

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

THÈSE présentée par :
Ugo PRADERE

soutenue à huis clos le : **15 décembre 2009**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline : Chimie Organique

**Synthèse métallo-catalysée d'analogues de
nucléosides et d'oxazolo[4,5-d]pyrimidines à
visée thérapeutique**

THÈSE dirigée par :

Luigi A. AGROFOGLIO Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Joanne XIE Professeur, Ecole Normale Supérieure de Cachan
Rachid BENHIDA D.R. CNRS, Université de Nice

JURY:

Sylvie POCHET	D.R. CNRS, Institut Pasteur, Présidente du Jury
Joanne XIE	Professeur, Ecole Normale Supérieure de Cachan
Rachid BENHIDA	D.R. CNRS, Université de Nice
Luigi A. AGROFOGLIO	Professeur, Université d'Orléans
Vincent ROY	Maître de Conférence, Université d'Orléans

A mes parents,

A Ana,

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'Université d'Orléans sous la direction du Pr Luigi Agrofoglio et du Dr Vincent Roy.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Luigi Agrofoglio pour m'avoir confié ce projet de recherche et surtout pour la liberté qu'il m'a laissée dans sa conduite. Je le remercie pour sa confiance, et sa disponibilité et pour m'avoir poussé à me dépasser chaque jour. Enfin je tiens à saluer toute la considération qu'il porte à placer ses étudiants dans les meilleures conditions pour la réussite de leur future carrière.

Je remercie également le Dr Vincent Roy pour son aide, son soutien et sa bonne humeur au quotidien.

Mes remerciements s'adressent également au Pr. Joanne Xie (ENS Cachan), et au DR Rachid Benhida (Université de Nice) pour avoir accepté de juger ce travail et pour leur présence dans ce jury de thèse.

Je remercie également la DR Sylvie Pochet (Institut Pasteur) de siéger dans ce jury de thèse.

Je tiens également à remercier ceux qui travaillent au quotidien pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions en particulier Jérôme Blu, Marie-Madelaine Le Floch, Yann Vital, Jean-Marie Robert et Alain-Michel Croze.

J'associe ces remerciements à tous mes « potes » de labo qui se sont succédés et en particulier DJ, Mo, Nat-Nat, Puzinha, Fish et bien sur mon vieux compère Sancerre avec qui j'aurai passé la totalité de ces trois années.

Je remercie tous les autres collègues de labo avec qui j'ai passé de bons moments et en particulier Grosmathieu toujours si altruiste et Aude pour sa gentillesse et son aide dans le cadre du monitorat.

Je remercie bien sûr Ana avec qui j'ai partagé mes coups durs et mes moments de joie tout au long de cette thèse. Je la remercie pour son soutien et son attention mais aussi simplement pour le bonheur du quotidien.

Je tiens à finir par remercier mes parents du fond du cœur pour leur écoute et leur patience sans faille ces 26 dernières années. J'aimerais pouvoir être plus tard, aussi bon parent pour mes enfants, qu'ils ne l'ont été avec moi.

SIGLES ET ABREVIATIONS

A

A : adénine
 Ac : acétyle
 Ac₂O : anhydride acétique
 AcOH : acide acétique
 AcOEt : acétate d'éthyle
 ADA : *adénosine désaminase*
 ADN : acide déoxyribonucléique
 AdoHCy : S-adénosyl-L-Homocysteine
 AdoMet : S-adénosylméthionine
 APTS : acide paratoluènesulfonique
 ARNm : acide ribonucléique messenger
 ATP : adénosine 5'-triphosphate
 AZT : 3'-azido-3'-déoxythymidine
 AZT-MP : 3'-azido-3'-déoxythymidine 5'-mono phosphate

B

B : nucléobase
 Bn : benzyle
 PMPA : 9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine
 Bis(POM) PMEA : *bis* (pivaloyloxymethyl) 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine
*t*Bu : *tert*butyle
 BVDU : 5-(2-bromovinyl)-2'-déoxyuridine
 BzCl : chlorure de benzoyle

C

C : cytosine
 CC₅₀ : concentration cytotoxique requise pour réduire de 50 % le niveau d'ARN/ADN viral (toxicité)
 CEM : cellules de type lymphocytes
 CH₂Cl₂ : dichlorométhane
 CH₃CN : acétonitrile
 CMV : cytomégalovirus
 Conv. : conversion
 Cp* : pentaméthylecyclopentadiényle
 CuI : iodure de cuivre
 CuAAC : cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azide catalysée au cuivre

D

DAP : 2,6-diaminopurine
 DAPy : 2,6-diaminopyrimidine
 ddC : 2',3'-didéoxycytosine
 DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate
 DIEA : Diisopropylethylamine
 DMAP : 4-diméthylaminopyridine
 DMF : diméthylformamide
 DMSO : diméthylsulfoxyde
 d4T : 2',3'-didéhydro-3'-déoxythymidine

E

EBV : Epstein-Barr virus
 EC₅₀ : concentration effective requise pour réduire de 50 % le niveau d'ARN/ADN viral (activité)

EC₉₀ : concentration effective requise pour réduire de 90 % le niveau d'ARN/ADN viral (activité)
 EICAR : 5-ethynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide
 Equiv. : équivalent
 Et₂O : éther diéthylique
 Et₃N : triéthylamine

F

F.D.A. : food and drugs administration
 FIAC : 2'-fluoro-5-iodo-1-β-D-arabinofuranosyl cytosine
 FIAU : 2'-fluoro-5-iodo-1-β-D-arabinofuranosyl uracile
 FMAU : 2'-fluoro-5-méthyl-1-β-D-arabino furanosyluracile
 (-)-FTC : 5-fluoro-3'-thiacytidine

G

G : guanine
 GMP : guanosine 5'-monophosphate
 GTP : guanosine 5'-triphosphate

H

HAART : *highly active antiretroviral therapy*
 HDP : hexadécyloxypropyle
 HPLC : chromatographie liquide haute performance
 HMPA : hexaméthyle phosphoramidate
 HPMP : 3'-hydroxy-2'-phosphonométhoxypropyl
 HPMPA : 3'-hydroxy-2'-phosphonométhoxy propyle adénine
 HPMPA : 3'-hydroxy-2'-phosphonométhoxy propyle cytosine
 HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
 HSV-1 et 2 : *herpes simplex* virus type 1 et 2
 hTMPK : *thymidine monophosphate kinase* humaine

I

IC₅₀ : concentration requise pour avoir 50 % d'inhibition d'une enzyme
 IC₉₀ : concentration requise pour avoir 90 % d'inhibition d'une enzyme
 IMes : *N,N'*-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
 IMPDH : *Inosine monophosphate déshydrogénase*
 IMP : inosine 5'-monophosphate
 IPr : *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
 IR : infra rouge

K

K₂CO₃ : carbonate de potassium
 KOH : hydroxyde de potassium
 KSHV : Sarcome de Karpasi

L

L-dT : L-2'-déoxythymidine
LiAlH₄ : hydrure de lithium et d'aluminium.

M

mCPBA : acide métachloroperbenzoïque
Me : méthyle
MeCN : acétonitrile
MeOH : méthanol
MeONa : méthanolate de sodium
MO : micro-ondes
MsCl : chlorure de mésyle

N

Nu : nucléoside
Nu-DP : nucléoside diphosphate
Nu-MP : nucléoside monophosphate
Nu-TP : nucléoside triphosphate
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide
NAD⁺ : forme oxydée de la NAD
NADH : forme réduite de la NAD
NaH : hydrure de sodium
NaHCO₃ : hydrogénocarbonate de sodium
NaN₃ : azoture de sodium
NaOH : soude
NCS : *N*-chloro succinimide
NHC : carbène *N*-Hétérocyclique
NIH : *National Health Institute*
NMP : nucléoside 5'-monophosphate
NDP : nucléoside 5'-diphosphate
NTP : nucléoside 5'-triphosphate
Nu : nucléoside

P

PBM : cellules mononucléaires du sang
périphériques humain
Pd(0) : palladium au degré d'oxydation 0
Pd(II) : palladium au degré d'oxydation II
Pd(PPh₃) : palladium tétrakis triphénylphosphine
PdCl₂(PPh₃)₂ : chlorure de
bis(triphénylphosphine)palladium (II)
PNP : *purine nucleoside phosphorylase*
Ph : phényle
*i*Pr : isopropyle

R

Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire

S

SAH : *S*-adénosyl-*L*-homocystéine hydrolase
SATE : *S*-pivaloyl-2-thioéthyle
SAR : relation structure-activité
SI : indice de sélectivité
SIMes : *N,N'*-*bis*(2,4,6-triméthylphényl)
imidazolin-2-ylidène
SIPr : *N,N'*-*bis*(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-
2-ylidène
SIDA : syndrome d'immuno-déficience acquise
ST : *Strand transfer*

T

T : thymine
t.a. : température ambiante
TBDMS : *tert*butyldiméthylesilane
TBDPS : *tert*butyldiphénylsilane
3TC : 3'-thiacytidine
TDP : thymidine diphosphate
THF : tétrahydrofurane
TK : *thymidine kinase*
TMP : thymidine monophosphate
TMS : triméthylsilane
TMSN₃ : triméthyle silyle azide
TMSBr ; bromure de triméthyle silane

U

U : uracile
UMP-CMPK : *uridine-cytosine monophosphate kinase*
UV : ultra violet

V

VERO : cellule du callitriche africain
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VV : virus de la vaccine
VZV : varicella zoster virus

X

XMP : xanthosine 5'-monophosphate

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	13
-----------------------------	----

CHAPITRE 1 : VIRUS, ENZYMES ET NUCLEOSIDES EN CHIMIE ANTIVIRALE

1 Les virus.....	18
2 Quelques enzymes importantes.....	21
3 Les nucléosides en chimie antivirale.....	26

CHAPITRE 2 : PREPARATION DE β -D-[1,2,3]- TRIAZOLONUCLEOSIDES SUBSTITUES VIA UNE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE CuAAC ET RuAAC

1 Introduction.....	30
1.1 Les analogues nucléosidiques à base modifiée	30
1.2 Les analogues nucléosidiques à base 1,2,3-triazole.....	31
1.3 Méthodes de synthèse	34
1.3.1 Cycloaddition CuAAC 1,4-régiosélective.....	34
1.3.2 Cycloaddition 1,5-régiosélective.....	35
2 Notre travail.....	39
2.1 Synthèse des analogues 1,2,3-triazolo-1,4-disubstitués par CuAAC.....	40
2.2 Synthèse des analogues 1,2,3-triazolo-1,5-disubstitués par RuAAC.....	41
2.3 Vers une nouvelle série 1,2,3-triazole inspirée du FV100	45
2.4 Tests biologiques.....	46
3 Conclusion et perspectives	47

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE β -L-CARBA-C-NOR-NUCLEOSIDES

1	Introduction	50
1.1	Les nucléosides carbocycliques.....	50
1.2	Les L-nucléosides	51
1.3	Les nor-nucléosides.....	52
1.4	Les C-nucléosides.....	53
2	Notre travail	60
2.1	Synthèse de la cyclopentènone, intermédiaire clé.....	60
2.2	Synthèse de l'oxime précurseur de bases hétérocycliques	62
2.3	Construction des bases hétérocycliques.....	63
3	Conclusion et perspectives.....	67

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE D'ALKENYLES ACYCLO PHOSPHONONUCLEOSIDES

1.1	Les acyclonucléosides	70
1.2	Les acyclonucléosides méthoxyphosphonates	71
1.3	Les ANPs oléfiniques.....	75
1.4	Les prodrogues.....	80
1.5	La métathèse croisée, un outil de synthèse efficace	88
1.6	Travaux du laboratoire.....	91
2	Notre travail	92
2.1	Synthèse d'acides phosphoniques 2'-propényle et 2'-butényle à base uracile 5-substituée.....	93
2.1.1	Synthèse des intermédiaires crotylés	93
2.1.2	Synthèse des composés par métathèse croisée	9
2.1.3	Tests biologiques	95
2.2	Synthèse de prodrogues 2'-butényle bis(POM) et bis(POC) phosphonates à base uracile 5-substituée.....	97
2.2.1	Synthèse des synthons bis(POM) et bis(POC) allyle phosphonate	97
2.2.2	Mise au point des conditions expérimentales pour la réaction de métathèse	97

2.2.3	Synthèse des prodrogues	102
2.2.4	Tests biologiques	105
2.3	Synthèse de prodrogues <i>bis</i>(POC) phosphonates et d'acides phosphoniques	
	(<i>E</i>)-2'-butényle à base 5-halovinyle et 5-iodo uracile	106
2.3.1	Mise au point de la réaction de déprotection	107
2.3.2	Synthèse des 5-halovinyles- <i>N</i> ¹ -crotyle uraciles	108
2.3.3	Synthèse des composés prodrogues par métathèse croisée sélective	109
2.3.4	Déprotection des composés prodrogues par dégradation chimiques des groupements POC	109
2.3.5	Application aux dérivés 5'-iodo uraciles butényles phosphonates	110
2.3.6	Tests biologiques	110
2.4	Synthèse de prodrogues mixtes HDP/POC et HDP/OH phosphonates (<i>E</i>)-2'-	
	butényle à base uracile 5-substituée	111
2.4.1	Synthèse des synthons mixtes HDP/POC-allyle phosphonate	112
2.4.2	Mise au point des conditions expérimentales de métathèse	112
2.4.3	Tests biologiques	115
2.5	Synthèse de prodrogues <i>bis</i>(POM) phosphonates (<i>E</i>)-2'-butényles à base	
	purique	116
2.5.1	Préparation des chaînes latérales bromées et hydroxylées par métathèse	116
2.5.2	Introduction des chaînes latérales sur bases puriques	118
2.5.3	Conversion des bases chlorées	120
2.5.4	Tests biologiques	121
3	Conclusion et perspectives	122

CHAPITRE 5 : VERS LA SYNTHÈSE

D'OXAZOLO[4,5-d]PYRIMIDIQUES β -DICETOACIDES

CIBLANT L'INTEGRASE VIRALE DU VIH

1	Introduction	124
1.1	L'intégrase, une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement du VIH	124
1.2	Les β -dicétoacides, une nouvelle génération d'inhibiteurs de l'intégrase	127
2	Notre travail	131
2.1	Synthèse du noyau oxazolopyrimidique	132
2.2	Voies envisagées pour l'obtention des composés β -dicétoacides	133
2.2.1	Via des couplages pallado-catalysés	133
2.2.2	Via un éther d'énol	137

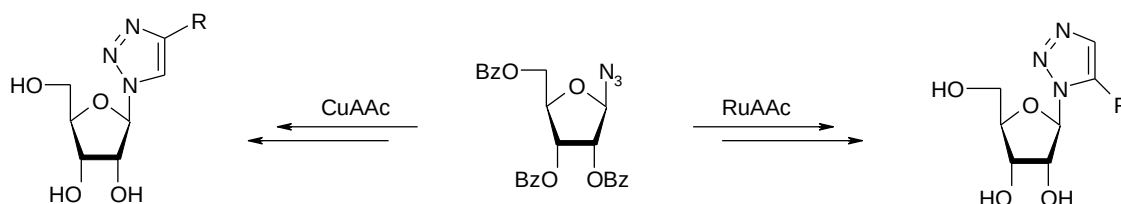
2.3	Synthèse des β -dicétoesters	140
3	<i>Conclusion et perspectives</i>	141
CONCLUSION GENERALE		143
PARTIE EXPERIMENTALE.....		149
ARTICLES ET COMMUNICATIONS DE L'AUTEUR SUR LE SUJET		253

INTRODUCTION GENERALE

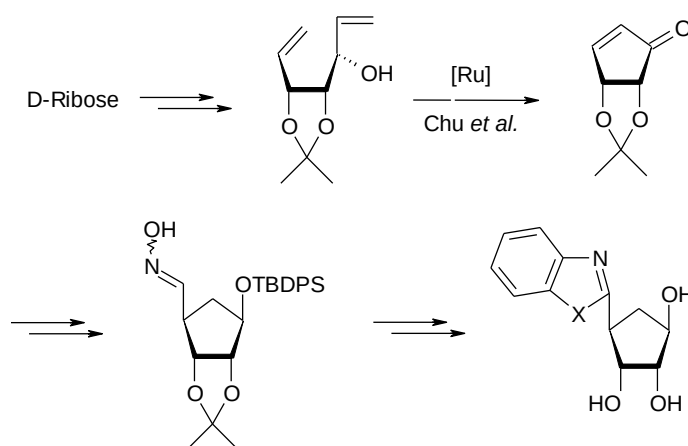
Si les infections virales s'inscrivent dans l'histoire de l'Homme, elles sont aujourd'hui plus que jamais un problème de santé public avec les épidémies d'hépatites, de SIDA et actuellement de grippe H1N1. Depuis maintenant près de 50 ans, les nucléosides sont au centre de la recherche antivirale et les nombreuses modifications structurales ont conduit à des composés de toute première importance pour le traitement d'infections de nombreux virus comme le VIH, VHB, VHC...

C'est dans ce cadre de recherche antivirale que notre travail s'inscrit. Dans un premier chapitre, nous aborderons les virus et leurs enzymes clefs, ainsi que les principaux nucléosides antiviraux actuellement utilisés dans le traitement des diverses infections virales. Nous soulignerons également les limites de ces chimiothérapies qui font du développement de nucléosides antiviraux un domaine de recherche qui reste d'actualité.

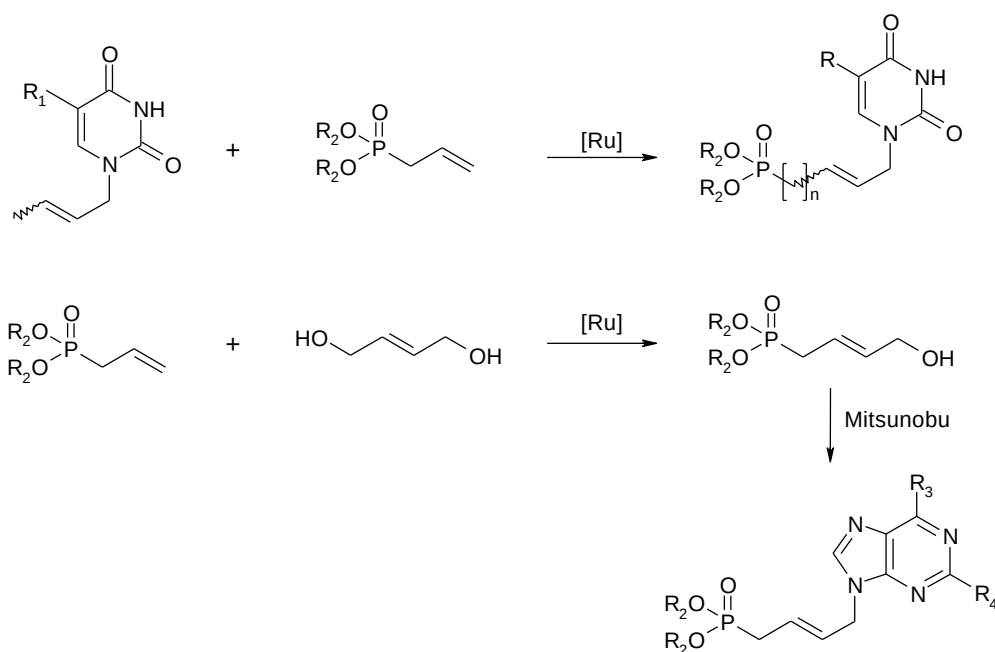
Dans cette optique, les outils de synthèse organique moderne et notamment les réactions métallo-catalysées sont mis en œuvre pour la conception de nouveaux nucléosides modifiés. Dans le second chapitre, les réactions de cycloaddition CuAAC et RuAAC 1,3-dipolaire seront utilisées pour la synthèse de composés ribosyles possédant une base 1,2,3-triazole 1,4 ou 1,5 disubstituée.



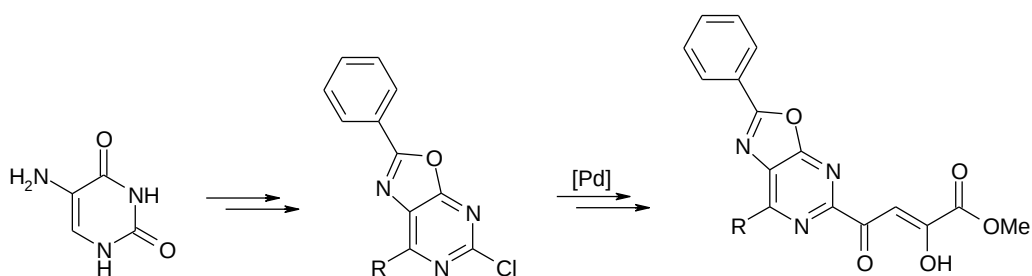
Dans une troisième partie, nous présenterons une synthèse exploratoire de β -L-carba-C-nor-nucléosides à partir d'une cyclopenténone obtenue par métathèse intramoléculaire cyclisante. Les bases seront construites à partir d'un intermédiaire oxime présentant la future liaison C-nucléosidique.



Dans une quatrième partie sera développée la synthèse d'alkényles acyclo phosphononucléosides selon deux approches différentes mettant en jeu des réactions de métathèse croisées. Les composés seront synthétisés sous formes acide phosphonique et prodrogues pour réaliser des études enzymatiques de phosphorylation et analyser leurs activités antivirales.



Enfin, si les nucléosides sont le cœur de la recherche antivirale, le développement de composés hétérocycliques se révèle également intéressant, notamment sur des virus comme le VIH. Des études récentes révèlent le rôle primordial des intégrases virales dans la réplication du VIH. La conception de composés oxazolo[4,5-d]pyrimidiques à chaîne β -dicétoacide mettant en jeu des réactions pallado-catalysées, présentée dans le chapitre 5, pourrait conduire au développement de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.



Les activités antivirales de tous ces composés seront présentées et discutées tout au long de cette thèse.

CHAPITRE 1

VIRUS, ENZYMES ET NUCLEOSIDES EN CHIMIE ANTIVIRALE

1 Les virus

Les infections virales s'inscrivent dans l'histoire de l'Homme. Néanmoins, le concept de maladie virale n'est qu'une notion récente puisqu'il a fallu attendre les années 60 pour que la distinction entre fonctions cellulaires et virales se clarifie. S'ils sont difficiles à combattre, les virus sont pourtant des organismes rudimentaires. Ils ne sont constitués que de matériel génétique sous forme d'une ou plusieurs molécules d'acides nucléiques, enveloppé dans une coque de protéines appelée capside, et parfois d'une membrane issue de la cellule hôte. Les virus sont dépourvus d'outils métaboliques permettant leur réplication. Ils doivent donc infecter une cellule hôte pour se reproduire et sont considérés comme des parasites intracellulaires. Le cycle de réplication des virus peut-être généralisé (Schéma 1):

- Adsorption du virion (qui constitue l'unité élémentaire d'un virus ayant atteint la maturité) sur la membrane cellulaire à l'aide de récepteurs spécifiques de la cellule hôte.
- Pénétration du virion par la membrane cellulaire et décapsidation pour libérer le matériel viral dans le cytosol.
- Traduction du génome viral en protéine et réplication du génome en nouveaux acides nucléiques.
- Assemblage de nouveaux virions.
- Largage de nouveaux virions hors de la cellule.

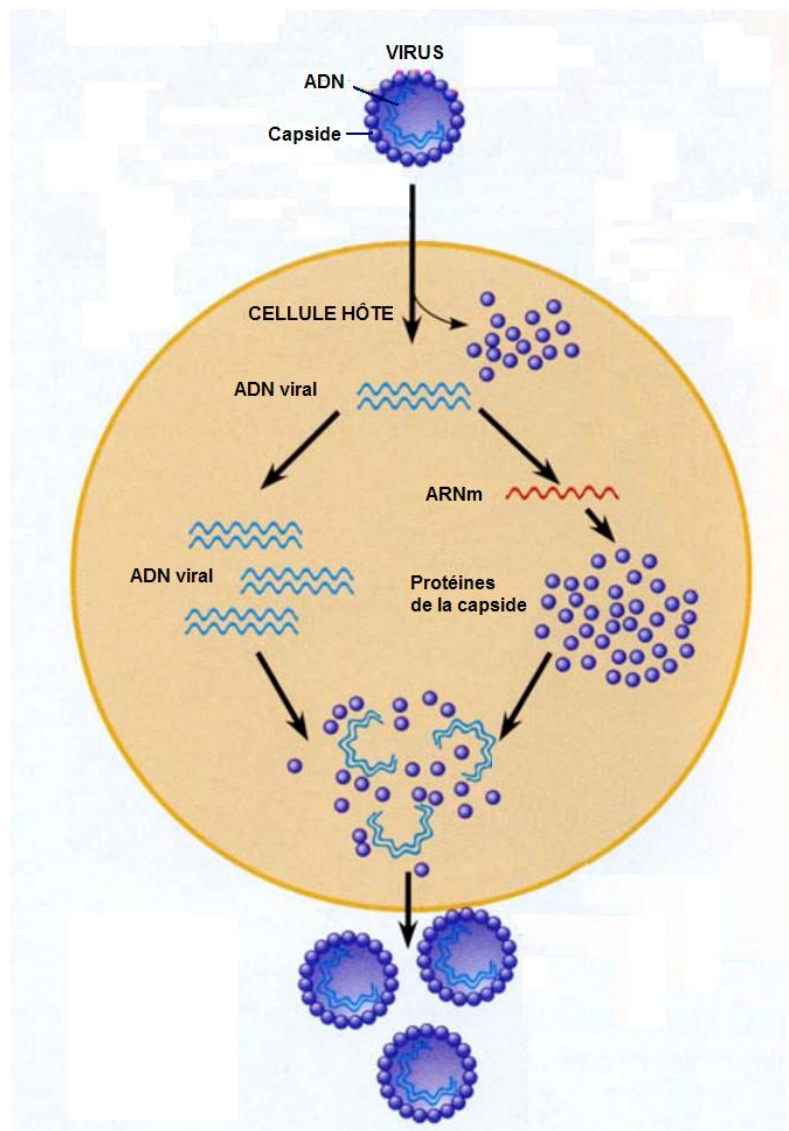


Schéma 1.

Il existe un grand nombre de virus dont 200 sont pathogènes pour l'Homme. Certains d'entre eux ont causé des épidémies avec de nombreux décès comme la grippe « espagnole » en 1918 avec environ 30 millions de morts, la poliomyélite dans les années 30, les virus à herpès dans les années 60, le SIDA depuis les années 80, les hépatites B et C, et plus récemment une nouvelle souche de virus grippal H1N1. La nature de leur génome diffère entre virus. Ils peuvent présenter un brin simple ou double d'ARN (Tableau 1) ou d'ADN (Tableau 2) et sont classés par famille.

Tableau 1.

ARN		
<i>Double brin</i>		
Famille	Virus	Maladies associées
réoviridae	Rotavirus	Diarrhées
<i>Simple brin</i>		
orthomyxoviridae	Influenzavirus A ,B ,C	Grippe
paramyxoviridae	Morbillivirus Rubulavirus	Rougeole Oreillons
rhabdoviridae	Lyssavirus	Rage
filoviridae	Ebola	Fièvres hémorragiques
arenaviridae	Lassa	Fièvres hémorragiques
retroviridae	VIH	SIDA
coronaviridae	Coronavirus	SRAS (syndrome respiratoire aigue sévère)
picornaviridae	Rhinovirus Coxsackie A, B	Rhume Agent causal de méningites, myocardites, péricardites
	Poliovirus	Poliomyélite
togaviridae	Rubivirus	Rubéole

Tableau 2.

ADN		
<i>Double brin</i>		
Famille	Virus	Maladies associées
Poxviridae	Vaccine Molluscum contagiosum Variole	/ Lésions dermatologiques Variole
adenoviridae	Adénovirus	Malades respiratoires
herpesviridae	HSV-1 HSV-2 VZV (Varricella Zoster) EBV (Epstein Barr) CMV (Cytomegalo) KSHV (Karposi's Sarcoma)	Herpes buccal Herpes génital Varicelle, Zona Mononucléose, lymphome Rétinite Lymphome
papovaviridae	Papillomavirus Polyomavirus	Verrues, cancers du col utérin Dégénérescence neurologique, polyomes
hepadnaviridae	VHB, VHC	Infection du foie
<i>Simple brin</i>		
parvoviridae	Parvovirus B19	Erythème bénin

Parmi ces différents virus, les familles *herpesviridae* (HSV-1 et 2, VZV, CMV...), *hepadnaviridae* (VHB et C), *retroviridae* (VIH) sont l'objet d'une recherche intense pour des problèmes de santé publique, mais également les *filoviridae* (virus Ebola) pour des risques de bioterrorisme.

S'ils ont tous en commun l'infection d'une cellule hôte, les virus peuvent avoir des stratégies différentes pour assurer leur réplication. Certains virus, comme les poxvirus, effectuent la totalité de leur processus de réplication hors du noyau. Le génome viral (ARN) sert directement de matrice pour générer des ARNm à l'aide d'une enzyme virale. Ces ARNm sont ensuite répliqués mais également traduits en protéines virales au niveau du cytosol pour les protéines de la capside ou au niveau du réticulum endoplasmique pour l'enveloppe.

D'autres virus comme le VIH, possèdent un cycle de réplication plus complexe puisqu'ils incorporent leur matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte (Schéma 2). Le brin d'ARN est rétro transcrit par la transcriptase inverse du VIH en un brin d'ADN. Celui-ci est alors répliqué pour former un double brin d'ADN, qui est inséré dans l'ADN de cellule hôte sous l'effet catalytique de l'intégrase du VIH. L'ADN proviral est alors transcrit en ARNm qui servira à la formation des protéines de la capside et sera également le génome de la seconde génération de virus.

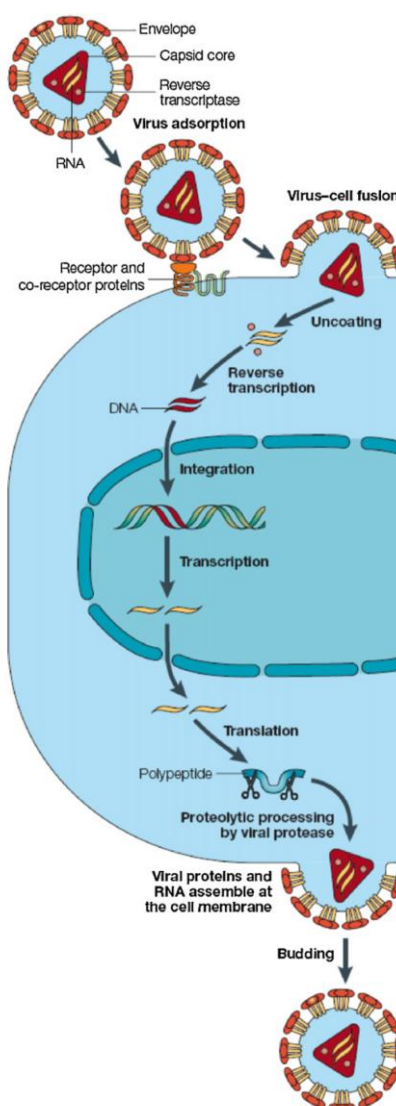


Schéma 2.¹

¹ De Clercq, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, 33, 307-320

La stratégie pour combattre les infections virales a été essentiellement basée sur la vaccination jusque dans les années 1960 et a permis d'endiguer des épidémies de rage, poliomyélite et de variole. Néanmoins, depuis une cinquantaine d'années les chercheurs se sont penchés sur le développement de molécules pouvant interférer sélectivement avec un ou plusieurs processus biologiques décrit précédemment. Les analogues de nucléosides agissent principalement sur l'étape de répllication des acides nucléiques ou de la biosynthèse *de novo* des nucléotides endogènes par l'inhibition de différentes enzymes telles que les kinases, les polymérases, la *S*-adénosyl-*L*-homocystéine hydrolase ou l'ionosine monophosphate déshydrogénase.

2 Quelques enzymes importantes

• Les kinases

Les kinases jouent un rôle primordial dans la synthèse d'acides nucléiques. Elles catalysent la phosphorylation de la fonction 5'-hydroxyle des nucléosides par transfert d'un groupement phosphoryle issu de l'ATP. Après trois étapes successives de phosphorylation le nucléoside triphosphate obtenu est incorporable à la chaîne ADN en cours d'élongation (Schéma 3).

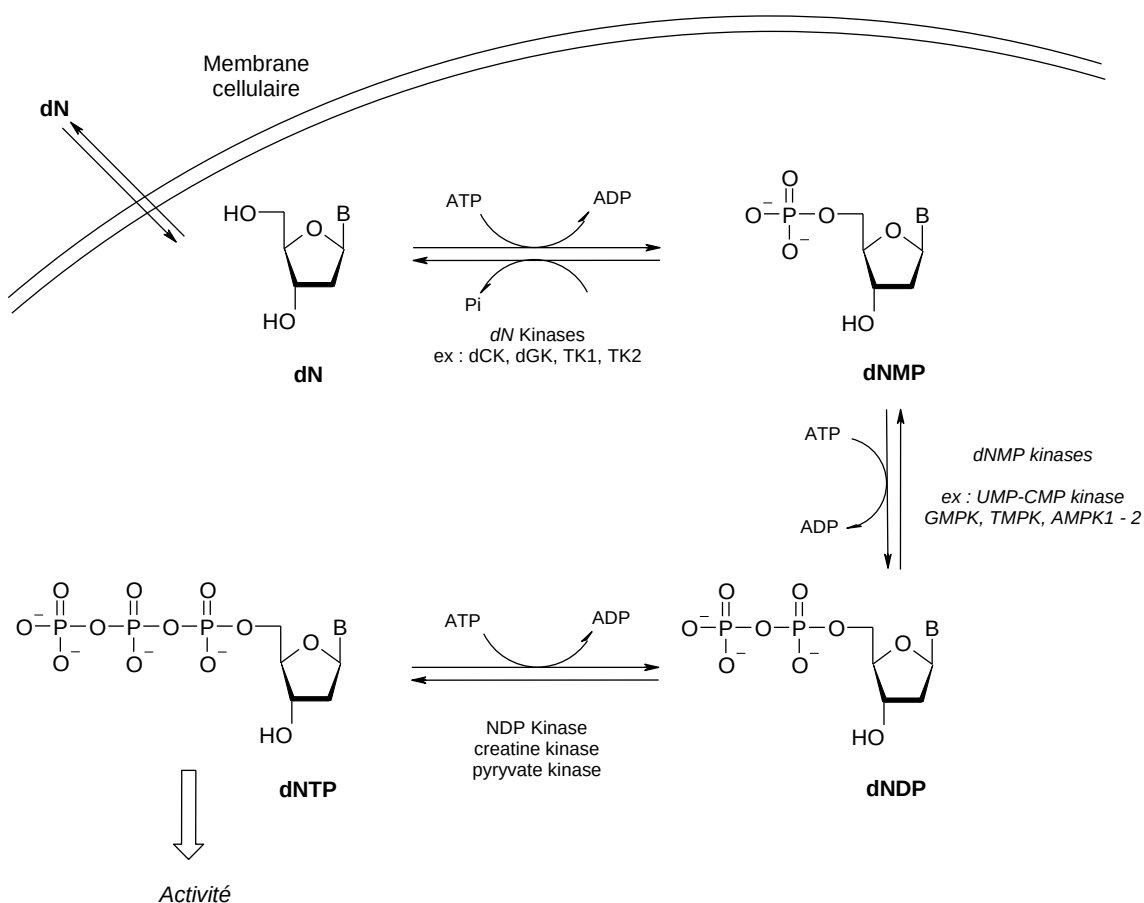


Schéma 3.

Si toutes les cellules possèdent leurs propres kinases, certains virus présentent des kinases virales pour assurer leur propre phosphorylation qui sont bien souvent suffisamment différentes pour en faire des cibles thérapeutiques. Le HSV-1, par exemple, possède une *thymidine kinase* (TK) qui reconnaît et phosphoryle non seulement la thymidine, mais également la L-thymidine, des dérivés guanines (souvent acycliques), des nucléosides carbocycliques et de nombreux analogues de la 2'-désoxyuridine substitués en C5.

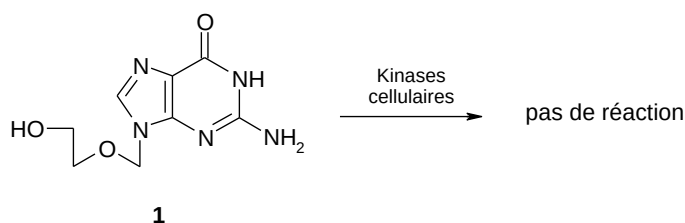
- Les virus possédant une thymidine kinase (TK⁺)

La plupart des virus possédant leur propre kinase font partie de la famille des herpès. La différence de spécificité de ces enzymes permet le développement de molécules spécifiquement phosphorylées par les kinases virales, et donc sélectives des cellules infectées. Le meilleur exemple de cette sélectivité est l'acyclovir **1** qui est un dérivé acyclique de la guanosine. Ce composé est reconnu spécifiquement par la thymidine kinase virale du HSV-1 et du VZV, mais pas par celles de la cellule hôte. Ainsi, la phosphorylation puis l'intégration de sa forme triphosphate dans l'ADN ne peut avoir lieu que dans les cellules infectées.

- Les virus dépourvus de thymidines kinases (TK⁻)

La majorité des virus ne présente cependant pas de kinases virales comme le VIH, le VHB ou la grippe. Ces virus sont donc contraints d'utiliser les kinases cellulaires, ce qui complique le développement de molécules sélectives. En effet, si la molécule n'est pas phosphorylée par les kinases cellulaires, le composé sera inactif et *a priori* non toxique (Schéma 4). Par contre, si la molécule est phosphorylée, le triphosphate pourra bien inhiber la polymérase virale, mais aussi la polymérase de cellules saines entraînant une toxicité. Si la molécule idéale inhibera spécifiquement la polymérase virale, en réalité la plupart des composés sont à la fois substrats des polymérases virales et cellulaires.

Acyclovir dans une cellule hôte non infectée



Acyclovir dans une cellule infectée par HSV⁺

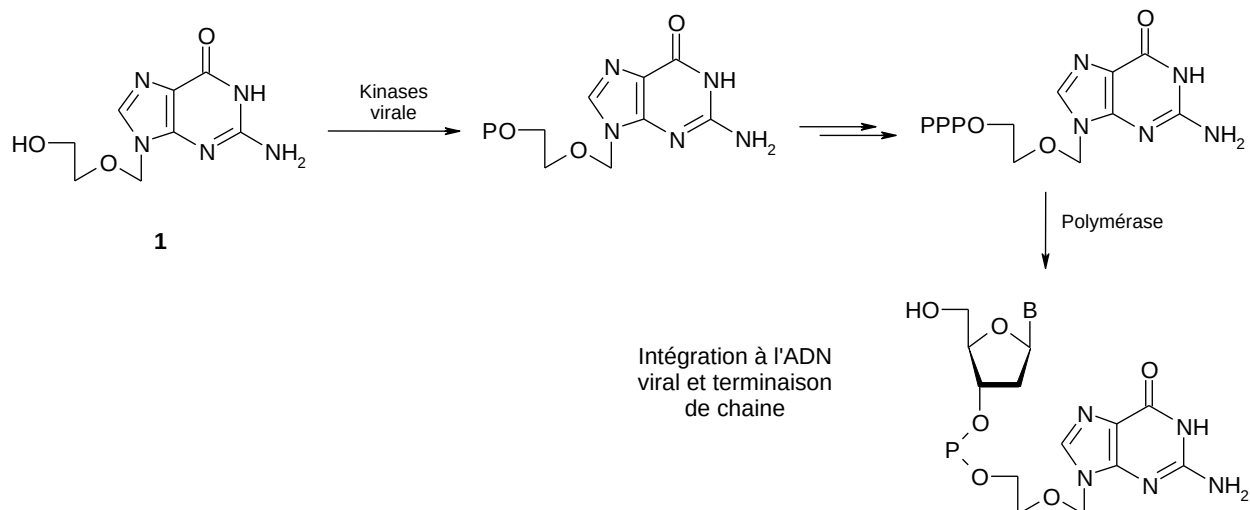


Schéma 4.

La première phosphorylation, lors de la formation du nucléoside 5'-monophosphate, représente généralement l'étape limitante de formation du triphosphate. L'administration de composés sous la forme 5'-monophosphate ou phosphonate permet de contourner cette étape limitante. Les deux phosphorylations suivantes sont moins sélectives et peuvent donc être réalisées au sein de la cellule par les kinases. La synthèse de triphosphate n'a cependant que peu d'utilité comme agent thérapeutique étant donné sa

grande instabilité (au pH et aux enzymes), sa faible biodisponibilité et son absence de sélectivité. Certains composés sont néanmoins triphosphorylés pour des raisons diagnostiques.²

- **Les polymérases**

Une fois sous la forme triphosphate, les composés sont substrats des polymérases et peuvent donc être incorporés à l'ADN en cours d'élongation. L'élongation est alors stoppée par inhibition de la polymérase et/ou effet terminateur de chaîne. La majorité des composés sont à la fois substrats des polymérases virales et cellulaires. Le rapport activité/toxicité défini par l'indice de sélectivité (SI) provenant de la compétition entre l'inhibition des deux enzymes sera alors déterminant pour l'intérêt pharmaceutique du composé. Il devra être élevé indiquant une bonne sélectivité pour la polymérase virale.

Le schéma 5 ci-après décrit le métabolisme et l'incorporation de l'AZT **2** (3'-azido-2',3'-déoxythymidine) au double brin d'ARN/ADN viral catalysée par la transcriptase inverse du VIH.

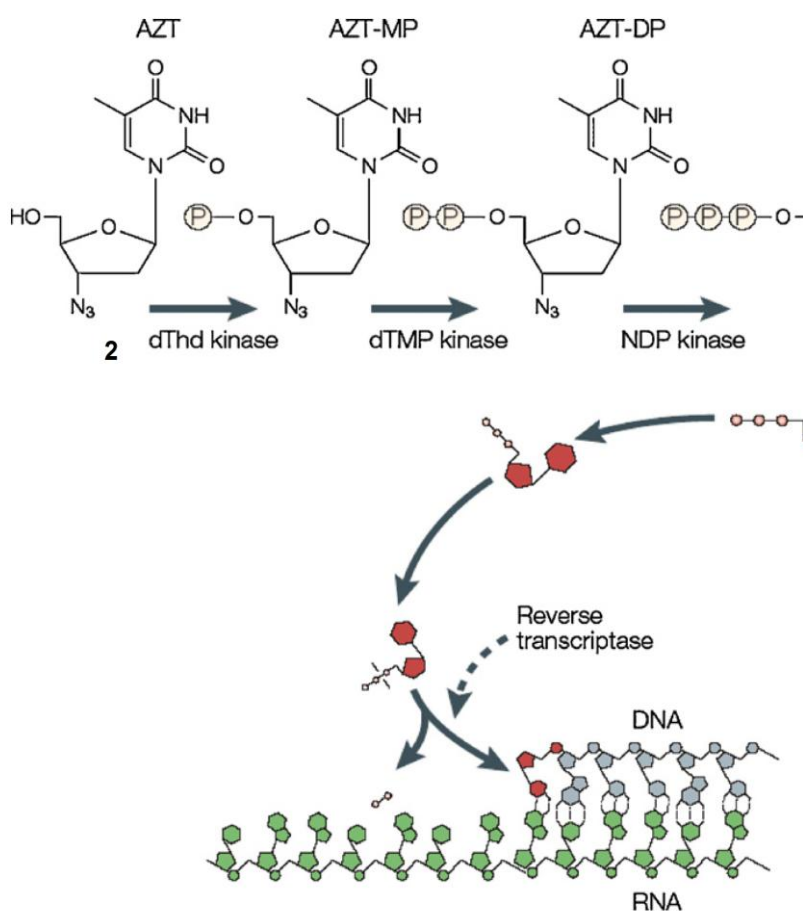


Schéma 5.

