fonctionne comme un rétroinhibiteur de ces méthyltransférases (Schéma 3).<sup>17</sup> Après le transfert de méthyle, l'AdoHcy est scindé en adénosine (Ado) et en homocystéine (Hcy) grâce à l'AdoHcy hydrolase. *In vitro*, l'équilibre thermodynamique de cette réaction favorise la synthèse d'AdoHcy. Cependant, *in vivo*, l'hydrolyse de l'AdoHcy en adénosine et homocystéine prévaut car ces deux produits sont repris pour d'autres voies métaboliques. L'adénosine peut être désaminée par l'adénosine désaminase ou peut entrer dans le cycle de la synthèse d'ATP. L'homocystéine peut être métabolisée en cystathionine ou peut être à nouveau méthylée en méthionine.<sup>33</sup>

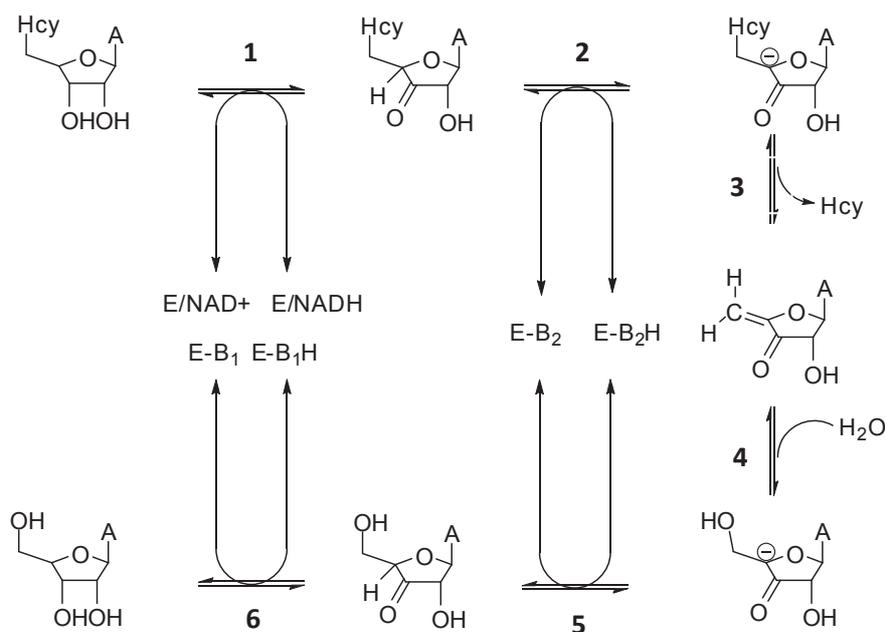
L'AdoHcy hydrolase est donc une enzyme clé pour contrôler les réactions de méthylations dépendantes d'AdoMet comme donneur de méthyle. En effet, l'inhibition de l'AdoHcy hydrolase résulte en l'augmentation de la concentration d'AdoHcy (Schéma 3). Cette accumulation provoque ainsi une rétroinhibition des méthyltransférases et empêche donc les réactions de méthylations biologiques de se réaliser, incluant celles requises pour la maturation de l'ARN messenger viral.<sup>29a</sup>



**Schéma 3: Métabolisme de l'AdoHcy et inhibition de l'AdoHcy hydrolase.**

## 2) Mécanisme de l'hydrolyse de l'Adénosylhomocystéine par la S-Adénosylhomocystéine hydrolase.

Palmer et Abeles<sup>34</sup> ont élucidé le mécanisme de l'hydrolyse réversible de l'AdoHcy catalysée par l'AdoHcy hydrolase<sup>35</sup> (Schéma 4). L'AdoHcy est oxydée en position 3' par le complexe enzyme/NAD<sup>+</sup> (étape 1). La fonction carbonyle générée augmente l'acidité du proton en 4' et facilite son élimination par l'enzyme (étape 2). Le carbanion formé permet l'élimination de l'homocystéine en position 5' pour former la 3'-oxo-4',5'-déshydroadénosine (étape 3). L'addition d'eau par réaction de Michael (étape 4) suivie d'une reprotonation de la position 4' (étape 5) génère la 3'-oxoadénosine. La réduction de la cétone en 3' par le NADH (étape 6) permet la formation de l'adénosine.

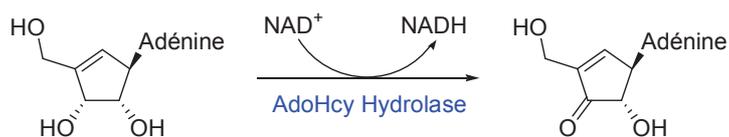


**Schéma 4 : Mécanisme de l'AdoHcy hydrolase.**

De nombreux analogues de l'adénosine ont été synthétisés afin de tester leur capacité à inhiber la S-AdoHcy hydrolase. Parmi ces analogues, nous nous sommes intéressés au cas de la néplanocine A.

### 3) Inhibition de la S-Adénylhomocystéine hydrolase par la néplanocine A.

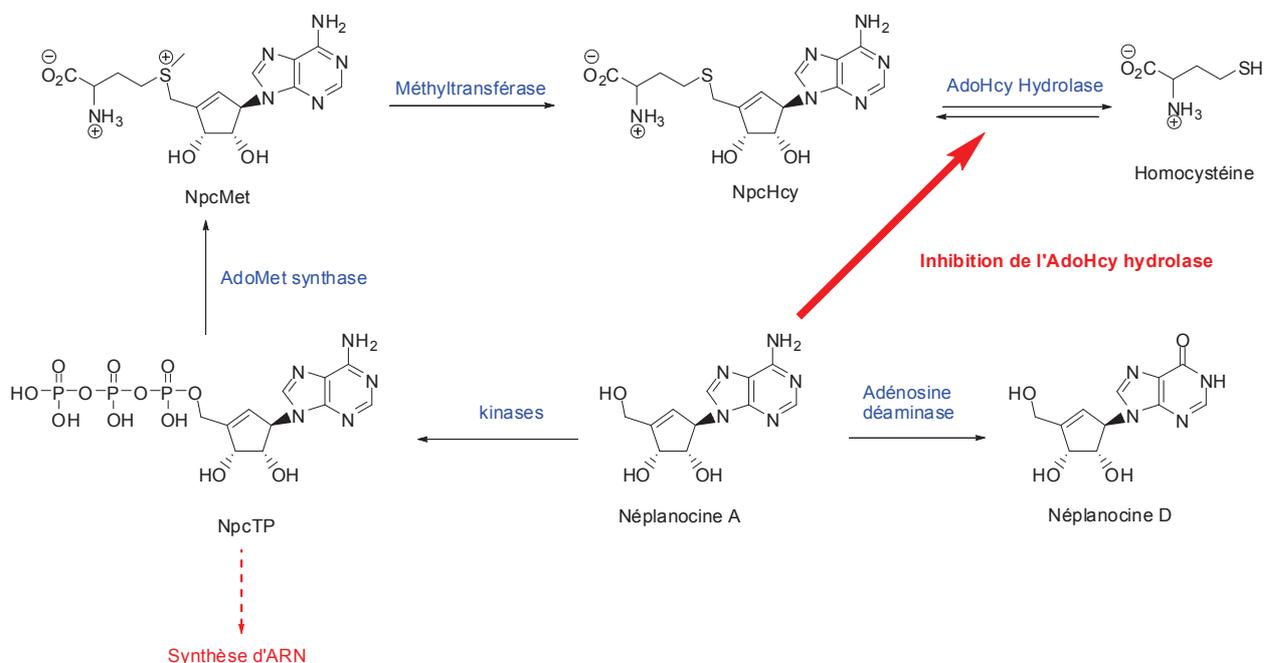
La néplanocine A inhibe la S-Adénylhomocystéine hydrolase avec un  $IC_{50}$  de 0,05  $\mu$ M dans des cellules murines et de 0,004  $\mu$ g/mL dans des érythrocytes de lapin.<sup>29a</sup> La néplanocine A est un inhibiteur de type I de l'AdoHcy hydrolase car elle inactive le complexe enzyme- $NAD^+$  par épuisement du cofacteur  $NAD^+$ , elle n'est cependant pas liée de manière covalente à l'enzyme (Schéma 5).



**Schéma 5 : Mécanisme d'inhibition de l'AdoHcy hydrolase par la néplanocine A.**

L'inhibition de l'AdoHcy hydrolase par la néplanocine A résulte de son oxydation en dérivé 3'-oxo. Pendant cette étape, le cofacteur  $\text{NAD}^+$  est converti en  $\text{NADH}$ . Cependant, la réaction s'arrête à ce stade car la néplanocine A ne possède pas de proton acide en position 4' à éliminer. Cette réduction du cofacteur induit la fermeture du site catalytique de l'AdoHcy hydrolase, qui piège alors le dérivé 3'-oxo de la néplanocine A dans son site catalytique, mettant fin à toute activité enzymatique.<sup>32</sup> La néplanocine A inactive donc l'AdoHcy hydrolase par un mécanisme d'épuisement du cofacteur, en convertissant  $\text{NAD}^+$  en sa forme inactive  $\text{NADH}$ .<sup>36</sup>

L'origine de la cytotoxicité de la néplanocine A est encore mal connue mais pourrait dériver de la phosphorylation de son alcool primaire, menant à la formation de son dérivé triphosphate (Schéma 6). Selon Glazer et Knode,<sup>37</sup> ce dérivé triphosphate (Npc TP) interfère faiblement avec la synthèse d'ARN de la cellule hôte. Sa toxicité s'expliquerait donc par la métabolisation de la néplanocine-triphosphate en S-néplanocineméthionine (Npc Met), qui serait donc un métabolite toxique.<sup>29, 37</sup> De plus, la néplanocine A est facilement désaminée en son analogue inosine (la néplanocine D) par l'adénosine désaminase, ce qui réduit son potentiel thérapeutique ainsi que son temps de demi-vie *in vivo*.<sup>38</sup>



**Schéma 6 : Métabolisme de la néplanocine A.**

## II. Synthèses des Néplanocines.

A l'heure actuelle, les principaux travaux de recherche sont axés vers de nouvelles voies de synthèses des néplanocines et de leurs dérivés dans le but de découvrir des molécules présentant des propriétés biologiques intéressantes. Dans la suite de ce chapitre nous nous intéresserons en particuliers aux différentes synthèses des néplanocines naturelles ainsi qu'à celles de leurs énantiomères.

### 1) Synthèse totale de la néplanocine A.

#### 1.1) Synthèse de la (-)-néplanocine A.

De la famille des néplanocines, la (-)-néplanocine A reste la molécule la plus étudiée à ce jour et a fait l'objet de plus de 200 publications et brevets. Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons les principales voies d'accès à cette molécule.

##### 1.1.1) Principales stratégies de synthèse.

Parmi toutes les synthèses de la (-)-néplanocine A, une stratégie est récurrente : il s'agit de la condensation de l'adénine ou de l'un de ses dérivés sur un carbocycle correctement protégé dont les atomes de carbone ont une configuration identique à ceux de la néplanocine.

Deux stratégies diffèrent cependant : Soit la base est directement condensée sur un carbocycle **A** possédant un alcool libre, soit la base est synthétisée sur un carbocycle **B** fonctionnalisé par une amine (Schéma 7).

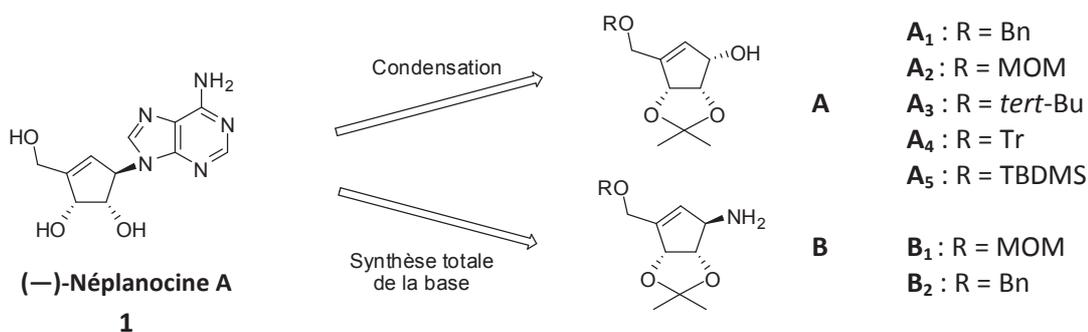


Schéma 7 : Stratégies de synthèses de la Néplanocine A.

Nous allons donc décrire les différentes synthèses des carbocycles **A** et **B** avant de détailler la formation de la (–)-néplanocine **A** à partir de ces carbocycles.

### 1.1.1.1) Synthèse d'un carbocycle **A**.

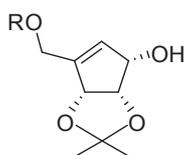
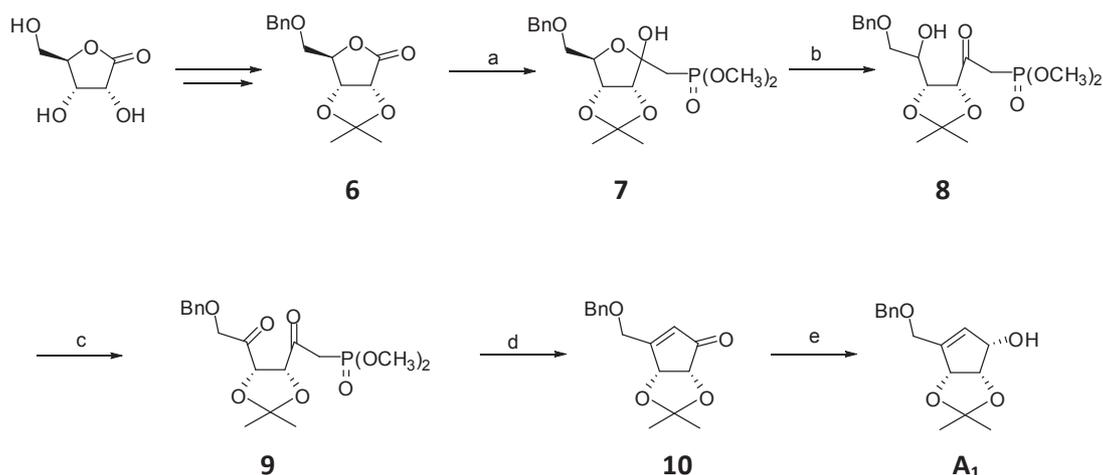


Figure 16 : Carbocycle **A**

De nombreux travaux concernant la synthèse de la (–)-néplanocine **A** nécessitent la synthèse d'un carbocycle **A**. Si ce carbocycle est principalement obtenu grâce à une étape clé de transposition allylique,<sup>39</sup> d'autres synthèses s'avèrent originales comme l'utilisation d'une contraction de cycle catalysée en présence de Zirconium.<sup>40</sup>

#### a) Par formation d'un cétophosphonate.

En 1983 et 1988, Marquez<sup>41</sup> décrit une synthèse énantiosélective de la néplanocine **A**. La synthèse du carbocycle **A**<sub>1</sub> est réalisée à partir de la D-ribo-1,4-lactone. Celle-ci est protégée sous forme de groupements isopropylidène et d'éther benzylique selon une méthode décrite dans la littérature afin de former le composé **6** (Schéma 8). Après un traitement en présence de diméthyle méthylphosphonate de lithium, l'ouverture de l'hémiacétal **7** en cétophosphonate **8** est réalisée en présence de méthoxyde de sodium. L'oxydation du composé **8** avec le réactif de Collins modifié mène au dicétophosphonate **9**. Un traitement en présence de carbonate de potassium permet une cétolisation intramoléculaire afin d'obtenir le composé **10**. La réduction de la cétone dans les conditions de Luche mène au carbocycle **A**<sub>1</sub>.

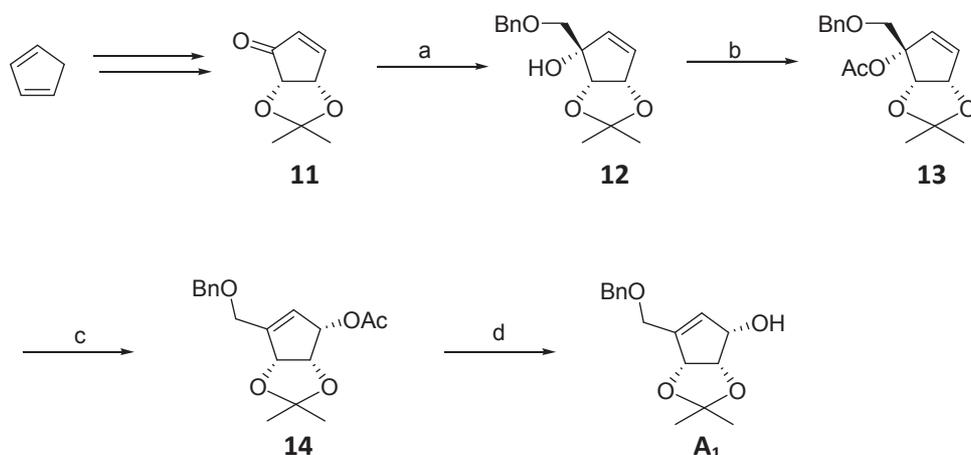


**Schéma 8** : Synthèse du carbocycle  $\mathbf{A}_1$  selon Marquez et al. (a)  $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ , *n*-BuLi, THF, 0°C, 2h, 98%; (b)  $\text{NaOCH}_3$ , MeOH, ta, 24h, 95%; (c)  $\text{CrO}_3/\text{pyridine}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1h, 14-25°C, 80%; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3/18\text{-crown-6}$ , benzène, 56°C, 40 min, 42%; (e)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3$ , MeOH, 0°C, 10 min, 97%.

## b) Par un réarrangement allylique.

- Synthèse de Johnson.

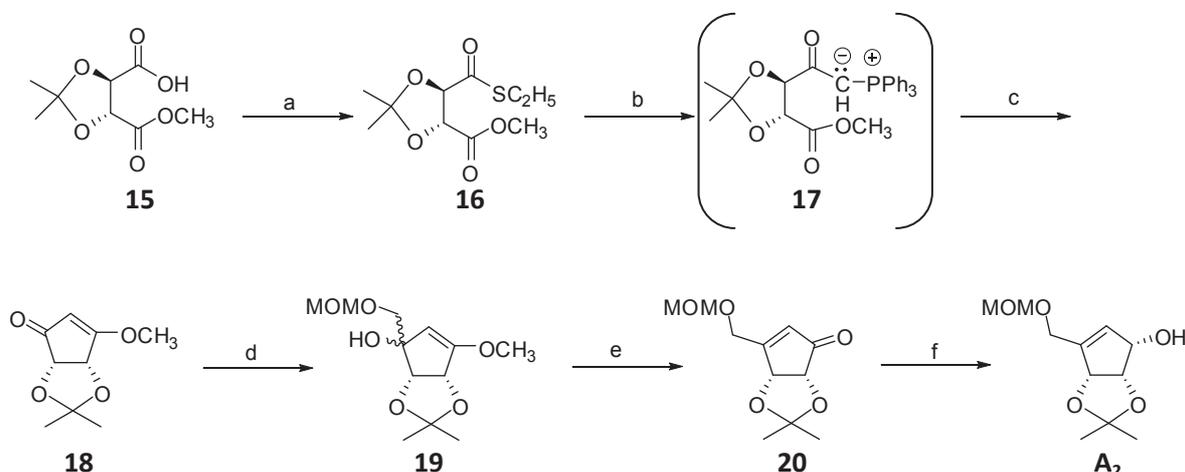
En 1987, Johnson<sup>39a</sup> propose une synthèse du carbocycle  $\mathbf{A}_1$  à partir de la (+)-cyclopenténone  $\mathbf{11}$ , elle-même préparée de manière énantiosélective à partir du cyclopentadiène (**Schéma 9**). Le composé  $\mathbf{11}$  est traité avec du benzyloxyméthyllithium afin d'obtenir l'alcool allylique tertiaire  $\mathbf{12}$  avec 86% de rendement. Après acétylation, un réarrangement du composé  $\mathbf{13}$  mène à l'alcène  $\mathbf{14}$  avec 92% de rendement. L'hydrolyse du groupement acétate mène quantitativement au carbocycle  $\mathbf{A}_1$ .



**Schéma 9** : Synthèse du carbocycle  $\mathbf{A}_1$  selon Johnson et al. (a)  $n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OBn}$ , *n*-BuLi, THF, -78°C, 86%; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 99%; (c) 3% mol  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , benzoquinone, THF, reflux, 14h, 92%; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 4h, 99%.

- Synthèse de Bestmann.

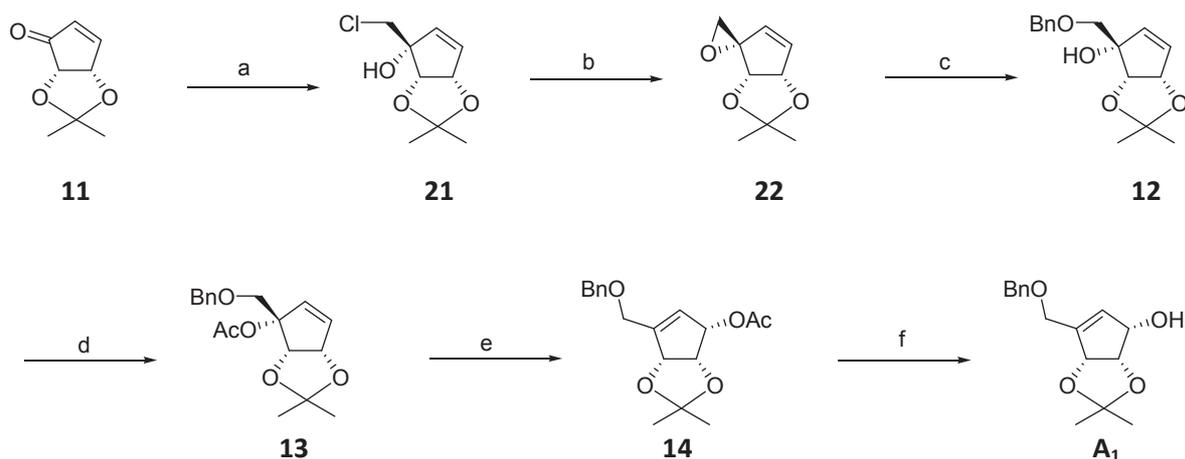
En 1990, Bestmann<sup>39b</sup> réalise une synthèse de la néplanocine A à partir de l'acide tartrique (Schéma 10). Le tartrate **15** est tout d'abord converti en thioester par un traitement en présence d'éthane-thiol, de DCC et de DMAP. Le composé **16** réagit ensuite avec du méthylènetriphénylphosphorane afin d'obtenir l'ylure **17** qui, par réaction de Wittig intramoléculaire, mène au composé **18**. L'addition de méthoxyméthoxyméthyle lithium donne un mélange des diastéréoisomères **19**, qui sont ensuite convertis en cyclopenténone **20** par un traitement acide suivi d'un réarrangement allylique. Enfin, une réduction de Luche du composé **20** mène au carbocycle **A<sub>2</sub>**.



**Schéma 10** : Synthèse du carbocycle **A<sub>2</sub>** selon Bestmann et al. (a) EtSH, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 83%; (b) méthylènetriphénylphosphorane, toluène, 70%; (c) toluène, 150°C, 110 bar N<sub>2</sub>, 80h, 60% ; (d) LiCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, THF, -78°C, 89%; (e) *p*-TsOH, Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>O, 91%; (f) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 87%.

- Synthèse de Nokami.

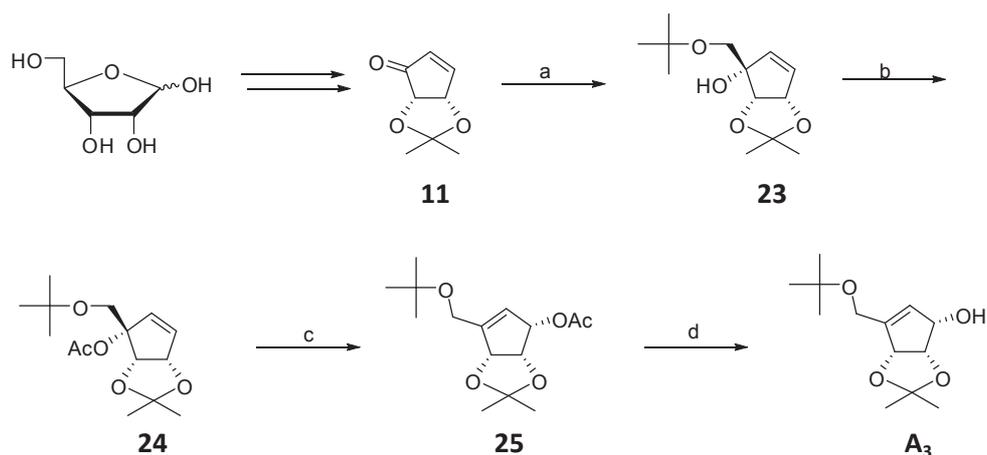
En 1994, Nokami<sup>39c</sup> propose une nouvelle synthèse du carbocycle **A<sub>1</sub>** à partir de la cyclopenténone **11** (Schéma 11). Cette dernière est traitée avec du chloriodométhane et du BuLi afin de former l'unique isomère **21** qui, en présence de potasse dans le méthanol, mène à l'époxide **22**. Le composé **22** est ensuite mis en présence de benzylate de sodium afin de former l'alcool tertiaire **12**. La suite de la synthèse du carbocycle **A<sub>1</sub>** s'inspire des travaux de Johnson<sup>39a</sup> : après protection de l'hydroxyle libre sous forme d'acétate, le composé **13** est soumis à une transposition allylique. L'hydrolyse du groupement acétate mène enfin au carbocycle **A<sub>1</sub>**.



**Schéma 11** : Synthèse du carbocycle **A<sub>1</sub>** selon Nokami et al. (a)  $\text{ClCH}_2\text{I}$ , BuLi,  $-78^\circ\text{C}$ , 15 min, 99% ; (b) KOH, MeOH, ta, 20 min, 98% ; (c) BnONa, ta, 1 jour, 94% ; (d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, ta,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 jour, 99% ; (e)  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , benzoquinone, THF,  $55^\circ\text{C}$ , 3.5h, 92% ; (f)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ta, MeOH, 20 min, 94%.

- Synthèse de Chu.

En 2001, Chu<sup>39d</sup> s'inspire de la voie de synthèse de Johnson pour synthétiser la carbocycle **A<sub>3</sub>** à partir du D-Ribose (**Schéma 12**). Après addition sur la cyclopenténone **11** du *tert*-butoxyméthyle lithium et protection de l'alcool obtenu sous forme d'acétate, le composé **24** est soumis à une transposition allylique. L'hydrolyse du groupement acétate en milieu basique mène enfin au carbocycle **A<sub>3</sub>**.



**Schéma 12** : Synthèse du carbocycle **A<sub>3</sub>** selon Chu et al. (a)  $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ , *t*-BuOK, *sec*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 3h, 78% ; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 24h, 94% ; (c)  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , *p*-benzoquinone, THF, reflux, 24h, 91% ; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, ta, 1h, 87%.

### c) Par insertion d'un alkylidène-carbène dans une liaison C-H.

En 1995, Ohira<sup>42</sup> propose une synthèse du carbocycle **A<sub>4</sub>** par insertion dans une liaison C-H d'un alkylidène-carbène (Schéma 13). Un traitement du 2,3-*O*-isopropylidène-5-*O*-trityl-D-Ribose **26** avec du LAH mène à un diol dont l'alcool primaire est ensuite protégé sous forme d'éther *tert*-butyldiméthysilyle pour donner le composé **27**. Une oxydation de Swern de l'alcool secondaire mène à la cétone **28**. Le composé **28** est ensuite mis en présence de lithiotriméthysilyldiazométhane afin de générer l'alkylidène-carbène **29**, qui est ensuite inséré à la liaison C-H adjacente à l'éther *tert*-butyldiméthysilyle. Après hydrolyse du groupement silylé avec du fluorure de tétrabutylammonium, l'oxydation des épimères avec du dichromate de pyridinium suivie d'une réduction en présence de LAH mènent sélectivement au carbocycle **A<sub>4</sub>**.

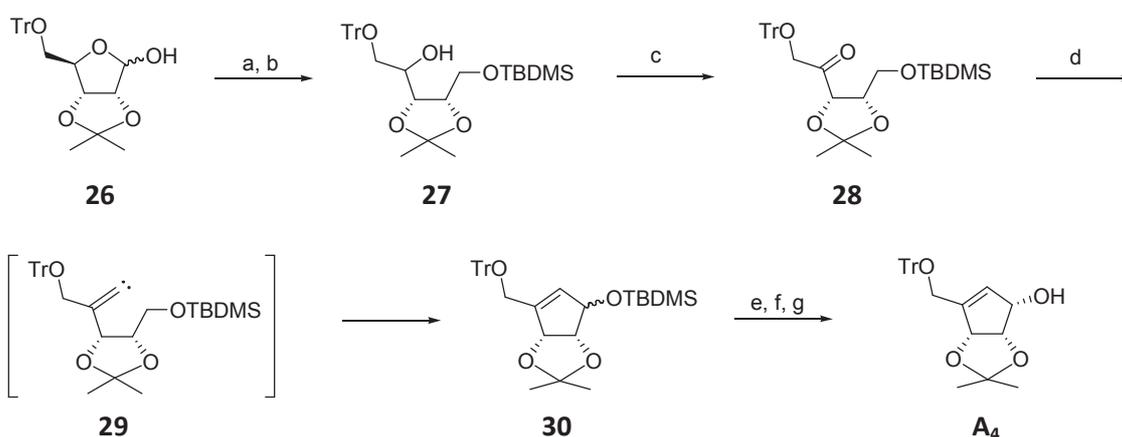
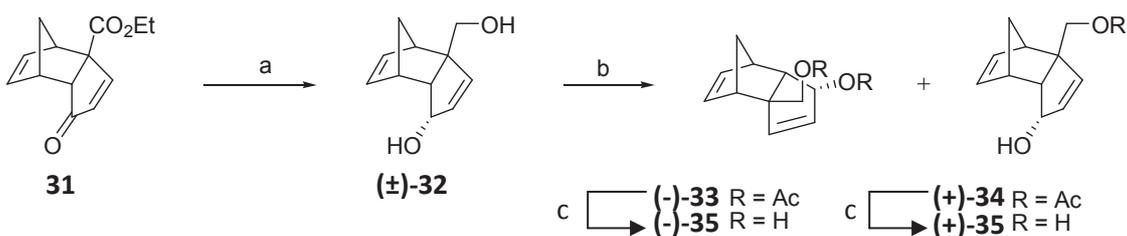


Schéma 13 : Synthèse du carbocycle **A<sub>4</sub>** selon Ohira et al. (a) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 85% ; (b) TBDMSCl, imidazole, DMF, 97% ; (c) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO puis Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89% ; (d) TMSC(Li)N<sub>2</sub>, THF, 0°C, 1h, 55-65% ; (e) Bu<sub>4</sub>NF, THF, 69% ; (f) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80%, (g) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 87%.

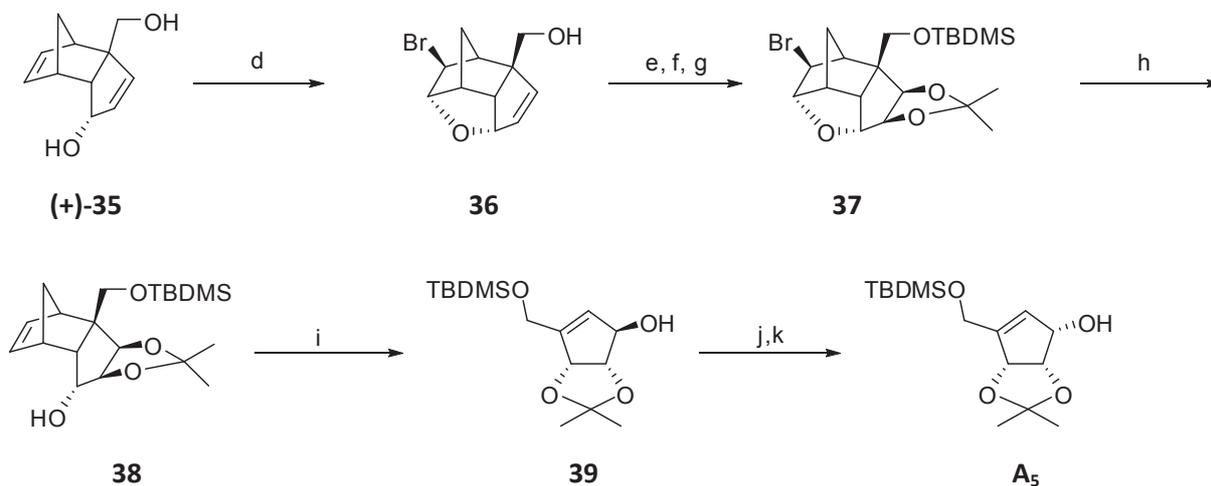
### d) Par voie enzymatique.

En 1998, Ogasawara<sup>43</sup> synthétise le carbocycle **A<sub>5</sub>** en utilisant pour étape clé une réaction enzymatique (Schéma 14 et Schéma 15). La réduction de l'ester tricyclique **31** avec du DIBAL-H mène au mélange racémique du diol **32**. Ce mélange est traité avec de l'acétate de vinyle dans du *tert*-butoxyméthyle en présence de lipase LIP afin d'obtenir le (–)-diacétate **33** (41% de rendement) et le (+)-monoacétate **34** (46% de rendement) avec respectivement 92% et 99% d'excès énantiomérique. L'hydrolyse du groupement acétate du composé (+)-**34** mène quantitativement au diol (+)-**35**.



**Schéma 14** : Synthèse du composé (+)-35 par voie enzymatique. (a) DIBAL-H, toluène, -78°C, 65% ; (b) i. lipase LIP, acétate de vinyle, *t*-BuOMe, ta, 8h, 41% pour (-)-33, 46% pour (+)-34 ; (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 100%.

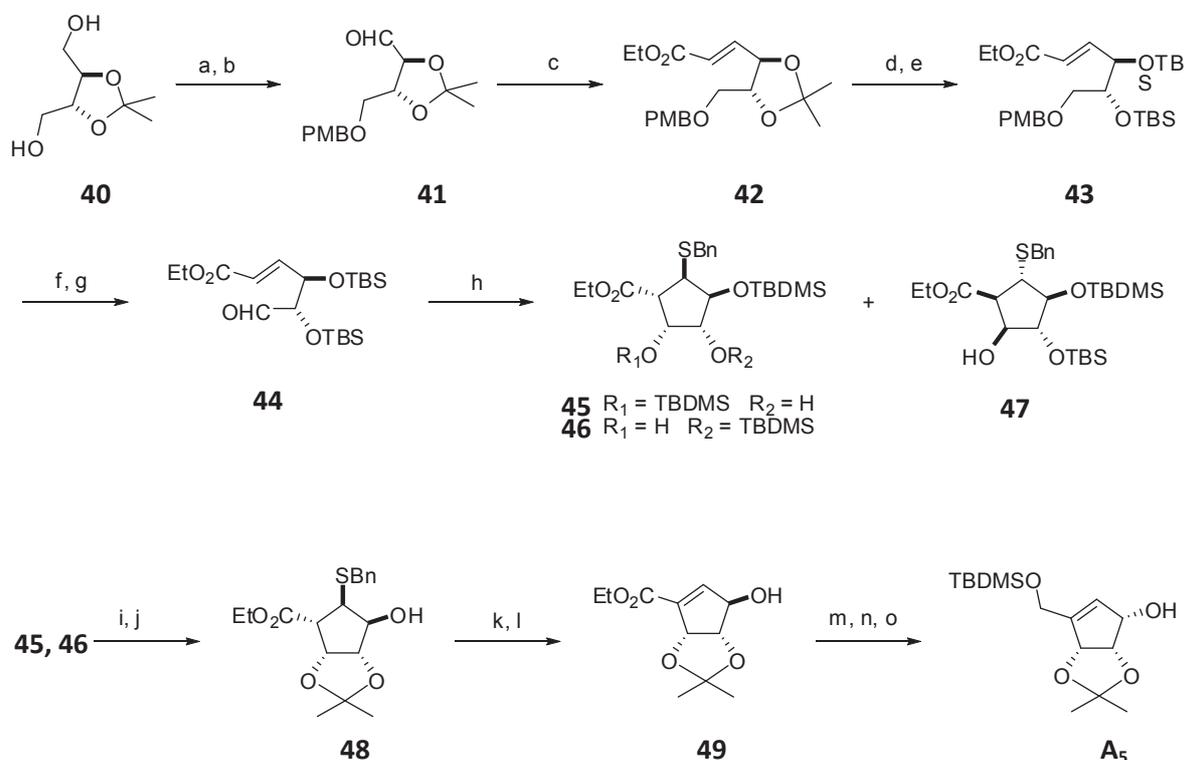
Le composé (+)-35 est traité avec du *N*-bromosuccinimide afin de former le composé 36. Après protection de l'alcool primaire sous forme d'éther silylé, la double liaison restante est dihydroxylée afin de former stéréosélectivement un diol qui est ensuite protégé sous forme d'acétonide 37. Un traitement du composé 37 en présence de zinc et d'acide acétique mène à l'oléfine 38 dont la thermolyse dans le diphenyl éther à reflux permet d'obtenir le carbocycle 39. Enfin, une oxydation de l'alcool secondaire avec du PDC, suivie d'une réduction au DIBAL-H, mènent sélectivement au carbocycle A<sub>5</sub> (Schéma 15).



**Schéma 15** : Synthèse du carbocycle A<sub>5</sub> selon Ogasawara et al. (d) NBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100% ; (e) TBDMSCl, imidazole, THF, 97% ; (f) OsO<sub>4</sub>, NMO, THF, 80% ; (g) 2,2-diméthoxypropane, PPTS, acétone, 100% ; (h) Zn, AcOH, MeOH, 95% ; (i) Ph<sub>2</sub>O, reflux, 30 min, 97% ; (j) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 83% ; (k) DIBAL-H, toluène, -78°C, 100%.

### e) Utilisation d'une réaction tandem Michael-Aldol en présence de thiolate de lithium.

En 2001, Tomioka<sup>44</sup> propose une nouvelle voie de synthèse de la néplanocine A à partir du diol chiral **40** protégé sous forme d'acétonide (Schéma 16). L'une des fonctions hydroxyles libres du composé **40** est protégée par un traitement en présence de chlorure de *p*-méthoxybenzyle et de potasse. Une oxydation de Swern de l'alcool libre restant mène à l'aldéhyde **41** qui est ensuite converti en l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **42** grâce à une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. L'acétonide est hydrolysé en milieu acide et le diol résultant est protégé par des groupements *tert*-butyldiméthyle silyle pour donner le composé **43**. Une déprotection du groupement PMB en présence de DDQ mène à un alcool qui est converti par une réaction de Swern en l'aldéhyde **44**.

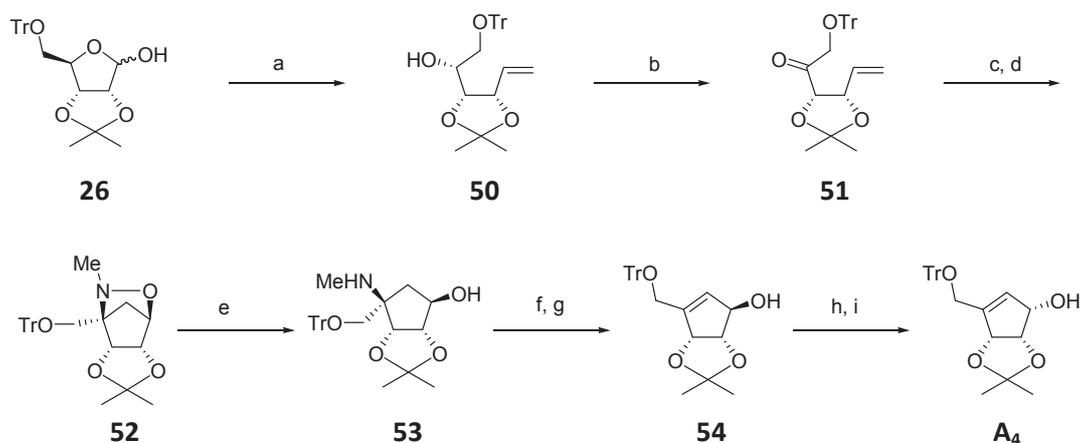


**Schéma 16 :** Synthèse du carbocycle  $A_5$  selon Tomioka et al. (a) PMBCl, KOH, benzène, reflux, 83% ; (b) Oxydation de Swern ; (c)  $(EtO)_2POCH_2CO_2Et$ , NaH, THF,  $-20^\circ C$ , 54% sur les étapes b et c ; (d) HCl 2N, EtOH,  $40^\circ C$ . (e) TBSOTf,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$  ; (f) DDQ,  $CH_3CN$ , ta, 53% sur les étapes d, e et f ; (g) oxydation de Swern, 86% ; (h) BnSLi, THF,  $-20^\circ C$ , 30 min, 45 : 34%, 46 : 28% ; (i) HF aqueux,  $CH_3CN$ , ta, 99% ; (j) *p*-TsOH, acétone, ta, 89% ; (k)  $NaIO_4$ , EtOH, ta ; (l) décaline,  $180^\circ C$ , 68% sur les étapes k et l ; (m) PDC,  $CH_2Cl_2$ , 89% ; (n) DIBALH, toluène,  $-78^\circ C$  ; (o) TBDMSCl,  $Et_3N$ , DMAP,  $CH_2Cl_2$ , 59% sur les étapes n et o.

La cyclisation du composé **44** est réalisée en présence de benzylthiolate de lithium et mène aux carbocycles **45** et **46** avec 34 et 28% de rendements respectivement. La déprotection de ces deux composés avec de l'HF aqueux permet d'obtenir le même triol, dont les alcools libres cis sont protégés sous forme d'acétonide **48**. L'oxydation du sulfure en sulfoxyde avec du périodate de sodium suivie d'une syn-élimination du sulfoxyde dans la décaline mènent au carbocycle **49**. L'alcool libre est converti en cétone grâce à une oxydation en présence de PDC. L'ester et la cétone du composé sont simultanément réduits en alcool par un traitement par du DIBALH. Enfin, une protection sélective de l'alcool primaire sous forme d'éther *tert*-butyldiméthylsilyle permet d'obtenir le carbocycle **A<sub>5</sub>**.

#### f) Par formation d'une isoxazolidine bicyclique.

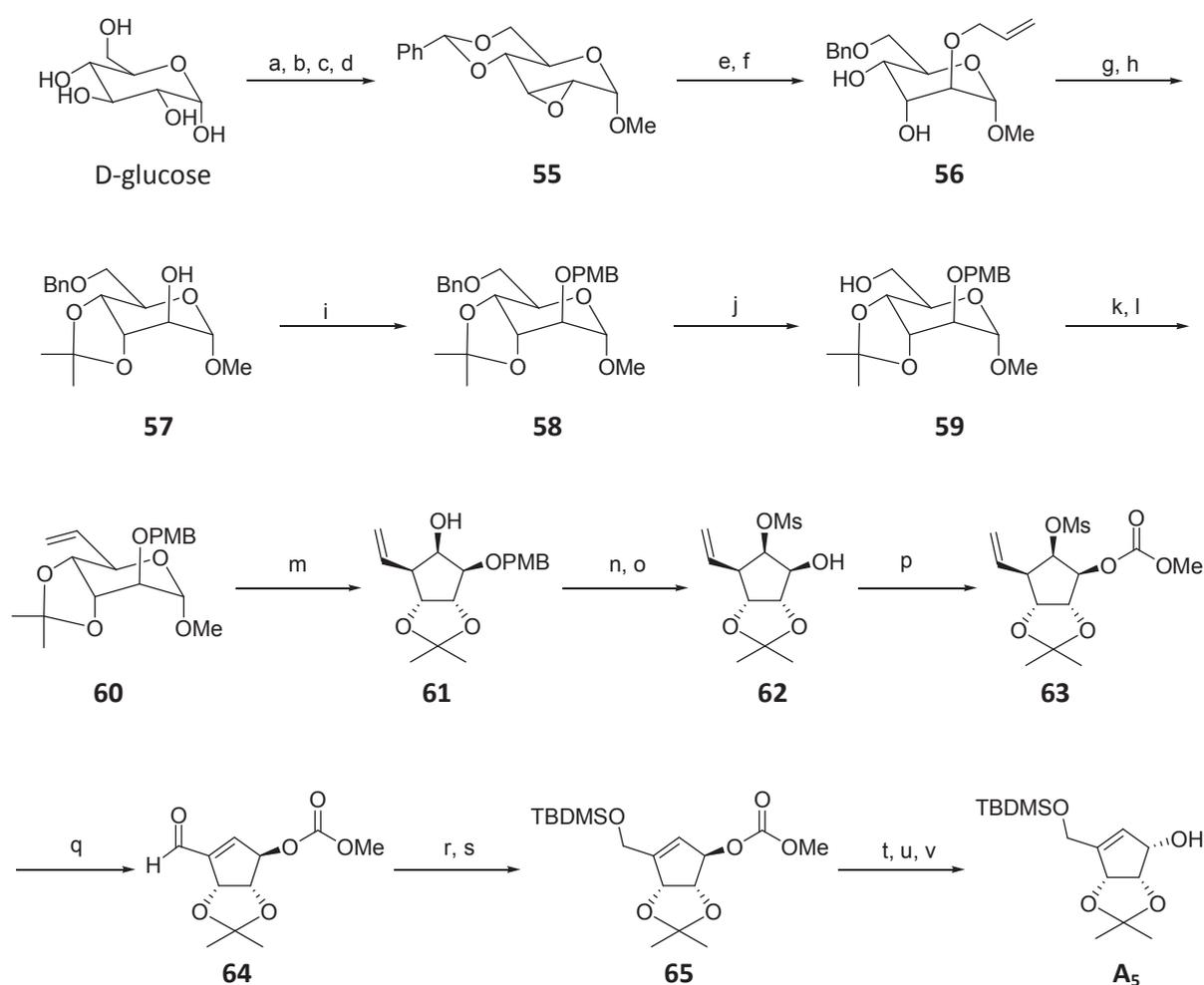
En 2005, Gallos<sup>45</sup> réalise la synthèse de la néplanocine A en passant par une isoxazolidine bicyclique (Schéma 17). A partir du D-ribose convenablement protégé **26**, une réaction de Wittig permet de former le composé **50**, dont l'oxydation mène à la cétone **51**. Le composé **51** est ensuite traité en présence de *N*-méthylhydroxylamine dans de la pyridine afin d'obtenir la nitronne désirée qui est directement convertie en isoxazolidine **52** par reflux dans le chlorobenzène. La coupure de la liaison N-O est réalisée en présence de zinc dans l'acide acétique et mène au composé **53**. Une dégradation d'Hofmann permet d'obtenir le composé **54**. Enfin une oxydation en présence de PDC, suivie d'une réduction diastéréosélective par LiAlH<sub>4</sub> mènent au carbocycle **A<sub>4</sub>**.



**Schéma 17** : Synthèse du carbocycle **A<sub>4</sub>** selon Gallos et al. (a) NaH, Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br<sup>-</sup>, THF, DMSO, -10°C à 60°C, 93% ; (b) DMSO, DCC, TFA, pyridine, benzène, 0-20°C, 84% ; (c) MeNHOH·HCl, pyridine, 20°C ; (d) Chlorobenzène, 135°C, 75% sur les étapes c et d ; (e) Zn, AcOH, Et<sub>2</sub>O, 20°C, 98% ; (f) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 20°C ; (g) Ag<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, 20°C ; (h) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 60% sur les étapes f, g et h ; (i) LAH, THF, 0°C, 100%.

**g) Par contraction d'un cycle catalysée en présence de Zirconium.**

En 2005, Paquette<sup>40</sup> réalise une synthèse du carbocycle **A<sub>5</sub>** à partir du D-glucose avec pour étape clé une contraction de cycle catalysée en présence de Zirconium (Schéma 18). Le D-glucose est tout d'abord converti en 2,3-anhydropyranoside **55** par une synthèse multi-étapes (protection de l'hémiacétal, protection simultanée des fonctions hydroxyles 4 et 6, tosylation puis époxydation). Après ouverture de l'époxyde en présence d'hydruire de sodium et d'alcool allylique, l'alcool en position 4 est déprotégé en présence de triéthylsilane et d'acide trifluoroacétique afin d'obtenir le composé **56**.



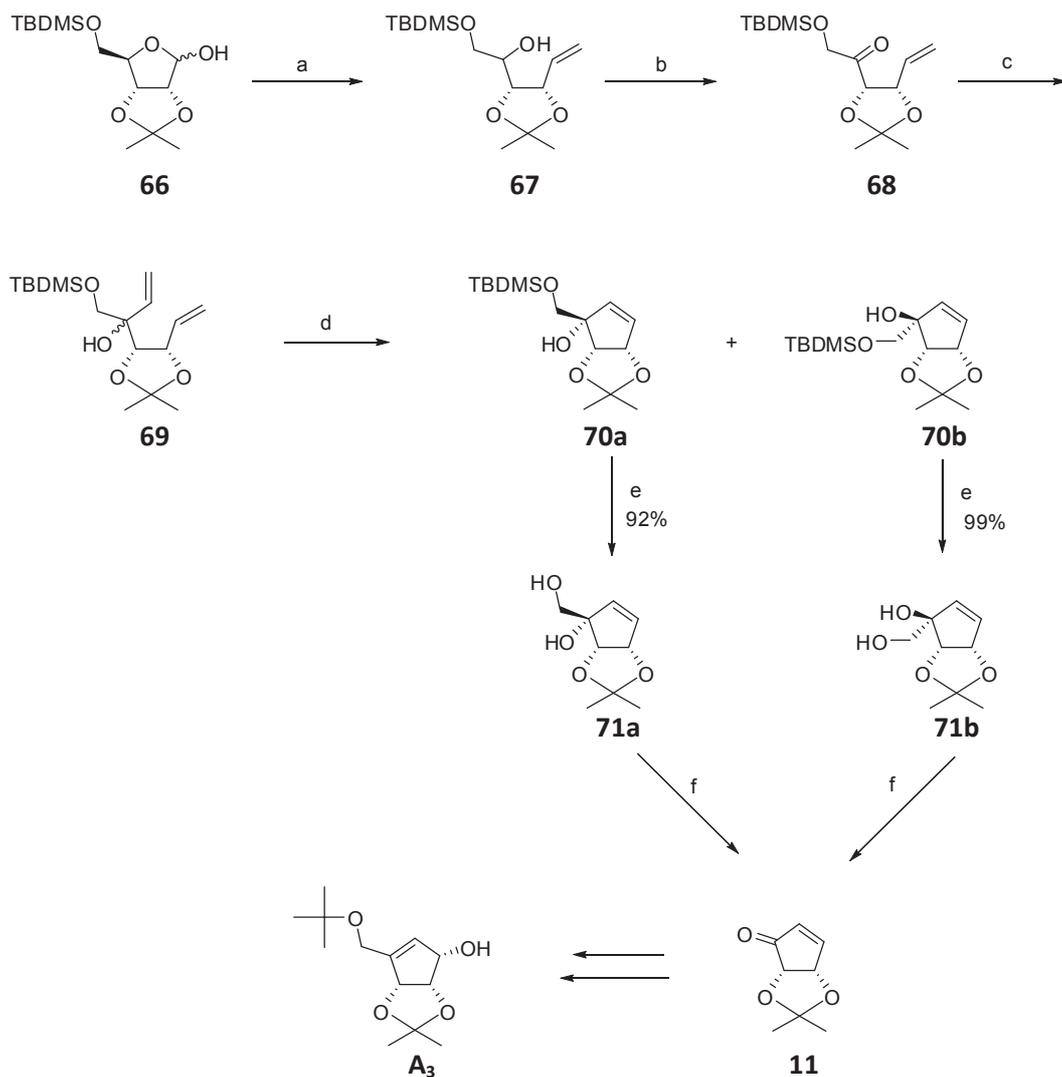
**Schéma 18** : Synthèse du carbocycle **A<sub>5</sub>** selon Paquette et al. (a) MeOH, H<sup>+</sup>; (b) PhCHO, ZnCl<sub>2</sub>; (c) TsCl, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (d) NaOMe, MeOH, CHCl<sub>3</sub>; (e) Alcool allylique, NaH; (f) Et<sub>3</sub>SiH, CF<sub>3</sub>COOH, 65% sur les étapes e et f; (g) 2,2-diméthoxypropane, TsOH, acétone, 81%; (h) [RhCl(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>], DABCO, HgCl<sub>2</sub>, HgO, 85%; (i) NaH, PMBBBr, DMF, 95%; (j) H<sub>2</sub>, Ni-Raney, EtOH, 100%; (k) IBX, MeCN, 100%; (l) [Ph<sub>3</sub>PMe<sub>3</sub>]Br, t-BuOK, Et<sub>2</sub>O, 77%; (m) [ZrCl<sub>2</sub>(Cp)<sub>2</sub>], BuLi, toluène, 31%; (n) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C à ta, 98%; (o) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 20/1, ta 83%; (p) carbonocyanidate de méthyle, DMAP, Et<sub>3</sub>N, 0°C, 99%; (q) O<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (iPr)<sub>2</sub>NEt, 83%; (r) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, EtOH, 100%; (s) TBDMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 95%; (t) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 100%; (u) PDC, tamis moléculaire 4Å, 89%; (v) DIBAL-H, toluène, -78°C, 90%.

Les fonctions alcools libres 3 et 4 du composé **56** sont ensuite protégées sous forme d'acétonide avant hydrolyse du groupement protecteur allylique par un traitement avec le catalyseur de Wilkinson. L'hydroxyle libre résultant est ensuite protégé sous forme d'éther *p*-méthoxybenzyle avant hydrogénolyse de l'éther benzylique afin de former le composé **59**. Une oxydation de l'alcool obtenu en présence d'acide 2-iodobenzoïque mène à l'aldéhyde qui est directement traité avec du méthylènetriphénylphosphorane afin d'obtenir l'alcène **60**. Le composé **60** est ensuite mis en présence de  $[ZrBu_2(Cp)_2]$  (généré *in situ* à partir de  $[ZrCl_2(Cp)_2]$  et de Buli) puis de trifluorure d'éthérate, permettant ainsi une contraction du cycle pour donner le composé **61**. Après méthylation de l'alcool libre et hydrolyse de l'éther *p*-méthoxybenzyle par la DDQ, l'hydroxyle obtenu est acylé avec du carbonocyanidate de méthyle. L'ozonolyse du composé **63** et la  $\beta$ -élimination en présence de la base de Hünig mènent à l'aldéhyde **64**. La réduction de l'aldéhyde dans les conditions de Luche suivie d'une silylation avec du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle permettent d'obtenir le composé **65**. Enfin, après réduction de l'ester en présence de DIBAL-H, puis oxydation par du PDC de l'alcool obtenu, la cétone est sélectivement réduite au DIBAL-H afin d'obtenir le carbocycle **A<sub>5</sub>**.

#### h) Utilisation de la Métathèse croisée.

- Synthèse de Chu.

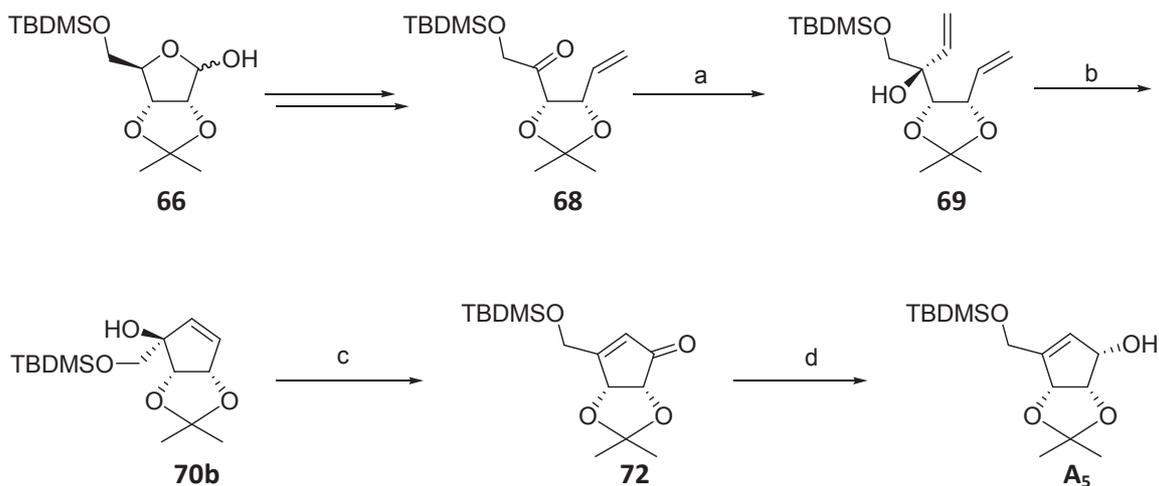
En 2003, Chu<sup>46</sup> réalise une nouvelle synthèse du carbocycle **A<sub>3</sub>** (Schéma 19). Le D-Ribose protégé **66** est soumis à une réaction de Wittig en présence de NaH, DMSO et de bromure de méthyltriphenyle phosphonium afin de former l'oléfine **67**. Après une oxydation de l'hydroxyle libre, la cétone **68** est soumise à une réaction de Grignard en présence de bromure de vinyle magnésium afin de former le composé **69**. Une réaction de métathèse croisée avec 5% de catalyseur de Grubbs mène aux cyclopenténols **70a** et **70b** (*ratio 70a / 70b* = 10/1). La déprotection des alcools primaires est réalisée en présence de TBAF et les diols vicinaux **71a** et **71b** sont ensuite soumis à une coupure oxydante en présence de périodate de sodium afin d'obtenir la cyclopenténone **11**. Le carbocycle **A<sub>3</sub>** est par la suite synthétisé selon la méthode décrite précédemment par Chu.<sup>39d</sup>



**Schéma 19** : Synthèse du carbocycle **A<sub>3</sub>** selon Chu et al. (a) NaH, DMSO, Bromure de méthyltriphénylphosphonium, THF, 0°C puis reflux, 2h, 91% ; (b) Dicyclohexyle carbodiimide, DMSO, pyridine, acide trifluoroacétique, toluène, ta, 4h, 75%, (c) bromure de vinylmagnésium, THF, -78°C à ta, 1h, 80% ; (d) catalyseurs de Grubbs, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 24h, 88% ; (e) TBAF, THF, ta, 1h, (f) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, ta 30 min, 95%.

- Synthèse de Strazewski.