² Burgess, K.; Cook, D. Syntheses of nucleoside triphosphates. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2047-2059.

- **La SAH hydrolase**

La *S*-adénosyl-L-homocystéine hydrolase (*SAH-Hydrolase*) est une enzyme clef dont le rôle est de réguler la concentration en *adénosyl-L-homocystéine* (AdoHcy, **3**) en catalysant sa métabolisation en adénosine **4** et en homocystéine **5** (Schéma 6). Par ce contrôle, cette enzyme joue indirectement un rôle primordial dans les réactions de méthylation par la *S*-adénosylméthionine (AdoMet, SAM, **7**) nécessaires à la maturation de l'ARNm.³

L'inhibition de la *SAH-hydrolase* par l'aristéromycine **8** par exemple provoque une accumulation de *S*-adénosyl-L-homocystéine **3** qui inhibe la *S*-adénosylméthionine méthyle transférase et donc les réactions de méthylation de l'ARNm, bloquant la réplication virale.

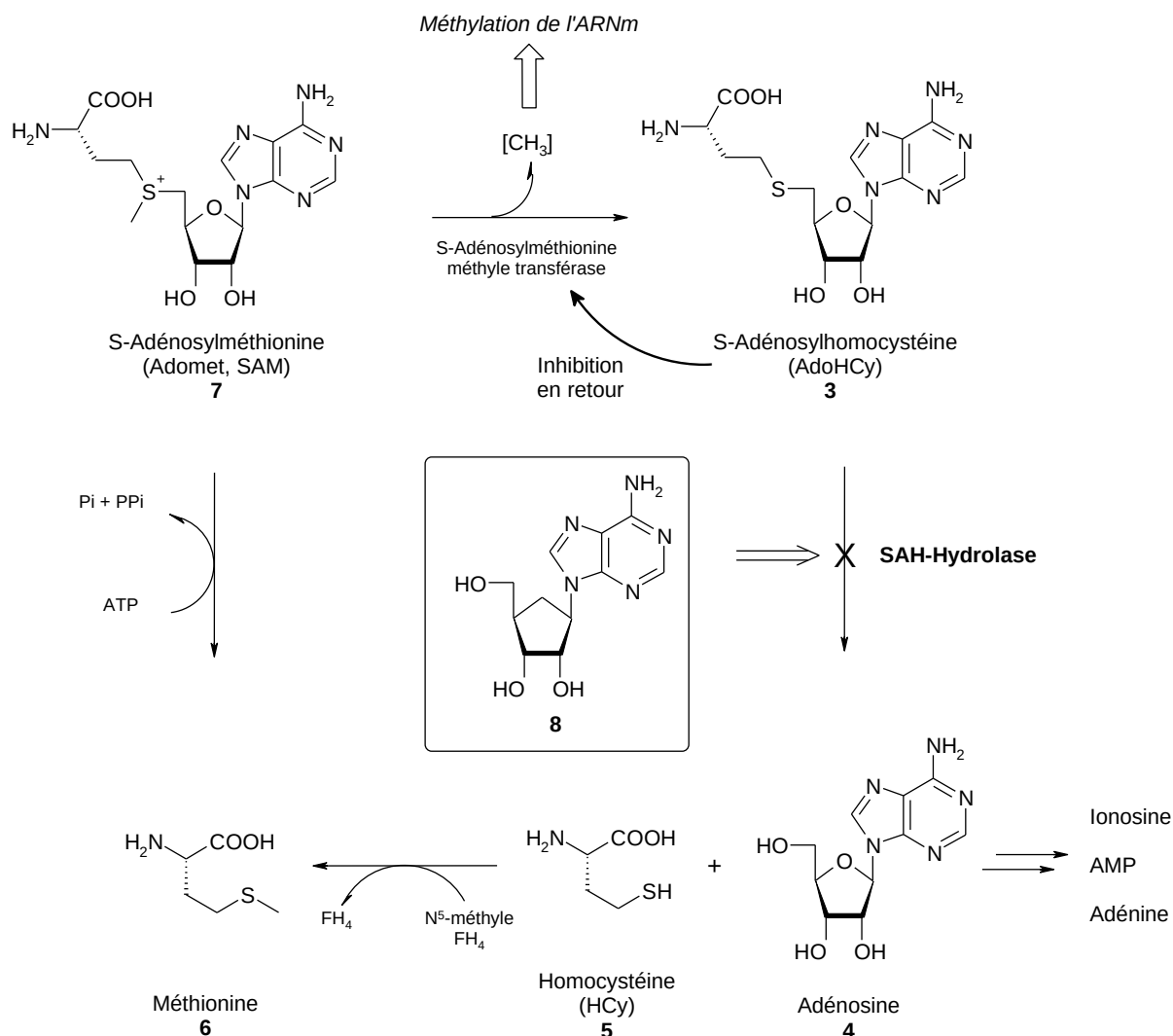


Schéma 6.

³ Borchardt, R.T.; Wolfe, M.S. S-adenosyl-L- homocysteine hydrolase as a target for antiviral chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1521–1530.

• L'IMPDH

L'*inosine monophosphate déshydrogénase* (IMPDH) est une enzyme qui catalyse la réduction de l'inosine 5'-phosphate **9** en xanthosine 5'-phosphate **10**, étape limitante de la biosynthèse *de novo* de guanosine 5'-triphosphate **11** (Schéma 7). C'est une enzyme clef associée à la réplication cellulaire et considérée comme cible potentielle pour chimie anticancéreuse. En chimie antivirale, l'IMPDH est l'une des enzymes inhibées par la ribavirine **12** responsable de son activité anti-VHC. Son inhibition peut également permettre de cibler d'autres virus tels que les poxvirus dont la variole.

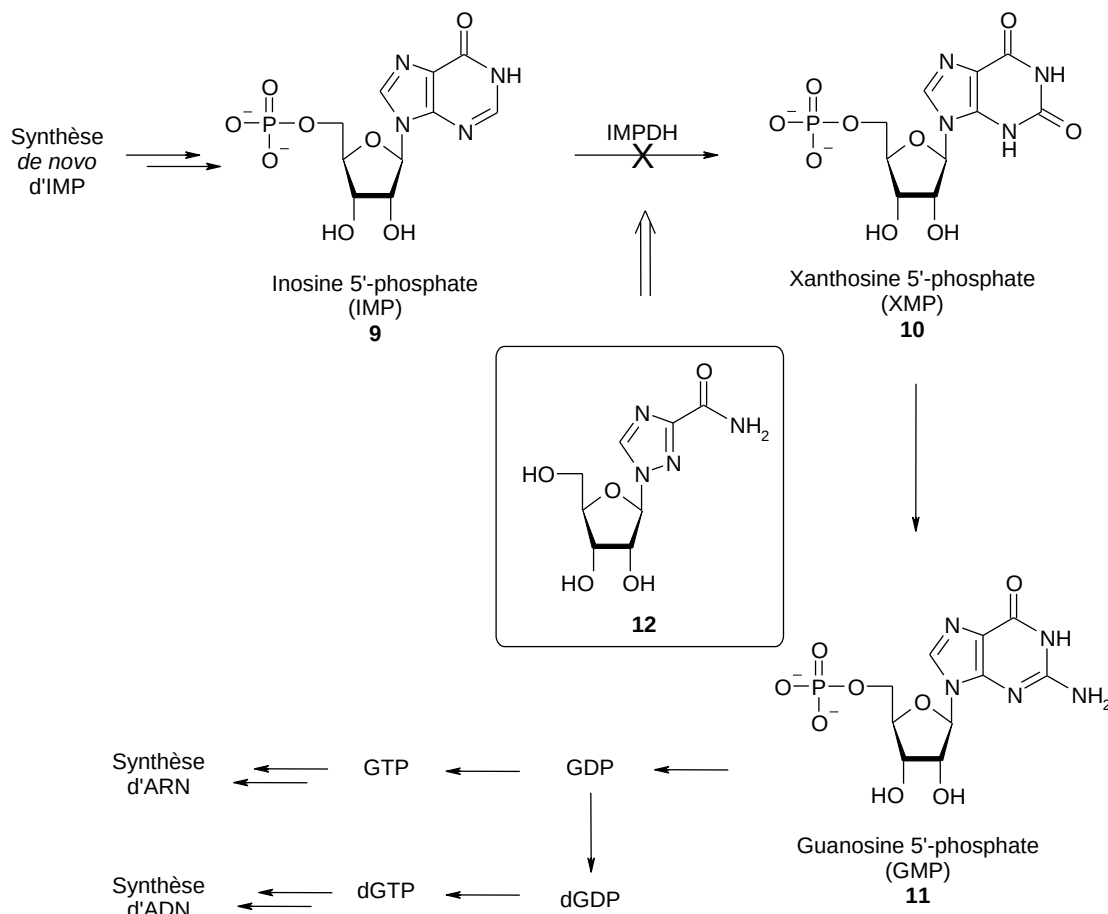


Schéma 7.

D'autres enzymes peuvent également être des cibles potentielles en chimie antivirale tels que la protéase et plus récemment l'intégrase dont l'inhibition est généralement assurée par des composés non nucléosidiques. L'intégrase est une nouvelle cible dans la conception de nouveaux traitements anti-VIH et sera détaillée dans le chapitre 5.

Ainsi, la difficulté majeure pour la conception de molécules antivirales est donc non seulement de trouver des molécules fortement inhibitrices de la réplication virale mais également sans perturber gravement les synthèses cellulaires. Quelque soit la cible, l'objectif des nucléosides antiviraux est de limiter ou de stopper la réplication de l'ADN viral par l'inhibition spécifiques d'enzymes clefs. Les anticancéreux ont également pour but de limiter la réplication de cellules endommagées et prolifératives. La frontière est donc mince entre antiviraux et anticancéreux et le développement d'antiviraux peut conduire à des molécules à pouvoir anticancéreux important.

3 Les nucléosides en chimie antivirale

Les nucléosides constituent les éléments fondamentaux du patrimoine génétique. Leur assemblage ordonné forme les brins d'ADN et d'ARN impliqués dans de nombreux processus biologiques dont la synthèse des protéines et la réplication cellulaire. Leurs rôles biologiques essentiels en font un modèle de choix pour l'élaboration d'agents thérapeutiques. Depuis maintenant près de 50 ans, les nucléosides modifiés ont joué un rôle majeur dans le traitement de nombreuses maladies virales, comme les hépatites,⁴ les herpès,⁵ ou le SIDA.¹ La recherche dans ce domaine a conduit à la mise sur le marché d'environ 40 composés approuvés par la FDA (*Food and drug administration*).

Le premier antiviral à activité antivirale prononcée et sélective est l'acyclovir **2** découvert par Elion *et al.*⁶ en 1977, qui a provoqué un engouement sans précédent pour la recherche de nouveaux nucléosides modifiés (Figure 1). La recherche d'analogues nucléosidiques toujours plus actifs et sélectifs a ainsi conduit à de nombreuses familles de composés dont les β -D-arabino nucléosides, composés notamment du 2'-fluoro-5-méthyl-1- β -D-arabinofuranosyl uracile (FMAU) **13**, du 2'-fluoro-5-iodo-1- β -D-arabinofuranosyl cytosine (FIAC) **14** et du 2'-fluoro-5-iodo-1- β -D-arabinofuranosyl uracile (FIAU) **15** qui possèdent des activités anti-herpétiques.⁷

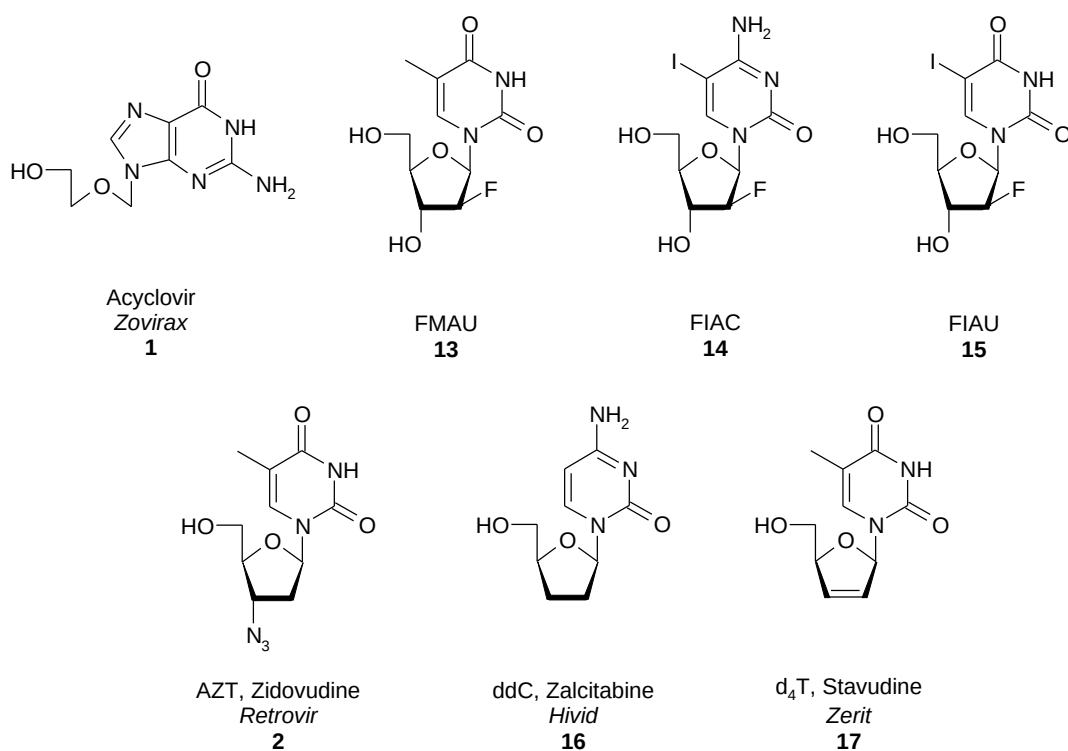


Figure 1.

L'émergence du VIH dans les années 80 a engendré à son tour un intense effort de recherche au niveau mondiale qui a conduit au développement de nouvelles classes de composés comme les 2',3'-

⁴ Balsano, C.; Alisi A. Viral hepatitis B: established and emerging Therapies. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 930-939.

⁵ Superti, F.; Ammendolia, M.G.; Marchetti, M. New advances in anti-HSV chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 900-911.

⁶ (a) Elion, G.B.; Furman, P.A.; Fyfe, J.A.; De Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, H.J. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, *74*, 5716-5720. (b) Schaeffer, J.H.; Beauchamp, L.; De Miranda, P.; Elion, G.; Bauer, D.J.; Collins, P. 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* **1978**, *272*, 583-585.

⁷ (a) Brodfuehrer, P.; Brundige, S.; Howell, J.; Howell, H.; Sapino, C.; Tann, C. Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (β -FIAU) and 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl) thymine (β -FMAU). *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3644-3647. (b) Fox, J.; Schinazi, R.; Su, T.-L.; Watanabe, K. Synthesis and antiviral effects of several 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-alkyluracils. Some structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 151-154.

didéoxynucléosides comme la 3'-azido-3'-déoxythymine (AZT) **2**, la 2',3'-didéoxycytidine (ddC) **16** et la 2'-3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) **17**.⁸

Ainsi, de nombreuses modifications structurales ont vu le jour sur la base comme la partie osidique ou phosphate des nucléosides ou nucléotides (Schéma 8). Ces modifications majeures peuvent être classées par familles en s'appuyant sur un rationnel biologique et thérapeutique. Ces modifications servent, de manière générale, à augmenter l'activité des composés, leur stabilité ou leur pénétration cellulaire, ou à diminuer leur toxicité. Dans le schéma 8 sont ainsi représentées les principales familles de nucléosides modifiés qui ont conduit à des analogues nucléosidiques d'importance majeure. Tout au long du manuscrit, une présentation des différentes classes concernées par nos composés sera réalisée (Chapitre 2 : nucléosides à bases modifiées ; Chapitre 3 : carbanucléosides, L-nucléosides, C-nucléosides, *nor*-nucléosides ; Chapitre 4 : acyclonucléosides, phosphononucléosides, pronucléotides).

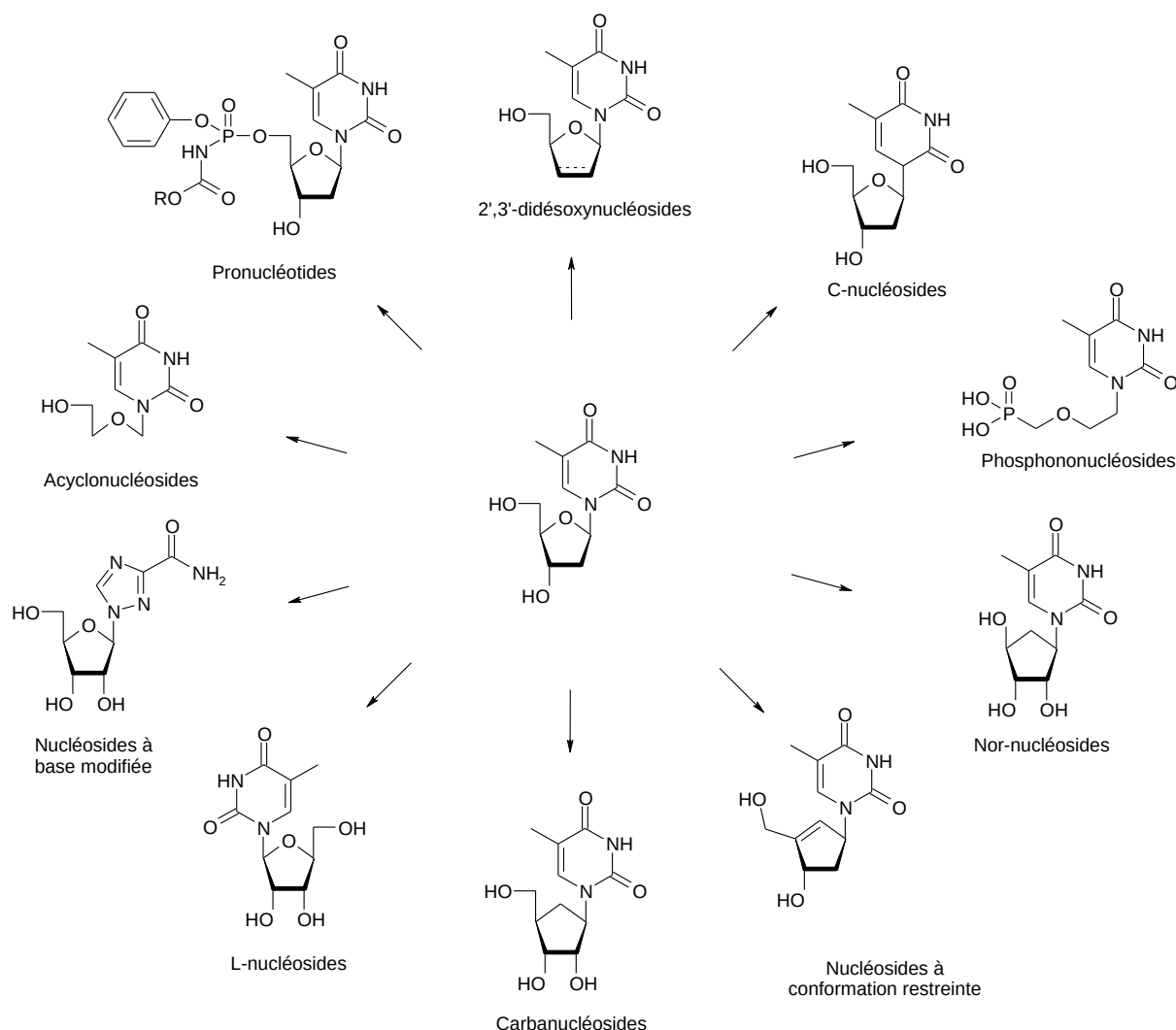
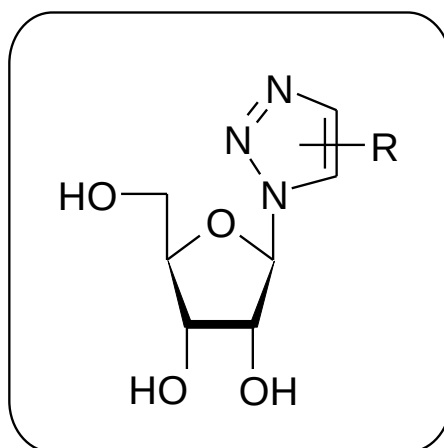


Schéma 8.

⁸ (a) Furman, P.A.; Fyle, J.A.; St. Clair, M.H.; Weinhold, K.; Rideout, J.L.; Freeman, G.A.; Nusinoff-Lehrmann, S.; Bolognesi, D.P.; Broder, S.; Mitsuya, H.; Barry, D.W. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 8333-8337. (b) Collier, A.C.; Bozzette, S.; Combs, R.W. A pilot of low dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 1015-1021. (c) Yarchoan, R.; Thomas, R.V.; Allain, J.-P.; McAtee, N.; Duminski, R.; Mitsuya, H.; Lawley, T.J.; Safai, B.; Myers, C.E.; Perno, C.F.; Keecker, R.W.; Wills, R.J.; Fischl, M.A.; MacNeely, M.C.; Pluda, J.M.; Leuther, M.; Collins, J.M.; Broder, S. Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). *Lancet.* **1988**, *1*, 76-81. (d) Lin, T.-S.; Schinazi, R.F.; Prusoff, W.H. Potent and selective in vitro activity of 3' -deoxythymidin-2'-ene (3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine) against human immunodeficiency virus. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2713-2718.

CHAPITRE 2

PREPARATION DE β -D-[1,2,3]- TRIAZOLONUCLEOSIDES SUBSTITUES VIA UNE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE CuAAC ET RuAAC



1 Introduction

1.1 Les analogues nucléosidiques à base modifiée

Les différentes bases présentent sur les charpentes ribosyles codent notre information génétique sous la forme d'ADN ou d'ARN. Les nucléobases naturelles sont particulièrement stables et possèdent des fonctions polaires pouvant interagir par liaison hydrogène avec les enzymes responsables de leur incorporation à l'ADN et leur partenaire doublet (A-T, G-C, A-U) pour la stabilisation de l'ADN ou ARN. La conception de nucléosides à bases modifiées représente ainsi un domaine de recherche privilégié pour le développement de composés à potentiel pharmaceutique. Ces modifications peuvent prendre différentes formes, comme une simple addition d'atome ou de fonction chimique sur une base naturelle, un changement d'atome ou de la base entière par un nouvel hétérocycle. Elles peuvent conférer aux molécules des activités pharmaceutiques diverses aussi bien antivirales, qu'antitumorales ou antibactériennes.

L'IdU ou 5-iodo-2'-déoxyuridine **18** développé par Prusoff *et al.*⁹ en 1959 est considéré comme le premier antiviral (Figure 2). Ce composé présente une activité importante sur les virus à herpès et certains cancers mais sa toxicité sévère due à son manque de sélectivité empêche son utilisation comme traitement systématique. De nombreux composés à base modifiée ont depuis été développés dont le (*E*)-5-(2-bromovinyl)-2-déoxyuridine (BVdU) **19** à la fin des années 70.¹⁰ Résultant de l'introduction d'un groupement bromovinyle en position 5 de la 2'-déoxyuridine, cette molécule est utilisée dans les traitements des herpès de type 1 (HSV-1) et du varicelle virus (VZV). Il est encore à ce jour, le composé le plus puissant sur HSV-1.¹¹ Certains nucléosides à base modifiée sont également actifs sur des cellules cancéreuses comme la pentostatine **20** portant une base hétérocycle élargie à sept chaînons, prescrit dans le cadre de leucémies.¹²

Parmi les multiples hétérocycles testés au cours de ces 50 dernières années, les analogues cycliques à cinq chaînons font l'objet d'une attention particulière, notamment depuis la découverte de la ribavirine **12** en 1972.¹³ Actif à la fois sur les virus à ADN et à ARN, et principalement sur l'hépatite C ainsi que sur la polio, les fièvres hémorragiques, la variole et le virus respiratoire syncytial,¹⁴ il est un puissant inhibiteur de réplication virale. Il a ainsi été le premier composé à présenter une activité sur le VHC. Il est de nos jours indiqué dans le traitement de ce virus en synergie avec l'interféron α ¹⁵ mais présente des effets secondaires sévères dont une toxicité hématologique importante.¹⁶ Son mécanisme d'action dans la bithérapie est d'ailleurs toujours discuté.¹⁷ Des modifications de la base hétérocyclique ont conduit à d'autres composés comme le 5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide (EICAR) **21** qui possède une activité antivirale et antitumorale prononcée et se révèle particulièrement actif sur les *pox*-, *toga*-, *arena*-, *reo*-, *orthomyxo*-, et *paramyxovirus* avec des activités 10 à 100 fois plus élevées que la

⁹ Prusoff, W.H. Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. *Biochem. Biophys. Acta* **1959**, 32, 295-296.

¹⁰ De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P.; Barr, P.J.; As, J.; Walker, R.T. (*E*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a potent and selective antiherpes agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 2947-2951.

¹¹ De Clercq, E. Discovery and development of BVdU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 2301-2315.

¹² Flinn, I.W.; Kopecky, K.J.; Foucar, M.K.; Head, D.; Bennett, J.M.; Hutchison, R.; Corbett, W.; Cassileth, P.; Habermann, T.; Golomb, H.; Rai, K.; Eisenhauer, E.; Appelbaum, F.; Cheson, B.; Grever, M.R. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatine. *Blood* **2000**, 96, 2981-2986.

¹³ Witkowski, J.T.; Robins, R.K.; Khare, G.P.; Sidwell, R.W. Synthesis and antiviral activity of 1,2,4-triazole-3-thiocarboxamide and 1,2,4-triazole-3-carboximidine ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 935-937.

¹⁴ (a) Sidwell, R.W.; Huffman, J.H.; Khare, G.P.; Allen, L.B.; Witkowski, J.T.; Robins, R.K. Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-f8- D-ribofuranosyl- 1,2,4-triazole- 3-carboxamide. *Science* **1972**, 177, 705-706. (b) Markland, W.; McQuaid, T.J.; Jain, J.; Kwong, A.D. Broad-spectrum antiviral activity of the IMP dehydrogenase inhibitor VX-497: a comparison with ribavirin and demonstration of antiviral additivity with alpha interferon. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 859-866.

¹⁵ Lindahl, K.; Stahle, L.; Bruchfeld, A. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **2005**, 41, 275-279.

¹⁶ Alvarez, D.; Dieterich, D.T.; Brau, N.; Moorehead, L.; Ball, L.; Sulkowski, M.S. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J. Vir. Hepat.* **2006**, 13, 683-689.

¹⁷ Lau, J.Y.; Tam, R.C.; Liang, T.J.; Hong, Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* **2002**, 35, 1002-1009.

ribavirine.¹⁸ Construit autour d'un noyau imidazole, il présente une fonction acétamide en position 4 comme la ribavirine et une fonction acétylène en position 5. Les modifications structurales de la ribavirine sont toujours d'actualité et une modulation du noyau hétérocyclique pourrait conduire à de nouveaux composés actifs.

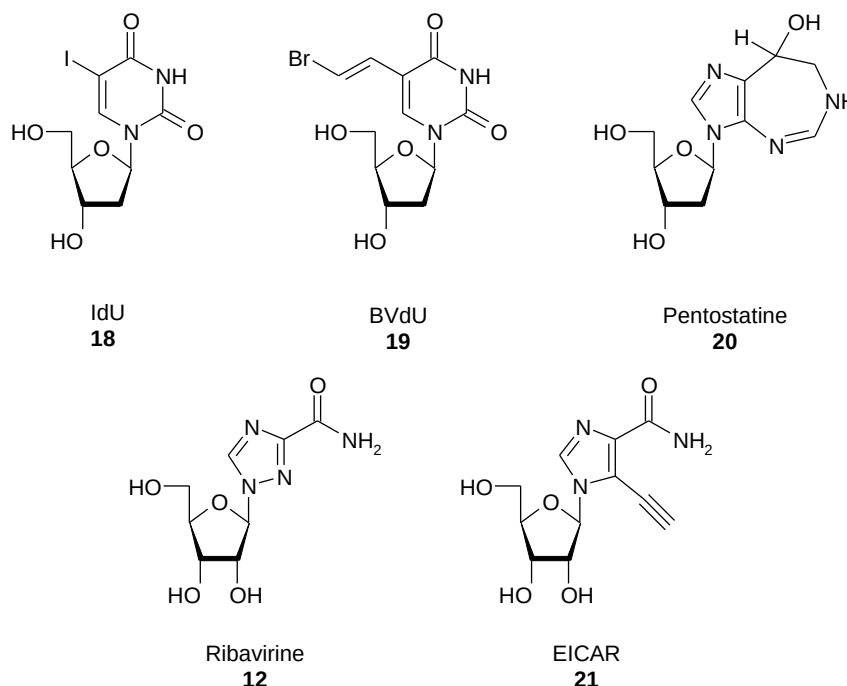


Figure 2.

1.2 Les analogues nucléosidiques à base 1,2,3-triazole

Les nucléobases naturelles interagissent donc entre elles dans les chaînes ARN/ADN et avec les enzymes responsables des divers processus cellulaires par liaisons hydrogènes. Pour sa part, le noyau 1,2,3-triazole possède un haut moment dipolaire¹⁹ et se révèle également capable de participer à la formation de liaison hydrogène et d'interactions de type π *stacking* (figure 3).²⁰ Il est particulièrement stable aux conditions acides, basiques, oxydantes et réductrices, par une forte stabilisation aromatique et suggère une bonne résistance aux dégradations métaboliques.²¹ Cet hétérocycle se révèle donc être un bon candidat pour une utilisation comme base nucléosidique modifiée.

Sur la base de la ribavirine, de nombreux analogues nucléosidiques possédant une base 1,2,3-triazole ont été synthétisés sur différentes charpentes osidiques et carbocycliques. L'utilisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire CuAAC entre un azoture et un alcyne permet un accès rapide aux bases 1,2,3-

¹⁸ (a) De Clercq, E.; Cools, M.; Balzarini, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Hosoya, M.; Shigeta, S.; Ueda, T.; Minakawa, N.; Matsuda, A. Antiviral activities of 5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide and related compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, 35, 679–684. (b) Shigeta, S.; Mori, S.; Baba, M.; Ito, M.; Honzumi, K.; Nakamura, K.; Oshitani, H.; Numazaki, Y.; Matsuda, A.; Obara, T.; Shuto, S.; De Clercq, E. Antiviral activities of ribavirin, 5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide and 6'-(R)-6'-C-methylneplanocin A against several ortho- and paramyxoviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 435–439. (c) Jashe's, M.; Mlynarz, G.; De Clercq, E.; Sandino, A.M. Inhibitory effects of EICAR on infectious pancreatic necrosis virus replication. *Antiviral Res.* **2000**, 45, 9–17.

¹⁹ Bourne, Y.; Kolb, H.C.; Radic, Z.; Sharpless, K.B.; Taylor, P.; Marchot, P. Freeze-frame inhibitor captures acetylcholinesterase in a unique conformation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 1449–1454.

²⁰ Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y.C.; Silverman, S.M.; Lindstron, W.; Olson, A.J.; Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; Elder, J.H.; Fokin, V.V. Inhibitors of HIV-1 protease by using *in situ* Click Chemistry. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **2006**, 45, 1435–1439.

²¹ Tron, G.C.; Pirali, T.; Billington, R.A.; Canonico, P.L.; Sorba, G.; Genazzani, A.A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278–308.

triazoles 1,4-disubstituées. Des séries d'analogues nucléosidiques à base 1,2,3-triazole présentent des activités significatives antibactériennes,²² anticancéreuses, et surtout antivirales.

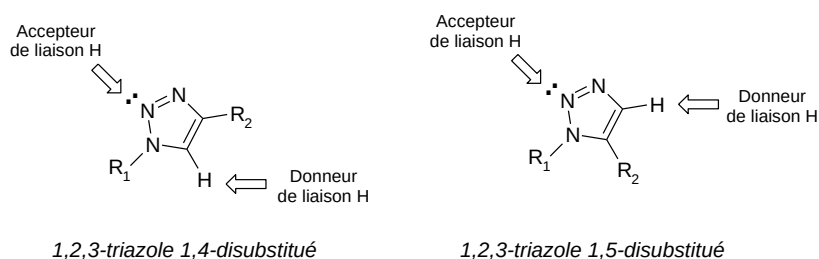


Figure 3.

La première synthèse d'analogues nucléosidiques possédant une nucléobase de type 1,2,3-triazole fut décrite en 1972 par Umezawa *et al.*²³ avec la synthèse de composés ribosyles à base 1,2,3-triazole 4-carboxamide **22** et 1,2,3-triazole-4-carboxamide-5-amino (Figure 4). Cette famille de composés fut complétée en 1977 avec la synthèse de séries 2'-déoxyribosyle et arabinosyle.²⁴ Parmi ces composés, seuls les dérivés 4-carboxamides (dans les trois séries) présentent des activités antivirales et cytotoxiques significatives.

En 2003 puis en 2005, des analogues carbocycliques 2'-déoxy furent synthétisés dans notre laboratoire.²⁵ Les composés **23a**, **23b**, et l'acide phosphonique **24** montrèrent des activités respectives de 44, 42 et 37 μ M sur le VIH-1.

En 2006, Chu *et al.*²⁶ synthétisèrent des analogues de la néplanocine possédant une base imidazole- et 1,2,3-triazole-4-carboxamide **25** ainsi que 1,2,4-triazole-3-carboxamide, dont seul le composé 1,2,3-triazole **25** présente une activité significative de 0.4 μ M sur le virus de la vaccine (VV).

Benhida *et al.*²⁷ développèrent en 2006 puis en 2007 des nucléosides 2'-déoxyribosyles puis ribosyles possédant une base 1,2,3-triazole substituée par des chaînes lipophiles ou des aromatiques **26**. Le composé 1,2,3-triazole-4-octyle ribosyle présenta des activités respectives de 44, 50 et 56 μ M sur des cellules cancéreuses L1210, Molt4/C8 et CEM. Ces composés, de structure proche de notre série **30** présentée dans ce chapitre ont été développés dans la même période.

En 2007, De Clercq *et al.*²⁸ développèrent une série de composés 1,2,3-triazole analogue du 2'-3'-didehydro-3'-déoxythymidine (d4T) **28**. Ces composés sont obtenus par élimination de l'atome d'iode de composés 1,2,3-triazolo 2'-iodo-2'-déoxyribosyles **27**, qui furent également testés. Des deux séries de

²² (a) Wilkinson, B.L.; Long, H.; Sim, E.; Fairbanks, A.J. Synthesis of arabino glycosyl triazoles as potential inhibitors of mycobacterial cell wall biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6265-6267. (b) Singh, B.K.; Yadav, A.K.; Kumar, B.; Gaikwad, A.; Sinha, S.K.; Chaturvedi, V.; Tripathi, R.P. Preparation and reactions of sugar azides with alkynes : synthesis of sugar triazoles as antitubercular agents. *Carbohydrate Res.* **2008**, *343*, 1153-1162.

²³ Makabe, O.; Fukatsu, S.; Umezawa, S. Synthesis of some nucleoside analogs of substituted 1,2,3-triazole. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1972**, *45*, 2577-2579.

²⁴ Makabe, O.; Suzuki, H.; Umezawa, S. Syntheses of D-arabinofuranosyl and 2'-deoxy-D-ribofuranosyl 1,2,3-triazolecarboxamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *50*, 2689-2693.

²⁵ (a) Saito, Y.; Escuret, V.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. Synthesis of 1,2,3-triazolo-carbanucleoside analogues of ribavirin targeting an HCV in replicon. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3633-3639. (b) Joubert, N.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. Efficient Pd(0)-catalyzed synthesis of 1,2,3-triazolo-3'-deoxycarbanucleosides and their analogues. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11744-11750.

²⁶ Cho, J.H.; Bernard, D.L.; Sidwell, R.W.; Kern, E.R.; Chu, C.K. Synthesis of cyclopentenyl carbocyclic nucleosides as potential antiviral agents against orthopoxviruses and SARS. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1140-1148.

²⁷ (a) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. A highly efficient microwave-assisted solvent-free synthesis of α - and β -2'-deoxy-1,2,3-triazolyl-nucleosides *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4807-4811. (b) El Akri, K.; Bougrin, K.; Balzarini, J.; Faraj, A.; Benhida, R. Efficient synthesis and *in vitro* cytostatic activity of 4-substituted triazolyl-nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6656-6659.

²⁸ Perez-Castro, I.; Caamano, O.; Fernandez, F.; Garcia, M. D.; Lopez, C.; De Clercq, E. Synthesis of 4-substituted-1,2,3-triazole carbanucleoside analogues of ribavirin via click chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3805-3813.

composés, seul le 2'-iodo-4-o-méthoxyphényle montra une inhibition du VZV à une concentration de 11.2 μM .

Enfin, notre équipe développa en 2009 une nouvelle série d'analogues carbocycliques de nucléosides 3'-déoxy-4'-hydroxyméthyle **29** sans activité significative.²⁹

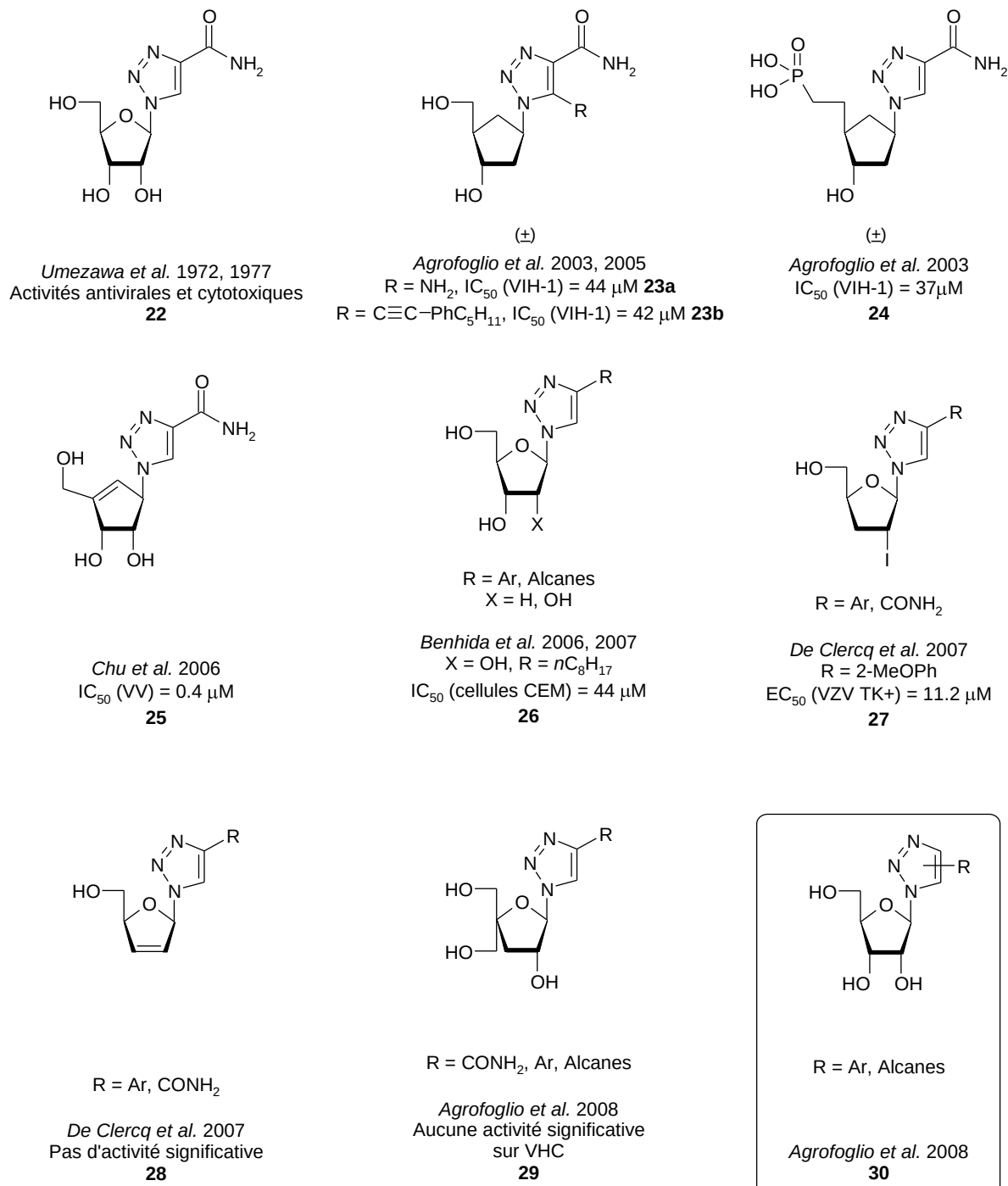


Figure 4.

²⁹ Broggi, J.; Joubert, N.; Diez-Gonzalez, S.; Berteina-Raboin, S.; Zevaco, T.; Nolan, S.P.; Agrofoglio, L.A. Synthesis of ($\pm$)-1,2,3-triazolo-3'-deoxy-4'-hydroxymethyl carbanucléosides via 'click' cycloaddition. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1162–1170.

1.3 Méthodes de synthèse

1.3.1 Cycloaddition CuAAC 1,4-régiosélective

La synthèse du motif 1,2,3-triazole décrite la première fois par Huisgen en 1963³⁰ est une cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne **31** et un azoture **32** sous activation thermique. Cette réaction conduit à un mélange équimolaire de deux triazoles régioisomères 1,4- **33** et 1,5-disubstitués **34** (Schéma 9). La séparation des deux régioisomères et leur différenciation parfois délicates, ainsi que les conditions de réaction et notamment la haute température limitèrent son utilisation,³¹ d'autres voies de synthèse étant même explorées.³²

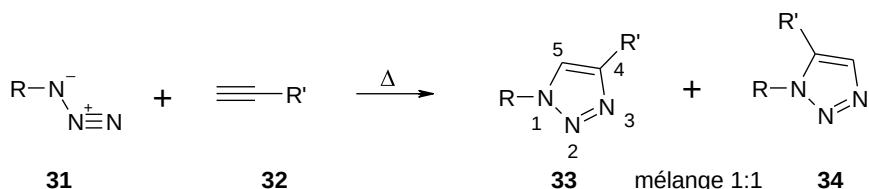


Schéma 9.

Ce ne fut qu'après la découverte de la cycloaddition catalysée au cuivre (CuAAC) régiosélective 1,4, simultanément par Sharpless *et al.*³³ et Meldal *et al.*³⁴ en 2002 que le noyau 1,2,3-triazole connu un réel essor. Menée en présence de cuivre (I) et à température ambiante entre un azoture **35** et un alcyne vrai **36**, la réaction conduit au 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **37** avec une conversion et une régiosélectivité totale (Schéma 10).

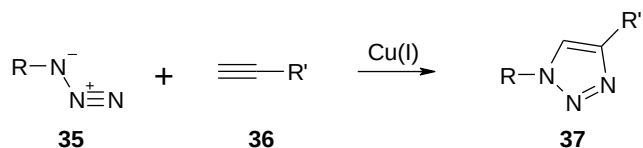


Schéma 10.

La grande affinité chimique des azotures et des alcynes offre une compatibilité chimique exceptionnelle. La réaction peut-être menée avec des substrats présentant des groupements alcools, amines, carbonyles, alcènes ou groupements partants, dans un large éventail de solvants dont l'eau. Tous types d'azotures et d'alcynes vrais, même encombrés, peuvent être utilisés. Seule la présence d'une fonction électro-donneuse à proximité de l'alcyne nécessite un temps de réaction prolongé. Cette réaction est donc particulièrement efficace et représente donc un outil de choix pour la synthèse nucléosidique.³⁵

³⁰ Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1963**, 2, 565-598.

³¹ (a) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C.F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M.J. 1,2,3-triazole-[2,5-bis-O-(*t*-butyldimethylsilyl)- β -D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185-4194. (b) Genin, M.J.; Allwine, D.A.; Anderson, D.J.; Barbachyn, M.R.; Emmert, D.E.; Garmon, S.A.; Graber, D.R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D.K.; Morris, J.; Reischer, R.J.; Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Hamel, J.C.; Schaadt, R.D.; Stapert, D.; Yagi, B.H. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolylphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953-970.

³² (a) Ykman, P.; Mathys, G.; L'Abbe, G.; Smets, G. Reactions of vinyl azides with α -oxo phosphorus ylides. Synthesis of *N*¹-vinyltriazoles. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3213-3216. (b) Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H. Organofluorine compounds and fluorinating agents, Part 26: new reversed nucleosides--perfluoroalkyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-altrose. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 135-142.

³³ Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **2002**, 41, 2596-2599.

³⁴ Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.

³⁵ Amblard, F.; Cho, J.H.; Schinazi, R.F. Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207-4220.

Le mécanisme de réaction a été proposé par Fokin *et al.*³⁶ (Schéma 11). La grande réactivité des alcynes (**a**) en présence de cuivre (I) s'explique par la formation d'un acétylure de cuivre (**b**, étape A). L'azoture se lie alors au complexe par substitution d'un ligand par l'azote nucléophile N^I (**c**, étape B) puis forme l'espèce métallo-cyclique (**d**, étape C). Le 1,2,3 triazole se forme alors par contraction du métallo-cycle lors de l'attaque du doublet de l'azote N^I sur le carbone C5 (**e**, étape D), puis protonation du dérivé cuivré régénérant le catalyseur.

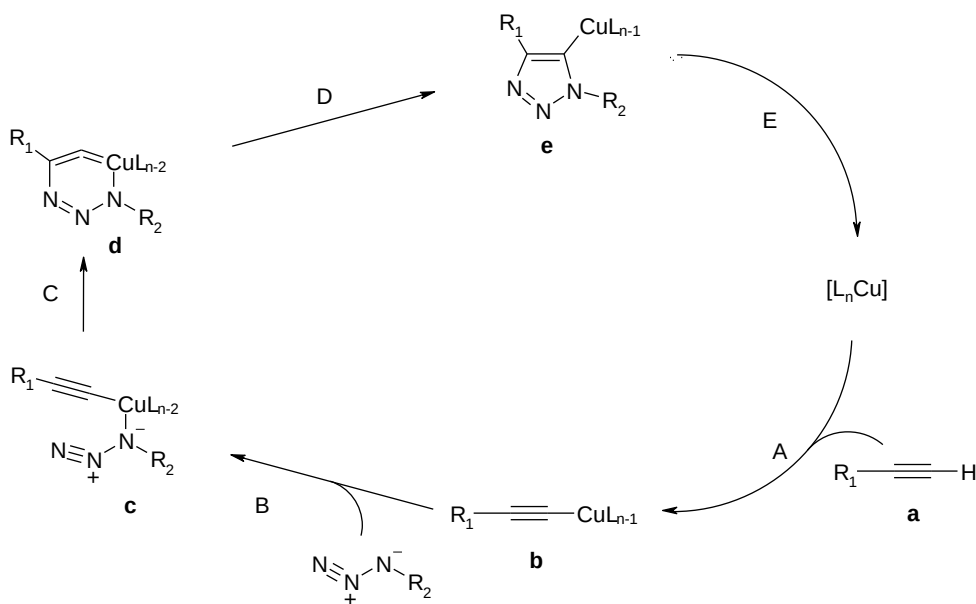


Schéma 11. Mécanisme CuAAC d'après Fokin *et al.*³⁶

Il existe différents systèmes pour catalyser cette réaction. L'espèce catalytique cuivre (I) peut être directement additionnée sous forme de sels de cuivre (CuI) en présence de triéthylamine, ou générée *in situ* par dismutation de sulfate de cuivre (II) et de cuivre (0) métallique ou réduction par l'ascorbate de sodium.³⁷ Des catalyseurs sous forme de complexes organiques tels que $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ ou IMesCuBr peuvent également être utilisés pour mener la réaction dans des solvants organiques.³⁸

1.3.2 Cycloaddition 1,5-régiosélective

Facile d'accès, le triazole 1,4 disubstitué fut au centre de toutes les attentions en chimie médicinale ces 7 dernières années car l'accessibilité du régioisomère 1,5 était encore limitée.

Le développement de composés 1,2,3-triazole 1,5-disubstitués impliquait soit la séparation du mélange de régioisomères obtenu selon les conditions de Huisgen, soit l'orientation de la réaction par l'utilisation de protocoles restrictifs et contraignants :

³⁶ (a) Rodionov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, B.K.; Fokin, V.K. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

³⁷ Bock, V.D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J.H. CuI-catalyzed alkyne-azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.

³⁸ (a) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavello, L.; Nolan, S.P. (NHC)copper(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and mono- or disubstituted alkynes. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564. (b) Broggi, J.; Díez-González, S.; Petersen, J.L.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S.P.; Agrofoglio, L.A. Study of copper(I) catalysts for the synthesis of carbanucleosides via azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition. *Synthesis* **2008**, *1*, 141-148.

- Utilisation d'acétylure de bromure de magnésium

Sharpless *et al.*³⁹ ont publié en 2005 l'utilisation d'acétylure de bromure de magnésium **40** qui induit une orientation sélective du métal en position 4 et conduit après hydrolyse au composé 1,5-disubstitué **43** (Schéma 12). Piégé par un électrophile, cette méthode peut être également utilisée pour synthétiser des espèces 1,4,5-trisubstituées. La nature même de l'espèce magnésienne réduit cependant son champ d'application en excluant la présence de groupements électrophiles (carbonyles, halogènes...). L'orientation de la réaction provient de l'attaque de l'acétylure sur l'atome d'azote électrophile N^3 de l'azoture. La formation spontanée du cycle, par attaque du doublet non liant de l'azote N^1 sur le carbone C5 conduit après hydrolyse au dérivé 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué.

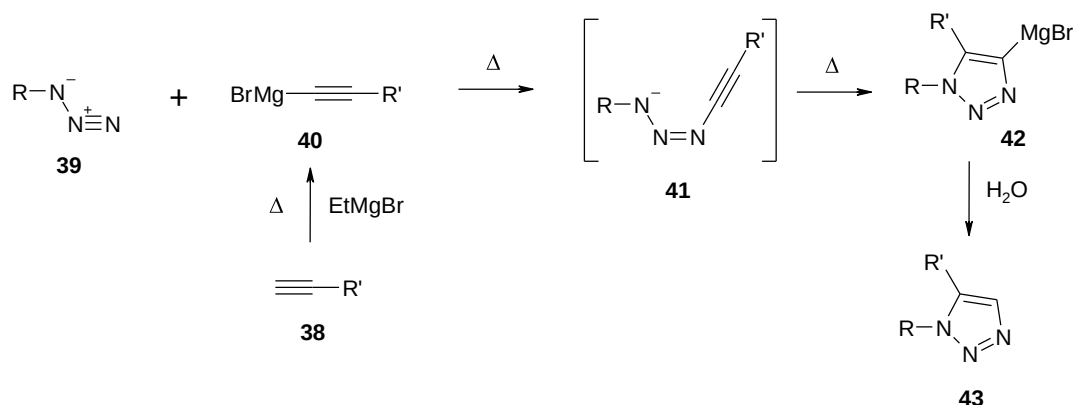


Schéma 12. Mécanisme d'après Sharpless *et al.*³⁹

- Utilisation d'acétylure de silicium

En 2005, Hlasta *et al.*⁴⁰ reportèrent l'utilisation d'acétylure de silicium **45** conduisant sélectivement au composé 1,2,3-triazole-1,4,5-trisubstitué **46** avec le groupement triméthylsilane en position 4 (Schéma 13). Le groupement triméthylsilane contrôle la régiosélectivité de la réaction par une combinaison d'effet stérique et de stabilisation de la charge positive partielle du carbone C4 de l'alcyne dans l'état de transition. Le composé 1,5-disubstitué **47** est alors obtenu par déprotection de ce groupement avec l'acide fluorhydrique, ce qui peut représenter une limitation importante.

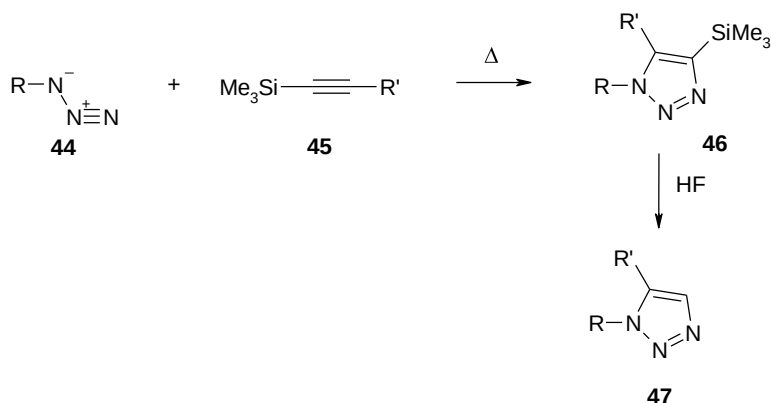


Schéma 13.

³⁹ (a) Krasinski, A.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. Direct synthesis of 1,5-disubstituted-4-magnesio-1,2,3-triazoles, revisited. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1237-1240.

⁴⁰ (a) Coats, S.J.; Link, J.S.; Gauthier, D.; Hlasta, D.J. Trimethylsilyl-directed 1,3-dipolar cycloaddition reactions in the solid-phase synthesis of 1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1469-1472. (b) Hlasta, D.J.; Ackerman, J.H. Steric effects on the regioselectivity of an azide-alkyne dipolar cycloaddition reaction: the synthesis of human leukocyte elastase inhibitors. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6184-6189.

- Utilisation de couplages palladés

Plus récemment, une voie pallado-catalysée a été développée par Gevorgyan *et al.*⁴¹ pour introduire un groupement aryle en position 5 du noyau 1,2,3-triazole nu **48** ou substitué en position 4 (Schéma 14). La sélectivité s'explique par la polarisation de la liaison C4-C5. Des calculs de charge potentielle ont en effet montré une charge négative sur le carbone C5 et positive sur le carbone C4.

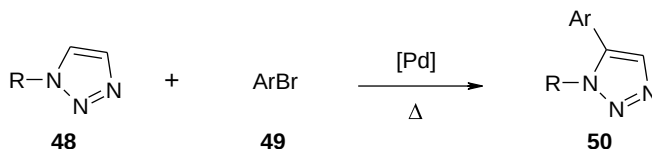


Schéma 14.

- Une synthèse ruthéno-catalysée efficace

Malgré les différentes approches synthétiques développées jusque-là, le noyau 1,2,3-triazolo-1,5-disubstitué restait difficile d'accès et donc son utilisation restreinte. Son expansion nécessitait clairement le développement d'un protocole plus direct et moins restrictif, finalement mis au point par Sharpless *et al.*⁴² en 2005 avec la synthèse ruthéno-catalysée (Schéma 15).

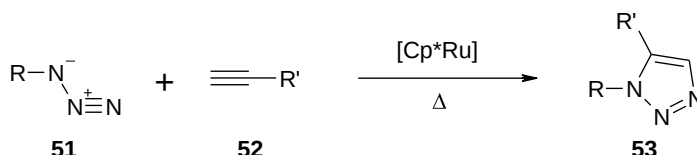


Schéma 15.

De nombreux catalyseurs furent testés au cours de cette étude. Ce screening mis en évidence le rôle primordial du ligand 1,2,3,4,5-pentaméthyle cyclopentadiène (Cp*) lié au ruthénium. L'utilisation de catalyseurs du type [Cp*Ru], conduit à une régiosélectivité 1,5 et une conversion totale. Les catalyseurs tels que Cp*RuCl(PPh₃)₂, Cp*RuCl(NDB), (Cp*RuCl)₄, Cp*RuCl(COD) peuvent être indifféremment utilisés. En revanche, l'utilisation d'autres types de catalyseur modifie la régiosélectivité et la conversion de la réaction. Par exemple, l'utilisation de Ru(OAc)₂(PPh₃)₂ ne conduit qu'au composé 1,4 disubstitué, malgré une conversion totale. Les catalyseurs de type cyclopentadiène conduisent à une régiosélectivité 1,5 partielle pour une faible conversion.

Le THF, le toluène ou le dichlorométhane sont utilisés indifféremment sans influence sur la réaction, contrairement aux solvants protiques qui entraînent une perte de sélectivité et de rendement. De nombreux groupes fonctionnels comme les aldéhydes, amides ou alcools sont compatibles tout comme les azotures et alcynes encombrés. Seule la cycloaddition d'azotures tertiaires reste moins efficace mais une augmentation du temps de réaction et de la charge catalytique permet d'atteindre des rendements corrects.

Cette réaction est également compatible avec les alcynes internes et conduit aux triazoles 1,4,5 trisubstitués (Schéma 16). Dans ce cas, l'orientation de la réaction dépend de plusieurs facteurs. Les alcynes internes présentant un donneur de liaison H comme les alcools et les amines donnent une régiosélectivité quasiment totale pour le positionnement de ce groupement en C5. L'effet directeur peut-être attribué à la formation d'une liaison entre cette fonction et le ligand chlore du ruthénium. En l'absence de groupement directeur, la régiosélectivité semble être dirigée par les propriétés électroniques de l'alcyne (et éventuellement stériques). La liaison N¹-C5 se forme avec le carbone le plus nucléophile.

⁴¹ Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A.S.; Gevorgyan, V. Direct Pd-catalyzed arylation of 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333-2336.

⁴² Zhang, Li.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H.H.Y.; Williams, I.D.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Jia, G. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998-15999.

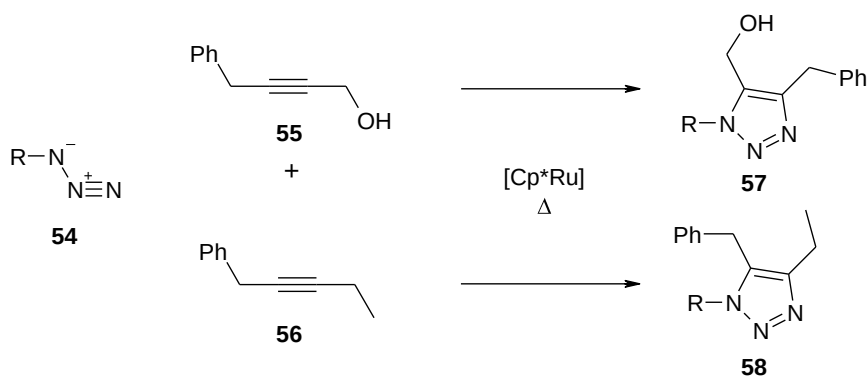


Schéma 16.

Seule l'utilisation d'alcynes fortement déficients en électrons pouvait jusque-là conduire aux triazoles trisubstitués dans les conditions de cycloaddition de Huisgen classiques. Cela confirme donc que la forme acétylure de ruthénium ne fait pas partie du cycle catalytique de la réaction.

Le mécanisme réactionnel proposé par Fokin *et al.*⁴³ dans le schéma 17 implique le déplacement des ligands spectateurs du catalyseur par l'azote N^1 de l'azoture et la formation d'une liaison π avec l'alcyne (étape A) qui conduit à l'espèce catalytique active (**a**). Le cycle ruthénique (**b**) est alors formé par couplage oxydant de l'alcyne et de l'azoture par l'azote électrophile N^3 (étape B). Cette étape clé contrôle la régiosélectivité de la réaction. La nouvelle liaison C-N est sélectivement formée entre le carbone terminal de l'alcyne plus électronégatif et moins encombré, et l'azote terminal de l'azoture. L'élimination réductrice du complexe ruthénique (**c**, étape C) conduit alors au composé 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué (**d**) en régénérant le catalyseur (étape D).

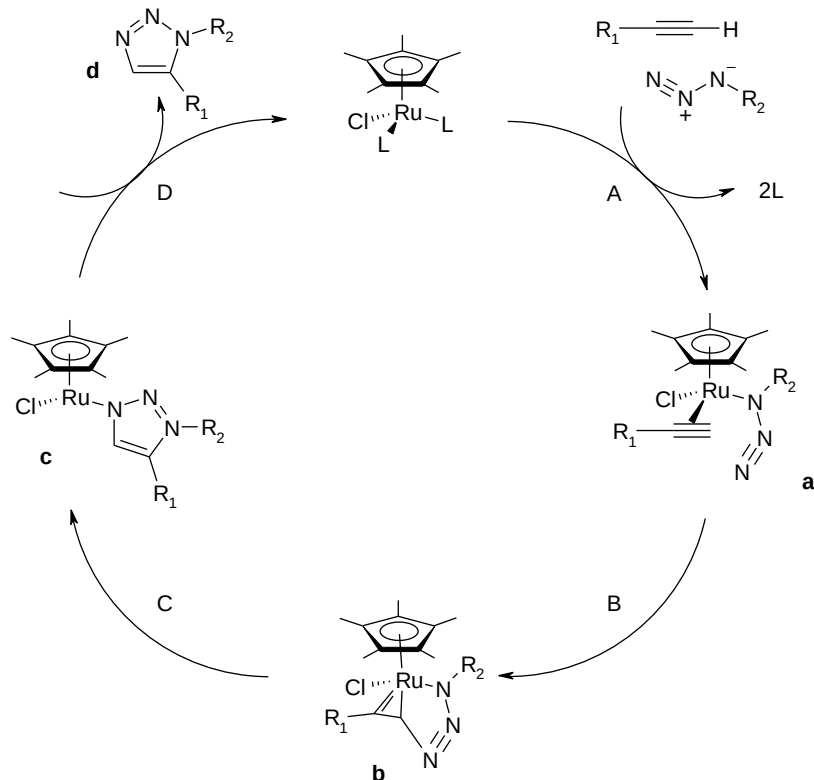


Schéma 17. Mécanisme RuAAC d'après Fokin *et al.*³⁶

⁴³ Boren, B.C.; Narayan, S.; Rasmussen, L.K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V.V. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.

L'effet catalytique unique des complexes Cp*Ru est attribué au ligand pentaméthylcyclodiène. Riche en électrons, il facilite la formation du cycle métallique par la stabilisation de l'espèce ruthénique à son degré d'oxydation le plus haut, et favorise l'élimination réductrice par son effet stérique important.

L'ensemble des caractéristiques de cette réaction répond aux besoins des chimistes en termes de simplicité de mise en œuvre, de rendements, et de compatibilité des substrats. Son utilisation est donc parfaitement applicable dans le contexte du développement de molécules à effets thérapeutiques potentiels. C'est donc dans ce contexte que nous nous sommes penchés sur la synthèse d'analogues nucléosidiques à base 1,2,3-triazolo-1,5-disubstitués par cycloaddition 1,3-dipolaire ruthéno-catalysée.

2 Notre travail

De nombreux analogues 1,2,3-triazole de la ribavirine ont été développés, présentant pour la plupart une fonction polaire en position 4. Néanmoins, peu de références concernent la synthèse d'analogues 1,2,3-triazole portant une chaîne lipophile, alcane ou aromatique en position 4 et aucune en 5. Nous avons vu précédemment avec les molécules **26** de Benhida *et al.*,²⁷ **27** de De Clercq *et al.*³¹ et **23b** de notre laboratoire²⁵ que l'introduction de chaîne lipophile pouvait induire une augmentation surprenante des activités biologiques. Le développement de nouveaux analogues nucléosidiques à fonction lipophiles représente donc un champ de recherche intéressant tant sur des cibles antivirales qu'antibactériennes ou anticancéreuses.

Nous avons ainsi développé de nouveaux analogues nucléosidiques ribosyle à base 1,2,3-triazole 1,4- **A** ou 1,5-disubstituée **A'**, provenant de cycloaddition 1,3 dipolaire entre le 2',3',5'-tri-*O*-benzoyl-1'-β-azido ribofuranose **B**, obtenu à partir du ribose, et des alcynes portant diverses fonctions lipophiles (Schéma 18).

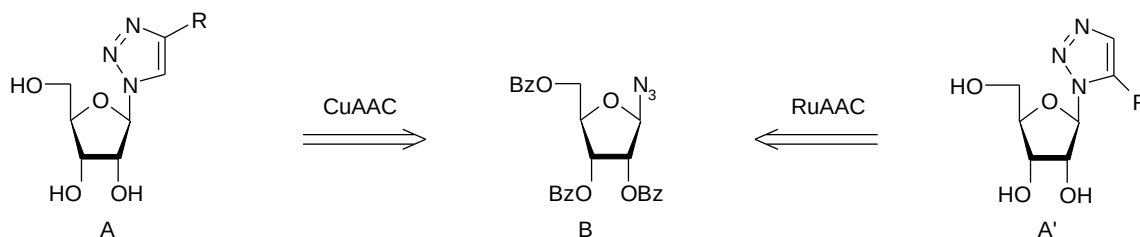


Schéma 18.

Le D-ribose **59** commercial est dans un premier temps méthylé par action de résine acide DOWEX 50W8 dans le méthanol (Schéma 19). Le composé **UP1** obtenu est per-benzoylé dans les conditions classiques par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine dans le dichlorométhane donnant **UP2**. La position anomérique est ensuite acétylée par un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique pour conduire au composé **UP3**. L'action du tétrachlorure d'étain en présence d'azoture de triméthylsilane conduit alors à l'azoture **UP4** avec un bon rendement.

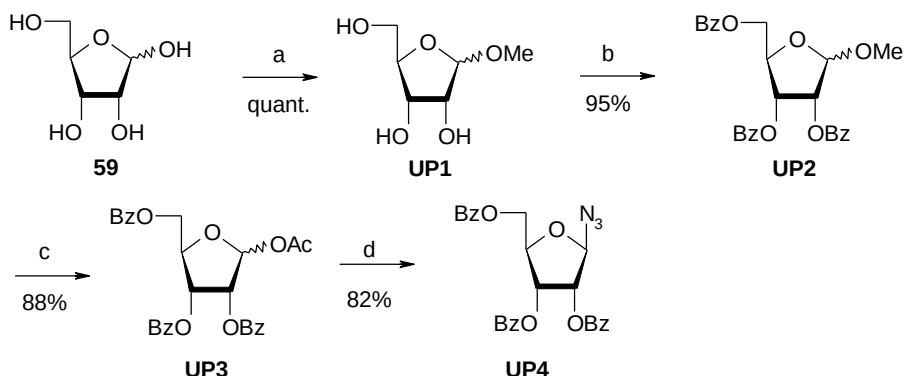


Schéma 19. Conditions et réactifs : (a) Dowex 50W8, MeOH, 5h, t.a.. (b) BzCl, pyridine, CH₂Cl₂, 15h, t.a.. (c) Ac₂O, 12N H₂SO₄, AcOH, 4h, t.a.. (d) TMSN₃, SnCl₄, CH₂Cl₂, 15h, t.a..

Cette réaction est stéréocontrôlée par la formation de l'espèce benzyloxycarbonium et conduit quasi-exclusivement au composé β .⁴⁴ Les traces de composés α **60** sont éliminées au cours de la purification sur gel de silice. La corrélation proton-proton courte distance entre les protons $H_{1'}$ et $H_{2'}$ non visible sur le composé majoritaire **UP4** mais visible sur le minoritaire confirme l'orientation du carbone anomérique (Figure 5).

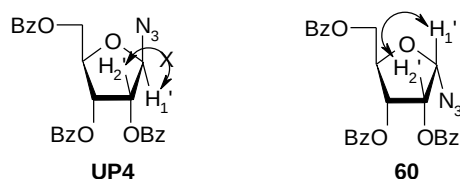


Figure 5. Corrélation proton-proton courte distance.

2.1 Synthèse des analogues 1,2,3-triazolo-1,4-disubstitués par CuAAC

L'azido ribosyle **UP4** est alors engagé dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre pour former la base hétérocyclique 1,2,3-triazole 1,4-disubstituée (Tableau 3).⁴⁵ Les alcynes sélectionnés sont volontairement disparates pour être le plus représentatif possible des divers groupements lipophiles. On retrouve ainsi des aromatiques, des chaînes lipophiles linéaires et ramifiées. La réaction est catalysée par le système cuivre métallique/sulfate de cuivre pentahydraté dans un mélange *tert*butanol/eau (1:1). Dans ces conditions, les composés sont obtenus avec de bons rendements compris entre 83% et 93% et une régiosélectivité 1,4 totale. Seul l'éthoxy acétylène conduit à un rendement moyen de 63%, confirmant les difficultés de cycloaddition des alcynes riches en électrons. La sélectivité a par ailleurs été confirmée par corrélation proton/carbone longue distance, entre le proton $H_{1'}$ et le carbone C^5 (Figure 6).

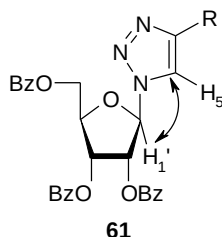
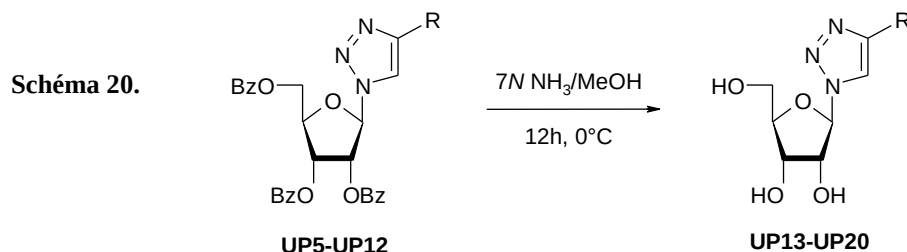


Figure 6. Corrélation longue distance du proton $H_{1'}$ et du carbone C^5 .

La déprotection quasi-quantitative des composés benzoylés par une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol conduit alors aux analogues nucléosidiques souhaités (Schéma 20).



⁴⁴ (a) Stimac, A. ; Kobe, J. Studies on the origin of stereoselectivity in the synthesis of 1,2-trans glycofuranosyl azides. *Carbohydrate. Res.* **2000**, 324, 149-160. (b) Camarasa, M.J.; Alonso, R.; De Las Heras, F.G. 2,3,5-tri-*O*-acetyl]- β -D-ribofuranosyl azide and 2,3-*O*-isopropylidene-5-*O*-trityl- α -D-ribofuranosyl azide. *Carbohydrate Res.* **1980**, 83, 152-156.

⁴⁵ Au cours de la synthèse, Benhida *et al.* reporta des composés similaires, testés sur des cellules cancéreuses ref. 27b.

Tableau 3.

Alcyne	Rdt	Composé	Alcyne	Rdt	Composé
	89%	UP5		88%	UP9
	83%	UP6		93%	UP10
	92%	UP7		87%	UP11
	86%	UP8		63%	UP12

Conditions et réactifs : azoture **UP4** (1 équiv.), alcyne (1.1 équiv.), Cu en poudre (4 équiv.), CuSO₄·5H₂O (0.2 équiv.), tBuOH/H₂O.

2.2 Synthèse des analogues 1,2,3-triazolo-1,5-disubstitués par RuAAC

L'azoture **4** est alors engagé dans la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée au ruthénium pour synthétiser des analogues nucléosidiques à bases 1,2,3-triazole-1,5-disubstituées (Tableau 5). L'utilisation de cette méthode représente le premier exemple d'application aux nucléosides. Lors de l'initiation du projet, seule une publication reportait l'utilisation de cette méthode.⁴⁶

Sur la base des travaux de Sharpless *et al.*⁴², nous avons sélectionné le catalyseur Cp*RuCl(PPh₃)₂ pour notre étude et une charge catalytique de 5% à cause de l'encombrement de notre azoture. L'optimisation de nos conditions de réaction nous ont conduit à utiliser 1.5 équivalent d'alcyne en présence de 5% de Cp*RuCl(PPh₃)₂ dans le THF à 50 °C pendant 6h, et une concentration de 10 mL/mmol en azoture de départ.

Dans ces conditions, les composés désirés **UP21** à **UP28** sont obtenus avec de bons rendements compris entre 68% et 83% et la consommation complète du produit de départ (Tableau 5). Cependant, la régiosélectivité 1,5 n'est pas totale car 3 à 7% de composés 1,4 sont isolés après purification. Les rapports molaires 1,4/1,5 ont été déterminées par RMN du proton par le rapport d'intégration du signal H5 (δ = 8.00 ppm) du triazole 1,4, et H4 (δ = 7.53 ppm) du triazole 1,5 (moins déblindé), tout comme les taux de conversion avec les signaux H1'. Ce résultat surprenant nous laisse supposer que cette perte de sélectivité

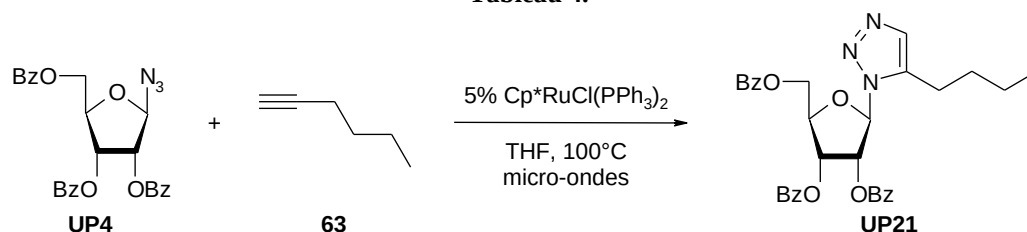
⁴⁶ Whiting, M.; Tripp, J.C.; Lin, Y.-C.; Lindstrom, W.; Olson, A.J.; Elder, J.H.; Sharpless, K.B., Fokin V.V. Rapid discovery and structure-activity profiling of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease enabled by the copper(I)-catalyzed synthesis of 1,2,3-triazoles and their further functionalization. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7697-7710.

proviendrait d'interactions polaires avec notre substrat. Sharpless *et al.* ont en effet observé une perte de sélectivité de la réaction lors de l'utilisation de solvants protiques. D'autre part, un rendement de seulement 54% est obtenu avec l'éthoxy acétylène montrant une nouvelle fois une cycloaddition difficile pour les alcynes riche en électrons, comme pour la CuAAC. Un bon rendement de 77% est néanmoins obtenu avec le 3,3-diméthyl-1-butyne, confirmant la faible influence de l'encombrement stérique des alcynes sur la réaction (Tableau 5).

Des conditions anhydres et d'atmosphère inerte sont particulièrement requises pour cette réaction. L'utilisation de THF non distillé et non dégazé conduit à des rendements médiocres, non reproductibles voir nuls. Ceci est certainement dû à la désactivation du catalyseur. Un chauffage supérieur à 50 °C induit également une perte de rendement conséquente par dégradation. Les réactions sont donc conduites dans des tubes de Schlenk avec du THF distillé et dégazé, sous argon, ce qui rend la procédure contraignante. Devant ces difficultés, nous nous sommes donc naturellement intéressés à l'utilisation des micro-ondes connus pour accélérer certaines réactions dont les cycloadditions et augmenter parfois leurs rendements.^{47, 48}

Les premières réactions tests montrèrent en effet une légère amélioration des rendements, mais surtout une baisse conséquente des temps de réaction. Sous irradiation micro-ondes à 100 °C dans le THF, la conversion de réaction entre l'azido ribosyle **UP4** et l'hexyne **63** atteint 94% avec 5% de catalyseur en seulement 3 min (Tableau 4). Aucune amélioration de la sélectivité n'est néanmoins observée. Ces résultats encourageants nous ont donc poussés à déterminer les conditions optimales de réaction, tout en conservant l'hexyne comme substrat de référence et une température de 100 °C. La conversion totale de l'azoture de départ est alors atteinte après 5 min d'irradiation pour une charge catalytique de 5% et 10 min pour une charge de 3.5%. Pour des charges catalytiques inférieures, un temps d'irradiation supérieur à 10 min est nécessaire. Nous avons néanmoins choisi de conserver une charge catalytique de 5% pour une irradiation de 5 min à 100 °C. Ces conditions appliquées aux autres substrats ont conduit à des rendements légèrement supérieurs. Le rendement avec l'éthoxy acétylène passe de 54 à 93%, ce qui confirme un effet bénéfique des micro-ondes sur les cycloadditions difficiles.

Tableau 4.



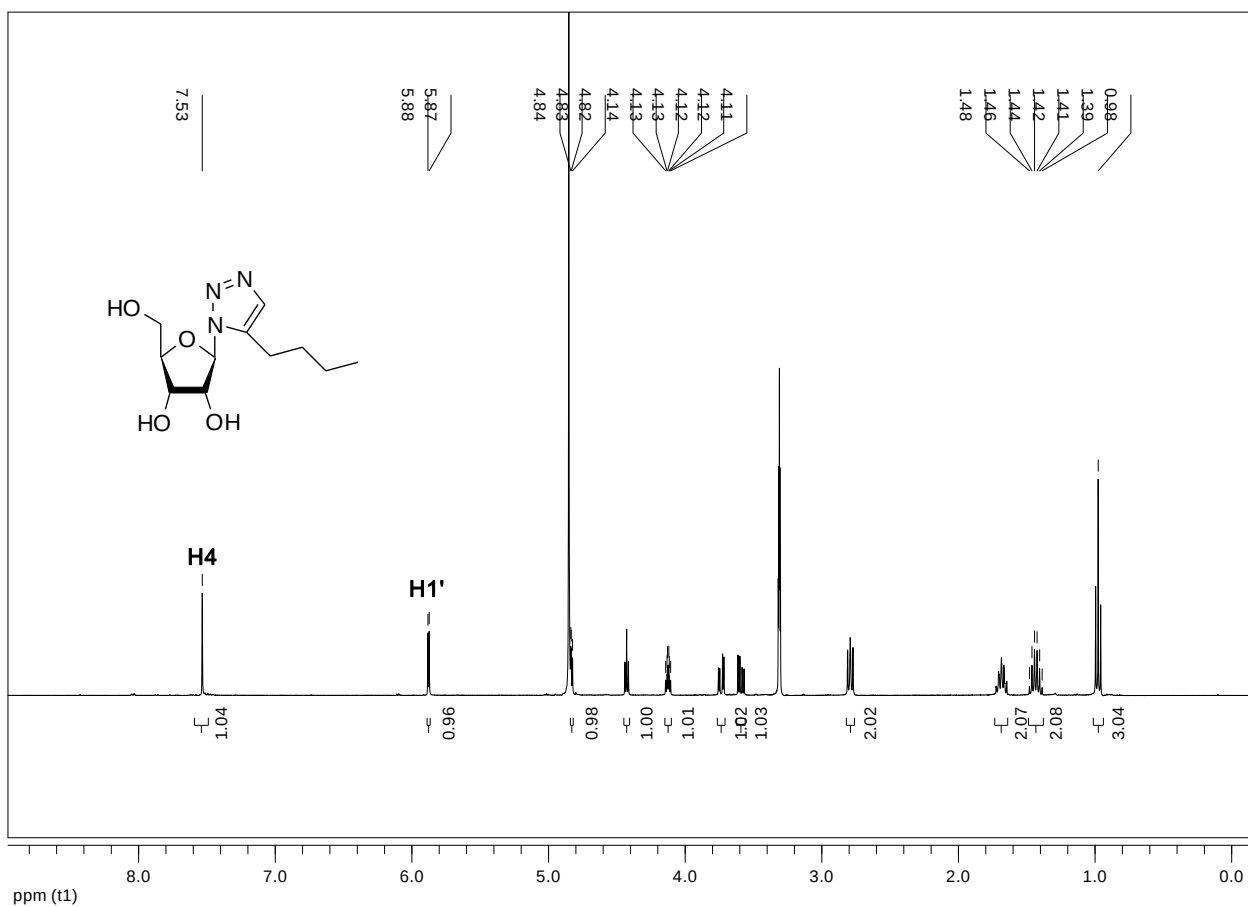
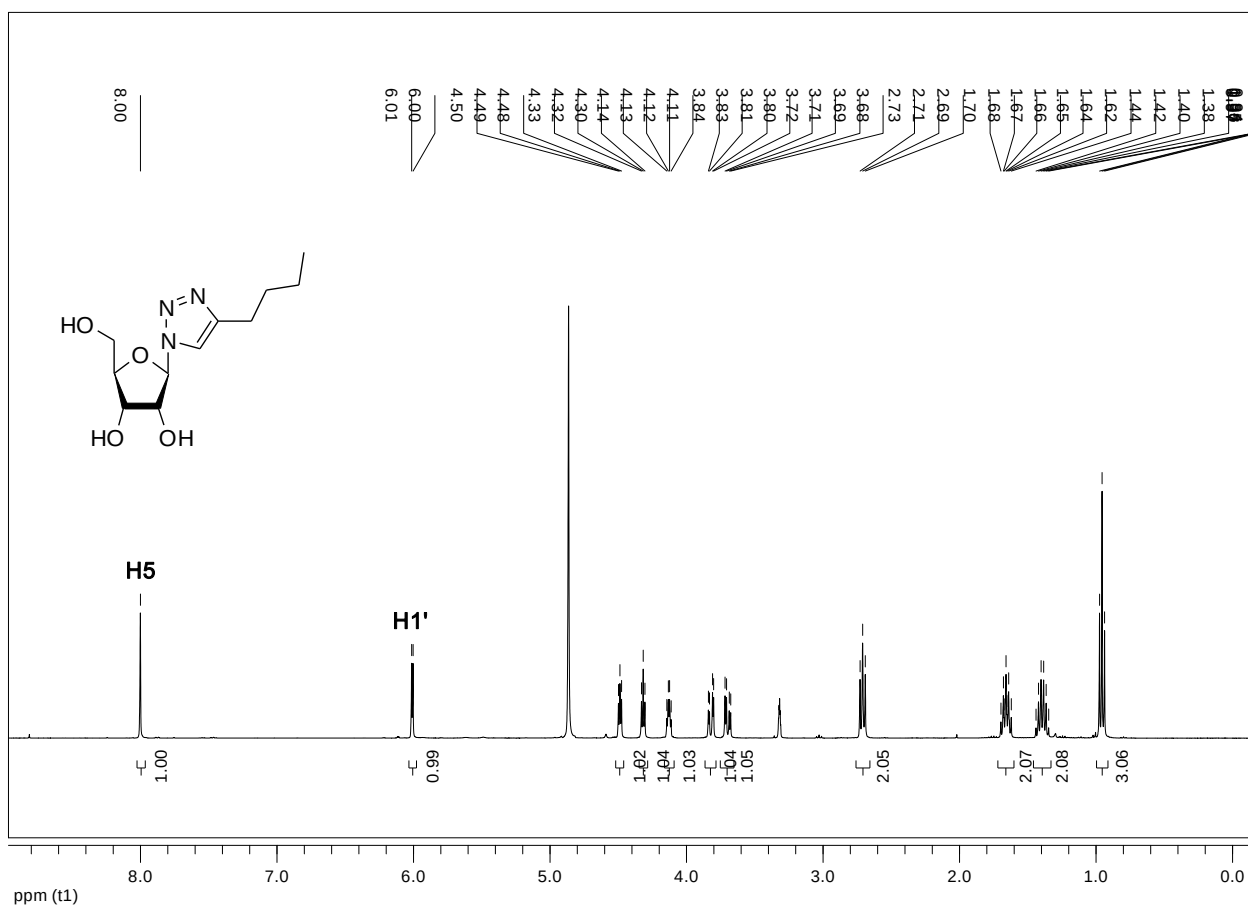
Conversion (sélectivité 1,4/1,5)

Charge catalytique	3 min	5 min	10 min
1%	/	/	36% (6/94)
2%	/	/	57% (7/93)
3.5%	/	84% (7/93)	100% (6/94)
5%	94% (6/94)	100% (6/94)	/

Conversions déterminées par RMN du proton ¹H.

⁴⁷ Pour des revues sur les réactions sous micro-ondes, voir : (a) Caddick, S. Microwave assisted organic reactions. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10403-10432. (b) Perreux, L.; Loupy, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223. (c) Kappe, C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284. (d) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.

⁴⁸ Cette étude fut développée en parallèle de celle réalisée par l'équipe de Sharpless : Rasmussen, L.K.; Boren, B.C.; Fokin, V.V. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337-5339.



L'intérêt majeur de cette application micro-ondes réside dans l'utilisation simplifiée de cette réaction puisque les conditions anhydres et inertes se sont révélées inutiles. Par confirmer cette hypothèse, 2 équivalents d'eau ont été ajoutés au milieu réactionnel sans perte de rendement, ni de régiosélectivité. Nous supposons que la désactivation du catalyseur est trop lente pour un temps de réaction aussi faible. Le protocole sous micro-onde devient donc aussi efficace et simple d'utilisation que la cycloaddition 1,4 catalysée au cuivre.

Tableau 5.

UP4 + 64 $\xrightarrow[\text{THF}]{5\% \text{ Cp}^*\text{RuCl(PPh}_3)_2}$ UP21-UP28

Alcyne	Δ^a	MO (conv.)	1,4/1,5	Alcyne	Δ^a	MO (conv.)	1,4/1,5
	82%	91% (96%)	4/96		83%	92% (100%)	7/93
	68%	87% (100%)	5/95		71%	92% (100%)	4/96
	77%	95% (100%)	5/95		79%	87% (100%)	5/95
	79%	88% (93%)	4/96		54%	93% (100%)	3/97

Conditions et réactifs: azoture **UP4** (1 equiv, 0.1 M in THF), alcyne (1.5 equiv), $\text{Cp}^*\text{RuCl(PPh}_3)_2$ (0.05 equiv), THF, chauffage thermique (Δ): 6 h, T = 50 °C ou micro-ondes (MO) : 5 min, T = 100 °C. (rendements en produits isolés).

La déprotection quasi-quantitative des composés benzoylés dans les conditions précédentes par une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol conduit alors aux analogues nucléosidiques souhaités.