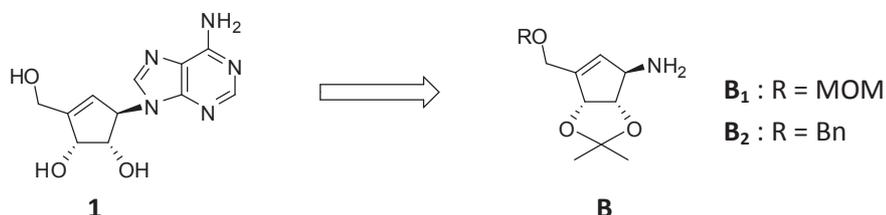
En 2007, Strazewski<sup>47</sup> propose une synthèse du carbocycle **A<sub>5</sub>** par métathèse croisée (Schéma 20). Comme dans le cas de Chu, il part du D-ribose protégé **66** afin de former le composé **68**. Après une réaction de Grignard sélective, le di-alcène **69** est soumis à une réaction de métathèse afin d'obtenir sélectivement le carbocycle **70b**. La transposition oxydante de l'alcool allylique en présence de PDC mène à la cétone **72**, qui par réduction sélective de Luche conduit au carbocycle **A<sub>5</sub>**.



**Schéma 20 :** Synthèse du carbocycle A selon Strazewski et al. (a)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h, 96% ; (b) Neolyst dichlorure<sup>TM</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta 2 jours, 95% ; (c) PDC, tamis moléculaire 4Å, DMF, ta, 36h, 90% ; (d)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0-5^\circ\text{C}$ , 30 min, 99%.

### 1.1.1.2) Synthèse d'un carbocycle B.

Quelques synthèses de la (–)-néplanocine A nécessitent comme intermédiaire un carbocycle B. Celui-ci est obtenu en passant par une étape clé enzymatique, à partir d'un carbocycle A ou encore en passant par une oxazolidinone.

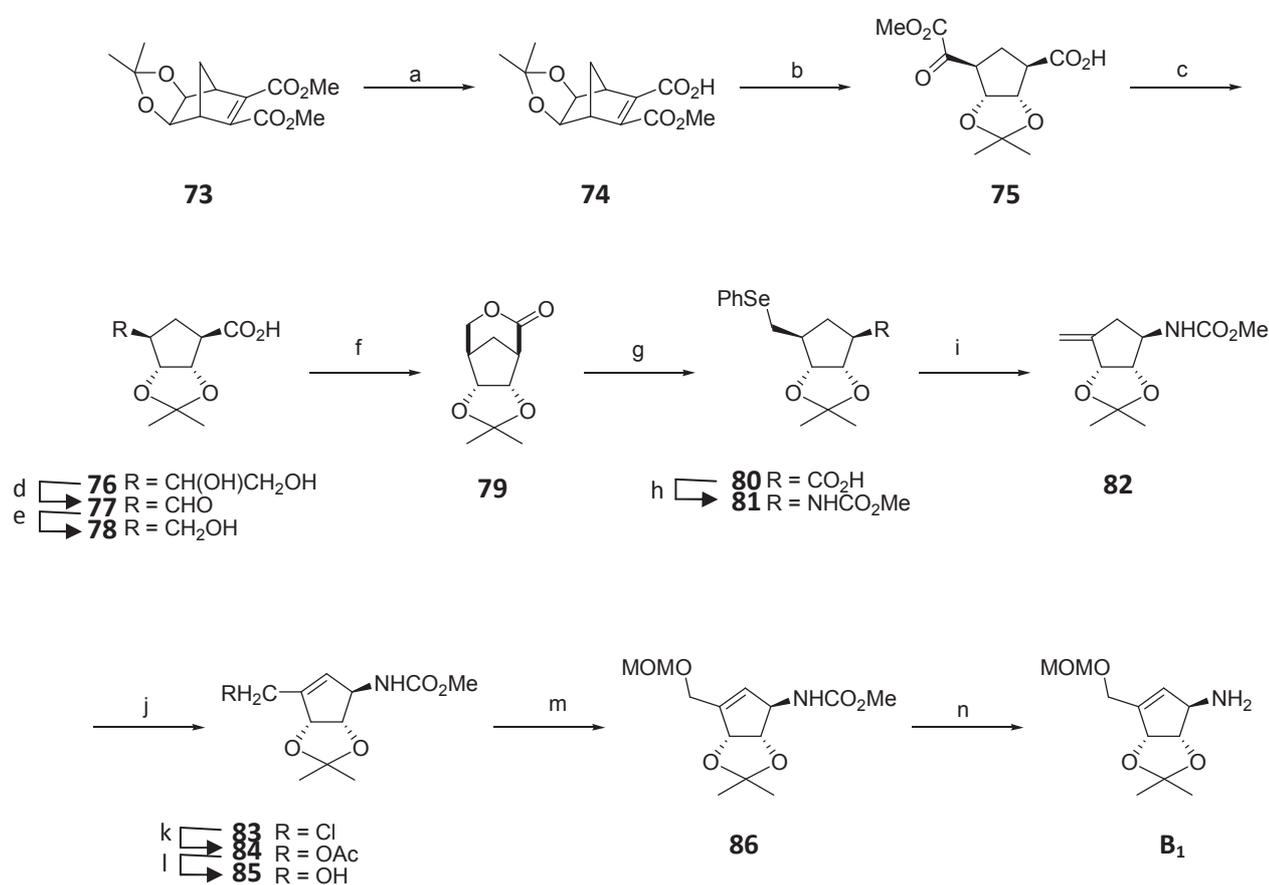


**Schéma 21 :** Synthèse de la (–)-néplanocine A à partir d'un carbocycle B.

#### a) Par voie enzymatique.

En 1983, Ohno<sup>48</sup> propose une synthèse du carbocycle B<sub>1</sub> en passant par une étape-clé enzymatique (Schéma 22). Un traitement du diester **73** avec de l'estérase de foie de porc mène sélectivement au composé **74** qui est soumis à une ozonolyse afin de former le composé **75**. Une réduction en présence de  $\text{NaBH}_4$ , suivie d'une coupure du diol vicinal en présence de  $\text{NaIO}_4$  et d' $\text{HCl}$  2N puis d'une réduction de l'aldéhyde formé mènent à l'alcool primaire **78**. Le composé **78** est ensuite traité avec un mélange d'anhydride acétique et de pyridine afin de former la lactone **79** qui en présence de  $\text{PhSeNa}$  est convertie en sélényde **80**.

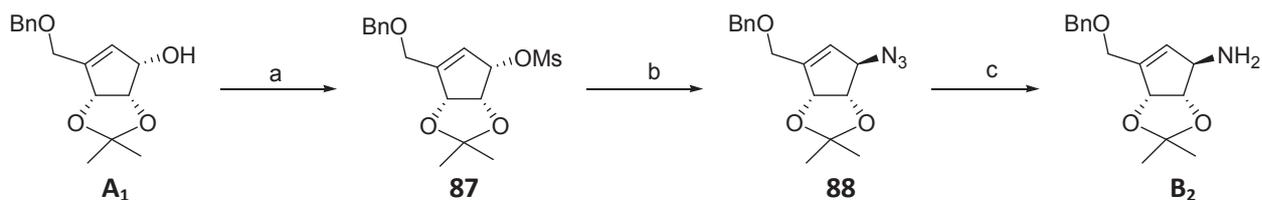
Ce composé est converti en méthyle carbamate **81** par une réaction one-pot de quatre étapes (traitement avec du chloroformate d'éthyle, puis de l'azoture de sodium, un arrangement de Curtius à 80°C dans le benzène et l'addition de méthanol à l'intermédiaire isocyanate). Le groupement méthylène exocyclique est ensuite facilement introduit par un traitement du composé **81** avec de l'ozone suivi d'une élimination du sélénioxyde avec une trace de pyridine. Le composé **82** est traité avec de l'hypochlorite de *tert*-butyle afin de former l'alcène endocyclique **83** et l'acétate allylique **84** est obtenu à partir du composé **83** par un traitement avec de l'acétate de sodium en présence d'iodure de potassium. L'hydrolyse de l'acétate mène finalement à l'alcool primaire **85**. Une protection de cet alcool sous forme d'éther suivie d'une hydrolyse du carbamate **86** mènent enfin au carbocycle **B<sub>1</sub>**.



**Schéma 22** : Synthèse du carbocycle **B<sub>1</sub>** selon Ohno et al. (a) estérase, 99.6% ; (b)  $\text{O}_3$ , AcOEt, -78°C, quantitatif ; (c)  $\text{NaBH}_4$  ; (d)  $\text{NaIO}_4$  ; (e)  $\text{NaBH}_4$  ; (f)  $\text{Ac}_2\text{O}$ /Pyridine, 60% sur les étapes c, d, e et f ; (g)  $\text{PhSeNa}$ , 93% ; (h) i.  $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$ , ii.  $\text{NaN}_3$ , iii. Benzène, 80°C, iv. MeOH 91% ; (i) i.  $\text{O}_3$ , ii. cat. Pyridine, 95% ; (j)  $t\text{-BuOCl}/\text{HCO}_2\text{Me}$  ; (k)  $\text{NaOAc}/\text{KI}$ , 48% sur les étapes j et k ; (l)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 88% ; (m)  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}/(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ , 98% ; (n)  $\text{KOH}$ , quantitatif.

### b) A partir du carbocycle A<sub>1</sub>.

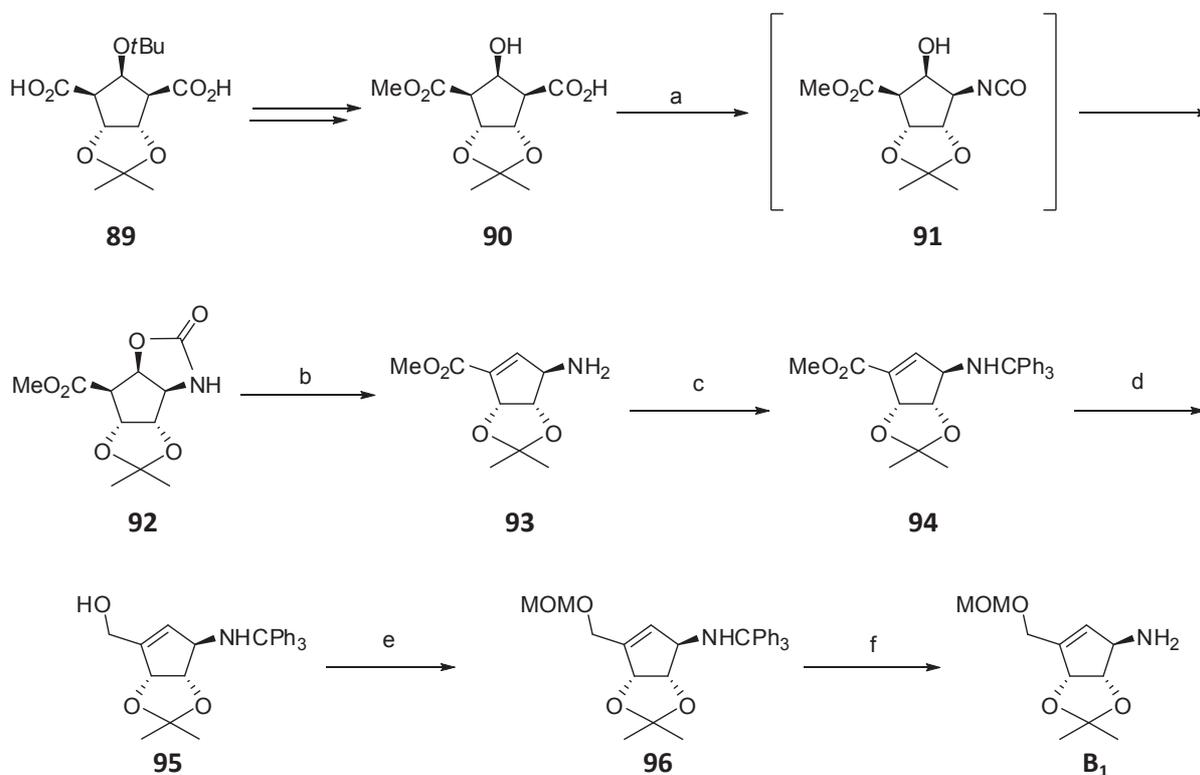
En 1988, Marquez<sup>41b</sup> décrit la synthèse du carbocycle B<sub>2</sub> à partir du carbocycle A<sub>1</sub> (Schéma 23). Après méthylation de l'alcool libre, un traitement avec LiN<sub>3</sub> mène à l'azoture 88 dont l'hydrogénation en présence du catalyseur de Lindlar mène au carbocycle B<sub>2</sub>.



**Schéma 23** : Synthèse du carbocycle B<sub>2</sub> selon Marquez et al. Réactifs : (a) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, 100% ; (b) LiN<sub>3</sub>, 74% ; (c) catalyseur de Lindlar, H<sub>2</sub>.

### c) En passant par une oxazolidinone.

En 1992, Thorpe<sup>49</sup> décrit une synthèse du carbocycle B<sub>1</sub> à partir du monoester 90 (Schéma 24). Ce composé est synthétisé à partir du di-acide 89 selon une méthode rapportée dans la littérature.



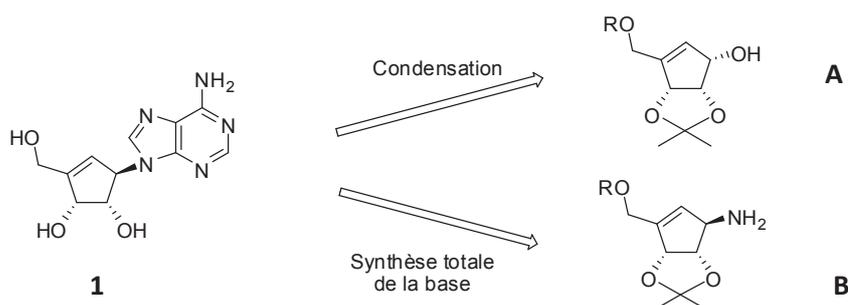
**Schéma 24** : Synthèse du carbocycle B<sub>1</sub> selon Thorpe et al. (a) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, DMAP, THF, 48h, 81% ; (b) KF, TsF, pyridine, THF, 79% ; (c) Ph<sub>3</sub>CCl, DMF, Et<sub>3</sub>N, 77% ; (d) DIBAL-H, toluène, -78°C, 6h, 76% ; (e) MeOCH<sub>2</sub>Cl, (iPr)<sub>2</sub>EtN, DMF, 97% ; (f) *N*-hydroxybenzotriazole, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, 3h, 67%.

Le composé **90** est converti en l'oxazolidinone **92** par un traitement avec l'azoture de diphenyle phosphoryle. Le composé **92** est ensuite mis en présence de fluorure de tosylo et de fluorure de potassium dans de la pyridine et du THF afin de former l'amine **93**. Après protection de l'amine avec un groupement trityle, la réduction de l'ester en présence de DIBAL-H mène à l'alcool **95** qui est ensuite protégé sous forme d'éther métoxyméthyle. Enfin, la déprotection de la fonction amine est réalisée en présence d'hydroxybenzotriazole dans le trifluoroéthanol pour donner le carbocycle **B<sub>1</sub>**.

### 1.1.1.3) Synthèse de la (—)-néplanocine A à partir des carbocycles A ou B.

Une fois les carbocycles **A** ou **B** obtenus, deux nouvelles stratégies sont observées pour obtenir la (—)-néplanocine A :

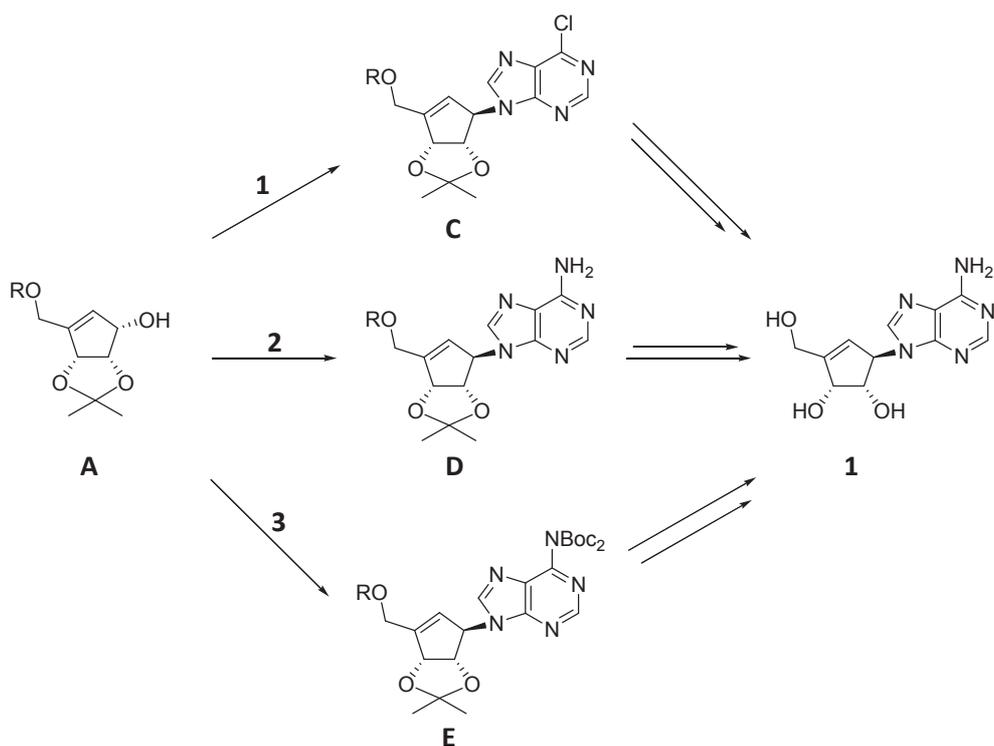
- l'adénine ou l'un de ses dérivés est directement condensé sur un carbocycle **A**.
- la purine est synthétisée en plusieurs étapes à partir d'un carbocycle **B**.



**Schéma 25** : Synthèses de la (—)-néplanocine A à partir des carbocycles A et B.

#### a) Condensation de l'adénine ou de l'un de ses dérivés sur un carbocycle A.

Plusieurs synthèses de la néplanocine A passent par l'introduction de la 6-chloropurine sur un carbocycle **A** (voie **1**, Schéma 26) afin de former un nucléoside **C**. En 1985, Marquez<sup>50</sup> décrit une méthode qui met en jeu une  $S_N2$  entre le tosylate dérivé d'un composé **A** et le sel de sodium de la 6-chloropurine avec 31% de rendement. Bestmann<sup>39b</sup> ou encore Chu<sup>39d, 46</sup> réalisent une réaction de Mitsunobu entre la 6-chloropurine et l'alcool d'un carbocycle **A** avec respectivement 60 et 70% de rendement. L'amination de la base en présence de méthanol ammoniacal suivie de différentes déprotections conduisent ensuite à la (—)-néplanocine A.



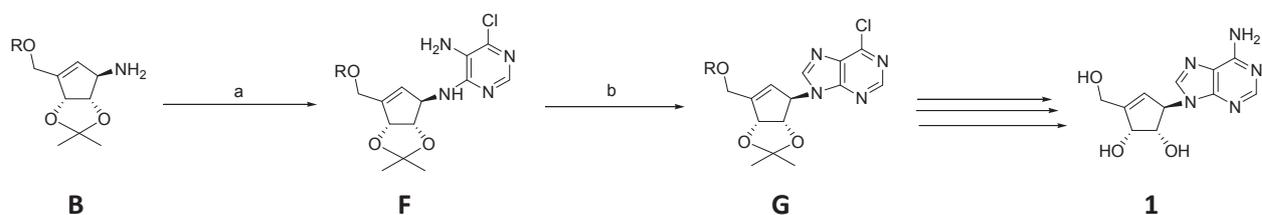
**Schéma 26** : Introduction de l'adénine ou de l'un de ses dérivés sur un carbocycle A.

Cependant, dans la majorité des synthèses de la néplanocine A, l'introduction de la base se fait par réaction de Mitsunobu entre l'adénine et un carbocycle **A**<sup>39c, 40, 42-47</sup> (voie **2**, Schéma 26) et mène à un nucléoside **D** avec des rendements compris entre 52 et 90%.

Une stratégie de synthèse concernant l'introduction de l'adénine a été rapportée par Strazewski<sup>47</sup> qui réalise une réaction de Mitsunobu entre la bis-Boc-adénine et un carbocycle **A** pour obtenir un nucléoside **E** avec 98% de rendement (voie **3**, Schéma 26). Les différents groupements protecteurs du composé **E** sont ensuite hydrolysés dans des conditions acides afin d'obtenir la néplanocine A.

### b) Synthèse de la base hétérocyclique à partir d'un carbocycle B.

Plusieurs synthèses de la néplanocine A décrivent la construction de la purine à partir d'un carbocycle **B**.<sup>41, 48-49, 51</sup> La condensation de ce dernier avec la 5-amino-4,6-dichloropyrimidine suivie d'une fermeture de cycle en présence d'orthoformate de triéthyle mènent au composé **G**. L'amination de la base en présence de méthanol ammoniacal suivie de différentes étapes de déprotection des fonctions alcools du carbocycle permettent d'obtenir la (–)-néplanocine A (Schéma 27).



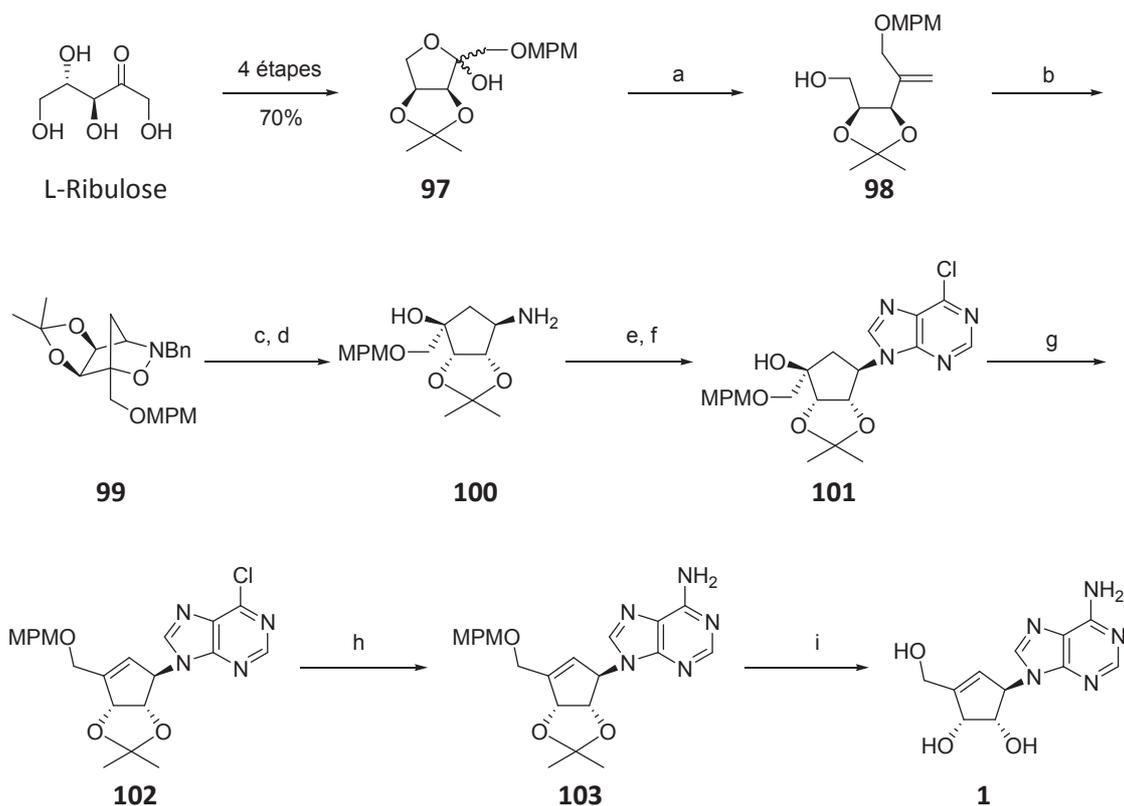
**Schéma 27** : Synthèse de la purine sur un carbocycle B. Réactifs : (a) 5-amino-4,6-dichloropyrimidine ; (b) HC(OEt)<sub>3</sub>.

### 1.1.2) Autres approches de synthèse.

Si la plupart des synthèses de la néplanocine A ont pour stratégie la préparation préalable d'un carbocycle correctement fonctionnalisé puis sa condensation avec une base hétérocyclique, quelques synthèses diffèrent par rapport aux précédentes dans la mesure où la base est déjà associée à un résidu osidique ou à un carbocycle qui sera ultérieurement modifié.

#### 1.1.2.1) A partir du L-ribulose.

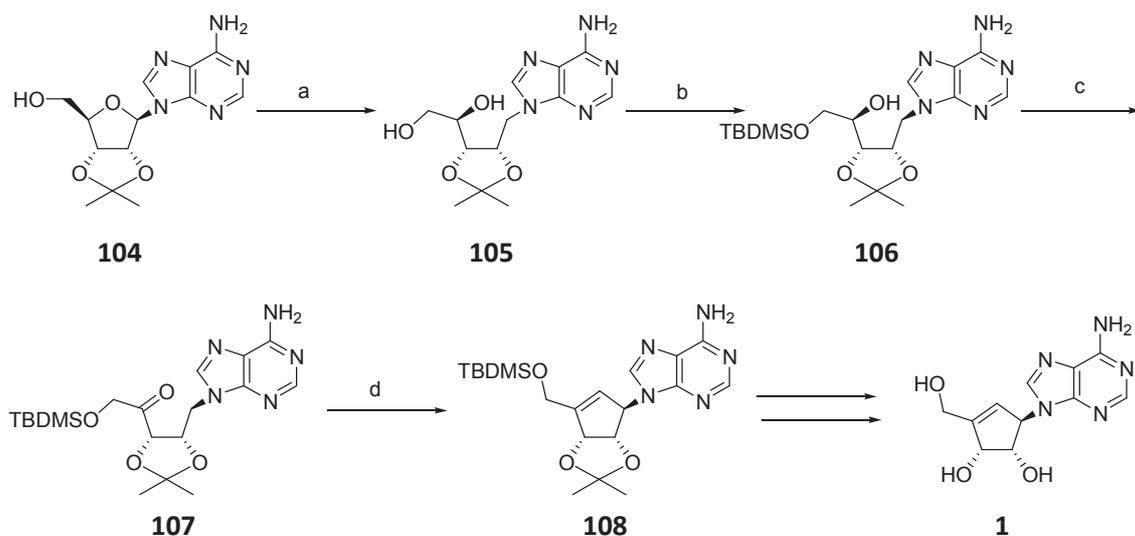
En 1991, Vandewalle<sup>51</sup> décrit une synthèse totale de la (–)-néplanocine A en 13 étapes avec 15% de rendement global dont l'étape clé est une réaction de cycloaddition [2+3] (Schéma 28). Le sucre **97** est facilement obtenu en 4 étapes à partir du L-Ribulose. Après une réaction de Wittig permettant d'obtenir l'alcène **98**, l'alcool libre est oxydé selon la méthode de Swern. L'aldéhyde obtenu est directement traité avec de la benzylhydroxylamine et mène à une nitroène dont la réaction de cycloaddition [2+3] intramoléculaire mène à l'isoxazolidine **99**. Après une coupure réductrice de la liaison N-O, l'hydrogénolyse sélective de la benzylamine mène à la cyclopentylamine **100**. Après condensation de la 5-amino-4,6-dichloropyrimidine, un traitement au triéthylorthoformate permet d'obtenir l'analogue nucléosidique **101**. L'élimination de l'alcool tertiaire suivie d'un traitement à l'ammoniaque mènent au composé **103** dont la déprotection en présence de BCl<sub>3</sub> permet d'obtenir la (–)-néplanocine A.



**Schéma 28** : Synthèse totale de la (–)-néplanocine A selon Vandewalle et al. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ , *n*-BuLi, THF, 18-crown-4, ta, 95% ; (b) i. DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-60^\circ\text{C}$ , ii. BnNHOH, toluène, 85% ; (c) Zn, acide acétique,  $\text{Et}_2\text{O}$ , ta, 92% ; (d)  $\text{H}_2$  (4bar), Pd/C (10%), EtOAc, acide acétique, ta, 89% ; (e) 5-amino-4,6-dichloro-pyrimidine, *n*-BuOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 80% ; (f)  $(\text{EtO})_3\text{CH}$ , *p*-TsOH, ta, 92% ; (g)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4-DMAP,  $0^\circ\text{C}$ , 94% ; (h)  $\text{NH}_3$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 75% ; (i) i.  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-75^\circ\text{C}$ , ii. MeOH, 60%.

### 1.1.2.2) A partir de l'adénosine.

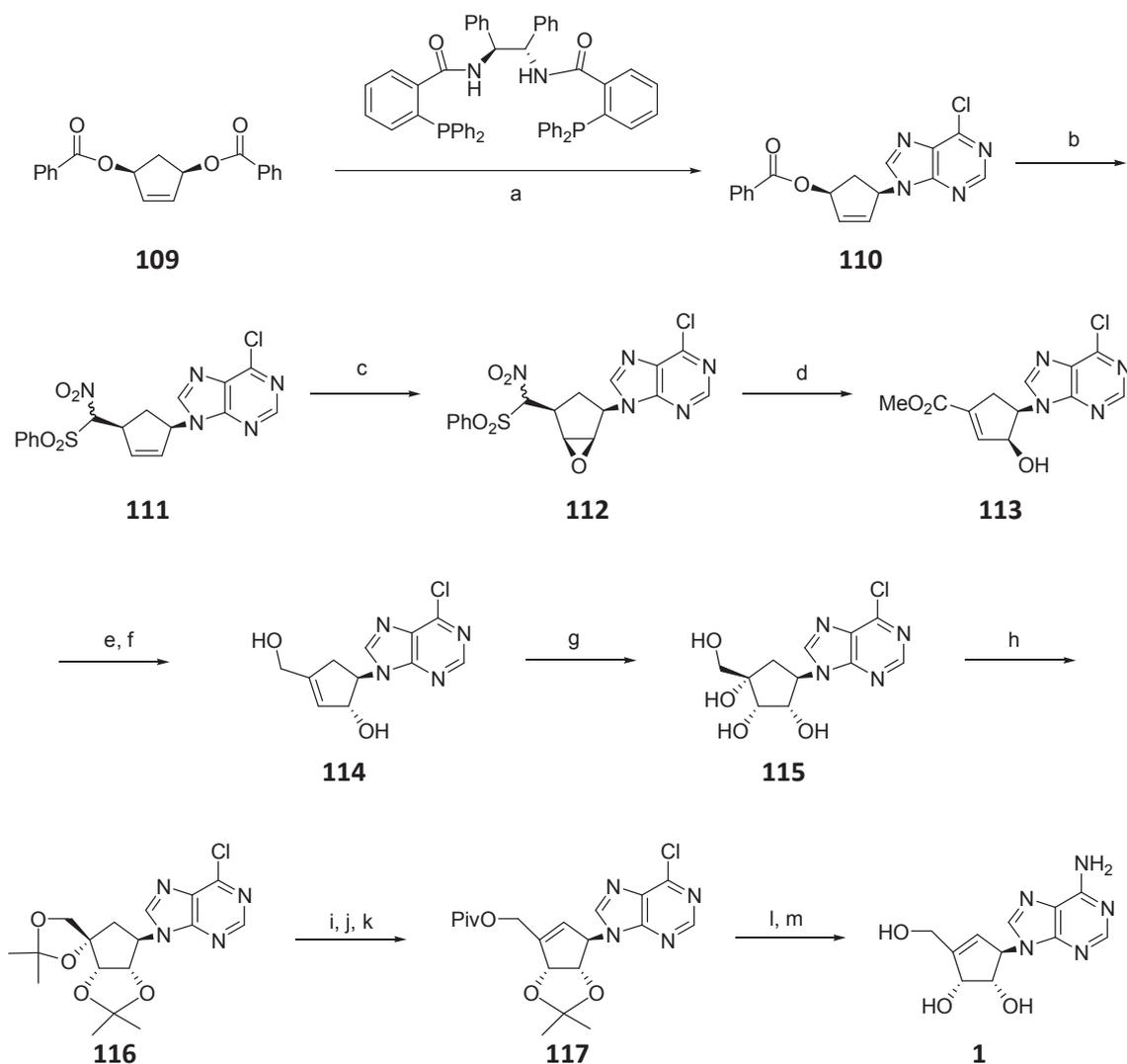
En 1997, Matsuda<sup>52</sup> propose la première synthèse totale de la (–)-néplanocine A à partir d'un nucléoside naturel, l'adénosine (Schéma 29). Pour cela, il s'inspire des travaux de Ohira<sup>42</sup> concernant la synthèse totale de la néplanocine A à partir du D-ribose, avec pour étape clé une réaction d'insertion d'un méthylidène carbène dans une liaison C-H. Après protection des alcools secondaires de l'adénosine sous forme d'acétonide, le composé **104** est traité avec du DIBAL-H afin d'obtenir le nucléoside acyclique **105**. Après protection de l'alcool primaire sous forme d'éther *tert*-butyldiméthylsilyle, l'alcool secondaire restant est oxydé sous forme de cétone **107**. Comme dans le cas de la synthèse d'Ohira, le composé **107** est mis en présence de lithiotriméthylsilyldiazométhane afin de générer un alkylidène carbène qui est ensuite inséré à la liaison C-H adjacente à l'éther *tert*-butyldiméthylsilyle. Deux étapes de déprotection des fonctions hydroxyles mènent enfin à la néplanocine A.



**Schéma 29** : Synthèse de la (–)-Néplanocine A selon Matsuda et al. (a) DIBAL-H ; (b) TBSCl, imidazole ; (c) Réactif de Dess Martin ; (d)  $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ .

### 1.1.2.3) A partir du (1*R*,3*S*)-cyclopent-4-ène-1,3-dibenzoate.

En 1997, Trost<sup>53</sup> propose une nouvelle synthèse de la (–)-néplanocine A à partir du (1*R*,3*S*)-cyclopent-4-ène-1,3-diylédibenzoate (Schéma 30). La condensation de la 6-chloropurine avec le bisbenzoate **109** est réalisée en présence de Pd(0). Une alkylation ultérieure permet la conversion du benzoate restant en groupement *S*-*O*-méthylemandélate **111**. Une réaction d'époxydation en présence de *m*-CPBA mène au composé **112** dont l'ozonolyse permet l'élimination du centre stéréogénique afin d'obtenir le composé **113**. Une réaction de Mitsunobu est réalisée afin d'inverser la configuration de l'alcool puis une réduction en présence de DIBAL-H mène au composé **114**. Une di-hydroxylation de l'alcène permet d'obtenir le tétraol **115**, dont tous les alcools seront ultérieurement protégés sous forme d'acétonides. L'hydrolyse sélective d'un groupement acétonide est réalisée par la suite en présence d'un acide de Lewis encombré : le chlorure de fer sur gel de silice. L'alcool primaire est ensuite protégé sous forme de pivalate avant déshydratation en présence de chlorure de thionyle afin de former le composé **117**. L'amination de la base réalisée en présence de méthanol ammoniacal permet également l'hydrolyse du groupement pivalate. Enfin, le cleavage de l'acétonide est réalisée dans des conditions acides afin d'obtenir la (–)-néplanocine A.



**Schéma 30** : Synthèse de la (–)-néplanocine A selon Trost et al. (a) 1% (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>-CHCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, ta, 76% ; (b) 0.5% (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>-CHCl<sub>3</sub>, 4% PPh<sub>3</sub>, PhSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, ta, 95% ; (c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 73% ; (d) DBU, THF, MeOH, O<sub>3</sub>, -78°C à ta, 67% ; (e) *p*-NO<sub>2</sub>PhCOOH, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 62% ; (f) DIBAL-H, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 79% ; (g) NMO, 2% OsO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, ta, 89% ; (h) (MeO)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, TsOH, ta, 71% ; (i) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O sur gel de silice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 94% ; (j) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl, Et<sub>3</sub>N, ta, 95% ; (k) SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF, ta, 60% ; (l) NH<sub>3</sub>, MeOH, ta, 73% ; (m) HCl, H<sub>2</sub>O, 91%.

## 1.2) Analyse comparative des synthèses de la (–)-néplanocine A.

Le Tableau 1 reprend les différentes synthèses de la (–)-néplanocine A détaillées précédemment. Pour chaque synthèse, le nombre d'étapes totales ainsi que le rendement global sont indiqués. Pour les synthèses passant par l'intermédiaire d'un carbocycle **A** ou **B**, le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse du carbocycle ainsi que le rendement intermédiaire sont également détaillés.

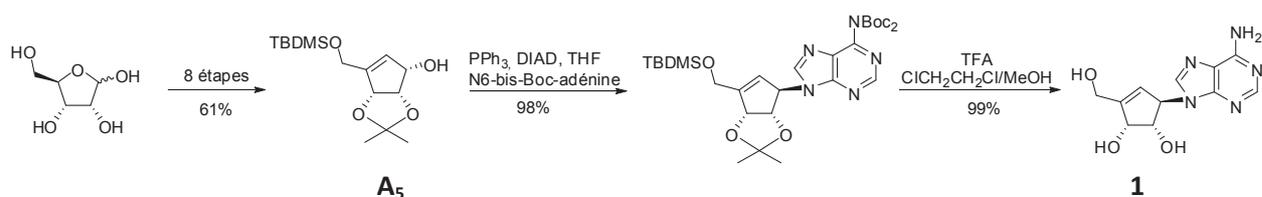
	Méthode de synthèse	Auteur	Nombre d'étapes nécessaire à la synthèse du carbocycle	Rendement intermédiaire	Nombre d'étapes totales nécessaires à la synthèse de la (–)-néplanocine A	Rendement global de la synthèse totale de la (–)-néplanocine A
Synthèses passant par l'intermédiaire d'un carbocycle <b>A</b>	formation d'un cétophosphonate	Marquez	7	30% maxi	11	3% maxi
	réarrangement allylique	Johnson	11	28%	14	11%
		Bestmann	9	9%	12	4%
		Nokami	9	46%	12	19%
		Chu	7	24%	10	6%
	insertion d'un alkylidènegcarbène dans une liaison C-H	Ohira	9	19%	11	10%
	voie enzymatique	Ogasawara	13	12%	15	8%
	utilisation d'un tandem Michael-Aldol	Tomioka	19	1,5%	21	1,2%
	formation d'une isoxazolidine bicyclique	Gallos	11	30%	13	17%
	contraction de cycle	Paquette	22	5%	24	4%
utilisation de la métathèse croisée	Chu	12	22%	15	6%	
	Strazewski	8	61%	10	59%	
Synthèses passant par l'intermédiaire d'un carbocycle <b>B</b>	voie enzymatique	Ohno	14	20%	17	8%
	à partir du carbocycle <b>A</b>	Marquez	10	19% maxi	14	3% maxi
	en passant par une oxazolidinone	Thorpe	9	23%	13	10%
Synthèses ne passant pas par un carbocycle <b>A</b> ou <b>B</b>	à partir du L-ribulose	Vandewalle	-	-	13	15%
	à partir de l'adénosine	Matsuda	-	-	7	Non indiqué
	à partir du (1R, 3S)-cyclopent-4-ène-1,3-dibenzoate	Trost	-	-	13	4%

**Tableau 1** : Tableau comparatif des synthèses de la (–)-néplanocine A.

Comme le montre le [Tableau 1](#), la synthèse de la (–)-néplanocine A est généralement réalisée en une dizaine d'étapes avec des rendements globaux compris entre 3 et 17%.

Les travaux de Matsuda sont intéressants dans la mesure où la (–)-néplanocine A est synthétisée en seulement 7 étapes à partir de l'adénosine. Cependant, aucun rendement n'est indiqué dans cette publication.

Cette analyse comparative met en avant la synthèse de Strazewski<sup>47</sup> qui réalise une synthèse énantiosélective de la (–)-néplanocine A en 10 étapes avec 59% de rendement global ([Schéma 31](#)). Cette synthèse passe par la formation du carbocycle intermédiaire **A<sub>5</sub>** via une réaction de métathèse croisée. Cependant, en regardant les données de ce tableau plus attentivement, il devient évident que ce n'est pas seulement la méthode de synthèse du carbocycle **A<sub>5</sub>** qui permet d'obtenir un si bon rendement global. En effet, par comparaison, Nokami<sup>39c</sup> propose une synthèse du carbocycle **A<sub>1</sub>** avec 46% de rendement en utilisant comme étape clé un réarrangement allylique. L'excellent rendement global de la synthèse de Strazewski s'explique donc par la condensation de la purine sur le carbocycle **A<sub>5</sub>**. En effet, comme expliqué dans le paragraphe 1.1.1.3 (page 45), Strazewski est le seul à condenser le carbocycle **A<sub>5</sub>** avec l'adénine dont l'amine est protégée par deux groupements Boc selon une réaction de Mitsunobu avec 98% de rendement. Par comparaison, les autres condensations de la base hétérocyclique sur un carbocycle **A** sont réalisées avec des rendements compris entre 30 et 60%.



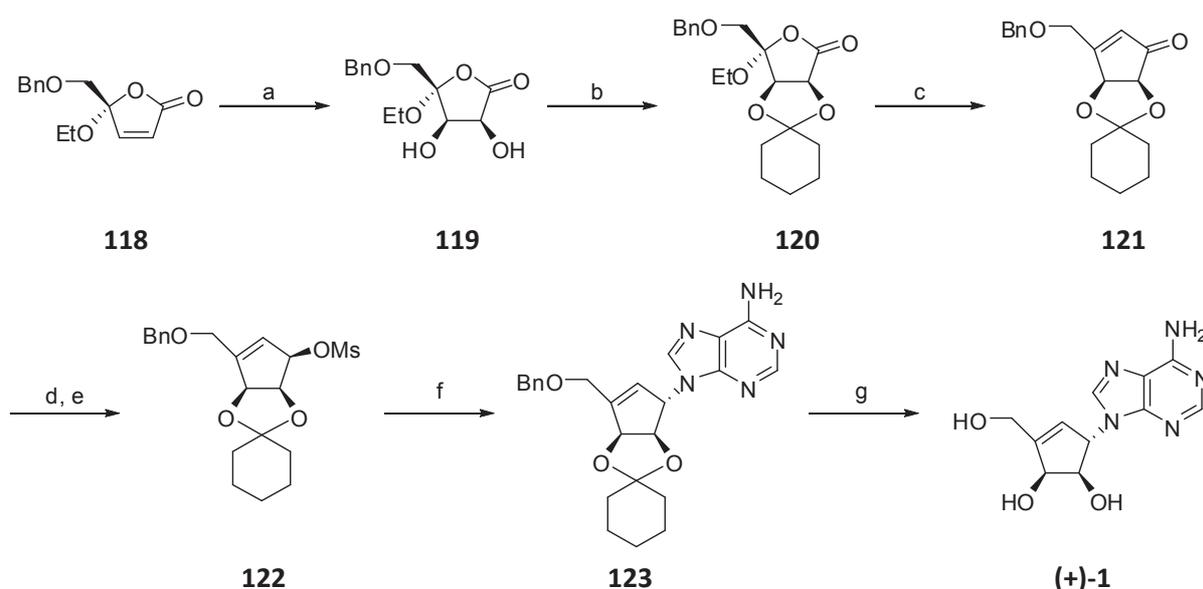
[Schéma 31](#) : Récapitulatif de la synthèse de Strazewski.

### 1.3) Synthèse de la (+)-néplanocine A.

Contrairement à son énantiomère naturel, seules deux synthèses de la (+)-néplanocine A sont reportées dans la littérature. La première est décrite par Geisler<sup>54</sup> en 2000 et la seconde par Chu<sup>39d</sup> en 2001.

### 1.3.1) A partir de la (S)-5-(benzyloxyméthyl)-5-éthoxyfuran-2-one .

En 2000, Geisler<sup>54</sup> propose une synthèse de la (+)-néplanocine A à partir de la (S)-5-(benzyloxyméthyl)-5-éthoxyfuran-2-one **118** (Schéma 32). Une réaction de cis-dihydroxylation en présence de permanganate de potassium et de dicyclohexano-18-crown-6 mène exclusivement au diol **119** avec 50% de rendement. Après protection du diol sous forme de cétal, le composé **120** est soumis à une réaction de Wadsworth-Emmons afin de former le carbocycle **121**. Une réduction de la cétone dans les conditions de Luche suivie d'une réaction de méthylation mènent au composé **122**. La condensation de l'adénine en présence de carbonate de potassium et d'éther 18-crown-6 permet de former le nucléoside **123** avec 54% de rendement. Enfin, la déprotection des fonctions alcools est réalisée en une étape en présence de BCl<sub>3</sub> et mène à la (+)-néplanocine A avec 41% de rendement.

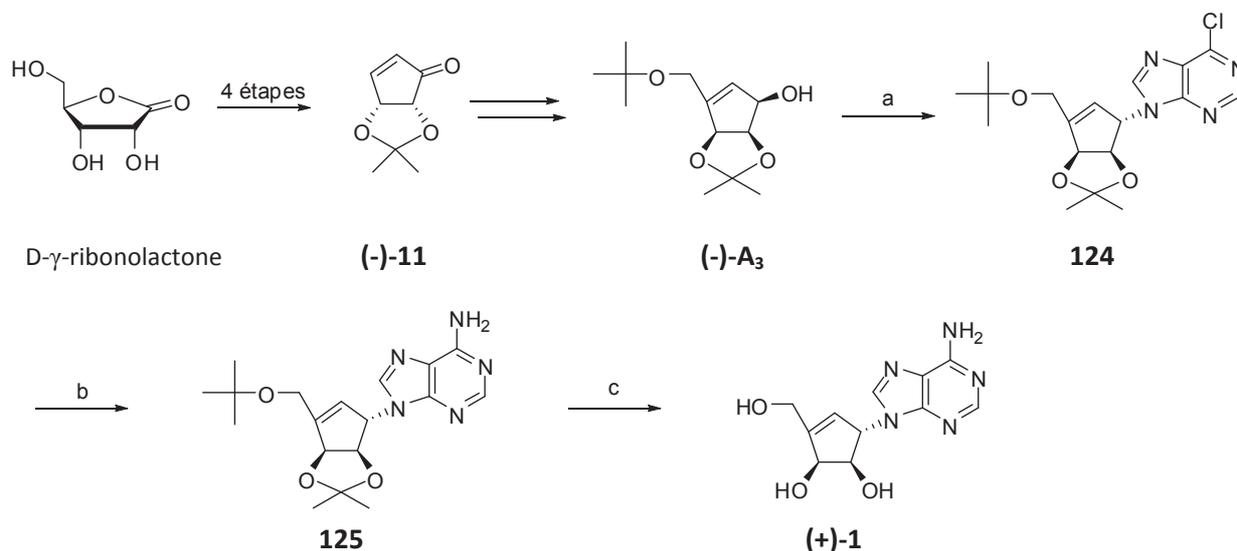


**Schéma 32** : Synthèse de la (+)-néplanocine A selon Geisler et al. Réactifs et conditions : (a) KMNO<sub>4</sub>, dicyclohexano-18-crown-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 50% ; (b) diméthoxycyclohexane, TsOH, 80% ; (c) LiCH<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>, THF, -78°C à ta, 52% ; (d) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, 0°C, MeOH, 96% ; (e) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 86% ; (f) adénine, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-crown-6, DMF, 70°C, 54% ; (g) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 41%.

### 1.3.2) Par un réarrangement allylique.

La synthèse de la (+)-néplanocine A par Chu<sup>39d</sup> diffère de celle de son isomère D par la formation de la (-)-cyclopenténone **11** qui est obtenue en quatre étapes à partir de la D-γ-ribonolactone<sup>55</sup> (Schéma 33). Il reprend ensuite la même stratégie utilisée pour la (-)-néplanocine A et forme le diastéréoisomère du carbocycle **A<sub>3</sub>** à partir du composé (-)-**11** grâce à un réarrangement allylique.

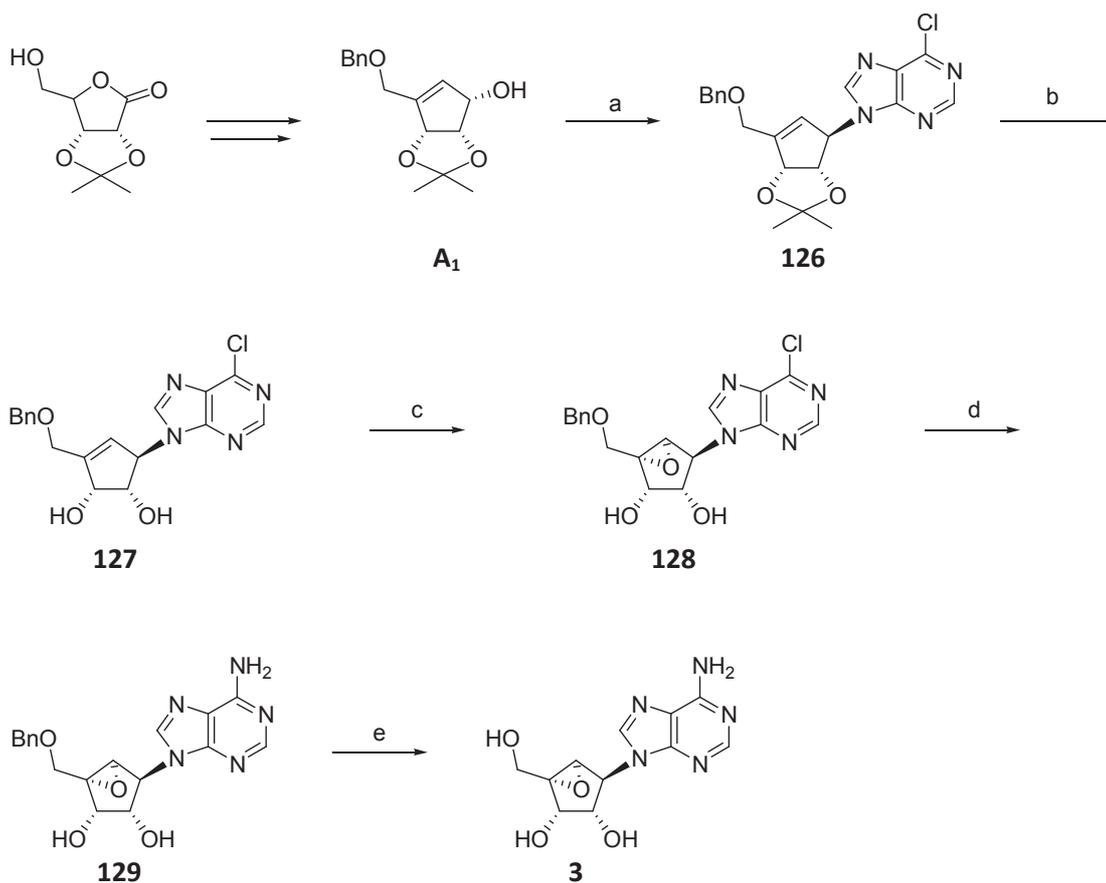
Le couplage du carbocycle **(-)-A<sub>3</sub>** avec la 6-chloropurine est effectué par une réaction de Mitsunobu avec 70% de rendement. Le composé **124** est ensuite traité en présence de méthanol ammoniacal à 80°C afin d'obtenir le nucléoside **125** avec la base adénine. Les groupements isopropylidène et *tert*-butyle sont enlevés simultanément en présence d'acide trifluoroacétique afin d'obtenir la (+)-néplanocine A (Schéma 33).



**Schéma 33** : Synthèse de la (+)-néplanocine A selon Chu et al. Réactifs et conditions : (a) 6-chloropurine, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, ta, 70% ; (b) MeOH/NH<sub>3</sub>, 80°C, 15h, 76% ; (c) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O (2/1), 50°C, 3h, 50%.

## 2) Synthèse totale de la néplanocine C.

En 2000, Maria J. Comin et Juan B. Rodriguez ont réalisé la seule synthèse de la (-)-néplanocine C décrite à ce jour.<sup>56</sup> Elle a été réalisée en 12 étapes à partir de la 2,3-*O*-isopropylidène-1,4-ribonolactone (Schéma 34). Le carbocycle **A<sub>1</sub>** est tout d'abord synthétisé selon la méthode de Marquez<sup>41</sup> décrite précédemment lors des synthèses de la néplanocine A. Le carbocycle **A<sub>1</sub>** est ensuite couplé avec la 6-chloropurine dans les conditions de Mitsunobu afin de former majoritairement le composé N-9 alkylé **126**. Un traitement en présence d'acide acétique permet d'obtenir le diol **127**. Une réaction d'époxydation du carbocycle **127** mène à la formation d'un mélange du composé **128** et de son diastéréoisomère (dans un rapport 1/1) qui sont facilement purifiés par chromatographie sur gel de silice. Le traitement du composé **128** avec du méthanol ammoniacal permet la formation de la purine **129** qui, après hydrogénolyse, donne la (-)-néplanocine C.



**Schéma 34** : Synthèse totale de la (–)-néplanocine C selon Comin et Rodriguez. Réactifs et conditions : (a) 6-chloropurine, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, ta, 1h; (b) AcOH, 50°C, 24 h, 40% sur 2 étapes; (c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→ta, 10 jours ; (d) NH<sub>3</sub>/MeOH, 70°C, 5 h, 75%; (e) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, 3 atm, 88%.

### 3) Synthèse totale de la néplanocine D.

La synthèse totale de la (–)-néplanocine D a été réalisée en 1994 par Nokami<sup>39c</sup> puis en 2001 par Chu.<sup>39d</sup> Ce dernier décrit par ailleurs la seule synthèse de la (+)-néplanocine D.

#### 3.1) Synthèse de la (–)-néplanocine D.

Comme dans le cas de la néplanocine A, Chu et Nokami utilisent la même stratégie de synthèse afin de synthétiser la (–)-néplanocine D : ils utilisent tous les deux une réaction de transposition allylique afin de former un carbocycle **A**. Après condensation de la chloropurine sur ces carbocycles, leurs synthèses divergent ensuite par les modifications apportées à cette base afin de former l'hypoxanthine.

### 3.1.1) Synthèse de Nokami.

En 1994, Nokami réalise la première synthèse totale de la (–)-néplanocine D.<sup>39c</sup> Pour cela, il synthétise tout d’abord le carbocycle **A**<sub>1</sub> à partir du (1S, 4R)-4-acétoxy-2-cyclopenten-1-ol en utilisant comme étape clé une transposition allylique (Schéma 35). Après condensation de la 6-chloropurine, une protection de la base en position 6 est réalisée en présence de benzylate de sodium afin de former le nucléoside **130** avec 93% de rendement. Une hydrogénolyse du composé **130** catalysée en présence de Pd(OH)<sub>2</sub> mène au composé **131** dont l’hydrolyse du groupement acétonide permet de former la (–)-néplanocine D.

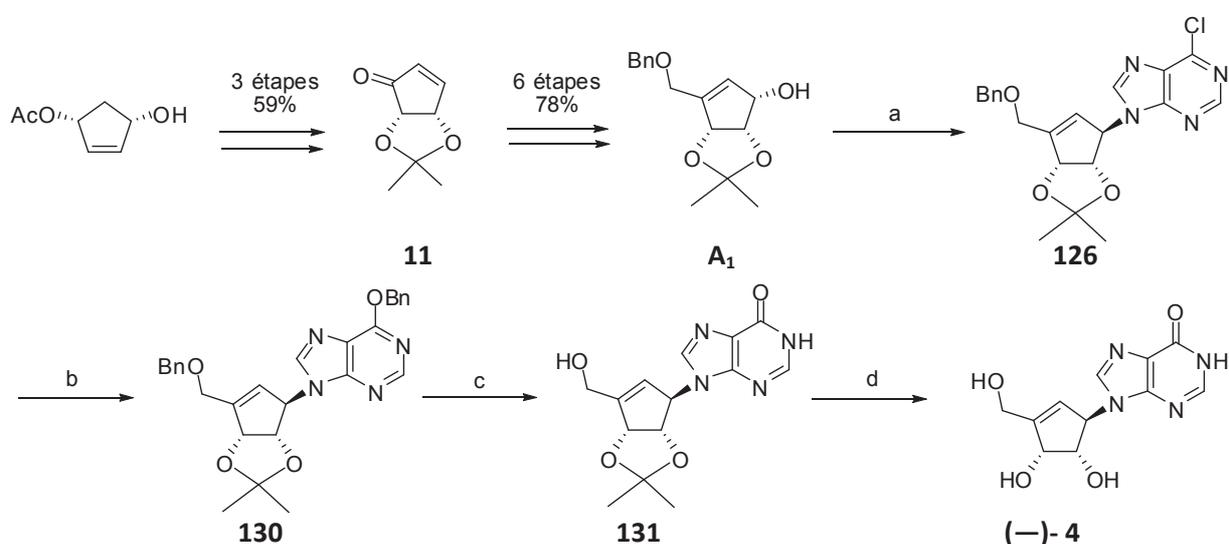
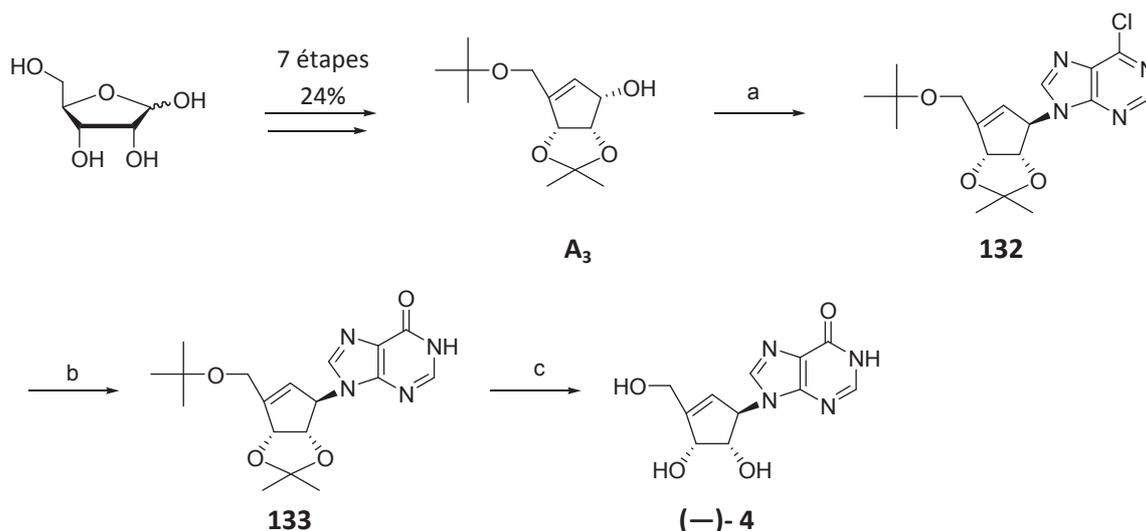


Schéma 35 : Synthèse de la (–)-néplanocine D par Nokami et al. Réactifs et conditions : (a) 6-chloropurine, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 70% ; (b) BnONa, THF, 93% ; (c) H<sub>2</sub>/ Pd(OH)<sub>2</sub>, 88%, (d) HCl 2N, MeOH, 93%.