2.3 Vers une nouvelle série 1,2,3-triazole inspirée du FV100

Au début des années 2000, McGuigan *et al.*⁴⁹ ont reporté l'activité et la sélectivité remarquables de furano pyrimidines présentant une longue chaîne alkyle C8 à C10 sur le VZV (Figure 7). Un large screening de chaînes lipophiles a ainsi été réalisé,⁵⁰ conduisant à l'analogue phényle-*para-n*-pentyle présentant une activité de 0,5 nM⁵¹ sur le VZV TK⁺ pour une cytotoxicité presque nulle.⁵² Ce composé représente la molécule la plus active à ce jour sur ce virus.

Elle est actuellement en phase clinique sous sa forme prodrogue 5'-valine (FV100) **65** et les premiers tests se révèlent être très positifs.⁵³ Cette molécule est étonnamment sélective. Les tests sur les virus HSV-1, HSV-2, CMV, VV ou le SVV (pourtant similaires) ont révélé une absence totale d'activité. Des études approfondies sur le mécanisme d'action de ces molécules ont été réalisées pour expliquer cette sélectivité unique et les tests de phosphorylation se sont révélés étonnants. Ce composé est effectivement phosphorylé par le VZV, mais aussi par le HSV-1, HSV-2 et SVV, sans pour autant montrer d'activité.⁵⁴ Le mécanisme d'action de ce composé n'est donc pas encore bien connu et toujours en exploration. Il est cependant clair que l'activité de ces composés à longues chaînes lipophiles crée un nouveau champ de recherche particulièrement prometteur.

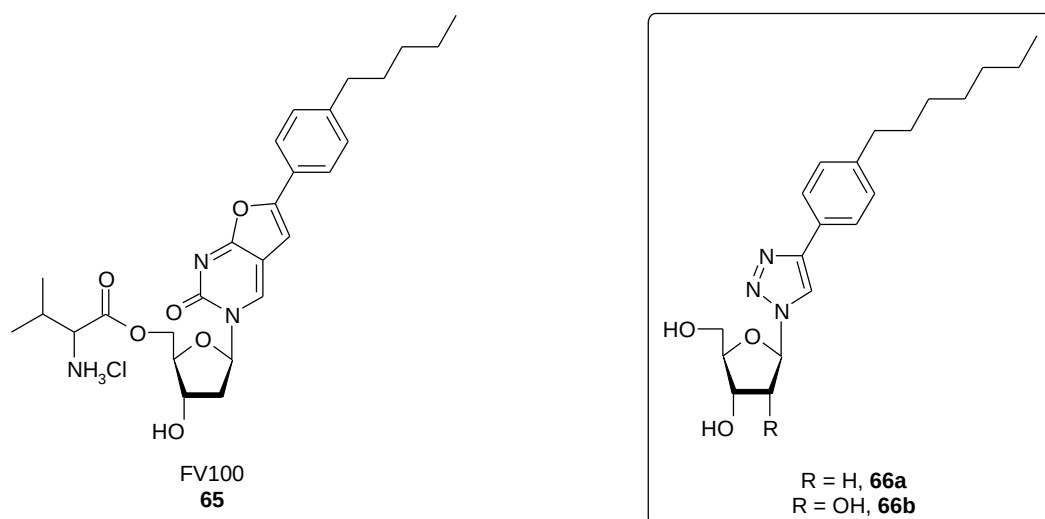


Figure 7.

⁴⁹ McGuigan, C.; Yarnold, C.J.; Jones, G.; Velazques, S.; Barucki, H.; Brancale, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Potent and selective inhibition of varicella-zoster virus (VZV) by nucleoside analogues with an unusual bicyclic base. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4479-4484.

⁵⁰ (a) McGuigan, C.; Balzarini, J. Aryl furano pyrimidines: the most potent and selective anti-VZV agents reported to date. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 149-153. (b) McGuigan, C.; Bidet, O.; Derudas, M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J. Alkenyl substituted bicyclic nucleoside analogues retain nanomolar potency against varicella zoster virus. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3025-3027.

⁵¹ (a) McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Erichsen, J.T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Highly potent and selective inhibition of varicella-zoster virus by bicyclic furopyrimidine nucleosides bearing an aryl side chain. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993-4997. (b) McGuigan, C.; Pathirana, R.N.; Migliore, M.; Adak, R.; Luoni, G.; Jones, A.T.; Diez-Torrubia, A.; Camarasa, M.-J.; Velazquez, S.; Henson, G.; Verbeken, E.; Sienaert, R.; Naesens, L.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J. Preclinical development of bicyclic nucleoside analogues as potent and selective inhibitors of varicella zoster virus. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 1316-1330.

⁵² Sienaert, R.; Naesens, L.; Brancale, A.; De Clercq, E.; McGuigan, C.; Balzarini, J. Specific recognition of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogs, a new class of highly potent and selective inhibitors of varicella-zoster virus (VZV), by the VZV-encoded thymidine kinase. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 249-254.

⁵³ Canas, S.M.; Wasgin, B.; Boehlecke, B.; Henson, G.; Patti, J.M.; Morris, A.M. *21st ICAR Montreal* **2008**, 40.

⁵⁴ Sienaert, R.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; McGuigan, C.; Balzarini, J. Inactivity of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogues against simian varicella virus (SVV) does not correlate with their substrate activity for SVV-encoded thymidine kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *315*, 877-883.

Nous avons ainsi développé une nouvelle série d'analogues nucléosidiques possédant une base 1,2,3-triazole présentant des substituants phényles-*para*-*n*-alkyles sur charpente 2'-déoxyribosyle **66a** et ribosyle **66b**. Seuls les composés 1,4 disubstitués seront synthétisés pour conserver une orientation de la chaîne similaire au FV100. Dans cette partie ne sera décrite que la synthèse de la série ribosyle **66b**. Les composés 2'-déoxyribosyles **66a** seront synthétisés prochainement au laboratoire.

Les composés 1,2,3-triazole ribosyles sont une nouvelle fois synthétisés par cycloaddition 1,3-dipolaire CuAAC, mais directement à partir de l'azido ribosyle déprotégé **UP37** (Schéma 22). Les composés **UP38** à **UP42** présentant les chaînes phényles-*para*-*n*-propyle, -butyle, -pentyle, -hexyle et -heptyle sont ainsi obtenus avec des rendements compris entre 90% et 93%.

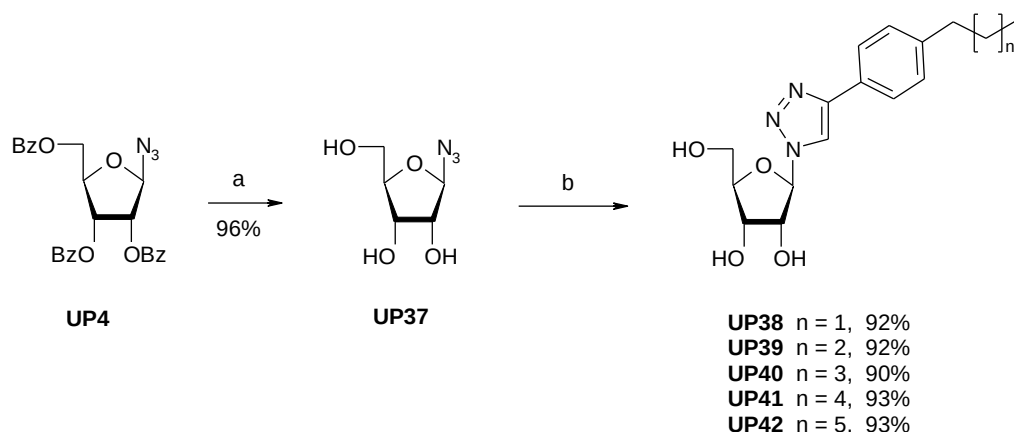


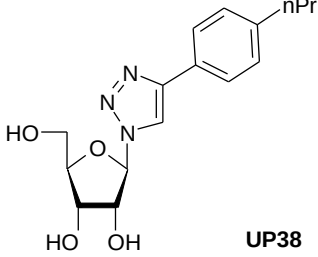
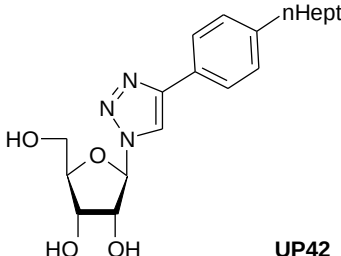
Schéma 21. Conditions et réactifs : (a) NH_3 7N dans le méthanol, 0 °C, 12h. (b) azoture **UP37** (1 équiv.), alcyne (1.1 équiv.), Cu en poudre (4 équiv.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.2 équiv.), $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$.

2.4 Tests biologiques

Les dérivés 1,4 **UP13** à **UP20** et 1,5 **UP29** à **UP36** ont été testés sur le VHC dans un system réplicon dans des cellules Huh-7 par l'équipe du Professeur Schinazi du *Veterans Affairs Medical Center* d'Atlanta, aux Etats-Unis. Aucune activité biologique ou toxicité intéressante n'ont pu être observées. Ces molécules sont actuellement en évaluation biologique sur les virus cités ci-après au laboratoire du Pr. Jan Balzarini du *REGA Institute* de Louvain.

Les composés **UP38** à **UP42** ont été testées sur les virus VZV TK^+ (strain, OKA), VZV TK^- (strain, 07-1), HSV-2, VV, VSV, CMV (HEL, AD-169, strain), CMV (HEL, Davis, strain), coxsackie virus B4, RSV, et des cellules cancéreuses (L1210, CEM et HeLa), (Tableau 6). Des activités significatives ont été observées sur le coxsackie virus B4 (MTS) pour les composés **UP38** et **UP42** avec des IC_{50} respectifs de 127.5 et 18.6 μM pour une toxicité de > 250 et de 79.6 μM . La ribavirine prise comme référence montre une activité moins importante (73.1 μM) mais est moins toxique.

Tableau 6.

Composé	EC ₅₀ ^c Coxsackie virus B4 μ M		Cytotoxicité μ M	
	Visual CPE score	MTS	CC ₅₀ ^a	Minimum de Concentration cytotoxique ^b
Ribavirine	112	73.1	>250	>250
 UP38	185	127.5	>250	>250
 UP42	42	18.6	79.6	>70

^adéterminé par test colorimétrique « formazan-based MTS »

^bconcentration minimale en composé qui cause une altération de la morphologie de la cellule visible au microscope

^cconcentration produisant 50% d'inhibition de l'effet cytopathique induit par le virus

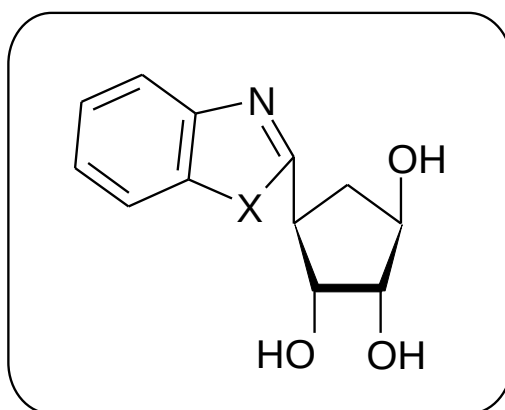
3 Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, 21 nouveaux analogues nucléosidiques à base 1,2,3-triazole 1,4 et 1,5 disubstitués ont été synthétisés avec de bons rendements globaux. Les composés 1,4 disubstitués ont été obtenus par cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée au cuivre dans des conditions standards de Sharpless. Les composés 1,5 ont quand à eux été obtenus par la cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée au ruthénium récemment développée par l'équipe de Sharpless. Ce procédé, appliqué pour la première fois aux nucléosides, a conduit aux composés souhaités avec de bons rendements mais avec une régiosélectivité partielle avec 5% de régioisomère 1,4. La mise en œuvre contraignante (solvants anhydres et dégazés) et la rapide désactivation du catalyseur nous a conduit à développer une application micro-onde de cette réaction. Celle-ci s'est révélée particulièrement efficace puisque la conversion totale de ces réactions est obtenue au bout de 5 min avec 5% de catalyseur avec des rendements de l'ordre de 90%, et ce dans des conditions standards. Ce protocole devient alors aussi simple d'utilisation et efficace que la réaction 1,4 régiosélective catalysée au cuivre.

Ces composés ont été testés sur différents virus et le composé **UP42** 1,4 disubstitué à chaîne phényle-para-nheptyle montre une activité de 18.6 μ M sur le coxsackie virus B4, 4 fois supérieure à la ribavirine. La synthèse de la série 2'-déoxyribosyle dévoilera peut-être des activités significatives sur les virus à ADN.

CHAPITRE 3

SYNTHESE DE β -*L*-CARBA-*C*-NOR-NUCLEOSIDES



1 Introduction

Au cours de ces 50 dernières années, de nombreuses classes d'analogues nucléosidiques ont été développées. Ces familles comportent une ou plusieurs modifications spécifiques, responsables d'améliorations thérapeutiques diverses. Dans ce chapitre nous avons souhaité réaliser une synthèse exploratoire de composés β -L-Carba-C-nor-nucléosides à bases modifiées de type benzoxazole, benzothiazole et benzimidazole.

1.1 Les nucléosides carbocycliques

Les analogues carbocycliques de nucléosides ou « carbanucléosides » sont une famille de composés où l'oxygène du furane est remplacé par un groupement méthylène. Ces composés sont considérés biologiquement plus stables que leurs homologues osidiques par leur résistance aux hydrolases, qui coupent la liaison *N*-glycosidique entre la base et le sucre.⁵⁵ Bien qu'il y ait des similitudes importantes au niveau des longueurs et des angles de liaisons entre le cyclopentane et le furane, les analogues carbocycliques sont bien différents des nucléosides osidiques. L'effet anomère dû à l'oxygène et ses interactions avec les hydroxyles 2' et 3' n'existe pas, ce qui implique d'importants changements conformationnels. Néanmoins, cette modification n'empêche pas la phosphorylation des composés qui peuvent ainsi exprimer leur potentiel thérapeutique. Depuis la synthèse de l'aristéromycine **8**, analogue carbocyclique de l'adénosine par Shealy en 1966,⁵⁶ de nombreux composés ont montré des activités antivirales et antimorales (Figure 8). Certains d'entre eux jouent même un rôle majeur dans le traitement d'infections virales majeures comme le sida ou les hépatites.⁵⁷

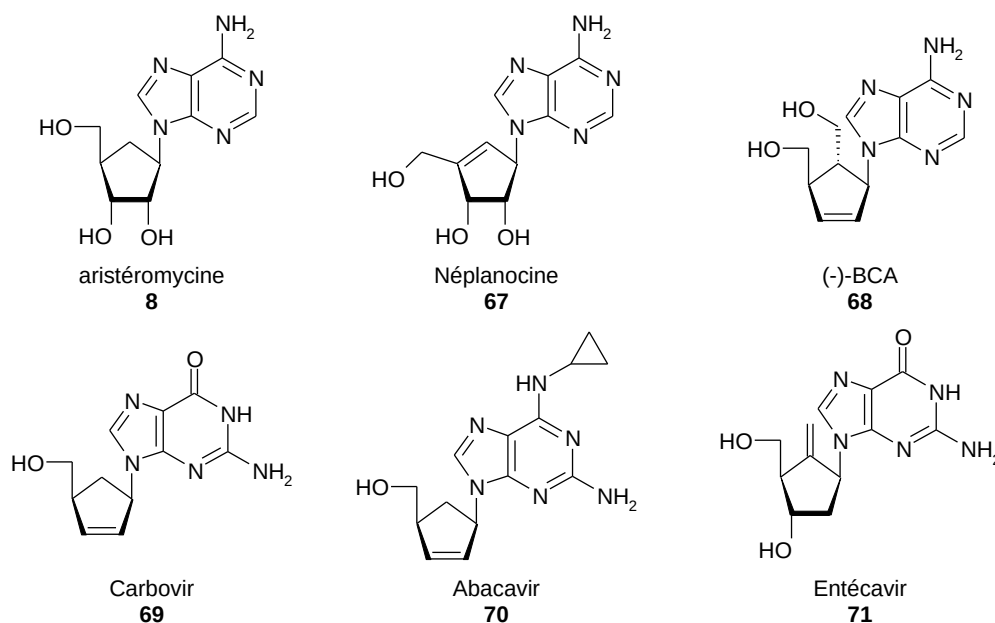


Figure 8. Analogues nucléosidiques carbocycliques à fort potentiel thérapeutique

⁵⁵ (a) Marquez, V.E.; Lim, M.I. Carbocyclic nucleosides. *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1-40. (b) Agrofoglio, L.A.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S.R.; Earl, R.A.; Guedj, R. Synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10611-10684. (c) Crimmins, M.T. New developments in the enantioselective synthesis of cyclopentyl carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9229-9272. (d) Ludek, O.R.; Meier, C. New convergent synthesis of carbocyclic nucleoside analogues. *Synthesis* **2003**, 13, 2101-2109.

⁵⁶ (a) Shealy, Y.F.; Clayton, J.D. 9-[β -DL-2 α ,3 α -Dihydroxy-4 β -(hydroxymethyl)-cyclopentyl]adenine, the carbocyclic analog of adenosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3885-3887. (b) Shealy, Y.F.; Clayton, J.D. Synthesis of carbocyclic analogs of purine ribonucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3075-3083.

⁵⁷ (a) Schneller, S.W. Carbocyclic nucleosides (carbanucleosides) as new therapeutic leads. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 1087-1092. (b) Matthews, S. J. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* **2006**, 28, 184-203.

1.2 Les L-nucléosides

Les L-nucléosides sont les énantiomères synthétiques des nucléosides D naturels. Durant de nombreuses années, l'intérêt des chimistes se porta exclusivement sur la synthèse d'analogues nucléosidiques de configuration D. L'efficacité des analogues nucléosidiques dépendant de leur faculté à mimer les nucléosides naturels et interagir avec les enzymes virales ou cellulaires, il était communément supposé au sein de la communauté scientifique que seuls les analogues de configuration naturelle D pouvaient présenter des activités biologiques. Ce dogme fut réfuté en 1992 quand les équipes de Coates *et al.*⁵⁸ et Schinazi *et al.*⁵⁹ découvrirent que l'énantiomère L (3TC, Lamivudine®) **73** du composé (±) BCH-189 **72** découvert par Belleau *et al.*⁶⁰ était plus actif et moins toxique (Figure 9).

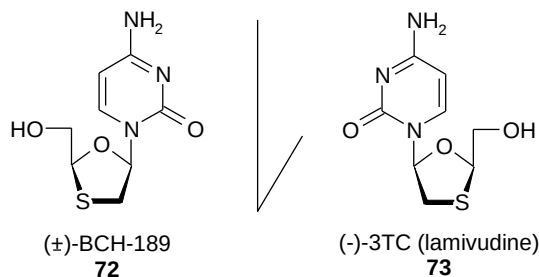


Figure 9.

Pendant près de 30 ans, la recherche se concentra quasi-exclusivement sur les nucléosides de configuration D, ne s'intéressant que ponctuellement à la synthèse de nucléosides naturels en série L, comme la L-thymidine décrite par Sorm *et al.*⁶¹ en 1964, ou les 2'-déoxy-L-guanine, -adénosine par Robins *et al.*⁶² en 1970. La synthèse du L-AZT par Nielson *et al.*⁶³ en 1991 confirma même l'idée commune de l'inutilité des L-nucléosides puisque celui-ci se révéla 10000 fois moins actif que son énantiomère. Ce n'est donc qu'à la découverte du potentiel thérapeutique du 3TC **73** en 1992 que l'engouement pour les L-nucléosides se dessina. Un grand nombre de L-nucléosides provenant d'analogues D actifs furent synthétisés, conduisant à des antiviraux de toute première importance comme le L-ddC **74**, le L-FMAU **75**, et donc le 3TC (Figure 10).⁶⁴

Le 3TC est lui non seulement phosphorylé par la *deoxycytidine kinase*,⁶⁵ mais il est meilleur substrat de cet enzyme que son énantiomère D.⁶⁶ Cette phosphorylation accrue, additionnée à une résistance aux *deoxycytidines désaminases*⁶⁷ doublant la durée de vie du composé au sein de l'organisme,⁶⁸ explique

⁵⁸ Coates, J.A.V.; Cammack, N.; Jenkinson, H.J.; Mutton, I.M.; Pearson, B.A.; Storer, R.; Cameron, J.M.; Penn, C.R. The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 202–205.

⁵⁹ (a) Schinazi, R.F.; Chu, C.K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L.S.; Beach, J.W.; Choi, W.B.; Yeola, S. Activities of the four optical isomers of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine (BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 672–676.

⁶⁰ Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, N.; Kraus, J. L. Design and activity of a novel class of nucleoside analogs effective against HIV-1. *Abstracts of the 5th International Conference on AIDS 1989*, abstract TCO-1, 515.

⁶¹ Smejkal, J.; Sorm, F. Preparation of 1-(2-deoxy-β-L-ribofuranosyl)thymidine (L-thymidine). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, 29, 2809–2813.

⁶² Robins, M.J.; Khwaja, T.A.; Robins, R.K. Purine nucleosides. XXIX. Synthesis of 2'-deoxy-L-adenosine and 2'-deoxy-L-guanosine and their alpha anomers. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 636–639.

⁶³ Wengel, J.; Lau, J.; Pederson, E.B.; Nielson, C.M. Synthesis of L-3'-azido-3'-deoxythymidine (L-AZT) and its stereoisomers. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3591–3594.

⁶⁴ (a) Mathé, C.; Gosselin, G. L-nucleoside enantiomers as antiviral drugs: A mini-review. *Antiviral Res.* **2006**, 71, 276–281. (b) Wang, P.; Hong, J.H.; Cooperwood, J.S.; Chu, C.K. Recent advances in L-nucleosides: chemistry and biology. *Antiviral Res.* **1998**, 40, 19–44. (c) Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G.-Y.; Chu, C.K. L - nucleosides: antiviral activity and molecular mechanism. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 1065–1086.

⁶⁵ Severini, A.; Liu, X.-Y.; Wilson, J.S.; Tyrrell, D.L.J. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)-beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 1430–1435.

⁶⁶ Shewach, D.S.; Liotta, D.C.; Schinazi, R.F. Affinity of the antiviral enantiomers of oxathiolane cytosine nucleosides for human 2'-deoxycytidine kinase. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, 45, 1540–1543.

⁶⁷ Chang, C.-N.; Doong, S.-L.; Zhou, J.H.; Beach, J.W.; Jeong, L.S.; Chu, C.K.; Tsai, C.H.; Cheng, Y.C.; Liotta, D.; Schinazi, R. Deoxycytidine deaminase-resistant stereoisomer is the active form of (+/-)-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in the inhibition of hepatitis B virus replication. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 13938–13942.

donc l'activité améliorée du composé L. D'autre part, le 3TC triphosphorylé montre une sélectivité bien plus élevée vis-à-vis des polymérases virales, moins complexes et sélectives que les polymérases humaines, expliquant sa faible toxicité.⁶⁹

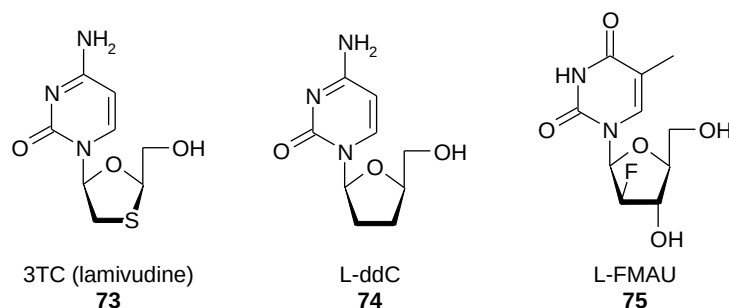


Figure 10. L-nucléosides à fort potentiel thérapeutique

Ainsi, le passage en série L d'analogues nucléosidiques actifs peut conduire à une diminution de toxicité tout en maintenant ou en améliorant l'activité biologique initiale de l'énantiomère D.

1.3 Les *nor*-nucléosides

Les *nor*-nucléosides forment une famille d'analogues nucléosidiques dont le méthylène 5' manquant implique une fixation du groupement hydroxyle sur le carbone C4'. L'hydroxyle secondaire n'est alors pas reconnu par les kinases et ne peut être phosphorylé. Ils ciblent alors l'inhibition d'autres enzymes entrant dans le processus de réplication virale comme la *SAH-hydrolase*.

L'aristéromycine **8**,⁵⁶ analogue carbocyclique de l'adénosine, présente de nombreuses propriétés antivirales dues à son activité inhibitrice de la *S-adenosyl-L-homocystéine (SAH) hydrolase* (Figure 11).⁷⁰ Son potentiel clinique est cependant limité par sa toxicité prononcée, associée à sa forme 5'-monophosphate.⁷¹ L'action de ce composé ne nécessitant pas la formation de l'analogue triphosphate, le passage en série *nor* (5'-noraristeromycine, **76**) permet d'empêcher la phosphorylation du composé et donc la formation du composé 5'phosphate toxique. La 5'-noraristeromycine présente néanmoins une activité antivirale conservée, tout en diminuant fortement sa toxicité.⁷²

Les *nor*-nucléosides servent également de précurseur pour la synthèse de phosphonométhoxy nucléosides, possédant une liaison carbone-phosphore difficilement hydrolysable.⁷³ Récemment, les

⁶⁸ Cammack, N.C.; Rouse, P.L.; Marr, C.L.P.; Reid, P.J.; Boehme, R.E.; Coates, J.A.V.; Penn, C.R.; Cameron, J.M. Cellular metabolism of (–) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 2059–2064.

⁶⁹ Hart, G.J.; Orr, D.C.; Penn, C.R.; Figueiredo, H.T.; Gray, N.M.; Boehme, R.E.; Cameron, J.M. Effects of (–)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC) 5'-triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *36*, 1688–1694.

⁷⁰ De Clercq E. John Montgomery's legacy: carbocyclic adenosine analogues as SAH hydrolase inhibitors with broad-spectrum antiviral activity. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2005**, *24*, 1395–1415.

⁷¹ (a) Bennett, L.L., Jr.; Allan, P.W.; Hill, D.L. Metabolic studies with carbocyclic analogs of purine nucleosides. *Mol. Pharmacol.* **1968**, *4*, 208–217. (b) Bennett, L.L., Jr.; Brockman, R.W.; Roee, L.M.; Allan, P.W.; Shaddix, S.C.; Shealy, Y.F.; Clayton, J.D. Inhibition of utilization of hypoxanthine and guanine in cells treated with the carbocyclic analog of adenosine. Phosphates of carbocyclic nucleoside analogs as inhibitors of hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase. *Mol. Pharmacol.* **1985**, *27*, 666–675.

⁷² (a) Patil, S.D.; Schneller, S.W.; Hosoya, M.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. The synthesis and antiviral properties of (±)-5'-noraristeromycin and related purine carbocyclic nucleosides. A new lead for anti-human cytomegalovirus agent design. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3372–3377. (b) Siddiqi, S.M.; Chen, X.; Schneller, S.W.; Ikeda, S.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. The synthesis and antiviral properties of (±) antiviral enantiomeric preference for 5'-noraristeromycin. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 551–554.

⁷³ Koh, Y.-H.; Shim, J.H.; Wu, J.Z.; Zhong, W.; 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*, 2867–2875.

analogues méthoxyphosphonates du d4T **77** et du ddC **78** ont montré une activité inhibitrice de la transcriptase inverse du VIH.⁷⁴

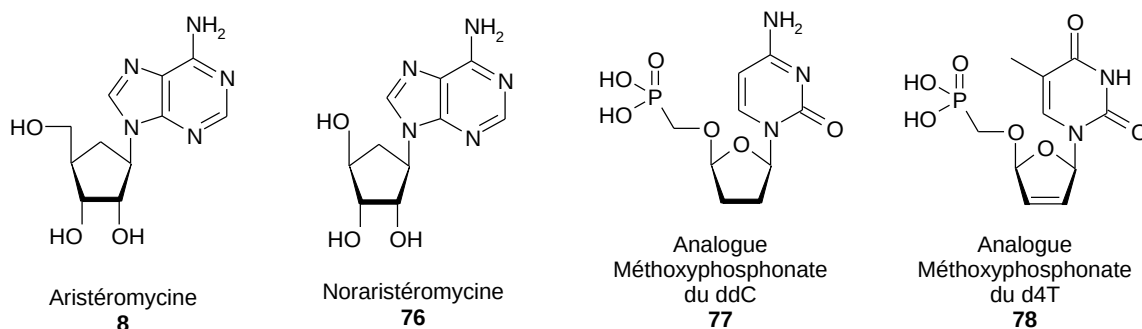


Figure 11.

1.4 Les C-nucléosides

Les C-nucléosides⁷⁵ diffèrent des nucléosides classiques par le remplacement de la liaison naturelle carbone-azote biolabile liant la base au sucre, par une connexion carbone-carbone. Ces composés ne sont pas uniquement d'origine synthétique puisque certains C-nucléosidiques ont été isolés de l'ARN comme la pseudouridine **79** en 1957,⁷⁶ ou la showdomycine **80** peu après (Figure 12).⁷⁷ La pseudouridine et ses analogues synthétiques n'ont cependant montré aucun effet thérapeutique significatif, contrairement à la showdomycine qui est un antibiotique naturel. Son activité a été associée à l'inhibition du transport des nucléosides dans la cellule.⁷⁸

Quelques analogues C-nucléosidiques présentent des activités antivirales et anticancéreuses prononcées. La thiazofurine⁷⁹ **81** est un C-nucléoside analogue de la ribavirine développé en 1967. C'est un puissant agent cytostatique⁸⁰ récemment approuvé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, qui inhibe l'*IMPDH* par la formation d'un dimère diphosphate avec l'adénosine.⁸¹ Ce même mécanisme d'action a également été démontré sur des analogues benzamides **82**.⁸² Des dérivés pyrazinoïques **83** présentent également des activités micro molaires sur le CMV et HSV-1, mais avec une cytotoxicité importante de l'ordre du micromolaire.⁸³

⁷⁴ Mackman R.L.; Zhang L.; Prasad V.; Booram C.G.; Douglas J.; Grant D.; Hui H.; Kim C.U.; Laflamme G.; Parrish J.; Stoycheva A.D.; Swaminathan S.; Wang K.Y.; Cihlar T. Synthesis, anti-HIV activity, and resistance profile of thymidine phosphonomethoxy nucleosides and their bis-isopropoxyloxymethylcarbonyl (bisPOC) prodrugs. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5519-5528.

⁷⁵ Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky P. C-nucleosides: synthetic strategies and biological applications *Chem. Rev.* **2009**, Articles ASAP (As Soon As Publishable).

⁷⁶ Townsend, L.B. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Plenum Press: New York, **1994**, 421-535.

⁷⁷ Darnall K.R.; Townsend L.B.; Robins R.K. The structure of shodomyacin, a novel carbon-linked nucleoside antibiotic related to uridine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **1967**, *57*, 548-553.

⁷⁸ Uehara, Y. I.; Fisher, J. M.; Rabinowicz, M. Showdomycin and its reactive moiety, maleimide: A comparison in selective toxicity and mechanism of action *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.* **1980**, *29*, 2199-2204.

⁷⁹ (a) Fuytes, M.; Garcia-Lopez, T.; Garcia-Munoz, G.; Stud, M. Synthesis of C-glycosyl thiazoles. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4074-4077. (b) Srivastava, P.C.; Pickering, M.V.; Allen, L.B.; Streeter, D.G.; Campbell, M.T.; Witowski, J.T.; Sidwell, R.W.; Robins, R.K. Synthesis and antiviral activity of certain thiazole C-nucleosides. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 256-262.

⁸⁰ Robins, R.K.; Srivastava, P.C.; Narayanan, V.L.; Plowman, J.; Paull, K.D. 2-.beta.-D-ribofuranosylthiazole-4-carboxamide, a novel potential antitumor agent for lung tumors and metastases. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 107-108.

⁸¹ Pankiewicz, K.W.; Patterson, S.E.; Black, P.L.; Jayaram, H.N.; Risal, D.; Goldstein, B.M.; Stuyver, L.J.; Schinazi, R.F. Cofactor mimics as selective inhibitors of NAD-dependent inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)--the major therapeutic target. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 887-900.

⁸² (a) Krohn, K.; Heins, H.; Wielckens, K. Synthesis and cytotoxic activity of C-glycosidic nicotinamide riboside analogs. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 511-517. (b) Zatorski, A.; Watanabe, K.A.; Carr, S.F.; Goldstein, B.M.; Pankiewicz, K.W. Chemical synthesis of benzamide adenine dinucleotide: inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase (types I and II). *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2422-2426. (c) Szekeres, T.; Sedlak, J.; Novotny, L. Benzamide riboside, a recent inhibitor of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase induces transferrin receptors in cancer cells. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 759-764.

⁸³ Walker, J.A.; Liu, W.; Wise, D.S.; Drach, J.C.; Townsend, L.B. Synthesis and antiviral evaluation of certain novel pyrazinoic acid C-nucleosides. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1236-1241.

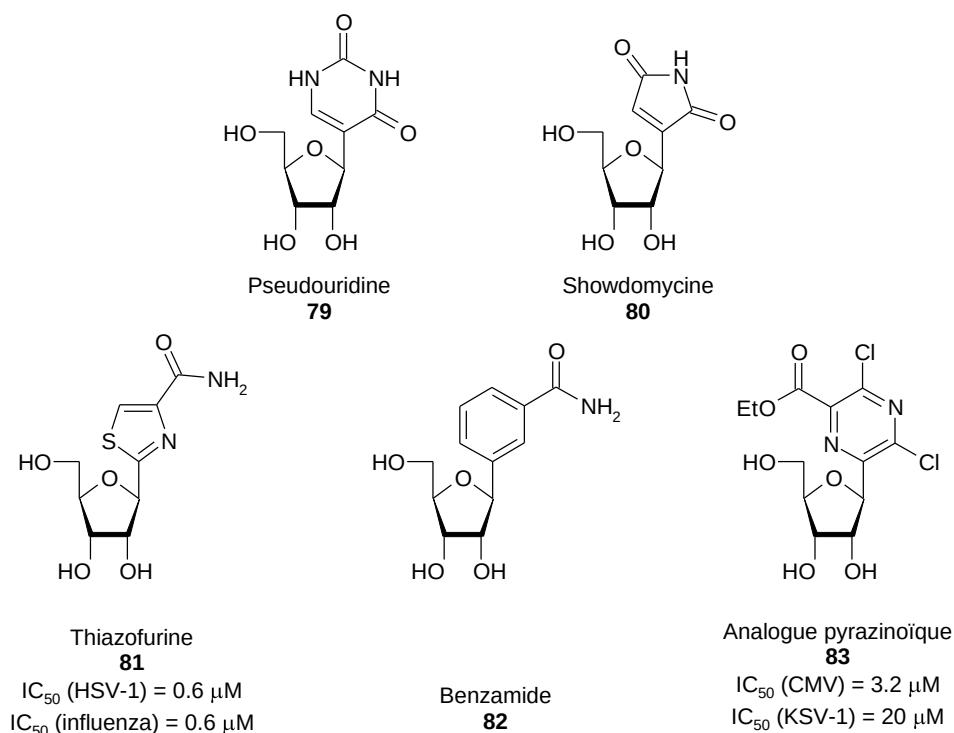


Figure 12.

La modification de la nature de la double liaison induit une grande résistance aux coupures enzymatiques de la liaison glycosidique, mais change également les propriétés de l'hétérocycle par modification de la population tautomérique et des propriétés acido-basiques. Ces modifications ont donc une grande influence sur les interactions entre la base et les cibles biologiques. Ainsi, l'analogue 9-déaza **85** du puissant anti-VHC 2'C-méthyle adénosine **84**,⁸⁴ s'est révélé complètement inactif (Figure 13).⁸⁵

Néanmoins, des composés 9-déaza purine **86** et **87** et 8-aza-9-déaza purines **88** iminoribose (Immucilins) se sont révélés d'excellents inhibiteurs de la PNP (Purine Nucleoside Phosphorylase) et furent ainsi les premiers puissants agents cytostatiques avec des constantes d'inhibition de la PNP humaine de l'ordre de 100 pM.⁸⁶ Certains de ces composés sont actuellement en phase clinique.

L'intérêt porté aux C-nucléosides a été renouvelé depuis la publication de récentes études montrant l'incorporation de C-nucléosides triphosphorylés à base modifiée faiblement polaires dans l'ADN sous l'action de polymérase. Cette étude montre ainsi que l'incorporation d'analogues nucléosidiques à l'ADN ne requiert pas nécessairement la formation de liaisons hydrogènes entre les bases.⁸⁷ Elles peuvent en effet être compensées par des interactions de types Van der Waals et

⁸⁴ Eldrup, A.B.; Allerson, C.R.; Bennett, C.F.; Bera, S.; Bhat, B.; Bhat, N.; Bosserman, M.R.; Brooks, J.; Burlein, C.; Carroll, S.S.; Cook, P.D.; Getty, K.L.; MacCoss, M.; McMasters, D.R.; Olsen, D.B.; Prakash, T.P.; Prhavc, M.; Song, Q.L.; Tomassini, J.E.; Xia, J. Structure-activity relationship of purine ribonucleosides for inhibition of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2283-2295.

⁸⁵ Butora, G.; Olsen, D.B.; Carroll, S.S.; McMaster, D.R.; Schmitt, C.; Leone, J.F.; Stahlhut, M.; Burlein, C.; MacCoss, M. Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza and 7,9-dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5219-5229.

⁸⁶ (a) Kicska, G.A.; Long, L.; Horig, H.; Fairchild, C.; Tyler, P.C.; Furneaux, R.H.; Schramm, V.L.; Kaufman, H.L. Immucillin H, a powerful transition-state analog inhibitor of purine nucleoside phosphorylase, selectively inhibits human T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 4593-4598. (b) Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Gainsford, G.J.; Hanson, J.C.; Kicska, G.A.; Sauve, A.A.; Schramm, V.L.; Tyler, P.C. 8-Aza-immucillins as transition-state analogue inhibitors of purine nucleoside phosphorylase and nucleoside hydrolases. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 155-160.

⁸⁷ (a) Henry, A.A.; Olsen, A.G.; Matsuda, S.; Yu, C.; Geierstanger, B.H.; Romesberg, F.E. Efforts to expand the genetic alphabet: identification of a replicable unnatural DNA self-pair. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6923-6931. (b) Henry, A.A.; Yu, C.Z.; Romesberg, F.E. Determinants of unnatural nucleobase stability and polymerase recognition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9638-9646.

hydrophobes, sans perte totale de reconnaissance par la polymérase et de stabilité de l'ADN,⁸⁸ créant ainsi des nouvelles lettres dans l'alphabet génétique.⁸⁹

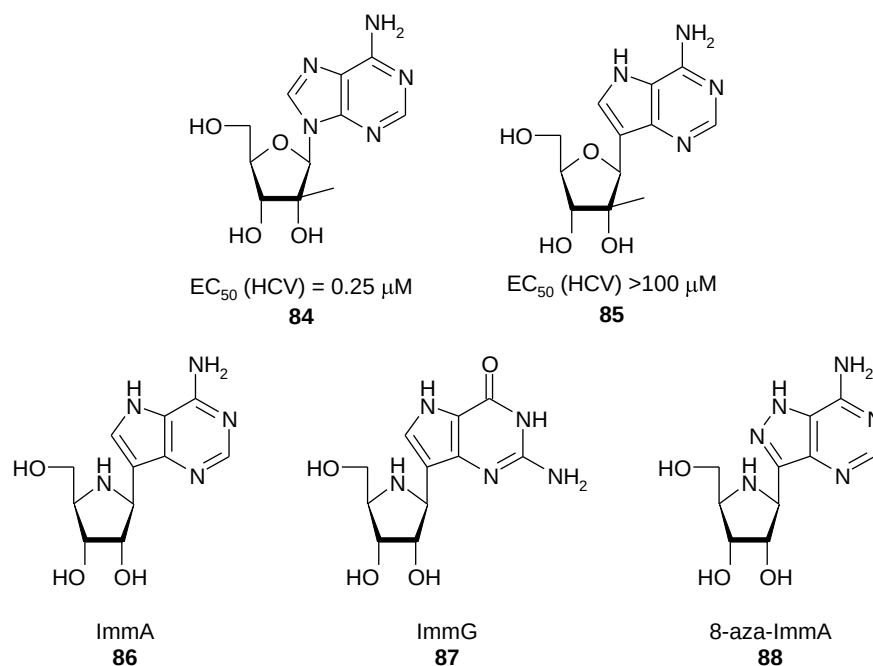


Figure 13.

L'utilisation de bases artificielles présentant des interactions mineures avec l'enzyme responsable de la discrimination des nucléobases lors de son incorporation dans l'ADN se révèle en fait cruciale.⁹⁰ L'attention se porte ainsi sur des hétérocycles aux propriétés hydrophiles et hydrophobes équilibrées comme les pyridines⁹¹ ou les benzofuranes,⁹² et d'autres.⁹³ Le but de ces recherches est de développer de nouvelles lettres dans l'alphabet génétique⁹⁴ pour créer des protéines modifiées semi-synthétiques, dont l'expression en sera modifiée.

Les méthodes de synthèse des C-nucléosides^{95, 75} ont été intensivement explorées pour améliorer les rendements des réactions et leurs stéréosélectivités. Trois approches synthétiques majeures peuvent ainsi être distinguées :

- a) La construction de la base hétérocyclique sur un groupement fonctionnel introduit en position anomérique de la charpente osidique.

⁸⁸ Zendlova, L.; Reha, D.; Hocek, M.; Hobza, P. Theoretical study of the stability of the DNA duplexes modified by a series of hydrophobic base analogues. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7601-7610.

⁸⁹ Kim, Y.; Leconte, A.M.; Hari, Y.; Romesberg, F.E. Stability and polymerase recognition of pyridine nucleobase analogues: role of minor-groove H-bond acceptors. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7809-7812.

⁹⁰ Beckman, J.; Kincaid, K.; Hocek, M.; Spratt, T.; Engels, J.; Cosstick, R.; Kuchta, R.D. Human DNA polymerase α uses a combination of positive and negative selectivity to polymerize purine dNTPs with high fidelity. *Biochemistry* **2007**, *46*, 448-460.

⁹¹ (a) Urban, M.; Poh, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. New modular and efficient approach to 6-substituted pyridin-2-yl C-nucleosides. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7322-7328. (b) Joubert, N.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. Modular and practical synthesis of 6-substituted pyridin-3-yl C-nucleosides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6797-6805.

⁹² Leconte A.M.; Matsuda S.; Romesberg F.E. An efficiently extended class of unnatural base pairs. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6780-6781.

⁹³ (a) Malyshev, D.A.; Seo, Y.J.; Ordoukhanian, P.; Romesberg, F.E. PCR with an expanded genetic alphabet. *J. Am. Chem. Soc., Articles ASAP* (As Soon As Publishable). (b) Leconte, A.M.; Hwang, G.T.; Matsuda, S.; Capek, P.; Hari, Y.; Romesberg, F.E. Discovery, characterization, and optimization of an unnatural base pair for expansion of the genetic alphabet. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2336-2343.

⁹⁴ (a) Hwang, G.T.; Hari, Y.; Romesberg, F.E. The effects of unnatural base pairs and mismatches on DNA duplex stability and salvation. *Nucleic Acids Res.* **2009**, *37*, 4757-4763. (b) Leconte, A.M.; Matsuda, S.; Hwang, G.T.; Romesberg, F.E. Efforts towards Expansion of the Genetic Alphabet: Pyridone and Methyl Pyridone Nucleobases. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4326-4329.