### 3.1.2) Synthèse de Chu.

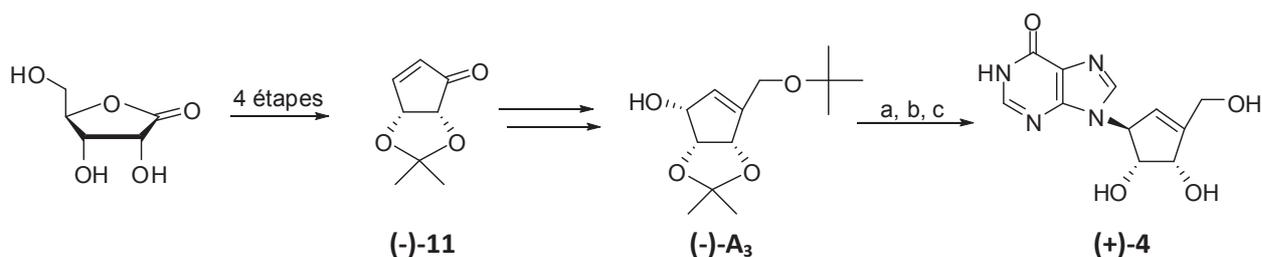
Chu reprend ses travaux concernant la synthèse de la néplanocine A afin de synthétiser le carbocycle **A**<sub>3</sub> à partir du D-Ribose.<sup>39d, 46</sup> Le couplage du carbocycle **A**<sub>3</sub> avec la 6-chloropurine est effectué par une réaction de Mitsunobu avec 70% de rendement. Le composé **132** est ensuite traité en présence de mercaptoéthanol et de méthoxide de sodium afin de convertir la chloropurine en hypoxanthine, donnant ainsi le composé **133**. Les groupements isopropylidène et *tert*-butyle sont enlevés simultanément en présence d’acide trifluoroacétique afin d’obtenir la (–)-néplanocine D (Schéma 36).



**Schéma 36** : Synthèse totale de la (-)-néplanocine D par Chu et al. Réactifs et conditions : (a) PPh<sub>3</sub>, DEAD, 6-chloropurine, ta, 17h, 70% ; (b), HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NaOCH<sub>3</sub>, reflux, MeOH, 24h, 88% ; (c), TFA/H<sub>2</sub>O (2/1), 50°C, 3h, 65%.

### 3.2) Synthèse de la (+)-néplanocine D.

Chu s'inspire de ses travaux concernant la synthèse de la (+)-néplanocine A afin de synthétiser la (+)-néplanocine D. La (-)-cyclopenténone **11** est tout d'abord obtenue en quatre étapes à partir de la D-γ-ribonolactone.<sup>55</sup> Il utilise ensuite la stratégie du réarrangement allylique pour former le carbocycle (-)-A<sub>3</sub>. La (+)-néplanocine D est enfin obtenue selon la même stratégie de synthèse décrite pour la (-)-néplanocine D (Schéma 37).



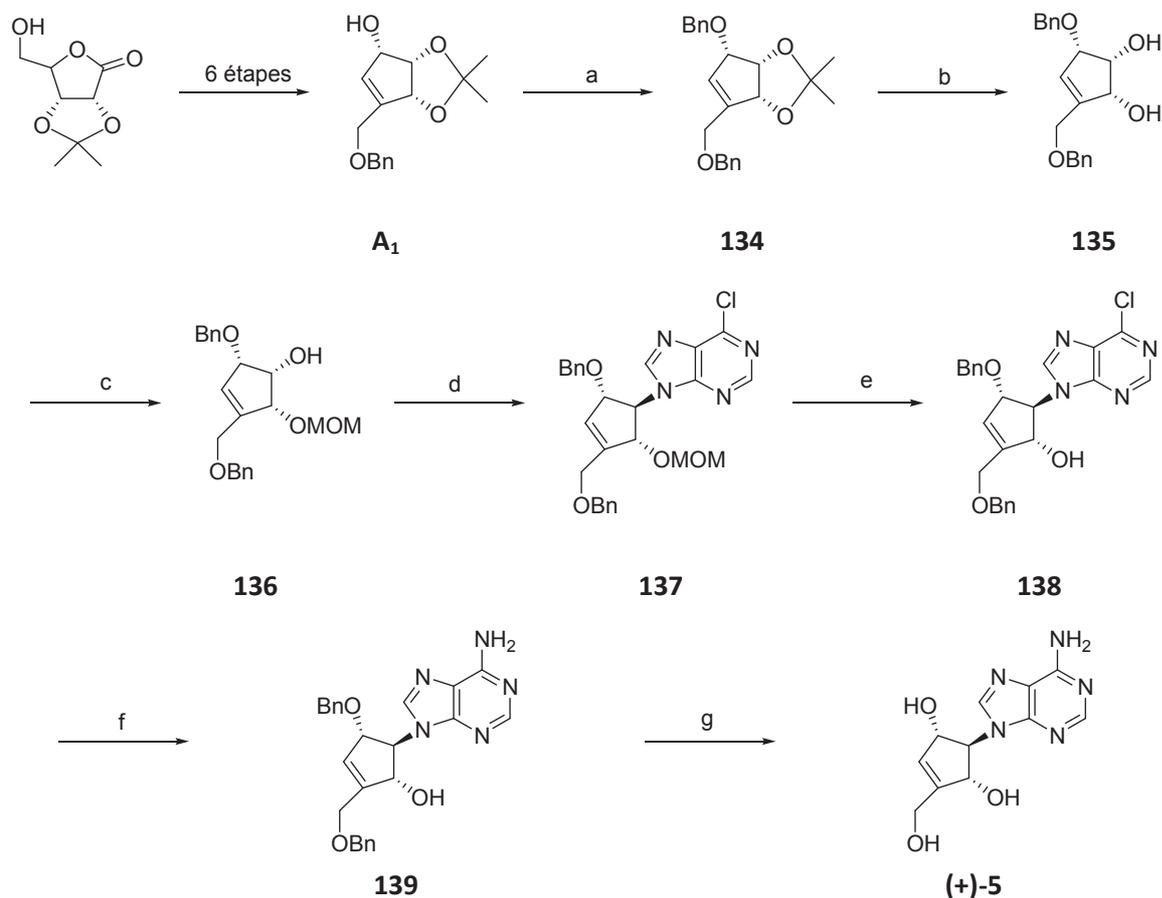
**Schéma 37** : Synthèse totale de la (+)-néplanocine D. les conditions (a) à (c) sont les mêmes que celles décrites dans le schéma 36.

## 4) Synthèse totale de la néplanocine F.

Trois équipes se sont intéressées à la synthèse de la Néplanocine F. En 1992, V. E. Marquez propose une première synthèse racémique de la Néplanocine F.<sup>57</sup> J. B. Rodriguez décrit la synthèse de la (+)-néplanocine F en 2002,<sup>58</sup> alors que la première synthèse énantiosélective de la (-)-néplanocine F a été réalisée en 2007<sup>59</sup> au sein de notre laboratoire.

#### 4.1 Synthèse de la (+)-néplanocine F.

Rodriguez a mis à profit ses travaux précédents concernant la synthèse de la (–)-néplanocine C<sup>56</sup> et a utilisé le carbocycle **A**<sub>1</sub> pour obtenir la (+)-néplanocine F.<sup>58</sup> Le carbocycle **A**<sub>1</sub> est obtenu en six étapes à partir de la 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribonolactone (Schéma 38).

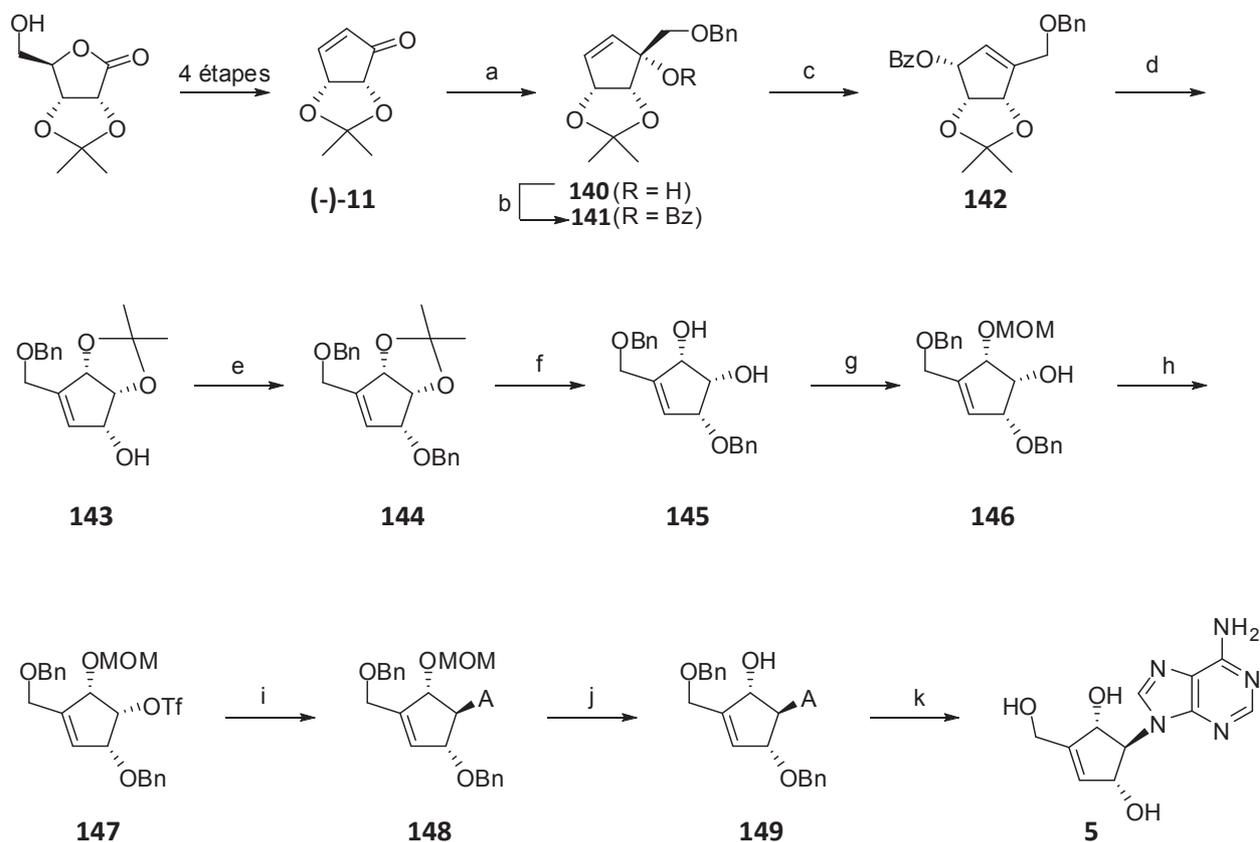


**Schéma 38** : Synthèse totale de la (+)-néplanocine F. Réactifs et conditions : (a) BnBr, 50% NaH, DMF, 0°C, 85% ; (b) 60% AcOH, 50°C, 24 h, 100% ; (c) (i) HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 2h ; (ii) DIBAL-H, toluène, -78°C, 66% ; (d) 6-chloropurine, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, ta, 16 h, 57%, (e) CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 16 h, 70% ; (f) MeOH/NH<sub>3</sub>, 70°C, 5 h, 77% ; (g) (i) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, (ii) MeOH, -78°C, 85%.

Après protection de l'alcool sous forme d'éther benzylique, le groupement isopropylidène est éliminé en présence d'acide acétique afin d'obtenir le diol **135**. La protection sélective de l'alcool allylique est ensuite réalisée en présence de triméthyle orthoformate et de DIBAL-H. La condensation du carbocycle **136** avec la 6-chloropurine est réalisée selon une réaction de Mitsunobu avec 57% de rendement. La déprotection sélective du groupement MOM en milieu acide mène à l'alcool **138**. Après amination de la base, le composé **139** est placé dans de conditions réactionnelles permettant le cleavage des groupements protecteurs du carbocycle afin d'obtenir la (+)-néplanocine F (Schéma 38).

## 4.2) Synthèse de l'énantiomère naturel de la néplanocine F.

La synthèse de la (–)-néplanocine F<sup>59</sup> est réalisée en quinze étapes à partir de la 2,3-O-isopropylidène-D-1,4-ribonolactone (Schéma 39). La cyclopenténone **11** est obtenue à partir de la D-γ-ribonolactone selon une procédure rapportée dans la littérature.<sup>55b, 60</sup> Une addition 1,2 du carbanion généré *in situ* à partir de BnOCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub> et de *n*-Butyllithium sur le composé **11** mène à l'alcool **140**. Après protection de l'alcool obtenu sous forme de benzoate, un réarrangement [3,3]-sigmatropique permet d'obtenir le carbocycle **142**, où tous les carbones possèdent la même configuration que ceux de la néplanocine F naturelle. Après déprotection du benzoate en présence de soude dans du méthanol, l'alcool **143** résultant est protégé par un groupement benzyle. Un traitement en présence d'acide acétique permet ensuite d'obtenir le diol **145**. La protection sélective de l'alcool allylique est ensuite réalisée en présence de triméthyle orthoformate et de DIBAL-H.

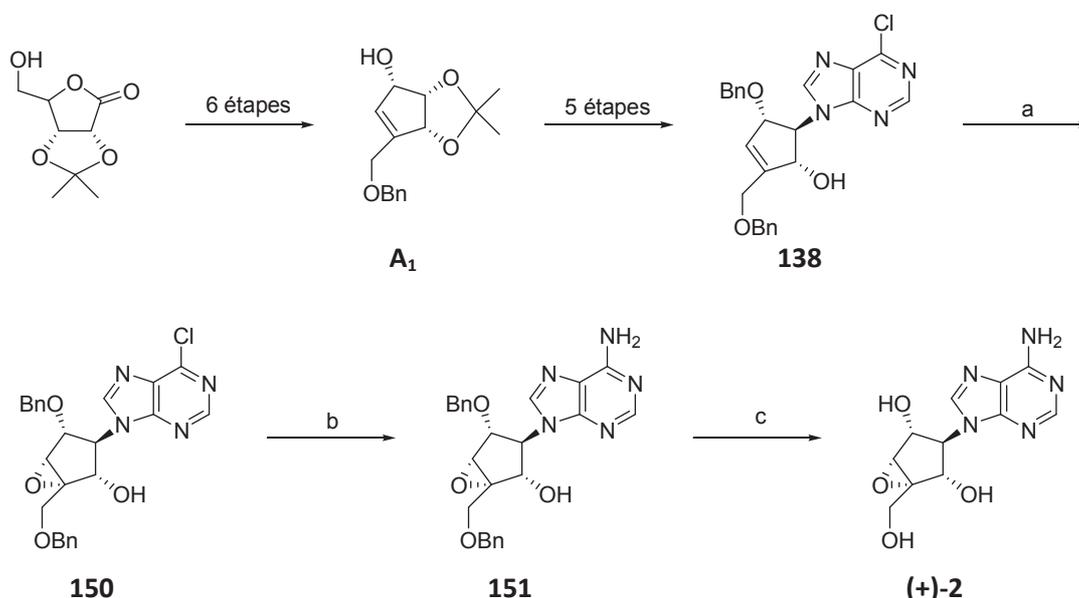


**Schéma 39 :** Synthèse totale de la (–)-néplanocine F. Réactifs et conditions : (a) BnOCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub>, *n*-BuLi, THF, -78°C, 74% ; (b) BzCl, pyridine, ta, 72% ; (c) PdCl<sub>2</sub>[CH<sub>3</sub>CN]<sub>2</sub>, p-benzoquinone, THF, 85°C, 82% ; (d) NaOH (1%) dans MeOH, ta, 90% ; (e) BnBr, NaH, DF, ta, 88% ; (f) AcOH (60%)/H<sub>2</sub>O, 50°C, 93% ; (g) (i) HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta ; (ii) DIBAL-H, toluène, -78°C, 60% ; (h) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 97% ; (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, éther 18-crown-6, DMF, 60°C, 60% ; (j) TFA (18%)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75% ; (k) (i) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C ; (ii) MeOH, -78°C, 84%.

L'alcool **146** restant est activé sous forme de triflate avant condensation de l'adénine afin d'obtenir le nucléoside **148** avec 60% de rendement. La déprotection sélective du groupement MOM est réalisée en présence de TFA. Une dernière étape d'hydrolyse des groupements benzyliques au moyen de trichlorure de bore permet d'obtenir la (—)-néplanocine F.

## 5) Synthèse totale de la (+)-néplanocine B.

En 2005, J. B. Rodriguez décrit la synthèse totale de la (+)- néplanocine B.<sup>61</sup> Pour cela, il s'inspire de ses travaux et utilise le carbonucléoside **138**, un intermédiaire pour la synthèse énantiosélective de la (+)-néplanocine F (Schéma 40).



**Schéma 40** : Synthèse totale de la (+)-néplanocine B selon Rodriguez et al. Réactifs et conditions : (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → ta, 48 h, 75% ; (b) MeOH/NH<sub>3</sub>, 70°C, 5 h, 60% ; (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, méthanol/HCOOH, 3 atm, 70%.

La (+)-néplanocine B est obtenue en quatorze étapes à partir de la D-ribonolactone. Le précurseur **138** est traité avec du *m*-CPBA afin d'obtenir l'époxyde **150**. Après amination de la base en présence de méthanol ammoniacal, la déprotection finale en présence d'hydrogène et de palladium sur charbon mène à la (+)-néplanocine B.

### **III. Activités biologiques des différentes néplanocines.**

Parmi les néplanocines, les propriétés biologiques de la néplanocine A ont été notamment évaluées contre un large spectre de virus, que ce soit des virus à ARN simple brin positif (+ ARN), des virus à ARN simple brin négatif (- ARN), des virus ARN double brins, les virus de l'herpès ou en encore le virus de l'immunodéficience humaine. A l'inverse, peu de données sont présentées dans la littérature en ce qui concerne les propriétés biologiques des autres composés de cette famille.

#### **1) Evaluation de propriétés biologiques des néplanocines en culture cellulaire.**

Les néplanocines A et C présentent des activités vis-à-vis d'un grand nombre de virus,<sup>25a, 62</sup> en particulier les virus à ARN négatif (virus de la stomatite vésiculaire, le virus parainfluenza, le virus morbilleux, Tableau 3) mais également des virus ARN à double brins (réovirus, Tableau 5) et les poxvirus (virus de la vaccine, Tableau 2).<sup>25a, 62a</sup> La néplanocine A présente également une activité contre le virus de l'immunodéficience humaine (Tableau 6).<sup>62b</sup> Les autres virus, tels que les virus à ADN (virus de l'herpès simplex 1 et 2, Tableau 2) et les virus à ARN positif (virus de la forêt de Semliki, virus du Nil Occidental, virus Sindbis, Tableau 4) sont également affectés par les néplanocines A et C mais dans une moindre mesure.<sup>25a, 62a</sup> La néplanocine A inhibe en particulier la réplication du virus de la stomatite vésiculaire et du virus de la vaccine à des concentrations de 0,01 et 0,03 µg/mL respectivement.

La néplanocine D présente quant-à elle des activités antivirales beaucoup plus faibles que les néplanocines A et C.<sup>25a, 62b</sup> Elle n'a en particulier aucun effet sur les virus de l'immunodéficience humaine<sup>62b</sup> (Tableau 6), de l'herpès (Tableau 2) et Sindbis (Tableau 4). Ses meilleures activités sont relevées dans le cas des poxvirus (virus de la vaccine, Tableau 2) et des virus à ARN à polarité négative (virus de la stomatite vésiculaire, paraïfluenza, virus morbilleux, Tableau 3).<sup>25a</sup>

Composé			Néplanocine A	Néplanocine C	Néplanocine D	
Virus de l'herpès simplex et de la vaccine dans des cultures de cellules PRK	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	40	40	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	1,0	4,0	>100
			ARN	1,4	2,8	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Protéine	13	17	>100	
		Virus de l'herpès simplex 1	4	2	>400	
		Virus de l'herpès simplex 2	10	2	>400	
	Virus de la vaccine	0,03	0,1	2		
Cytomégalo-virus et virus varicelle-zona (VZV) dans des cultures de cellules HEL	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)		>20	non indiqué	non indiqué	
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Cytomégalo-virus (AD-169)	0,3	non indiqué	non indiqué	
		Cytomégalo-virus (Davis)	0,4	non indiqué	non indiqué	
		VZV (Oka, Ys)	10	non indiqué	non indiqué	
		TK VZV	9	non indiqué	non indiqué	

**Tableau 2 :** Activités antivirales des néplanocines A, C et D contre divers virus à ADN. a) Concentration requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule ou pour inhiber 50% de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN ou protéine) dans des cellules en prolifération. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus.

Composé			Néplanocine A	Néplanocine C	Néplanocine D	
Virus de la stomatite vésiculaire dans des cultures de cellules PRK	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	40	40	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	1,0	4,0	>100
			ARN	1,4	2,8	>100
			Protéine	13	17	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)		0,01	0,2	2	
Divers virus dans des cultures de cellules Vero	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	10	10	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	>100	>100	>100
			ARN	>100	>100	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Protéine	>100	52	>100	
		Virus Parainfluenza type 3	0,07	0,2	2	
		Virus morbilleux	0,04	0,4	20	
		Virus Tacaribe	15	non indiqué	non indiqué	
		Virus Junin	0,5	non indiqué	non indiqué	

**Tableau 3 :** Activités antivirales des néplanocines A, C et D contre divers virus à ARN négatif. a) Concentration requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule ou pour inhiber 50% de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN ou protéine) dans des cellules en prolifération. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus.

Composé			Néplanocine A	Néplanocine C	Néplanocine D	
Divers virus dans des cultures de cellules Vero	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	10	10	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	>100	>100	>100
			ARN	>100	>100	>100
			Protéine	>100	52	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Virus de Sindbis		2	7	>400
		Virus Coxsackie type B-4		0,04	2	7
		Virus de la forêt de Semliki		1	2	300
		Virus du Nil occidental		>51 µM	non indiqué	>200 µM
Virus de la Polio type 1 dans des cultures de Cellules HeLa	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	20	10	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	>100	>100	>100
			ARN	100	3,8	>100
	Protéine	6,6	3,3	>100		
EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)		>10	>10	>400		
Rhinovirus dans des cultures de cellules WI-38	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	70	25	non indiqué	
		Synthèse d'ARN	77	85	non indiqué	
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Rhinovirus type 1A		40	20	non indiqué
		Rhinovirus type 1B		30	10	non indiqué
		Rhinovirus type 9		10	10	non indiqué

**Tableau 4** : Activités antivirales des néplanocines A, C et D contre divers virus à ARN positif. a) Concentration requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule ou pour inhiber 50% de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN ou protéine) dans des cellules en prolifération. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus.

Composé			Néplanocine A	Néplanocine C	Néplanocine D	
Réovirus de type 1 dans des cultures de cellules Vero	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	Morphologie de la cellule	10	10	>400	
		Synthèse de macro-molécules	ADN	>100	>100	>100
			ARN	>100	>100	>100
			Protéine	>100	52	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)		0,2	2	150	

**Tableau 5** : Activités antivirales des néplanocines A, C et D contre divers virus à (±)-ARN. a) Concentration requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule ou pour inhiber 50% de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN ou protéine) dans des cellules en prolifération. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus.

Composé		Néplanocine A	Néplanocine D
Virus VIH-1 dans des cultures de cellules PMB	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µM)	44,6	>100
	EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µM)	0,1	>100

**Tableau 6** : Activité des néplanocines A et D contre le virus VIH-1. a) Concentration requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule ou pour inhiber 50% de la synthèse des macromolécules (ADN, ARN ou protéine) dans des cellules en prolifération. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus.

## 2) Toxicité des néplanocines.

Les toxicités des néplanocines A, C et D ont été évaluées dans différentes cultures de cellules (Vero, Hela, rein de lapin...) et les résultats sont détaillés dans les Tableaux 2 à 6. Malgré sa capacité à être un bon agent antiviral, la néplanocine A présente une grande cytotoxicité dans les cellules Véro, HeLa, de rein de lapin ou encore de sang périphérique humain (Tableaux 2-6).<sup>25a, 62-63</sup> Cette cytotoxicité se retrouve également dans le cas de la néplanocine C.<sup>25a</sup> Au contraire des néplanocines A et C, la néplanocine D, qui présentent des activités antivirales très faibles voire nulles, n'est pas toxique pour les cellules hôtes (Tableaux 2-6).<sup>25a, 62b</sup>

## 3) Evaluation des activités dans des modèles murins.

Malgré leurs activités *in vitro*, les néplanocines A et C sont peu efficaces *in vivo*.<sup>25a</sup> En effet, ces composés ne protègent pas les souris contre une infection létale avec le virus de la vaccine et leur protection contre une infection par le virus de la stomatite vésiculaire est faible.<sup>25a</sup> Une hypothèse plausible pour expliquer cette perte d'activité est une désamination rapide des néplanocines. Dans le cas de la néplanocine A, cette désamination mènerait à la néplanocine D. Or comme nous l'avons vu précédemment, la néplanocine D ne présente pas ou peu d'activité antivirale, ce qui expliquerait la perte d'activité de la néplanocine A *in vivo*.

## IV. Conclusion.

Comme l'indique cette étude bibliographique, la famille des néplanocines a fait l'objet de nombreux travaux dont la majorité concerne la néplanocine A. Les synthèses des autres néplanocines naturelles et de leurs énantiomères sont plus rares et paradoxalement, aucune synthèse de la molécule naturelle (—)-néplanocine B n'a été décrite à ce jour. Nous nous sommes donc intéressés au sein de notre laboratoire à cette molécule et le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse totale et stéréosélective de la (—)-néplanocine B.

**CHAPITRE II:**  
**Synthèse totale et stéréosélective de la**  
**(—)-néplanocine B.**

## I. Rétrosynthèses.

La synthèse de la néplanocine B (**2**) que nous développerons reposera sur l'introduction d'un hétérocycle azoté sur un carbocycle correctement protégé (Schéma 41). Cet intermédiaire peut être obtenu à partir de la cyclopenténone **11** selon deux stratégies : la première est basée sur l'introduction d'un groupement hydroxyméthyle par une réaction de Baylis Hillman. La deuxième stratégie est identique à celle de la synthèse de la (–)-néplanocine F : l'addition d'un groupement protecteur sur la cyclopenténone **11** suivi d'un réarrangement [3,3]-sigmatropique permet d'obtenir le carbocycle protégé.

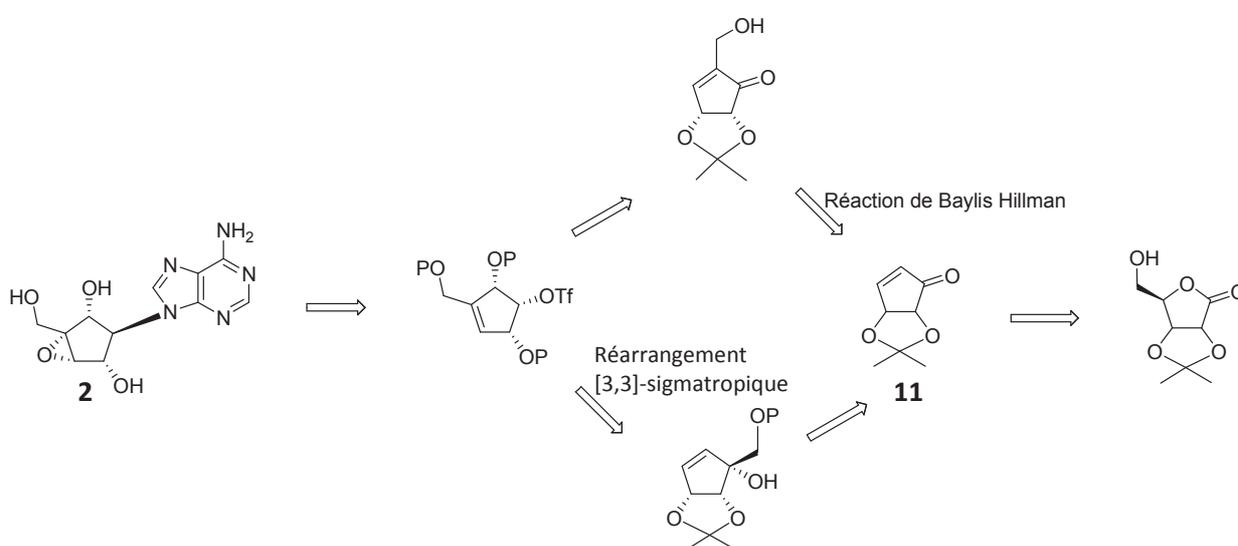
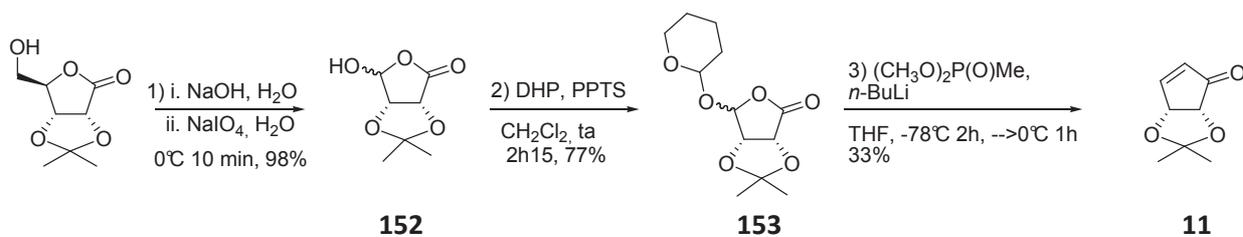


Schéma 41 : Stratégies de synthèse envisagées de la (–)-néplanocine B.

## II. Synthèse de la (–)-néplanocine B.

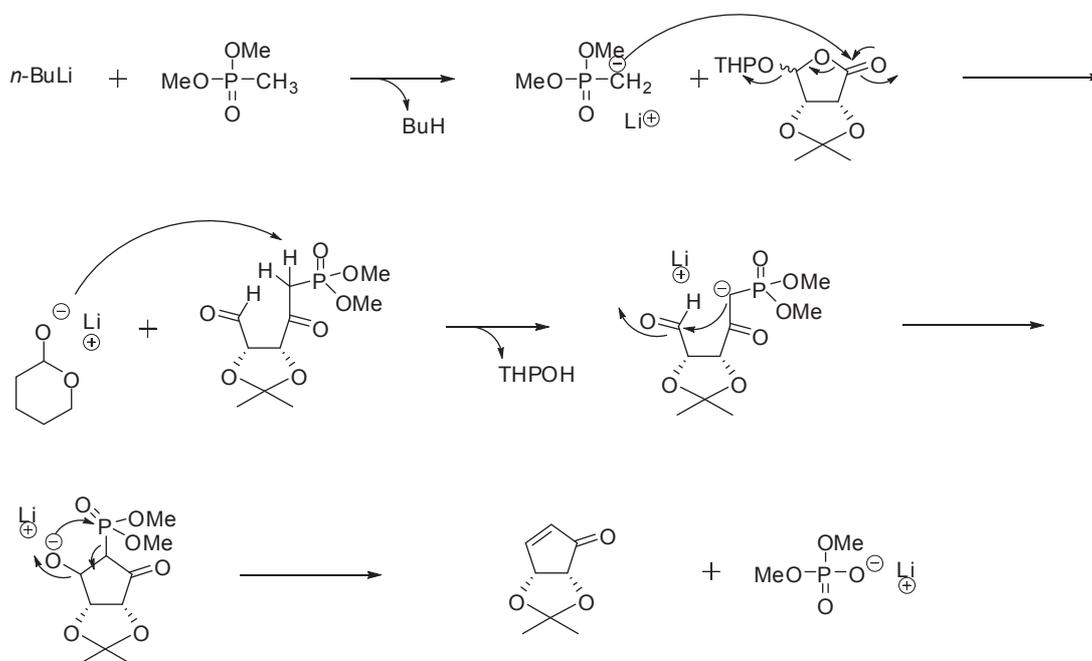
### 1) Synthèse de la cyclopenténone **11**.

La cyclopenténone **11** est obtenue en trois étapes à partir de la 2,3-*O*-isopropylidène-1,4-ribonolactone selon la méthode simplifiée de Beer et al<sup>60a</sup> (Schéma 42). Une coupure oxydante<sup>64</sup> en présence de soude puis de périodate de sodium mène à la formation de la cétone **152** avec 98% de rendement. Après protection de l'alcool avec du dihydropyrane,<sup>64</sup> la cétone **153** est soumise à une réaction de Wittig intramoléculaire<sup>65</sup> afin d'obtenir la cyclopenténone **11** avec 33% de rendement.



**Schéma 42 : Synthèse de la cyclopenténone 11.**

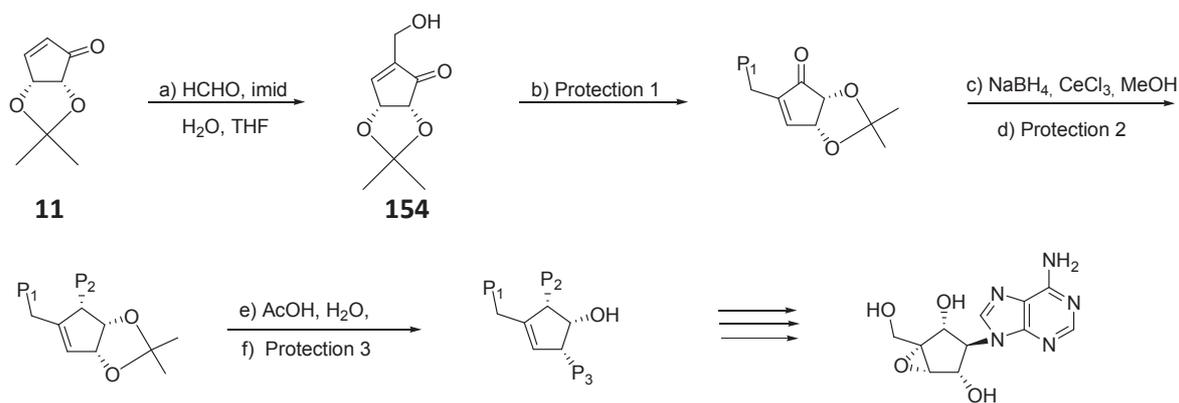
Le mécanisme de la réaction de Wittig intramoléculaire que nous proposons est détaillé dans le Schéma 43. Comme pour une réaction de Wittig classique, l'ylure vient attaquer la fonction carbonyle de la lactone, ce qui provoque l'ouverture du sucre. L'anion libéré joue ensuite le rôle de base et arrache un proton en  $\alpha$  du phosphore. L'aldéhyde subit une attaque nucléophile intramoléculaire de l'anion précédemment formé, permettant ainsi la fermeture du cycle.



**Schéma 43 : Mécanisme proposé de la réaction de Wittig intramoléculaire.**

## 2) 1<sup>ère</sup> stratégie de synthèse : utilisation de la réaction de Baylis-Hillman.

La première stratégie de synthèse est présentée dans le Schéma 44. Après réaction de Baylis-Hillman en présence de formaldéhyde sur la cyclopenténone **11**, l'alcool résultant est protégé avant réduction sélective de la cétone grâce à une réaction de Luche. Après protection de la seconde fonction alcool, l'acétonide est éliminé en présence d'acide acétique. L'alcool allylique est ensuite protégé sélectivement avant introduction de la base. Une étape d'époxidation suivie de la condensation de la base et de différentes déprotections mènent ensuite à la (–)-néplanocine B.



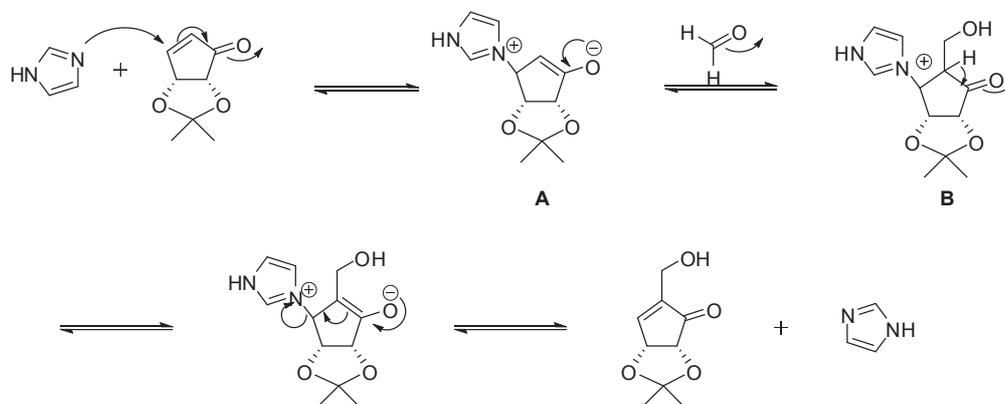
**Schéma 44 : 1<sup>ère</sup> stratégie de synthèse : utilisation de la réaction de Baylis-Hillman.**

Comme le montre l'étude bibliographique précédente, aucune stratégie de synthèse ne met en jeu une réaction de Baylis-Hillman afin d'obtenir une néplanocine de type A, B, C, D ou F. Cette voie de synthèse serait donc particulièrement innovante et permettrait d'économiser de nombreuses étapes dans la synthèse.

### 2.1) La réaction de Baylis Hillman.

Cette réaction a fait l'objet d'un brevet par B. Baylis et M. E. D. Hillman en 1972.<sup>66</sup> Elle nécessite trois réactifs et permet la formation d'une liaison carbone-carbone entre une oléfine activée et un composé électrophile sous l'influence catalytique d'une amine tertiaire.

Le mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman entre la cyclopenténone **11** et le formaldéhyde en présence d'imidazole est détaillé dans le Schéma 45. La première étape consiste en l'addition de Michael du catalyseur nucléophile sur l'énone afin de former le zwitterion A. Une aldolisation entre le composé A et l'aldéhyde conduit à l'intermédiaire B. Une déprotonation suivie de la régénération du catalyseur permet d'obtenir la molécule désirée.<sup>67</sup>



**Schéma 45 : Mécanisme proposé de la réaction de Baylis-Hillman.**

## 2.2) Difficultés rencontrées.

Les différents essais dans les conditions de la réaction de Baylis-Hillman entre la cyclopenténone **11** et le formaldéhyde sont résumés dans le [Tableau 7](#).

Entrée	Aldéhyde	Base	Solvant	Conditions	Cyclo-penténone	Rendement en produit isolé
1	Formaldéhyde	Imidazole	THF / H <sub>2</sub> O 1/1 (v/v)	0°C – 4h	200 mg	35%
2		Imidazole cristallisé		0°C – 4h	200 mg	25%
3		Imidazole sublimé		0°C – 4h	200 mg	32 – 58%
4			1,87 g	28%		
5		3-hydroxy quinuclidine + Yb(OTf) <sub>3</sub>	formamide	ta – 25h	200 mg	0%
6		<i>n</i> -PBU <sub>3</sub>	THF	ta – 12h	200 mg	19%
7		Imidazole	THF / H <sub>2</sub> O 1/1 (v/v)	4h 0°C Brut directement protégé avec TBDPSCI	200 mg	0%
8				4°C 7jours Brut lyophilisé puis protégé	200 mg	12%

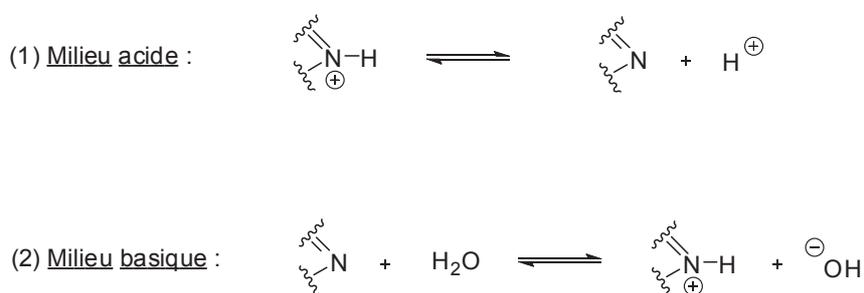
[Tableau 7](#) : Essais réalisés à partir de la cyclopenténone **11** dans les conditions de la réaction de Baylis-Hillman.

### 2.2.1) Choix du solvant et de la base.

Les solvants protiques ont la possibilité d'accélérer la réaction de Baylis-Hillman, grâce à la stabilisation de l'énolate par liaison hydrogène, ou par activation de l'aldéhyde toujours par liaison hydrogène, ou encore par combinaison de ces deux possibilités. Comme l'addition initiale de l'amine sur l'accepteur de Michael est réversible, un solvant capable de solvater à la fois l'énolate et l'ammonium devrait augmenter la vitesse de réaction ainsi que la concentration du zwitterion B.

Tous les solvants polaires, et en particulier l'eau, devraient permettre cette solvataion et donc augmenter la vitesse de réaction.

Les azoles ont généralement un pKa faible (<5), par conséquent, ils existent principalement dans l'état protoné azolium dans une solution acide (Schéma 46, équilibre 1). L'azolium est désactivé et ne peut participer à la réaction de Baylis-Hillman en tant que nucléophile. Alors qu'en milieu basique, comme le montre l'équilibre 2, l'échange de proton entre l'eau et l'azole est diminué, laissant plus d'azoles non protonés pour jouer un rôle dans la réaction de Baylis Hillman.<sup>68</sup> L'imidazole (pKa = 7,1) se révèle donc être un bon catalyseur pour la réaction de Baylis-Hillman.



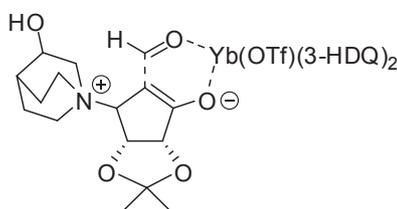
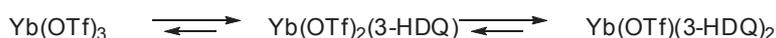
**Schéma 46 :** Equilibre des azoles selon le pH du milieu.

Marquez a rapporté la synthèse du composé **154** à partir de la cyclopenténone **11** en présence d'imidazole et de formaldéhyde avec 79% de rendement.<sup>69</sup> Hélas, en suivant le même protocole, nous obtenons l'alcool **154** avec des rendements éloignés de celui décrit et non reproductibles (de 25 à 58%). L'utilisation d'imidazole sublimé ou recristallisé ne permet pas d'améliorer ces résultats (entrées 1 à 4 du Tableau 7).

### 2.2.2) Essais avec de nouvelles bases.

Aggarwal utilise dans ses travaux de recherche<sup>70</sup> la 3-hydroxyquinuclidine (3-HDQ) qui se révèle être un bon catalyseur de la réaction de Baylis-Hillman, car elle peut former des liaisons hydrogènes, ce qui améliore la solvataion et l'activation de l'aldéhyde, augmentant ainsi la vitesse de réaction. Il utilise comme solvant le formamide car ce dernier participe à la formation de liaisons hydrogènes, ainsi qu'aux interactions hydrophobes et possède une plus grande constante diélectrique que l'eau (109 contre 78), ce qui stabilise mieux le zwitterion.

Afin d'améliorer la vitesse de réaction, Aggarwal utilise également un acide de Lewis fort<sup>71</sup> : Yb(OTf)<sub>3</sub>. Le formamide se coordonne ainsi à l'acide de Lewis, ce qui résulte en des liaisons NH plus polarisées permettant ainsi l'augmentation de la capacité du formamide à être donneur de liaison hydrogène et donc en l'augmentation de la vitesse de réaction. De plus, l'acide de Lewis se coordonne également à la base, mais ce complexe base-acide de Lewis possède toujours des sites libres sur le métal et permet donc la coordination de l'aldéhyde et du zwitterion A, augmentant également la vitesse de réaction (Schéma 47).



**Schéma 47** : Formation du complexe base-acide de Lewis et coordination au formaldéhyde et au zwitterion A selon le mécanisme proposé par Aggarwal.<sup>71</sup>

Nous avons donc réalisé un essai de réaction de Baylis-Hillman entre la cyclopenténone et le formaldéhyde en présence de l'acide de Lewis et de 3-hydroxyquinuclidine comme catalyseur, mais aucune réaction n'est observée (entrée 5).

En 1997, Leahy<sup>72</sup> propose la tributylphosphine comme alternative aux amines tertiaires. Il constate que son utilisation en tant que catalyseur permet d'augmenter la vitesse de la réaction de Baylis-Hillman tout en conservant des rendements identiques. Nous avons donc réalisé une réaction entre la cyclopenténone **11** et le formaldéhyde dans le THF et en présence de tributylphosphine comme catalyseur.<sup>73</sup> Après 12 heures à température ambiante, la cyclopenténone est totalement consommée mais après traitement nous n'obtenons que 19% d'alcool **154** (entrée 6).

Ces essais en présence de nouvelles bases (3-hydroxyquinuclidine, tributylphosphine) ne sont donc pas concluants. L'imidazole reste donc dans notre cas le meilleur catalyseur pour réaliser une réaction de Baylis-Hillman entre la cyclopenténone **11** et le formaldéhyde et nos meilleurs rendements sont obtenus dans les conditions de Marquez.

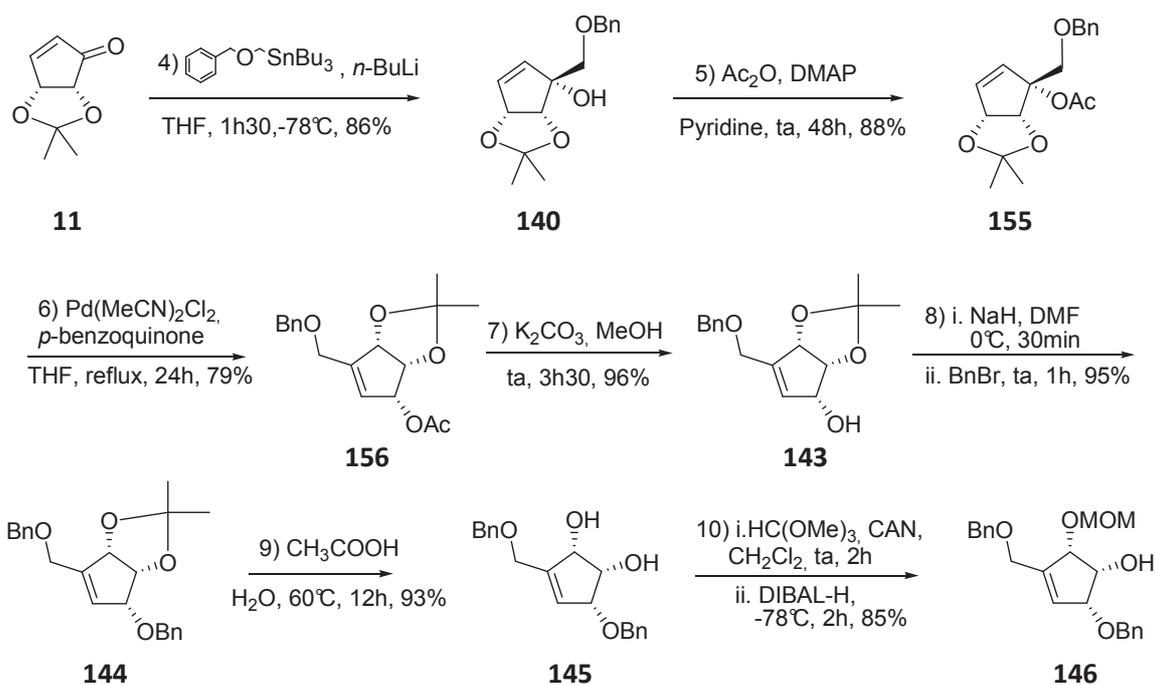
Cependant, deux problèmes se posent : la disparition de la cyclopenténone **11** de départ n'est pas toujours totale et après purification par chromatographie sur gel de silice, aucune trace de ce produit de départ n'est récupérée, probablement à cause d'une dégradation lors de la purification. Deux derniers essais de réaction de Baylis-Hillman sont donc réalisés dans les conditions de Marquez :

- Dans un premier temps, après 4h à 0°C, les solvants sont directement évaporés et le brut de l'alcool **154** obtenu est directement protégé en présence de TBDPSCI, mais seules des traces de l'alcool protégé sont observées, aucune trace de la cyclopenténone **11** ou de l'alcool **154** n'est observée (entrée 7). Nous en déduisons donc que ces deux derniers composés sont dégradés lors de l'étape de protection.
- Dans un deuxième temps, la réaction de Baylis-Hillman est laissée au réfrigérateur (4°C) pendant 7 jours, au bout desquels la cyclopenténone de départ **11** a été totalement consommée. Après évaporation et lyophilisation des solvants, le résidu obtenu est directement soumis à une protection en présence de TBDPSCI, mais un rendement de seulement 12% sur ces deux étapes est obtenu.

Suite à tous ces essais infructueux concernant la réaction de Baylis-Hillman entre la cyclopenténone **11** et le formaldéhyde, nous avons abandonné cette voie de synthèse au profit d'une stratégie basée sur une transposition [3,3]-sigmatropique.

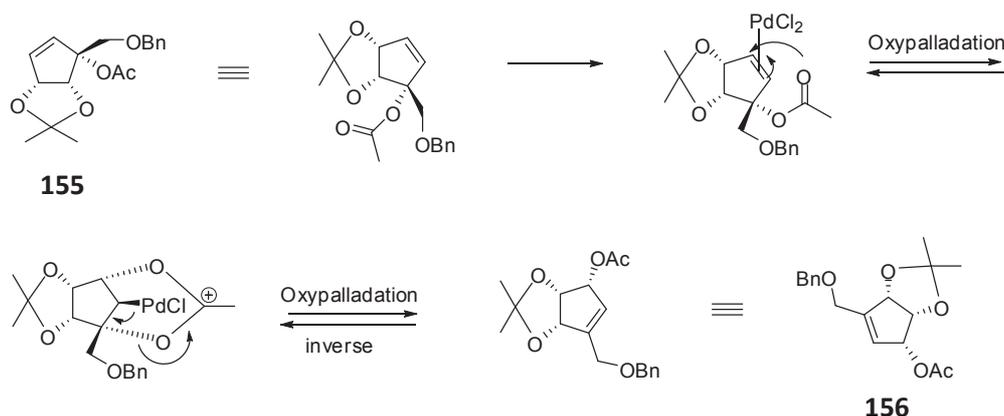
### 3) 2<sup>ème</sup> stratégie de synthèse : la transposition [3,3]-sigmatropique

Cette stratégie de synthèse reprend le schéma de la synthèse de la (—)-néplanocine F et est détaillée dans le Schéma 48. La première étape consiste en l'introduction d'un groupement benzyle par une addition 1,2 sur la cyclopenténone **11** du dérivé benzyloxyméthyllithium, généré *in situ* à partir de *n*-BuLi et de benzyltributylétainméthyléther, selon la méthode de Parry et al.<sup>64</sup> La présence du groupement isopropylidène peut expliquer l'attaque nucléophile sur la face  $\beta$  moins encombrée. Après protection de l'alcool obtenu sous forme d'acétate, un réarrangement [3,3]-sigmatropique<sup>39a, 74</sup> en présence d'une quantité catalytique de bis(acétonitrile)dichloro palladium II et de *p*-benzoquinone permet d'obtenir le carbocycle **156** avec 79% de rendement.



**Schéma 48** : Deuxième stratégie de synthèse, utilisation d'un réarrangement [3,3]-sigmatropique.

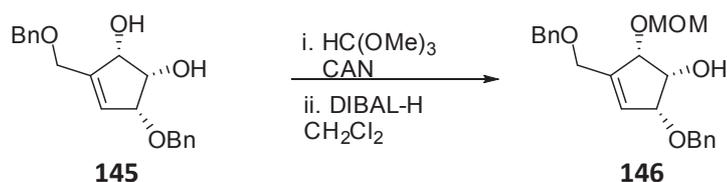
Le mécanisme de la transposition allylique est détaillé dans le **Schéma 49**. La réaction débute par l'oxypalladation catalytique de l'alcène et c'est l'acétate déjà présent sur le carbocycle qui joue le rôle de nucléophile pour attaquer l'alcène. L'oxypalladation inverse de l'intermédiaire obtenu permet de former l'acétate allylique possédant l'alcène le plus substitué, dans notre cas le carbocycle **156**.



**Schéma 49** : Mécanisme de la transposition allylique.<sup>75</sup>

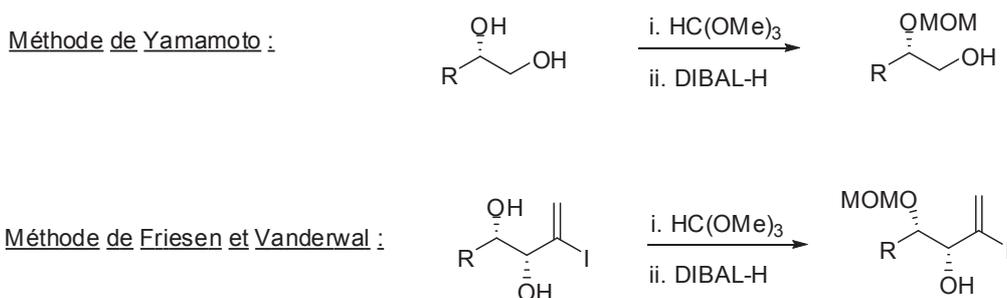
Une fois le réarrangement réalisé, l'acétate est hydrolysé en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. Le composé **143** possédant déjà un groupement benzyle, l'alcool obtenu est protégé dans des conditions classiques par le même groupement protecteur avec 90% de rendement. Un traitement en présence d'acide acétique permet ensuite d'hydrolyser l'acétonide afin d'obtenir le diol **145** (**Schéma 48**).

Le carbocycle **145** possède deux fonctions alcools, l'une en position allylique, l'autre en position homoallylique. Dans le cadre de notre stratégie de synthèse, la protection sélective de la fonction alcool en position allylique du carbocycle **145** est requise afin de laisser la fonction alcool en position homoallylique libre pour la condensation de la base hétérocyclique. D'après notre étude bibliographique concernant les synthèses des néplanocines, le groupement protecteur méthoxyméthyl (MOM) a permis d'assurer cette régiosélectivité dans le cadre des synthèses des néplanocines F (Schéma 50).<sup>58-59, 76</sup>



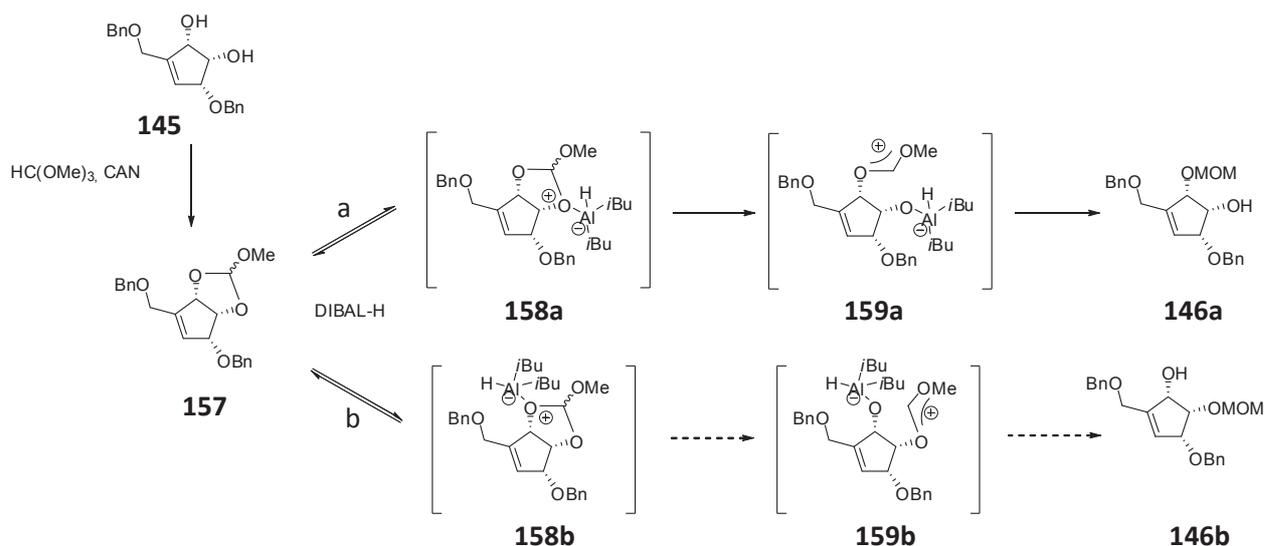
**Schéma 50** : Protection de la fonction alcool en position allylique par un groupement MOM dans le cadre de la synthèse des néplanocines F.

Peu d'exemples de la littérature permettent d'expliquer la régiosélectivité de cette réaction.<sup>58, 77, 78</sup> En 1988, Yamamoto<sup>78b</sup> décrit une méthode permettant la protection sélective d'un alcool secondaire par le groupement MOM en présence d'un alcool primaire. En contraste avec ces premiers résultats, Friesen et Vanderwal ont rapporté en 1996 une méthode similaire permettant l'introduction régiosélective d'un groupement MOM sur l'alcool le moins stériquement encombré d'un glycol vicinal (Schéma 51).<sup>77</sup>



**Schéma 51** : Protection d'un diol vicinal par un groupement MOM selon Yamamoto, Friesen et Vanderwal.

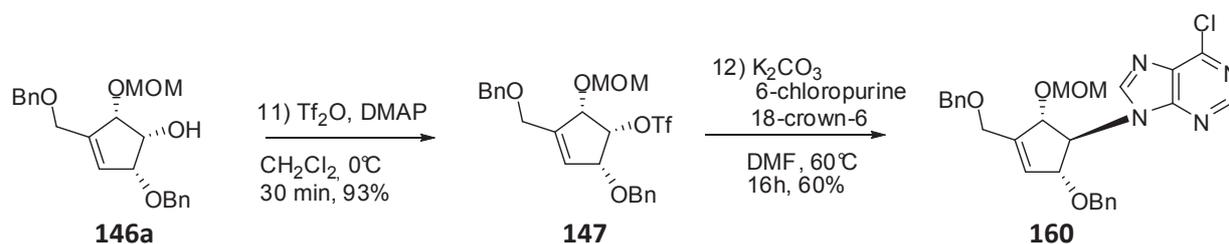
Si l'on applique le mécanisme proposé de Friesen et Vanderwal à notre cas (Schéma 52), le diol **145** est tout d'abord mis en présence de triméthylorthoformate et de nitrate d'ammonium et de cérium afin de former un orthoester **157**. Deux possibilités sont ensuite envisageables : la coordination de l'aluminium oxophile à cet orthoester permettrait la formation des espèces **158a** et **158b** dont l'ouverture mènerait aux oxoniums **159a** et **159b**. Finalement, le transfert d'hydrure mènerait à la formation des composés **146a** et **146b**.