⁹⁵ Wu, Q.; Simons, C. Synthetic methodologies for C-nucleosides. *Synthesis* **2004**, 1533-1553.

Le groupement majoritairement utilisé pour la construction des bases hétérocycliques est l'acide carboxylique **90** (Schéma 23). Il est généralement obtenu par hydrolyse d'un groupement cyano préalablement introduit et permet la construction d'un grand nombre d'hétérocycles. Il peut être directement utilisé pour former les bases hétérocycliques comme des benzimidazoles **92** développés par Benhida *et al.*⁹⁶ en 2003 par couplage de Mukaiyama. Il peut être également converti en chlorométhyle cétone **93** pour conduire à des thiazines **94** par Baldwin *et al.*⁹⁷ en 2004 ou en chlorure d'acide **95** par action de chlorure de thionyle comme réalisé par Gold *et al.*⁹⁸ en 2005 pour être fonctionnalisé par couplage pallado-catalysé. D'autres groupements sont également utilisés comme les alcynes pour des réactions de cyclotrimérisation métallo-catalysée⁹⁹ ou des nitrones pour des cycloadditions 1,3-dipolaires générées à partir de groupements nitrométhyles.¹⁰⁰

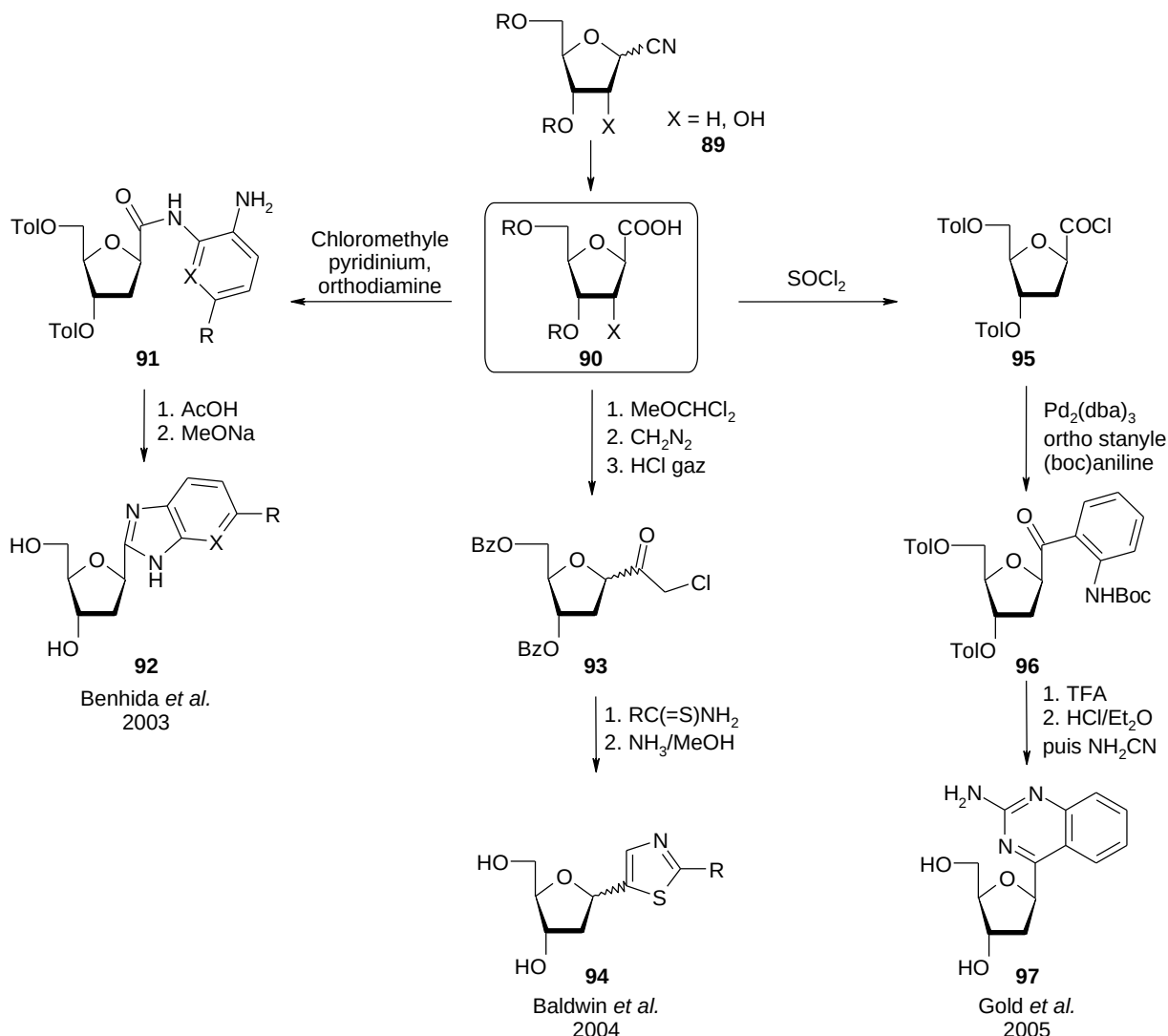


Schéma 22.

⁹⁶ Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. A short and efficient synthesis of 2'-deoxybenzo- and pyridoimidazole C-nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807-5810.

⁹⁷ Adamo, M.F.A.; Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Day, A.L. A parallel synthesis approach towards a family of C-nucleosides. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 841-849.

⁹⁸ Li, J.-S.; Gold, B. Synthesis of C-nucleosides designed to participate in triplex formation with native DNA: specific recognition of an A:T base pair in DNA. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8764-8771.

⁹⁹ Novak, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. Synthesis of C-aryldeoxyribosides by [2 + 2 + 2]-cyclotrimerization catalyzed by Rh, Ni, Co, and Ru complexes. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051-2054.

¹⁰⁰ Kozikowski, A.P.; Cheng, X.-M. An efficacious synthesis of aryl and heteroaryl C-glycosides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 680-683.

b) L'attachement direct d'une base hétérocyclique sur la charpente osidique.

Cette méthode est actuellement la voie la plus explorée. La base hétérocyclique est introduite directement sur la partie osidique addition nucléophile ou couplage métallo-catalysé. L'addition d'organométalliques sur des composés ribofuranose, 1,4-ribonolactone ou chlorure de ribosyle, ainsi que les couplages de type Heck sur des glycols et les substitutions électrophiles de type Friedel-Craft sont les voies de synthèse les plus utilisées. Cette méthode directe permet de conserver la configuration des centres chiraux de la charpente saccharidique autres que l'anomérique.

L'addition d'organométalliques sur une ribonolactone est une des méthodes les plus répandue pour la synthèse de 2'-déoxy-C-ribonucléosides mais elle s'utilise également pour la synthèse de composés ribosyles. Benhida *et al.*¹⁰¹ ont ainsi développé en 2001 la synthèse de benzimidazole-C-nucléosides **103** par addition de l'hétérocycle lithié **99** en position 2 de la ribonolactone **98** (Schéma 24). L'hémiacétal **100** réduit donne un mélange de diastéréoisomères (1:1) **101** qui conduit stéréosélectivement au composé β lors de la fermeture de cycle par réaction de Mitsunobu.

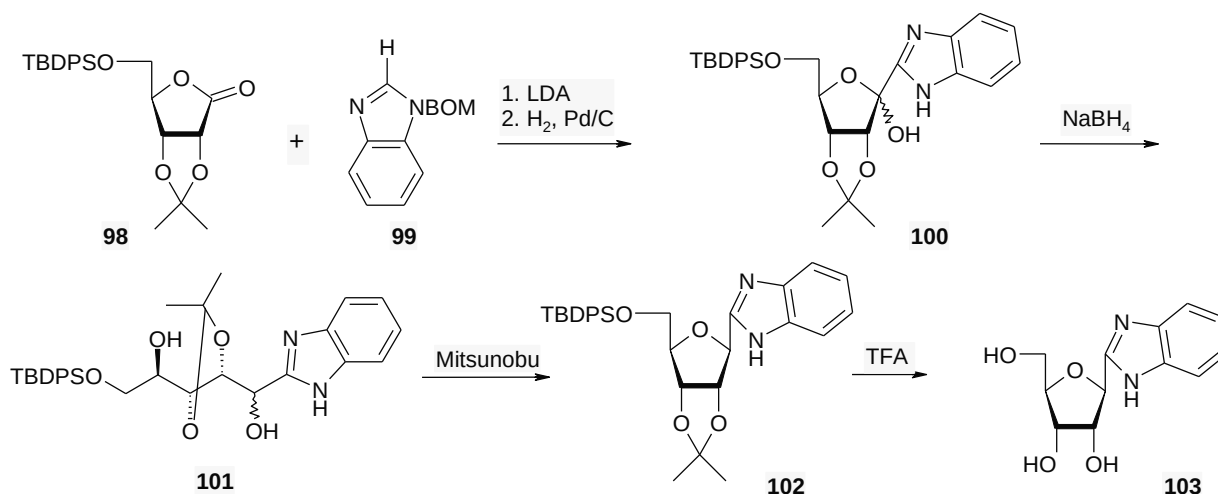


Schéma 23.

Cette stéréosélectivité s'explique par la présence d'une liaison H favorable à l'état intermédiaire (**b**) et d'une répulsion de doublets non liants défavorable à l'état intermédiaire (**a**) (Schéma 25). Ce mécanisme s'applique également à l'addition d'organométalliques sur des sucres à position anomérique libre, avec des excès diastéréoisomériques jusqu'à 92%.¹⁰²

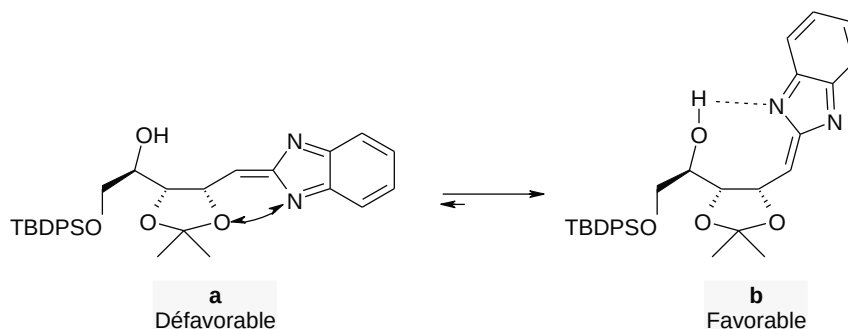
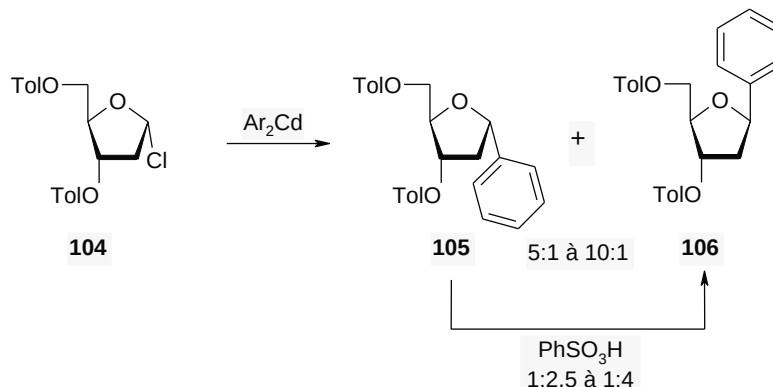


Schéma 24.

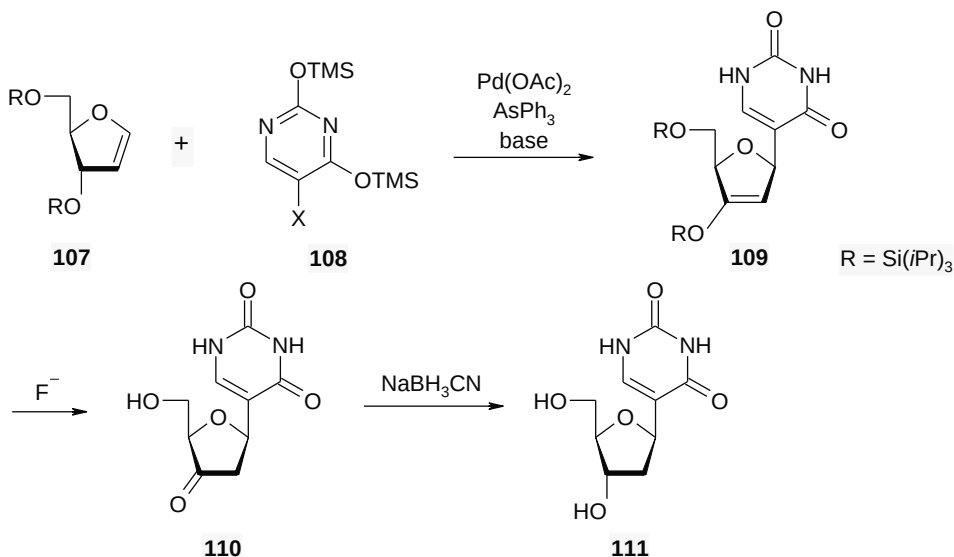
¹⁰¹ (a) Guianvarc'h, D.; Benhida, R.; Fourrey, J.L. Efficient stereocontrolled synthesis of 2-benzimidazolyl- and 2-indolyl-C-nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 647-650. (b) Guianvarc'h, D.; Fourrey, J. L.; Huu Dau, M.; Guerineau, V.; Benhida, R. Stereocontrolled synthesis of heterocyclic C-nucleosides. Protecting group effect and molecular modeling studies. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3724-3732.

¹⁰² Harusawa, S.; Matsuda, C.; Araki, L.; Kurihara, T. Efficient and β -stereoselective synthesis of pyrazole C-nucleosides. *Synthesis* **2006**, 793-798.

L'addition de différents organométalliques nucléophiles (Mg, Li, Cd, Zn, Hg) sur les chlorures de ribosyle constitue la plus ancienne méthode pour la formation de liaison C-glycosidique.¹⁰³ Elle est néanmoins l'une des plus utilisées de nos jours. Le substrat le plus utilisé reste le chlororibosyle **104** de Hoffer.¹⁰⁴ Néanmoins, cette réaction conduit généralement à un mélange d'isomères α **105** et β **106** largement favorable à la forme α . Le mélange de composés peut être alors favorablement épimérisé sous conditions acides par la méthode de Kool *et al.*¹⁰⁵ pour obtenir le composé β majoritaire (Schéma 26).



Les couplages de Heck sur glycols ont été développés lors de la synthèse de la 2'-déoxypseudouridine **111** par Daves *et al.*¹⁰⁶ Ils sont hautement régio- et stéréosélectifs. La liaison C-glycosidique se forme en effet sélectivement sur le carbone le plus riche en électrons et donc en position anomérique. L'attaque se fait alors par la face la moins encombrée. Ce stéréo-contrôle peut-être augmenté par l'introduction de groupements protecteurs très encombrants en position 3'. La désilylation conduit à la formation de la cétone **110** qui est réduite stéréosélectivement par le cyanoborohydrure de sodium (Schéma 26).



¹⁰³ Hurd, C.D.; Bonner, W.A. The glycosylation of hydrocarbons by means of the grignard reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1972-1977.

¹⁰⁴ Hoffer, M. α -thymidin. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777-2781.

¹⁰⁵ Ren, R.X.-F.; Chaudhuri, N.C.; Paris, P.L.; Rumney, S.; Kool, E.T. Naphthalene, phenanthrene, and pyrene as DNA base analogues: synthesis, structure, and fluorescence in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7671-7678.

¹⁰⁶ Cheng, J. C.-Y.; Hacksell, U.; Daves, G. D. Facile synthesis of 2'-deoxy-3'-keto- and 2'-deoxypseudouridine derivatives and analogues. Palladium(II)-mediated coupling reactions of furanoid glycols. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093-3098.

La réaction de couplage entre un sucre et un hétéroaryle catalysée par un acide de Lewis représente une voie de synthèse simple et efficace. Développée dans un premier temps pour la synthèse de C-glycosyles hexopyranosides,¹⁰⁷ elle fut appliquée à la synthèse de la showdomycine par Sorm *et al.*¹⁰⁸ en 1970. Les derniers développements réalisés par Hocek *et al.*¹⁰⁹ et Benhida *et al.*¹¹⁰ catalysés par le tétrachlorure d'étain en font une méthode de synthèse particulièrement efficace (Schéma 28).

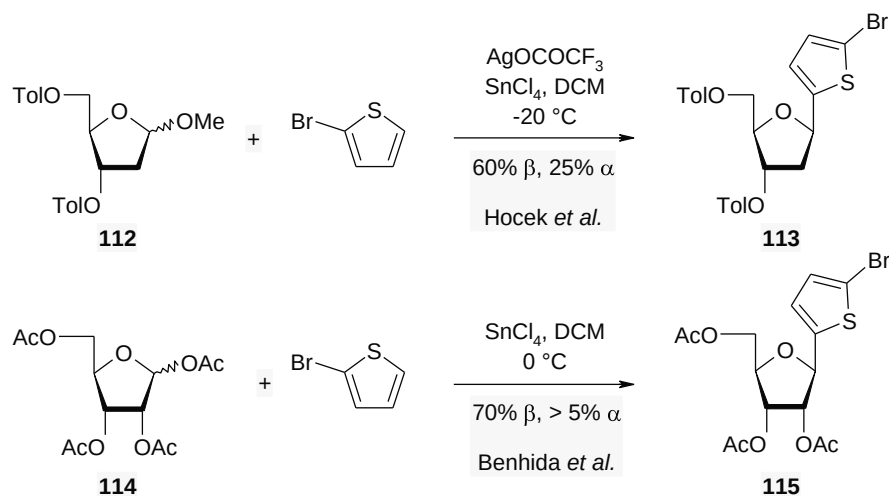


Schéma 27.

c) La construction de la charpente osidique sur la base hétérocyclique

Cette voie de synthèse est la plus délicate et la moins utilisée. Elle nécessite la construction de la charpente osidique, *via* par exemple un composé diazo **117** et par conséquent la formation de plusieurs centres chiraux comme le montre la synthèse du L-2'-déoxy-C-nucléoside **120** par Fu *et al.*¹¹¹ (Schéma 29).

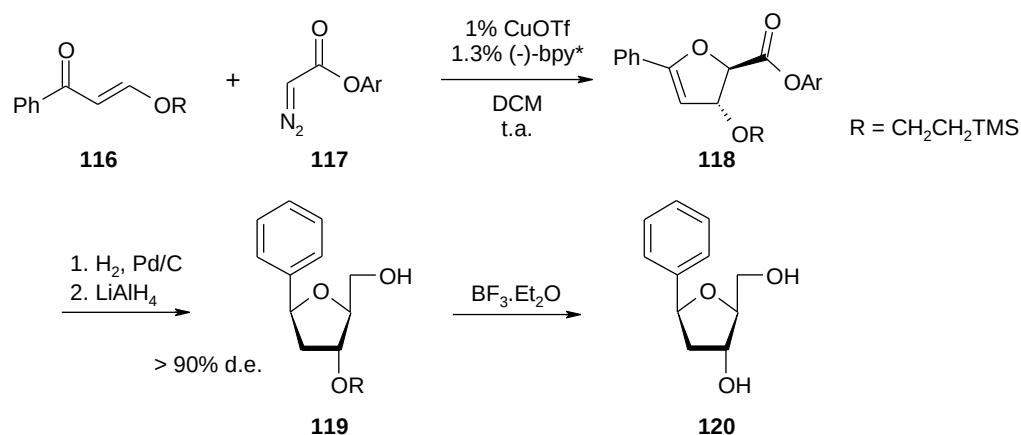


Schéma 28.

¹⁰⁷ (a) Hurd, C.D.; Bonner, W.A. The catalytic glycosylation of benzene with sugar acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1759-1764.

¹⁰⁸ Kalvoda, L.; Farkas, J.; Sorm, F. Synthesis of showdomycin. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 26, 2297-2300.

¹⁰⁹ Barta, J.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Ernsting, N.P.; Hocek, M. Modular synthesis of 5-substituted thiophen-2-yl C-2'-deoxyribonucleosides. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3798-3806.

¹¹⁰ Spadafora, M.; Mehiri, M.; Burger, B.; Benhida, R. Friedel-Crafts and modified Vorbrüggen ribosylation. A short synthesis of aryl and heteroaryl-C-nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3967-3971.

¹¹¹ Son, S.; Fu, G.C. Copper-catalyzed asymmetric [4+1] cycloadditions of enones with diazo compounds to form dihydrofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1046-1047.

2 Notre travail

Ce travail exploratoire consiste donc à synthétiser des analogues nucléosidiques présentant les spécificités structurales de chacune des familles présentées. Ces composés seront donc formés d'une charpente *nor*-cyclopentanique, reliée à une base hétérocyclique originale par une liaison C-C, en série L. Notre choix s'est ainsi porté sur les noyaux benzoxazole, benzimidazole et benzothiazole originaux aux propriétés hydrophiles-hydrophobes équilibrées.

2.1 Synthèse de la cyclopenténone, intermédiaire clé

La difficulté majeure du développement de ces composés réside dans la formation du squelette carbocyclique de manière énantiomériquement pur. Malgré la multitude d'analogues nucléosidiques carbocycliques, leur synthèse s'appuie généralement sur des intermédiaires clés peu nombreux.⁵⁵ Ces intermédiaires énantiomériquement purs présentent des fonctions chimiques diverses permettant une large fonctionnalisation du squelette carbocyclique. La (-)-cyclopenténone α,β -insaturée **121** représente certainement l'un des intermédiaires les plus polyvalents pour l'obtention de composés D-carbocycliques 2',3'-hydroxylés. Son utilisation a conduit à de nombreuses séries de composés comme des analogues de la néplanocine **67**, de la néplanocine F **124**, de l'aristéromycine **8**, de la noraristéromycine **76**, et d'autres (Schéma 29).¹¹²

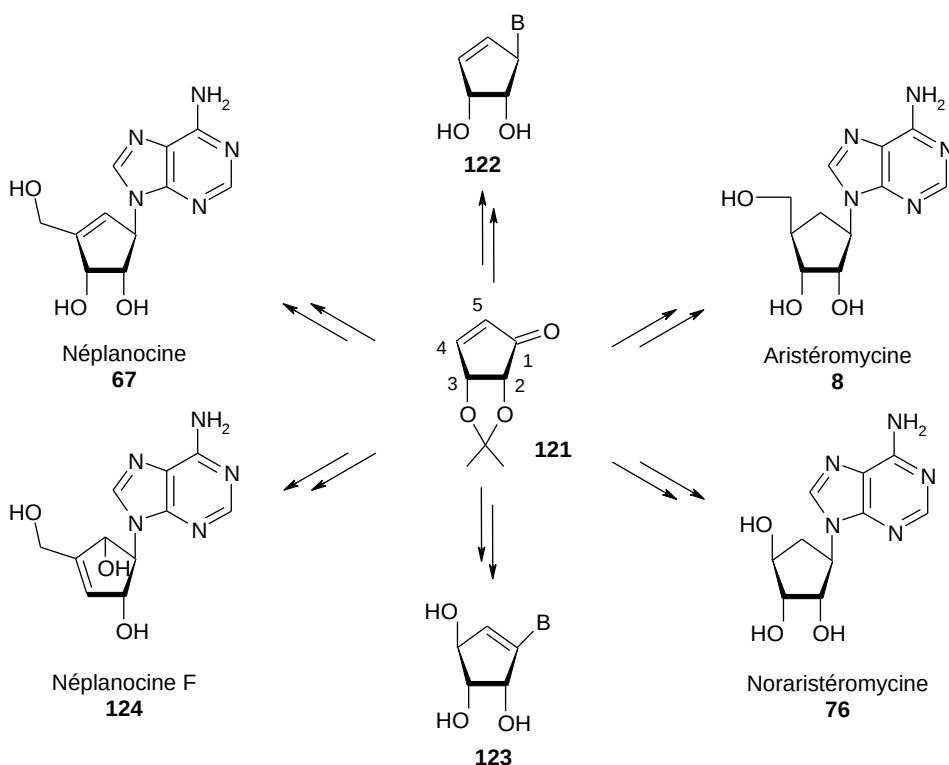


Schéma 29. Analogues nucléosidiques provenant de la cyclopenténone **121**.

D'une manière générale, la fonction hydroxyméthyle de **A** est obtenu par coupure oxydante de la fonction *exo*-vinylique de **B** (Schéma 30). La base est introduite après réduction de la fonction cétone du

¹¹² (a) Bestmann, H.J.; Roth, D. Total synthesis of (-)-aristeromycin. *Synlett* **1990**, 751-752. (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, 5457-5461. (c) Bodenteich, M.; Marquez, V.E. Total synthesis of ($\pm$)-neplanocin F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4909-4912. (d) Yin, X.-Q.; Schneller, S.W. 5'-Noraristeromycin possessing a C-1' cyclopentyl double bond: a new carbanucleoside structural prototype. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3451-3455. (e) Yang, M.; Schneller, S.W. 5'-homoaristeromycin. Synthesis and antiviral activity against orthopox viruses. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 149-151.

composé **C**. La fonction exovinyle provient quant à elle d'une addition 1,4 sur la (-) cyclopenténone **D**. Les analogues nucléosidiques **L E** sont généralement obtenus à partir de la (+)-cyclopenténone **F**.¹¹³

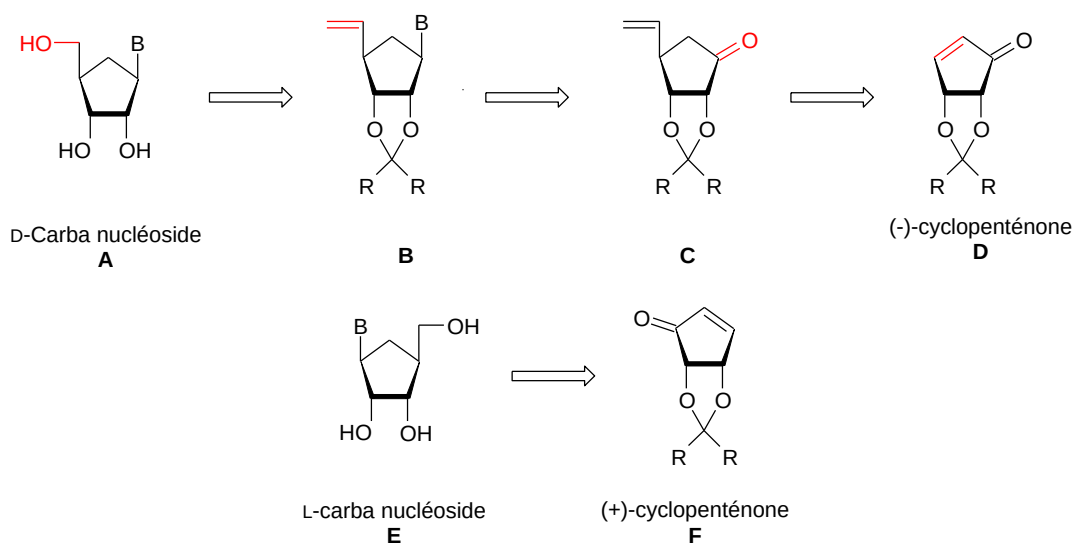


Schéma 30. Analyse rétrosynthétique des voies de synthèse classiques

Ce synthon semble néanmoins pouvoir être fonctionnalisé différemment pour obtenir nos composés β -L-Carba-C-nor-nucléosides. La fonction vinyle peut être utilisée comme support de construction des bases hétérocycliques. Les bases benzimidazole, benzoxazole et benzothiazole peuvent être synthétisées à partir de l'acide carboxylique. Néanmoins, nous souhaitons utiliser la fonction oxime qui n'a jamais été utilisée comme précurseur pour la formation de C-nucléosides.

La base hétérocyclique de **A** pourra donc être formée à partir de la fonction oxime de **B**, formée à partir de double liaison exovinyle de **C** (Schéma 31). La fonction hydroxyle en 4' sera issue de la réduction puis de l'inversion de configuration de la fonction cétone de **D**. Comme précédemment, la fonction *exo*-vinyle sera introduite sur la position 1' par addition 1,4 sur la (-) cyclopenténone **E**.

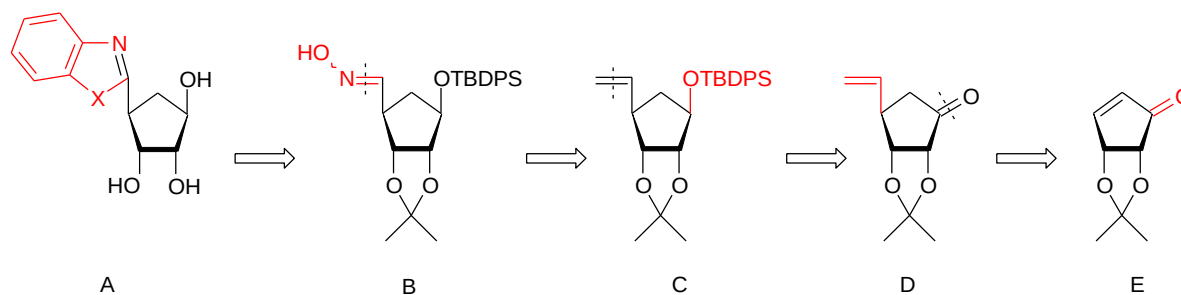


Schéma 31. Analyse rétrosynthétique de notre voie de synthèse

De nombreuses voies de synthèse de cette cyclopenténone ont été décrites au cours de son utilisation, à partir d'une ribonolactone par Borchering *et al.*^{112b} du D-ribose par Borchardt *et al.*¹¹⁴ ou de l'acide D-isoascorbique par Jeong *et al.*¹¹⁵ mais la synthèse la plus efficace fut reportée en 2003 par Chu

¹¹³ Wang, P.; Agrofoglio, L.A.; Newton, M.G.; Chu, C.K. Chiral Synthesis of carbocyclic analogues of L-ribofuranosides. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4173-4178.

¹¹⁴ Ali, S.M.; Ramesh, K.; Borchardt, R.T. Efficient enantioselective syntheses of carbocyclic nucleoside and prostaglandin synthons. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1509-1512.

¹¹⁵ (a) 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, 6490-6494. (b) Moon, H.R.; Choi, W.J.; Kim, H.O.; Jeong, L.S. Improved and alternative synthesis of D- and L-cyclopentenone derivatives, the versatile intermediates for the synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron Asym.* **2002**, 13, 1189-1193.

*et al.*¹¹⁶ à partir du D-ribose. C'est donc naturellement la voie que nous avons utilisée pour synthétiser cet intermédiaire clé. Les hydroxyles 2' et 3' du D-ribose **59** sont dans un premier temps protégés par réaction du 2,2 diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré, conduisant à l'isopropylidène **UP43** (Schéma 32). L'hydroxyle 5' est alors silylé par le chlorure de *tert*butyldiméthylsilane pour donner le lactol **UP44**. L'addition de bromure de vinyle magnésium à basse température sur ce composé conduit à l'alcène **UP45** sous forme d'un seul stéréoisomère. Cette stéréosélectivité s'explique par une combinaison d'effets stériques et électroniques de l'isopropylidène qui empêche la coordination du bromure de vinyle magnésium sur la face α .

La déprotection du groupement silane par le fluorure de *tetrabutylamonium* conduit au triol **UP46**, dont les deux alcools vicinaux subissent une coupure oxydante par le périodate de sodium pour conduire au lactol **UP47**. Ce composé est alors engagé dans une réaction de Wittig par réaction du bromure de méthyltriphenylphosphonium et de diméthylsulfoxyde en présence d'hydruure de sodium. Jeong *et al.*^{115a} ont montré l'influence importante du choix de la base sur la réaction. L'anion du DMSO permet d'obtenir le composé **UP48** souhaité sans épimérisation avec un bon rendement.

Le diène ainsi obtenu est cyclisé par réaction de métathèse intramoléculaire avec le catalyseur de Nolan $\text{RuCl}_2\text{PCy}_3\text{IMesbenzylidène}$. Dans les procédures reportées, la métathèse croisée est réalisée avec le catalyseur de Grubbs I $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)\text{SIMesbenzylidène}$ sans différence notable. Le composé obtenu étant volatil, il est directement oxydé en cyclopentanone **UP49** sans purification préalable par le chlorochromate de pyridinium. L'intermédiaire clé est ainsi synthétisé avec 39% de rendement global en huit étapes.

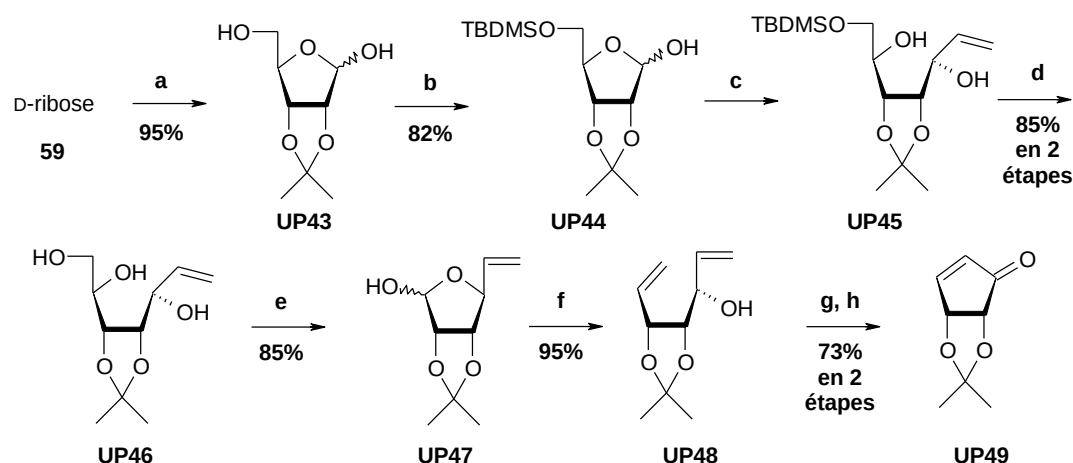


Schéma 32. Conditions et réactifs : (a) 2,2-Diméthoxypropane, H_2SO_4 , acétone, 0 °C à t.a., 1h. (b) chlorure de *tert*butyldiméthylsilane, imidazole, CH_2Cl_2 , 0 °C à t.a., 2h. (c) Bromure de vinyle magnésium, THF, -78 °C à t.a., 2h. (d) TBAF, THF, t.a., 2h. (e) NaIO_4 , H_2O , t.a., 1h. (f) NaH , DMSO, bromure de méthyltriphenylphosphonium, THF, 0 °C à reflux, 3h. (g) $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)\text{IMesbenzylidène}$, CH_2Cl_2 , t.a., 12h. (h) Pyridinium chlorochromate, CH_2Cl_2 , t.a., 4h.

2.2 Synthèse de l'oxime précurseur de bases hétérocycliques

La cyclopenténone **UP49** est alors engagée dans une réaction d'addition 1,4 du bromure de vinyle magnésium en présence de bromure de cuivre disulfite et de chlorure de triméthylsilane, suivant la procédure de Schneller *et al.*¹¹⁷ (Schéma 33) et conduit à la cétone **UP50**. La présence de bromure de cuivre disulfite induit une addition 1,4 sur la cétone α,β insaturée par formation d'un cuprate vinylique. Cette réaction représente malgré tout une étape délicate de cette synthèse. Un contrôle précis de la

¹¹⁶ (a) Jin, Y.H.; Chu, C.K. Efficient and practical synthesis of D-cyclopent-2-enone, the key intermediate for the synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4141-4143. (b) Jin, Y.H.; Liu, P.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C.K. Practical synthesis of D- and L-2-cyclopentenone and their utility for the synthesis of carbocyclic antiviral nucleosides against orthopox viruses (smallpox, monkeypox, and cowpox Virus). *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9012-9018.

¹¹⁷ (a) Yang, M.; Ye, W.; Schneller, S.W. Preparation of carbocyclic S-adenosylazamethionine accompanied by a practical synthesis of (-)-aristeromycin. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3993-3996. (b) Johnson, C.R.; Chen, Y.F. Development of a triply convergent aldol approach to prostanoids. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3344-3351.

température et l'utilisation de réactifs neufs se révèlent cruciaux pour une bonne conversion. La fonction vinylique est le support de construction de nos hétérocycles. La liaison C-C ainsi créée représente la future liaison C-nucléosidique entre la base et le carbocycle.

La réduction de la cétone **UP50** par l'hydruire d'aluminium conduit alors à l'alcool **UP51**. Cette réaction, bien que stéréocontrôlée par chélation de l'aluminium sur les atomes d'oxygène de l'isopropylidène, conduit à des traces de composés β qui doivent être retirées lors de la purification. L'alcool de configuration α isolé subit alors une réaction d'acylation de Mitsunobu par réaction de diisopropylazodicarboxylate et de triphenylphosphine en présence d'acide acétique. L'inversion de la configuration du carbone a pu être confirmée par NOESY (Figure 14). Les protons $H^{6'}$ α et β étant difficilement différenciables, le couplage $H^{1'}$ - $H^{2'}$ a été pris en référence et confirme l'inversion de configuration. Visible sur l'alcool **UP51**, il n'a pas été observé sur l'acétate **UP52**.

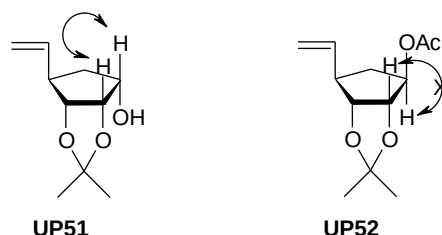


Figure 14.

La saponification de l'acétate ainsi obtenu puis la silylation de l'alcool intermédiaire par le chlorure de *tert*butyldiphenylsilane conduit à l'éther silylé **UP53**. La coupure oxydante de la fonction exo-vinylique par le tétraoxyde d'osmium et le périodate de sodium,^{117a} suivie de l'addition de chlorhydrate d'hydroxylamine sur l'aldéhyde ainsi formé, conduisent alors à l'oxime **UP54** sous forme de deux stéréoisomères (*Z*) et (*E*) avec un rendement global de 37% en 7 étapes.

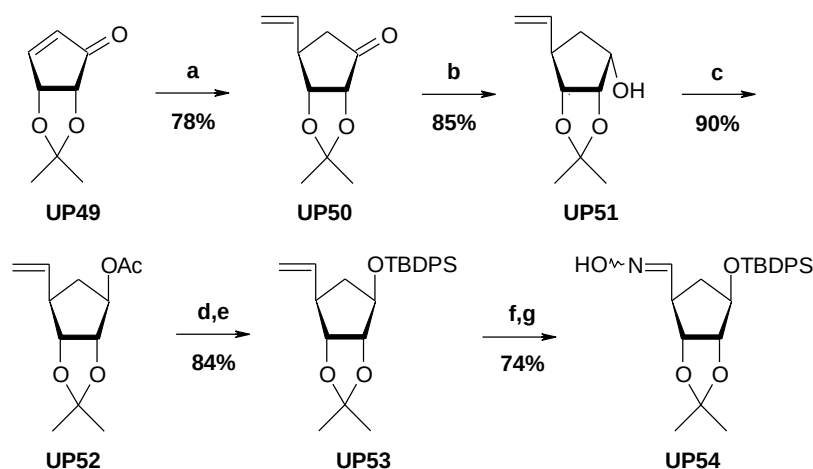


Schéma 33. Conditions et réactifs : (a) bromure de vinyle magnésium, CuBrMe₂S, TMSCl, HMPA, THF, -78°C, 3h. (b) LiAlH₄, THF, t.a., 3h. (c) AcOH, DIAD, PPh₃, THF, t.a., 15h. (d) (i) K₂CO₃, MeOH, t.a., 1h. (e) TBDPSCl, DMAP, Imidazole, ACN, t.a., 15h ; (f) OsO₄, NaIO₄, H₂O, MeOH, Acétone, t.a., 15h. (g) NH₂OH.HCl, NaOAc, EtOH, CH₂Cl₂, t.a., 2h.

2.3 Construction des bases hétérocycliques

Les bases sont donc construites à partir de l'oxime chlorée **125**, obtenue par chloration avec la NCS¹¹⁸ et une quantité catalytique de pyridine dans le chloroforme (Schéma 34). Après évaporation des composés volatiles, la chloroxime est directement engagée dans une réaction de cyclisation avec le 1,2-

¹¹⁸ Liu, K.-C.; Shelton, B.R.; Howe, R.K. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916–3918.

diaminobenzène, l' α -aminophénol ou l' α -aminothiophénol dans l'éthanol à 60 °C selon la procédure de Shih¹¹⁹ et conduit avec des rendements de 75% à 85% aux composés benzoxazole **UP55**, benzimidazole **UP56**, et benzothiazole **UP57**. Deux équivalents sont engagés dans la réaction pour servir à la fois de réactifs et de piège pour l'acide chlorhydrique dégagé. Une élévation de la température de réaction entraîne une dégradation conséquente des substrats. Le traitement de ces composés par mélange d'une solution aqueuse d'HCl 2N et de dioxane (1:3) conduit alors aux analogues β -L-Carba-C-nor-nucléosides à base benzoxazole **UP58**, benzimidazole **UP59** et benzothiazole **UP60** avec des rendements respectifs de 78%, 95% et 97%.

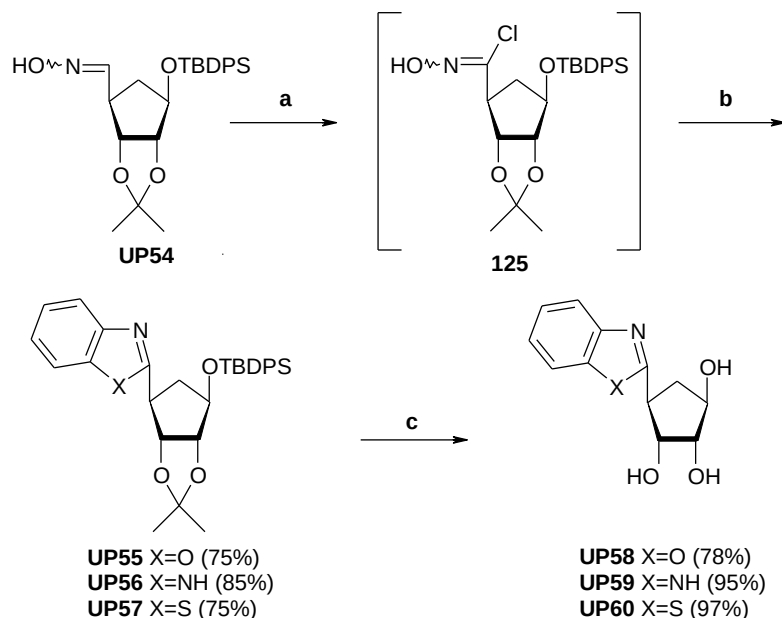


Schéma 34. Conditions et réactifs : (a) NCS, pyridine, CHCl_3 , 40 °C, 40 min. (b) 2-aminophénol ou 1,2-diaminobenzène ou 2-aminothiophénol, EtOH, 60 °C, 2h. (c) 2M HCl dans l'eau, dioxane, t.a., 48h.