**Schéma 52** : Mécanisme proposé pour la protection de la fonction alcool en position allylique du carbocycle **145**.

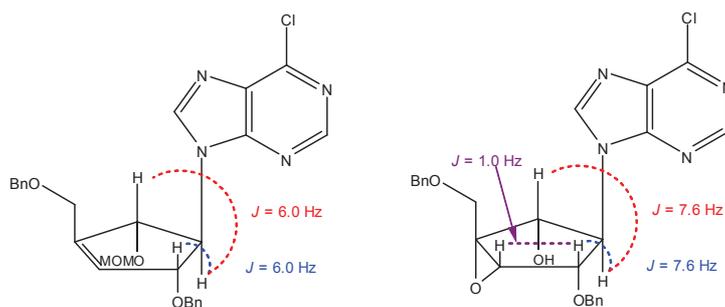
La régiosélectivité de cette réaction de protection reste à ce jour non expliquée. Une hypothèse plausible mettrait en avant la gêne stérique et l'électronégativité des substituants présents sur la molécule qui dirigeraient fortement la régiosélectivité. Dans notre cas, la régiosélectivité de notre protection en position allylique pourrait donc s'expliquer par l'insaturation et le groupement benzyle qui créent un environnement électronique et stérique défavorable à la coordination de l'aluminium sur l'alcool allylique, empêchant ainsi la voie **b** de se réaliser et permettant donc la protection exclusive de l'alcool allylique en éther **146a**.

Une fois le composé **146a** obtenu, sa fonction alcool libre est activée sous forme triflate **160** (Schéma 53). La condensation du composé **147** avec la 6-chloropurine est réalisée en présence d'éther couronne et de carbonate de potassium dans le DMF afin d'obtenir uniquement le nucléoside **160** avec 60% de rendement.



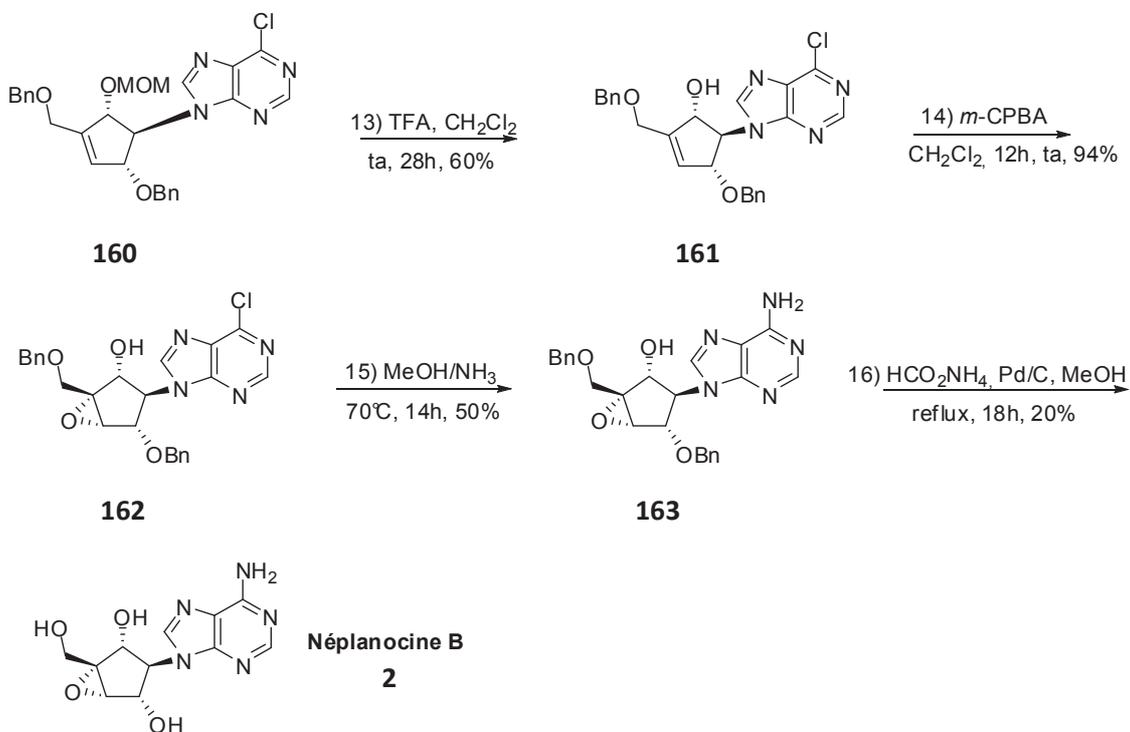
**Schéma 53** : Condensation de la 6-chloropurine sur le carbocycle **146a**.

La régiospécificité de la condensation en position N9 de la base est confirmée par la mesure de l'absorbance UV du composé **160** ( $\lambda_{\text{max}} = 266.0 \text{ nm}$ ).<sup>79</sup> Les constantes de couplages entre le proton 1' et ses protons vicinaux montrent qu'ils sont en position trans l'un par rapport à l'autre ( $J = 6.0 \text{ Hz}$ , Figure 17), confirmant ainsi la stéréosélectivité de la réaction de condensation de la base qui a bien été réalisée selon une substitution nucléophile d'ordre 2.



**Figure 17** : Constantes de couplages entre les protons vicinaux des nucléosides **160** et **162**.

Les étapes suivantes concernent l'époxydation du carbocycle : afin d'obtenir un seul diastéréoisomère, Marquez et al<sup>80</sup> ont démontré que la présence d'un alcool allylique permet de former uniquement le dérivé  $\alpha$ -époxy, selon les règles de Henbest.<sup>81</sup> Après déprotection sélective du groupement MOM en présence de TFA (Schéma 54), le composé **161** est traité avec du *m*-CPBA pour former sélectivement l'époxyde  $\alpha$  **162** avec 93% de rendement. La stéréospécificité de la réaction est confirmée par la constante de couplage entre les protons 2' et 3' du carbocycle ( $J = 1$  Hz, Figure 17). L'amination de la base du nucléoside **163** est réalisée dans du méthanol ammoniacal à 70°C et la débenzylation totale du composé **163** permet la formation de la (–)-néplanocine B **2**.



**Schéma 54** : Synthèse de la (–)-néplanocine B.

Toutefois, la dernière étape conduisant à un faible rendement en (—)-néplanocine B après purification, de nombreux essais de didébenzylation ont été réalisés afin d'optimiser celle-ci (Tableau 8).

Des hydrogénolyses<sup>56, 80</sup> en présence d'hydrogène et de différentes proportions de palladium sur charbon à pression atmosphérique puis sous pression ont tout d'abord été étudiées. Aucune réaction n'a été observée (entrées 1 à 3). Nous nous sommes ensuite appuyés sur les travaux du Pr. Rodriguez décrivant la synthèse de la (+)-néplanocine B,<sup>61</sup> en ajoutant de l'acide formique comme donneur d'hydrogène (entrées 4 et 5), mais là encore sans aucun effet sur l'avancement de la réaction. Le remplacement du catalyseur par du nickel de Raney<sup>82</sup> (entrée 7) n'a pas donné plus de résultat. L'utilisation de dihydroxyde de palladium<sup>83</sup> conduit à la disparition du produit de départ sans pour autant obtenir la néplanocine B attendue (entrée 6).

Dans un deuxième temps, de nouvelles conditions réactionnelles en présence de différents donneurs d'hydrogène ont été évaluées (entrées 8 à 12). Aucune réaction n'a été observée par l'utilisation de 1,4-cyclohexadiène<sup>84</sup> (entrée 8). Une méthode de débenzylation, par transfert d'électrons en présence de potassium<sup>85</sup> (entrée 9), qui a été utilisée par Pan<sup>86</sup> et al pour réaliser une quadruple débenzylation, ne nous a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

Au cours de nos derniers essais, l'orthoformate d'ammonium a été utilisé comme donneur d'hydrogène. En présence de dihydroxyde de palladium (entrée 10), seules des traces de néplanocine B sont observées. L'utilisation de palladium sur charbon comme catalyseur conduit aux dérivés monobenzylés et également à la néplanocine B (entrée 11). Grâce à l'augmentation du nombre d'équivalents d'orthoformate d'ammonium, la consommation du produit de départ **163** est totale mais avec un rendement final en (—)-néplanocine B de 20% (entrée 12).

Entrée	Réactifs	solvant	conditions	rendement
1	H <sub>2</sub> Pd/C 5% (20% en masse)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.01 mol/L	ta, 7h	pas de réaction
2	H <sub>2</sub> Pd/C 10% (100% en masse)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.011 mol/L	ta, 22h	pas de réaction
3	H <sub>2</sub> Pd/C 5% (73% en masse)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.01 mol/L	3 bar, ta, 5h	pas de réaction
4	H <sub>2</sub> Pd/C 5% (20% en masse) HCOOH (C <sub>SM</sub> = 0.2 mol/L)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.01 mol/L	3bar, ta, 4h	pas de réaction
5	H <sub>2</sub> Pd black 5% (12% en masse) HCOOH (C <sub>SM</sub> = 0.2 mol/L)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.01 mol/L	3bar, ta, 4h	pas de réaction
6	H <sub>2</sub> Pd(OH) <sub>2</sub> (22% en masse)	EtOAc/EtOH 3/1 C <sub>SM</sub> = 0.14 mol/L	ta, 12h	plus de produit de départ mais pas de néplanocine
7	H <sub>2</sub> Ni Raney (C <sub>SM</sub> = 0.2 mol/L)	EtOH C <sub>SM</sub> = 0.024 mol/L	ta, 24h	pas de réaction
8	Pd black 5% (50% en masse) 1,4-cyclohexadiene (20 eq)	EtOH C <sub>SM</sub> = 0.25 mol/L	ta, 12h	pas de réaction
9	potassium (20eq) t-BuOH (4eq) t-BuNH <sub>2</sub> (4eq) 18-crown-6 (0.2eq)	THF C <sub>SM</sub> = 0.14 mol/L	ta 20h	formation d'adénine (dégradation de la néplanocine B pendant sa formation)
10	Pd(OH) <sub>2</sub> (100% en masse) HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (28eq)	EtOH C <sub>SM</sub> = 0.05 mol/L	reflux 30h	traces de Néplanocine B
11	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (5.1 eq) Pd/C 10% (70% en masse)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.09 mol/L	reflux, 2 jours	formation des monobenzylés et de la néplanocine B
12	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (10 eq) Pd/C 10% (70% en masse)	MeOH C <sub>SM</sub> = 0.09 mol/L	reflux, 18h	r = 20%

**Tableau 8 : Essais de didébenzylation.**

### III. Activité biologique.

L'évaluation de l'activité antivirale de la (–)-néplanocine B a été réalisée au sein du laboratoire du Pr. Balzarini (Leuven). Les résultats obtenus nous permettent de conclure que la (–)-néplanocine B n'est pas cytotoxique dans la mesure où sa concentration cytotoxique minimale est supérieure à 100 µM (Tableaux 9 à 12).

Par ailleurs, la (–)-néplanocine B ne possède aucune activité antivirale, que ce soit contre les virus à ADN (Virus varicelle-zona, cytomégalo­virus, virus de l’herpès simplex, virus de la vaccine, [Tableau 9](#)), les virus à ARN positif (virus félin, virus de Sindbis, virus coxsackie, [Tableau 12](#)), les virus à ARN négatif (virus de la stomatite vésiculaire, virus Punta Toro, parainfluenza, virus respiratoire syncytial, [Tableau 11](#)) ou encore le réovirus ([Tableau 10](#)).

			(–)-Néplanocine B
Virus varicelle-zona (VZV), cytomégalo­virus (CMV), virus de l’herpès simplex et virus de la vaccine dans des cultures de cellules HEL	Cytotoxicité (µM)	Morphologie de la cellule (MCC) <sup>b</sup>	>100
		Croissance de la cellule (CC <sub>50</sub> ) <sup>c</sup>	>100
	<sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (µM)	TK <sup>+</sup> VZV souche OKA	>100
		TK <sup>-</sup> VZV souche 07-1	>100
		CMV-Souche AD-169	>100
		CMV-Souche Davis	>100
		Virus de l’Herpès simplex 1 (KOS)	>100
		Virus de l’Herpès simplex 2 (G)	>100
		Virus de l’Herpès simplex 1 (TK- KOS ACV’)	>100
Virus de la vaccine	>100		

[Tableau 9](#) : Activité antivirale de la (–)-néplanocine B contre divers virus à ADN. a) Concentration requise pour inhiber 50% de l’effet cytopathogène du virus. b) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. c) Concentration requise pour réduire la croissance de la cellule de 50%.

		(–)-Néplanocine B
Réovirus dans des cultures de cellules de Vero	Concentration cytotoxique minimale <sup>a</sup> (µM)	>100
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (µM)	>100

[Tableau 10](#) : Activité antivirale de la (–)-néplanocine B contre le réovirus. a) Concentration requise pour inhiber 50% de l’effet cytopathogène du virus. b) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule.

			(-)-Néplanocine B	
Virus de la stomatite vésiculaire dans de cultures de cellules HEL	Concentration cytotoxique minimale <sup>a</sup> (μM)		>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (μM)		>100	
Virus Punta Toro et parainfluenza dans des cultures de cellules Vero	Concentration cytotoxique minimale <sup>a</sup> (μM)		>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Virus Punta Toro	>100	
		Virus Parainfluenza 3	>100	
Virus Parainfluenza dans des cultures de cellules MDCK	<sup>c</sup> CC <sub>50</sub> (μM)		>100	
	Concentration cytotoxique minimale <sup>a</sup> (μM)		>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Influenza A sous-type H1N1	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100
		Influenza A sous-type H3N2	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100
		Influenza B	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100
Virus de la stomatite vésiculaire et virus respiratoire syncytial dans des cultures de cellules HeLa	<sup>c</sup> CC <sub>50</sub> (μM)		>100	
	Concentration cytotoxique minimale <sup>a</sup> (μM)		>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Virus de la stomatite vésiculaire	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100
		Virus respiratoire syncytial	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100

**Tableau 11 :** Activité antivirale de la (-)-néplanocine B contre divers virus à ARN négatif. a) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus. c) Concentration cytotoxique 50% déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. d) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan ou par lecture visuelle de l'effet cytopathogène (CPE).

			(-)-Néplanocine B	
Virus félins dans des cultures de cellules CRFK	<sup>a</sup> CC <sub>50</sub> (μM)		>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Corona virus félin	>100	
		Herpès virus félin	>100	
Divers virus dans des cultures de cellules Véro	Concentration cytotoxique minimale <sup>c</sup> (μM)		>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Virus Sindbis	>100	
		Virus coxsackie B4	>100	
Virus Coxsackie dans des cultures de cellules HeLa	<sup>a</sup> CC <sub>50</sub> (μM)		>100	
	Concentration cytotoxique minimale <sup>c</sup> (μM)		>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Virus coxsackie B4	Lecture visuelle du CPE	>100
			MTS	>100

**Tableau 12 :** Activité antivirale de la (-)-néplanocine B contre divers virus à ARN positif. a) Concentration cytotoxique 50% déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. b) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. c) Concentration minimale cytotoxique requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. e) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan ou par lecture visuelle de l'effet cytopathogène (CPE).

#### IV. Conclusion.

Nous avons décrit dans ce chapitre la première synthèse énantiosélective de l'énantiomère naturel de la néplanocine B. Cette synthèse a été réalisée en seize étapes à partir de la γ-ribonolactone.

Afin d'évaluer l'activité antivirale de la (-)-néplanocine B, cette molécule a été testée contre de nombreux virus mais la (-)-néplanocine B ne présente aucune activité antivirale, que ce soit contre le virus à ADN ou les virus à ARN.

# **Partie Expérimentale**

### Conditions générales :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60F<sub>254</sub> (art. 5554). Les composés ont été révélés à la lumière Ultra-Violette à 254 nm et/ou par chauffage après pulvérisation de solutions spécifiques :

- Acide sulfurique à 5% dans de l'éthanol 95% (indicateur des composés osidiques)
- Bleu de molybdène (indicateurs de produits phosphorylés)
- Solution de *p*-anysaldéhyde

La purification des composés par chromatographie a été réalisée sur colonne de gel de silice Merck 60 H (art. 9385), ou sur colonne de silice en phase inverse (C<sub>18</sub>) avec de la silice Merck LiChroprep RP-18 (25-40 µm, art. 1.09303.0100). Les résines échangeuses d'ions utilisées ont été de type DOWEX 50WX8-200.

Les spectres RMN du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du carbone (RMN <sup>13</sup>C) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker DPX 200 (<sup>1</sup>H : 200 MHz), 300 Advance (<sup>1</sup>H : 300 MHz, <sup>13</sup>C : 75 MHz) ou DRX 400 (<sup>1</sup>H : 400 MHz, <sup>13</sup>C : 100 MHz). Les déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du solvant résiduel (CHCl<sub>3</sub> fixé à 7,27 ppm et 77 ppm, DMSO-d<sub>6</sub> fixé à 2,50 ppm et 39,5 ppm, D<sub>2</sub>O à 4,79 ppm) pris comme référence interne. Des expériences de COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ont été réalisées afin de confirmer l'attribution des signaux en RMN du proton. Des expériences de COSY 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C hétéronucléaires ont été effectuées pour confirmer l'attribution des signaux en RMN du carbone. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettres minuscules : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), b (broad), dd (doublet dédoublé)...

Les spectres RMN du phosphore (RMN <sup>31</sup>P) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker AC 200 (<sup>31</sup>P : 81 MHz), 300 Advance (<sup>31</sup>P : 121 MHz) en mode découplé proton. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal de l'acide phosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) pris comme référence interne.

Les spectres RMN du fluor (RMN <sup>19</sup>F) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker 300 Advance (<sup>19</sup>F : 282 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du trichlorofluorométhane (CFCl<sub>3</sub>) pris comme référence interne.

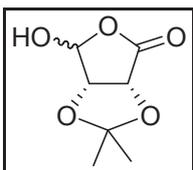
Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil ESI Q-ToF Waters pour les analyses en modes électrospray positif (ESI>0) et négatif (ESI<0). Certaines analyses ont été réalisées avec un appareil JEOL JMS DX 300, selon les modes d'ionisation FAB en mode positif (FAB>0) ou négatif (FAB<0), avec comme matrice un mélange glycérol/thioglycérol (GT, 50/50, V/V).

Les spectres Ultra-Violet ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Uvikon 931 (Kontron). Les longueurs d'ondes sont exprimées en nanomètres (nm) et les coefficients d'extinction molaire ( $\epsilon$ ) en  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un spectropolarimètre Perkin Elmer 341 (avec une cellule de longueur 1 cm). Ils sont donnés en  $10^{-1} \text{ deg. cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$ .

Les analyses élémentaires ont été réalisées au Laboratoire de Mesures Physiques, service commun de l'Université de Montpellier II. Les valeurs calculées tiennent compte de solvants résiduels dont la présence est confirmée par l'analyse des spectres RMN.

Les solvants réactionnels ont été rendus anhydres avant leur utilisation en synthèse selon les procédures rapportées par Perrin.<sup>87</sup> Les solides ont été séchés à température ambiante sous vide en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . La plupart des réactions ont été effectuées dans des conditions rigoureusement anhydres sous atmosphère d'argon.



**(-)-2,3-(Isopropylidenedioxy)-L-erythronolactone (152).**<sup>64</sup>

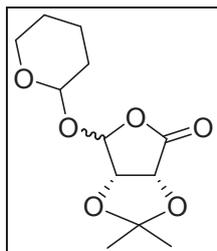
To a solution of 2,3-*O*-isopropylidene-D-ribo-1,4-lactone (20 g, 106.3 mmol) and NaOH (12.76 g, 319 mmol) in water (332 mL) at 0°C was added a cold solution of NaIO<sub>4</sub> (54.54 g, 255 mmol) in water (232 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min, warmed to room temperature and filtered through 40 g of celite. The filtrate was acidified to pH = 3 and extracted with ethyl acetate (7 × 1L). The organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to dryness to give **152** as a white solid (18.31 g, 105.1 mmol, 98% yield).

R<sub>f</sub> (Petroleum Ether/ Diethyl Ether; 2:1 v/v) 0.22

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** of the mixture : δ 5.82 (s, 1H, H4), 5.81 (s, 1H, H4), 4.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H2) 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H3), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (acétone d<sub>6</sub>, 75 MHz)** : δ 173.8 (C=O), 113.9 (Cq), 99.6 (C4), 80.9 (C3), 75.1 (C2) 26.4 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>).

**mp** : 104,5-105,5°C (litt. mp 105-106°C)<sup>64</sup>



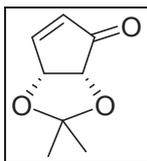
**4-O-(2'-Tetrahydropyranyl)-2,3-O-isopropylidene-L-erythronolactone (153).**<sup>64</sup>

To a solution of **152** (29.28 g, 168 mmol) and pyridinium paratoluene sulfonate (4.22 g, 16.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (255 mL) at 0°C was added dropwise dihydropyran (73.4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours and quenched by the addition of aqueous NaHCO<sub>3</sub> (800 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 800 mL) and the combined organic layers were washed with water (500 mL), brine (500 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (55/5 to 85/15, v/v) to give **153** as a colorless oil (34.780 g, 134.7 mmol, 80% yield).

R<sub>f</sub> (Ethyl Acetate) : 0.57

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** of the mixture : δ 5.83 (s, 1H, CH(O)<sub>2</sub>), 5.68 (s, 1H, CH(O)<sub>2</sub>), 5.04 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.65 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.83-1.57 (m, 6H, 3 × CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (acétone d<sub>6</sub>, 75 MHz)** : δ 173.7 (C<sub>1</sub>), 114.5 (C<sub>q</sub>), 98.9 (CH), 95.7 (C<sub>4</sub>), 79.5 (C<sub>2</sub>), 74.5 (C<sub>3</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>).



**(-)-(4R, 5R)-4,5-Dihydroxy-4,5-(isopropylidenedioxy)-3-cyclopenten-1-one (11).**<sup>64</sup>

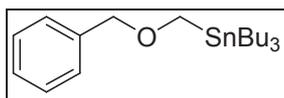
To a solution of dimethyl-methylphosphonate (3.63 mL, 33.9 mmol) in THF (226 mL) at -78°C was added dropwise a 2.5M solution of *n*-BuLi (13.6 mL, 33.9 mmol). The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min, after which time it was cannulated into a solution of **153** (8.757 g, 33.9 mmol) in THF (226 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 2h, and then allowed to warm to 0°C over 30 min. The reaction mixture was quenched into Et<sub>2</sub>O (300mL) and H<sub>2</sub>O (50 mL) and vigorously stirred for 10 seconds. The organic layer was washed with brine and dried (MgSO<sub>4</sub>). The solvents were evaporated under reduced pressure (400 mPa). The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (1/1, v/v) to give **11** as a white solid (1.516 g, 10.1 mmol, 33% yield).

**R<sub>f</sub>** (Methylene chloride / Diethyl Ether 2:1, v/v) 0.70

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.61 (dd, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 1H, H3), 6.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H2), 5.27 (dd, *J* = 2.2, 5.4 Hz, 1H, H4), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H5), 1.42 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 202.9 (C=O), 159.6 (C3), 134.3 (C2), 115.5 (Cq), 78.6 (C4), 76.5 (C5), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>).

**mp** : 59-60°C (litt. mp 58-60°C)<sup>64</sup>



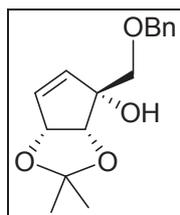
**(benzyloxymethyl)tributylstannane.**<sup>88</sup>

To a solution of tributyltin (5.16 mL, 22.2 mmol) in THF (90 mL) at 0°C was added slowly a 2M solution of lithium diisopropylamide (22.26 mL, 44.5 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C during 30 min before addition of benzylchloromethylether (10 mL, 37.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C during 1h after which it was partitioned between AcOEt (100 mL) and H<sub>2</sub>O (50 mL). Layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2×50 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography on silica gel (solvent: EP/Et<sub>2</sub>O 100/0 to 98/2) gave the stannane (7.94 g, 19.3 mmol, 87%) as a colorless liquid.

**Rf :** (Pentane/Ethyl Acetate 90/10) : 0,77

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) :** δ 7.31-7.36 (m, 5H, ArH), 4.43 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3.76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Sn), 1.45-1.56 (m, 6H, 3 × CH<sub>2</sub>), 1.22-1.40 (m, 6H, 3 × CH<sub>2</sub>), 0.86-0.97 (m, 15H, 3 × CH<sub>3</sub> + 3× CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :** δ 138.9 (Cq), 128.2 (ArH × 2), 127.5 (ArH), 127.3 (ArH), 77.2 (ArCH<sub>2</sub>O), 61.5 (OCH<sub>2</sub>Sn), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 9.0 (SnCH<sub>2</sub>).



**(-)-(1S,4R,5R)-1-[(Benzyloxy)methyl]-4,5-(iso-propylidenedioxy)-3-cyclopenten-1-ol (140).**<sup>59</sup>

To a stirred solution of  $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OBn}$  (11.199 g, 27.3 mmol) in freshly distilled THF (78 mL) was added *n*-butyllithium (7.8 mL, 19.5 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$  and the resulting solution was stirred for 30 min. To this mixture was added **11** (2.000 g, 13.0 mmol) in freshly distilled THF (40 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched with a saturated ammonium chloride solution (20 mL), then diluted with diethyl ether (120 mL), washed successively with water ( $3 \times 50$  mL), brine ( $3 \times 50$  mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (8/2 to 7/3, v/v) to give **140** as a colorless oil (3.087 g, 11.17 mmol, 86% yield).

$R_f$  (Petroleum Ether / Diethyl Ether; 6:4 v/v) 0.29

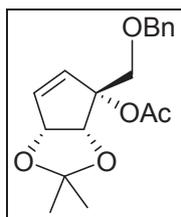
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)** :  $\delta$  7.27-7.37 (m, 5H, ArH), 5.93 (dd,  $J = 1.6, 5.8$  Hz, 1H, H3), 5.77 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H2), 5.05 (dd,  $J = 0.8, 5.1$  Hz, 1H, H4), 4.57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.52 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H5), 3.51 (dd,  $J = 9.4, 25.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (s, 1H, OH), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)** : 137.9 (Cq), 136.9 (C3), 132.9 (C2), 128.3 ( $2 \times \text{CAr}$ ), 127.7 ( $2 \times \text{CAr}$ ), 127.6 (CAr), 112.6 (Cq), 83.9 (C4), 81.7 (Cq), 80.4 (C5), 73.9 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_D^{20} -95$  ( $c$  1.0,  $\text{EtOH}_{\text{abs}}$ )

**FAB-MS** ( $<0$ )  $m/z$  275  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Analysis** calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C, 69.54; H, 7.30; Found: C, 69.24; H, 7.26.



**(-)-(1S,4R,5R)-1-Acetyloxy-1-[(Benzyloxy)-methyl]-4,5-(isopropylidenedioxy)-3-cyclopentene (155).**

To a stirred solution of **140** (6.940 g, 25.1 mmol) in dry pyridine (51.5 mL) was added DMAP (307 mg, 2.5 mmol) and acetic anhydride (51.5 mL) and the resulting solution was stirred for 48h at room temperature. The solvent was removed and the residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mL) and water (100mL). The organic layer was washed with brine (2 × 100 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (8/2, v/v) to give **155** as a yellow oil (7.068 g, 22.2 mmol, 88% yield).

**R<sub>f</sub>** (Petroleum Ether / Diethyl Ether 8/2) 0.19

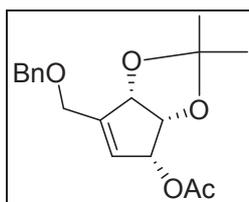
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.26-7.30 (m, 5H, ArH), 6.02 (s, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 5.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 170.0 (C=O), 137.8 (C<sub>q</sub>), 134.3 (C<sub>2</sub>), 133.5 (C<sub>3</sub>), 128.4 (2× C<sub>Ar</sub>), 127.7 (2× C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 112.0 (C<sub>q</sub>), 88.8 (C<sub>1</sub>), 83.8 (C<sub>4</sub>), 80.8 (C<sub>5</sub>), 73.5 (OCH<sub>2</sub>Ar), 71.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -101 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**FAB-MS** (>0) *m/z* 319 [M+H]<sup>+</sup>.

**Analysis** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 67.91; H, 6.97. Found: C, 67.72; H, 6.99.



**(-)-(1R,4S,5S)-1-Acetyloxy-3-[(Benzyloxy)-methyl]-4,5-(isopropylidenedioxy)-2-cyclopent-ene (156).**

A mixture of **155** (7.171 g, 22.5 mmol), PdCl<sub>2</sub>[CH<sub>3</sub>CN]<sub>2</sub> (467 mg, 1.80 mmol), and *p*-benzoquinone (1.948 g, 18 mmol) in freshly distilled THF (45 mL) was heated under reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, solvents were evaporated to 2/3 and filtered through a Celite pad. Filtrate was dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents are evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (2/1, v/v) to give **156** as a yellow syrup (5.696 g, 17.9 mmol, 79% yield).

**R<sub>f</sub>** (Petroleum Ether / Diethyl Ether 2/1) 0.23

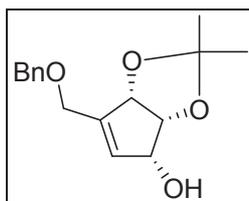
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.24-7.36 (m, 5H, ArH), 5.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H2), 5.37 (m, 1H, H1), 4.94 (m, 2H, H4 and H5), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 170.6 (C=O), 145.6 (C3), 137.8 (Cq), 130.0 (C2), 128.40 (2 × CAr), 127.8 (2 × CAr), 126.4 (CAr), 112.9 (Cq), 82.9 (C4), 77.3 (CH<sub>2</sub>), 75.3 (C1), 73.0 (C5), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

**FAB-MS (>0) *m/z* 319 [M+H]<sup>+</sup>**

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** 40.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS : TOF MS E<sup>+</sup>** C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>    calculated: 319.1545    found: 319.1524



**(-)-(1R,4S,5S)-3-[(Benzyloxy)methyl]-4,5-(isopropylidenedioxy)-2-cyclopenten-1-ol (143)**<sup>59</sup>

To a solution of **156** (6.851 g, 21.5 mmol) at room temperature in methanol (307 mL) was added  $K_2CO_3$  (5.948 g, 43 mmol) and the resulting mixture was stirred for 3 h 30 min. The solvent was removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate (220 mL) and water (140 mL). The organic layer was washed with brine, dried ( $MgSO_4$ ) and concentrated under reduced pressure to give **143** as a brown oil (5.712 g, 20.7 mmol, 96 % yield).

**R<sub>f</sub>**: (Petroleum Ether / Diethyl Ether; 1:2, v/v) 0.36

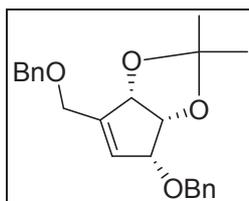
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.29-7.37 (m, 5H, ArH), 5.81 (s, 1H, H2), 4.98 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H4), 4.77 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H5), 4.57 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>Ar and H1), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.71 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 141.5 (Cq), 136.9 (Cq), 131.4 (C2), 128.4 (CAr x 2), 127.7 (CAr x 2), 127.6 (CAr), 111.5 (Cq), 82.9 (C4), 77.7 (C5), 73.3 (C1), 72.9 (OCH<sub>2</sub>Ar), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -41.4 (c 1.0, EtOH<sub>abs</sub>)

**FAB-MS (>0)  $m/z$  277 [M+H]<sup>+</sup>**

**Analysis** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.55; H, 7.30. Found: C, 69.19; H, 7.45.



**(-)-(1R,4S,5S)-1-Benzyloxy-3-[(Benzyloxy)methyl]-4,5-(isopropylidenedioxy)-2-cyclopentene (144).**<sup>59</sup>

To a stirred suspension of NaH (2.383 g, 59.6 mmol, mineral oil dispersion, 55-65%) in dry DMF (149 mL) was added at 0°C **143** (8.231 mg, 29.8 mmol) in dry DMF (149 mL). The resulting yellow solution was stirred at 0°C for 30 min, and benzyl bromide (5.31 mL, 44.7 mmol) was added dropwise. After 1h at room temperature, the reaction was cooled down at 0°C and quenched by addition of an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (60 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 500 mL). The combined organic layers were washed with water (250 mL), brine (2 x 250 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using petroleum ether/diethyl ether (6/4, v/v) to give **144** as a colorless oil (10.784 g, 33.4 mmol, 99% yield).

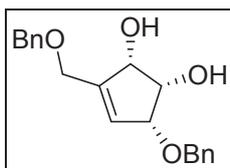
*R<sub>f</sub>* (Petroleum Ether / Diethyl Ether; 4:6, v/v) 0.45

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.20-7.37 (m, 10H, ArH), 5.75 (s, 1H, H2), 4.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H4), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H5), 4.76 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.33 (m, 1H, H1), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 143.1 (Cq), 138.4 (Cq), 138.1 (Cq), 128.8 (C2), 128.4 (CAr x 2), 128.0 (CAr x 2), 127.70 (CAr x 2), 127.66 (CAr x 2), 112.4 (Cq), 82.9 (C4), 79.7 (C1), 78.0 (C5), 72.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 71.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 2.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**TOF MS E<sup>+</sup>** C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>    calculated : 367.1907    found : 367.1909



**(-)-(1R,4S,5S)-1-Benzyloxy-3-[(Benzyloxy)methyl]-2-cyclopentene-4,5-diol (145).**<sup>59, 60b</sup>

A solution of **144** (10.720 g, 29.3 mmol) in acetic acid (225 mL) and water (58.5 mL) was heated at 60°C for 15 h. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) and aqueous NaHCO<sub>3</sub> (400mL). The organic layer was washed with brine (3 × 200 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude was filtrated and washed with hexane to give **145** as a white solid (9.134 g, 27.9 mmol, 96% yield).

*R<sub>f</sub>* (Petroleum Ether / Diethyl Ether; 1:3, v/v) 0.12

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.27-7.36 (m, 10H, ArH), 5.90 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.69 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.33-4.43 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>), 4.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 2.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OH).

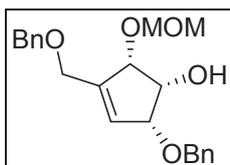
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 147.0 (Cq), 138.0 (Cq), 137.6 (Cq), 128.5 (CAr x 2), 128.4 (CAr x 2), 128.0 (CAr x 2), 127.9 (CAr x 2), 127.7 (CAr x 2), 126.6 (C2), 79.9 (C1), 74.3 (C4), 73.0 (OCH<sub>2</sub>Ar), 72.1 (OCH<sub>2</sub>Ar), 70.6 (C5), 66.8 (CH<sub>2</sub>).

**mp** 59-61 °C (litt. mp 57-58 °C)<sup>60b</sup>

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -32.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**FAB-MS (>0)** *m/z* 327 [M+H]<sup>+</sup>

**Analysis** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C, 73.60; H, 6.79. Found: C, 73.54; H, 6.82.



**(-)-(1R,4S,5S)-1-Benzyloxy-3-[(Benzyloxy)-methyl]-4-[(methoxy)methoxy]-cyclopent-2-en-5-ol**  
**(146a).**<sup>59</sup>

A solution of diol **145** (5.001 g, 15.3 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (255 mL) was treated with trimethyl orthoformate (5.03 mL, 45.9 mmol) in the presence of ceric ammonium nitrate (588 mg, 1.0 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solution was cooled at -78°C and a 1.7 M solution of DIBAL-H in toluene (135 mL, 229.8 mmol) was added. The mixture was stirred at -78°C for 2 h and quenched into a solution of methanol (44 mL) and aqueous NH<sub>4</sub>Cl (131 mL). After 1 h at room temperature, the mixture was carefully added to a mixture of Et<sub>2</sub>O (1 L), MgSO<sub>4</sub> (72 g) and Celite (172 g). The reaction mixture was stirred for 30 min, filtered through a pad of Celite and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using diethyl ether/petroleum ether (4/1, v/v) to afford **146a** as a solid (4.871 g, 13.1 mmol, 85% yield).

*R<sub>f</sub>* (Diethyl Ether) 0.52

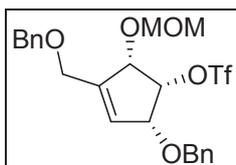
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.27-7.36 (m, 10H, ArH), 5.98 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.20-4.41 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (d, *J* = 8.4 Hz, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 144.9 (C<sub>q</sub>), 138.2 (C<sub>q</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub> x 3), 127.8 (C<sub>Ar</sub> x 3), 127.79 (C<sub>2</sub>), 127.74 (C<sub>Ar</sub> x 3), 96.6 (OCH<sub>2</sub>O), 79.5 (C<sub>1</sub>), 78.5 (C<sub>4</sub>), 72.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 72.1 (OCH<sub>2</sub>Ar), 71.3 (C<sub>5</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -66.7 (c 0.93, CHCl<sub>3</sub>)

**FAB-MS** (<0) *m/z* 369 [M-H]<sup>-</sup>

**Analysis** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: C, 71.33; H, 7.07. Found: C, 71.47; H, 7.32.



**(-)-(1R,4S,5S)-1-Benzyloxy-3-[(Benzyloxy)-methyl]-4-[(methoxy)methoxy]-5-(trifluoro-methane-sulfonate)-2-cyclopentene (147).**<sup>59</sup>

To a solution of **146a** (3.988 g, 10.8 mmol) and DMAP (13.152 g, 107.8 mmol) at 0°C and under argon in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (215 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (5.43 mL, 32.9 mmol). The cloudy mixture was stirred at 0°C for 30 min and poured into a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (600 mL) before separation of the different layers. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography using diethyl ether gave **147** as a colorless syrup (5.048 g, 10.9 mmol, 93% yield) which is immediately used in the next step.

*R<sub>f</sub>* (Diethyl Ether) 0.94

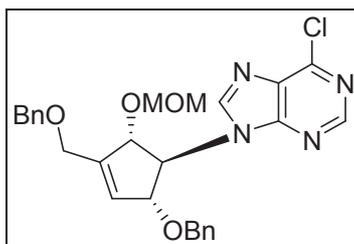
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.27-7.36 (m, 10H, ArH), 5.94 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.30 (t, *J* = 5Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.57-4.77 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>O and H<sub>4</sub> and OCH<sub>2</sub>Ar), 4.53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.40-4.47 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 142.3 (Cq), 136.6 (Cq), 136.4 (Cq), 127.5 (C<sub>2</sub>), 126.93 (CAr x 2), 126.87 (CAr x 2), 126.84 (CAr x 2), 126.77 (CAr x 2), 117.5 (q, *J* = 315 Hz, CF<sub>3</sub>), 95.1 (OCH<sub>2</sub>O), 84.5 (C<sub>5</sub>), 76.8 (C<sub>4</sub>), 75.6 (C<sub>1</sub>), 72.0 (OCH<sub>2</sub>Ar), 71.7 (OCH<sub>2</sub>Ar), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)** : δ -75 (s, 3F, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -47.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**FAB-MS (>0)** *m/z* 503 [M+H]<sup>+</sup>.



**(-)-9-[(1R,2S,5R)-2-Benzyloxy-4-(benzyloxy)-methyl-5-(methoxy)methoxy-cyclopent-3-en-1-yl]-6-chloropurine (160).**

To a solution of **147** (1.122 g, 2.23 mmol) in dry DMF (22.5 mL) was added successively  $K_2CO_3$  (971 mg, 7.03 mmol), 6-chloropurine (776 mg, 5.02 mmol) and 18-crown-6 ether (206 mg, 0.78 mmol). The mixture was heated at 60°C for 3 h and poured into brine (125 mL) and ethyl acetate (125 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 125 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 125 mL), dried ( $MgSO_4$ ), and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography using diethyl ether/methylene chloride (5/100 to 10/90, v/v) gave **160** as a yellow solid (686 mg, 1.35 mmol, 60% yield).

$R_f$ : (Diethyl Ether) 0.41

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)** :  $\delta$  8.62 (s, 1H, H2), 7.96 (s, 1H, H8), 7.31-7.38 (m, 5H, ArH), 7.10-7.13 (m, 3H, ArH), 7.01-7.04 (m, 2H, ArH), 6.12 (s, 1H, H3'), 5.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H5'), 5.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H2'), 4.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H1'), 4.63 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ar$ ), 4.59 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ar$ ), 4.55 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ar$ ), 4.45 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 4.37 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ar$ ), 4.19 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3.07 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)** :  $\delta$  151.34 (C2), 151.26 (Cq), 151.0 (Cq), 145.8 (C8), 143.0 (Cq), 137.7 (Cq), 137.3 (Cq), 132.3 (Cq), 128.4 (CAr x 2), 128.2 (CAr x 2), 127.9 (C3'), 127.9 (CAr), 127.81 (CAr), 127.75 (CAr x 2), 127.6 (CAr x 2), 97.0 ( $OCH_2O$ ), 82.5 (C5'), 81.5 (C2'), 72.8 ( $OCH_2Ar$ ), 72.0 ( $OCH_2Ar$ ), 71.1 (C1'), 65.9 ( $CH_2O$ ), 55.5 ( $CH_3$ ).

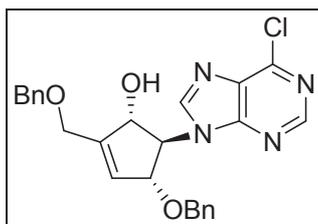
$[\alpha]_D^{20}$  -23 (c 1.0,  $CHCl_3$ )

**UV** (EtOH, 96%)  $\lambda_{max} = 266.0$  nm ( $\epsilon = 9000$ )

**FAB-MS** (>0)  $m/z$  507  $[M+H]^+$

**HRMS** TOF ME E+ for  $C_{27}H_{28}ClN_4O_4$ : calculated : 507.1799 Found : 507.1800

**Analysis** calculated for  $C_{27}H_{27}ClN_4O_4 \cdot 0.6$  MeOH : C, 62.99; H, 5.63, N, 10.64. Found: C, 63.33; H, 6.18; N, 10.97.



**(-)-9-[(1R,2S,5R)-2-benzyloxy-4-(benzyloxy)-methyl-5-hydroxy-cyclopent-3-en-1-yl]-6-chloropurine (161).**

To a solution of **160** (1.500 g, 2.96 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (59 mL) was added dropwise TFA (14.8 mL). The solution was stirred at room temperature for 28 h, then poured into an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (400 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to dryness. Purification by column chromatography using diethyl ether gave **161** as a white foam (832 mg, 1.79 mmol, 60% yield).

*R<sub>f</sub>* (Diethyl Ether) 0.36

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.67 (s, 1H, H2), 8.04 (s, 1H, H8), 7.33-7.39 (m, 5H, ArH), 7.21-7.25 (m, 3H, ArH), 7.17-7.20 (m, 2H, ArH), 6.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H3'), 5.19 (m, 1H, H5'), 5.07 (m, 1H, H2'), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H1'), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 151.3 (C2), 151.2 (Cq), 150.9 (Cq), 145.4 (C8), 143.6 (Cq), 137.64 (Cq), 137.58 (Cq), 131.9 (Cq), 128.5 (CAr x 2), 128.3 (CAr x 2), 128.0 (CAr), 127.9 (CAr), 127.8 (CAr x 4), 126.4 (C3'), 80.6 (C2'), 75.9 (C5'), 73.1 (OCH<sub>2</sub>Ar), 72.6 (C1'), 71.7 (OCH<sub>2</sub>Ar), 66.5 (CH<sub>2</sub>O).

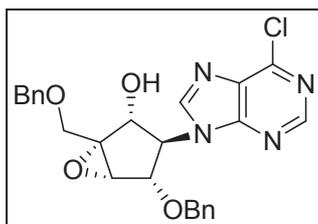
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -50.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**UV** (EtOH, 96%) λ<sub>max</sub> = 266.0 nm (ε = 7200)

**FAB-MS** (>0) *m/z* 463 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** TOF ME E+ for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: calculated : 463.1537 Found : 463.1547

**Analysis** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.35 Et<sub>2</sub>O : C, 64.86; H, 5.46; N, 11.46. Found: C, 64.64; H, 5.86; N, 11.35.



**(-)-(1R,2R,3R,4S,5S)-4-Benzyloxy-1-(benzyloxymethyl)-3(6-chloropurin-9-yl)-6-oxabicyclo-[3.1.0]-hexan-2-ol (162).**

To a solution of **161** (522 mg, 1.13 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.5 mL) at 0°C was added a solution of *m*-CPBA (389 mg, 2.25 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 21h and solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using diethyl ether to afford **162** as a white foam (503 mg, 1.05 mmol, 93% yield).

*R<sub>f</sub>* (Diethyl Ether) 0.36

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.44 (s, 1H, H2), 8.07 (s, 1H, H8), 7.27-7.38 (m, 5H, ArH), 6.89-6.98 (m, 5H, ArH), 5.05 (m, 1H, OH), 5.02 (m, 1H, H2'), 4.71 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H, H4'), 4.65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H3'), 4.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (d, *J* = 0.9 Hz, H5').

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 151.2 (C2), 150.7 (Cq), 150.1 (Cq), 146.9 (C8), 137.4 (CAr), 136.7 (CAr), 131.4 (Cq), 128.5 (2× CAr), 127.98 (2× CAr), 127.94 (2× CAr), 127.86 (2× CAr), 127.6 (2× CAr), 75.1 (C4'), 73.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 71.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 70.5 (C2'), 66.9 (CH<sub>2</sub>O), 56.4 (C3'), 63.5 (C1'), 57.6 (C5').

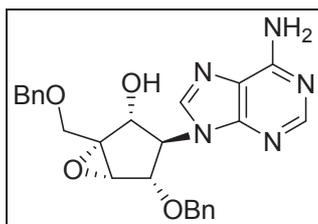
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -41.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**UV** (EtOH, 96%) λ<sub>max</sub> = 266.0 nm (ε = 9500)

**FAB-MS** (>0) *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** TOF ME E+ for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: calculated : 479.1482 Found : 479.1500

**Analysis** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.35 Et<sub>2</sub>O : C, 62.80; N, 11.10; Found: C, 62.97; N, 10.72.



**(-)-(1R,2R,3R,4S,5S)-3-(6-Aminopurin-9-yl)-4-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ol (163).**

A solution of **162** (716 mg, 1.39 mmol) in saturated methanolic ammonia (35 mL) in a steel bomb was heated at 70°C for 14 h. The reaction mixture was cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using ethyl acetate/methanol (9/1; v/v) to afford **163** as a white foam (375 mg, 0.82 mmol, 59% yield).

$R_f$  (Ethyl Acetate / Methanol, 9:1) 0.37

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)** :  $\delta$  8.13 (s, 1H, H2), 7.69 (s, 1H, H8), 7.38-7.715 (m, 10H, ArH), 5.65 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.43 (br s, 1H, OH), 4.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}2'$ ), 4.72 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.58-4.67 (m, 3H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{Ar} + \text{H}4'$ ), 4.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}3'$ ), 4.03 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 1H,  $\text{H}5'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)** :  $\delta$  155.1 (Cq), 151.9 (C2), 149.5 (Cq), 141.4 (C8), 137.5 (Cq), 136.9 (Cq), 128.5 ( $2 \times \text{CAr}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CAr}$ ), 127.99 (CAr), 127.95 ( $3 \times \text{CAr}$ ), 127.68 ( $2 \times \text{CAr}$ ), 119.9 (Cq), 76.4 ( $\text{C}4'$ ), 73.8 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 71.5 ( $\text{C}2'$ ), 70.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.2 ( $\text{C}3'$ ), 63.4 ( $\text{C}1'$ ), 57.6 ( $\text{C}5'$ ).

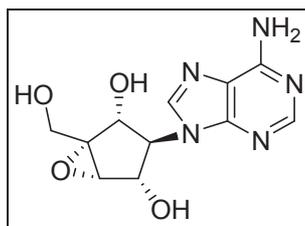
$[\alpha]_D^{20}$  -37.0 (c 1.0, DMSO)

**UV** (EtOH, 96%)  $\lambda_{\text{max}} = 261.0$  nm ( $\epsilon = 12500$ )

**FAB-MS** ( $>0$ )  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** TOF ME E+ for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ : calculated : 460.1985 Found : 460.1986

**Analysis** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  . 0.75 MeOH : C, 63.96; H, 5.84; N, 14.48; Found: C, 64.17; H, 6.24; N, 14.87.



**Néplanocine B**

**(-)-(1R,2R,3R,4S,5S)-3-(6-Aminopurin-9-yl)-1-hydroxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-diol (2).**

To a solution of **163** (375mg, 0.82 mmol) in methanol (9.1 mL) was added ammonium formate (772 mg, 12.3 mmol) and Pd/C (390 mg). The mixture was stirred at reflux for 18h and filtrated through a pad of Celite before evaporation of solvents. The residue was purified by column chromatography using Ethyl acetate/methanol (3/1, v/v) to give **2** as a white solid (44 mg, 0.174 mmol, 20% yield).

$R_f$  (iPrOH/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH 5:1:1) 0.61

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz)** :  $\delta$  8.11 (br s, 1H, H2), 8.09 (br s, 1H, H8), 7.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.51 (br s, 2H, 2  $\times$  OH), 4.95 (br s, 1H, OH), 4.70 (m, 1H, H2'), 4.63 (m, 1H, H4'), 4.06 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H3'), 3.88 (dd,  $J$  = 4.2, 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, H5' + CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 75 MHz)** :  $\delta$  156.1 (Cq), 152.0 (C2), 149.8 (Cq), 141.9 (C8), 119.7 (Cq), 69.74 (C2'), 69.68 (C4'), 64.72 (C1'), 64.69 (C3'), 59.3 (C5'), 57.6 (CH<sub>2</sub>)

**UV** (H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  = 260.0 nm

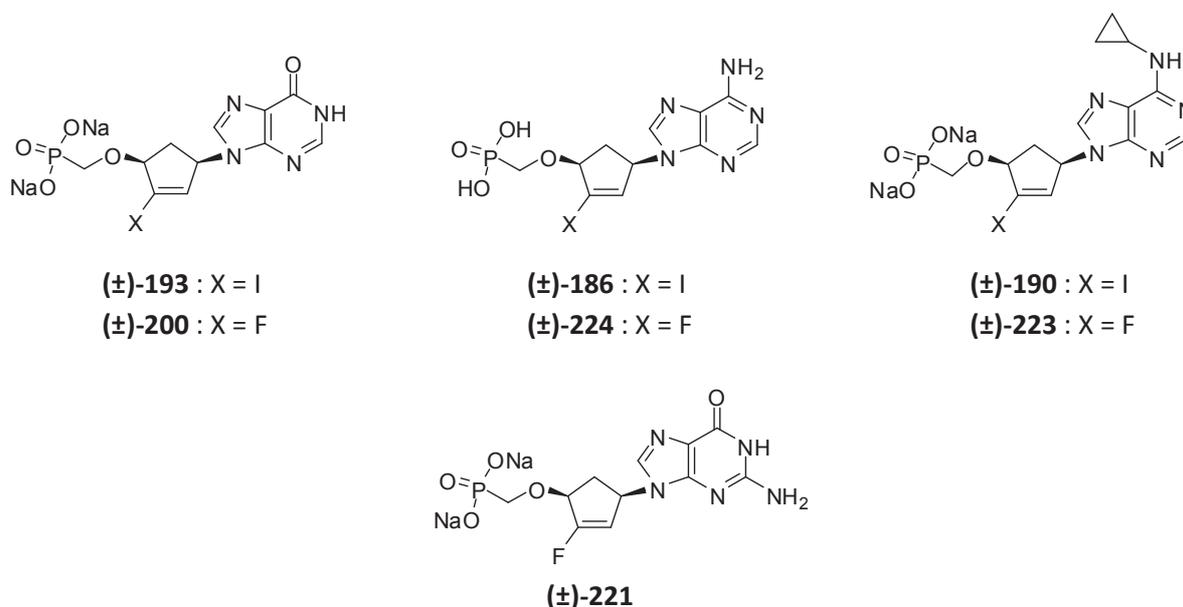
$[\alpha]_D^{20}$  -3.0 (c 1.0, DMSO) (litt :  $[\alpha]_D^{20}$  -3.5, c 1.0, DMSO)<sup>24</sup>

**FAB-MS** (>0)  $m/z$  280 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** TOF ME E+ for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>      calculated : 280.1046      found : 280.1041

**Chapitre III :**  
**Synthèses de**  
**3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.**

Le troisième chapitre de cette thèse est consacré à la synthèse de 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates. Les structures ainsi que les motivations pour la synthèse de ces composés ont été présentées dans le paragraphe d'introduction. Pour rappel, les structures des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates sont présentées dans la [Figure 18](#).



**Figure 18** : Structures des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates synthétisés.

## I. Synthèses des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

### 1) Stratégie de synthèse.

Contrairement aux synthèses réalisées dans le chapitre II, la synthèse effectuée dans le chapitre III sera une synthèse racémique. Celle-ci repose sur la formation du composé **(±)-179**, précurseur commun permettant l'obtention des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates ([Schéma 55](#)). Cet intermédiaire clé est synthétisé à partir de l'alcool furfuryle **164**.<sup>89</sup> Diverses modifications sur le carbocycle et la base du composé **(±)-179** permettraient ensuite d'obtenir les phosphonates désirés.

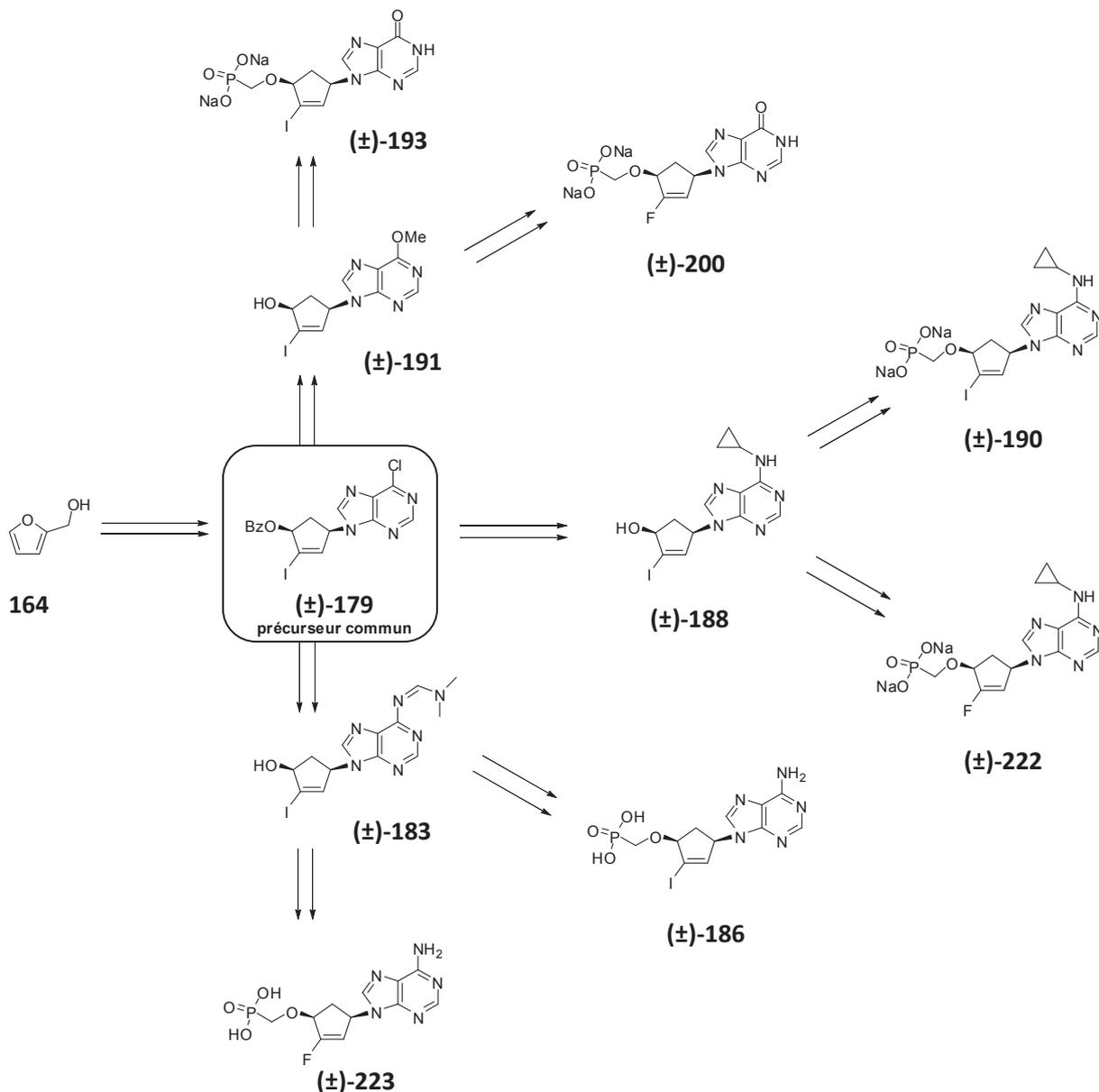
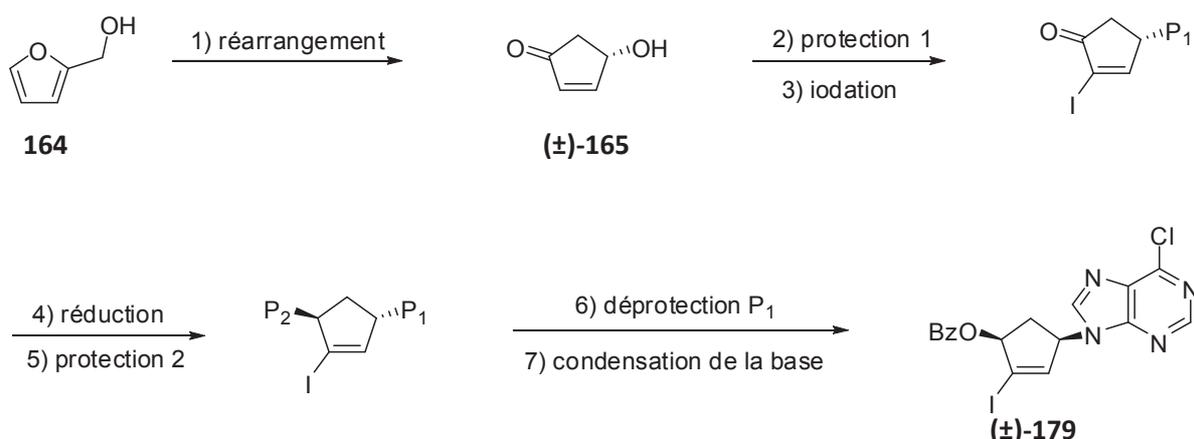


Schéma 55 : Stratégie de synthèse des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

Comme nous le verrons par la suite, ce schéma général de synthèse sera modifié afin de contourner les différentes problématiques rencontrées lors de nos synthèses.