De manière surprenante, la réaction menée avec l'aminothiophénol **126** conduit à la formation de l'isomère benzothiazole α **UP61** lors de chauffage prolongé (Schéma 35). Nous supposons une déprotonation du H^+ par une molécule d'aminothiophénol conduisant à l'intermédiaire insaturé (**a**). La protonation conduit alors au composé α pour minimiser les interactions entre la base et le groupement *tert*butyldiphenylsilane. La formation de traces d'isomère α semble inévitable, mais les deux diastéréoisomères peuvent être facilement séparés lors de la purification sur gel de silice.

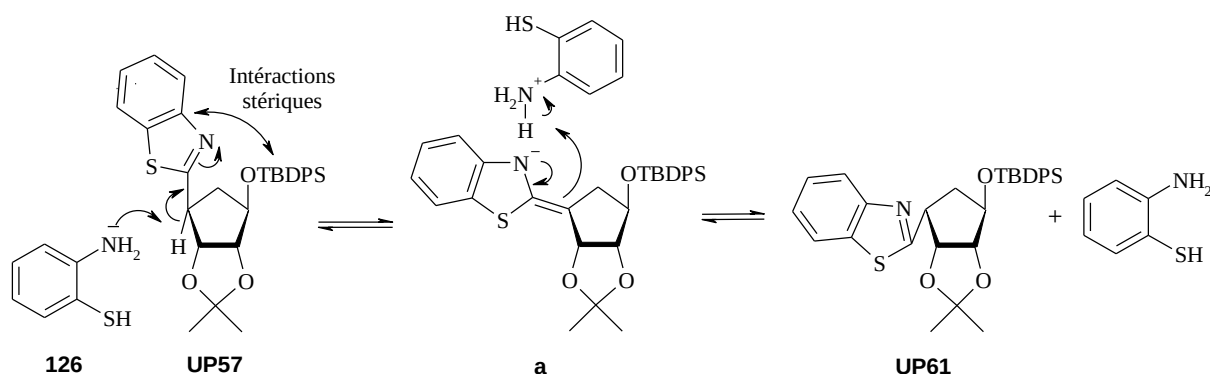


Schéma 35.

¹¹⁹ (a) Shih M.-H. Studies on the syntheses of heterocycles from 3-arylsydnone-4-carbohydroxamic acid chlorides with *N*-arylmaleimides, [1,4]naphthoquinone and aromatic amines. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10437-10445. (b) Ozaytekin, I.; Karata, I. Synthesis of 2,2'-(*p*-phenylene)bisbenzazoles compounds from terephthalohydroxamoyl chloride. *J. Het. Chem.* **2005**, 42, 1283-1287.

Un temps de réaction de 24h à 60 °C conduit même à la formation majoritaire du composé α avec un rendement de 54% (Schéma 36).

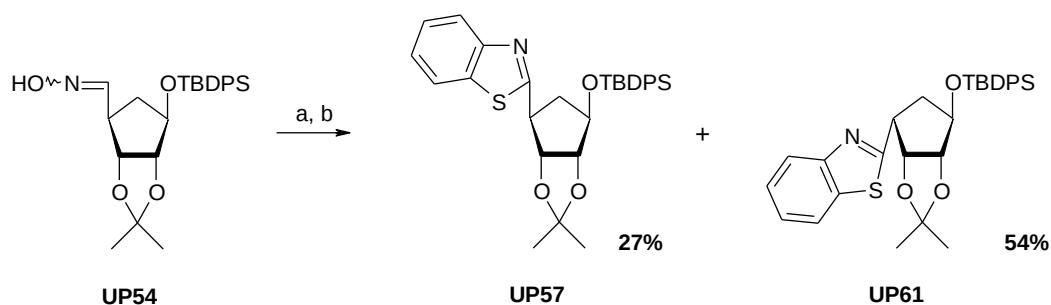


Schéma 36. Conditions et réactifs : (a) NCS, pyridine, CHCl₃, 40 °C, 40 min. (b) α -aminothiophenol, EtOH, 60 °C, 24h.

Alors que les composés benzimidazole et benzothiazole sont déprotégés avec des rendements quasi-quantitatifs, une instabilité du benzoxazole est observée en milieu acide aqueux (Schéma 37). Une exposition prolongée (5 jours) du noyau benzoxazole aux conditions de déprotection conduit ainsi à de très faibles rendements. La dégradation semble être due à l'ouverture du cycle aromatique conduisant à l'acide carboxylique.

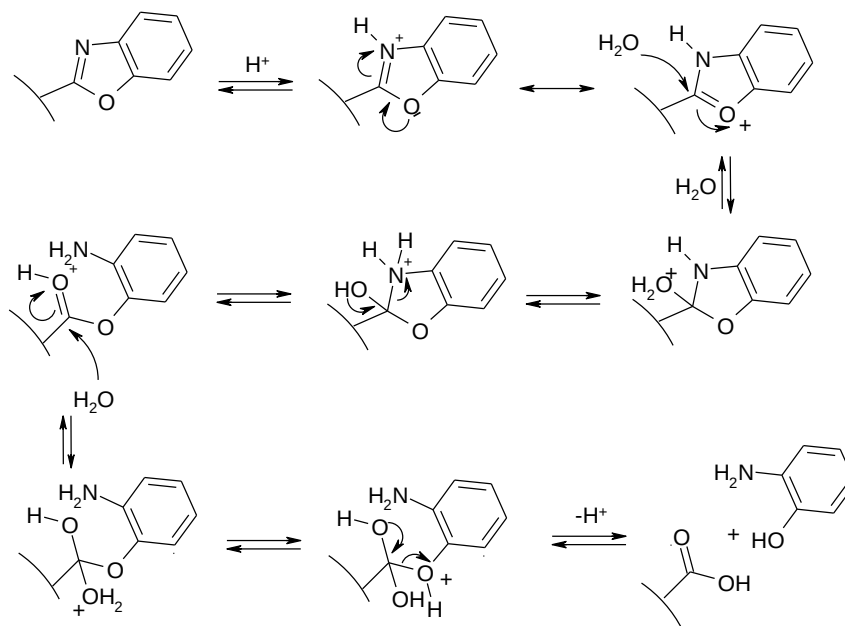
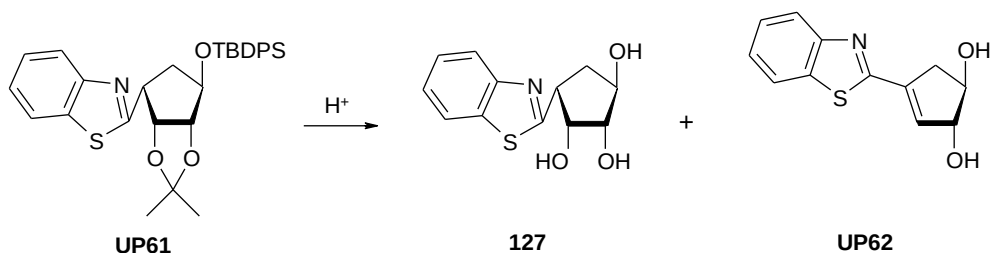


Schéma 37.

D'autre part, malgré plusieurs conditions acides testées, la déprotection de l'isomère α -benzothiazole ne conduit pas au produit souhaité, mais au composé insaturé UP62 (Tableau 7).

Ce même composé a pu être également observé à l'état de traces lors de la déprotection de l'isomère β .

Tableau 7.



Entrée	Conditions	T °C	Observation
1	2N HCl/dioxane	t.a.	UP62 partiel
2	TFA/H ₂ O/EtOH	t.a.	UP62 partiel
3	40:10:50	50 °C	UP62 seul
4	AcOH/H ₂ O	t.a.	Pas de réaction
5	70:30	50 °C	UP62 seul
6	1M HCl/Et ₂ O	t.a.	UP62 seul

Le mécanisme de formation du composé insaturé **UP62** peut être expliqué par le mécanisme ci-après (Schéma 38). La réaction débute par la protonation du noyau benzothiazole qui conduit, après déprotonation du H^{1'} à l'intermédiaire (**a**) par la formation d'une insaturation entre le carbone C1' et le noyau. Après protonation de l'isopropylidène, le noyau se réaromatise en déplaçant l'insaturation entre les carbones C2' et C3', formant ainsi l'hémiacétal (**b**) qui se transforme en **UP62**.

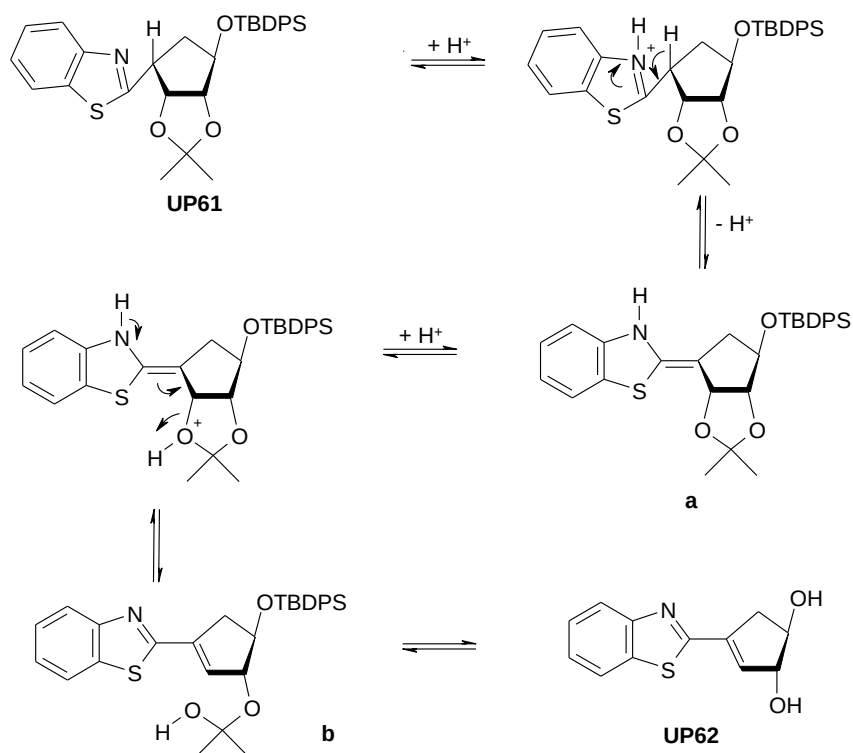


Schéma 38.

3 Conclusion et perspectives

Les analogues β -L-carba-*C-nor*-nucléosides ciblés ont été synthétisés en 18 étapes avec des rendements globaux de l'ordre de 10% (Figure 15). Cette synthèse représente la première utilisation de la cyclopenténone **UP49** pour la synthèse d'analogues *C-nor*-nucléosidiques en série L. Cette étude met en évidence une nouvelle utilisation de la fonction exo-vinylique comme liaison C-nucléosidique et non comme masque du groupement hydroxyméthyle 5'. Elle a également permis d'observer deux réactions inattendues : l'isomérisation α,β du carbone C1' lors de la formation du cycle en série benzothiazole et la formation d'une insaturation ente les carbones C1' et C2' lors de la déprotection en milieu acides du composé α -benzothiazole.

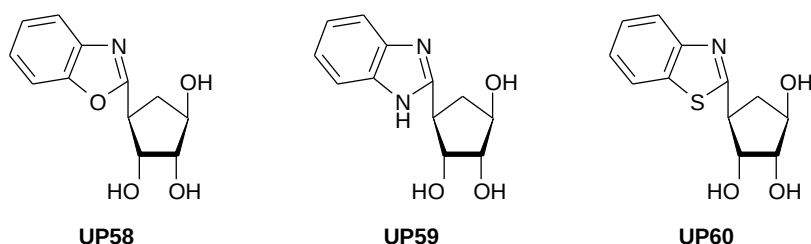


Figure 15.

Ces composés ont été testés pour leurs activités antivirales sur différents virus mais n'ont montré aucune activité significative. Cela s'explique probablement par leur nature *nor*, empêchant leur phosphorylation. Les tests biologiques seront prochainement réorientés vers l'inhibition de la *SAH-hydrolase*.

Nous envisageons également de développer des analogues méthoxyphosphonates sous forme acide **128** et prodrogue **129** afin d'effectuer des tests enzymatiques de phosphorylation et observer d'éventuelles activités antivirales (Schéma 39). Ce type de modification peut en effet conduire à des composés actifs comme le montrent les analogues *nor*-phosphonométhoxy du d4T et du ddC actifs sur le VIH-1.⁷⁴

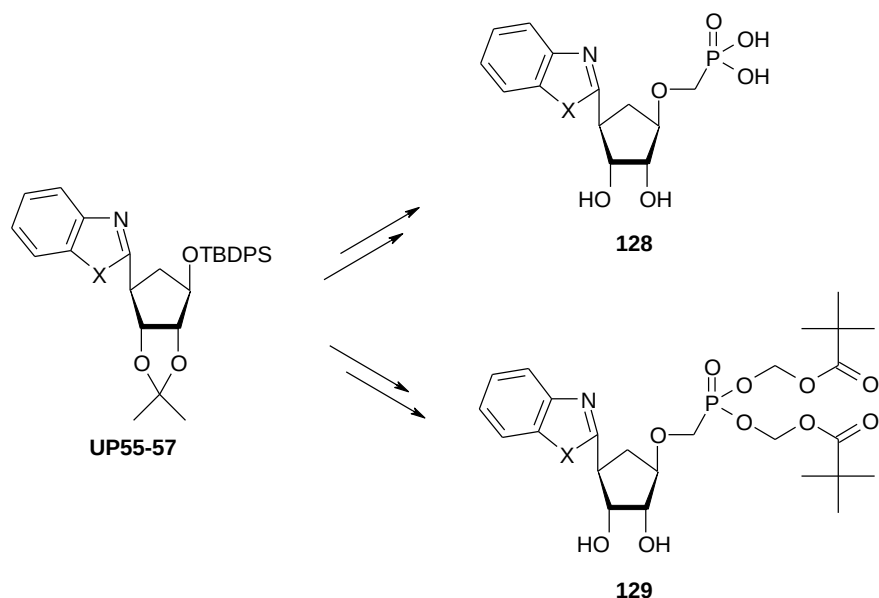
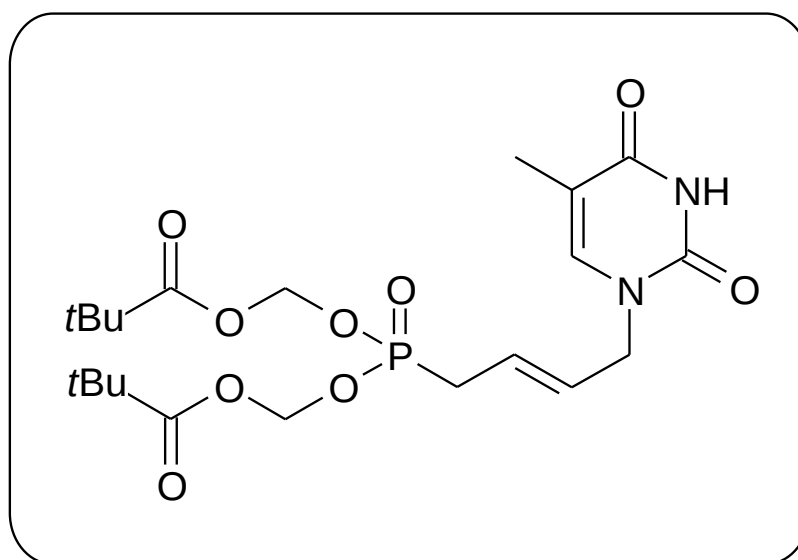


Schéma 39.

CHAPITRE 4

SYNTHESE D'ALKENYLES ACYCLO PHOSPHONONUCLEOSIDES



1 Introduction

1.1 Les acyclonucléosides

Les nucléosides acycliques ou acyclonucléosides forment une famille d'analogues nucléosidiques présentant une chaîne latérale à la place de la partie cyclique osidique. Depuis les premiers séco-nucléosides **131**, cette famille a successivement évolué par suppression des fonctions hydroxyles 2' et/ou 3', réarrangeant des atomes, puis incorporation d'un groupement phosphonate (Schéma 40). Cette famille représente une classe majeure d'agents antiviraux.

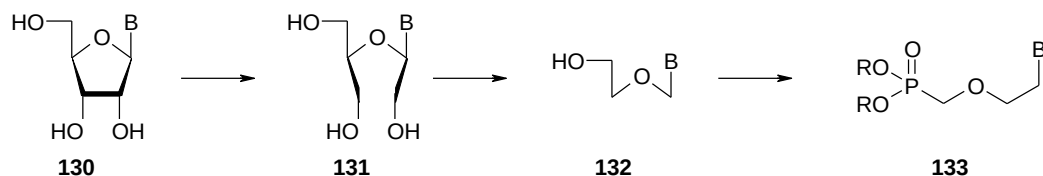


Schéma 40.

L'intérêt pour les nucléosides acycliques a débuté dans les années 1970 lorsque Gertrude Elion découvrit l'acyclovir **1**, qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1988 (Figure 16). Son activité et son unique sélectivité pour le HSV et d'autre virus à ADN¹²⁰ développa un engouement sans précédent pour la synthèse d'acyclonucléosides. D'autres agents antiviraux furent ainsi développés puis commercialisés pour le traitement d'infections à herpès (HSV, VZV, CMV) comme le penciclovir **134** et le ganciclovir **135**.

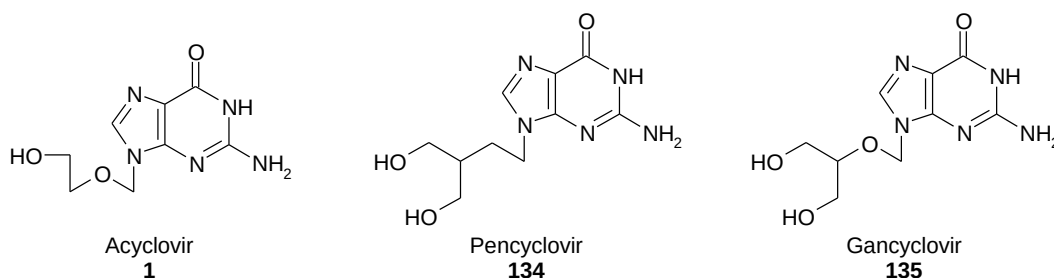


Figure 16.

De manière similaire au mécanisme d'action proposé en introduction générale, les acyclonucléosides sont activés sélectivement sous leur forme triphosphate pour inhiber la réplication de l'ADN viral. La première phosphorylation est assurée par la *thymidine kinase* virale du HSV et une *protéine kinase* virale pour le CMV. Elle représente l'étape limitante de la formation du composé sous sa forme active. Une fois l'acyclonucléoside monophosphorylé, les nucléotides kinases cellulaires NDP phosphorylent successivement le composé pour le conduire à la forme triphosphate active. L'acyclonucléoside triphosphate est alors incorporé à la chaîne d'ADN virale par compétition avec les substrats 2'-déoxynucléoside 5'-triphosphate naturels. Il stoppe ainsi la réplication de l'ADN virale par effet terminateur de chaîne ou par inhibition de la polymérase virale.¹²¹

La première étape de phosphorylation est donc cruciale pour l'activité antivirale de ces acyclonucléosides, et restreint leur champ d'application à des virus possédant des enzymes phosphorylantes. Ainsi, ces composés sont inactifs sur les souches dépourvues de *thymidine kinase* (TK)

¹²⁰ (a) Brigden D.; Fiddian P.; Rosling A.E.; Ravenscroft T. Acyclovir — A review of the preclinical and early clinical data of a new antiherpes drug. *Antiviral Res.* **1981**, 1, 203-212. (b) Fiddian A.P.; Brigden D.; Yeo J.M.; Hickmott E.A. Acyclovir: an update of the clinical applications of this antiherpes agent *Antiviral Res.* **1984**, 4, 99-117.

¹²¹ (a) Reusser P. Herpes virus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options. *J. Hosp. Inf.* **1996**, 33, 235-248. (b) Earnshaw, D.L.; Bacon, T.H., Darlison, S.J.; Edmonds, K.; Perkins, R.M., Vere Hodge, R.A. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 2747-2757.

de HSV et VZV, ou de *protéines kinases* (PK⁺) de CMV, ainsi que tous les autres virus ne pouvant assurer cette première phosphorylation comprenant les *polyoma-*, *papilloma-*, *adéno-* et *pox-* virus.

1.2 Les acyclonucléosides méthoxyphosphonates

En 1986, la famille des nucléosides acycliques connut une avancée majeure avec l'émergence des AcycloNucléosides Phosphonates (ANPs) développés par Antonin Holý.¹²² Ces composés possèdent un groupement phosphonate rattaché à la chaîne latérale par une liaison carbone-phosphore. Ainsi, en plus de posséder une liaison carbone-phosphore résistante aux estérases, la présence du groupement phosphonate permet d'éviter l'étape limitante de première phosphorylation mais diminue leur sélectivité. Les ANPs ne dépendent donc pas de la phosphorylation virale pour exprimer leur pouvoir thérapeutique et sont donc actifs sur un large éventail de virus à ADN et ARN tels que VHB, VIH, HSV, CMV papilloma- et pox-virus.¹²³ Ainsi, après pénétration cellulaire, le composé ne subit que deux phosphorylations successives pour conduire à l'analogue triphosphorylé actif. Il est alors incorporé à l'ADN viral et agit comme terminateur de chaîne (Schéma 41).

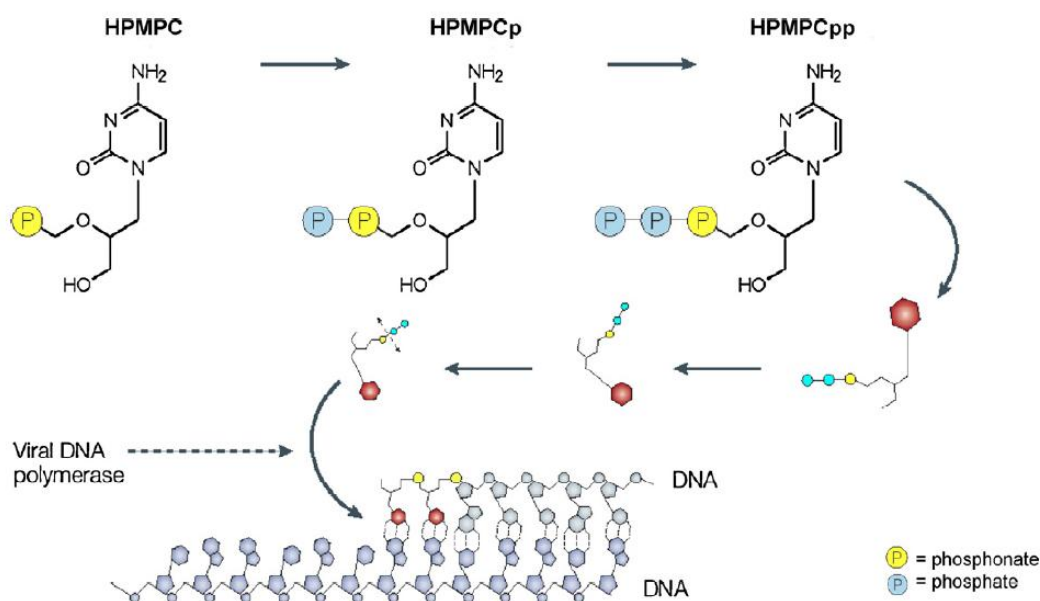


Schéma 41. D'après De Clercq *et al.*^{122c}

Trois composés de type méthoxyphosphonate ont jusque-là été approuvés pour le traitement de différentes infections : le cidofovir (HPMPC, Vistide®) pour le traitement du CMV, l'adéfovir dipivoxil (PMEA, Hepsera®) pour le VHB et le Ténofovir disoproxil fumarate (PMPA, Viread®) pour le VIH et le VHB.¹²⁴

Le cidofovir **136**, commercialisé sous forme acide phosphonique sous le nom de Vistide®, a été décrit pour la première fois en 1987.¹²⁵ Il est actif sur un grand nombre de virus à ADN dont les *polyoma-*, *papilloma-*, *adéno-*, *herpès-*, et *poxvirus* (Tableau 8). Les huit virus humains herpétiques (HSV-1, HSV-

¹²² (a) De Clercq, E.; Holý, A.; Rosenberg, I.; Sakuma, T.; Balzarini, J.; Maudgal, P.C. A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent. *Nature* **1986**, 323, 464-467. (b) De Clercq, E. The acyclic nucleoside phosphonates from inception to clinical use: historical perspective. *Antiviral Res.* **2007**, 75, 1-13. (c) De Clercq, E.; Holý, A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nature* **2005**, 4, 928-940.

¹²³ (a) De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 569-596. (b) De Clercq, E.; Holý, A.; Rosenberg, I. Efficacy of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of adenine in experimental herpes simplex virus and vaccinia virus infections *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 185-191.

¹²⁴ 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, 911-922.

¹²⁵ De Clercq, E.; Sakuma, T.; Baba, M.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Rosenberg, I.; Holý, A. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. *Antiviral Res.* **1987**, 8, 261-272.

2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 et HHV-8) et de nombreux poxvirus incluant la variole, la vaccine, les cowpox, monkeypox, camelpox et orf se sont en effet révélés être sensibles à l'action du cidofovir.

L'adéfovir, commercialisé sous la forme de prodrogue de type *bis* pivaloyl oxyméthyle (POM) Hepsera® 137, a été décrit pour la première fois en 1986.^{122a} Il présente un spectre d'action qui recouvre partiellement celui du cidofovir avec les virus HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, mais est également actif sur les hepnavirus et les rétrovirus dont les VIH-1 et 2. Initialement prescrit pour le traitement du VIH, il est aussi utilisé pour le traitement du VHB.

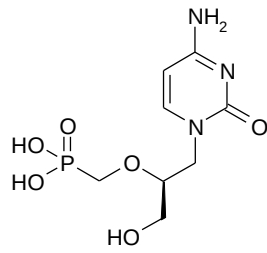
Le tenofovir, commercialisé sous la forme *bis* isopropyle oxyméthyle carbonate (POC) Viread® 138 a été mentionné pour la première fois en 1993¹²⁶ et possède un spectre d'activité plus restreint puisque confiné sur les rétrovirus et le VHB. Son efficacité *in vivo* sur le VIH a été publiée pour la première fois en 1998.¹²⁷ Pouvant être utilisé de manière unique ou en combinaison avec l'Emitricabine (Truvada®), ce composé fait maintenant partie d'une combinaison de trois composés avec l'Emitricabine et l'Efavirenz nommé Atripla®. Ce cocktail est considéré aujourd'hui comme la première thérapie antirétrovirale hautement active (HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) Son utilisation se fait la forme d'une prise par jour sous la forme d'une seule pilule.¹²⁴

Tableau 8. Spectre d'activité du cidofovir, adéfovir et ténofovir^{122c}

Class of virus	Virus	Cidofovir (HPMPC)	Adéfovir (PMEA)	Tenofovir (PMPA)
DNA virus	Papovaviridae			
	Polyoma	✓		
	Papilloma			
	Human papilloma	✓		
	Adenoviridae			
	Adeno	✓		
	Herpesviridae			
	HSV-1	✓	✓	
	HSV-2	✓	✓	
	Varicella-zoster	✓	✓	
	Cytomegalovirus	✓	✓	
	Epstein-Barr	✓	✓	
	HHV-6	✓	✓	
	HHV-7	✓	✓	
	HHV-8	✓	✓	
	Poxviridae			
	Varicella	✓		
	Cowpox	✓		
	Monkeypox	✓		
	Camelpox	✓		
	Vaccinia	✓		
	Molluscum contagiosum	✓		
	Orf	✓		
	Hepadnaviridae			
	Hepatitis B		✓	✓
RNA virus	Retroviridae			
	HIV-1		✓	✓
	HIV-2		✓	✓
	Simian immunodeficiency virus		✓	✓
	Feline immunodeficiency virus		✓	✓

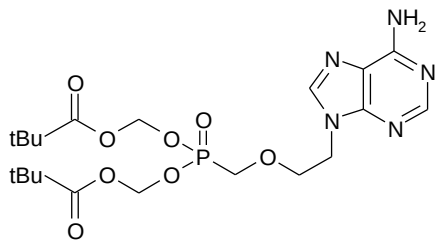
¹²⁶ Balzarini, J.; Holy, A.; Jindrich, J.; Naesens L.; Snoeck, R.; Schols, D.; De Clercq, E. Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective *in vitro* and *in vivo* antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 332-338.

¹²⁷ (a) Naesens, L.; Bischofberger, N.; Augustijns, P.; Annaert, P.; Van den Mooter, G.; Arimilli, M.N.; Kim, C.U. ; De Clercq, E. Antiretroviral efficacy and pharmacokinetics of oral bis-(isopropylloxycarbonyloxymethyl)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 1568–1573. (b) Robbins, B.L.; Srinivas R.V.; Kim, C.; Bischofberger, N.; Fridland, A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 612–617.



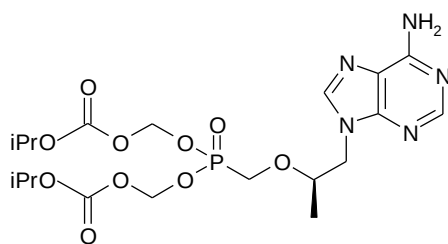
Cidofovir
HPMPC
Vistide
136

CMV



Adefovir dipivoxil
bis(POM)-PMEA
Hepsera
137

HBV



Tenofovir
bis(POC)-PMPA
Viread
138

HIV



De nombreuses modifications ont été apportées à la chaîne latérale des acyclonucleosides (ANs) méthoxyphosphonates dans le but d'en optimiser les structures. Des règles générales de relation structures-activités de ces composés en ont été déduites selon Holý (Schéma 42).¹²⁸

Considérant la présence nécessaire d'un atome d'oxygène à côté de l'atome de phosphore, trois paramètres ont été analysés lors de cette étude:

- la distance entre ces deux atomes
- la distance entre la base et l'atome d'oxygène
- la localisation ainsi que la nature des substituants.

La distance entre les atomes d'oxygène et de phosphore doit être au maximum d'une liaison. Seuls les composés de type phosphonométhoxy **139** sont actifs. Les analogues de type phosphonoéthoxy **140** sont inactifs.

La distance entre la base hétérocyclique et l'oxygène portant la fonction phosphonométhyle est également primordiale et doit être composée de deux atomes pour former une chaîne latérale à 5 atomes dont le phosphore. Les composés 3-(phosphonométhoxy)propyle et 2-hydroxy-3-(phosphonométhoxy)propyle **141** sont inactifs.¹²⁹

La substitution en position 1' comme le composé **142** doit être également évitée. La position 2' peut être substituée mais seul l'énantiomère (*R*) est actif.¹²⁶ La présence de substituants éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, benzyle ou phényle sur les dérivés phosphono méthoxypropyle (PMP) **143** enlève toute activité, tout comme le remplacement de l'hydroxyle des HPMP par un azoture, une amine primaire, secondaire ou tertiaire, un ammonium ou une morpholine.¹³⁰ Seuls les dérivés fluorés FPMP se sont révélés intéressants, car spécifiquement actifs sur les rétrovirus.¹³¹

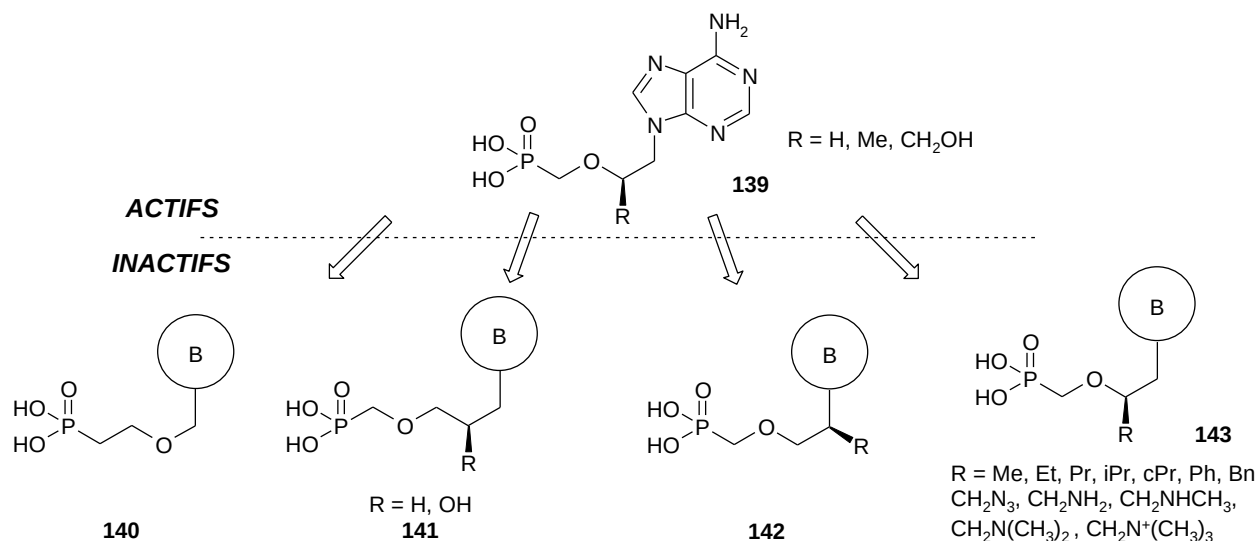


Schéma 42.

¹²⁸ Holy, A. Antiviral acyclic nucleoside phosphonates structure activity studies. *Antiviral Res.* **2006**, 71, 248-253.

¹²⁹ Potmesil, P.; Krecmerova, M.; Kmonickova, E.; Holy, A.; Zidek Z. Nucleotide analogues with immunobiological properties: 9-[2-Hydroxy-3-(phosphonomethoxy)propyl]-adenine (HPMPA), -2,6-diaminopurine (HPMPDAP), and their N6-substituted derivatives. *Eur. J. Pharm.* **2006**, 540, 191-199.

¹³⁰ Dvorakova, H.; Masojdkova, M.; Holy, A.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. Synthesis of 2'-aminomethyl derivatives of N-(2-(phosphonomethoxy)ethyl) nucleotide analogues as potential antiviral agents. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3263-3268.

¹³¹ (a) Balzarini, J.; Holy, A.; Jindrich, J.; Dvorakova, H.; Hao, Z.; Snoeck, R.; Herdewijn, P.; Johns, D.G. 9-[(2*RS*)-3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl] derivatives of purines: a class of highly selective antiretroviral agents *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, 88, 4961-4965. (b) Hartmann, K.; Kuffer M.; Balzarini, J.; Naesens, L.; Goldberg, M.; Erfle, V.; Goebel, F.D.; Jindrich, J.; Holy, A.; Bischofberger, N.; Kraft W. Efficacy of the acyclic nucleoside phosphonates (S)-9-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (FPMPA) and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) against feline immunodeficiency virus. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* **1998**, 17, 120-128.

Plus récemment, des modulations au niveau de la base hétérocyclique ont conduit à une nouvelle génération d'ANPs possédant un hétérocycle de type 2,4-diaminopyrimidine (DAPy) reliée à la chaîne latérale par une fonction éther en position 6 (Schéma 43).¹³² Ces composés montrent un fort potentiel sur une large variété de virus à ADN et ARN.¹³³ De manière générale, ils présentent des activités similaires aux ANPs parents. Comme le cidofovir, le HPMPO-DAPy est actif sur les polyoma-, papilloma-, adéno-, herpès- et poxvirus. Le PMEODAPy **145** et PMPO-DAPy **146** montrent des activités sur le VIH et VHB comme le PME **144**. Des dérivés 5-substitués (méthyle, chlore, brome, iode, cyano et formyle) ont été également synthétisés et montrent également des activités prononcées sur les rétrovirus.¹³⁴

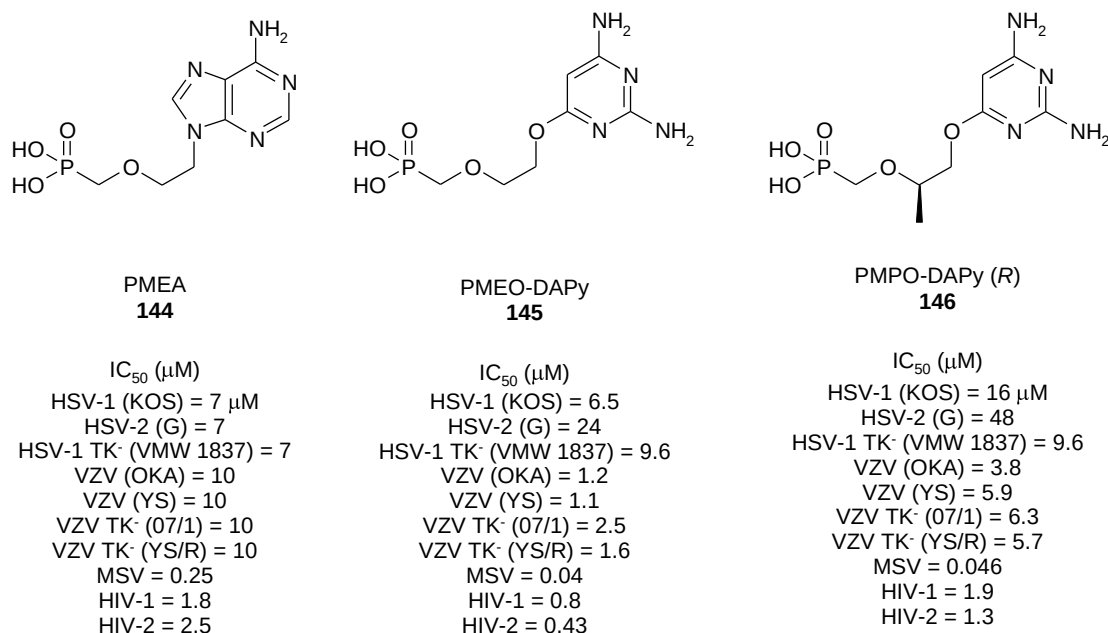


Schéma 43.

1.3 Les ANPs oléfiniques

Même si les méthoxyphosphonates **147** sont la seule famille d'ANP présentant des composés approuvés dans le cadre de traitements antiviraux, de nombreuses équipes se penchent sur la synthèse de composés à chaînes latérales modifiées. Parmi les modifications envisageables, le remplacement de l'atome d'oxygène par des fonctions isostères se révèle particulièrement intéressant. De nouvelles familles d'ANPs ont ainsi été développées présentant des atomes de fluor,¹³⁵ ou des fonctions cyclopropyles,¹³⁶ ou alcènes¹³⁷ pouvant mimer l'effet électronique de l'oxygène. Les ANPs oléfiniques

¹³² Holý, A.; Votruba, I.; Masojdková, A.G.; Snoeck, R.; Neasens, L.; De Clercq, E.; Balzarini, J. 6-[2-(phosphonomethoxy)alkoxy]pyrimidines with antiviral activity. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1918-1929.

¹³³ (a) Balzarini, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Aquaro, S.; Perno, C.-F.; Egberink, H.; Holy, A. Antiretrovirus activity of a novel class of acyclic pyrimidine nucleoside phosphonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 2185-2193. (b) De Clercq, E.; Andrei, G.; Balzarini, J.; Leyssen, P.; Naesens, L.; Neyts, J.; Pannecouque, C.; Snoeck, R.; Ying, C.; Hockova, D.; Holy, A. Antiviral potential of a new generation of acyclic nucleoside phosphonates, the 6-[2-(phosphonomethoxy)alkoxy]-2,4-diaminopyrimidines. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2005**, *24*, 331-341.

¹³⁴ (a) Hockova, D.; Holy, A.; Masojdkova, M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. 5-Substituted-2,4-diamino-6-[2-(phosphonomethoxy)ethoxy]pyrimidines-Acyclic nucleoside phosphonate analogues with antiviral activity. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5064-5073. (b) Hockova, D.; Holy, A.; Masojdkova, M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Synthesis and antiviral activity of 2,4-diamino-5-cyano-6-[2-(phosphonomethoxy)ethoxy]pyrimidine and related compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3197-3202.

¹³⁵ (a) Halazy, S.; Ehrhard, A.; Danzin, C. Difluorophosphonoalkyl)guanines as a new class of multisubstrate analogue inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 315-317. (b) Beauchamp, L.M.; Tuttle, J.V.; Rodriguez, M.E.; Sznajdman, M.L. Guanine, pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, and triazolo[4,5-d]pyrimidine (8-azaguanine) phosphonate acyclic derivatives as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 949-956.

¹³⁶ Hah, J.H.; Gil, J.M.; Oh, D.Y. The stereoselective synthesis of cyclopropylphosphonate analogs of nucleotides. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8235-8238.

¹³⁷ Harnden, M.R.; Parkin, A.; Parratt, M.J.; Perkins, R.M. Novel acyclonucleotides: synthesis and antiviral activity of alkenylphosphonic acid derivatives of purines and a pyrimidine. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1343-1355.

148 semblent prometteurs pour la découverte de nouveaux ANPs étant donné le potentiel thérapeutique de la fonction alcène en série cyclique avec des composés comme l'abacavir **70**, le d4T **17** ou la néplanocine A **67**(Figure 17).

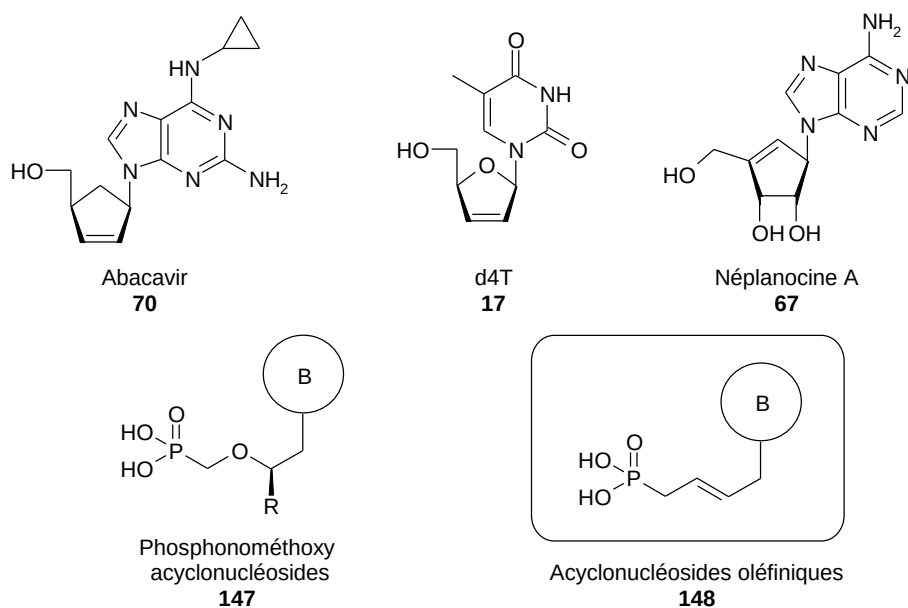


Figure 17.

- Préparation des phosphonates oléfiniques

Selon la distance entre la fonction alcène et le phosphore, la liaison créée peut être de nature vinylique, allylique. Ces différents types de phosphonates oléfiniques n'ont pas les mêmes réactivités et sont préparés de façons différentes.