## 2) Synthèse du précurseur commun.

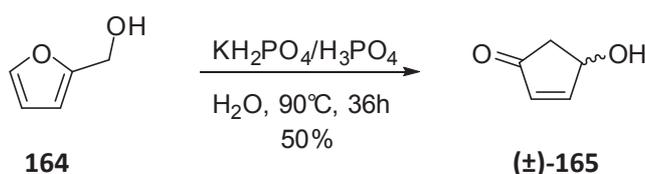
La synthèse du composé (±)-179 est réalisée en sept étapes à partir de l'alcool furfuryle 164 selon le schéma de synthèse suivant (Schéma 56).



**Schéma 56** : Stratégie de synthèse du carbonucléoside (±)-179 à partir de l'alcool furfuryle.

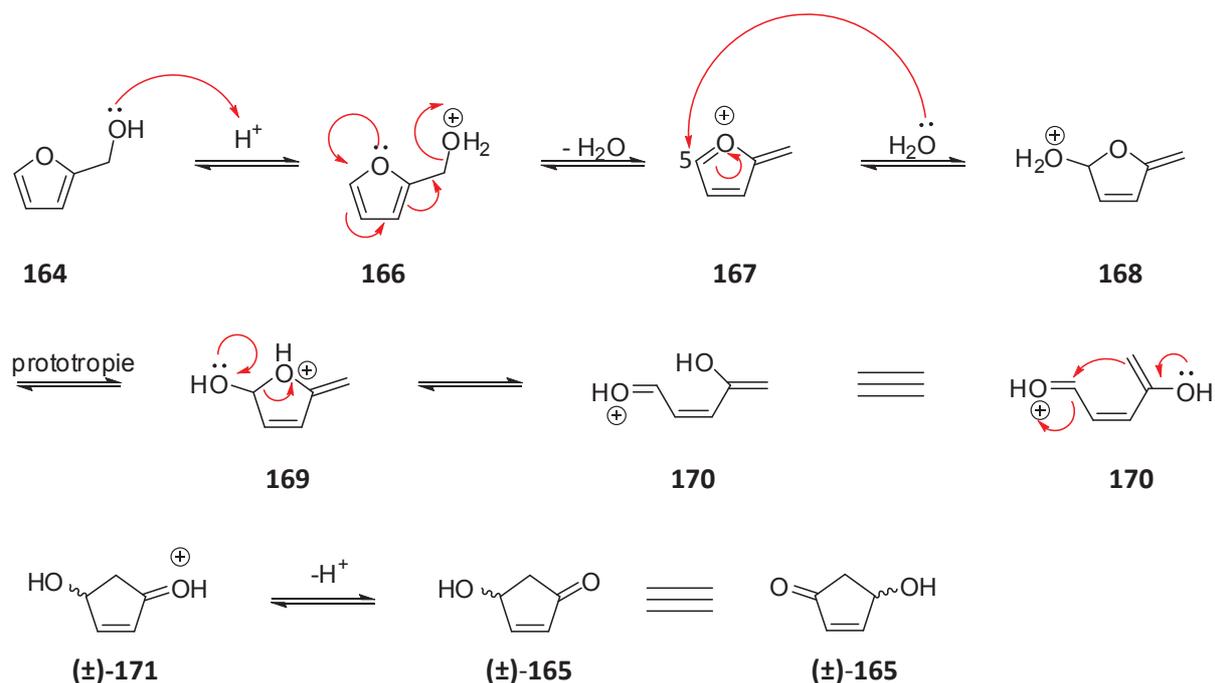
Après un réarrangement de l'alcool furfuryle **164**, une protection de la fonction hydroxyle libre est nécessaire avant de réaliser une réaction d'iodation sur le carbocycle. Après réduction de la fonction cétone et protection de la fonction alcool résultante, une déprotection sélective du groupement protecteur P<sub>1</sub> suivie d'une condensation de la 6-chloropurine permettent de former l'intermédiaire clé (±)-179.

La première étape consiste à effectuer un réarrangement de l'alcool furfuryle selon la procédure décrite par Nanni et al afin de former la (±)-4-hydroxy-2-cyclopenténone **165** avec 50% de rendement (Schéma 57).<sup>89-90</sup>



**Schéma 57** : Réarrangement de l'alcool furfuryle.

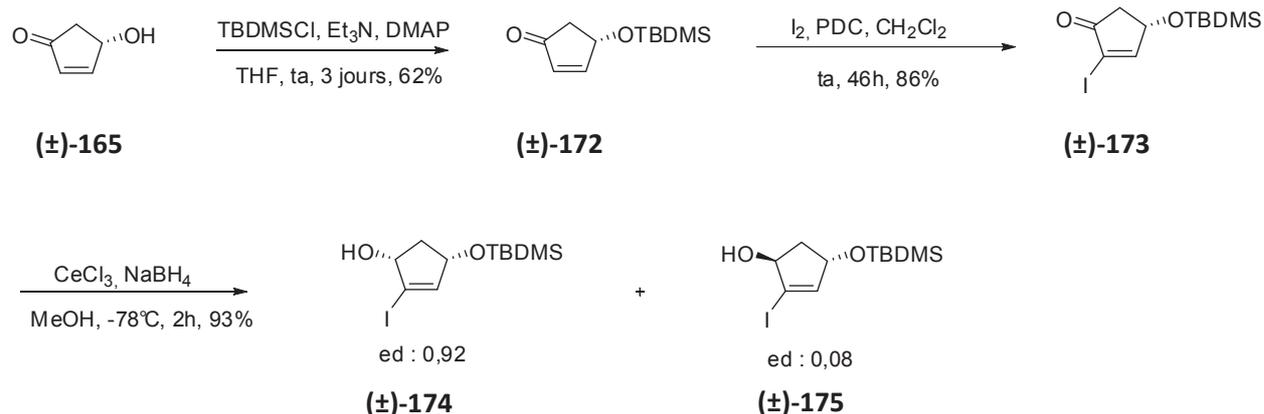
Le mécanisme proposé de l'isomérisation de l'alcool furfuryle est présenté dans le Schéma 58.<sup>91</sup> La protonation de la fonction alcool mène à l'élimination d'une molécule d'eau. Après addition d'une nouvelle molécule d'eau en position 5 du composé **167**, un équilibre prototropique mène à l'intermédiaire **169**, dont l'ouverture permet la formation du composé **170**. L'apport de chaleur permet la cyclisation de **170** et mène au carbocycle (±)-171. Enfin, une déprotonation permet d'obtenir la (±)-4-hydroxy-2-cyclopenténone **165**.



**Schéma 58** : Mécanisme proposé du réarrangement de l'alcool furfuryle.

Il est important de noter que l'isomérisation de l'alcool furfuryle mène au mélange racémique de la 4-hydroxy-2-cyclopenténone (**±**)-165. Dans la suite de la synthèse, nous allons travailler sur ce mélange racémique. Cependant, afin de mieux visualiser la stratégie de synthèse et les stéréosélectivités des réactions ultérieures, un seul des énantiomères de la 4-hydroxy-2-cyclopenténone sera représenté dans la suite de ce chapitre.

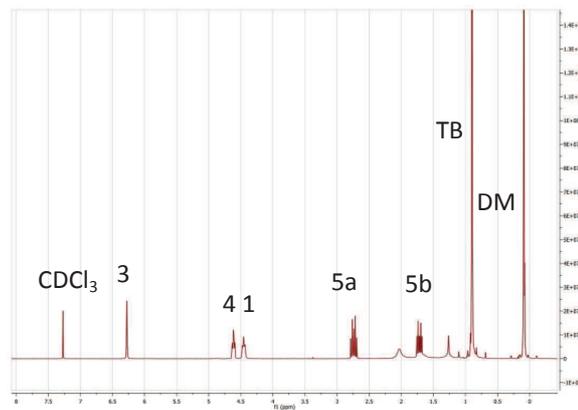
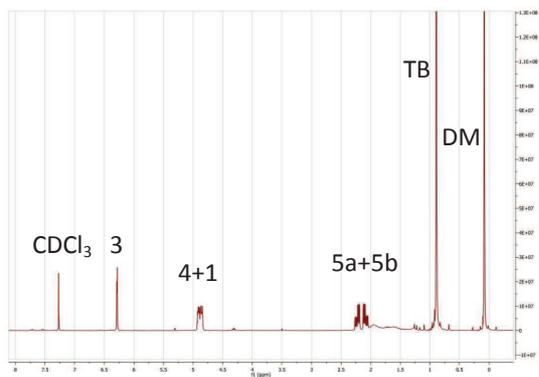
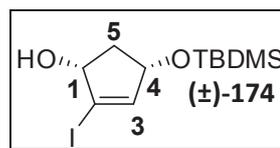
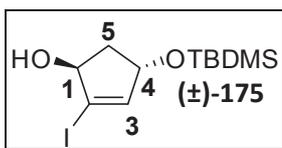
Une fois la (**±**)-4-hydroxy-2-cyclopenténone **165** obtenue, la fonction hydroxyle est protégée sous forme d'éther silylé (**±**)-172 (Schéma 59).<sup>89b</sup> La réaction d'iodation du composé (**±**)-172 est tout d'abord testée en présence de 2 équivalents d'iode dans un mélange 2/3 de pyridine et de tétrachlorure de carbone<sup>92</sup> et mène au composé (**±**)-173 avec seulement 61% de rendement. Afin d'améliorer ce rendement, la réaction d'iodation est finalement réalisée en présence d'iode et de dichromate de pyridinium comme catalyseur dans le dichlorométhane afin de former le composé (**±**)-173 avec 86% de rendement.<sup>93</sup>



**Schéma 59** : Synthèse des diastéréoisomères (±)-174 et (±)-175 à partir de la (±)-4-hydroxy-2-cyclopenténone 165.

Dans le cadre de notre stratégie de synthèse, l'étape suivante consiste à réduire diastéréosélectivement la cétone (±)-173 afin d'obtenir le composé (±)-174. Après différents essais de réduction de la cétone, le meilleur rendement est obtenu dans les conditions de Luche<sup>92a, 94</sup> et mène aux diastéréoisomères (±)-174 et (±)-175 avec un *ratio* 92/8. La présence de l'éther silylé favorise l'attaque de l'hydrure au dessus du plan du carbocycle, laissant à supposer que le composé majoritaire (±)-174 est de configuration *cis* et le composé (±)-175 de configuration *trans*.

Afin de déterminer avec exactitude les configurations relatives *cis* et *trans* des composés (±)-174 et (±)-175, une expérience NOE est réalisée (Figure 19) : dans le cas du composé (±)-175, l'irradiation du proton 3 résulte en une réponse positive du proton 1 mais pas du proton 4. Ces deux protons n'ayant pas la même réponse face à l'irradiation du proton 3, ils seraient en position *trans*. Dans le cas du composé (±)-174, les protons 1 et 4 restent tous les deux indifférents à l'irradiation du proton 3. Cette même réponse à l'irradiation du proton 3 permettrait de conclure à une configuration *cis* du composé (±)-174.



Expérience NOE

Expérience NOE

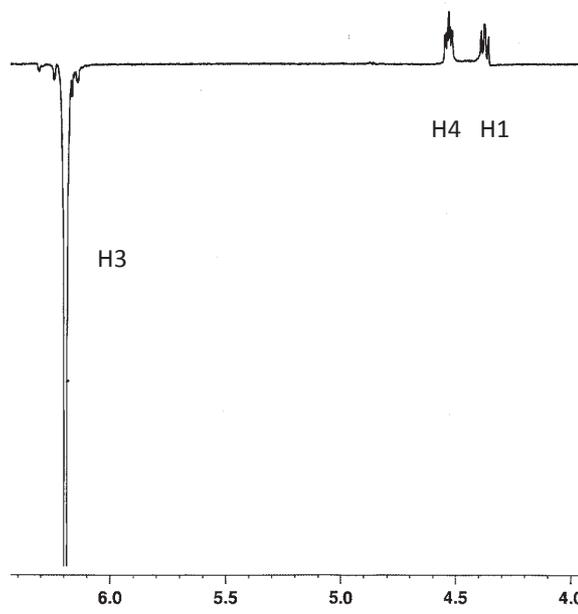
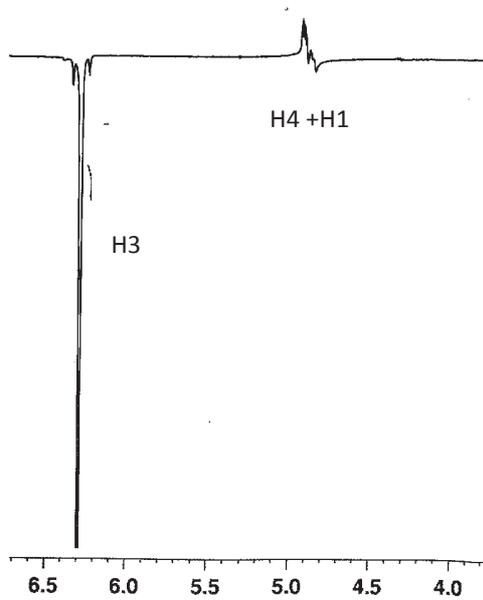


Figure 19: Expériences NOE sur les composés (±)-174 et (±)-175.

Afin de confirmer nos premières suppositions concernant les configurations des composés **(±)-174** et **(±)-175**, une analyse des constantes de couplages de ces composés est réalisée. Pour chacun de ces composés, les protons 1 et 4 sortent sous forme de multiplets, c'est pourquoi nous nous sommes basés sur les constantes de couplages des protons en position 5 afin de confirmer nos hypothèses (Figure 20).

- Dans le cas du composé **(±)-174**, le proton Ha (2.74 ppm) sort sous forme d'un doublet de triplets avec des constantes de couplage de 13.5 Hz et 7.2 Hz. Le proton Hb (1.71 ppm) sort également sous forme de doublet de triplets avec des constantes de couplages de 13.5 Hz et 5.1 Hz. Ces constantes de couplage permettent de conclure que le proton Ha est en position trans par rapport aux protons H1 et H4 ( $J = 7.2$  Hz) et que le proton Hb est en position cis par rapport à ces mêmes protons ( $J = 5.1$  Hz). Le composé **(±)-174** est donc de configuration cis.

- Dans le cas du composé **(±)-175**, les protons Ha et Hb sortent tous les deux sous forme de doublet de doublets dédoublés avec des constantes de 3 Hz, 6.9 Hz et 14.1 Hz. Ces constantes de couplages permettent de conclure que le proton Ha est en position cis ( $J = 3$  Hz) par rapport à un des protons H1 ou H4 et en position trans ( $J = 6.9$  Hz) par rapport à l'autre. Il en est de même pour le proton Hb. Nous pouvons donc conclure à la configuration trans du composé **(±)-175**.

- Afin de confirmer ces hypothèses, nous avons trouvé dans la littérature un composé de structure similaire à celle du composé **(±)-174** et dont la configuration cis a été démontrée, le composé **176**.<sup>95</sup> Ce composé possède un proton Ha ayant des constantes de couplages de 7 Hz avec les protons H1 et H4 et un proton Hb ayant des constantes de couplages de 4.5 Hz avec ces mêmes protons. Les constantes de couplages des protons Ha et Hb du composé **(±)-174** sont similaires avec celle du composé **176**, ce qui confirme la configuration cis du composé **(±)-174**.

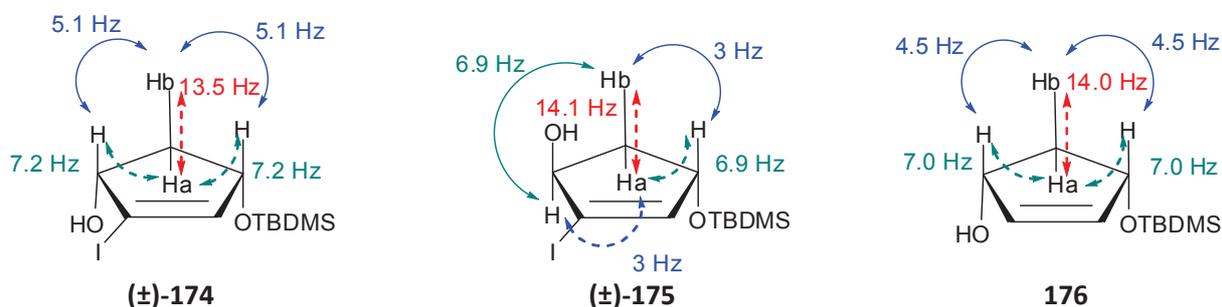
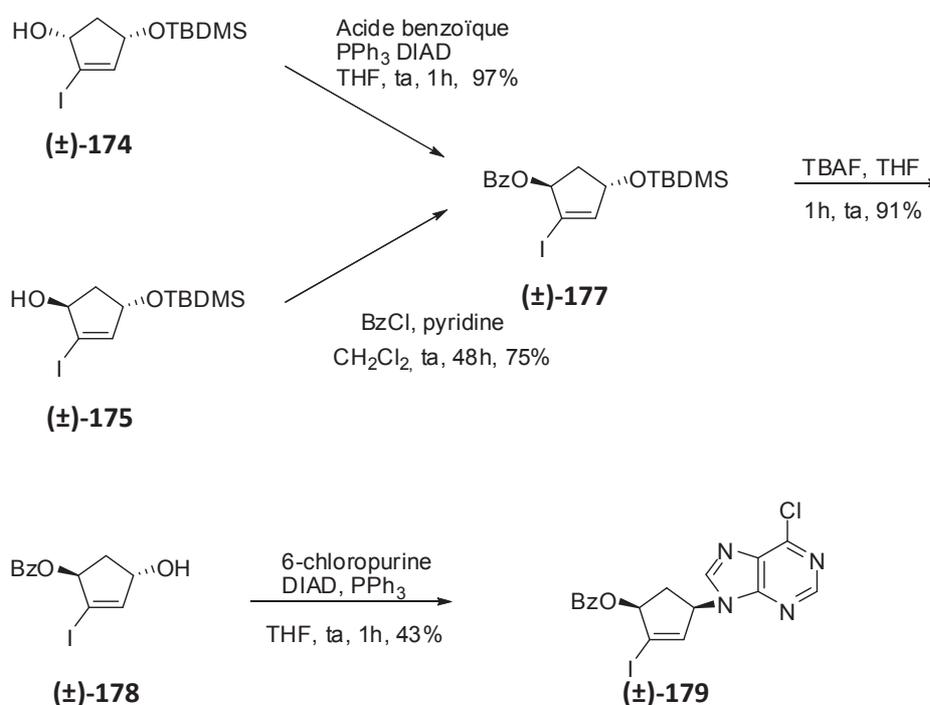


Figure 20 : Constantes de couplages des composés **(±)-174**, **(±)-175** et **176**.

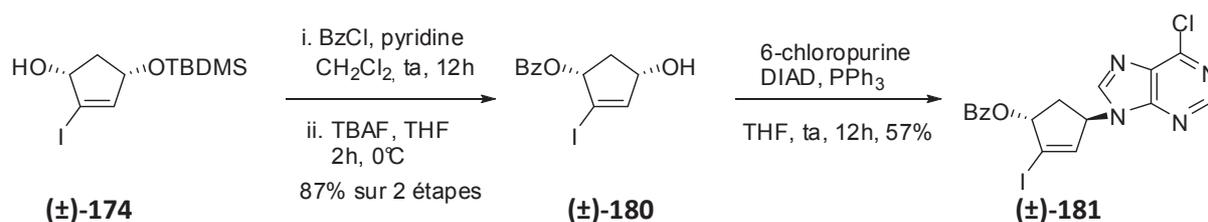
La réduction de la cétone **(±)-173** mène aux diastéréoisomères cis **(±)-174** et trans **(±)-175** avec 93% de rendement. Il est à noter que ces deux diastéréoisomères peuvent être utilisés dans la suite de notre synthèse. En effet, ces deux composés permettent l'accès au composé benzoylé **(±)-177**, soit en protégeant le diastéréoisomère trans **(±)-175** sous forme de benzoate, soit par réaction de Mitsunobu à partir du diastéréoisomère cis **(±)-174**. Le choix du groupement protecteur benzoate est d'autant plus intéressant qu'il est orthogonal à l'éther silylé déjà présent sur le carbocycle. La protection du diastéréoisomère **(±)-175** sous forme de benzoate **(±)-177** est réalisée dans des conditions classiques (Schéma 60).<sup>96</sup> L'inversion de configuration de la fonction alcool du diastéréoisomère **(±)-174** par réaction de Mitsunobu<sup>97</sup> en présence d'acide benzoïque, de triphénylphosphine et de DIAD dans le THF mène au benzoate **(±)-177** avec 97% de rendement.<sup>98</sup>



**Schéma 60** : Synthèse du précurseur commun **(±)-179** à partir des diastéréoisomères **(±)-174** et **(±)-175**.

L'éther silylé **(±)-177** est hydrolysé en présence de TBAF dans le THF afin de former le composé **(±)-178**.<sup>99</sup> La condensation du carbocycle **(±)-178** avec la 6-chloropurine est réalisée à température ambiante pendant 1h et mène au composé **(±)-179** avec 43% de rendement.<sup>100</sup> Des essais de condensation en utilisant des micro-ondes à 100W et 80°C n'ont pas permis d'augmenter ce rendement.

La régiospécificité de la réaction de Mitsunobu en position N9 de la base est confirmée par la mesure de l'absorbance UV du composé **(±)-179** ( $\lambda_{\text{max}} = 266.0 \text{ nm}$ ). Le composé **(±)-179** étant un intermédiaire commun à toutes nos synthèses de 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates, nous avons réalisé des expériences ROESY afin de vérifier sa configuration. Nous avons également synthétisé le diastéréoisomère du composé **(±)-179** à partir du carbocycle **(±)-174** (Schéma 61) et nous avons réalisé des expériences ROESY sur ce diastéréoisomère afin de confirmer les configurations des composés **(±)-181** et **(±)-179**.



**Schéma 61** : Synthèse du diastéréoisomère du composé **(±)-179** à partir du carbocycle **(±)-174**.

Dans le cas du composé **(±)-179**, l'expérience ROESY montre bien un effet NOE entre les protons 1' et 4', confirmant ainsi la configuration cis désirée (Figure 21). Dans le cas du composé **(±)-181**, l'expérience ROESY met en évidence des effets NOE entre le proton 8 de la base et le proton 4' du carbocycle (Figure 22). Cet effet NOE n'est pas visible dans le cas du composé **(±)-179**, ce qui permet conclure que le composé **(±)-181** est de configuration trans et le composé **(±)-179** de configuration cis.

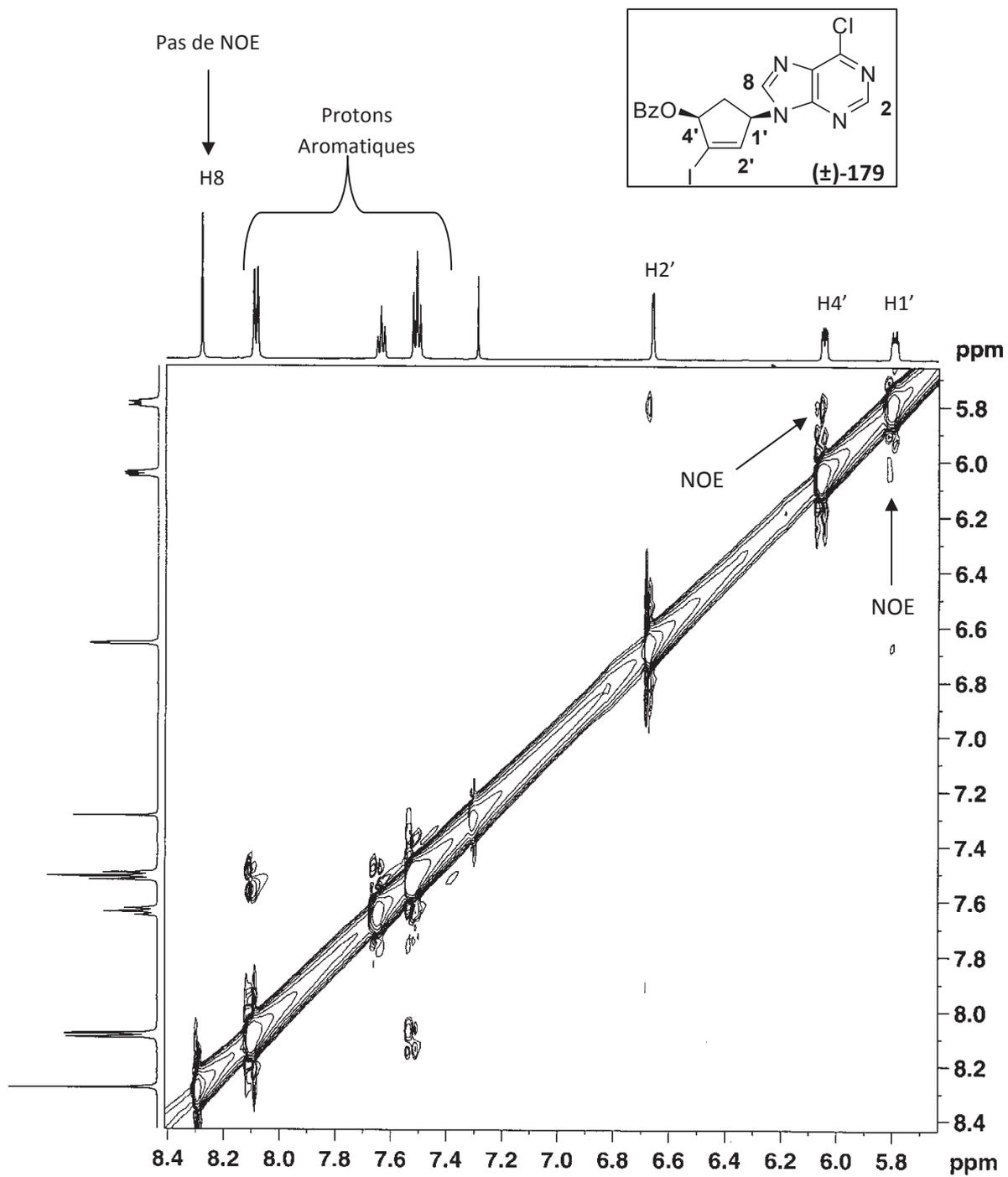
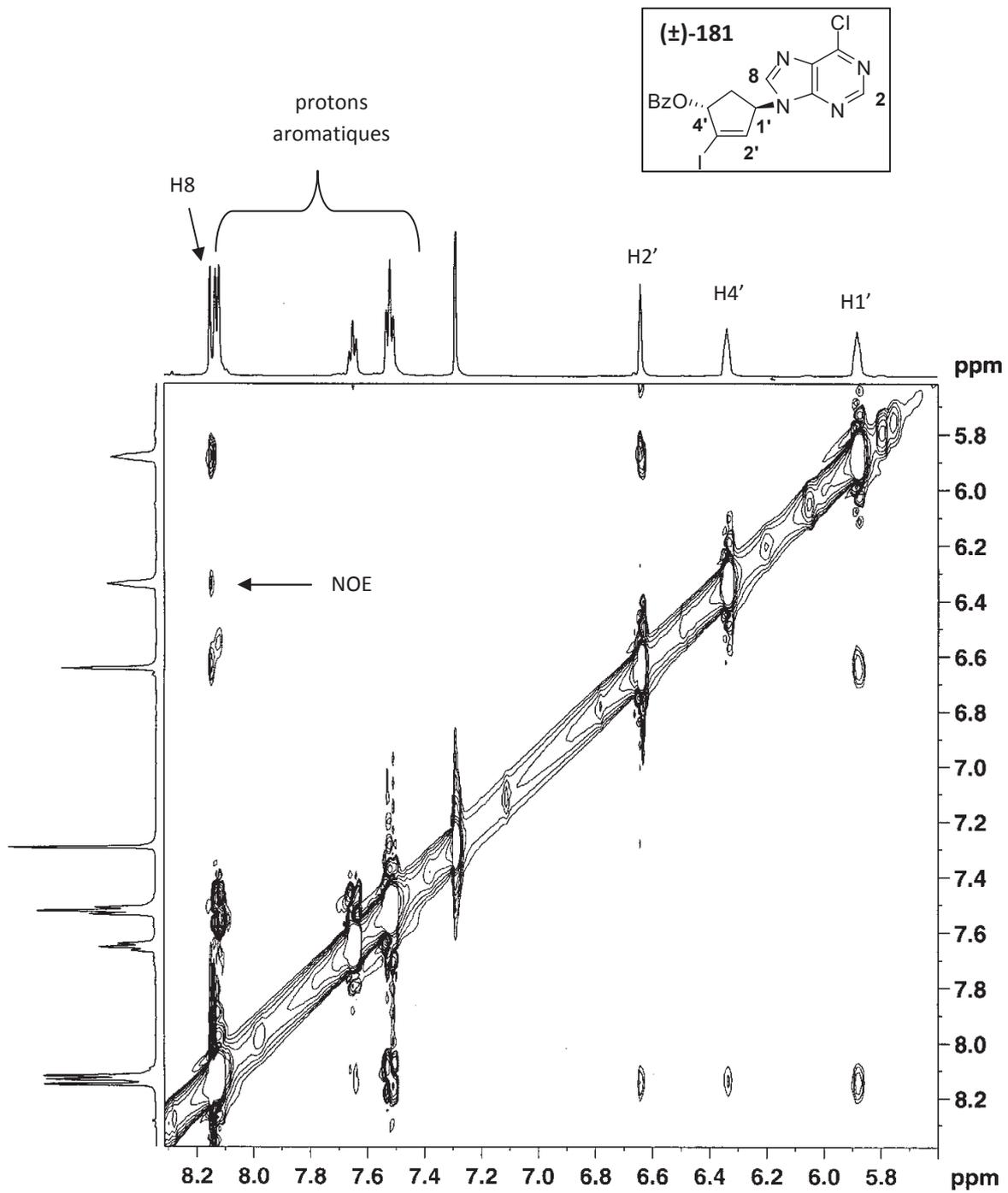


Figure 21 : Expérience ROESY sur le composé (±)-179.



**Figure 22** : Expériences ROESY sur le composé (±)-181.

### 3) Synthèses de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates modifiés en position 6.

La synthèse des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates modifiés en position 6 repose sur la stratégie suivante : le composé **(±)-179** est soumis à diverses modifications en position 6 de la base. La condensation d'un groupement phosphonate et sa déprotection mènent ensuite aux 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates désirés (Schéma 62).

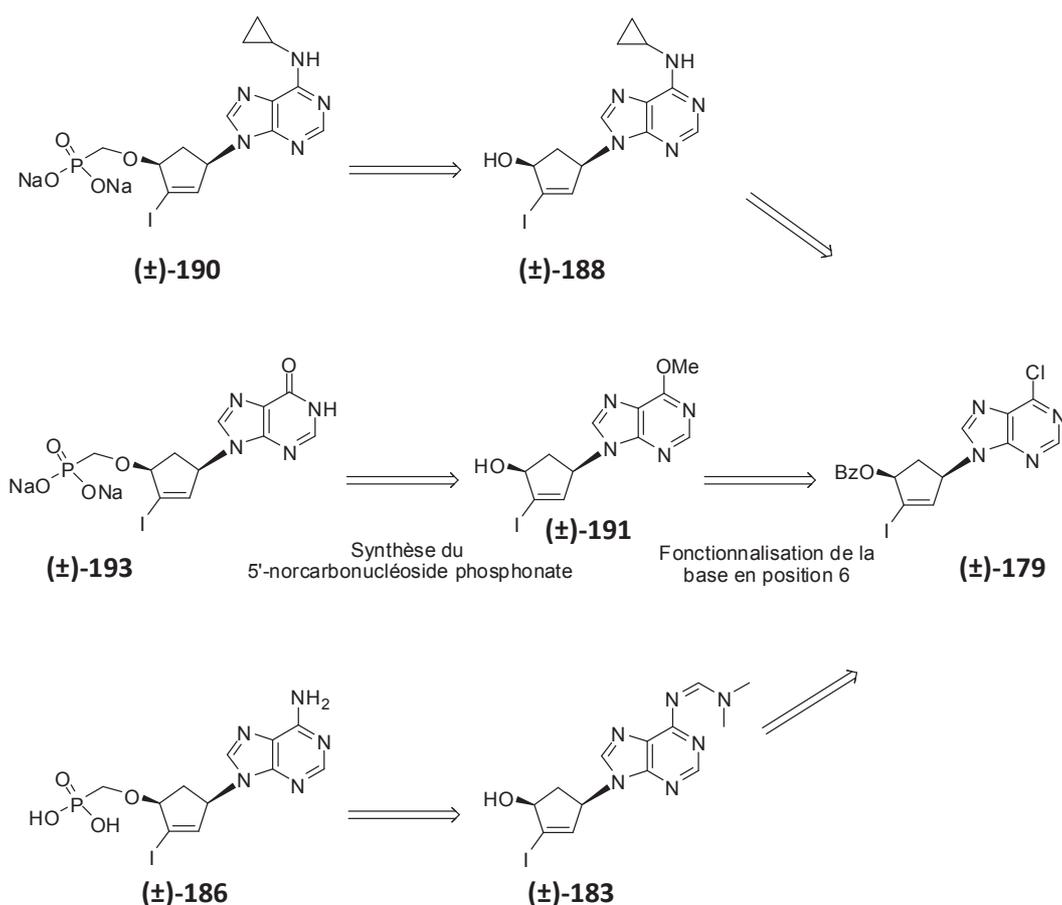
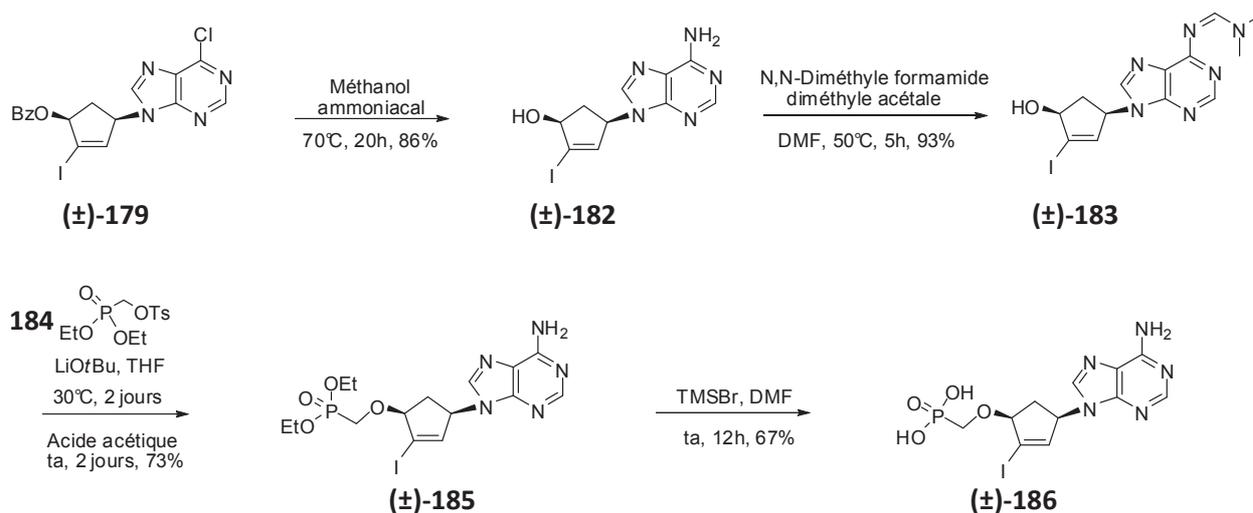


Schéma 62 : Synthèses de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates à partir du précurseur **(±)-179**.

#### 3.1) Formation du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base l'adénine.

La synthèse du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base l'adénine a été effectué selon le schéma synthétique suivant (Schéma 63) :

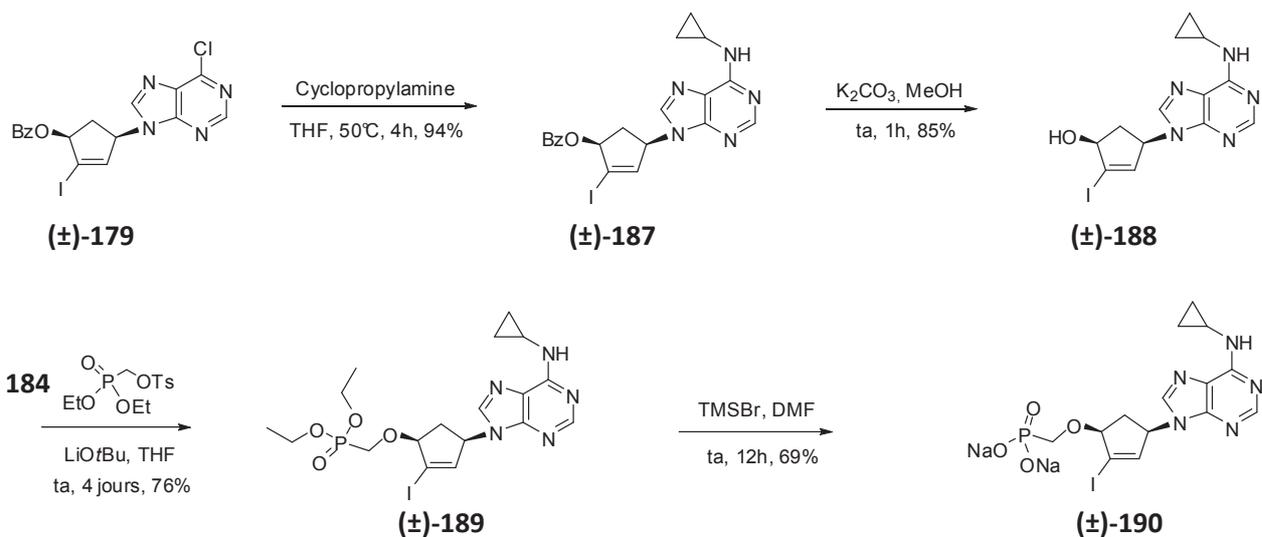


**Schéma 63** : Synthèse du composé (±)-186 à partir du précurseur (±)-179.

Le précurseur nucléosidique **(±)-179** est tout d'abord mis en présence de méthanol ammoniacal<sup>101</sup> à 70°C, permettant simultanément d'aminer la position 6 de la base et d'hydrolyser l'ester afin de former le composé **(±)-182**. L'amine libre est ensuite protégée sous forme d'imine avec 93% de rendement.<sup>102</sup> La condensation de l'intermédiaire **(±)-183** avec le phosphonate tosylé<sup>22b</sup> **184** suivie d'une hydrolyse acide mènent au composé **(±)-185** avec 73% de rendement. Enfin, la déprotection du phosphonate en présence de bromure de triméthylsilyle dans le DMF permet d'obtenir le carbonucléoside **(±)-186**.<sup>22b</sup>

### 3.2 ) Formation du 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la N-cyclopropyl-6-aminopurine.

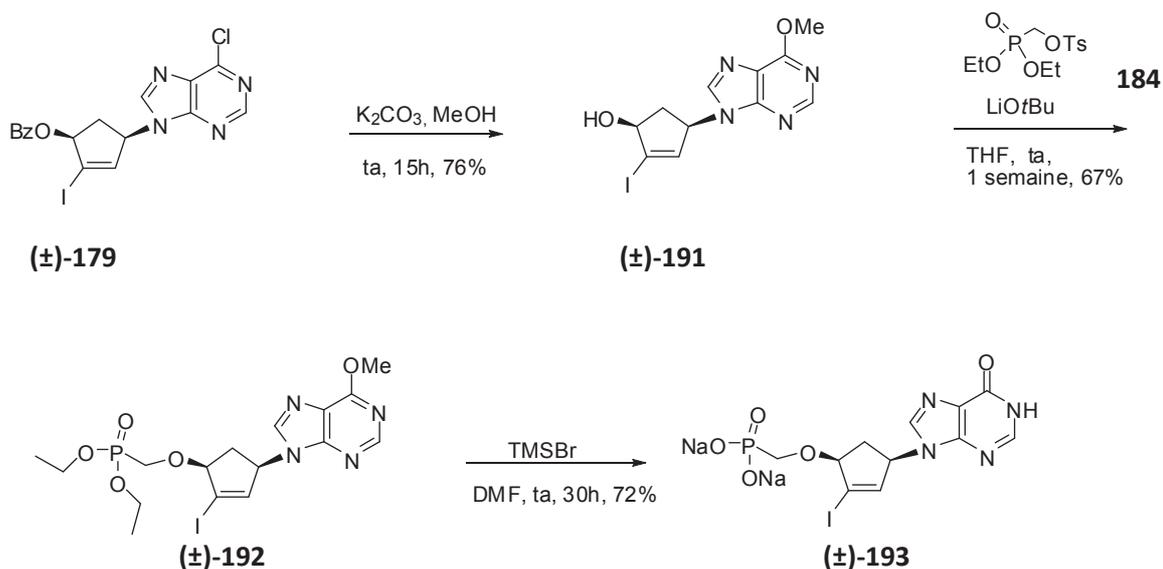
La deuxième modification du précurseur **(±)-179** consiste à introduire un groupement N-cyclopropylamine en position 6 de la base (**Schéma 64**). Pour ce faire, le nucléoside **(±)-179** est mis en présence de cyclopropylamine dans le THF afin de former le composé **(±)-187** avec 94% de rendement.<sup>101</sup> L'hydrolyse du groupement benzoate en milieu basique mène au composé **(±)-188**.<sup>103</sup> La condensation du nucléoside **(±)-188** avec le phosphonate **184**<sup>104</sup> permet la formation du composé **(±)-189**. Enfin la déprotection du groupement phosphonate en présence de bromure de triméthylsilyle donne le 5'-norcarbonucléoside phosphonate **(±)-190** avec 69% de rendement.<sup>22b</sup>



**Schéma 64** : Synthèse du composé (±)-190 à partir du précurseur (±)-179.

### 3.3) Formation de la 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside ayant pour base l'hypoxanthine.

Le dernier 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside phosphonate désiré a pour base l'hypoxanthine (**Schéma 65**). Afin d'obtenir ce produit à partir du précurseur **(±)-179**, une protection préalable de la base en position 6 est nécessaire : une substitution nucléophile du composé **(±)-179** en présence de carbonate de potassium dans le méthanol mène ainsi au nucléoside **(±)-191**.<sup>105</sup> Ce dernier est condensé avec le phosphonate tosylé **184** afin de former l'intermédiaire **(±)-192** dont la déprotection simultanée de la base et du groupement phosphonate en présence de bromure de triméthylesilyle dans le méthanol mène au composé **(±)-193**.<sup>22b, 106</sup>



**Schéma 65** : Synthèse du composé (±)-193 à partir du précurseur (±)-179.

#### 4) Synthèses de 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

La stratégie de synthèse envisagée des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates repose sur la fluoruration de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides déjà synthétisés tels que les composés ( $\pm$ )-183, ( $\pm$ )-188 et ( $\pm$ )-191 (Schéma 66). Une protection préalable de la fonction hydroxyle libre est réalisée avant de fluorurer l'intermédiaire obtenu. Une déprotection de l'alcool en position 5' suivie de la condensation du groupement phosphonate et de diverses déprotections mènent ensuite aux 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates désirés.

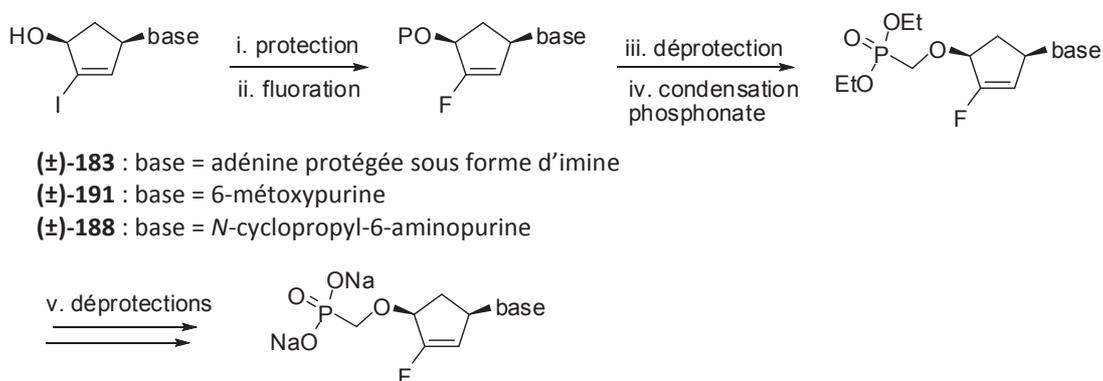


Schéma 66 : Stratégie de synthèse des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

##### 4.1) Fluoruration du composé ( $\pm$ )-191.

La fluoruration étant réalisée en présence de *n*-Buli, une protection préalable de la fonction alcool libre du composé ( $\pm$ )-191 s'avère nécessaire. Le groupement *tert*-butyldiméthyl silyle étant résistant à ces conditions de fluoruration,<sup>107</sup> nous avons opté pour ce groupement protecteur. Le composé ( $\pm$ )-191 est donc mis en présence de TBDMSCl et d'imidazole dans le DMF selon la méthode de Corey<sup>108</sup> afin de former l'éther silylé ( $\pm$ )-194 avec 91% de rendement (Schéma 67). La fluoruration du composé ( $\pm$ )-194 en présence de *N*-fluorobenzène sulfonimide (NFSI) et de *n*-Buli conduit à un mélange inséparable du composé fluoré ( $\pm$ )-195 et du composé insaturé ( $\pm$ )-196.<sup>109</sup> La déprotection de l'éther silylé<sup>99</sup> est directement réalisée sur ce mélange et permet d'obtenir les composés ( $\pm$ )-197 et ( $\pm$ )-198 qui sont facilement séparés par chromatographie sur colonne de silice.

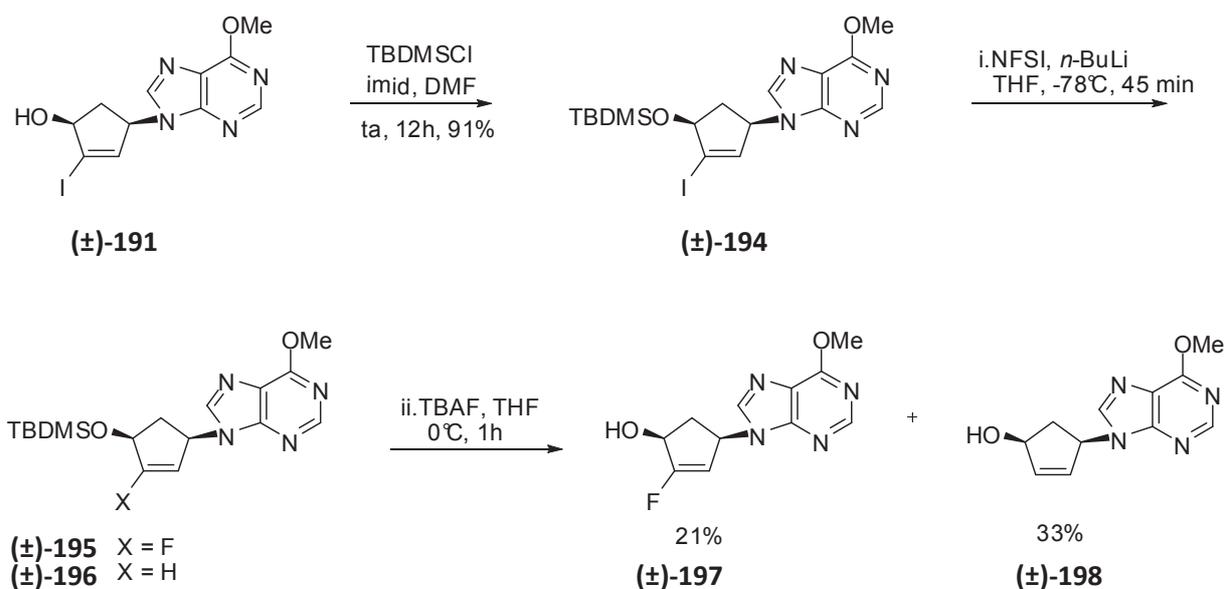


Schéma 67 : Fluoration du composé  $(\pm)$ -191.

Le composé  $(\pm)$ -197 est ensuite condensé avec le phosphonate tosylé<sup>22b</sup> **184** afin de former l'intermédiaire  $(\pm)$ -199 (Schéma 68). Une déprotection simultanée de la base et du groupement phosphonate en présence de bromure de triméthylsilyle mène enfin au 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate désiré  $(\pm)$ -200 avec 70% de rendement.<sup>22b, 106</sup>

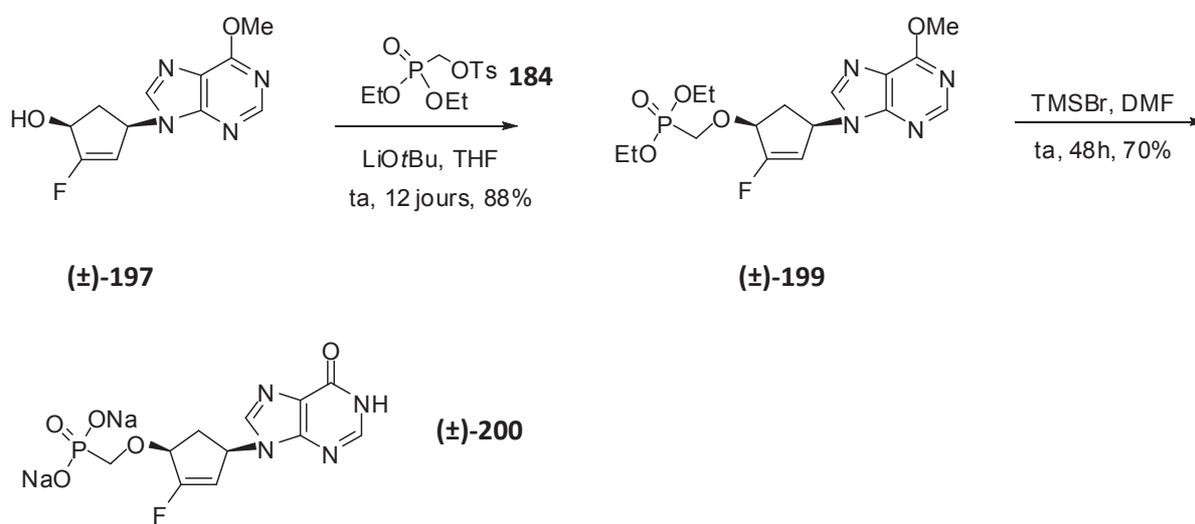


Schéma 68 : Synthèse du 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside  $(\pm)$ -200 à partir du nucléoside fluoré  $(\pm)$ -197.

#### 4.2) Fluoration du composé (±)-183.

La protection du composé (±)-183 en présence de TBDMSCl et d'imidazole dans le DMF s'accompagne d'une déprotection partielle de l'amine et mène donc à un mélange inséparable des composés (±)-201 et (±)-202 (Schéma 69). Afin d'obtenir exclusivement le composé (±)-201, ce mélange est mis en présence de DMF-diméthylacétale dans le DMF à 50°C pendant 24h.<sup>102</sup> Cependant la protection de l'amine n'est pas totale et nous obtenons toujours un mélange des composés (±)-201 et (±)-202, dans un *ratio* 8/2. La fluoration de ce mélange en présence de *n*-BuLi et de NFSI mène à la formation des composés insaturés (±)-203 et (±)-204 avec 9% et 26% de rendement respectivement. Aucun produit fluoré n'a pu être isolé après purification.

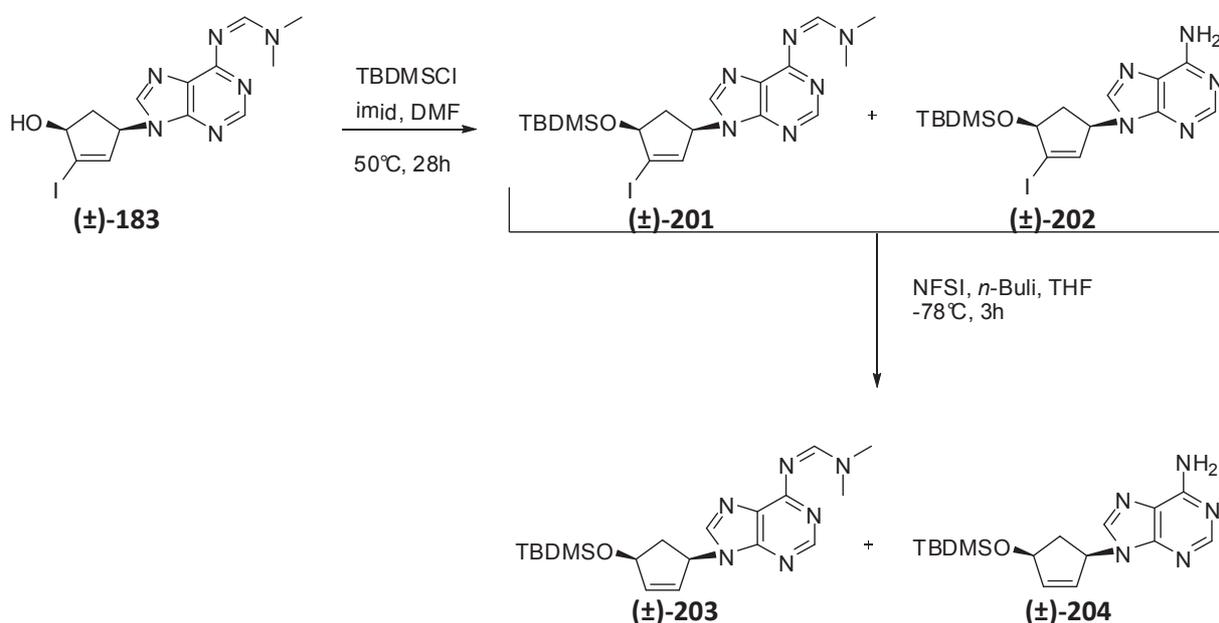


Schéma 69 : Protection et tentative de fluoration du composé (±)-183.

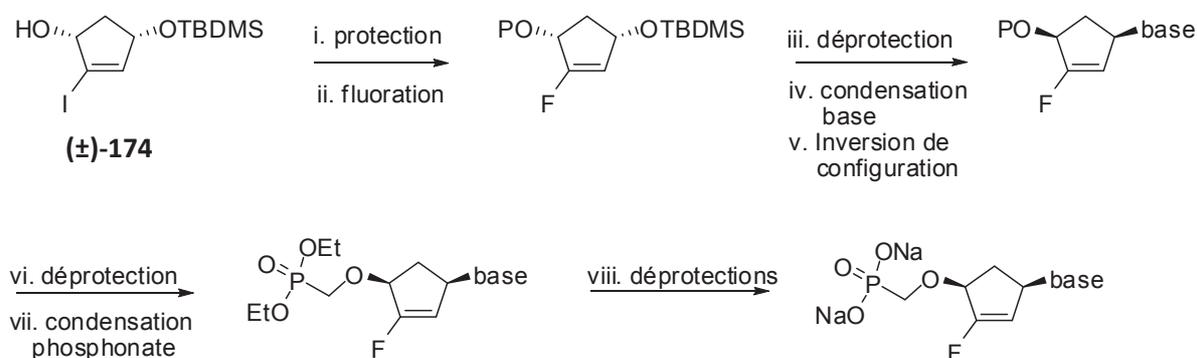
#### 4.3) Conclusion.

La réaction de fluoration des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides ne s'avère pas efficace. En effet, la réaction de fluoration mène majoritairement au nucléoside insaturé. Suite à ces essais peu concluants, une nouvelle stratégie de synthèse est donc à envisager. Nous avons donc décidé de réaliser une réaction de fluoration sur un carbocycle en amont de la synthèse, avant de condenser les purines.

#### 4.4) Synthèse des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates à partir d'un carbocycle.

##### 4.4.1) Stratégie de synthèse.

Parmi tous les carbocycles formés lors des synthèses des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates, le composé ( $\pm$ )-**174** nous semble être le meilleur intermédiaire pour réaliser une réaction de fluoruration (Schéma 70). Comme dans le cas des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides, une protection de la fonction hydroxyle libre devra d'abord être réalisée avant la réaction de fluoruration. Après introduction d'une purine par réaction de Mitsunobu et inversion de configuration du carbone en position 4', la condensation d'un groupement phosphonate suivie de diverses déprotections mènent aux 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates désirés.



**Schéma 70** : Nouvelle stratégie de synthèse des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates.

##### 4.4.2) Fluoruration du carbocycle ( $\pm$ )-174.

Comme nous l'avons envisagé dans la stratégie de synthèse, une protection préalable de la fonction alcool du carbocycle ( $\pm$ )-**174** est nécessaire avant de réaliser une réaction de fluoruration. Le choix de ce groupement protecteur est important car il doit résister non seulement aux conditions de fluoruration (*n*-BuLi, NFSI), mais également à celles de l'hydrolyse de l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Il est rapporté dans la littérature que dans des conditions douces (quantité catalytiques de PPTS ou de TSOH dans le méthanol), l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle résiste à l'hydrolyse, ce qui n'est pas le cas de l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle.<sup>107, 110</sup> Nous avons donc choisi ce groupement protecteur pour la suite de la synthèse.

Le carbocycle (**±**)-174 est donc mis en présence de chlorure de tert-butyldiphénylsilyle et d'imidazole dans le DMF afin de former le composé (**±**)-205 (Schéma 71). La réaction de fluoration en présence de *n*-BuLi et de NFSI dans le THF mène à un mélange difficilement séparable des composés fluoré (**±**)-206 et insaturé (**±**)-207 (*ratio* 7/3). La déprotection sélective du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle sur ce mélange est réalisée avec une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique dans le méthanol<sup>111</sup> et mène aux composés (**±**)-208 et (**±**)-209 avec 57 et 22% de rendement respectivement.