Les phosphonates oléfiniques autres que vinyliques peuvent être préparés par réaction classique de Michaelis-Arbuzov entre un dérivé allylique halogéné **149** et une trialkyle phosphite **150** à haute température (Schéma 44).¹³⁸ Cette réaction souffre néanmoins d'élimination, de dégradation, et parfois d'isomérisation due à la haute température de réaction. Des voies secondaires peuvent également être utilisées comme la substitution d'un dérivé oléfinique bromé ou iodé par une dialkyle **151** phosphites déprotonée. La réaction de Pudovici entre un aldéhyde α,β insaturé et une dialkyle phosphite catalysée par le *tetra* isopropylate de titane conduit aux allyles phosphonates α -hydroxylés **153**.¹³⁹ Une approche pallado-catalysée peut être également envisagée entre un allène et une dialkyle phosphite pour conduire à l'allyle phosphonate **152**.¹⁴⁰

Les vinyliques phosphonates **155** ne peuvent pas être obtenus par réaction de Michaelis-Arbuzov, ou de substitution et font généralement intervenir des couplages métallo-catalysés, au cuivre,¹⁴¹ ou au palladium,¹⁴² avec des dérivés halo-vinyliques. Une réaction de couplage au rhodium entre une dialkyle phosphite cyclique et un alcyne vrai conduit également aux vinyliques phosphonate **154** mais reste limitée à

¹³⁸ (a) Arbuzov, B.A. Michaelis-Arbuzov- und perkow-reaktionen. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307-335. (b) Bhattacharya, A.K.; Thyagarajan, G. Michaelis-Arbuzov rearrangement. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 415-430.

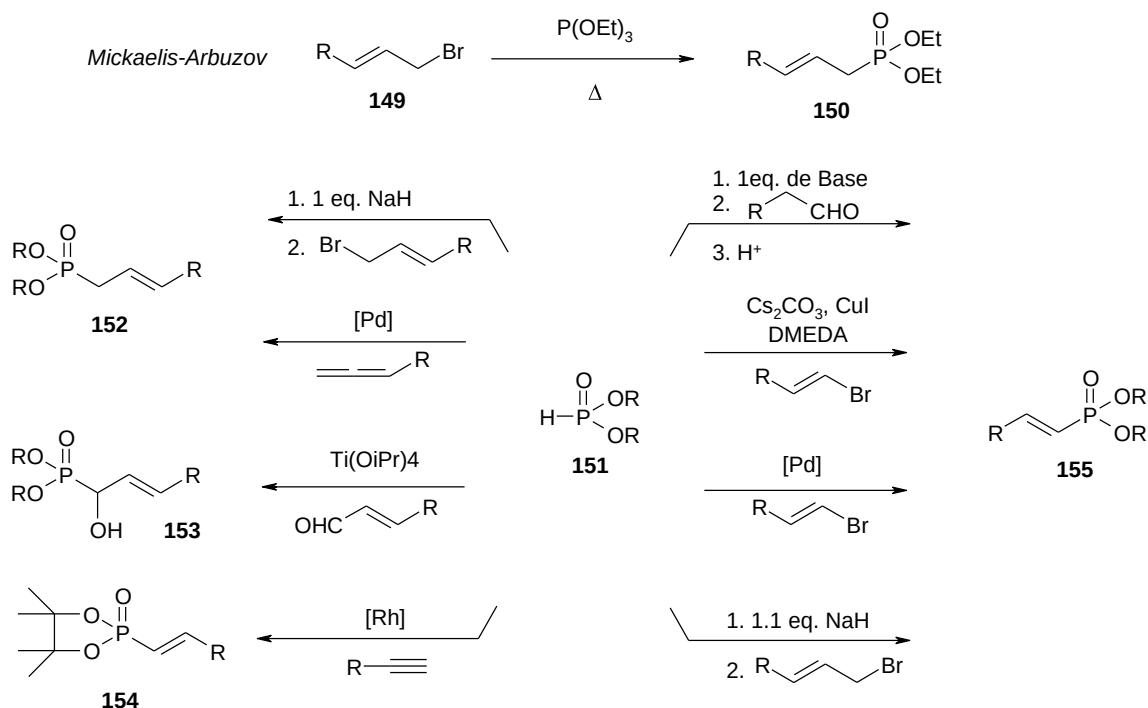
¹³⁹ (a) Groaning, M.D.; Rowe, J.; Spilling, C.D. New homochiral cyclic diol ligands for titanium alkoxide catalyzed phosphorylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5485-5488. (b) Rowe, B.J.; Spilling, C.D. The synthesis of 1-hydroxy phosphonates of high enantiomeric excess using sequential asymmetric reactions: titanium alkoxide-catalyzed P-C bond formation and kinetic resolution. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1701-1708.

¹⁴⁰ Zhao, C.-Q.; Han, L.B.; Tanaka, M. Palladium-catalyzed hydrophosphorylation of allenes leading to regio- and stereoselective formation of allylphosphonates. *Organometallics* **2000**, 19, 4196-4198.

¹⁴¹ Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S.L. Copper-catalyzed C-P bond construction via direct coupling of secondary phosphines and phosphites with aryl and vinyl halides. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315-2318.

¹⁴² Kalek, M.; Ziadi, A.; Stawinski, J. Microwave-assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl and vinyl halides with H-phosphonate diesters. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4637-4640.

cette phosphite particulièrement réactive.¹⁴³ Enfin, il est possible de les obtenir par déprotonation-conjugaison de phosphonates allyliques, ou directement par un excès de base lors de la substitution d'un bromure d'allyle par une phosphite déprotonée.



• Les ANPs éthényles

Lazrek *et al.*¹⁴⁴ ont synthétisé des séries d'ANPs éthényles de configuration (*E*) **156** et (*Z*) **157** par addition d'une base uracile déprotonée sur un alcyne vrai (Schéma 45). La réaction menée avec 0.5 équivalent de carbonate de potassium dans le DMF ont conduit aux composés souhaités avec des rendements de l'ordre de 80% sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*). La stéréosélectivité de la réaction s'est révélée être dépendante de la nature des bases utilisées puisque le *ratio* des stéréoisomères (*E*) et (*Z*) varie de 2/8 pour les bases puriques à 8/2 pour les pyrimidiques. Les isomères ont été séparés lors de la purification, puis déprotégé par bromure de triméthylsilane pour conduire aux acides phosphoniques **158** et **159**.

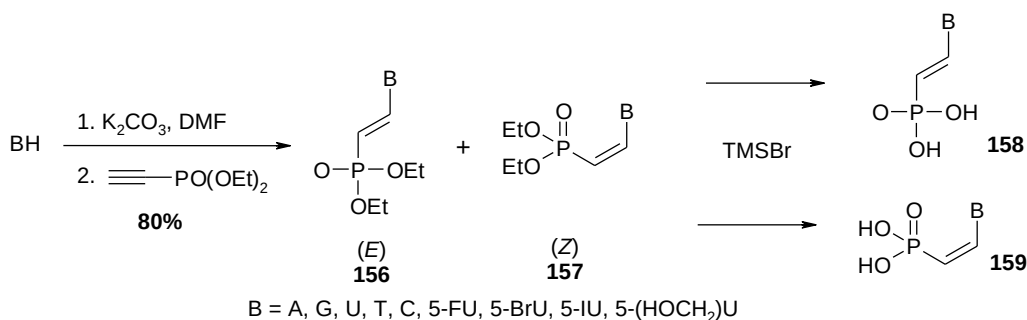


Schéma 45.

¹⁴³ Zhao, C.-Q.; Han, L.B.; Goto, M.; Tanaka, M. Rhodium-catalyzed hydrophosphorylation of terminal alkynes leading to highly selective formation of (*E*)-alkenylphosphonates: complete reversal of regioselectivity to the palladium-catalyzed counterpart. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1929-1932.

¹⁴⁴ Lazrek, H.B.; Rochdi, A.; Khaider, H.; Barascut, J.L.; Imbach, J.L.; Panncouque, C.; Witrouw, M.; De Clercq E. Synthesis of (*Z*) and (*E*) α -alkenyl phosphonic acid derivatives of purines and pyrimidines. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3807-3816.

Les ANPs éthényles (*E*) et (*Z*) portant des bases A, G, U, T, C, 5-F-U, 5-Br-U, 5-CH₂OH-U, 5I-U ont été testés sur les virus VIH-1 et 2, HSV-1 TK+ et TK-, HSV-2, VV, VSV sans présenter d'activité et de toxicité apparente à des concentrations de 100 à 200 µg/ml. Les uraciles 5-substitués furent alkylés par la suite en position N³ par des groupements propargyle, allyle et méthyle éthyle ester sans amélioration des activités.¹⁴⁵

- Les ANPs butényles

En 1992, Zemlicka *et al.*¹⁴⁶ proposèrent la première synthèse d'ANPs oléfiniques en développant les deux premiers composés 2'-butényle phosphonates possédant une base adénine et une chaîne acyclique de configuration (*E*) **162** et une base guanine à chaîne acyclique de configuration (*Z*) **165** (Schéma 46). Ces composés sont obtenus en suivant une synthèse linéaire par réaction d'Arbuzov sur les chaînes 4-chloro-2-butén-1-yle (*E*) **160** et (*Z*) **163** préalablement introduites respectivement sur les bases adénine et 2-amino-6-chloropurine. La déprotection de ces composés par l'iodure de triméthyle silane, couplée à une hydrolyse acide pour la chloropurine conduit alors aux acides phosphoniques souhaités. Une stratégie similaire fut employée récemment par Imbach *et al.*¹⁴⁷ pour la synthèse d'analogues 6-azauracile. Les tests biologiques de ces deux séries de composés n'ont cependant pas été publiés.

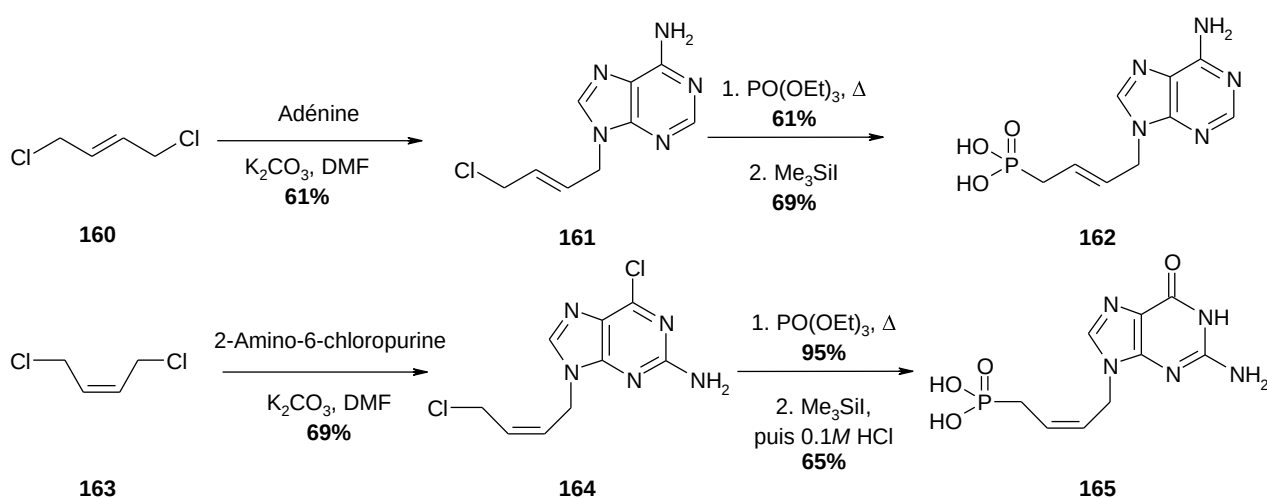


Schéma 46.

En 1993, une nouvelle série de composés 3'-butényle phosphonate fut développée par Perkins *et al.*¹³⁷ (Schéma 47). Bien que conservant une approche linéaire, la stratégie de synthèse fut modifiée à cause de la nature vinylique du groupement phosphonate. La chaîne 1'-hydroxyle-3'-butényle phosphonate est synthétisée par oléfination d'aldéhydes **166** ou **171** de type Peterson¹⁴⁸ ou Wadsworth-Emmons¹⁴⁹ avant d'être introduite sur les nucléobases par réaction de Mitsunobu.

La réaction de Wadsworth-Emmons conduit sélectivement au composé (*E*) **167** et la réaction de Peterson à un mélange de composé (*E*) et (*Z*) **169** (2:5) séparables par chromatographie. Une série racémique de composés 2'-substitués par un groupement hydroxyméthyle **173** a également été synthétisée au cours de cette étude. Les dérivés (*E*)-butényle à base guanine avec et sans groupement hydroxyméthyle montrent une activité sur une large variété de virus incluant HSV-1, HSV-2, VZV et CMV (µM).

¹⁴⁵ Rochdi, A.; Taourirte, M.; Lazrek, H.B.; Barascut, J.L.; Imbach, J.L. Synthesis of new bis-alkylated phosphono alkenyl acyclonucleosides : (*Z*) and (*E*)-diethyl-2-(3-alkyl pyrimidin-1-yl)ethylen-1-yl phosphonate. *Molecules* **2000**, 5, 1139-1145.

¹⁴⁶ Megati, S.; Phadtare, S.; Zemlicka, J. Unsaturated phosphonates as acyclic nucleotide analogs. Anomalous Michaelis-Arbuzov and Michaelis-Becker reactions with multiple bond systems. Unsaturated phosphonates as acyclic nucleotide analogues. anomalous Michaelis-Arbuzov and Michaelis-Becker reactions with multiple bond systems. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2320-2327.

¹⁴⁷ Kabbaj, Y.; Lazrek, H.B.; Barascut, J.L.; Imbach, J.L. Synthesis and biological activity of some unsaturated 6-azauracil acyclonucleosides. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2005**, 24, 161-172.

¹⁴⁸ Ager, D. J. The Peterson olefination reaction. *Org. React.* **1990**, 38, 1-223.

¹⁴⁹ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

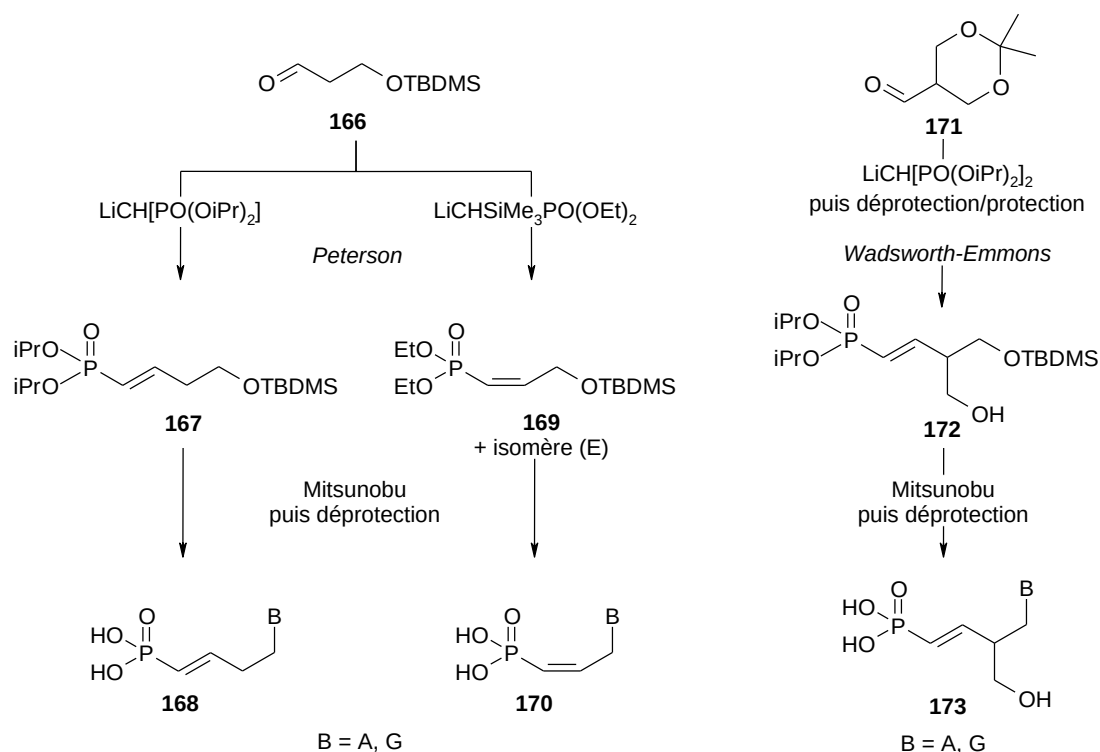


Schéma 47.

- Les ANPs pentényles

En 2007, Hostetler *et al.*¹⁵⁰ développèrent la synthèse d'ANPs 2'-pentényles de configuration unique (Z) en base purique et pyrimidique **174** comme analogue acyclique de l'abacavir **70** (Figure 18).

Cette série désormais brevetée fut testée sur le HSV-1 sous forme acide et prodrogue. La forme acide ne révéla aucune activité ni toxicité à des concentrations de 100 μM . La forme prodrogue hexadécyloxypropyle (HDP) présente par contre des activités de l'ordre du micro molaire (base thymine à 0.90 μM). Les activités des composés révélés par leur forme prodrogue indiquent une mauvaise pénétration cellulaire des composés sous leur forme acide phosphonique.

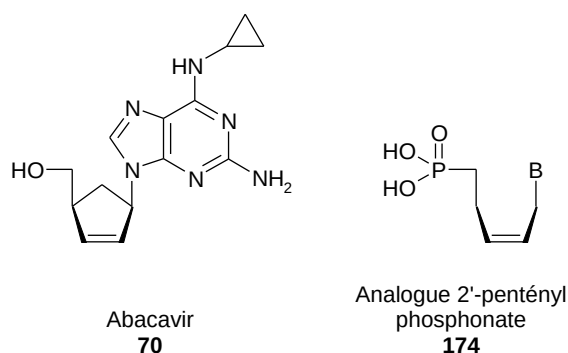


Figure 18.

La synthèse s'appuie une nouvelle fois sur une approche linéaire avec la synthèse stéréo-sélective de configuration (Z) de la chaîne latérale, puis son introduction sur différentes nucléobases dans des conditions de Mitsunobu (Schéma 48).

¹⁵⁰ Choo, H.; Beadle, J.R.; Chong, Y.; Trahan, J.; Hostetler, K.Y. Synthesis of the 5-phosphono-pent-2-en-1-yl nucleosides: A new class of antiviral acyclic nucleoside phosphonates *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1771-1779.

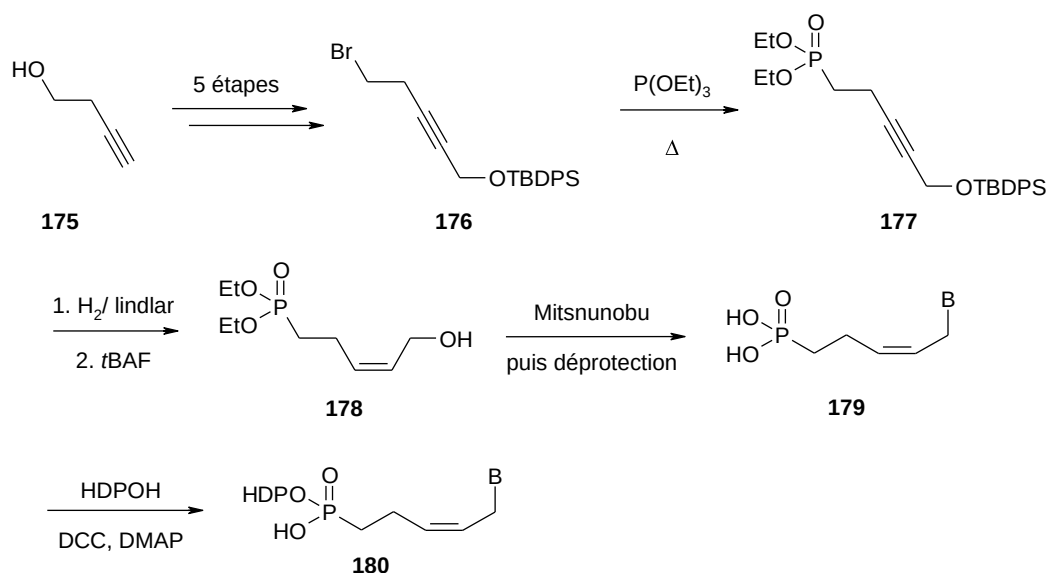


Schéma 48.

1.4 Les prodrogues

Malgré de nombreux composés actifs, les ANPs peinent souvent à exprimer leur potentiel thérapeutique à cause d'une biodisponibilité limitée. La forme bi-chargée du phosphonate à pH physiologique empêche une pénétration cellulaire correcte, masquant ainsi leur potentiel pharmaceutique. Ainsi, pour palier cette faible biodisponibilité, ces composés sont transformés en prodrogues par ajout de groupements biolabiles sur le groupement phosphonate (Schéma 49). Leur pénétration cellulaire est ainsi améliorée. Ces composés sont alors appelés pronucléotides.

De nombreuses stratégies ont été explorées mais convergent pour la plupart vers la formation de phosphono mono- ou diester biolabiles. Leur polarité nettement diminuée permet une pénétration correcte des parois biologiques tout en conservant une bonne solubilité dans les fluides physiologiques. L'acide phosphonique est alors libéré par dégradation intracellulaire des groupements biolabiles, par phénomènes enzymatiques et/ou chimiques.

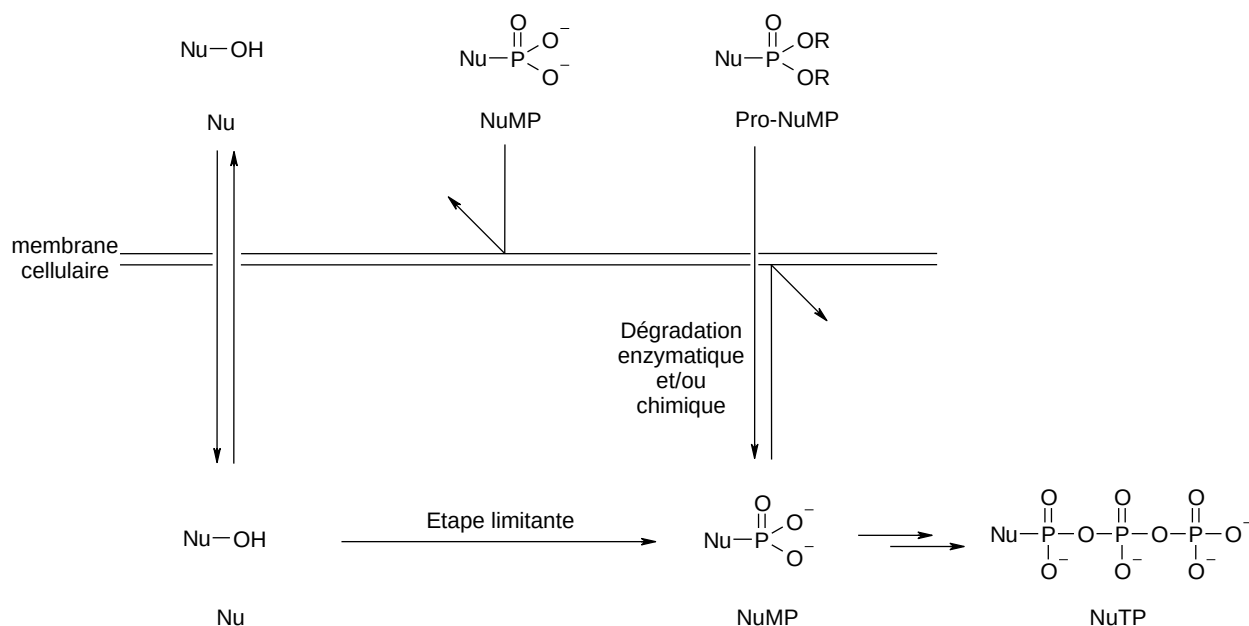


Schéma 49.

De nombreux groupements biolabiles ont été développés à ce jour et présentent des caractéristiques propres (stabilité, lieu et mécanisme de dégradation, polarité, solubilité...) qui vont orienter leur utilisation (Figure 19).¹⁵¹ Ces groupements biolabiles nécessitent l'intervention de diverses enzymes pour leur dégradation comme les réductases, les carboxylestérases ou le cytochrome P450 ce qui permet de cibler certains organes en particulier comme le foie (présence de réductase).

Parmi les différents groupements biolabiles, on retrouve les cycloSal **181**,¹⁵² HeptDirect **182**,¹⁵³ nitrofuranylméthyle amidate **183**,¹⁵⁴ diamides **184**, dioxolénones **185**,¹⁵⁵ dithioéthane (DTE) **186**,¹⁵⁶ bis-paraméthoxy benzyle (PMB) **187**,¹⁵⁷ diaryles **188**, S-Acyle thioéthyle (SATE) **189**, mais dont l'utilisation est assez restreinte dans le cadre des nucléotides.

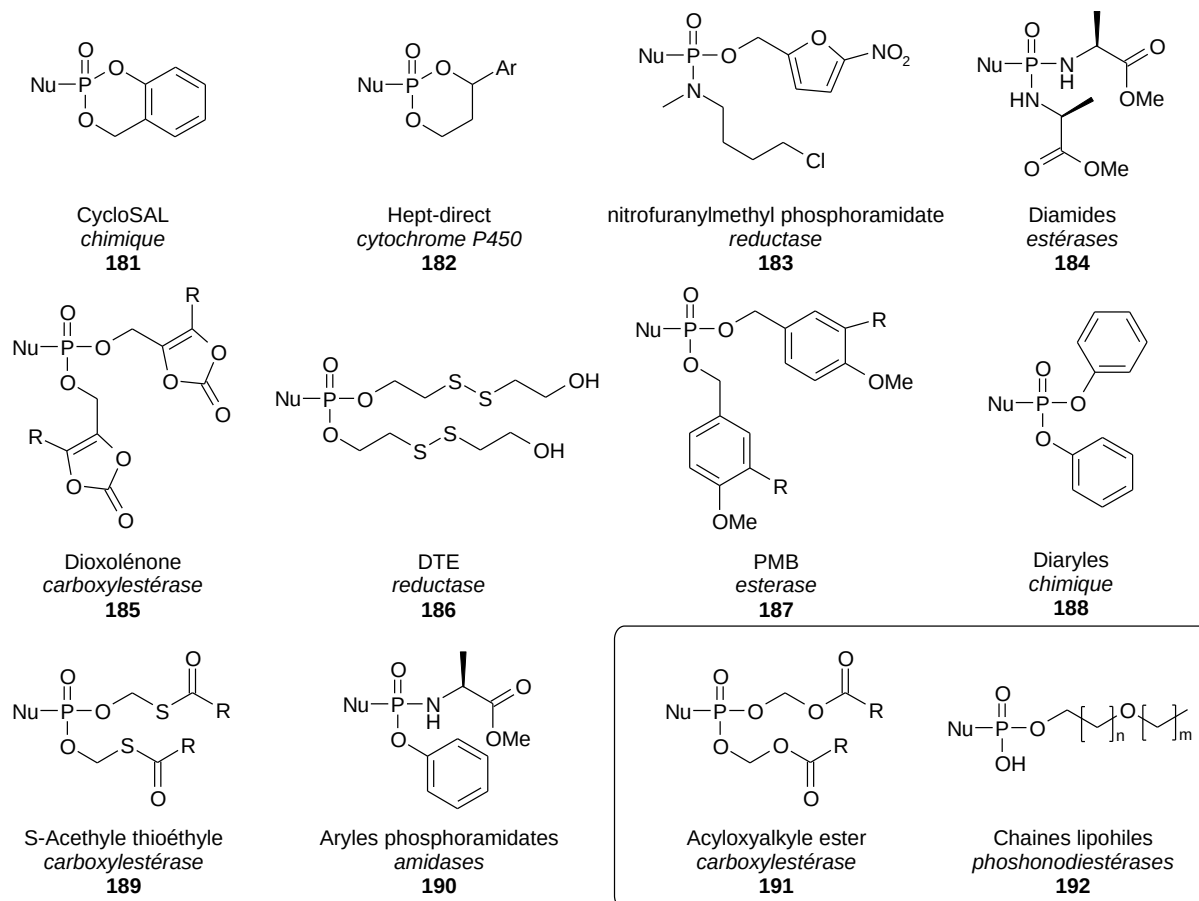


Figure 19.

¹⁵¹ (a) Hecker, S.J.; Erion M.D. Prodrugs of phosphates and phosphonates. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2328-2345. (b) Schultz, C. Prodrugs of biologically active phosphate esters. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 885-898.

¹⁵² (a) Meier, C. *cycloSal* phosphates as chemical trojan horses for intracellular nucleotide and glycosylmonophosphate delivery – chemistry meets biology. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1081-1102. (b) Meier, C.; Görbig, U.; Müller, C.; Balzarini, J. *CycloSal*-PMEA and *cycloAmb*-PMEA: potentially new phosphonate prodrugs based on the *cycloSal*-pronucleotide approach. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8079-8086.

¹⁵³ Erion, M.D.; Reddy, K.R.; Boyer, S.H.; Matelich, M.C.; Gomez-Galeno, J.; Lemus, R.H.; Ugarkar, B.G.; Colby, T.J.; Schanzer, J.; Van Poelje, P.D. Design, synthesis, and characterization of a series of cytochrome P₄₅₀ 3A-activated prodrugs (HepDirect prodrugs) useful for targeting phosph(on)ate-based drugs to the liver. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154-5163.

¹⁵⁴ Tobias, S.C.; Borch, R.F. Synthesis and biological studies of novel nucleoside phosphoramidate prodrugs. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4475-4480.

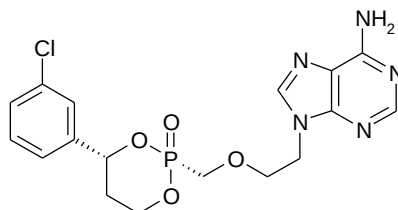
¹⁵⁵ Sun, C.; Cheng, P.T.W.; Stevenson, J.; Dejneka, T.; Brown, B.; Wang, T.C.; Robl, J.A.; Poss, M.A. A general synthesis of dioxolénone prodrug moieties. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1161-1164.

¹⁵⁶ Puech, F.; Gosselin, G.; Lefebvre, I.; Pompon, A.; Aubertin, A.M.; Kim, A.; Imbach, J. L. Intracellular delivery of nucleoside monophosphates through a reductase-mediated activation process. *Antiviral Res.* **1993**, *22*, 155-174.

¹⁵⁷ Dang, Q.; Liu, Y.; Rydzewski, R.M.; Brown, B.S.; Robinson, E.; Van Poelje, P.D.; Colby, T.J.; Erion, M.D. Bis[(para-methoxy)benzyl] phosphonate prodrugs with improved stability and enhanced cell penetration. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3412-3416.

Le groupement biolabile S-Acyle thioéthyle (SATE) incorporant un atome de soufre a par exemple été développé et appliqué sur de nombreux analogues nucléosidiques actifs mais son utilisation est limitée par la toxicité de l'éthylène sulfite dégagé lors de sa dégradation.¹⁵⁸

Ainsi, parmi les groupements biolabiles précités, seul le HeptDirect a une application nucléotidique en test clinique avec la prodrogue de l'adéfovir (pradefovir) **193** sur l'hépatite B (Figure 20).¹⁵⁹



Pradefovir
193

Figure 20.

Les aryles phosphoramidates **190** constituent la classe de prodrogues qui a déclenché l'essor des pronucléotides au milieu des années 90 et a donc été intensément explorée dans le cadre des nucléosides monophosphates.¹⁶⁰ Ils sont composés d'un groupement α aminoester et d'un phénol éventuellement substitué.

La première étude reportée par McGuigan est la synthèse de la prodrogue de l'AZT¹⁶¹ qui montra le potentiel de cette prodrogue à générer une haute concentration de dérivé monophosphate intracellulaire. Plus tard, la prodrogue du d4T afficha une activité multipliée par 10 et une sélectivité par 5 et lança définitivement l'engouement pour les phosphates prodrogues.¹⁶² Des études structures-activités sur ce composé¹⁶³ ont conduit à la stampidine, analogue 4-bromoaryle phosphoramidate L-alanine du d4T, longuement étudiée au cours d'études précliniques pour ses paramètres pharmacocinétiques, son métabolisme, sa toxicité et son activité sur le VIH (Figure 21).¹⁶⁴ L'asymétrie du phosphore ne posa pas de problème dans ce cas puisque les deux diastéréoisomères révèlent une activité équivalente.¹⁶⁵

Néanmoins, malgré le grand nombre de nucléosides actifs transformés en aryles phosphoramidate, seule la thymectacine **194** issue du BVdU est toujours en phase clinique ; non pas pour

¹⁵⁸ Peyrottes, S.; Egron, D.; Lefebvre, I.; Gosselin, G.; Imbach, J. L.; Perigaud, C. SATE pronucleotide approaches: an overview. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 395–408.

¹⁵⁹ Sorbera, L. A.; Serradell, N.; Bolos, J. Pradefovir mesilate. Treatment of hepatitis B. *Drugs Future* **2007**, *32*, 137–143.

¹⁶⁰ Cahard, D.; McGuigan, C.; Balzarini, J. Aryloxy phosphoramidate triester as pro-tides. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 371–381.

¹⁶¹ (a) McGuigan, C.; Devine, K.G.; O'Connor, T.J.; Kinchington, D. Synthesis and anti-HIV activity of some haloalkyl phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT): potent activity of the trichloroethyl methoxyalaninyl compound. *Antiviral Res.* **1991**, *15*, 255–263. (b) McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Balzarini, J.; De Clercq, E. Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048–1052.

¹⁶² McGuigan, C.; Cahard, D.; Sheeka, H. M.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Aryl phosphoramidate derivatives of d4T have improved anti-HIV efficacy in tissue culture and may act by the generation of a novel intracellular metabolite. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1748–1753.

¹⁶³ (a) Siddiqui, A.Q.; Ballatore, C.; McGuigan, C.; De Clercq, E.; Balzarini, J. The presence of substituents on the aryl moiety of the aryl phosphoramidate derivative of d4T enhances anti-HIV efficacy in cell culture: a structure–activity relationship. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 393–399. (b) Siddiqui, A.Q.; McGuigan, C.; Ballatore, C.; Zuccotto, F.; Gilbert, I.H.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Design and synthesis of lipophilic phosphoramidate d4T-MP prodrugs expressing high potency against HIV in cell culture: structural determinants for *in vitro* activity and QSAR. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4122–4128.

¹⁶⁴ Uckun, F.M.; Qazi, S.; Pendergrass, S.; Lisowski, E.; Waurzyniak, B.; Chen, C.L.; Venkatachalam, T.K. *In vivo* toxicity, pharmacokinetics, and anti-human immunodeficiency virus activity of stavudine-5'-(*p*-bromophenyl methoxyalaninyl phosphate) (stampidine) in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 3428–3436.

¹⁶⁵ Venkatachalam, T. K.; Qazi, S.; Uckun, F. M. Synthesis, separation and anti-HIV activity of diastereoisomers of N-[*p*-(4-bromophenyl)-2',3'-didehydro-3'-deoxy-5'-thymidylyl]-L-alanine methyl ester (stampidine). *Arzneim.-Forsch.* **2006**, *56*, 152–158.

son activité sur le VZV comme le BVdU mais pour sa toxicité sélective des cellules tumorales surexprimant les *thymidilates synthétases* dans le cadre du traitement du cancer du colon.¹⁶⁶ Cette prodrogue a également été appliquée aux phosphonates. Le PMEAr-aryle-L-Alanine **195** n'a pas passé les tests cliniques malgré un métabolisme prometteur.¹⁶⁷ Il a néanmoins permis de découvrir que les deux diastéréoisomères dus à l'asymétrie du phosphore n'avaient pas le même potentiel pharmaceutique. L'un des diastéréoisomères s'est en effet révélé 12 fois plus actif que l'autre sur le VIH.¹⁶⁸

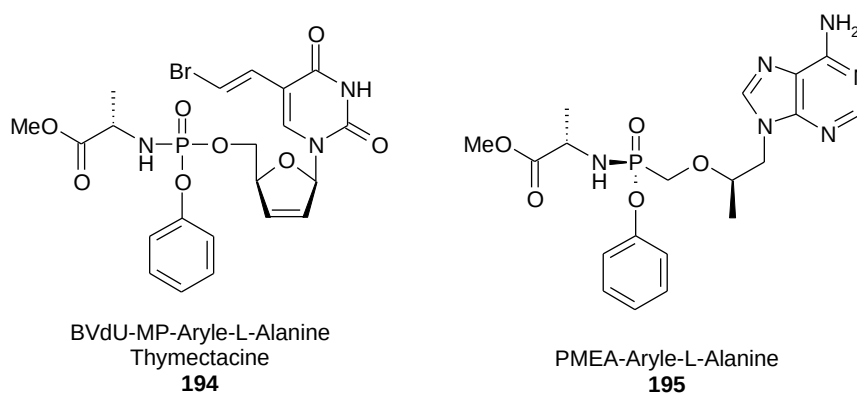


Figure 21.

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes intéressés particulièrement aux acyloxyalkylesters **191** avec les groupements POM et POC ainsi qu'aux chaînes lipophiles **192** avec la chaîne HDP. Les groupements POM et POC semblent les plus efficaces dans le cadre des acyclonucléosides comme le montre la commercialisation du hepséra® et du viread®. Le développement de la chaîne lipophile HDP est lui plus récent et son utilisation semble prometteuse.

- *Les acyloxyalkylesters (POM, POC)*

Les acyloxyalkylesters sont constitués d'un groupement oxyméthyle qui peut être suivi d'une fonction ester ou carbonate. Elle représente la famille de prodrogue la plus utilisée sur les ANPs avec les formes commerciales du ténofovir *bis*(POC) PMPA **138** et de l'adéfovir *bis*(POM) PMEAr **137** (Figure 22).

L'adéfovir *bis*(POM) PMEAr a été en premier lieu testé sur le VIH, mais malgré une activité prononcée les essais cliniques ont été abandonnés pour cause de toxicité aux doses nécessaires.¹⁶⁹ Des études menées sur le VHB ont cependant montré une réduction conséquente de la charge virale à une dose non toxique de 10mg par jour.¹⁷⁰ L'adéfovir dipivoxil est maintenant un traitement standard pour

¹⁶⁶ Wilson, R.H. Novel therapeutic developments other than EGFR and VEGF inhibition in colorectal cancer. *The Oncologist* **2006**, *11*, 1018-1024.

¹⁶⁷ Lee, W.A.; He, G.X.; Eisenberg, E.; Cihlar, T.; Swaminathan, S.; Mulato, A.; Cundy, K.C. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1898-1906.

¹⁶⁸ Chapman, H.; Kernan, M.; Prisbe, E.; Rohloff, J.; Sparacino, M.; Terhorst, T.; Yu, R. Practical synthesis, separation, and stereochemical assignment of the PMPA pro-drug GS-7340. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2001**, *20*, 621-628.

¹⁶⁹ (a) Naesens, L.; Balzarini, J.; Bischofberger, N.; De Clercq, E. Antiretroviral activity and pharmacokinetics in mice of oral bis(pivaloyloxymethyl)-9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, the bis(pivaloyloxymethyl) ester prodrug of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 22-28. (b) De Clercq, E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 569-596.

¹⁷⁰ (a) Hadziyannis, S.J.; Tassopoulos, N.C.; Heathcote, E.J.; Chang, T.-T.; Kitis, G.; Rizzetto, M.; Marcellin, P.; Lim, S.G.; Goodman, Z.; Wulfsohn, M.S.; Xiong, S.; Fry, J.; Brosgart, C.L. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 800-807. (b) Marcellin, P.; Chang, T.-T.; Lim, S.G.; Tong, M.J.; Sievert, W.; Shiffman, M.L.; Jeffers, L.; Goodman, Z.; Wulfsohn, M.S.; Xiong, S.; Fry, J.; Brosgart, C.L. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 808-816.

l'hépatite B chronique. Le groupement POM a été sélectionné en se basant sur la meilleure biodisponibilité, améliorant 200 fois l'activité du composé.¹⁷¹

Le ténofovir diisoproxil fumarate a été accepté en 2001 pour le traitement oral du VIH, 3 ans après avoir montré son efficacité *in vivo*.^{127a} Le groupement POC a été choisi pour son activité, sa stabilité chimique et sa biodisponibilité.¹⁷² Le groupement fumarate permet une meilleure stabilité du carbonate en conditions acides lors du passage dans l'estomac par effet tampon. L'utilisation de ce type de prodrogues est toujours d'actualité puisque récemment le composé LB-80380 sous forme *bis*(POM) **196** est passée en phase clinique II pour le traitement de l'hépatite B.¹⁷³

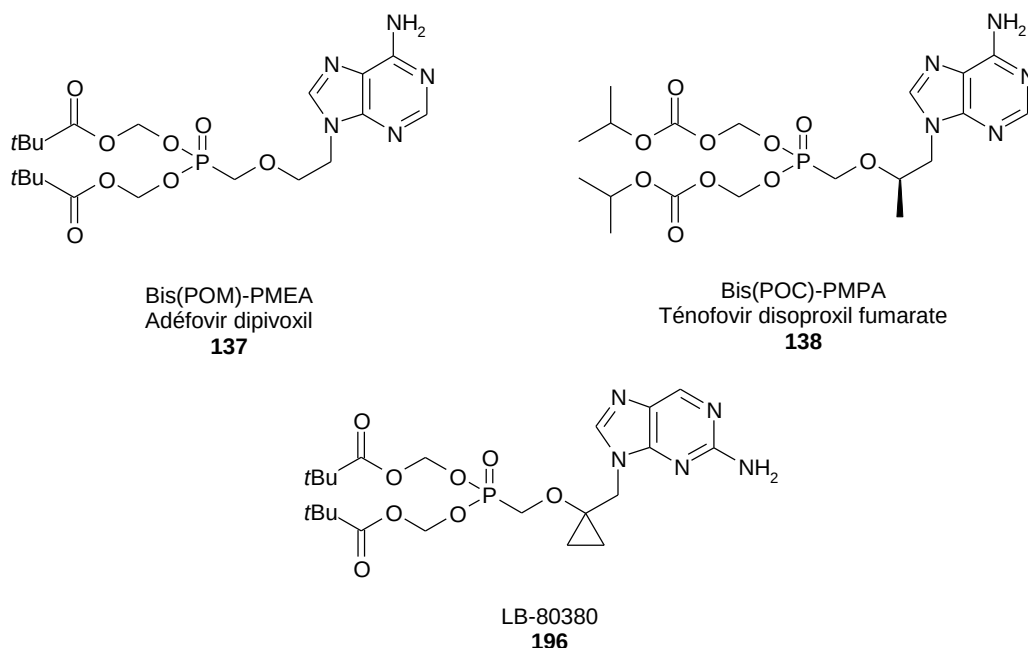


Figure 22.