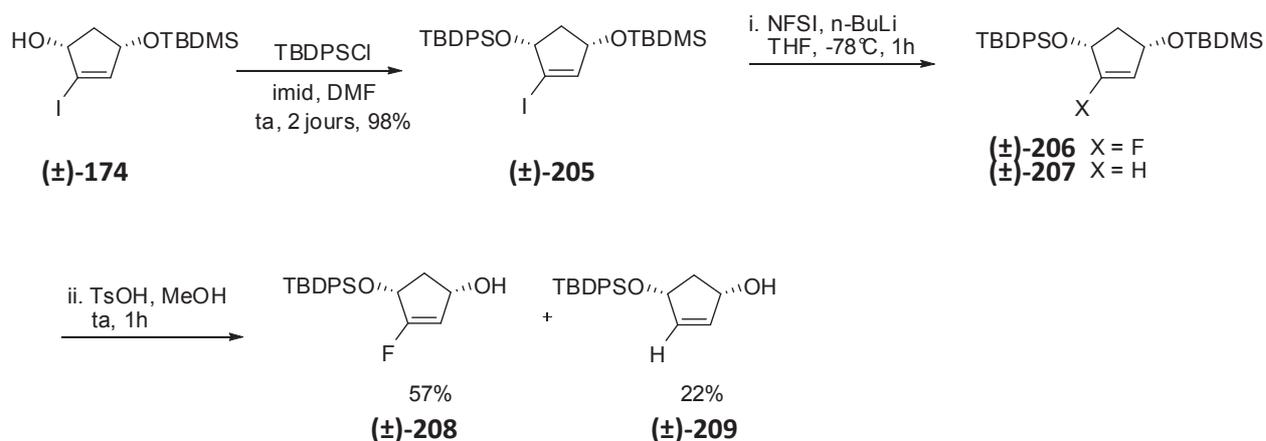


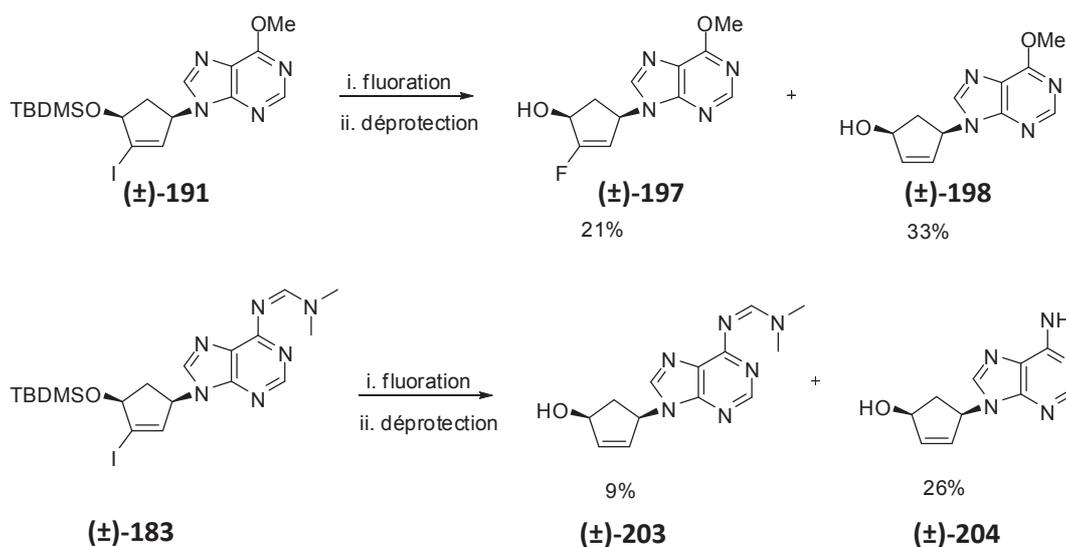
Schéma 71 : protection et fluoration du carbocycle (**±**)-174.

#### 4.4.3) Analyse comparative des réactions de fluoration.

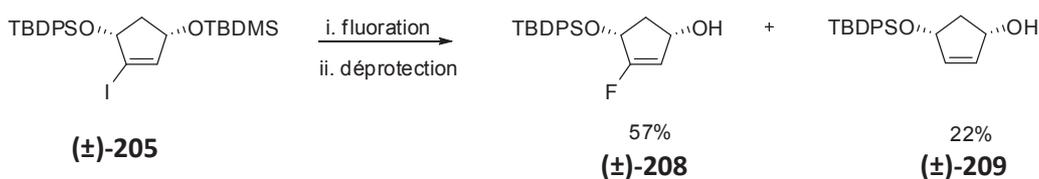
Le Schéma 72 rappelle les différentes réactions de fluoration réalisées lors de nos synthèses de 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates. Cette réaction a été réalisée sur des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides (composés (**±**)-183 et (**±**)-191) ainsi que sur le carbocycle (**±**)-205. Dans chacun de ces cas, la réaction mène à un mélange inséparable des composés fluorés et insaturés, une hydrolyse de l'éther silylé est réalisée sur le mélange afin d'isoler le produit fluoré désiré.

Dans le cas du nucléoside (**±**)-191, la réaction de fluoration mène majoritairement au composé insaturé et le composé fluoré (**±**)-197 est obtenu avec un faible rendement (21%). Dans le cas du composé (**±**)-183, nous avons la surprise de n'observer aucune trace du nucléoside fluoré désiré. En revanche, la réaction de fluoration sur le carbocycle (**±**)-205 mène majoritairement au composé fluoré (**±**)-208 avec 57% de rendement.

● Fluoration d'un 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside :



● Fluoration d'un carbocycle :

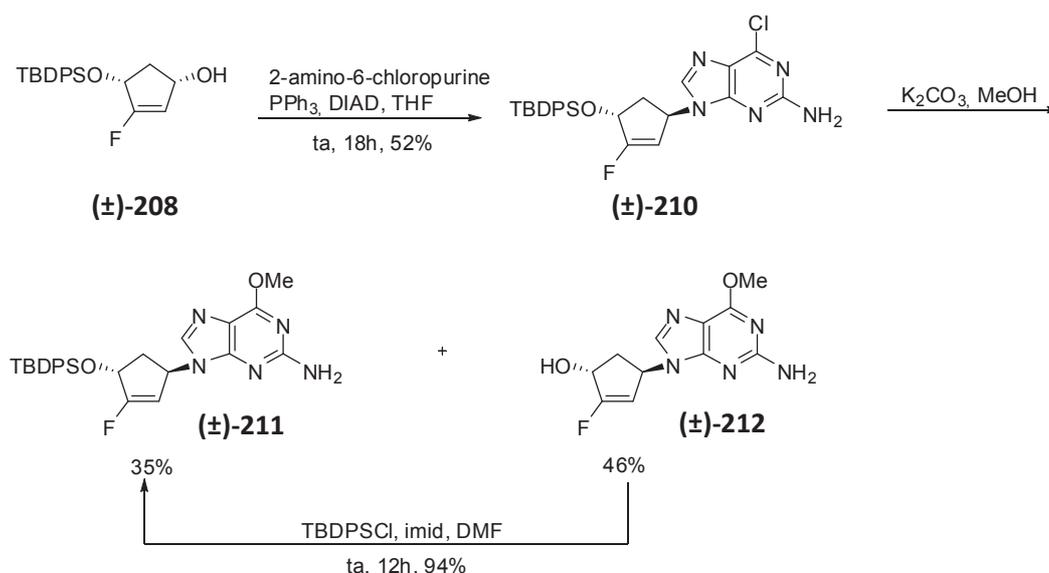


**Schéma 72 : Analyse comparative des réactions de fluoration à différents stades de la synthèse.**

Il ressort de ces résultats que la réaction de fluoration est plus efficace sur un carbocycle que sur un 3'-iodo-5'-norcarbonucléoside. Nous avons donc décidé d'opter pour cette stratégie de synthèse incluant une étape de fluoration sur le carbocycle (±)-205 et nous avons décidé d'appliquer cette stratégie à la synthèse d'un 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la guanine.

#### 4.4.4) Application de la nouvelle stratégie à la synthèse d'un 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la guanine.

Le composé (±)-208 est condensé avec la 2-amino-6-chloropurine selon une réaction de Mitsunobu afin de former le nucléoside (±)-210 (Schéma 73).<sup>112</sup> La mesure de l'absorbance UV de ce composé permet de confirmer la condensation de la base en position N9 ( $\lambda = 311 \text{ nm}$ ).<sup>113</sup> Une substitution nucléophile en position 6 de la base en présence de carbonate de potassium dans le méthanol mène au nucléoside désiré (±)-211 avec 35% de rendement mais s'accompagne également d'une réaction secondaire d'hydrolyse de l'éther silylé, permettant ainsi la formation du composé (±)-212. La protection de la fonction alcool obtenu de ce composé (±)-212 permet de recycler ce composé en l'éther silylé (±)-211 avec 94% de rendement.



**Schéma 73** : Condensation d'une purine sur le carbocycle (±)-208.

Une fois le nucléoside (±)-211 obtenu, une protection de l'amine en position 2 de la base est nécessaire en vue d'une réaction de Mitsunobu pour inverser la configuration du carbone 4'. Malgré les nombreux exemples trouvés dans la littérature,<sup>102, 114</sup> la protection du composé (±)-211 sous forme d'imine en présence de DMF-diméthylacétal n'est pas totale : l'augmentation du nombre d'équivalents de DMF-diméthyl acétal introduits, de la température ou encore de la durée de la réaction ne permet pas de remédier à ce problème et nous obtenons à chaque fois un mélange inséparable du composé de départ (±)-211 et du composé protégé (±)-213 (Tableau 13, essais 1, 3 et 4). L'addition de chlorure de mésyle comme activateur et de pyridine permet la consommation totale du produit de départ mais elle est accompagnée d'une dégradation du milieu réactionnel : aucune trace du produit protégé (±)-213 n'est observée (essai 2).

essai	conditions	observations
1	3eq de DMF diméthyl acétal ta overnight	Mélange 9/1 des composés (±)-211 et (±)-213
2	3eq de DMF diméthyl acétal 3eq de MsCl /DMF 0.2M Pyridine 0.05M/ ta 2h30	Consommation du produit de départ Aucune trace du produit (±)-213 observée
3	12eq de DMF diméthyl acétal 50°C, 5 jours	Mélange 1/1 des composés (±)-211 et (±)-213
4	12eq de DMF diméthyl acétal 80°C, 24h	Mélange 1/1 des composés (±)-211 et (±)-213

**Tableau 13** : Essais de protections du composés (±)-211.

De nombreux exemples dans la littérature relatent de la protection de cette fonction amine par un groupement acétyl.<sup>107, 115</sup> Nous avons donc choisi de protéger l'amine du nucléoside (**±**)-**211** selon la procédure de Moroder et al<sup>116</sup>: le composé (**±**)-**211** est mis en présence d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de DMAP dans du DMF et de la pyridine et mène aux composés di-acétylé (**±**)-**214** et mono-acétylé (**±**)-**215** avec 77% et 18% de rendements respectivement (Schéma 74).

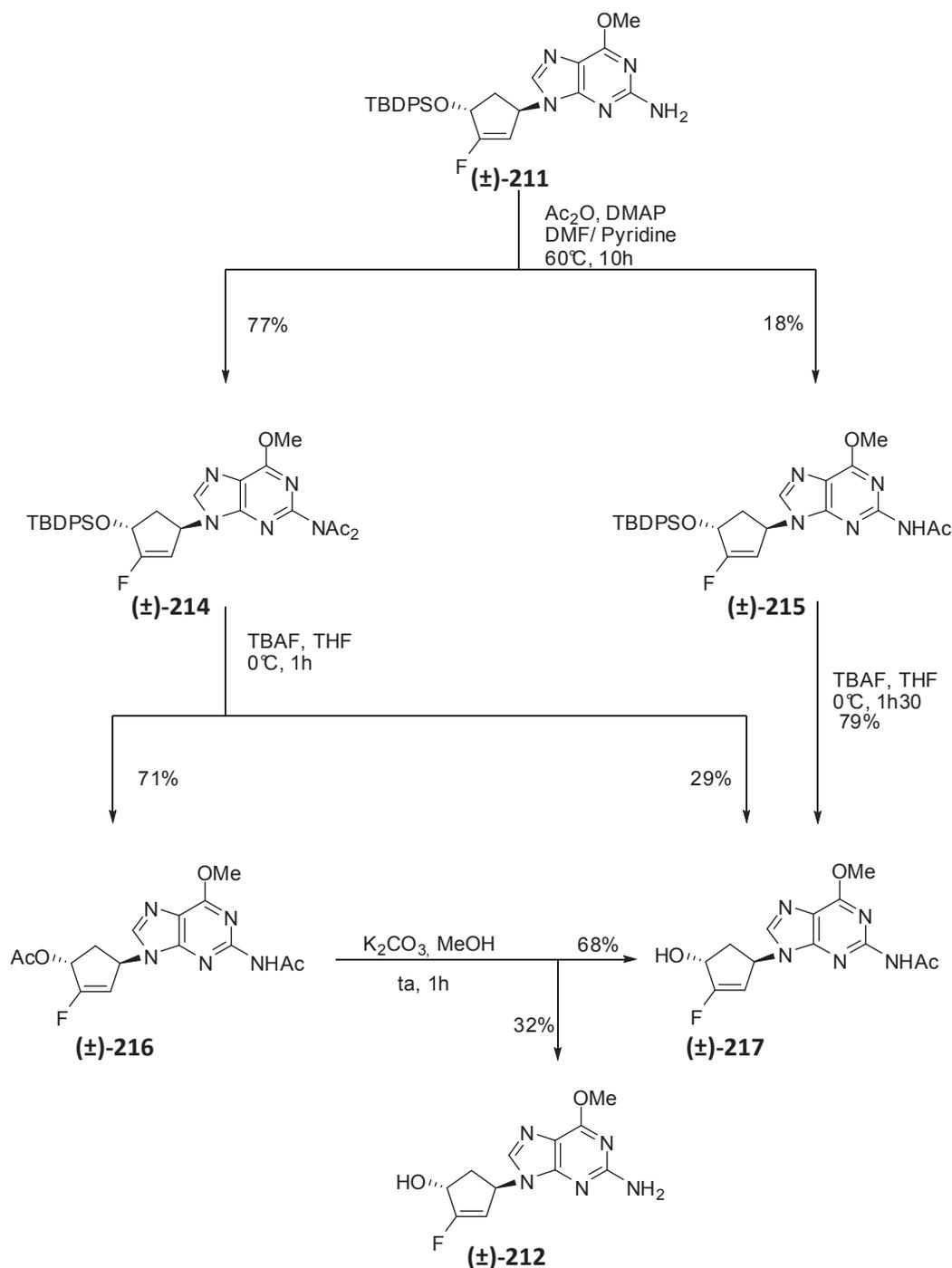


Schéma 74 : Protection de l'amine du composé (**±**)-**211** et hydrolyse de l'éther silylé.

L'hydrolyse de l'éther silylé (**±**)-**215** en présence de TBAF dans le THF permet d'obtenir le composé (**±**)-**217**. La déprotection de l'éther silylé du composé (**±**)-**214** dans les mêmes conditions mène à ce même composé (**±**)-**217** avec 29% de rendement mais s'accompagne majoritairement d'une migration d'un groupement acétate de la position 2 en position 4' pour former le composé (**±**)-**216** avec 71% de rendement. Afin d'hydrolyser sélectivement le groupement acétate en position 4' par rapport à celui en position 2 de la base, le composé (**±**)-**216** est mis en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante pendant 1h. Ces conditions douces permettent d'obtenir le composé (**±**)-**217** avec 68% mais également le produit totalement déprotégé (**±**)-**212** avec 32% de rendement (Schéma 74).

Une fois le composé monoprotégé (**±**)-**217** obtenu, ce dernier est soumis à une réaction de Mitsunobu afin d'inverser la configuration du carbone 4' et d'obtenir le dérivé (**±**)-**218** (Schéma 75). De nombreux exemples dans la littérature relatent de la condensation d'un groupement phosphonate sur un nucléoside dont l'amine en position 2 de la base n'est pas protégée.<sup>105, 117</sup> Nous avons donc décidé de déprotéger simultanément cette amine et la fonction alcool du composé (**±**)-**218** avant de condenser l'intermédiaire obtenu avec le phosphonate **184**. Ainsi, le composé (**±**)-**218** est mis en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à 60°C pendant 1h afin de former le composé (**±**)-**219**.

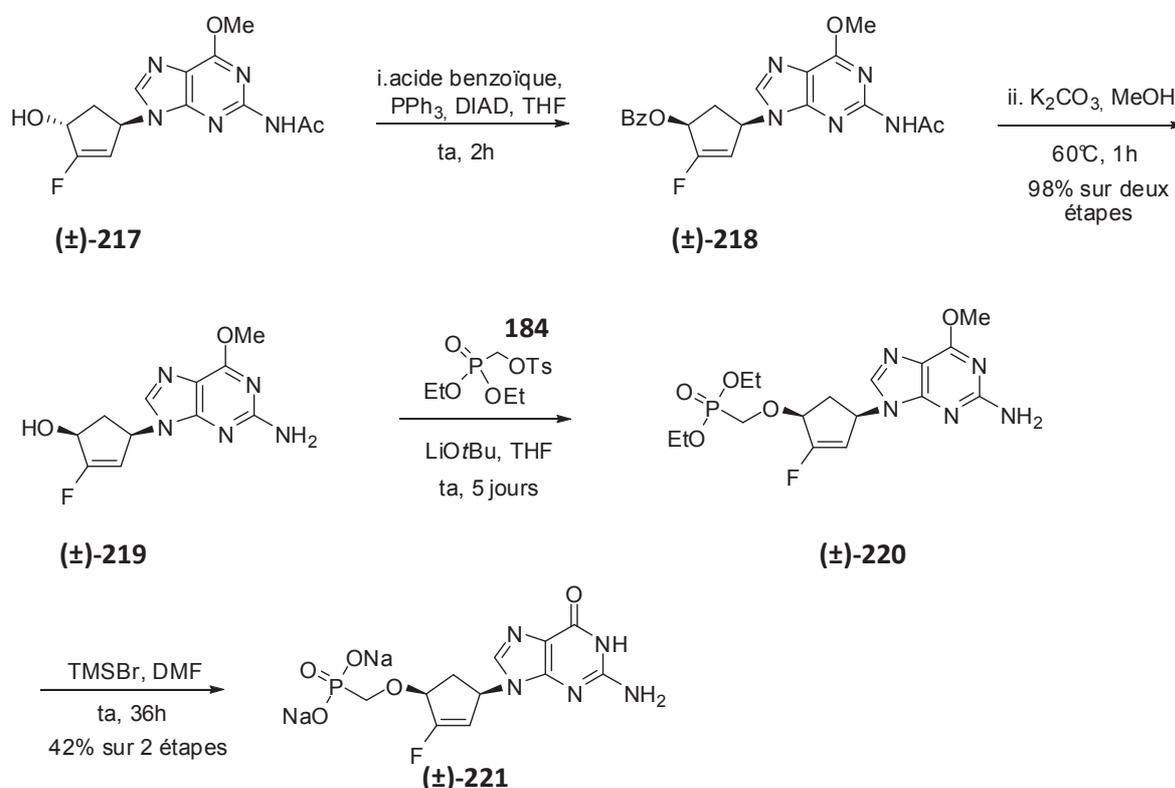


Schéma 75 : Synthèse du 3'-fluoro-5'-norcaronucléoside phosphonate (**±**)-**221** à partir du composé (**±**)-**217**.

La condensation du nucléoside ( $\pm$ )-219 avec le phosphonate tosylé 184 permet d'obtenir le composé ( $\pm$ )-220. Les déprotections simultanées de la base et du phosphonate en présence de bromure de triméthylsilyle dans le DMF mènent enfin au 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ( $\pm$ )-221. La configuration cis de ce composé est démontrée par une expérience ROESY qui met en évidence l'effet NOE entre les protons 1' et 4' du carbocycle.

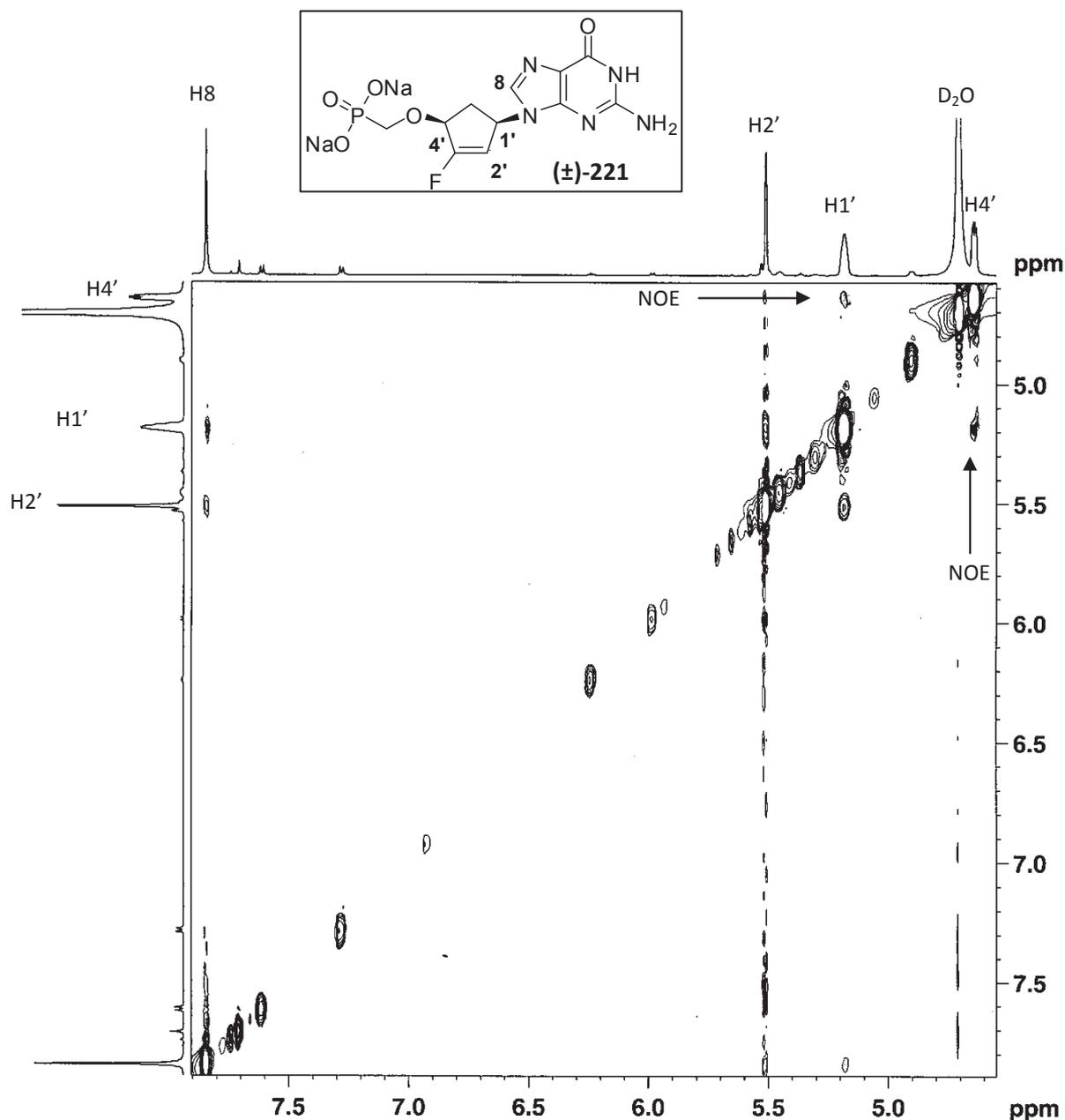


Figure 23 : Expérience ROESY sur le composé ( $\pm$ )-221.

## II. Activités biologiques.

Les tests d'activités antivirales des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates synthétisés et des intermédiaires nucléosidiques de synthèse ont été réalisés dans le laboratoire du Pr. Balzarini (Leuven).

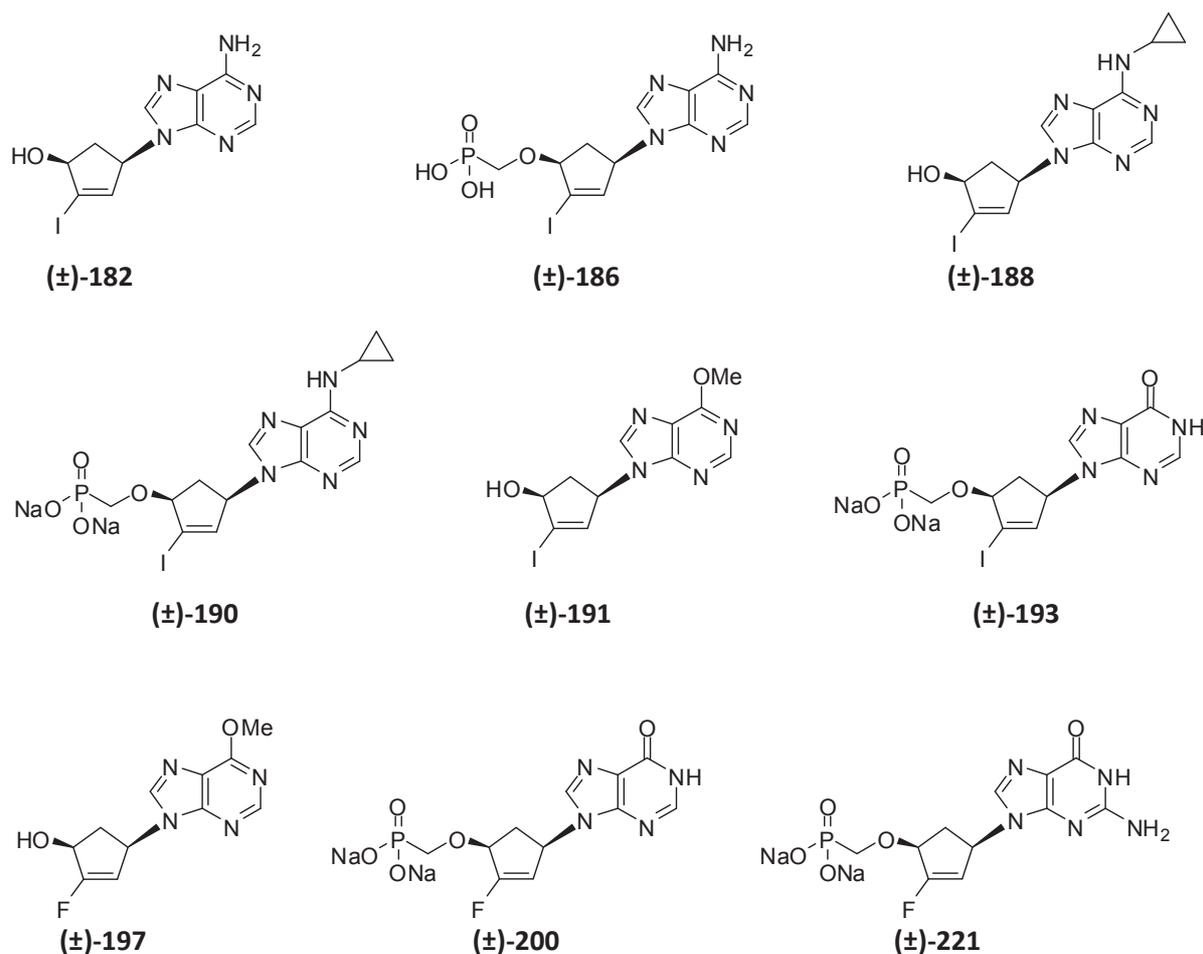


Figure 24 : Structure des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides testés pour leurs activité antivirales.

Aux vues des résultats, aucun des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates ne présente d'activité antivirale, que ce soit contre les virus à (±)-ARN (réovirus, [Tableau 17](#)), les virus à ADN (virus varicelle-zona, cytomégalovirus, virus de la vaccine et de l'herpès, [Tableau 14](#)), les virus à ARN positif (virus félins, virus de Sindbis, virus coxsackie, [Tableau 16](#)) ou encore les virus à ARN négatif (virus de la stomatite vésiculaire, virus Punta toro, virus Parainfluenza, [Tableau 15](#)).

Composé			(±)-188	(±)-190	(±)-191	(±)-193	(±)-182
Virus varicelle-zona (VZV), cytomégolavirus (CMV), virus de l'herpès simplex et virus de la vaccine dans des cultures de cellules HEL	Cytotoxicité (μM)	Morphologie de la cellule (MCC) <sup>b</sup>	>100	>100	>100	>100	>100
		Croissance de la cellule (CC <sub>50</sub> ) <sup>c</sup>	94	>100	>100	>100	>100
	<sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	TK <sup>+</sup> VZV souche OKA	>100	>100	>100	>100	>100
		TK <sup>-</sup> VZV souche 07-1	>100	>100	>100	>100	>100
		CMV- AD-169	>100	>100	>100	>100	>100
		CMV- Davis	>100	>100	>100	>100	>100
		Virus de l'Herpès simplex 1 (KOS)	>100	>100	>100	>100	>100
		Virus de l'Herpès simplex 2 (G)	>100	>100	>100	>100	>100
		Virus de l'Herpès simplex 1 TK- KOS ACV <sup>f</sup>	>100	>100	>100	>100	>100
		Virus de la vaccine	>100	>100	>100	>100	>100

**Tableau 14 :** Activité antivirale des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates et de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides contre divers virus à ADN. a) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus. b) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. c) Concentration requise pour réduire la croissance de la cellule de 50%.

Composé			(±)-188	(±)-190	(±)-191	(±)-193	(±)-182	
Virus de la stomatite vésiculaire dans des cultures de cellule HEL	Concentration minimale cytotoxique <sup>a</sup> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
Virus Punta Toro et Parainfluenza dans des cultures de cellules Vero	Concentration minimale cytotoxique <sup>a</sup> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (µM)	Virus Punta Toro	>100	>100	>100	>100	>100	
		Virus parainfluenza 3	>100	>100	>100	>100	>100	
Virus Parainfluenza dans des cultures de cellules MDCK	<sup>c</sup> CC <sub>50</sub> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	Concentration minimale cytotoxique <sup>a</sup> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (µM)	Influenza A Sous-type H1N1	Lecture visuelle du CPE	45 12	>100	>100	>100	>100
			MTS	46.9 13.7	>100	>100	>100	>100
		Influenza A Sous-type H3N2	Lecture visuelle du CPE	>100	>100	>100	>100	>100
			MTS	>100	>100	>100	>100	>100
	Influenza B	Lecture visuelle du CPE	>100	>100	>100	>100	>100	
		MTS	>100	>100	>100	>100	>100	
Virus de la stomatite vésiculaire et virus respiratoire syncytial dans des cultures de cellules HeLa	<sup>c</sup> CC <sub>50</sub> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	Concentration minimale cytotoxique <sup>a</sup> (µM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (µM)	Virus de la stomatite vésiculaire	Lecture visuelle du CPE	>100	>100	>100	>100	>100
			MTS	>100	>100	>100	>100	>100
		Virus respiratoire syncytial	Lecture visuelle du CPE	>100	>100	>100	>100	>100
MTS			>100	>100	>100	>100	>100	

**Tableau 15 :** Activité antivirale des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates et de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides contre divers virus à ARN négatif. a) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. b) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus. c) Concentration cytotoxique 50% déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. d) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan ou par lecture visuelle de l'effet cytopathogène (CPE).

Composé			(±)-188	(±)-190	(±)-191	(±)-193	(±)-182	
Virus félins dans des cultures de cellules CRFK	<sup>a</sup> CC <sub>50</sub>		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Corona Virus Félin (FIPV)	>100	>100	>100	>100	>100	
		Herpès Virus Félin	>100	>100	>100	>100	>100	
Divers virus dans des cultures de cellules Vero	Concentration minimale cytotoxique <sup>c</sup> (μM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>d</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Virus Sindbis	>100	>100	>100	>100	>100	
		Virus coxsackie B4	>100	>100	>100	>100	>100	
Virus Coxsackie dans des cultures de cellules HeLa	<sup>a</sup> CC <sub>50</sub>		>100	>100	>100	>100	>100	
	Concentration minimale cytotoxique <sup>c</sup> (μM)		>100	>100	>100	>100	>100	
	<sup>e</sup> EC <sub>50</sub> (μM)	Coxsackie virus B4	Lecture visuelle du CPE	>100	>100	>100	>100	>100
			MTS	>100	>100	>100	>100	>100

**Tableau 16 :** Activité antivirale des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates et de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides contre divers virus à ARN positif. a) Concentration cytotoxique 50% déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. b) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan. c) Concentration minimale cytotoxique requise pour causer une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule. e) Concentration effective 50% ou concentration produisant une inhibition de 50% de l'effet cytopathogène du virus, déterminée en mesurant la viabilité cellulaire par la méthode colorimétrique MTS-formazan ou par lecture visuelle de l'effet cytopathogène (CPE).

Composé			(±)-188	(±)-190	(±)-191	(±)-193	(±)-182
Réovirus dans des cultures de cellules Vero	Concentration minimale cytotoxique <sup>a</sup> (μM)		>100	>100	>100	>100	>100
	<sup>b</sup> EC <sub>50</sub> (μM)		>100	>100	>100	>100	>100

**Tableau 17 :** Activité antivirale des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates et de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides contre le réovirus. a) Concentration requise pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène du virus. b) Concentration minimale cytotoxique causant une altération microscopique détectable sur la morphologie normale de la cellule.

Les évaluations antivirales des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates ainsi que du nucléoside fluoré (±)-197 sont actuellement en cours au sein du laboratoire du Pr. Balzarini.

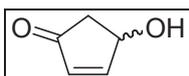
### III. Conclusion.

Ce troisième chapitre rapporte les synthèses de 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates. La voie de synthèse des composés iodés s'avère particulièrement intéressante dans la mesure où chaque intermédiaire de la synthèse est réutilisé dans l'étape suivante. Hélas, aucun des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates synthétisés ne présente d'activité antivirale.

Les synthèses des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates à tout d'abord été réalisée à partir de 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides précédemment synthétisés. Cependant, les essais concernant la réaction de fluoration ne s'avérant pas concluants, une nouvelle stratégie de synthèse a donc été envisagée. Celle-ci repose sur une réaction de fluoration sur un carbocycle en amont de la synthèse avant de condenser une purine et a été appliquée à la synthèse du 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la guanine (composé **(±)-221**). Cette voie de synthèse pourra également servir à la synthèse de 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates possédant de nouvelles bases (adénine, *N*-cyclopropylaminopurine...).

L'évaluation antivirale des carbonucléosides phosphonates fluorés est en cours. Si ces tests révèlent une activité, une synthèse énantiosélective de ces composés devra être réalisée. Il serait également intéressant de synthétiser des prodrogues de ces carbonucléosides phosphonates afin de comparer leurs activités antivirales.

# **Partie expérimentale**



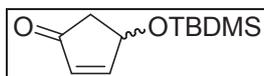
**(±)-4-Hydroxy-2-cyclopentenone. (±)-165**<sup>89b</sup>

A solution of furfuryl alcohol (50.11 g, 0.51 mol) in H<sub>2</sub>O (1.5 L) was treated with KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2.502 g, 18 mmol, 0.036 eq). The solution was adjusted to pH = 4.1 (pHmeter) with H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, then heated to 90°C for 36h. The cooled solution was extracted with AcOEt (2 × 500 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 500 mL) and the aqueous layers combined and evaporated to give a red oil. The red oil was dissolved in AcOEt (500 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) filtered through a pad of celite and the filtrate was evaporated in vacuo to give **(±)-165** as a dark oil (25.035g, 0,26 mol, 50%) which is used without further purification in the next step.

**Rf** : (Et<sub>2</sub>O) 0.18.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.58 (dd, *J* = 2.2, 7.8 Hz, 1H, H3), 6.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H2), 5.07-5.05 (m, 1H, H4), 2.79 (dd, *J* = 6.0, 18.6 Hz, 1H, H5a), 2.28 (dd, *J* = 2.0, 18.6 Hz, 1H, H5b).

---

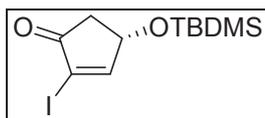


**(±)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentenone. (±)-172**<sup>89b</sup>

A solution of **(±)-165** (45.106 g, 460 mmol) and Et<sub>3</sub>N (102 mL) in THF (236 mL) was treated with DMAP (1.123 g, 9.2 mmol, 0.02 eq). The solution was cooled to 0°C and treated with portionwise of TBDMSCl (65.785 g, 437 mmol, 0.95 eq) to keep the temperature below or at 10°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for three days, then poured into aqueous 0.5N HCl (250 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 250 mL). The organic phases were combined, washed with aqueous 0.5N HCl (3 × 200 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (1 × 300 mL), brine (1 × 300 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the filtrate evaporated to give an oil. This oil was purified by distillation (P = 0,05 mbar, T = 73-74°C) to give **(±)-172** as a colorless oil (60.656 g, 286 mmol, 62%).

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0.63

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.43 (dd, *J* = 2.4 Hz, 5.7 Hz, 1H, H3), 6.15 (dd, *J* = 1.2, 5.7 Hz, 1H, H2), 4.97 (m, *J* = 1.2, 1H, H4), 2.68 (dd, *J* = 5.8, 18.1 Hz, 1H, H5a), 2.22 (dt, *J* = 1.2, 18 Hz, 1H, H5b), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>).



**(±)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-iodocyclopent-2-enone. (±)-173<sup>118</sup>**

To a solution of **(±)-172** (9.92 g, 46.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (389 mL) were added sublimated I<sub>2</sub> (17.78 g, 70.0 mmol, 1.5 eq) and pyrididium dichromate (5.27 g, 14.0 mmol, 0.3 eq). The reaction mixture was stirred at rt for two days after which the reaction was completed. H<sub>2</sub>O (400 mL) was added to the reaction mixture and the emulsion was filtrated through a pad of celite. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 300 mL). The combined organic phases were washed with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 × 500 mL), brine (1 × 500 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtrated and the filtrate was evaporated to give an oil which was purified with column chromatography (Petroleum Ether/Et<sub>2</sub>O 95/5) to give **(±)-173** (13, 59 g, 40.1 mmol, 86%) as a brown oil.

**Rf** : (Petroleum Ether/Diethyl Ether 7/3) 0.56

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H3), 4.97-4.94 (m, 1H, H4), 2.87 (dd, *J* = 6.0, 18.2 Hz, 1H, H5a), 2.35 (dd, *J* = 2.1, 18.2 Hz, 1H, H5b), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.14 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 200.2 (C1), 169.1 (C3), 104.9 (C2), 72.1 (C4), 42.3 (C5), 25.6 (C *t*-Bu), 18.0 (Cq), -4.74 (CH<sub>3</sub>), -4.77 (CH<sub>3</sub>).

**MS** ESI>0 *m/z* 339.1 [M+H]<sup>+</sup>



**(±)-4-tert-butyl dimethylsilyloxy-2-iodocyclopent-2-enol. (±)-174 and (±)-175**

To a solution of **(±)-173** (23.15 g, 68.4 mmol) in methanol (360 mL) was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (25.50 g, 68.4 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at rt for 1 hour and then cooled to  $-78^\circ\text{C}$ .  $\text{NaBH}_4$  (3.110 g, 82.2 mmol, 1.2 eq) was added portionwise and the reaction mixture was stirred for 2 hours (temperature raised up to  $-50^\circ\text{C}$ ). The reaction mixture was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) and saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 mL) and water (150 mL) were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 × 250 mL). The combined organic phases were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and solvents were evaporated. Purification by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gave **(±)-174** (19.754 g, 58.0 mmol, 85%), and its diastereoisomere **(±)-175** (1.800 g, 5.3 mmol, 8%) as a white solid.

Compound cis (±)-174:

**Rf** : ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 0.25

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)** :  $\delta$  6.27 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H3), 4.63-4.659 (m, 1H, H4), 4.45-4.43 (m, 1H, H1), 2.74 (dt,  $J$  = 7.2, 13.5 Hz, 1H, H5a), 2.05 (br. s, 1H OH), 1.71 (dt,  $J$  = 5.1, 13.5 Hz, 1H, H5b), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.09 (s, 6H, 2 ×  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)** :  $\delta$  144.9 (C3), 105.6 (Cq), 79.5 (C4), 75.3 (C1), 43.2 (C5), 25.8 (C *t*-Bu), 18.1 (Cq), -4.71 (2 ×  $\text{CH}_3$ ).

**MS** ESI $^-$   $m/z$  339.0 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$

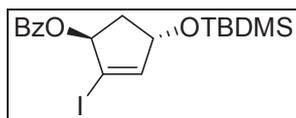
**HRMS** calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{IO}_2\text{Si}$  : 339.0277 ; found : 339.0284.

**Elemental Analysis:** Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{IO}_2\text{Si} \cdot 0.35 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C, 36.84 ; H, 5.91.  
Found : C, 36.99; H, 5.88.

Compound trans (±)-175:

**Rf** : ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 0.39

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)** :  $\delta$  6.28 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H3), 4.92-4.83 (m, 2H, H1 + H4), 2.20 (ddd,  $J$  = 3.0, 6.9, 14.1 Hz, 1H, H5a), 2.11 (ddd,  $J$  = 3.6, 6.9, 14.1 Hz, 1H, H5b), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 6H, 2 ×  $\text{CH}_3$ ).



**(±)-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-iodocyclopent-2-enyl benzoate. (±)-177**

**From compound (±)-174 :**

To a solution of triphenylphosphine (10.25 g, 39.1 mmol, 1.2 eq) and benzoic acid (4.77 g, 39.1 mmol, 1.2 eq) in THF (86 mL) was calculated a solution of (±)-174 (11.085 g, 32.5 mmol) in THF (155 mL). The reaction mixture was cooled down to 0°C before addition dropwise of DIAD (7.68 mL, 39.1 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum ether / ethyl acetate 98/2) gave (±)-177 (14.289 g, 32.9 mmol, 98%) as a yellow oil.

**From compound (±)-175 :**

To a solution of compound (±)-175 (3.491g, 10.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mL) at 0°C were added pyridine (2.49 mL, 30.7 mmol, 3 eq) and benzoyl chloride (1.78 mL, 15.4 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at rt for 12h and cooled down to 0°C. Saturated NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). The organic phases were combined, washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) and brine (100 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. Solvents were evaporated to dryness and purification by column chromatography (Petroleum ether / Diethyl ether 100/1 to 100/2) gave (±)-177 (3.437 g, 7.7 mmol, 75%) as a yellow oil.

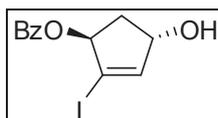
**Rf :** (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 98/2) 0.27.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :** δ 8.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, ArH), 7.58-7.56 (m, 1H, ArH), 7.48-7.43 (m, 2H, ArH), 6.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H3), 6.01 (m, 1H, H1), 4.94 (ddd, *J* = 2.2, 4.8, 8.4 Hz, 1H, H4), 2.34-2.32 (m, 2H, H5), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :** δ 166.1 (Cq), 148.8 (C3), 133.1 (CAr), 129.9 (Cq), 129.7 (2×CAr), 128.4 (2×CAr), 97.9 (C2), 83.7 (C1), 76.5 (C4), 41.6 (C5), 25.8 (3×CH<sub>3</sub>), 18.1 (Cq), -4.71 (CH<sub>3</sub>), -4.75 (CH<sub>3</sub>).

**Elemental Analysis:** Calculated : C, 48.65; H, 5.67.

Found : C, 48.71; H, 5.75.



**(±)-4-hydroxy-2-iodocyclopent-2-enyl benzoate. (±)-178**

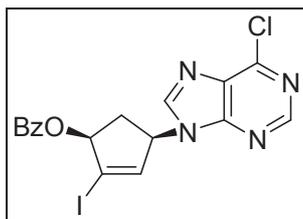
To a solution of **(±)-177** (37.94 g, 85.4 mmol) in THF (600 mL) at 0°C was slowly added a 1M solution of TBAF (102 mL, 102.4 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hours before evaporation of solvents. Purification by column chromatography (Petroleum Ether / Ethyl Acetate 75/25 to 50/50) gave **(±)-178** (26.981 g, 81.7 mmol, 95%) as a white solid.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 7/3) 0.27.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.08-8.05 (m, 2H, ArH), 7.62-7.56 (m, 1H, ArH), 7.49-7.44 (m, 1H, ArH), 6.59 (dd, 1H, *J* = 0,9, 2.1, 1H, H3), 6.09-6.04 (m, 1H, H1), 4.99-4.94 (m, 1H, H4), 2.40-2.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.80 (br s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 166.0 (Cq), 147.6 (C3), 133.2 (CAr), 129.7 (2×CAr), 128.4 (2×CAr), 100.0 (C2), 83.2 (C1), 76.3 (C4), 41.2 (C5).

**Elemental Analysis:** Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub> · 0,4 CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> : C, 44.71; H, 3.92.  
Found : C, 44.74; H, 3.53.



**(±)-4-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyl benzoate. (±)-179**

To a solution of triphenylphosphine (8.62 g, 32.9 mmol, 2.17 eq) and 6-chloropurine (5.08 g, 32.9 mmol, 2.17 eq) in THF (241 mL) at 0°C was added dropwise DIAD (6.46 mL, 32.9 mmol, 2.17 eq). The reaction mixture was stirred at rt for 1 hour. The half of this solution was cannulated into a solution of **(±)-178** (5.000 g, 15.1 mmol) in THF (111 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 1 hour before evaporation of solvents to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum ether / Ethyl acetate 90/10 to 20/80) gave **(±)-179** (3.052 g, 6.5 mmol, 43%) as a white foam.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 6/4) 0.32

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.77 (s, 1H, H2), 8.26 (s, 1H, H8), 8.08-8.05 (m, 2H, ArH), 7.62-7.59 (m, 1H, ArH), 7.49-7.46 (m, 2H, ArH), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, 1H, H3'), 6.03 (dd, 1H, *J* = 3.3, 7.5 Hz, 1H, H1'), 5.77 (dt, 1H, *J* = 3.3, 7.9 Hz, 1H, H4'), 3.38 (ddd, *J* = 7.5, 8.1, 15.3 Hz, 1H, H5'a), 2.21 (dt, 1H, *J* = 3.5, 15.3 Hz, 1H, H5'b).

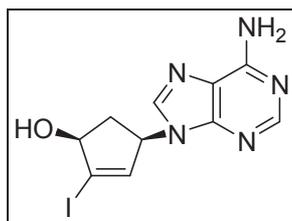
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 165.3 (Cq), 151.9 (C2), 151.0 (Cq), 142.7 (C8), 140.8 (C3'), 133.5 (2×CAr), 131.4 (Cq), 129.5 (Cq), 128.8 (Cq), 128.4 (2×CAr), 102.0 (C2'), 81.2 (C1'), 58.4 (C4'), 39.0 (C5').

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 265.0 nm (ε<sub>max</sub> = 11140)

**MS** ESI>0 *m/z* 467.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : 466.9772 ; found: 466.9769.

**Elemental Analysis**: Calculated : C, 43.75; H, 2.59; N, 12.01.  
Found : C, 43.80; H, 2.98; N, 11.91.



**(±)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enol. (±)-182**

A solution of **(±)-179** (2.457 g, 5.26 mmol) in methanolic ammonia (185 mL) was heated in a bomb at 70°C for 20h. Solvents were evaporated to dryness and purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100/0 to 92/8) gave **(±)-182** (1.463 g, 4.3 mmol, 86%) as a yellow solid.

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/5) 0.11

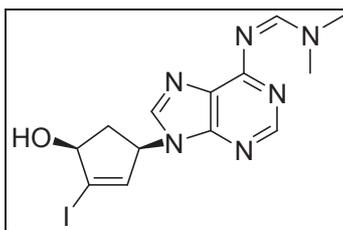
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)** : δ 8.13 (s, 1H, H2), 8.08 (s, 1H, H8), 7.29 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.43 (dd, *J* = 0.6, 2.1 Hz, 1H, H3'), 6.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, OH), 5.41-5.36 (m, 1H, H4'), 4.54 (dd, *J* = 7.5, 11.7 Hz, 1H, H1'), 2.96 (ddd, *J* = 7.5, 7.8, 15.9 Hz, 1H, H5'a), 1.93 (dt, *J* = 4.5, 13.8 Hz, 1H, H5'b).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz)** : δ 156.0, 152.4, 148.8, 139.7, 138.6, 119.2, 109.9, 79.1, 58.4, 39.9.

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 261.0 nm (ε<sub>max</sub> = 20500).

**MS** ESI>0 *m/z* 344.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O : 344.0008 ; found: 344.0003.



**(±)-N'-(9-(4-hydroxy-3-iodocyclopent-2-enyl)-9H-purin-6-yl)-N,N-dimethylformimidamide. (±)-183**

To a solution of **(±)-182** (1.400 g, 4.1 mmol) in DMF (20 mL) was added DMF-diméthylacetale (1.63 mL, 12.2 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at 50°C for 4 hours and then cooled down to room temperature overnight. Solvents were evaporated to dryness and purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) gave **(±)-183** (1.513 g, 3.80 mmol, 93%) as a white foam.

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) 0.58.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 8.93 (s, 1H, H2), 8.45 (s, 1H, H8), 7.88 (s, 1H, N=CH-N), 7.19 (br s, 1H, OH), 6.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H2'), 5.20 (ddd, *J* = 2.6, 2.7, 9.7 Hz, 1H, H1'), 4.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H4'), 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.15-2.98 (m, 1H, H5'a), 2.41 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H5'b).

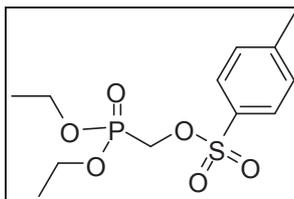
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 159.8 (Cq), 158.2 (N=CH-N), 151.4 (C2), 150.0 (Cq), 141.4 (C8), 137.2 (C2'), 127.3 (Cq), 110.0 (C2'), 81.3 (C4'), 60.5 (C1'), 41.3 (CH<sub>3</sub>), 38.5 (C5'), 35.2 (CH<sub>3</sub>).

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 312.0 nm (ε<sub>max</sub> = 28000)

**MS** ESI>0 *m/z* 399. [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>IN<sub>6</sub>O : 399.0430; found: 399.0433.

**Elemental Analysis**: Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>6</sub>O . 0,6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : C, 36.37; H, 3.64; N18.71.  
Found : C, 36.24; H, 4.22; N, 18.31.

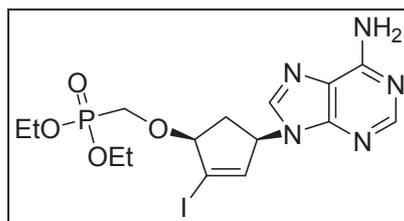


**Diethyl [(tosyloxy)methyl]phosphonate. 184**<sup>104</sup>

To a solution of diethyl hydroxymethylphosphonate (20.00 g, 119 mmol) in dried pyridine (600 mL) was added portionwise *para*-toluenesulfonyl chloride (49.89 g, 262 mmol, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48h before addition of AcOEt (600 mL). The precipitate was removed by filtration and the filtrate was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) and brine (500 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated to dryness to give **184** (36.52 g, 113 mmol, 95%) as a clear yellow oil which is used without further purification.

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 9/1) 0.83

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** :  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 4.24-4.08 (m, 6H, 2  $\times$  POCH<sub>2</sub> + OCH<sub>2</sub>P), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 6H, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>).



**(±)-diethyl (-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate. (±)-185**

To a solution of **(±)-183** (1.432 g, 3.6 mmol) in THF (56 mL) at 0°C was added dropwise lithium butoxyde (6.54 mL, 14.4 mmol, 4 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour before addition of **184** (6.17 g, 19.2 mmol, 5.33 eq). The reaction mixture was stirred at 30°C for two days until the reaction was finished. 600 µL of acetic acid were added and solvents were evaporated to dryness. The crude was then stirred in 17 mL of acetic acid/H<sub>2</sub>O/MeOH (9/1/1) for two days and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl acetate/ MeOH 8/2) gave **(±)-185** (1.295 g, 2.6 mmol, 73%) as a white foam.

**Rf** : (Ethyl Acetate/Methanol 8/2) 0.25.

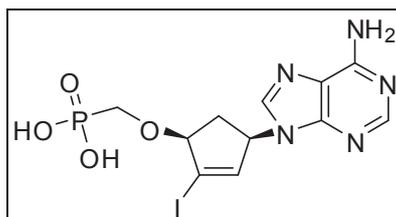
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 8.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H3'), 6.38 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.55 (dt, *J* = 3.0, 8.0 Hz, 1H, H4'), 4.59 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H, H1'), 4.27-4.10 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 4.06-3.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.07-2.92 (m, 1H, H5'a), 2.13 (dt, *J* = 3.2, 14.6 HZ, 1H, H5'b), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : 155.3 (Cq), 152.7 (C2), 149.4 (Cq), 141.0 (C3'), 139.1 (C8), 119.3 (Cq), 102.5 (C2'), 89.2 (d, *J* = 11.8, C1'), 64.0 (d, *J* = 165.8 Hz, OCH<sub>2</sub>P), 62.8 (d, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 62.7 (d, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 57.4 (C4'), 37.9 (C5'), 16.5 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz)** : δ 20.17 ppm

**MS** ESI>0 *m/z* 494.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P : 494.0454 ; found: 494.0458.



**(±)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonic acid. (±)-186**

To a solution of **(±)-185** (495 mg, 1.00 mmol) in DMF (14 mL) at 0°C was added dropwise trimethylsilyl bromide (1.946 mL, 15.05 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours before addition of TEAB until pH = 7. Solvents were evaporated and purification by reversed phase chromatography (H<sub>2</sub>O/ACN : 100/0 to 87/3) gave **(±)-186** (294 mg, 0.67 mmol, 67%) as a white solid.

**Rf** : (iPrOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 7/2/1) 0.22.

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)** : δ 8.16 (s, 1H, H2), 8.15 (s, 1H, H8), 6.55 (dd, *J* = 0.9, 2.1 Hz, 1H, H3'), 5.43-5.39 (m, 1H, H4'), 4.71-4.69 (m, 1H, H1'), 3.59 (d, *J* = 9 Hz, 2H, P-CH<sub>2</sub>-O), 3.09 (m, *J* = 8.1, 14.4 Hz, 1H, H5'a), 2.12 (dt, *J* = 4.8, 14.4 Hz, 1H, H5'b).

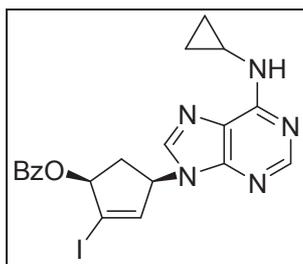
**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz)** : δ 157.6 (Cq), 154.5 (C2), 150.5 (Cq), 142.7 (C8), 142.1 (C3'), 120.6 (Cq), 106.2 (C2'), 90.2 (d, *J* = 11.25 Hz, C1'), 69.7 (d, *J* = 149.25 Hz, P-CH<sub>2</sub>-O), 60.5 (C5'), 39.3 (C4').

**<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 121 MHz)** : δ 13,24 ppm

**UV (EtOH)** λ<sub>max</sub> = 261.0 nm (ε<sub>max</sub> = 8100)

**MS ESI**>0 *m/z* 438.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P : 437.9828 ; found: 437.9823.



**(±)-4-(6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyl benzoate. (±)-187**

To a solution of **(±)-179** (786 mg, 1.68 mmol) in THF was added cyclopropylamine (3.5 mL, 50.5 mmol, 30 eq). The reaction mixture was stirred at 50°C for 4h and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl acetate) gave **(±)-187** (773 mg, 1.58 mmol, 94%) as a white foam.

**Rf** : (Ethyl Acetate) 0.27.

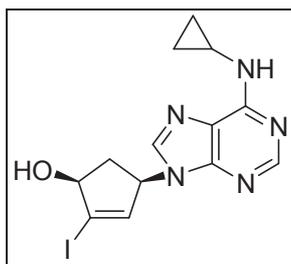
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.47 (s, 1H, H2), 8.08-0.05 (m, 2H, ArH), 7.87 (s, 1H, H8), 7.62-7.58 (m, 1H, ArH), 7.49-7.44 (m, 2H, ArH), 6.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H3'), 6.11 (s, 1H, NH), 5.99 (dd, *J* = 3.3, 7.2 Hz, 1H, H1'), 5.70-5.68 (m, 1H, H4'), 3.29 (m, 1H, H5'a), 3.05 (s, 1H, CH), 2.14 (dt, *J* = 3.6, 15.0 Hz, 1H, H5'b), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00-0.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.67-0.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 165.3 (C=O), 155.4 (Cq), 152.9 (Cq), 141.7 (C3'), 137.4 (C8), 133.3 (C2), 129.6 (2×CAr), 129.5 (Cq), 128.3 (2×CAr), 119.5 (Cq), 100.9 (C2'), 81.3 (C1'), 57.5 (C4'), 39.2 (C5'), 7.22 (2×CH<sub>2</sub>).

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 272.0 nm (ε<sub>max</sub> = 18300).

**MS** ESI>0 *m/z* 488.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 488.0584 ; found : 488.0581.



**(±)-4-(6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enol. (±)-188**

To a solution of **(±)-187** (707 mg, 1.45 mmol) in MeOH (21 mL) was added  $K_2CO_3$  (501 mg, 3.62 mmol, 2.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour before filtration of salts and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography ( $CH_2Cl_2/MeOH$  99/1 to 94/6) gave **(±)-188** (474 mg, 1.23 mmol, 85%) as a white foam.

**Rf** : ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3) 0.23.

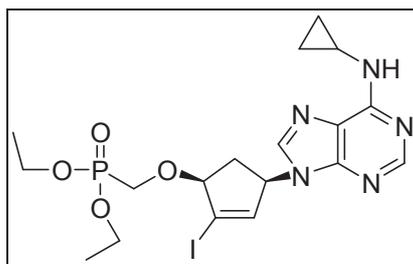
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)** :  $\delta$  8.39 (s, 1H, H2), 7.77 (s, 1H, H8), 6.24 (br s, 1H, NH), 6.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H3'), 5.20-5.16 (m, 1H, H4'), 4.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H1'), 3.16-2.99 (m, 2H, CH + H5'a), 2.43 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, H5'b), 1.00-0.90 (m, 2H,  $CH_2$ ), 0.70-0.62 (m, 2H,  $CH_2$ ).

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)** :  $\delta$  155.9 (Cq), 152.1 (C2), 139.6 (C8), 137.1 (C3'), 128.2 (Cq), 121.1 (Cq), 110.1 (C2'), 81.3 (C1'), 60.6 (C4'), 38.5 (C5'), 23.7 (CH), 7.36 ( $2 \times CH_2$ ).

**UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 272.0$  nm ( $\epsilon_{max} = 19000$ ).

**MS** ESI>0  $m/z$  484.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for  $C_{13}H_{15}IN_5O$ : 384.0321 ; found : 384.0319.



**(±)-diethyl(4-(6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyloxy)methyl Phosphonate. (±)-189**

To a solution of **(±)-188** (248 mg, 0.65 mmol) in THF (10 mL) at 0°C was added dropwise lithium butoxyde (1.18 mL, 2.59 mmol, 4 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5 hour before addition of **184** (1.11 g, 345 mmol, 5.33 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days until the reaction was finished. A few drops of acetic acid were added and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 99/1 to 90/10) gave **(±)-189** (262 mg, 0.49 mmol, 76%) as an oil.

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) 0.20.

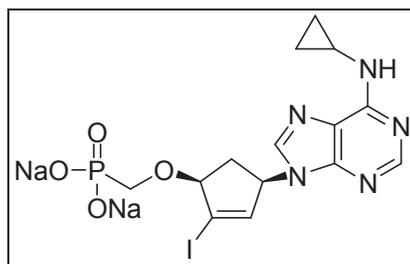
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 8.45 (s, 1H, H2), 7.86 (s, 1H, H8), 6.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H3'), 6.14 (br s, 1H, NH), 5.54 (dt, *J* = 3.2, 8.2 Hz, 1H, H4'), 4.60 (dd, *J* = 3.2, 7.0 Hz, 1H, H1'), 4.27-4.09 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4.05-3.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.09-2.94 (m, 2H, CH + H5'a), 2.11 (dt, *J* = 3.5, 14.6 Hz, 1H, H5'b), 1.38-1.29 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 0.97-0.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.68-0.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 155.6 (Cq), 153.0 (C2), 148.4 (Cq), 140.8 (C3'), 138.0 (C8), 119.5 (Cq), 102.4 (C2'), 89.1 (d, *J* = 8.2 Hz, C1'), 63.9 (d, *J* = 165.0 Hz, OCH<sub>2</sub>P), 62.5 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 × CH<sub>2</sub>), 57.1 (C4'), 38.0 (C5'), 25.5 (CH), 16.4 (d, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 16.3 (d, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.1 (2×CH<sub>2</sub>).

**<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz)** : 20.08 ppm

**MS ESI**>0 *m/z* 534.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P : 534.0767 ; found : 534.0764.



**(±)-sodium (4-(6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl)-2-iodocyclopent-2-enyloxy)methyl-phosphonate. (±)-190**

To a solution of **(±)-189** (171 mg, 0.32 mmol) in DMF (4.4 mL) at 0°C was added dropwise TMSBr (415 µL, 3.2 mmol, 10 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours before addition of TEAB (until pH = 7). Solvents were evaporated to dryness. Purification by reversed phase chromatography (H<sub>2</sub>O/MeOH 100/0 to 0/100) followed by Dowex chromatography (Na<sup>+</sup>) gave **(±)-190** (115 mg, 0.22 mmol, 69%) as a white solid.

**Rf** : (*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 7/2/1) 0.42.

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 200 MHz)** : δ 7.96 (s, 1H, H2), 7.92 (s, 1H, H8), 6.39 (br s, 1H, H3'), 5.17 (br s, 1H, H4'), 4.59 (br s, 1H, H1'), 3.62 (d, *J* = 9.2 Hz, P-CH<sub>2</sub>-O), 3.04-2.91 (m, 1H, H5'a), 2.61 (br s, 1H, CH), 1.99-1.92 (m, 1H, H5'b), 0.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

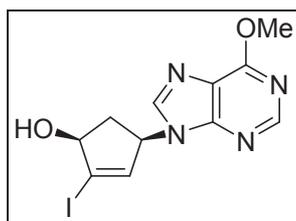
**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)** : δ 155.0 (Cq), 151.9 (C2), 147.0 (Cq), 139.9 (C3'), 139.5 (C8), 118.4 (Cq), 103.8 (C2'), 88.27 (d, *J* = 12 Hz, C1'), 66.40 (d, *J* = 153 Hz, O-CH<sub>2</sub>-P), 58.1 (C4'), 37.2 (C5'), 23.1 (CH), 6.53 (2×CH<sub>2</sub>).

**<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 81 MHz)** : δ 14.19 ppm

**UV (EtOH)** λ<sub>max</sub> = 271.0 nm (ε<sub>max</sub> = 17556)

**MS** ESI>0 *m/z* 478.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P : 478.0141 ; found: 478.0149.



**(±)-2-iodo-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enol. (±)-191**

To a solution of **(±)-179** (182 mg, 0.39 mmol) in MeOH (5.6 mL) was added  $K_2CO_3$  (135 mg, 0.97 mmol, 2.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum ether / Ethyl acetate 3/7 to 25/75) gave **(±)-191** (107 mg, 0.29 mmol, 75%) as a white foam.

**Rf** : (Ethyl Acetate) 0.30.

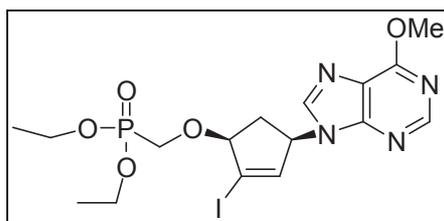
**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** :  $\delta$  8.52 (s, 1H, H2), 8.11 (s, 1H, H8), 6.20 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H3'), 5.30 (dt,  $J = 2.1, 9.3$  Hz, 1H, H4'), 4.72 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H1'), 4.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (ddd,  $J = 6.9, 9.0, 16.2$  Hz, 1H, H5'a), 2.43 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, H5'b).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** :  $\delta$  160.2 (Cq), 150.4 (C2), 149.3 (Cq), 141.0 (C8), 136.2 (C3'), 121.5 (Cq), 109.0 (C2'), 80.1 (C1'), 59.5 (C4'), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (C5').

**UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 249.0$  nm ( $\epsilon_{max} = 10600$ )

**MS** ESI>0  $m/z$  359.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : 359.0005 ; found: 359.0002.



**(±)-diethyl (2-iodo-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate. (±)-192**

To a solution of **(±)-191** (463 mg, 1.29 mmol) in THF (20 mL) at 0°C was added dropwise lithium butoxyde (1.76 mL, 3.88 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min before addition of **184** (1.665 g, 5.17 mmol, 4 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 days until the reaction was finished. A few drops of acetic acid were added and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH) gave **(±)-192** (440 mg, 0.87 mmol, 67%) as an oil.

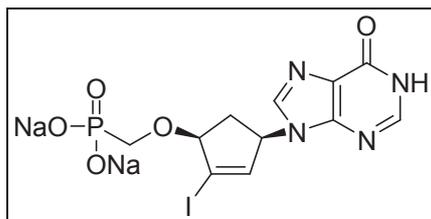
**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 95/5) 0.22.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.58 (s, 1H, H2), 8.31 (s, 1H, H8), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H3'), 5.63 (dt, *J* = 3.0, 8.4 Hz, 1H, H4'), 4.64 (dd, *J* = 3.0, 7.2 Hz, 1H, H1'), 4.24-4.16 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06-3.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10-3.00 (m, 1H, H5'a), 2.26 (dt, *J* = 3.2, 14.5 Hz, 1H, H5'b), 1.39-1.31 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 161.0 (Cq), 152.1 (C2), 151.4 (Cq), 140.7 (C8), 140.4 (C3'), 121.3 (Cq), 102.8 (C2'), 89.2 (d, *J* = 11.25 Hz, C4'), 64.3 (d, *J* = 165.3 Hz, OCH<sub>2</sub>P), 62.7 (d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 62.6 (d, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 57.6 (C1'), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 38.1 (C5'), 16.5 (d, *J* = 2.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 16.5 (d, *J* = 2.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**MS** ESI>0 *m/z* 509.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P : 509.0451 ; found: 509.0445.



**(±)-sodium (2-iodo-4-(6-oxo-1,6-dihydropurin-9-yl)cyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate. (±)-193**

To a solution of **(±)-192** (156 mg, 0.31 mmol) in DMF (4.2 mL) at 0°C was added dropwise TMSBr (495 μL, 4.65 mmol, 15 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours before addition of TEAB (until pH = 7). Solvents were evaporated to dryness. Purification by reversed phase chromatography (H<sub>2</sub>O/MeOH 100/0 to 0/100) followed by Dowex chromatography (Na<sup>+</sup>) gave **(±)-193** (107 mg, 0.22 mmol, 72%) as a white solid.

**Rf** : (iPrOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 5/1/1) 0.27.

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)** : δ 8.13 (m, 2H, H2, H8), 6.56 (s, 1H, H3'), 5.42 (br s, 1H, H4'), 4.70 (br s, 1H, H1'), 3.54 (dd, *J* = 14.0, 23.0 Hz, 2H, P-CH<sub>2</sub>-O), 3.13-3.06 (m, 1H, H5'a), 2.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H5'b).

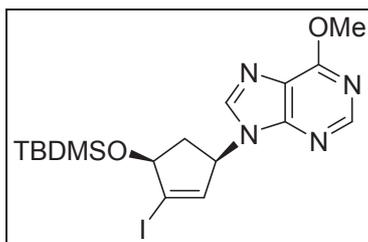
**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)** : δ 158.4 (Cq), 148.1 (Cq), 145.6 (C2), 140.2 (C3'), 140.0 (C8), 123.2 (Cq), 103.7 (C2'), 88.4 (d, *J* = 12.0 Hz, C1'), 66.2 (d, *J* = 154.0 Hz, P-CH<sub>2</sub>-O), 58.8 (C4'), 37.0 (C5').

**<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 81 MHz)** : δ 14.35 ppm

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 250.0 nm (ε<sub>max</sub> = 8500)

**MS** ESI>0 *m/z* 439.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P : 438.9668 ; found: 438.9673.



**(±)-9-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-iodocyclopent-2-enyl)-6-methoxy-9H-purine. (±)-194**

To a solution of **(±)-191** (2.511 g, 7.0 mmol) and imidazole (1.431 g, 21 mmol, 3 eq) in DMF (10 mL) at 0°C was added portion wise *tert*-butyldimethylchlorosilane (4.224 g, 28 mmol, 4eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours and then at 55°C for 4 hours. Solvents were evaporated to dryness and the crude was purified by chromatography on silica gel (eluant : Petroleum ether / Ethyl acetate 7/3) to give **(±)-194** (2.985 g, 6.3 mmol, 87%) as a white foam.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 7/3) 0.20.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.55 (s, 1H, H2), 8.16 (s, 1H, H8), 6.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2'), 5.61 (dt, *J* = 3.2, 8.1 Hz, 1H, H1'), 4.77 (dd, *J* = 3.2, 6.9 Hz, 1H, H4'), 4.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.03 (ddd, *J* = 6.9, 8.1, 15.3 Hz, 1H, H5'a), 1.98 (dt, *J* = 3.4, 14.1 Hz, 1H, H5'b), 0.93 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>), 0.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

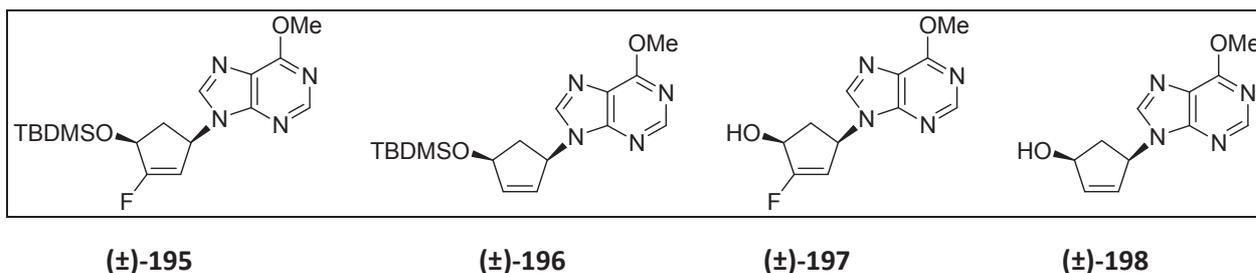
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 160.9 (Cq), 151.9 (C2), 151.3 (Cq), 140.8 (C8), 138.3 (C2'), 121.2 (Cq), 108.7 (C3'), 80.5 (C4'), 57.6 (C1'), 54.1 (OCH<sub>3</sub>), 41.9 (C5'), 25.7 (3×CH<sub>3</sub>), 18.0 (Cq), -4.4 (CH<sub>3</sub>), -4.5 (CH<sub>3</sub>).

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 249.0 nm (ε<sub>max</sub> = 14500)

**MS** ESI>0 *m/z* 473.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si : 473.0870 ; found : 473.0866.

**Elemental Analysis**: Calculated : C, 43.22; H, 5.33; N, 11.86.  
Found : C, 42.96; H, 5.11; N, 11.85.



**(±)-2-fluoro-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enol . (±)-197**

To a solution of **(±)-194** (2.811 g, 5.95 mmol) and *N*-fluorobenzenesulfonimide (3.001 g, 9.52 mmol, 1.6 eq) in THF (60 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  was added dropwise *n*-BuLi (9.52 mL, 23.8 mmol, 4 eq). The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 45 min before addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and phases were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  25 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$  before evaporation of solvents. Purification of the crude by column chromatography (Petroleum ether / Ethyl acetate 6/4) gave a mixture of the fluorated and hydrogen compounds **(±)-195** and **(±)-196** (ratio 0.6/1). This mixture was diluted in THF (61 mL) and TBAF (4.4 mL, 4.43 mmol, 1.2 eq) was added dropwise at  $0^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 1h and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl acetate / Methanol 100/0 to 90/10) gave **(±)-197** (311 mg, 1.24 mmol, 21%) as a white foam and **(±)-198** (450 mg, 1.94 mmol, 33%).

**Rf** : (Ethyl Acetate/MeOH 100/5) 0.30.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)** :  $\delta$  8.48 (s, 1H, H2), 7.97 (s, 1H, H8), 5.37-5.29 (m, 1H, H4'), 5.24 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H3'), 4.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H1'), 4.17 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17-3.06 (m, 1H, H5'a), 2.29 (dd, 1H,  $J = 1.8, 15.6$  Hz, 1H, H5'b).

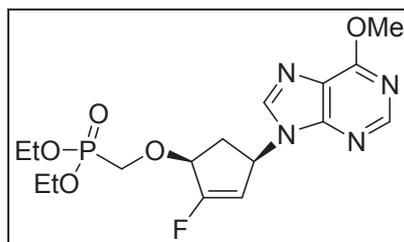
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**  $\delta$  167.3 (d,  $J = 285.0$  Hz, C2'), 161.3 (Cq), 151.2 (C2), 150.4 (Cq), 142.0 (C8), 122.9 (Cq), 104.1 (d,  $J = 12.5$  Hz, C3'), 70.0 (d,  $J = 22.1$  Hz, C1'), 54.9 (d,  $J = 11.6$  Hz, C4'), 54.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.8 (d,  $J = 5.7$  Hz, C5').

**$^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282.4 MHz)** : -122.57 (t,  $J = 4.2$  Hz).

**UV** (EtOH)  $\lambda_{\text{max}} = 250.0$  nm ( $\epsilon_{\text{max}} = 10300$ ).

**MS** ESI<0  $m/z$  249.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HRMS** calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_2$  : 251.0944 ; found: 4251.0944.



**(±)-diethyl (2-fluoro-4-(6-methoxy-9H-purin-9-yl)cyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate. (±)-199**

To a solution of **(±)-197** (300 mg, 1.19 mmol) in THF (19 mL) at 0°C was added dropwise lithium butoxyde (2.18 mL, 4.79 mmol, 4 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour before addition of **184** (2.06g, 6.39 mmol, 5.33 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 days until the reaction was finished. A few drops of acetic acid were added and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl acetate/MeOH 96/4 to 90/10) gave **(±)-199** (422 mg, 1.05 mmol, 88%) as an oil.

**R<sub>f</sub>** : (Ethyl acetate/MeOH 95/5) 0.21.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 8.52 (s, 1H, H2), 8.14 (s, 1H, H8), 5.64 (ddd, *J* = 2.7, 5.4, 10.8 Hz, 1H, H4'), 5.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3'), 4.60 (dd, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 1H, H1'), 4.22-4.10 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4.03-3.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.11-2.98 (m, 1H, H5'a), 2.07 (ddd, *J* = 2.1, 4.6, 15.1 Hz, 1H, H5'b), 1.36-1.29 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

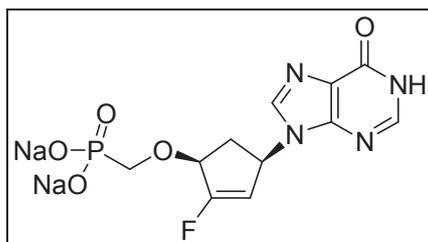
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 165.0 (d, *J* = 285.0 Hz, C2'), 161.0 (Cq), 152.0 (C2), 151.4 (Cq), 140.6 (C8), 121.5 (Cq), 107.2 (d, *J* = 11.7 Hz, C3'), 78.9 (dd, 1H, *J* = 11.2, 20.5 Hz, C1'), 64.1 (d, *J* = 166.0 Hz, OCH<sub>2</sub>P), 62.6 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 × CH<sub>2</sub>), 54.2 (OCH<sub>3</sub>), 51.3 (d, *J* = 10.9 Hz, C4'), 37.2 (d, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 16.4 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 81 MHz)** : δ 20.00 ppm

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -119.59 (t, *J* = 2.68 Hz).

**MS ESI**>0 *m/z* 401.2 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> P: 401.1390 ; found : 401.1388.



**(±)-sodium(2-fluoro-4-(6-oxo-1,6-dihydropurin-9-yl)cyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate.**

**(±)-200**

To a solution of (±)-199 (350 mg, 0.87 mmol) in DMF (12 mL) at 0°C was added dropwise TMSBr (2.26 mL, 17.48 mmol, 20 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 hours before addition of TEAB (until pH = 7). Solvents were evaporated to dryness. Purification by reversed phase chromatography (H<sub>2</sub>O/ACN 85/15) followed by Dowex chromatography (Na<sup>+</sup>) gave (±)-200 (228 mg, 0.61 mmol, 70%) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** : (*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 7/2/1) 0.23.

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)** : δ 8.20 (s, 1H, H2), 8.13 (s, 1H, H8), 5.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3'), 5.47 (ddd, *J* = 2.7, 5.9, 11.1 Hz, 1H, H4'), 4.70 (dd, *J* = 3.0, 7.6 Hz, 1H, H1'), 3.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>P), 3.15-3.05 (m, 1H, H5'a), 2.06 (ddd, *J* = 3.0, 5.4, 14.7 Hz, 1H, H5'b).

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz)** : δ 164.5 (d, *J* = 285.0 Hz, C2'), 158.4 (Cq), 148.2 (Cq), 145.5 (C2), 140.4 (C8), 123.3 (Cq), 106.6 (d, *J* = 12.7 Hz, C3'), 78.4 (dd, *J* = 12.3, 20.3 Hz, C1'), 65.9 (d, *J* = 153.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>P), 52.4 (d, *J* = 11.4 Hz, C4'), 36.0 (d, *J* = 5.3 Hz, C5').

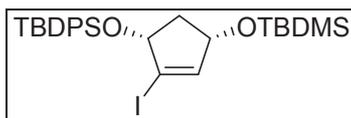
**<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 81 MHz)** : δ 14.82 ppm

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -121.84 (d, *J* = 5.4 Hz).

**UV (EtOH)** λ<sub>max</sub> = 250 nm (ε<sub>max</sub> = 8500).

**MS ESI**>0 *m/z* 331.0 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P : 331.0608 ; found: 331.0617.



**(±)-tert-butyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-iodocyclopent-2-enyloxydiphenylsilane. (±)-205**

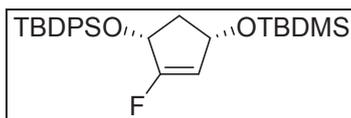
To a solution of **(±)-174** (4.013g, 11.79 mmol) and imidazole (2.408 g, 35.4 mmol, 3 eq) in DMF (43 mL) at 0°C was added dropwise *tert*-butyldiphenylchlorosilane (4.52 mL, 17.7 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48h and poured into a solution of saturated NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) at 0°C. Phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 50 mL). Organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated to dryness. Purification by chromatography on silica gel (Petroleum Ether/Ethyl acetate 99/1) gave **(±)-205** (6.745 g, 11.6 mmol, 98%) as a colorless oil.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 8/2) 0.74.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.81-7.78 (m, 2H, ArH), 7.73-7.70 (m, 2H, ArH), 7.47-7.35 (m, 6H, ArH), 6.21 (t, *J* = 1.7Hz, 1H, H3'), 4.54-4.46 (m, 1H, H1), 4.42-4.36 (m, 1H, H4), 2.19 (dt, *J* = 6.9, 12.9 Hz, 1H, H5a), 1.69-1.60 (m, 1H, H5b), 1.13 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), -0.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -0.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 144.1 (C3), 136.4 (2×CAr), 136.1 (2×CAr), 134.0 (Cq), 133.1 (Cq), 129.7 (CAr), 129.6 (CAr), 127.5 (4×CAr), 105.7 (C2), 79.0 (C1), 75.4 (C4), 44.2 (C5), 27.0 (3×CH<sub>3</sub>), 25.8 (3×CH<sub>3</sub>), 19.3 (Cq), 18.0 (Cq), -4.6 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).

**MS** Cl>0 *m/z* 579.2 [M+H]<sup>+</sup>



**(±)-tert-butyl(4-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)diphenylsilane. (±)-206**

To a solution of **(±)-205** (5.049 g, 8.72 mmol) and NFSI (4.401 g, 13.9 mmol, 1.6 eq) in THF (87 mL) at -78°C was added dropwise a 2.5M solution of *n*-BuLi (14 mL, 4eq). The reaction mixture was stirred at -78°C for 2 hours and was then quenched by addition of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (90 mL). Phases were separated and the aqueous layer was extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 90 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum Ether/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9/1 to 85/15) gave **(±)-206** (2.122 g, 4.50 mmol, 51%) as a colorless oil.

**Rf** : (Petroleum Ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7/3) 0.53.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.74-7.69 (m, 4H, ArH), 7.48-7.37 (m, 6H, ArH), 5.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H3), 4.54-4.42 (m, 2H, H1+H4), 2.52-2.40 (m, 1H, H5a), 1.80-1.71 (m, 1H, H5b), 1.10 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

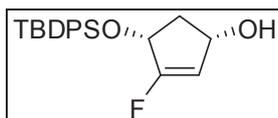
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 163.4 (d, *J* = 285.3 Hz, C2), 135.9 (CAr), 135.88 (CAr), 135.85 (CAr), 133.9 (Cq), 133.3 (Cq), 129.69 (CAr), 129.67 (2×CAr), 127.59 (2×CAr), 127.56 (2×CAr), 109.0 (d, *J* = 6.8 Hz, H3), 70.5 (d, *J* = 20.3 Hz, C1), 68.5 (d, *J* = 11.8 Hz, C4), 43.6 (d, *J* = 4.9 Hz, C5), 26.7 (s, 3×CH<sub>3</sub>), 25.8 (s, 3×CH<sub>3</sub>), 19.2 (Cq), 18.1 (Cq), -4.59 (CH<sub>3</sub>), -4.52 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -126.51 (d, *J* = 6.7 Hz).

**MS** ESI>0 *m/z* 471.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>FO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> : 471.2551 ; found : 471.2563.

**Elemental Analysis**: Calculated: C, 68.89 ; H, 8.35; Found : C, 68.86; H, 8.44.



**(±)-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-3-fluorocyclopent-2-enol. (±)-208**

To a solution of **(±)-206** (2.856 g, 6.06 mmol) in methanol (80 mL) at 0°C was added *para*-toluenesulfonic acid (231 mg, 1.2 mmol, 0.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and solvents were evaporated to dryness. The residue was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) and brine (100 mL). The aqueous layers were combined and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL). The organic were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum Ether / Ethyl Acetate 9/1 to 8/2) gave **(±)-208** (1.963 g, 5.51 mmol, 91%) as a colorless oil.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 8/2) 0.29.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.72-7.68 (m, 4H, ArH), 7.48-7.36 (m, 6H, ArH), 5.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2), 4.55-4.50 (m, 1H, H4), 4.44 (ddd, *J* = 3.3, 6.9, 10.2 Hz, 1H, H1), 2.56-2.47 (m, 1H, H5a), 1.75-1.65(m, 1H, H5b), 1.09 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>).

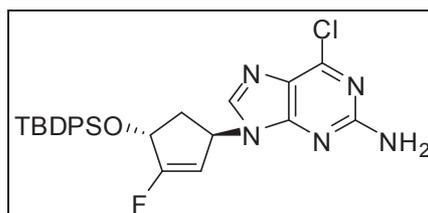
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 164.6 (d, *J* = 286.9 Hz, C3), 135.84 (CAr), 135.80 (CAr), 135.80 (2×CAr), 133.6 (Cq), 133.1 (Cq), 129.8 (CAr), 129.7 (CAr), 127.69 (2×CAr), 127.63 (2×CAr), 108.9 (d, *J* = 7.2 Hz, C2), 70.7 (d, 7H, *J* = 20.7 Hz, C4), 68.9 (d, *J* = 10.8 Hz, C1), 43.2 (d, *J* = 5.0 Hz, C5), 26.7 (3×CH<sub>3</sub>), 19.1 (Cq).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -124.76 (dt, *J* = 1.7, 7.0 Hz).

**MS** Cl<sup>-</sup> *m/z* 355.1 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FO<sub>2</sub>Si : 355.1530 ; found : 355.1549.

**Elemental Analysis:** Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>2</sub>Si . 0.88 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 60.94 ; H, 6.25.  
Found : C, 60.94; H, 5.82.



**(±)-9-(4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-3-fluorocyclopent-2-enyl)-6-chloro-9H-purin-2-amine . (±)-210**

To a solution of triphenylphosphine (856 mg, 3.26 mmol, 2.2 eq) and 2-amino-6-chloropurine (553 mg, 3.26 mmol, 2.2 eq) in THF (24 mL) at 0°C was added dropwise DIAD (641 μL, 3.26 mmol, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred at rt for 1 hour and was then canulated into a solution of **(±)-208** (529 mg, 1.48 mmol) in THF (11 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 3.5 hours before evaporation of solvents to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum ether / Ethyl acetate 7/3) gave **(±)-210** (396 mg, 0.78 mmol, 52%) as a white foam.

**R<sub>f</sub>** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 7/3) 0.18.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.7467.64 (m, 4H, ArH), 7.63 (s, 1H, H8), 7.50-7.34 (m, 6H, ArH), 5.58-5.50 (m, 1H, H1'), 5.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H2'), 5.15-5.08 (s, 3H, H4'+NH<sub>2</sub>), 2.54 (ddd, *J* = 4.0, 8.1, 14.1 Hz, 1H, H5'a), 2.20-2.10 (m, 1H, H5'b), 1.08 (m, 9H, 3×CH<sub>3</sub>).

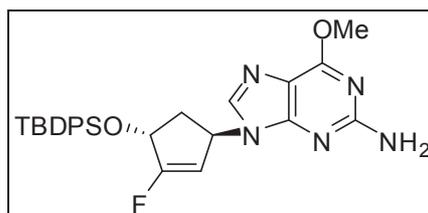
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 166.6 (d, *J* = 290.9 Hz, C3'), 158.7 (Cq), 153.0 (Cq), 151.2 (Cq), 140.2 (C8), 135.7 (2×CAr), 135.6(2×CAr), 133.2(Cq), 132.7(Cq), 129.9 (CAr), 129.9 (CAr), 127.7 (2×CAr), 127.7 (2×CAr), 125.5 (Cq), 104.1 (d, *J* = 12.7 Hz, C2'), 71.9 (d, *J* = 20.2 Hz, C4'), 53.5 (d, *J* = 12.0 Hz, C1'), 40.1 (d, *J* = 4.9 Hz, C5'), 26.7 (3×CH<sub>3</sub>), 19.1 (Cq).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -119.19 (s)

**UV** (MeOH) λ<sub>max</sub> = 311.0 nm (ε<sub>max</sub> = 6200).

**MS** ESI>0 *m/z* 508.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>5</sub>OSi : 508.1736 ; found : 508.1731.



**(±)-9-(4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-3-fluorocyclopent-2-enyl)-6-methoxy-9H-purin-2-amine.**

**(±)-211**

To a solution of **(±)-210** (6.807 g, 13.3 mmol) in MeOH (191 mL) was added  $K_2CO_3$  (6.481 g, 46.9 mmol, 3.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 hours before filtration of salts and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Petroleum ether / Ethyl acetate 5/5) gave **(±)-211** (2.349 g, 4.66 mmol, 35%) as a white foam and the free alcohol **(±)-212** (1.662 g, 6.26 mmol, 46%) as a white solid.

**Rf** : (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 5/5) 0.24.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** :  $\delta$  7.72-7.64 (m, 4H, ArH), 7.48-7.34 (m, 7H, ArH+H8), 5.58-5.51 (m, 1H, H1'), 5.33 (dd,  $J = 0.9, 2.4$  Hz, 1H, H2'), 5.12-5.06 (m, 1H, H4'), 4.85 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.53 (ddd,  $J = 3.9, 8.1, 14.4$  Hz, 1H, H5'a), 2.18-2.08 (m, 1H, H5'b), 1.10 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>).

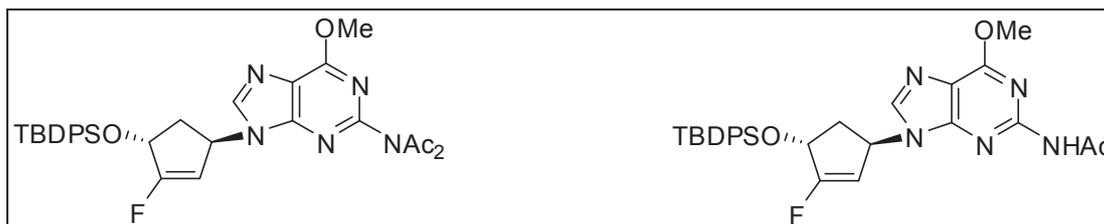
**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$  166.2 (d,  $J = 290.0$  Hz, C3'), 161.5 (Cq), 158.9 (Cq), 152.9 (Cq), 137.0 (C8), 135.7 (2×CAr), 135.6 (2×CAr), 133.3 (Cq), 132.8 (Cq), 129.9 (CAr), 129.9 (CAr), 127.7 (2×CAr), 127.6 (2×CAr), 115.8 (Cq), 104.6 (d,  $J = 12.5$  Hz, C2'), 72.0 (d,  $J = 20.2$  Hz, C4'), 53.8 (OCH<sub>3</sub>), 52.9 (d,  $J = 12.0$  Hz, C1'), 40.5 (d,  $J = 5.0$  Hz, C5'), 26.8 (3×CH<sub>3</sub>), 19.1 (Cq).

**$^{19}F$  (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -120.15 (d,  $J = 2.26$  Hz)

**UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 283.0$  nm ( $\epsilon_{max} = 7200$ ).

**MS** ESI>0  $m/z$  504.2 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si : 504.2231 ; found : 504.2236.



**(±)-N-acetyl-N-(9-(4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-3-fluorocyclopent-2-enyl)-6-methoxy-9H-purin-2-yl)acetamide. (±)-214**

**(±)-9-(4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-3-fluorocyclopent-2-enyl)-6-methoxy-9H-purin-2-yl)-acetamide. (±)-215**

To a solution of **(±)-211** (3.168 g, 6.29 mmol) and DMAP (77 mg, 0.63 mmol, 0.1 eq) in DMF (14.8 mL) and Pyridine (14.8 mL) was added acetic anhydride (14.77 mL, 157.3 mmol, 25 eq). The reaction mixture was stirred at 60°C for 10h and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethyl Acetate 8/2) gave **(±)-214** (2.840 g, 4.83 mmol, 77%) as a white foam and **(±)-215** (633 mg, 1.16 mmol, 18%) as a yellow oil.

Compound (±)-214 :

**R<sub>f</sub>** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethyl Acetate 5/5) 0.58.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.83 (s, 1H, H8), 7.71-7.63 (m, 4H, ArH), 7.49-7.33 (m, 6H, ArH), 5.76-5.66 (m, 1H, H1'), 5.39 (dd, *J* = 0.8, 2.5 Hz, 1H, H2'), 5.10-5.02 (m, 1H, H4'), 4.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (ddd, *J* = 3.6, 8.4, 14.4 Hz, 1H, H5'a), 2.30 (s, 6H, 2 × COCH<sub>3</sub>), 2.15-2.04 (m, 1H, H5'b), 1.11 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 172.1 (2 × Cq), 166.8 (d, *J* = 290 Hz, C3'), 162.0 (Cq), 152.4 (Cq), 152.3 (Cq), 141.2 (C8), 135.7 (2 × CAr), 135.6 (2 × CAr), 133.1 (Cq), 132.6 (Cq), 130.0 (CAr), 130.0 (CAr), 127.8 (2 × CAr), 127.7 (2 × CAr), 121.0 (Cq), 104.2 (d, *J* = 13.2 Hz, C2'), 71.7 (d, *J* = 20.3 Hz, C4'), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 53.8 (d, *J* = 12.0 Hz, C1'), 40.7 (d, *J* = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 26.7 (3 × CH<sub>3</sub>), 26.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 19.1 (Cq).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -118.66 (d, *J* = 2.54 Hz)

**UV** (EtOH) λ<sub>max</sub> = 256 nm (ε<sub>max</sub> = 11650), λ<sub>min</sub> = 234 nm (ε<sub>min</sub> = 6150), λ<sub>max</sub> = 203 nm (ε<sub>max</sub> = 51 100)

**MS** ESI>0 *m/z* 588.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for  $C_{31}H_{35}FN_5O_4Si$  : 588.2442 ; found : 588.2437.

**Compound ( $\pm$ )-215 :**

**Rf :** (Petroleum Ether/Ethyl Acetate 5/5) 0.37.

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz) :**  $\delta$  7.82 (br s, 1H, NH), 7.72-7.64 (m, 4H, ArH), 7.64 (s, 1H, H8), 7.50-7.35 (m, 6H, ArH), 5.66-5.68 (m, 1H, H1'), 5.38 (dd,  $J = 0.8, 2.4$  Hz, 1H, H2'), 5.08-5.01 (m, 1H, H4'), 4.10 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.60-2.49 (m, 4H, H5'a +  $COCH_3$ ), 2.19-2.09 (m, 1H, H5'b), 1.13 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ).

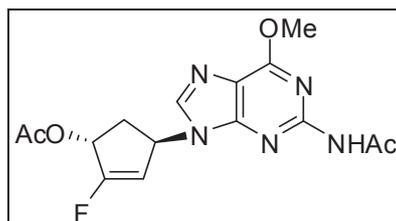
**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz) :**  $\delta$  171.2 (Cq), 166.4 (d,  $J = 290$  Hz, C3'), 161.2 (Cq), 152.2 (Cq), 151.9 (Cq), 139.3 (C8), 135.7 (CAr), 135.6 ( $2 \times$  CAr), 133.2 (Cq), 132.6 (Cq), 130.0 (CAr), 127.8 (CAr), 127.7 ( $2 \times$  CAr), 118.3 (Cq), 104.5 (d,  $J = 13.0$  Hz, C2'), 71.8 (d,  $J = 20.5$  Hz, C4'), 54.4 ( $OCH_3$ ), 53.7 (d,  $J = 12.0$  Hz, C1'), 40.4 (d,  $J = 5.1$  Hz,  $CH_2$ ), 26.7 ( $3 \times CH_3$ ), 25.0 ( $2 \times CH_3$ ), 19.1 (Cq).

**$^{19}F$  ( $CDCl_3$ , 282.4 MHz) :** -119.53 (d,  $J = 3.38$  Hz)

**UV (EtOH)**  $\lambda_{max} = 281$  nm ( $\epsilon_{max} = 10200$ ),  $\lambda_{min} = 280$  nm ( $\epsilon_{min} = 9500$ ),  $\lambda_{max} = 270$  nm ( $\epsilon_{max} = 15600$ ),  $\lambda_{min} = 237$  nm ( $\epsilon_{min} = 5600$ ).

**MS ESI**  $m/z$  546.3  $[M+H]^+$

**HRMS** calculated for  $C_{29}H_{33}FN_5O_3Si$  : 546.2337 ; found : 546.2325.



**(±)-4-(2-acetamido-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyl acetate. (±)-216**

To a solution of **(±)-214** (2.821 g, 4.79 mmol) in THF (80 mL) at 0°C was added dropwise a 1M solution of TBAF (5.76 mL, 5.76 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30 before evaporation of solvents. Purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/2 to 100/4) gave **216** (1.202 g, 3.44 mmol, 71%) as a white foam and **(±)-217** (427 mg, 1.39 mmol, 29%) as a yellow foam.

**Rf** : (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) 0.40.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** : δ 7.98 (br s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H8), 6.06-5.99 (m, 1H, H1'), 5.73-5.65 (m, 1H, H4'), 5.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H3'), 4.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.65-2.55 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + COCH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

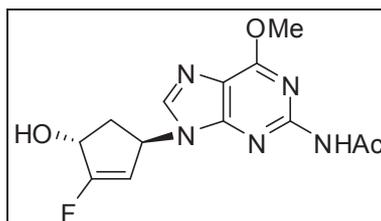
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** : δ 170.2 (Cq), 162.8 (d, *J* = 287 Hz, C2'), 161.3 (Cq), 152.3 (Cq), 152.1 (Cq), 139.2 (C8), 118.4 (Cq), 107.7 (d, *J* = 12.1 Hz, C3'), 72.4 (d, *J* = 21.2 Hz, C1'), 54.5 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (d, *J* = 11.0 Hz, C4'), 37.6 (d, *J* = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -120.62 (d, *J* = 4.52 Hz).

**UV (EtOH)** λ<sub>max</sub> = 281 nm (ε<sub>max</sub> = 9200), λ<sub>min</sub> = 280 nm (ε<sub>min</sub> = 8200), λ<sub>max</sub> = 270 nm (ε<sub>max</sub> = 14400), λ<sub>min</sub> = 235 nm (ε<sub>min</sub> = 3550).

**MS ESI>0 *m/z*** 350.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> : 350.1265 ; found : 350.1269.



**(±)-N-(9-(3-fluoro-4-hydroxycyclopent-2-enyl)-6-methoxy-9H-purin-2-yl)acetamide. (±)-217**

**From compound (±)-215 :**

To a solution of **(±)-215** (578 mg, 1.06 mmol) in THF (18 mL) at 0°C was added dropwise a 1M solution of TBAF (1.27 mL; 1.27 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h30 before evaporation of solvents. Purification by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) gave **(±)-217** (259 mg, 0.84 mmol, 79%) as a white foam.

**From compound (±)-216 :**

To a solution of **(±)-216** (1.191 g, 3.41 mmol) in methanol (50 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (518 mg, 3.75 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl Acetate/MeOH 100/3) gave **(±)-217** (716 mg, 2.33 mmol, 68%) as a white foam.

**Rf :** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) 0.20.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :** δ 8.05 (br s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H8), 5.72-5.64 (m, 1H, H1'), 5.40 (dd, *J* = 0.5, 2.5 Hz, H2'), 5.24 (m, 1H, H4'), 4.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, OH), 2.56 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + COCH<sub>3</sub>).

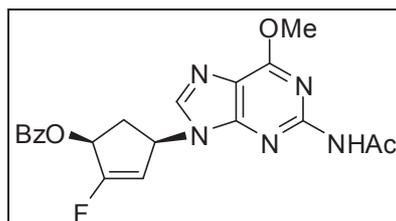
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :** δ 171.0 (Cq), 166.6 (d, *J* = 289.0 Hz, C3'), 161.3 (Cq), 152.3 (Cq), 151.9 (Cq), 139.5 (C8), 118.5 (Cq), 104.7 (d, *J* = 12.7 Hz, C2'), 70.5 (d, *J* = 21.6 Hz, C4'), 54.5 (OCH<sub>3</sub>), 54.1 (d, *J* = 12.0 Hz, C1'), 39.6 (d, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz) :** -122.18 (d, *J* = 3.67 Hz).

**UV (EtOH)** λ<sub>max</sub> = 281 nm (ε<sub>max</sub> = 10600), λ<sub>min</sub> = 280 nm (ε<sub>min</sub> = 9500), λ<sub>max</sub> = 270 nm (ε<sub>max</sub> = 16350), λ<sub>min</sub> = 235 nm (ε<sub>min</sub> = 4600).

**MS ESI>0 *m/z*** 308.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> : 308.1159 ; found : 308.1164.

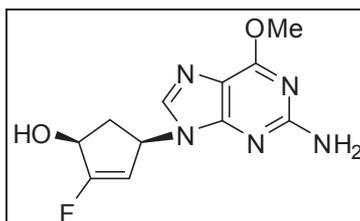


**(±)-4-(2-acetamido-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyl benzoate. (±)-218**

To a solution of triphenylphosphine (5.454 g, 20.79 mmol, 5eq) and benzoic acid (2.54 g, 20.79 mmol, 5eq) in THF (46 mL) was calculated a solution of **(±)-217** (1.278 g, 4.15 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was cooled down to 0°C and DIAD (4.09 mL, 20.79 mL, 5 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h and solvents were evaporated to dryness. Filtration on silica gel (Ethyl acetate 100%) gave 3.65 g of a crude containing mainly **(±)-218** which is used without further purification in the next step.

**Rf** : (Ethyl Acetate) 0.24.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 8.10 (s, 1H, H8), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.75-7.38 (m, 4H), 5.97 (dd, *J* = 2.5, 7.5 Hz, 1H, H4'), 5.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3'), 5.65-5.56 (m, 1H, H1'), 4.11 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (dt, 1H, *J* = 7.8, 15.6 Hz, 1H, H5'a), 2.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.17-2.05 (m, 1H, H5'b).



**(±)-4-(2-amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enol. (±)-219**

To the crude containing mainly **(±)-218** (3.65 g) in MeOH (69 mL) was added  $K_2CO_3$  (2.294 g, 16.6 mmol, 2eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h and at 60°C for 1h before evaporation of solvents. Purification by column chromatography (Ethyl acetate 100%) gave **(±)-219** (1.087 g, 4.09 mmol, 98% on 2 steps) as a white foam.

**Rf** : (Ethyl Acetate/ MeOH 95/5) 0.30.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** :  $\delta$  7.61 (s, 1H, H8), 5.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H3'), 5.15 (m, 1H, H4'), 5.01 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H1'), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.04 (m, 1H, H5'a), 2.25 (dd,  $J = 2.4, 15.6$  Hz, 1H, H5'b).

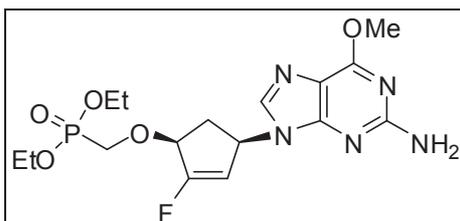
**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** :  $\delta$  167.1 (d,  $J = 290.0$  Hz, C2'), 161.9 (Cq), 158.4 (Cq), 152.0 (Cq), 139.2 (C8), 117.0 (Cq), 104.1 (d,  $J = 12.0$  Hz, C3'), 70.1 (d,  $J = 22.3$  Hz, C1'), 54.6 (d,  $J = 11.6$  Hz, C4'), 53.9 (OCH<sub>3</sub>), 37.7 (d,  $J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>).

**$^{19}F$  (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz)** : -123.54 (t,  $J = 4.09$  Hz).

**UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 282$  nm ( $\epsilon_{max} = 6500$ ),  $\lambda_{min} = 261$  nm ( $\epsilon_{min} = 3000$ ),  $\lambda_{max} = 250$  nm ( $\epsilon_{max} = 5820$ ).

**MS** ESI>0  $m/z$  266.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 266.1053 ; found: 266.1051.



**(±)-diethyl (4-(2-amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)methyl**

**Phosphonate. (±)-220**

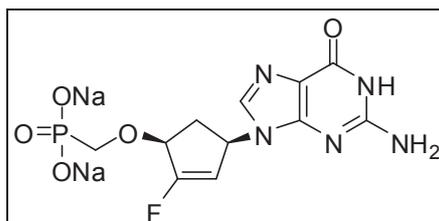
To a solution of **(±)-219** (1.030 g, 3.88 mmol) in THF (60.5 mL) at 0°C was added dropwise a 2.2 M solution of lithium *tert*-butoxide (5.30 mL, 11.65 mmol, 3eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h before addition of **184** (5.002 g, 15.53 mmol, 4eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 days until the reaction was finished. A few drops of acetic acid were added and solvents were evaporated to dryness. Purification by column chromatography (Ethyl Acetate/ MeOH) gave a crude containing **(±)-220** and hydroxymethylphosphonic acid (2.79 g, *ratio* 1 / 2.2) as an orange oil which is used in the next step without purification.

**Rf** : (Ethyl Acetate/MeOH 90/10) 0.20.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** : δ 7.78 (s, 1H, H8), 5.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H3'), 5.44-5.33 (m, 1H, H4'), 4.95 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.68-4.59 (m, 1H, H1'), 4.25-4.10 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01-3.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10-2.90 (m, 1H, H5'a), 2.20-2.05 (m, 1H, H5'b), 1.41-1.21 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>).

**MS** ESI>0 *m/z* 416.1 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P : 416.1499; found: 416.1505.



**(+/-)-sodium-(4-(2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)methyl phosphonate. (±)-221**

To the crude containing mainly (±)-**220** (1.879 g) in DMF (32.6 mL) at 0°C was added dropwise TMSBr (7.69 mL, 59.5 mmol, 25 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 hours before addition of TEAB (until pH = 7). Solvents were evaporated to dryness. Purification by reversed phase chromatography (H<sub>2</sub>O/ACN 85/15) followed by Dowex chromatography (Na<sup>+</sup>) gave (±)-**221** (632 mg, 1.65 mmol, 42% over 2 steps) as a white foam.

Rf : (*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 7/2/1) 010.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) : δ 7.90 (s, 1H, H8), 5.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H3'), 5.28-5.20 (m, 1H, H4'), 4.70 (dd, *J* = 3.3, 7.5 Hz, 1H, H1'), 3.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>P), 3.05 (dt, *J* = 8.0, 14.7 Hz, 1H, H5'a), 2.09-1.95 (m, 1H, H5'b).

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) : δ 164.4 (d, *J* = 284.4 Hz, C2'), 159.2 (Cq), 153.9 (Cq), 150.9 (Cq), 138.3 (C8), 116.0 (Cq), 106.6 (d, *J* = 12.5 Hz, C3'), 77.9 (dd, *J* = 11.4, 19.9 Hz, C1'), 67.2 (d, *J* = 149.5 Hz, OCH<sub>2</sub>P), 51.5 (d, *J* = 11.5 Hz, C4'), 36.0 (d, *J* = 5.3 Hz, C5').

<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 81 MHz) : δ 13.06 ppm

<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282.4 MHz) : -122.33 (d, *J* = 5.6 Hz).

UV (EtOH) λ<sub>max</sub> = 256 nm (ε<sub>max</sub> = 9300).

MS ESI>0 *m/z* 346.2 [M+H]<sup>+</sup>

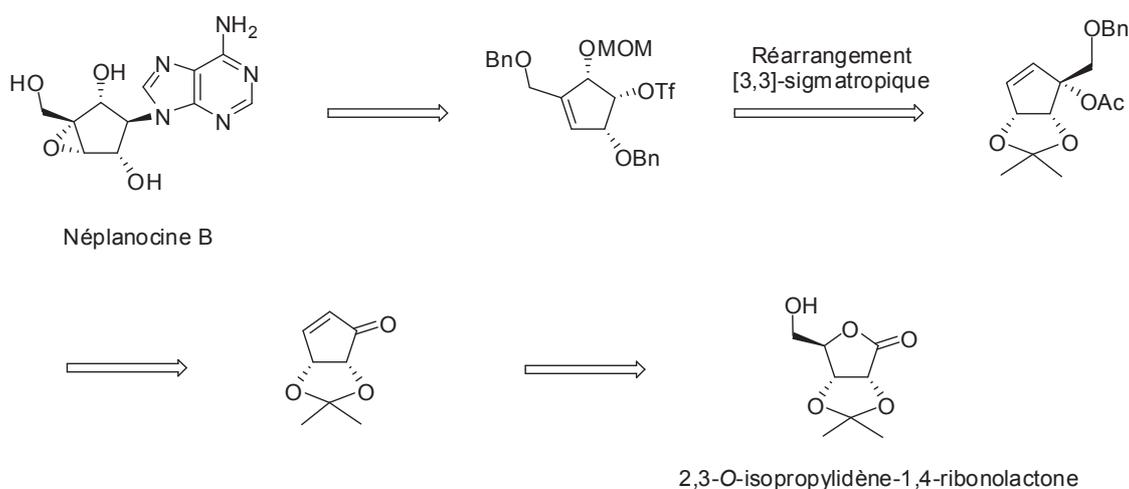
HRMS calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P : 346.0717 ; found: 346.0739.

# **CONCLUSION GENERALE**

Le travail présenté dans ce manuscrit a été axé sur la synthèse et l'étude de nucléosides carbocycliques dans l'espoir de découvrir de nouvelles drogues à visée antivirales.

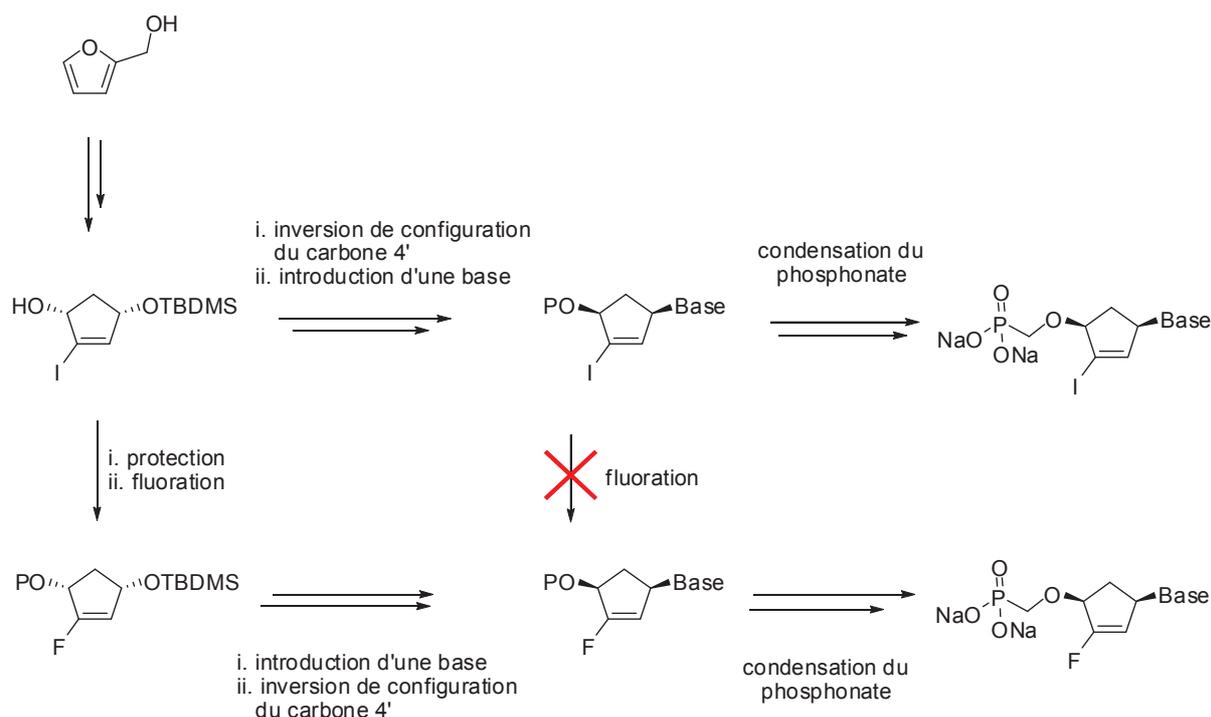
Le premier chapitre a été consacré à la famille des néplanocines qui représente une importante classe de nucléosides carbocycliques naturels. Après avoir expliqué le mode d'action de ces molécules sur la S-adénylhomocystéine hydrolase, les synthèses des néplanocines naturelles ainsi que celles de leurs énantiomères ont été détaillées. Une étude concernant leurs diverses activités antivirales ainsi que leurs toxicités a également été menée.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la néplanocine B. Après une étude des différentes voies de synthèse envisagées, nous reportons ici la première synthèse énantiosélective de ce carbonucléoside naturel. Celle-ci a été réalisée en seize étapes à partir de 2,3-O-isopropylidène-1,4-ribonolactone (Schéma 76).



**Schéma 76 : Rétrosynthèse de la néplanocine B.**

Le troisième chapitre de thèse est axé sur les synthèses des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates à partir de l'alcool furfuryle. Une première stratégie de synthèse des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides phosphonates a tout d'abord été mise au point (Schéma 77) mais aucun des composés synthétisés ne présente d'activité antivirale.



**Schéma 77 : Stratégies de synthèses des 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates.**

La synthèse des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates a tout d'abord été envisagée à partir des 3'-iodo-5'-norcarbonucléosides déjà obtenus mais ne s'est pas avérée concluante. Nous avons donc opté pour une nouvelle stratégie de synthèse dans laquelle la réaction de fluoration est réalisée sur un carbocycle et non sur un nucléoside (Schéma 77). Cette nouvelle stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse du 3'-fluoro-5'-norcarbonucléoside phosphonate ayant pour base la guanine. Cette nouvelle voie pourra également servir à la synthèse de nouveaux 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates ayant pour base d'autres purines.

Les tests d'activités antivirales des 3'-fluoro-5'-norcarbonucléosides phosphonates synthétisés sont actuellement en cours.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Rapport De L' O .M. S. [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_fr.pdf).
2. Rapport De L' O. M. S. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/index.html>.
3. De Clercq, E., The Design of Drugs for HIV and HCV. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, *6* (12), 1001-1018.
4. (a) De Clercq, E., Anti-HIV Drugs: 25 Compounds Approved within 25 Years after the Discovery of HIV. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, *33* (4), 307-320; (b) Mehellou, Y.; De Clercq, E., Twenty-Six Years of Anti-HIV Drug Discovery: Where Do We Stand and Where Do We Go? *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (2), 521-538.
5. De Clercq, E., Recent Highlights in the Development of New Antiviral Drugs. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8* (5), 552-560.
6. (a) Huryn; M., D., AIDS-Driven Nucleoside Chemistry. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745-1768; (b) Borthwick, A. D.; Biggadike, K., Synthesis of Chiral Carbocyclic Nucleosides. *Tetrahedron* **1992**, *48* (4), 571-623; (c) Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earl, R. A.; Guedj, R., Synthesis of Carbocyclic Nucleosides. *Tetrahedron* **1994**, *50* (36), 10611-10670; (d) Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L., Nucleoside Analogs as Chemotherapeutic-Agents - A Review. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **1992**, *11* (2-4), 903-945.
7. De Clercq, E.; Field, H. J., Antiviral Chemistry & Chemotherapy's Current Antiviral Agents Factfile (2nd Edition): Retroviruses and Hepadnaviruses. *Antiviral Chem. Chemother.* **2008**, *19* (2), 75-105.
8. (a) Field, H. J.; De Clercq, E., Antiviral Chemistry & Chemotherapy's Current Antiviral Agents Factfile (2nd Edition): DNA Viruses. *Antiviral Chem. Chemother.* **2008**, *19* (2), 51-62; (b) De Clercq, E.; Field, H. J., Antiviral Chemistry & Chemotherapy's Current Antiviral Agents Factfile (2nd Edition): RNA Viruses. *Antiviral Chem. Chemother.* **2008**, *19* (2), 63-74.
9. (a) Ray, A. S.; Yang, Z. J.; Shi, J. X.; Hobbs, A.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Anderson, K. S., Insights into the Molecular Mechanism of Inhibition and Drug Resistance for HIV-1 RT with Carbovir Triphosphate. *Biochemistry* **2002**, *41* (16), 5150-5162; (b) Koh, Y. H.; Shim, J. H.; Wu, J. Z.; Zhong, W. D.; Hong, Z.; Girardet, J. L., Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Adenosine 5'-Phosphonate Analogues as Chain Terminators against Hepatitis C Virus. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (8), 2867-2875.
10. Johansson, N. G.; Eriksson, S., Structure-Activity Relationships for Phosphorylation of Nucleoside Analogs to Monophosphates by Nucleoside Kinases. *Acta Biochim. Pol.* **1996**, *43* (1), 143-160.
11. De Clercq, E., Antiviral Drugs in Current Clinical Use. *J. Clin. Virol.* **2004**, *30* (2), 115-133.
12. Foster, R. H.; Faulds, D., Abacavir. *Drugs* **1998**, *55* (5), 729-736.
13. Crimmins, M. T., New Developments in the Enantioselective Synthesis of Cyclopentyl Carbocyclic Nucleosides. *Tetrahedron* **1998**, *54* (32), 9229-9272.

14. (a) Marquez, V. E.; Lim, M. I., Carbocyclic Nucleosides. *Med. Res. Rev.* **1986**, *6* (1), 1-40; (b) De Clercq, E., Antiviral Drug Discovery and Development: Where Chemistry Meets with Biomedicine. *Antiviral Res.* **2005**, *67* (2), 56-75.
15. Kishi, T.; Nishikawa, M.; Mizuno, K.; Muroi, M.; Kamiya, K.; Kusaka, T., Structure of Aristeromycin. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20* (5), 940-&.
16. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M., Studies on Neplanocin-A, New Anti-Tumor Antibiotic. 1. Producing Organism, Isolation and Characterization. *J. Antibiot.* **1981**, *34* (4), 359-366.
17. Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T., S-Adenosyl-L-Homocysteine Hydrolase as a Target for Antiviral Chemotherapy. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (5), 1521-1530.
18. Niitsu, N.; Yamamoto, Y.; Yamaguchi, Y.; Kanatani, Y.; Shuto, S.; Matsuda, A.; Umeda, M.; Honma, Y., Neplanocin A, a Potent Inhibitor of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase, Potentiates Granulocytic Differentiation of Acute Promyelocytic Leukemia Cells Induced by All-Trans Retinoic Acid. *Exp. Hematol.* **1997**, *25* (12), 1296-1303.
19. De Clercq, E., The Acyclic Nucleoside Phosphonates from Inception to Clinical Use: Historical Perspective. *Antiviral Res.* **2007**, *75* (1), 1-13.
20. De Clercq, E., Acyclic Nucleoside Phosphonates: Past, Present and Future - Bridging Chemistry to HIV, HBV, HCV, HPV, Adeno-, Herpes-, and Poxvirus Infections: The Phosphonate Bridge. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73* (7), 911-922.
21. De Clercq, E.; Holy, A., Acyclic Nucleoside Phosphonates: A Key Class of Antiviral Drugs. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2005**, *4* (11), 928-940.
22. (a) Shi, J. 2'-Fluoronucleoside Phosphonates as Antiviral Agents. PCT Int. Appl. (**2008**), WO 2008143846 A1 20081127; (b) Booramra, C. G.; Parrish, J. P.; Sperandio, D.; Gao, Y.; Petrakovsky, O. V.; Lee, S. K.; Markevitch, D. Y.; Vela, J. E.; Laflamme, G.; Chen, J. M.; Ray, A. S.; Barron, A. C.; Sparacino, M. L.; Desai, M. C.; Kim, C. U.; Cihlar, T.; Mackman, R. L., Design, Synthesis, and Anti-HIV Activity of 4'-Modified Carbocyclic Nucleoside Phosphonate Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (4), 1739-1746; (c) De Clercq, E., Highlights in the Discovery of Antiviral Drugs: A Personal Retrospective. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (4), 1438-1450; (d) Hecker, S. J.; Erion, M. D., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (8), 2328-2345.
23. (a) Mackman, R. L.; Ray, A. S.; Hui, H. C.; Zhang, L. J.; Birkus, G.; Booramra, C. G.; Desai, M. C.; Douglas, J. L.; Gao, Y.; Grant, D.; Laflamme, G.; Lin, K. Y.; Markevitch, D. Y.; Mishra, R.; McDermott, M.; Pakdaman, R.; Petrakovsky, O. V.; Vela, J. E.; Cihlar, T., Discovery of GS-9131: Design, Synthesis and Optimization of Amidate Prodrugs of the Novel Nucleoside Phosphonate HIV Reverse Transcriptase (RT) Inhibitor GS-9148. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (10), 3606-3617; (b) Ray, A. S.; Vela, J. E.; Booramra, C. G.; Zhang, L.; Hui, H.; Callebaut, C.; Stray, K.; Lin, K. Y.; Gao, Y.; Mackman, R. L.; Cihlar, T., Intracellular Metabolism of the Nucleotide Prodrug GS-9131, a Potent Anti-Human Immunodeficiency Virus Agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52* (2), 648-654.

24. Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M., Structures of Neplanocins, New Antitumor Antibiotics. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1980**, (8), s65-7.
25. (a) Declercq, E., Antiviral and Antimetabolic Activities of Neplanocins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 28 (1), 84-89; (b) Declercq, E.; Bernaerts, R.; Bergstrom, D. E.; Robins, M. J.; Montgomery, J. A.; Holy, A., Antirhinovirus Activity of Purine Nucleoside Analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 29 (3), 482-487; (c) Isono, K., Nucleoside Antibiotics - Structure, Biological-Activity, and Biosynthesis. *J. Antibiot.* **1988**, 41 (12), 1711-1739.
26. Ueland, P. M., Pharmacological and Biochemical Aspects of S-Adenosylhomocysteine and S-Adenosylhomocysteine Hydrolase. *Pharmacol. Rev.* **1982**, 34 (3), 223-285.
27. Zhang, H. W.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K., Synthesis of Neplanocin F Analogues as Potential Antiviral Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14 (24), 8314-8322.
28. De Clercq, E., John Montgomery's Legacy: Carbocyclic Adenosine Analogues as SAH Hydrolase Inhibitors with Broad-Spectrum Antiviral Activity. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, 24 (10-12), 1395-1415.
29. (a) De Clercq, E., Carbocyclic Adenosine Analogues as S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Inhibitors and Antiviral Agents: Recent Advances. *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, 17 (1-3), 625-634; (b) Declercq, E., S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Inhibitors as Broad-Spectrum Antiviral Agents. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36 (16), 2567-2575.
30. Chiang, P. K.; Gordon, R. K.; Tal, J.; Zeng, G. C.; Doctor, B. P.; Pardhasaradhi, K.; McCann, P. P., S-Adenosylmethionine and Methylation. *Faseb J.* **1996**, 10 (4), 471-480.
31. Oxenrider, K. A.; Bu, G.; Sitz, T. O., Adenosine-Analogs Inhibit the Guanine-7-Methylation of Messenger-RNA Cap Structures. *FEBS Lett.* **1993**, 316 (3), 273-277.
32. Yin, D.; Yang, X.; Borchardt, R. T.; Yuan, C. S., Mechanism-Based S-Adenosyl-L-Homocysteine Hydrolase Inhibitors in the Search for Broad Spectrum Antiviral Agents. In *Biomedical Chemistry Applying Chemical Principles to the Understanding and Treatment of Disease*, Torrence, P. F., Ed. pp 41-71.
33. Kloor, D.; Osswald, H., S-Adenosylhomocysteine Hydrolase as a Target for Intracellular Adenosine Action. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25 (6), 294-297.
34. Palmer, J. L.; Abeles, R. H., Mechanism of Action of S-Adenosylhomocysteinase. *J. Biol. Chem.* **1979**, 254 (4), 1217-1226.
35. Yamada, T.; Takata, Y.; Komoto, J.; Gomi, T.; Ogawa, H.; Fujioka, M.; Takusagawa, F., Catalytic Mechanism of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase: Roles of His 54, Asp130, Glu155, Lys185, and Asp189. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2005**, 37 (11), 2417-2435.
36. Paisley, S. D.; Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T., Oxidation of Neplanocin-A to the Corresponding 3'-Keto Derivative by S-Adenosylhomocysteine Hydrolase. *J. Med. Chem.* **1989**, 32 (7), 1415-1418.

37. Glazer, R. I.; Knode, M. C., Neplanocin A - a Cyclopentenyl Analog of Adenosine with Specificity for Inhibiting RNA Methylation. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259* (21), 2964-2969.
38. (a) Shuto, S.; Obara, T.; Toriya, M.; Hosoya, M.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; Declercq, E., New Neplanocin Analogs .1. Synthesis of 6'-Modified Neplanocin-A Derivatives as Broad-Spectrum Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (2), 324-331; (b) Obara, T.; Shuto, S.; Saito, Y.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; DeClercq, E.; Matsuda, A., New Neplanocin Analogues .7. Synthesis and Antiviral Activity of 2-Halo Derivatives of Neplanocin A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (19), 3847-3852.
39. (a) Medich, J. R.; Kunnen, K. B.; Johnson, C. R., Synthesis of the Carbocyclic Nucleoside (-)-Neplanocin-A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (36), 4131-4134; (b) Bestmann, H. J.; Roth, D., Synthesis of (-)-Neplanocin A from (R,R)-Tartaric Acid. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **1990**, *29* (1), 99-100; (c) Nokami, J.; Matsuura, H.; Takahashi, H.; Yamashita, M., Synthesis of Carbocyclic Nucleosides, (-)-Neplanocin-A and Its Analogs. *Synlett* **1994**, (7), 491-493; (d) Song, G. Y.; Paul, V.; Choo, H.; Morrey, J.; Sidwell, R. W.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K., Enantiomeric Synthesis of D- and L-Cyclopentenyl Nucleosides and Their Antiviral Activity against HIV and West Nile Virus. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (23), 3985-3993.
40. Paquette, L. A.; Tian, Z. J.; Seekamp, C. K.; Wang, T., Synthesis of the Cyclopentyl Nucleoside (-)-Neplanocin A from D-Glucose via Zirconocene-Mediated Ring Contraction. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88* (6), 1185-1198.
41. (a) Lim, M. I.; Marquez, V. E., Total Synthesis of (-)-Neplanocin A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (50), 5559-5562; (b) Marquez, V. E.; Lim, M. I.; Tseng, C. K. H.; Markovac, A.; Priest, M. A.; Khan, M. S.; Kaskar, B., Total Synthesis of (-)-Neplanocin-A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (24), 5709-5714.
42. Ohira, S.; Sawamoto, T.; Yamato, M., Synthesis of (-)-Neplanocin-A via C-H Insertion of Alkylidenecarbene. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (9), 1537-1538.
43. Yoshida, N.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K., A Concise Synthesis of (-)-Neplanocin A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (26), 4677-4678.
44. (a) Ono, M.; Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K., Total Synthesis of (-)-Neplanocin A by Using Lithium Thiolate-Initiated Michael-Aldol Tandem Cyclization Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 8199-8203; (b) Nishimura, K.; Tomioka, K., Asymmetric Conjugate Addition of Arylthiols to Enoates and Its Application to Organic Synthesis of Biologically Potent Compounds. *Yakugaku Zasshi-J. Pharm. Soc. Jpn.* **2003**, *123* (1), 9-18.
45. Gallos, J. K.; Stathakis, C. I.; Kotoulas, S. S.; Koumbis, A. E., An Improved Approach to Chiral Cyclopentenone Building Blocks. Total Synthesis of Pentenomycin I and Neplanocin A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (17), 6884-6890.
46. Chu, C. K.; Jin, Y. H.; Baker, R. O.; Huggins, J., Antiviral Activity of Cyclopentenyl Nucleosides against Orthopox Viruses (Smallpox, Monkeypox and Cowpox). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (1), 9-12.
47. Michel, B. Y.; Strazewski, P., Synthesis of (-)-Neplanocin A with the Highest Overall Yield via an Efficient Mitsunobu Coupling. *Tetrahedron* **2007**, *63* (39), 9836-9841.

48. Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M., Enantioselective Synthesis of the Carbocyclic Nucleosides (-)-Aristeromycin and (-)-Neplanocin-A by a Chemoenzymatic Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (12), 4049-4055.
49. (a) Hutchinson, E. J.; Roberts, S. M.; Thorpe, A. J., Enzyme-Catalyzed Hydrolysis of Dimethyl 7-Hydroxy-3,3-Dimethyl-2,4-Dioxabicyclo 3.3.0 Octane-6,8-Dicarboxylate and a Novel Synthesis of Neplanocin-A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, (18), 2245-2246; (b) Hill, J. M.; Hutchinson, E. J.; Legrand, D. M.; Roberts, S. M.; Thorpe, A. J.; Turner, N. J., Preparation of Neplanocin-A from D-Ribose and by a Chemoenzymic Method. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, (11), 1483-1487.
50. Tseng, C. K. H.; Marquez, V. E., An Improved Method of Synthesis of Neplanocin and Related Cyclopentenyl-Containing Nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (31), 3669-3672.
51. Vanhessche, K.; Bello, C. G.; Vandewalle, M., Total Synthesis of (-)-Neplanocin-A from L-Ribulose. *Synlett* **1991**, (12), 921-922.
52. Niizuma, S.; Shuto, S.; Matsuda, A., New Neplanocin Analogues .10. The Conversion of Adenosine to Neplanocin A, a Carbocyclic Nucleoside Antibiotic with Potent Antiviral Activity. *Tetrahedron* **1997**, *53* (40), 13621-13632.
53. (a) Trost, B. M.; Madsen, R.; Guile, S. D., An Enantio- and Diastereo-Controlled Synthesis of (-)-Neplanocin A and Its 2,3-Di-Epi Isomer. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (10), 1707-1710; (b) Trost, B. M.; Madsen, R.; Guile, S. D.; Brown, B., Palladium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Carbanucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (25), 5947-5956.
54. Hegedus, L. S.; Geisler, L., Synthesis of (+)-Neplanocin A from a Chromium-Carbene Complex-Derived Optically Active Butenolide. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (13), 4200-4203.
55. (a) Chun, B. K.; Chu, C. K., Asymmetric Synthesis of Carbocyclic C-Nucleoside, (-)-9-Deazaaristeromycin. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (17), 3309-3312; (b) Borcharding, D. R.; Scholtz, S. A.; Borchardt, R. T., Synthesis of Analogs of Neplanocin-A - Utilization of Optically-Active Dihydroxycyclopentenones Derived from Carbohydrates. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (24), 5457-5461.
56. Comin, M. J.; Rodriguez, J. B., First Synthesis of (-)-Neplanocin C. *Tetrahedron* **2000**, *56* (27), 4639-4649.
57. Bodenteich, M.; Marquez, V. E.; Hallows, W. H.; Goldstein, B. M., Synthesis and Structural Determination of (+/-)-Neplanocin-F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (7), 2071-2076.
58. Comin, M. J.; Leitofuter, J.; Rodriguez, J. B., Enantioselective Synthesis of (+)-Neplanocin F. *Tetrahedron* **2002**, *58* (16), 3129-3136.
59. Rodriguez, S.; Edmont, D.; Mathe, C.; Perigaud, C., First Enantioselective Synthesis of (-)-Neplanocin F. *Tetrahedron* **2007**, *63* (30), 7165-7171.
60. (a) Beer, D.; Meuwly, R.; Vasella, A., L-Erythruronic Acid-Derivatives as Building-Blocks for Nucleoside Analogs - Synthesis of 4<sup>1</sup>-C-Aryl-D-Ribonucleosides. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65* (8), 2570-

2582; (b) Sano, H.; Sugai, S., Synthesis of an Optically-Active Carbocyclic Derivative of (+)-Hydantocidin. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *6* (5), 1143-1150.

61. Comin, M. J.; Pellegrinet, S. C.; Rodriguez, J. B., First Total Synthesis of (+)-Neplanocin B. *Arkivoc* **2005**, 205-213.

62. (a) De-Clercq, E.; Cools, M.; Balzarini, J.; Marquez, V. E.; Borcharding, D. R.; Borchardt, R. T.; Drach, J. C.; Kitaoka, S.; Konno, T., Broad-Spectrum Antiviral Activities of Neplanocin A, 3-Deazaneplanocin A, and Their 5'-nor Derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33* (8), 1291-1297; (b) Choi, W. J.; Park, J. G.; Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Chun, M. W.; Jung, Y. H.; Jeong, L. S., Syntheses of D- and L-Cyclopentenone Derivatives Using Ring-Closing Metathesis: Versatile Intermediates for the Synthesis of D- and L-Carbocyclic Nucleosides. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (19), 6490-6494; (c) De-Clercq, E.; Bernaerts, R.; Bergstrom, D. E.; Robins, M. J.; Montgomery, J. A.; Holy, A., Antirhinovirus Activity of Purine Nucleoside Analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *29* (3), 482-487.

63. Obara, T.; Shuto, S.; Saito, Y.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De-Clercq, E.; Matsuda, A., New Neplanocin Analogues. 7. Synthesis and Antiviral Activity of 2-Halo Derivatives of Neplanocin A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (19), 3847-3852.

64. Parry, R. J.; Burns, M. R.; Skae, P. N.; Hoyt, J. C.; Pal, B., Carbocyclic Analogues of D-Ribose-5-Phosphate: Synthesis and Behavior with 5-Phosphoribosyl Alpha-1-Pyrophosphate Synthetases. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4* (7), 1077-1088.

65. (a) Ali, S. M.; Ramesh, K.; Borchardt, R. T., Efficient Enantioselective Syntheses of Carbocyclic Nucleoside and Prostaglandin Synthons. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (11), 1509-1512; (b) Becker, K. B., Cycloalkenes by Intramolecular Wittig Reaction. *Tetrahedron* **1980**, *36* (12), 1717-1745.

66. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Brevet Allemand 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q. **1972**.

67. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T., Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (3), 811-891.

68. Luo, S. Z.; Mi, X. L.; Wang, P. G.; Cheng, J. P., The Azoles: Effective Catalysts for Baylis-Hillman Reaction in Basic Water Solution. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (26), 5171-5174.

69. Comin, M. J.; Agbaria, R.; Ben-Kasus, T.; Huleihel, M.; Liao, C. Z.; Sun, G. Y.; Nicklaus, M. C.; Deschamps, J. R.; Parrish, D. A.; Marquez, V. E., Sculpting the Bicyclo 3.1.0 Hexane Template of Carbocyclic Nucleosides to Improve Recognition by Herpes Thymidine Kinase. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (19), 6216-6222.

70. Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R., Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Polar Solvents (Water and Formamide). Dominant Role of Hydrogen Bonding, Not Hydrophobic Effects, Is Implicated. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (2), 510-514.

71. Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R., Metal- and Ligand-Accelerated Catalysis of the Baylis-Hillman Reaction. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (21), 7183-7189.

72. Rafel, S.; Leahy, J. W., An Unexpected Rate Acceleration Practical Improvements in the Baylis-Hillman Reaction. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (5), 1521-1522.
73. Rodeschini, V.; Boiteau, J. G.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J., Metap-2 Inhibitors Based on the Fumagillin Structure. Side-Chain Modification and Ring-Substituted Analogues. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (2), 357-373.
74. Oehlschlager, A. C.; Mishra, P.; Dhami, S., Metal-Catalyzed Rearrangements of Allylic Esters. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1984**, *62* (4), 791-797.
75. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., *Organic Chemistry*. Oxford University Press: **2001**.
76. Roper, S. R.; Edmont, D.; Mathe, C.; Perigaud, C., Stereospecific Synthesis of (-)-Neplanocin F. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26* (8-9), 1111-1114.
77. Friesen, R. W.; Vanderwal, C., Total Synthesis of (+/-)-Dihydrokawain-5-ol. Regioselective Monoprotection of Vicinal Syn-Diols Derived from the Iodocyclofunctionalization of Alpha-Allenic Alcohols. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (26), 9103-9110.
78. (a) Comin, M. J.; Elhalem, E.; Rodriguez, J. B., Cerium Ammonium Nitrate : A New Catalyst for Regioselective Protection of Glycols. *Tetrahedron* **2004**, *60* (51), 11851-11860; (b) Takasu, M.; Naruse, Y.; Yamamoto, H., A Convenient Procedure for the Regioselective Monoprotection of 1,N-Diols. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (16), 1947-1950.
79. Chen, L. Y.; Kode, N.; Murthy, D.; Phadtare, S., N9- and N7-(Chloromethyl Phenylmethyl)Chloropurine Derivatives from Alpha, Alpha '-Dichloroxylenes: Synthesis and Anticancer Activity. *Med. Chem. Res.* **2005**, *14* (8-9), 445-474.
80. Comin, M. J.; Rodriguez, J. B.; Russ, P.; Marquez, V. E., Synthesis of Conformationally Locked Carbocyclic Nucleosides Built on an Oxabicyclo 3.1.0 Hexane System. *Tetrahedron* **2003**, *59* (3), 295-301.
81. Hembest, H. B.; Wilson, R. A. L., Aspects of Stereochemistry. Part I. Stereospecificity in Formation of Epoxides from Cyclic Allylic Alcohols. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-1965.
82. Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O., On the Selectivity of Deprotection of Benzyl, MPM (4-Methoxybenzyl) and DMPM (3,4-Dimethoxybenzyl) Protecting Groups for Hydroxy Functions. *Tetrahedron* **1986**, *42* (11), 3021-3028.
83. Johnson, D. C.; Widlanski, T. S., Facile Deprotection of O-Cbz-Protected Nucleosides by Hydrogenolysis: An Alternative to O-Benzyl Ether-Protected Nucleosides. *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4643-4646.
84. Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J., Rapid Removal of Protecting Groups from Peptides by Catalytic Transfer Hydrogenation with 1,4-Cyclohexadiene. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (21), 4194-4196.

85. Shi, L.; Xia, W. J.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q., A Novel, Efficient, and Highly Selective O-Bn Bond Cleavage Reaction via a Rare K-Induced Electron Transfer Process. *Synlett* **2002**, (9), 1505-1507.
86. Yang, Y.; Bie, P. Y.; Zhang, C. L.; Pan, X. F., First Total Synthesis of (+/-) Maackin. *J. Chem. Res.-S* **2003**, (5), 266-267.
87. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*. 3 ed. New York : Pergamon Press ed.; 1988.
88. Still, W. C., Stannylation-Destannylation - Preparation of Alpha-Alkoxy Organolithium Reagents and Synthesis of Dendrolasin via a Carbinyl Carbanion Equivalent. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (5), 1481-1487.
89. (a) Watson, T. J. N.; Curran, T. T.; Hay, D. A.; Shah, R. S.; Wenstrup, D. L.; Webster, M. E., Development of the Carbocyclic Nucleoside Mdl 201449a: A Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2* (6), 357-365; (b) Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P.; Evans, J. C., The Preparation of Optically Active 2-Cyclopenten-1,4-Diol Derivatives from Furfuryl Alcohol. *Tetrahedron* **1997**, *53* (6), 1983-2004; (c) Curran, T. T.; Hay, D. A., Resolution of Cis-4-O-Tbs-2-Cyclopenten-1,4-Diol. *Tetrahedron-Asymmetry* **1996**, *7* (10), 2791-2792.
90. Ulbrich, K.; Kreitmeyer, P.; Reiser, O., Microwave- or Microreactor-Assisted Conversion of Furfuryl Alcohols into 4-Hydroxy-2-Cyclopentenones. *Synlett* **2010**, (13), 2037-2040.
91. (a) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S., A Useful Preparation of 4-Substituted 5-Hydroxy-3-Oxocyclopentene. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3555-3558; (b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; David, G.; Dauria, M., New Synthesis of 3-Oxocyclopentenones. *Tetrahedron* **1978**, *34* (18), 2775-2778; (c) D'Auria, M., A New Simple Procedure for the Isomerization of 2-Furylcarbinols to Cyclopentenones. *Heterocycles* **2000**, *52* (1), 185-194.
92. (a) Johnson, C. R.; Harikrishnan, L. S.; Golebiowski, A., Enantioselective Synthesis of 7-Cycloocten-1,3,4,6-Tetraol Derivatives by Enzymatic Asymmetrization. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (42), 7735-7738; (b) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R., Direct Alpha-Iodination of Cycloalkenones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (7), 917-918.
93. Soorukram, D.; Knochel, P., Formal Enantioselective Synthesis of (+)-Estrone. *Org. Lett.* **2007**, *9* (6), 1021-1023.
94. (a) Li, F.; Castle, S. L., Synthesis of the Acutumine Spirocyclic via a Radical-Polar Crossover Reaction. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4033-4036; (b) Gemal, A. L.; Luche, J. L., Lanthanoids in Organic-Synthesis .6. The Reduction of Alpha-Enones by Sodium-Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chlorides - Synthetic and Mechanistic Aspects. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (18), 5454-5459.
95. Clive, D. L. J.; Magnuson, S. R.; Manning, H. W.; Mayhew, D. L., Cyclopentannulation by an Iterative Process of Sequential Claisen Rearrangement and Enyne Radical Closure: Routes to Triquinane and Propellane Systems and Use in the Synthesis of (+/-)-Ceratopicanol. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (6), 2095-2108.

96. Marquez, V. E.; Choi, Y.; Comin, M. J.; Russ, P.; George, C.; Huleihel, M.; Ben-Kasus, T.; Agbaria, R., Understanding How the Herpes Thymidine Kinase Orchestrates Optimal Sugar and Nucleobase Conformations to Accommodate Its Substrate at the Active Site: A Chemical Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (43), 15145-15150.
97. Mitsunobu, O., The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural-Products. *Synthesis* **1981**, (1), 1-28.
98. Roy, A.; Schneller, S. W., 4'- and 1'-Methyl-Substituted 5'-Norcarbanucleosides. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (24), 9269-9273.
99. Choi, Y.; George, C.; Strazewski, P.; Marquez, V. E., Synthesis of a Conformationally Locked Version of Puromycin Amino Nucleoside. *Org. Lett.* **2002**, *4* (4), 589-592.
100. (a) Levy, D. E.; Bao, M.; Tomlinson, J. E.; Scarborough, R. M., Hydroxamate Based Inhibitors of Adenylyl Cyclase. Part 2: The Effect of Cyclic Linkers on P-Site Binding. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (21), 3089-3092; (b) Dyatkina, N. B.; Theil, F.; Vonjantalipinski, M., Stereocontrolled Synthesis of the 4 Stereoisomeric Diphosphorylphosphonates of Carbocyclic 2',3'-Dideoxy-2',3'-Didehydro-5'-Noradenosine. *Tetrahedron* **1995**, *51* (3), 761-772.
101. Bremond, P.; Audran, G.; Monti, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C., Synthesis and Antiviral Evaluation of (-)-3'-Methylcarbovir, (-)-3'-Methylabacavir, and Modified Purine Analogues. *Synthesis* **2009**, (2), 290-296.
102. (a) Tanaka, K.; Tainaka, K.; Okamoto, A., Methylcytosine-Selective Fluorescence Quenching by Osmium Complexation. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (4), 1615-1621; (b) Boge, N.; Szombati, Z.; Meier, C., Synthesis of DNA-Oligonucleotides Damaged by Arylamine-Modified 2'-Deoxyguanosine. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26* (6-7), 705-708.
103. Marquez, V. E.; Russ, P.; Alonso, R.; Siddiqui, M. A.; Hernandez, S.; George, C.; Nicklaus, M. C.; Dai, F.; Ford, H., Synthesis of Conformationally Restricted Carbocyclic Nucleosides: The Role of the O(4'-Atom in the Key Hydration Step of Adenosine Deaminase. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82* (12), 2119-2129.
104. Bronson, J. J.; Ferrara, L. M.; Howell, H. G.; Brodfuehrer, P. R.; Martin, J. C., A New Synthesis of the Potent and Selective Anti-Herpesvirus Agent (S)-1-[3-Hydroxy-2-(Phosphonylmethoxy)Propyl]Cytosine. *Nucleosides & Nucleotides* **1990**, *9* (6), 745-769.
105. Merlo, V.; Roberts, S. M.; Storer, R.; Bethell, R. C., Synthesis and Biological-Activity of the Diphosphorylphosphonate Derivatives of (+)-Cis-9-(4'-Hydroxycyclopent-2'-Enyl)Guanine and (-)-Cis-9-(4'-Hydroxycyclopent-2'-Enyl)Guanine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, (11), 1477-1481.
106. Mackman, R. L.; Lin, K. Y.; Bojamra, C. G.; Hui, H.; Douglas, J.; Grant, D.; Petrakovsky, O.; Prasad, V.; Ray, A. S.; Cihlar, T., Synthesis and Anti-HIV Activity of 2'-Fluorine Modified Nucleoside Phosphonates: Analogs of GS-9148. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (3), 1116-1119.
107. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition*. Wiley-Interscience ed.; 1991.

108. Corey, E. J.; Venkates.A, Protection of Hydroxyl Groups as Tert-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6190-6191.
109. (a) Moon, H. R.; Lee, H. J.; Kim, K. R.; Lee, K. M.; Lee, S. K.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Jeong, L. S., Synthesis of 5'-Substituted Fluoro-Neplanocin A Analogues: Importance of a Hydrogen Bonding Donor at 5'-Position for the Inhibitory Activity of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (22), 5641-5644; (b) Kim, H. O.; Yoo, S. J.; Ahn, H. S.; Choi, W. J.; Moon, H. R.; Lee, K. M.; Chun, M. W.; Jeong, L. S., Synthesis of Fluorinated Cyclopentenyladenine as Potent Inhibitor of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (9), 2091-2093.
110. (a) Marshall, J. A.; Van Devender, E. A., Synthesis of (-)-Deoxypukalide, the Enantiomer of a Degradation Product of the Furanocembranolide Pukalide. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 8037-8041; (b) Kende, A. S.; Blass, B. E.; Henry, J. R., Enantioselective Total Synthesis of Didesepoxyrhizoxin. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (27), 4741-4744; (c) Neef, G.; Steinmeyer, A., Synthesis of 23-Oxa-Calcitriol Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (38), 5073-5076.
111. Thomas, E. J.; Williams, A. C., A Stereoselective Approach to the Delta-Lactone Fragment of the Lankacidin Antibiotics. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, (13), 992-994.
112. Aubin, Y.; Audran, G.; Monti, H.; De Clercq, E., Chemoenzymatic Synthesis and Antiviral Evaluation of Conformationally Constrained and 3'-Methyl-Branched Carbanucleosides Using Both Enantiomers of the Same Building Block. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (1), 374-381.
113. Lee, J. A.; Kim, H. O.; Tosh, D. K.; Moon, H. R.; Kim, S.; Jeong, L. S., Stereoselective Synthesis of 2'-C-Methyl-Cyclopropyl-Fused Carbanucleosides as Potential Anti-HCV Agents. *Org. Lett.* **2006**, *8* (22), 5081-5083.
114. (a) Ogasawara, S.; Maeda, M., Straightforward and Reversible Photoregulation of Hybridization by Using a Photochromic Nucleoside. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (46), 8839-8842; (b) Hagen, M. D.; Chladek, S., Aminoacyl Derivatives of Nucleosides, Nucleotides, Polynucleotides. 46. General Synthesis of 2'(3')-O-Aminoacyl Oligoribonucleotides. The Protection of the Guanine Moiety *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (13), 3189-3195.
115. (a) Fan, Y.; Gaffney, B. L.; Jones, R. A., Transient Silylation of the Guanosine O6 and Amino Groups Facilitates N-Acylation. *Org. Lett.* **2004**, *6* (15), 2555-2557; (b) Barrett, A. G. M.; Lana, J. C. A., Selective Acylation of Amines Using 18-Crown-6. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, (11), 471-472.
116. Moroder, H.; Kreutz, C.; Lang, K.; Serganov, A.; Micura, R., Synthesis, Oxidation Behavior, Crystallization and Structure of 2'-Methylseleno Guanosine Containing RNAs. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (30), 9909-9918.
117. (a) Elliott, R. D.; Rener, G. A.; Riordan, J. M.; Secrist, J. A.; Bennett, L. L.; Parker, W. B.; Montgomery, J. A., Phosphonate Analogs of Carbocyclic Nucleotides. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (6), 739-744; (b) Coe, D. M.; Roberts, S. M.; Storer, R., The Potential of Carbocyclic Nucleosides for the Treatment of AIDS - Synthesis of Some Diphosphorylphosphonates Possessing Potent Activity against HIV-Coded Reverse-Transcriptase. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, (20), 2695-2704.

118. Johnson, C. R.; Braun, M. P., A 2-Step, 3-Component Synthesis of Pge(1) - Utilization of Alpha-Iodoenones in Pd(0)-Catalyzed Cross-Couplings of Organoboranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (23), 11014-11015.

# **ANNEXE**

## First enantioselective synthesis of (–)-neplanocin B

Nadège Hamon, Jean-Pierre Uttaro, Christophe Mathé\* and Christian Périgaud

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247 CNRS-UM 1-UM 2, Université Montpellier 2, case courrier 1705, Place E. Bataillon, 34095 Montpellier cedex 05, France

### ABSTRACT

(–)-Neplanocin B, the natural isomer of a component of the neplanocin family was enantioselectively synthesized.

### INTRODUCTION

Nucleoside analogues constitute an important class of therapeutic agents in the treatment of cancers and virus infections.<sup>1,2</sup> The mode of action of these derivatives is based upon their intracellular conversion to their phosphorylated forms (nucleotides) which can interact with different cellular or viral enzymatic systems involved in the nucleic acid biosynthesis. Nucleosides are attractive to the medicinal chemist: (i) since they are relatively simple structures, (ii) a wide range of sugar modifications is tolerated with respect to biological activities and (iii) slight structural modifications lead to changing viral targets. Thus, during the last decades, an intensive research was dedicated to the discovery of more effective, selective and non-toxic new nucleoside derivatives. These efforts have concerned chemical modifications both at the base and/or the sugar moiety of natural nucleosides. In this respect, neplanocin family, an important class of naturally occurring carbanucleosides which includes five distinct components (Figure 1), has received great attention due to their interesting biological properties.<sup>3</sup>

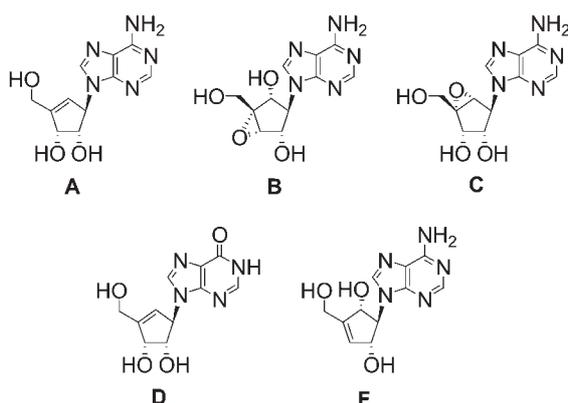


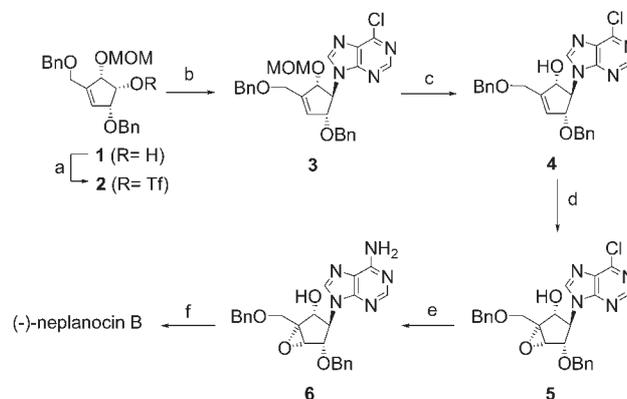
Figure 1. Naturally occurring carbanucleosides from the neplanocin family.

In the course of our ongoing research, we became interested in the development of stereoselective synthesis

of some neplanocins, the carbanucleoside skeleton giving an access, after appropriate chemical modifications, to new series of nucleoside analogues. As a part of our ongoing research on this topic, we have recently reported the enantioselective synthesis of (–)-neplanocin F.<sup>4</sup> Herein, we report on our results on the first enantioselective synthesis of (–)-neplanocin B.

### RESULTS AND DISCUSSION

The synthesis of (–)-neplanocin B was envisioned from the preparation of a suitable carbocyclic precursor (**1**) bearing appropriate protective groups (Scheme 1). Such an intermediate, which has been used by us<sup>4</sup> in the synthesis of (–)-neplanocin F, can be obtained in several steps from D-γ-ribonolactone. Compound **1** was treated with Tf<sub>2</sub>O and DMAP in dry methylene chloride to afford in good yield the derivative **2**. Next, treatment of **2** with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 6-chloropurine and a catalytic amount of 18-crown-6 ether in dry DMF at 60°C afforded only the N-9 alkylated compound **3** as established by <sup>1</sup>H NMR and UV spectra.



**Scheme 1.** (a) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-crown-6 ether, DMF, 60°C; (c) TFA (18%)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (d) *m*-CPBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (e) NH<sub>3</sub>/MeOH, 70°C; (f) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Pd/C, MeOH, reflux.

The selective removal of MOM group was carried out with diluted TFA in methylene chloride. Compound **4** was treated with *m*-chloroperbenzoic acid to give stereoselectively the epoxy derivative **5** in 93% yield. The epoxidation reaction was directed by the allylic alcohol and gave a single diastereoisomer according to the Hembest's rule.<sup>5</sup> Treatment with methanolic ammonia gave the desired

carbocyclic analogue of adenosine **6**. Finally, compound **6** was fully deprotected by treatment with ammonium formate and Pd/C in MeOH affording the target molecule (–)-neplanocin B. The <sup>1</sup>H NMR was identical with that previously reported for the unnatural enantiomer.<sup>6</sup> The optical rotation value was in agreement with the one previously reported.<sup>7</sup>

## CONCLUSION

The synthesis of the natural isomer (–)-neplanocin B was realized. The methodology can give access, through functionalization, to new series of carbanucleosides. Further investigations are in progress in our laboratory.

## REFERENCES

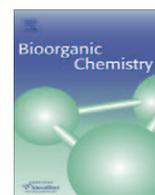
1. Mathé, C., Gosselin, G. (2006) *Antiviral Res*, **71**, 276-281.
2. Matsuda, A., Sasaki, T. (2004) *Cancer Sci.*, **95**, 105-111.
3. De Clercq, E. (1985) *Antimicrob. Agents Chemother.*, **28**, 84-89.
4. Rodriguez, S., Edmont, D., Mathé, C., Périgaud, C. (2007) *Tetrahedron*, **63**, 7165-7171.
5. Hembest, R. H., Wilson, R. A. (1957) *J. Chem. Soc.*, 1958-1965.
6. Comin, M. J., Pellegrinet, S. C., Rodriguez, J. B. (2005) *Arkivoc*, **12**, 205-213.
7. Yaginuma, S., Tsujino, M., Muto, N., Otani, M., Hayashi, M., Ishimura, F., Fujii, T., Watanabe, S., Matsuda, T., Watanabe, T., Abe, J. (1979) In *Current Chemotherapy and Infectious disease*; American Society for Microbiology: Washington, DC; Vol. 2, pp 1558-1559.

\*Corresponding Author. E-mail: cmathe@univ-montp2.fr



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bioorg](http://www.elsevier.com/locate/bioorg)

## Synthesis of the natural enantiomer of neplanocin B

Nadège Hamon, Jean-Pierre Uttaro, Christophe Mathé\*, Christian Périgaud

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247 CNRS-UM 1-UM 2, Université Montpellier 2, cc1705, Place E. Bataillon, 34095 Montpellier cedex 5, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 June 2010  
Available online xxx

#### Keywords:

Neplanocin derivatives  
Natural product  
Carbocyclic nucleosides

### ABSTRACT

(–)-Neplanocin B, the natural isomer of a component of the neplanocin family was diastereoselectively synthesized from 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-1,4-ribonolactone. However, when evaluated against several DNA and RNA viruses in cell culture experiments, it did not show any antiviral activity.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1. Introduction

The neplanocin derivatives are an important class of naturally occurring carbocyclic nucleosides isolated from the culture filtrate of soil fungus *Ampullariella regularis* [1,2]. Five distinct components were identified: (–)-neplanocin A (**1**), (–)-neplanocin B (**2**), (–)-neplanocin C (**3**), (–)-neplanocin D (**4**) and (–)-neplanocin F (**5**) (Fig. 1). Among these compounds, (–)-neplanocin A received great attention due to its interesting biological properties [3,4] and numerous syntheses of neplanocin A as well as of their analogs were reported [5]. Indeed, (–)-neplanocin A, the lead compound of the neplanocin family has been recognized as a potent inhibitor of *S*-adenosyl-*L*-homocysteine (AdoHcy) hydrolase. Inhibition of AdoHcy hydrolase leads to the accumulation of AdoHcy which is a feedback inhibitor of *S*-adenosyl methionine-dependent methyltransferases. Such methylation reactions are required for the 5'-capping of viral mRNAs leading to the inhibition of the maturation of mRNAs which provides an antiviral effect [3].

In a less extent, only few syntheses of the other natural components of the neplanocin family have been reported in the literature. The total synthesis of (+/–)-neplanocin F as a racemate [6] as well as the enantioselective synthesis of its unnatural (+) [7] and natural (–)-enantiomer [8] were described. The synthesis of (+) and (–)-neplanocin D [9] as well as (–)-neplanocin C [10] were also reported. In contrast, only the synthesis of the unnatural (+)-enantiomer of neplanocin B was published [11].

In this context, and in order to evaluate its antiviral properties, we report herein the first synthesis of the natural enantiomer.

## 2. Experimental

### 2.1. General methods

Evaporation of solvents was carried out on a rotary evaporator under reduced pressure. Melting points were determined in open capillary tubes on a Gallenkamp MFB-595-010 M apparatus and are uncorrected. UV spectra were recorded on an Uvikon 931 (Kontron) spectrophotometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 300 MHz, <sup>13</sup>C NMR spectra at 100 MHz and <sup>19</sup>F NMR at 235 MHz in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO at ambient temperature with a Bruker DRX 400. Chemical shifts ( $\delta$ ) are quoted in parts per million (ppm) referenced to the residual solvent peak, (CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>H)SO being set at  $\delta_{\text{H}}$  2.49 and  $\delta_{\text{C}}$  39.5 relative to tetramethylsilane (TMS). Deuterium exchange and COSY experiments were performed in order to confirm proton assignments. Coupling constants, *J*, are reported in Hertz. 2D <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C heteronuclear COSY were recorded for the attribution of <sup>13</sup>C signals. Specific rotations were measured on a Perkin–Elmer Model 241 spectropolarimeter (path length 1 cm), and are given in units of 10<sup>–1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>–1</sup>. Elemental analyses were carried out by the Service de Microanalyses du CNRS, Division de Vernaison (France). Thin layer chromatography was performed on precoated aluminum sheets of Silica Gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Art. 5554), visualization of products being accomplished by UV absorbency followed by charring with 5% ethanolic sulfuric acid and heating. Column chromatography was carried out on Silica Gel 60 (Merck, Art. 9385). All moisture-sensitive reactions were carried out under rigorous anhydrous conditions under an argon atmosphere using oven-dried glassware. Solvents were dried and distilled prior to use and solids were dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> under reduced pressure.

\* Corresponding author. Fax: +33 (0)4 67 04 20 29.

E-mail address: [christophe.mathe@univ-montp2.fr](mailto:christophe.mathe@univ-montp2.fr) (C. Mathé).

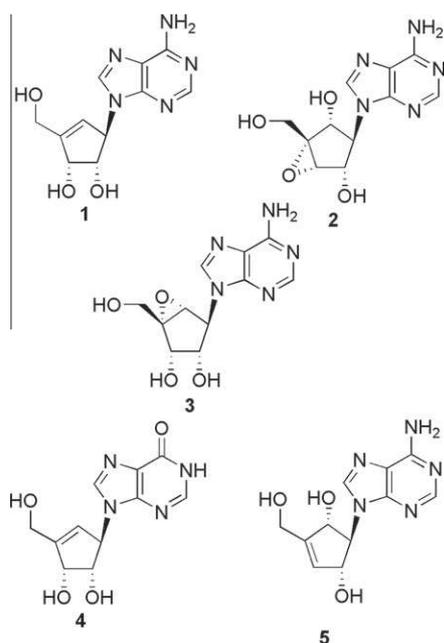


Fig. 1. Naturally occurring carbocyclic nucleosides from the neplanocin family.

2.2. (–)-9-[(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(benzyloxy)-3-[(benzyloxy)methyl]-2-(methoxymethoxy)-3-cyclopenten-1-yl]-6-chloro-9*H*-purine (**7**)

To a solution of **6** (1.12 g, 2.23 mmol) in dry DMF (22.5 mL) was added successively  $K_2CO_3$  (971 mg, 7.03 mmol), 6-chloropurine (776 mg, 5.02 mmol) and 18-crown-6 ether (206 mg, 0.78 mmol). The mixture was heated at 60 °C for 3 h and poured into brine (125 mL) and ethyl acetate (125 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 125 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 × 125 mL), dried ( $MgSO_4$ ), and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography using diethyl ether/methylene chloride (5/95 to 10/90, v/v) gave **7** as a yellow solid (686 mg, 60% yield): mp 93–94 °C;  $R_f$  (diethyl ether) 0.41; UV (EtOH, 96%)  $\lambda_{max} = 266.0$  nm ( $\epsilon = 9000$ );  $[\alpha]_D^{20} -23$  (c 1.0,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.31–7.38 (m, 5H), 7.10–7.13 (m, 3H), 7.01–7.04 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.07 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  151.3, 151.0, 145.8, 143.0, 137.7, 137.3, 132.3, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 97.0, 82.5, 81.5, 72.8, 72.0, 71.1, 65.9, 55.5; FAB-MS ( $>0$ )  $m/z$  507  $[M+H]^+$ . HRMS TOF MS  $E^+$  for  $C_{27}H_{28}ClN_4O_4$ : calculated: 507.1799 found: 507.1800. Anal. Calcd for  $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$ , 0.1  $Et_2O$ : C, 63.98; H, 5.49, N, 10.99. Found: C, 63.63; H, 5.28; N, 10.97.

2.3. (–)-[(1*S*,4*R*,5*R*)-4-(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-5-(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)-2-cyclopenten-1-ol (**8**)

To a solution of **7** (1.5 g, 2.96 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (59 mL) was added dropwise TFA (14.8 mL). The solution was stirred at room temperature for 28 h, then poured into an aqueous saturated  $NaHCO_3$  solution (400 mL) and extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 × 200 mL). The combined organic layers were dried ( $MgSO_4$ ) and evaporated to dryness. A purification by column chromatography using diethyl ether gave **8** as a white foam (832 mg, 60% yield):  $R_f$  (diethyl ether) 0.36; UV (EtOH, 96%)  $\lambda_{max} = 266.0$  nm ( $\epsilon = 7200$ );  $[\alpha]_D^{20} -50$  (c 1.0,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.04 (s, 1H),

7.33–7.39 (m, 5H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.17–7.20 (m, 2H), 6.11 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.71 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  151.3, 151.2, 150.9, 145.4, 143.6, 137.6, 137.6, 131.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 126.4, 80.6, 75.9, 73.1, 72.6, 71.7, 66.5; FAB-MS ( $>0$ )  $m/z$  463  $[M+H]^+$ . HRMS TOF MS  $E^+$  for  $C_{25}H_{24}ClN_4O_3$ : calculated: 463.1537 found: 463.1547. Anal. Calcd for  $C_{25}H_{23}ClN_4O_3$ , 0.35  $Et_2O$ : C, 64.86; H, 5.46; N, 11.46. Found: C, 64.64; H, 5.86; N, 11.35.

2.4. (–)-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(benzyloxy)-1-[(benzyloxy)methyl]-3-(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (**9**)

To a solution of **8** (158 mg, 0.34 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (7.2 mL) at 0 °C was added a solution of *m*-CPBA (124 mg, 0.72 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (3.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h and solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using diethyl ether to afford **9** as a white foam (503 mg, 93% yield):  $R_f$  (diethyl ether) 0.36; UV (EtOH, 96%)  $\lambda_{max} = 266.0$  nm ( $\epsilon = 9500$ );  $[\alpha]_D^{20} -41$  (c 1.0,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H), 6.89–6.98 (m, 5H), 5.05 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.71 (dd,  $J = 1.2$ , 8.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.64 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  151.2, 150.7, 150.1, 146.9, 137.4, 136.7, 131.4, 128.5, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 75.1, 73.8, 71.8, 70.5, 66.9, 56.4, 63.5, 57.6; FAB-MS ( $>0$ )  $m/z$  479  $[M+H]^+$ . Anal. Calcd for  $C_{25}H_{23}ClN_4O_4$ , 0.35  $Et_2O$ : C, 62.80; N, 11.10; Found: C, 62.97; N, 10.72.

2.5. (–)-[(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-(benzyloxy)-1-[(benzyloxy)methyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (**10**)

A solution of **9** (716 mg, 13.9 mmol) in saturated methanolic ammonia (35 mL) in a steel bomb was heated at 70 °C for 14 h. The reaction mixture was cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using ethyl acetate/methanol (96:4; v/v) to afford **10** as a white foam (375 mg, 50% yield):  $R_f$  (ethyl acetate/methanol, 9:1) 0.37; UV (EtOH, 96%)  $\lambda_{max} = 260.0$  nm ( $\epsilon = 12,500$ );  $[\alpha]_D^{20} -37$  (c 1.0, DMSO);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38–7.15 (m, 10H), 5.65 (br s, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.58–4.67 (m, 3H), 4.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.73 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.1, 151.9, 149.5, 141.4, 137.5, 136.9, 128.5, 128.3, 127.9, 127.9, 127.7, 119.9, 76.4, 73.8, 71.5, 70.7, 66.9, 64.2, 63.4, 57.6; FAB-MS ( $>0$ )  $m/z$  460  $[M+H]^+$ . HRMS TOF MS  $E^+$  for  $C_{25}H_{26}N_5O_4$ : calculated: 460.1985 found: 460.1986. Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}N_5O_4$ , 0.75 MeOH: C, 63.96; H, 5.84; N, 14.48; Found: C, 64.17; H, 6.24; N, 14.87.

2.6. (–)-[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-(hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-diol (**2**)

To a solution of **10** (375 mg, 0.82 mmol) in methanol (9.1 mL) was added ammonium formate (772 mg, 12.3 mmol) and 10% Pd/C (390 mg). The mixture was stirred at reflux for 18 h and filtrated through a pad of Celite before evaporation of solvent. The residue was purified by column chromatography using ethyl acetate/methanol (3:1, v/v) to give **2** as a white solid (44 mg, 20% yield); mp 270 °C;  $R_f$  (iPrOH,  $H_2O$ ,  $NH_4OH$  5:1:1) 0.61; UV ( $H_2O$ )  $\lambda_{max} = 260.0$  nm;  $[\alpha]_D^{20} -3.0$  (c 1.0, DMSO);  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8.05 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H) 7.21 (s, 2H,  $NH_2$ ), 5.50

(br s, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 4.2$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  156.1, 152.0, 149.8, 141.9, 119.7, 69.74, 69.7, 64.7, 64.69, 59.3, 57.6; FAB-MS ( $>0$ )  $m/z$  280  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS TOF MS  $E^+$  for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_4$ : calculated: 280.1046 found: 280.1041.

### 3. Results and discussion

The synthesis of (–)-neplanocin B was achieved from the preparation of a suitable carbocyclic precursor (**6**) bearing appropriate protective groups (Fig. 1). Such an intermediate can be obtained in several steps from commercially available  $D$ - $\gamma$ -ribonolactone [8]. Thus, treatment of **6** with  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 6-chloropurine and a catalytic amount of 18-crown-6 ether in dry DMF at 60 °C afforded only the N-9 alkylated compound **7**. The structure of **7** was fully established from  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and UV spectra. The selective removal of MOM group was carried out with diluted TFA in methylene chloride. Compound **8** was treated with *m*-chloroperbenzoic acid to give stereoselectively the epoxy derivative **9** in 93% yield. The epoxidation reaction was directed by the allylic alcohol and gave a single diastereoisomer [12]. Treatment with methanolic ammonia afforded the desired carbocyclic analog **10** (see Fig. 2).

Once the synthesis of the carbocyclic intermediate **10** was achieved, removal of the benzyl groups was envisioned via a catalytic hydrogenation [13]. Different reaction conditions were attempted (Table 1).

Catalytic hydrogenation of compound **10** in the presence of Pd/C was not as effective as previously reported [11]. The influence of pressure, temperature, solvent and the catalyst on the

**Table 1**

Catalytic hydrogenation conditions.

Entry	Conditions	Compound <b>2</b> (yield)
1	$\text{H}_2$ , 5%Pd/C, MeOH, r.t., 1 atm	No deprotection
2	$\text{H}_2$ , 10%Pd/C, MeOH, r.t., 1 atm	No deprotection
3	$\text{H}_2$ , 5%Pd/C, $\text{HCO}_2\text{H}$ , MeOH, r.t., 3 atm	No deprotection
4	$\text{H}_2$ , 5% Pd black, $\text{HCO}_2\text{H}$ , MeOH, r.t., 3 atm	No deprotection
5	$\text{H}_2$ , $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , EtOAc/MeOH, r.t., 1 atm	No deprotection
6	$\text{H}_2$ , Ni Raney, EtOH, r.t., 1 atm.	No deprotection
7	$\text{HCO}_2\text{NH}_4$ (28 eq.), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , EtOH, reflux	Trace
8	$\text{HCO}_2\text{NH}_4$ (5 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux	Trace
9	$\text{HCO}_2\text{NH}_4$ (10 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux	20%

hydrogenation reaction have been investigated. Whatever the conditions used, no debenzoylation occurred. Nevertheless, compound **10** was finally deprotected (entry 9) by treatment with ammonium formate and Pd/C in MeOH to afford the target molecule (–)-neplanocin B (**2**). The  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR were identical with those previously reported for the unnatural enantiomer. The optical rotation value was in agreement with the one previously reported [2].

### 4. Conclusion

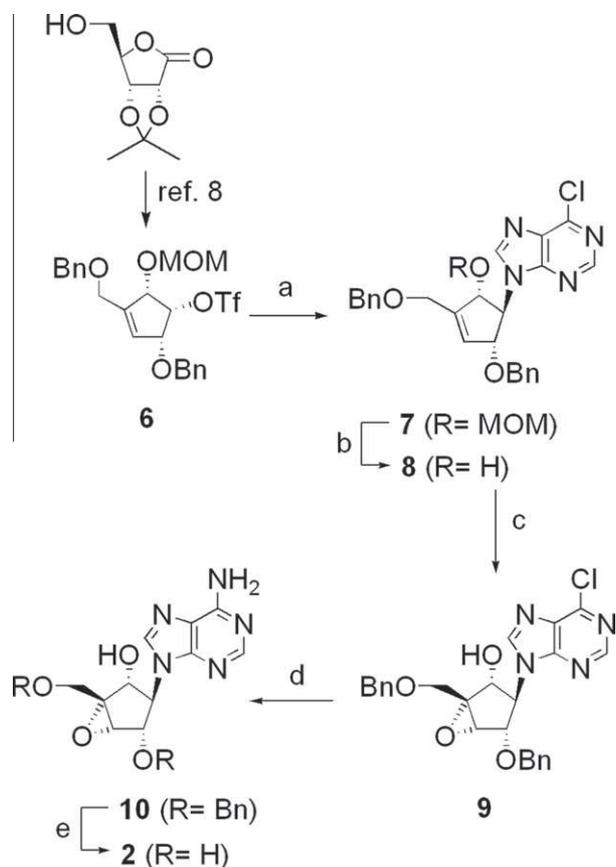
In summary, the synthesis of the natural isomer (–)-neplanocin B (**2**) was carried out from 2,3-*O*-isopropylidene- $D$ -1,4-ribonolactone. However, when the carbocyclic nucleoside **2** was evaluated against several DNA and RNA viruses in cell culture experiments, compound **2** did not show any antiviral activity nor cytotoxicity at the highest concentration tested (usually 100  $\mu\text{M}$ ).

### Acknowledgments

One of us N.H. is particularly grateful to the Ministère de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie (France) for a doctoral fellowship. We gratefully acknowledge Pr. J. Balzarini (Laboratory of virology and chemotherapy, Katholieke Universiteit, Leuven) for the biological results.

### References

- (a) M. Hayashi, S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Nucl. Acids. Res. Symp. Ser. 8 (1980) s65; (b) M. Hayashi, S. Yaginuma, H. Yoshioka, K. Nakatsu, J. Antibiot. 34 (1981) 675; (c) S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, J. Antibiot. 34 (1981) 359.
- S. Yaginuma, M. Tsujino, N. Muto, M. Otani, M. Hayashi, F. Ishimura, T. Fujii, S. Watanabe, T. Matsuda, T. Watanabe, J. Abe, in: J.D. Nelson, C. Grassi (Eds.), Current Chemotherapy and Infectious Diseases, vol. 2, American Society for Chemotherapy, Washington DC, 1979, pp. 1558–1559.
- E. De Clercq, Antimicrob. Agents Chemother. 28 (1985) 84.
- (a) E. De Clercq, R. Bernaerts, D.E. Bregstrom, M.J. Robins, J.A. Montgomery, A. Holy, Antimicrob. Agents Chemother. 29 (1986) 482; (b) E. De Clercq, Nucleosides Nucleotides 17 (1998) 625; (c) K. Isono, J. Antibiot. 41 (1988) 1711; (d) K. Isono, Pharmacol. Ther. 52 (1991) 269; (e) S. Rachakonda, L. Cartee, Curr. Med. Chem. 11 (2004) 775.
- (a) L.S. Hegedus, L. Geisler, J. Org. Chem. 65 (2000) 4200; (b) D.H. Shin, H.W. Lee, S.S. Park, J.H. Kim, L.S. Jeong, M.W. Chun, Arch. Pharm. Res. 23 (2000) 302; (c) M. Ono, K. Nishimura, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, J. Org. Chem. 66 (2001) 8199; (d) S. Shuto, N. Minakawa, S. Niizuma, H.S. Kim, Y. Wataya, A. Matsuda, J. Med. Chem. 45 (2002) 748; (e) L.S. Jeong, S.J. Yoo, K.M. Lee, M.J. Koo, W.J. Choi, H.O. Kim, H.R. Moon, M.Y. Lee, J.G. Park, S.K. Lee, M.W. Chun, J. Med. Chem. 46 (2003) 201; (f) K.L. Seley, S.L. Mosley, F.X. Zeng, Org. Lett. 5 (2003) 4401; (g) H.R. Moon, H.J. Lee, K.R. Kim, K.M. Lee, S.K. Lee, H.O. Kim, M.W. Chun, L.S. Jeong, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 5641; (h) X.Q. Yin, S.W. Schneller, Tetrahedron Lett. 46 (2005) 1927; (i) F.A. Khan, B. Rout, J. Org. Chem. 72 (2007) 7011; (j) B.Y. Michel, P. Strazewski, Tetrahedron 63 (2007) 9836; (k) A.Y. Park, K.R. Kim, H.R. Lee, J.A. Kang, W.H. Kim, P. Chun, P. Ahmad, L.S. Jeong, H.R. Moon, B. Korean Chem. Soc. 29 (2008) 2487;



**Fig. 2.** Reagents and conditions: (a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-crown-6 ether, DMF, 60 °C; (b) TFA (18%)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t.; (c) *m*-CPBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t.; (d)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , 70 °C; (e) see Table 1.

- (l) H. Kumamoto, K. Deguchi, T. Wagata, Y. Furuya, Y. Odanaka, Y. Kitade, H. Tanaka, *Tetrahedron* 65 (2009) 8007;  
(m) H.R. Lee, J.A. Kang, A.Y. Park, W.H. Kim, P. Chun, J. Kim, J.A. Kim, B. Lee, L.S. Jeong, H.R. Moon, B. Korean Chem. Soc. 30 (2009) 2043;  
(n) W. Ye, M.Z. He, S.W. Schneller, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 7156.
- [6] M. Bodenteich, V.E. Marquez, W.H. Hallows, B.M. Goldstein, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 2071.
- [7] M.J. Comin, J. Leitofuter, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron* 58 (2002) 3129.
- [8] S. Rodriguez, D. Edmont, C. Mathe, C. Perigaud, *Tetrahedron* 63 (2007) 7165.
- [9] G.Y. Song, V. Paul, H. Choo, J. Morrey, R.W. Sidwell, R.F. Schinazi, C.K. Chu, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 3985.
- [10] M.J. Comin, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron* 56 (2000) 4639.
- [11] M.J. Comin, S.C. Pellegrinet, J.B. Rodriguez, *Arkivoc* (2005) 205.
- [12] H.B. Henbest, R.A. Wilson, *J. Chem. Soc.* (1957) 1958.
- [13] S.A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron* 61 (2005) 7833.

# THESE DE DOCTORAT NOUVEAU REGIME

**ANNEE** : 2010

**AUTEUR** : Nadège HAMON

**LIEU** : Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247, Université Montpellier II, place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5 (France)

**DISCIPLINE** : Chimie organique, minérale et industrielle

**TITRE DE LA THESE** : Synthèse de nucléosides en série carbocyclique à visée antivirale.

**RESUME** : Les analogues nucléosidiques constituent une famille importante d'agents thérapeutiques dans le traitement de maladies d'origine virale. Parmi ces composés, les nucléosides carbocycliques possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Le premier chapitre de cette thèse est consacré à la famille des néplanocines qui sont des carbonucléosides naturels. Nous avons détaillé l'interaction de ces composés avec leur principale cible, la S-adénosylhomocystéine hydrolase, ainsi que les différentes approches de synthèses de ces carbonucléosides et de leurs énantiomères avant de passer en revue leurs activités biologiques. Nous avons présenté dans le deuxième chapitre la première synthèse énantiosélective de la (—)-néplanocine B. Le troisième chapitre est quant-à-lui axé sur la mise au point d'une synthèse de 3'-halo-5'-norcarbonucléosides phosphonates ainsi qu'à l'évaluation de leurs activités antivirales.

**MOTS-CLES** : carbonucléosides, phosphonate, S-Adénosylhomocystéine hydrolase.

**TITLE** : Synthesis of nucleosides in carbocyclic series as potential antiviral agents.

**ABSTRACT** : Nucleosides analogues constitute an important family of therapeutic agents in the treatment of viral diseases. Among these compounds, carbocyclic nucleosides have interesting biological properties. The first chapter of this thesis is dedicated to a family of natural carbonucleosides, the neplanocins. We have presented their mode of action against S-adenosylhomocysteine hydrolase, as well as various syntheses of natural neplanocins and their enantiomers before reviewing their biological activities. In the second chapter, we described the first enantioselective synthesis of (—)-neplanocine B. The third chapter is devoted to the development of the synthesis of 3'-halo-5'-norcarbonucleosides phosphonates as well as the evaluation of their antiviral activities.

**KEYWORDS** : carbonucleosides, phosphonate, S-Adenosylhomocysteine hydrolase.