Cette famille de groupements biolabiles utilise une combinaison de dégradations enzymatiques puis chimiques pour reformer l'acide phosphonique (Schéma 50). La fonction ester est hydrolysée par les estérases intracellulaires, formant une espèce chimique instable qui se décompose spontanément avec formation de formaldéhyde. La succession de deux cycles de dégradation conduit ainsi au composé sous sa forme acide phosphonique. Les enzymes majoritairement responsables de la dégradation de ces prodrogues sont les carboxylestérases, mais aussi les paraoxonases et les cholinestérases.¹⁷⁴ La stabilité chimique de ces prodrogues est très variable et dépend de sa substitution. L'introduction de groupements électrodonneurs sur le pont méthylène entre les groupements phosphonate et ester diminue leur stabilité. Par contre, l'introduction de groupements alkyles encombrants sur le carbonyle augmente leur stabilité vis-à-vis des attaques nucléophiles et donc leur stabilité.¹⁷⁵

¹⁷¹ (a) Starrett, J.E. Jr.; Tortolani, D.R.; Russell, J.; Hitchcock, M.J.; Whiterock, V.; Martin, J.C.; Mansuri, M. M. Synthesis, oral bioavailability determination, and *in vitro* evaluation of prodrugs of the antiviral agent 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA). *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1857–1864. (b) Srinival, R.; V.; Robbins, B. L.; Connelly, M. C.; Gong, Y.-F.; Bischofberger, N.; Fridland, A. Metabolism and *in vitro* antiretroviral activities of bis(pivaloyloxymethyl) prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 2247–2250.

¹⁷² Arimilli, M.N.; Kim, C.U.; Dougherty, J.; Mulato, A.; Oliyai, R.; Shaw, J.P.; Cundy, K.C.; Bischofberger, N. Synthesis, *in vitro* evaluation and oral bioavailability of [9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine prodrugs. *Antiviral Chem. Chemother.* **1997**, 8, 557–564.

¹⁷³ Choi, J.R.; Cho, D.G.; Roh, K.Y.; Hwang, J.T.; Ahn, S.; Jang, H.S.; Cho, W.Y.; Kim, K.W.; Cho, Y.G.; Kim, J.; Kim, Y.Z. A novel class of phosphonate nucleosides. 9-[(1-phosphonomethoxycyclopropyl)methyl]guanine as a potent and selective anti-HBV agent. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2864–2869.

¹⁷⁴ Liederer, B.M.; Borchardt, R.T. Enzymes involved in the bioconversion of ester-based prodrugs. *J. Pharm. Sci.* **2006**, 95, 1177–1195.

¹⁷⁵ Srivastva, D.N.; Farquhar, D. Bioreversible phosphate protective groups: synthesis and stability of model acyloxymethyl phosphates. *Bioorg. Chem.* **1984**, 12, 118–124.

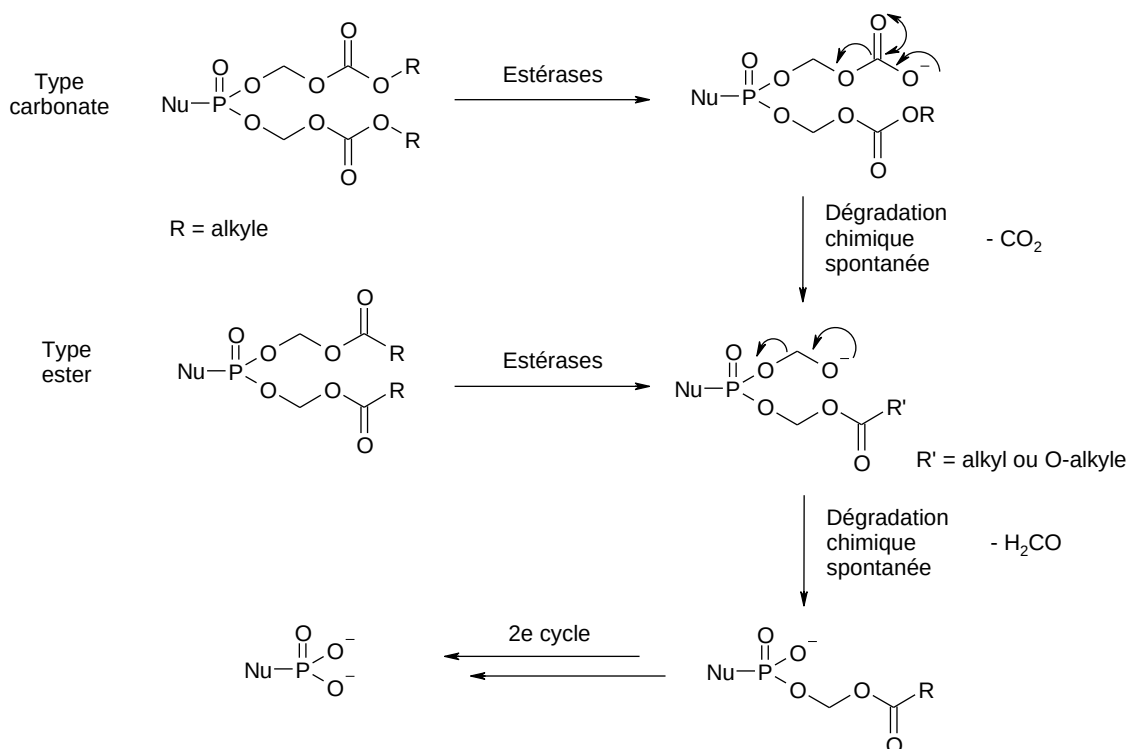


Schéma 50.

Les prodrogues de type acyloxyalkyle ester se synthétisent généralement à partir du composé sous forme acide **198** par réaction d'un chlorométhyle ester ou carbonate en présence d'une base organique faible, pour les phosphates comme les phosphonates (Schéma 51). Un synthon **200** peut être également utilisé pour introduire directement le groupement phosphate prodrogue sur des nucléosides 5'-hydroxyes.¹⁷⁶

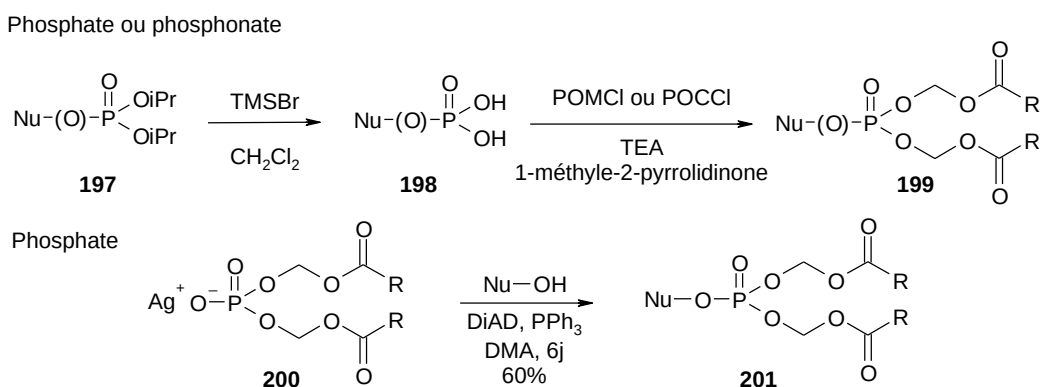


Schéma 51.

- *Les esters lipidiques*

Ces prodrogues sont des monoesters phosphoniques portant une longue chaîne lipophile pouvant présenter des ramifications et des hétéroatomes. Les premières investigations réalisées sur ce type de prodrogue ont conduit au développement de la cytarabine possédant une chaîne stéaryle à 18 carbones. L'utilisation de cette chaîne lipophile permet une voie d'administration orale tout en augmentant la

¹⁷⁶ Farquhar, D.; Khan, S.; Srivastva, D.N.; Saunders, P.P. Synthesis and antitumor evaluation of bis[(pivaloyloxy)methyl] 2'-deoxy-5-fluorouridine 5'-monophosphate (FdUMP): a strategy to introduce nucleotides into cells. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3902–3909.

biodisponibilité du composé et en prolongeant son temps de demi-vie.¹⁷⁷ Ce composé a été approuvé en 1992 pour le traitement de la leucémie. De même, la fozivudine tidoxil est une prodrogue de l'AZT présentant un ester glycérolipidique qui est avancé en phase clinique II pour le traitement à « une dose par jour » du VIH.¹⁷⁸

Plus récemment Hostetler *et al.*¹⁷⁹ ont développé une nouvelle série de prodrogue de type alkoxyalkyle **203**. Ayant pour but de mimer un phospholipide **202** pour faciliter la pénétration cellulaire de la drogue, Hostetler s'est inspiré de la structure de la lysophosphatidylcholine en supprimant les parties chimiquement ou enzymatiquement instable (Schéma 52). Leur étude sur la longueur de chaîne optimale a conduit aux chaînes hexadécyle oxypropyle (HDP) et octadécyle oxyéthyle (ODE).

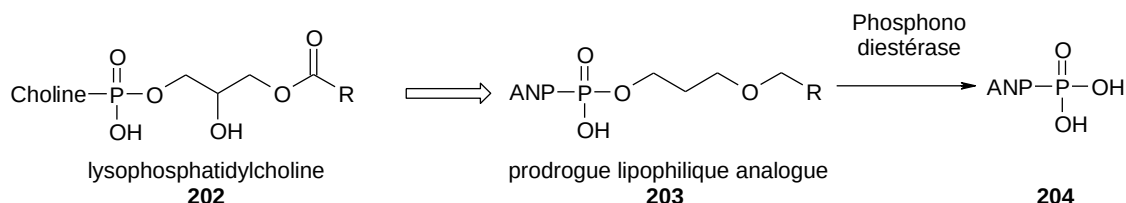


Schéma 52.

Ce groupement biolabile augmente nettement la biodisponibilité des acides phosphoniques. La prodrogue HDP du cidofovir conduit à une multiplication par 100 de la quantité de cidofovir diphosphate intracellulaire par rapport au produit initial, indiquant une biodisponibilité améliorée et une dégradation intracellulaire efficace du groupement biolabile.¹⁸⁰ Le HDP-cidofovir **205** a également été évalué sur de nombreux virus comme l'orthopoxvirus,¹⁸¹ le CMV,¹⁸² le HSV,¹⁸³ et l'adénovirus¹⁸⁴ et montre une augmentation conséquente des activités (Figure 23).

Plus récemment, l'étude s'est étendue au ODE-HPMPA **206** montrant des activités multipliées par 200 sur les pox virus,¹⁸⁵ et révélant même des activités nano molaires sur les virus BK¹⁸⁶ et ORF,¹⁸⁷ et sub-

¹⁷⁷ (a) Saneyoshi, M.; Morozumi, M.; Kodama, K.; Machida, H.; Kuninaka, A.; Yoshino, H. Synthetic nucleosides and nucleotides. XVI. Synthesis and biological evaluations of a series of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'-alkyl or arylphosphates. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2915–2923. (b) Ueda, T.; Kamiya, K.; Urasaki, Y.; Wataya, S.; Kawai, Y.; Tsutani, H.; Sugiyama, M.; Nakamura, T. Clinical pharmacology of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate, an orally administered long-acting derivative of low-dose 1-β-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* **1994**, 54, 109–113.

¹⁷⁸ Girard, P.-M.; Pegram, P.S.; Diquet, B.; Anderson, R.; Raffi, F.; Tubiana, R.; Sereni, D.; Boerner, D. Phase II placebo-controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* **2000**, 23, 227–235.

¹⁷⁹ Hostetler, K.Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art. *Antiviral Res.* **2009**, 82, A84-A98.

¹⁸⁰ Aldern, K.A.; Ciesla, S.L.; Winegarden, K.L.; Hostetler, K.Y. Increased antiviral activity of 1-O-hexadecyloxypropyl-[2-14C]cidofovir in MRC-5 human lung fibroblasts is explained by unique cellular uptake and metabolism. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 678–681.

¹⁸¹ Kern, E.R.; Hartline, C.; Harden, E.; Keith, K.; Rodriguez, N.; Beadle, J.R.; Hostetler, K.Y. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication *in vitro* by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 991–995.

¹⁸² Wan, W.B.; Beadle, J.R.; Hartline, C.; Kern, E.R.; Ciesla, S.L.; Valiaeva, N.; Hostetler, K.Y. Comparison of the antiviral activities of alkoxyalkyl and alkyl esters of cidofovir against human and murine cytomegalovirus replication *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 656–662.

¹⁸³ Beadle, J.R.; Hartline, C.; Aldern, K.A.; Rodriguez, N.; Harden, E.; Kern, E.R.; Hostetler, K.Y. Alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 2381–2386.

¹⁸⁴ Hartline, C.B.; Gustin, K.M.; Wan, W.B.; Ciesla, S.L.; Beadle, J.R.; Hostetler, K.Y.; Kern, E.R. Ether lipid-ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates: activity against adenovirus replication *in vitro*. *J. Infect. Dis.* **2005**, 191, 396–399.

¹⁸⁵ Beadle, J.R.; Wan, W.B.; Ciesla, S.L.; Keith, K.A.; Hartline, C.; Kern, E.R.; Hostetler, K.Y. Synthesis and antiviral evaluation of alkoxyalkyl derivatives of 9-(S)-(3-Hydroxy-2-phosphonomethoxypropyl)adenine against cytomegalovirus and orthopoxviruses. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2010–2015.

¹⁸⁶ (a) Randhawa, P.; Farasati, N.A.; Shapiro, R.; Hostetler, K.Y. Ether lipid ester derivatives of cidofovir inhibit polyomavirus BK replication *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 1564–1566. (b) Randhawa, P.; Zemlicka, J.; Sauerbrei, A.; Meier, C.; Hostetler, K.Y.; Beadle, J.R.; Farasati, N.A.; Huang, Y.; Bradley, M. Anti-BK virus activity of nucleoside analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 1519–1521.

nano molaire sur le VIH-1.¹⁸⁸ Une voie d'administration orale serait alors envisagée contrairement à l'injection intraveineuse jusque-là nécessaire pour ce type de composés sous forme d'acide phosphonique.

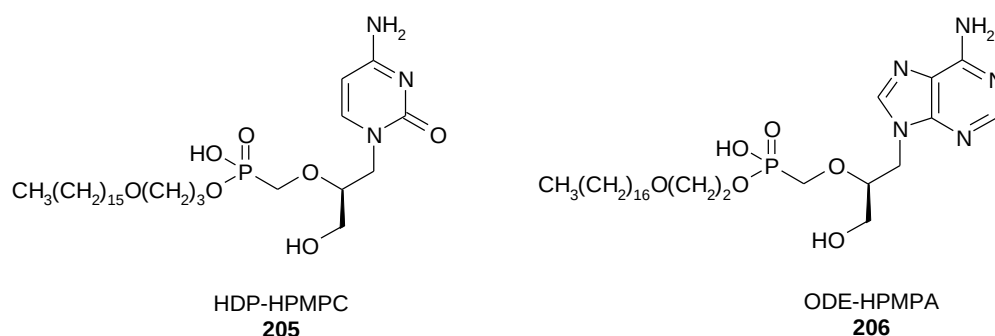


Figure 23.

Le mécanisme de dégradation de ces groupements biolabiles fait intervenir les phosphonodiesterases pour reformer directement le composé sous sa forme acide. Ces enzymes ne pouvant dégrader que les phosphodiester ou les phosphono monoesters, l'utilisation de prodrogue *bis*(HDP) se révèle donc inutile.

Ces prodrogues lipidiques **208** sont généralement préparées à partir des acides phosphoniques **207** dans des conditions de couplage de type peptidique avec des agents tels que le DCC (Schéma 53). Les HDP phosphonométhoxy ANPs **211** peuvent être également par l'utilisation d'un synthon 3-hexadécyle oxypropyle ptoluènesulfonyl oxyméthyle phosphonate **210** par substitution du groupement tosylate.¹⁸⁹

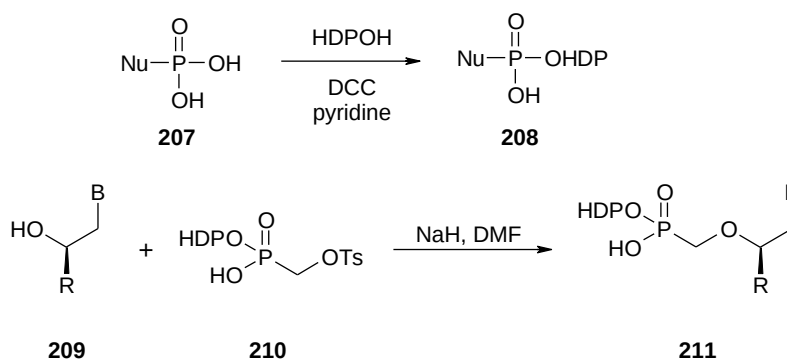


schéma 53.

La recherche de nouveaux analogues d'ANPs est donc difficilement dissociable de l'utilisation de prodrogues. Le développement d'acide phosphonique peut se révéler utile pour des évaluations pharmacocinétiques ou métaboliques, mais les études structures/activité ne peuvent se passer d'une pénétration cellulaire correcte assurée par les groupements biolabiles.

¹⁸⁷ Dal Pozzo, F.; Andrei, G.; Lebeau, I.; Beadle, J.R.; Hostetler, K.Y.; De Clercq, E.; Snoeck, R. *In vitro* evaluation of the anti-orf virus activity of alkoxyalkyl esters of CDV, cCDV and (S)-HPMPA. *Antiviral Res.* **2007**, 75, 52–57.

¹⁸⁸ Hostetler, K.Y.; Aldern, K.A.; Wan, W.B.; Ciesla, S.L.; Beadle, J.R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 2857–2859.

¹⁸⁹ Valiaeva, N.; Beadle, J.R.; Aldern K.A.; Trahan J.; Hostetler K.Y. Synthesis and antiviral evaluation of alkoxyalkyl esters of acyclic purine and pyrimidine nucleoside phosphonates against HIV-1 *in vitro*. *Antiviral Res.* **2006**, 72, 10–19.

1.5 La métathèse croisée, un outil de synthèse efficace

- Catalyseurs et principe

Depuis deux décennies et la synthèse de la première génération de catalyseurs au ruthénium **212** et **213** développée par Grubbs,¹⁹⁰ la réaction de métathèse d'oléfines¹⁹¹ s'affirme comme un outil indispensable pour la conception de molécules de synthèse (Figure 24).¹⁹² L'émergence de catalyseurs plus robustes de 2^e génération¹⁹³ portant des carbènes N-hétérocycliques NHCs imposèrent définitivement la métathèse d'oléfine comme l'un des outils les plus efficaces pour la création de liaison carbone-carbone.¹⁹⁴ De nombreux catalyseurs de seconde génération de type benzylidène furent ainsi développés comme ceux de Nolan **215**,¹⁹⁵ Grubbs **214**,¹⁹⁶ ou Hoveyda **216**.¹⁹⁷ Plus récemment, des catalyseurs de type indénilydènes **217** ont été développés et se révèlent particulièrement résistants aux fortes températures.¹⁹⁸

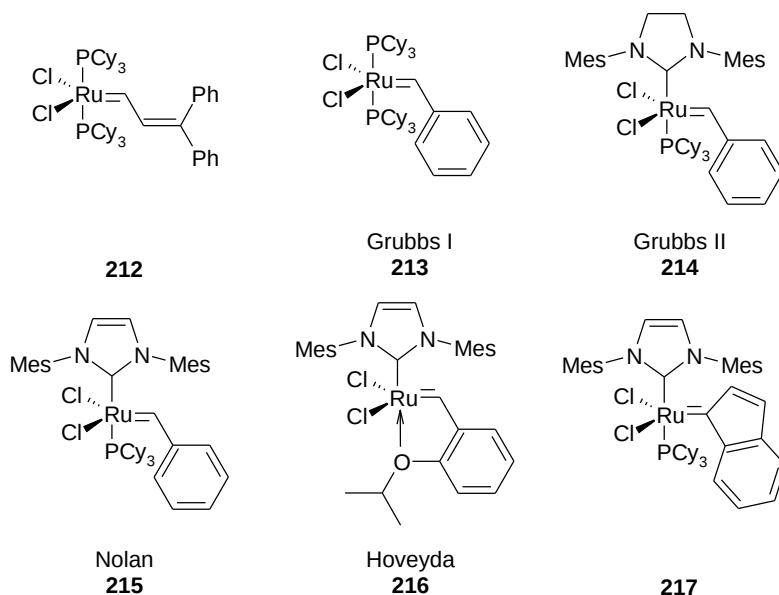


Figure 24.

¹⁹⁰ (a) Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a group VIII carbene complex in protic media. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975. (b) Fu, G.C.; Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H. Catalytic ring-closing metathesis of functionalized dienes by a ruthenium carbene complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857. (c) Schwab, P.; France, M.B.; Ziller, J.W.; Grubbs, R.H. A series of well-defined metathesis catalysts-synthesis of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR})(\text{PR}_3)_2]$ and its reactions. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041.

¹⁹¹ (a) Fürstner, A. Olefin metathesis and beyond. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013-3043. (b) Grubbs, R.H. Olefin metathesis. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140. (c) Hoveyda A.H.; Zhugralin A.R. The remarkable metal-catalysed olefin metathesis reaction. *Nature* **2007**, *450*, 243-251.

¹⁹² (a) Deiters, A.; Martin, S.F. Synthesis of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238. (b) Van Otterlo, W.A.L.; De Koning, C.B. Metathesis in the synthesis of aromatic compounds. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782. (c) Connon S.J., Blechert S., Recent developments in olefin cross-metathesis. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1900-1923. (d) Diver, S.T.; Giessert, A.J. Enyne metathesis (enyne bond reorganization). *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382

¹⁹³ Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. Ruthenium-based olefin metathesis catalysts bearing N-heterocyclic carbene ligands. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3708-3742.

¹⁹⁴ Trnka, T.M.; Grubbs, R.H. The development of $\text{L}_2\text{X}_2\text{Ru}=\text{CHR}$ olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.

¹⁹⁵ Huang, J.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P.; Petersen, J.L. Olefin metathesis-active ruthenium complexes bearing a nucleophilic carbene ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.

¹⁹⁶ (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. (b) Scholl, M.; Trnka, T.M.; Morgan, J.P.; Grubbs, R.H. Increased ring closing metathesis activity of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with imidazolin-2-ylidene ligands. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.

¹⁹⁷ (b) Garber, S.B.; Kingsbury, J.S.; Gray, B.L.; Hoveyda, A.H. Efficient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

¹⁹⁸ Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S.P. Ruthenium-indenylidene complexes: powerful tools for metathesis transformations. *Chem. Commun.* **2008**, 2726-2740.

D'une manière générale, la métathèse d'oléfines peut être décrite comme un échange intra- ou intermoléculaire de groupements alkylidènes, catalysée par un complexe métal-carbène (Schéma 54). Elle met en jeu deux oléfines qui se couplent sous l'effet des catalyseurs avec perte d'une molécule d'éthylène.

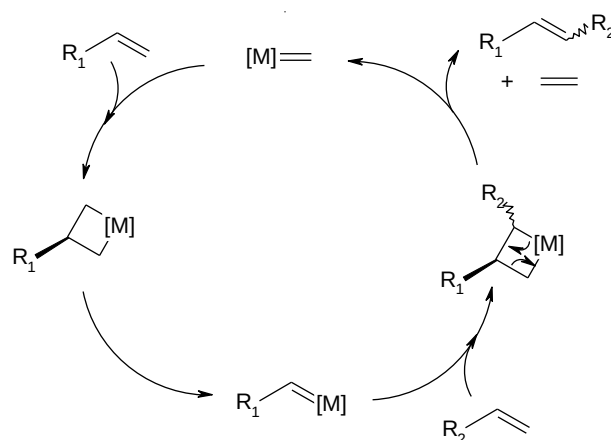


Schéma 54.

La chimie nucléosidique a bien sûr largement bénéficié de cet outil, avec les synthèses de dérivés osidiques, carbocycliques, et acycliques.¹⁹⁹ La majorité de ces applications font néanmoins partie des fermetures de cycle.

- La métathèse croisée

La métathèse croisée est un outil puissant permettant la création de liaisons carbone-carbone entre deux oléfines différentes. Son application est néanmoins délicate puisque cette réaction équilibrée conduit à un mélange de trois produits, composé de l'hétérodimère souhaité mais également de deux hétérodimères, dont chacun pourra avoir une configuration (*Z*) et/ou (*E*) (Schéma 55).

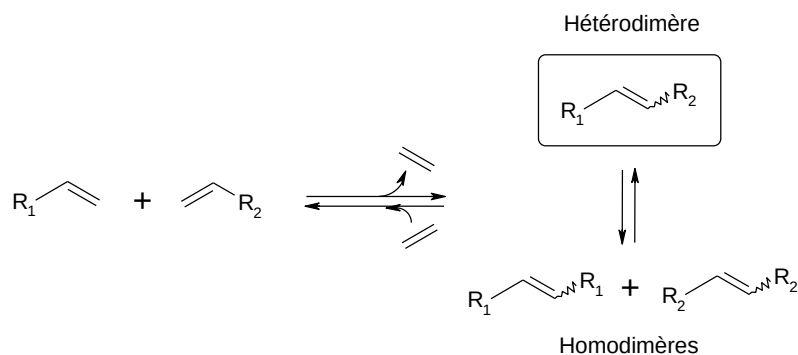


Schéma 55.

L'équilibre de la réaction dépend bien évidemment de la proportion de chaque alcène mais également de la réactivité des oléfines. La prédiction de sa sélectivité ne peut donc pas se résumer à un simple calcul statistique.

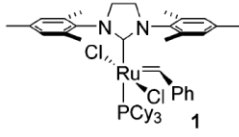
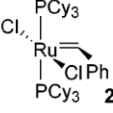
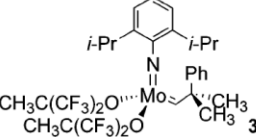
Depuis de nombreuses années, cette réaction a été largement appliquée mais son utilisation a tout de même été limitée par la faible prédictibilité de sa sélectivité. Cependant, les nombreuses applications

¹⁹⁹ (a) Amblard, F.; Nolan, S.P.; Agrofoglio, L.A. Metathesis strategy in nucleoside chemistry. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7067–7080. (b) Agrofoglio, L.A.; Nolan, S.P. Olefin metathesis route to antiviral nucleosides. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1541–1558.

réalisées avec différentes d'oléfines ont permis à Grubbs *et al.*²⁰⁰ en 2003 de créer un modèle général permettant de prédire correctement la sélectivité de cette réaction en classant les oléfines par catégorie de réactivité (Tableau 9). Les réactivités des oléfines sont évaluées en fonction de leur faculté à s'homodimériser, mais également l'habileté de leur homodimère à réagir une nouvelle fois pour former de l'hétérodimère. On retrouve ainsi les oléfines :

- de type I à homodimérisation rapide et dont les homodimères participent à la réaction
- de type II à homodimérisation lente et dont les homodimères présentent une faible réactivité
- de type III sans homodimérisation mais pouvant participer à une réaction de métathèse croisée avec les oléfines de type I ou II
- de type IV ne participant pas aux réactions de métathèse croisée.

Tableau 9. D'après Grubbs *et al.*²⁰⁰

Olefin type	 1	 2	 3
Type I (fast homodimerization)	terminal olefins, ⁶ 1° allylic alcohols, esters, ^{6h,20} allyl boronate esters, ^{6f} allyl halides, ^{6f,6i} styrenes (no large ortho substit.), ^{6c,d,f,i} allyl phosphonates, ^{6d} allyl silanes, ²⁵ allyl phosphine oxides, ^{6h} allyl sulfides, ^{6h} protected allyl amines ^{6h}	terminal olefins, ⁸ allyl silanes, ^{14,18,19} 1° allylic alcohols, ethers, esters, ^{8,19,21} allyl boronate esters, ^{10f} allyl halides ¹⁷	terminal olefins, ^{11a,b,12,14} allyl silanes ^{11b}
Type II (slow homodimerization)	styrenes (large ortho substit.), ^{6d,f} acrylates, ^{6b,i} acrylamides, ^{6c} acrylic acid, ^{6c} acrolein, ^{6b,24} vinyl ketones, ^{6b} unprotected 3° allylic alcohols, ^{6f,h} vinyl epoxides, ^{6b} 2° allylic alcohols, perfluorinated alkane olefins ^{6b,23}	styrene, ¹⁶ 2° allylic alcohols, vinyl dioxolanes, ⁸ vinyl boronates ⁸	styrene, ^{11a,11b} allyl stannanes ¹⁵
Type III (no homodimerization)	1,1-disubstituted olefins, ^{6a,g} non-bulky trisub. olefins, ^{6a,g} vinyl phosphonates, ^{6d} phenyl vinyl sulfone, ²² 4° allylic carbons (all alkyl substituents), 3° allylic alcohols (protected)	vinyl siloxanes ¹⁶	3° allyl amines, ¹⁴ acrylonitrile ¹²
Type IV (spectators to CM)	vinyl nitro olefins, trisubstituted allyl alcohols (protected)	1,1-disubstituted olefins, ⁸ disub. α,β-unsaturated carbonyls, 4° allylic carbon-containing olefins, ⁸ perfluorinated alkane olefins, ⁸ 3° allyl amines (protected) ¹⁴	1,1-disubstituted olefins ^{11a}

Pour obtenir une métathèse croisée sélective il est nécessaire d'engager une oléfine hautement réactive (de type I voir II) avec une autre de réactivité inférieure (de type II ou III). En employant les oléfines adéquates, il est possible dans certains cas d'obtenir une métathèse croisée sélective avec des proportions molaires équivalentes d'oléfines (1:1). Par contre, deux oléfines de même classe II ou III réagiront lentement sans sélectivité. Enfin, deux oléfines de classe I ne réagiront que de façon statistique et nécessitent une augmentation importante de la proportion de l'une des oléfines. Cette classification reste néanmoins limitée à des oléfines simples possédant des fonctions uniques et ne peut donc être utilisée de manière systématique.

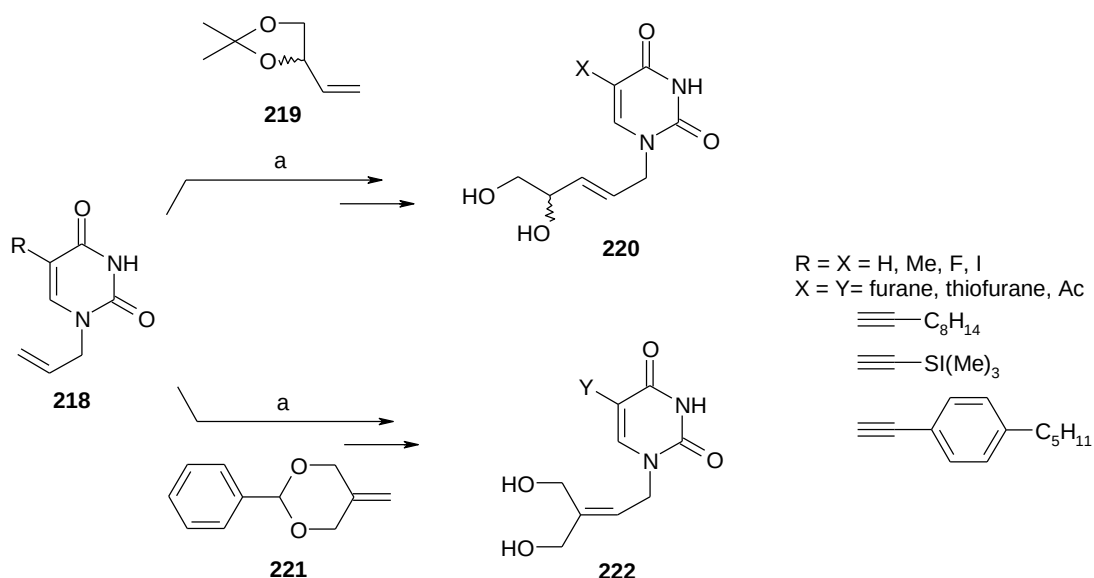
²⁰⁰ Chatterjee, A.K.; Choi, T.-L.; Sanders, D.P.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360-11370.

1.6 Travaux du laboratoire

Notre laboratoire s'intéresse depuis quelques années à la synthèse d'analogues nucléosidiques par métathèse, que ce soit intramoléculaire par fermeture de cycle (RCM)²⁰¹ ou intermoléculaire par métathèse croisée (CM).

De précédentes séries d'acyclonucléosides **200** et **222** ont été réalisées au laboratoire par Amblard *et al.*²⁰², basées sur la métathèse croisée entre un alcène portant des fonctions alcools protégées **219** et **221** et des uraciles 5-substituées-*N*¹-allylées **218** par le catalyseur RuCl₂PCy₃IMesBenzylidène de Nolan (Schéma 56).

Des couplages de Suzuki et de Sonogashira sur le composé 5-iodé résultant de la métathèse permettent alors la fonctionnalisation de la position 5 par des groupements furane et thiofurane ainsi que des alcynes vrais. Des analogues furanopyrimidines sont obtenus par cyclisation des alcynes internes catalysée au nitrate d'argent.



Ces composés ont révélé des activités significatives sur le VIH et le HSV-1 de l'ordre du micro molaire mais également de fortes toxicités rédhibitoires.

²⁰¹ (a) Gillaizeau, I.; Lagoja, I.M.; Nolan, S.P.; Aucagne, V.; Rozenski, J.; Herdewijn, P.; Agrofoglio, L.A. Straightforward synthesis of labeled and unlabeled pyrimidine d4Ns via 2',3'-diyne seco analogues through olefin metathesis reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4, 666–671. (b) Gillaizeau, I.; Charamon, S.; Agrofoglio, L. A. Enantioselective synthesis of carba-L-furanose precursors of carbanucleosides, using ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8817–8819.

²⁰² (a) Amblard, F.; Nolan, S.P.; Gillaizeau, I.; Agrofoglio, L.A. A new route to acyclic nucleosides via palladium-mediated allylic alkylation and cross-metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9177–9180. (b) Amblard, F.; Nolan, S.P.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. Efficient synthesis of various acycloalkenyl derivatives of pyrimidine using cross-metathesis and Pd(0) methodologies. *Tetrahedron* **2005**, 61, 537–544. (c) Amblard, F.; Aucagne, V.; Guenot, P.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A. Synthesis and antiviral activity of novel acyclic nucleosides in the 5-alkynyl- and 6-alkylfuro[2,3-*d*]pyrimidine series. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1239–1248.

2 Notre travail

Comme nous avons pu le voir en introduction, les ANPs représentent une famille d'analogues nucléosidiques à fort potentiel thérapeutique avec notamment 3 composés approuvés et plusieurs en phases cliniques. Dans la continuité des précédents travaux réalisés au laboratoire en ANs, nous nous sommes orientés vers le développement de nouvelles séries d'ANPs oléfiniques.

Après avoir pris une vue d'ensemble des travaux réalisés sur les ANPs oléfiniques, plusieurs conclusions peuvent nous guider dans la conception de nos séries d'ANPs:

- 1- Les ANPs 2'-butényles **225** ne sont que faiblement décrits avec deux composés (dérivés guanine (*Z*) et adénine (*E*)) dont les activités n'ont pas été reportées.
- 2- Les ANPs 3'-butényles sont déjà reportés.
- 3- Les ANPs 2'-pentényles de configuration (*Z*) sont déjà brevetés.

Ainsi, nous constatons que les ANPs 2'-propényles **224** n'ont pas été explorés tout comme les composés 2'-pentényles de configuration (*E*) **226** et la majorité des composés 2'-butényles **225**. Or, la longueur optimale de chaîne semble être de 4 atomes entre le groupement phosphonate et la base si l'on se fie aux ANPs à fortes activités antivirales. Nous décidons donc de développer trois séries de composés 2'-propényle, 2'-butényle, et 2'-pentényle (*E*) (Schéma 57). Dans le cadre de cette thèse, seules les séries 2'-propényles et 2'-butényles ont été développées.²⁰³

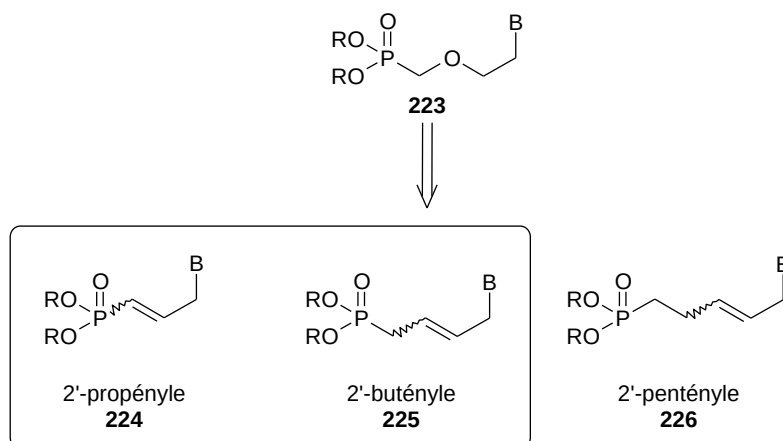


Schéma 57.

Pour la synthèse de ces ANPs, nous souhaitons mettre en œuvre une méthodologie novatrice. L'idée directrice est d'insérer directement le groupement phosphonate en fin de synthèse par métathèse croisée entre la nucléobase portant une fonction oléfinique et des composés phosphonates vinyliques et allyliques.

La base uracile 5-substituée est sélectionnée pour débiter cette étude en série acide phosphonique. Cette base possède l'avantage de pouvoir être directement utilisée pour des réactions de métathèse croisée, ou simplement protégée par un groupement benzoyle.

Les tests préliminaires de métathèse croisée réalisés au laboratoire par H. Kumamoto et V. Roy sur la thymine *N*¹-allylée **228** et le diméthyle allyle phosphonate **227** ont conduit dans un premier temps à la formation quasi exclusive d'homodimères **229** et **230** (Schéma 58). Ce résultat est néanmoins en accord avec l'étude de Grubbs *et al.*²⁰⁰ sur la classification des oléfines et leur réactivité puisque ces deux oléfines sont de type I. Or, les réactivités des deux oléfines doivent être différentes pour obtenir majoritairement le produit de métathèse croisé. La formation d'homodimères est donc importante alors

²⁰³ La série 2'-pentényle a été développée en parallèle par une autre étudiante.

que la formation d'hétérodimère est faible. Pour améliorer le rendement, il est possible d'augmenter de façon importante la proportion (10-15 équiv.) de l'un des partenaires, ou plus simplement d'en changer un pour une oléfine de classe deux ou trois moins réactive.

Nous avons donc choisi de diminuer la réactivité de l'oléfine présente sur la base en utilisant une fonction alcène non terminale de type II. L'utilisation de thymine *N*¹-crotylée s'avère alors performante puisqu'avec quatre équivalents de diméthyle allylphosphonate, un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) **232** est obtenu avec un *ratio* 80/20 et un rendement de l'ordre de 60%.

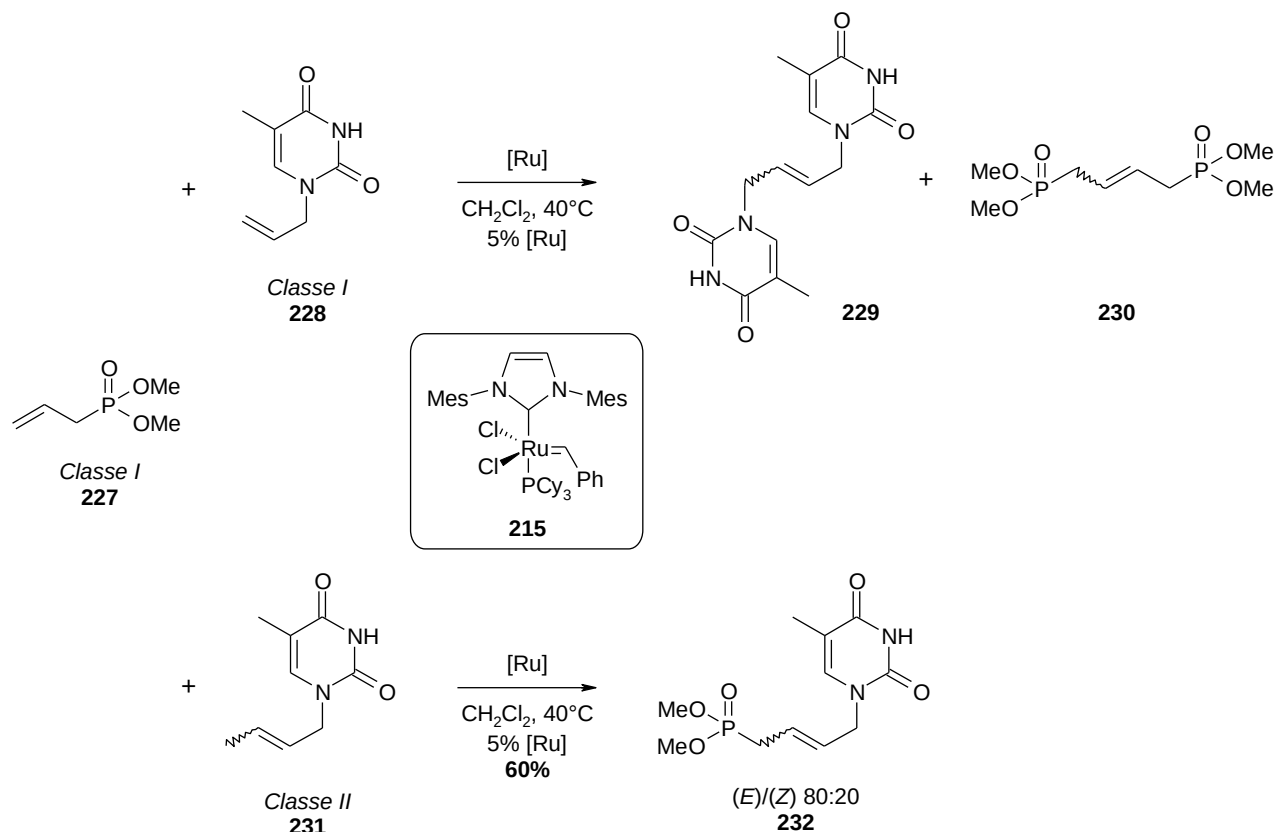


Schéma 58.

2.1 Synthèse d'acides phosphoniques 2'-propényle et 2'-butényle à base uracile 5-substituée

Ces conditions de réaction sont dans un premier temps appliquées à la synthèse de composés 2'-propényles et 2'-butényles possédant des bases thymines, uraciles, 5-fluoro-, 5-chloro-, 5-bromo- et 5-iodo-uraciles pour conduire après déprotection aux acides phosphoniques.

2.1.1 Synthèse des intermédiaires crotylés

Les bases *N*¹-crotylées-*N*³-benzoylées **UP69** à **UP74** sont synthétisés à partir des bases uraciles 5-substituées commerciales **223** à **228** par réaction de benzylation sélective en position *N*³ par le chlorure de benzyle dans un mélange pyridine/acétonitrile, puis alkylation de la position *N*¹ par le bromure de crotyle (Schéma 59) avec des rendements respectifs compris entre 90 et 98% et entre 89 et 98%. Des essais d'alkylation directe de la position *N*¹ ont été réalisés avec les carbonates de potassium et de césium mais ont conduit à un mélange de régioisomères *N*¹/*N*³ difficilement séparables. Le caractère acide des protons *N*¹ et *N*³ n'est pas suffisamment démarqué pour conduire à une alkylation sélective.

Une fraction de ces composés est débenzoylée par une solution d'ammoniac 7N dans le méthanol pour conduire aux composés **UP75** à **UP80** avec des rendements de 89 à 99%.

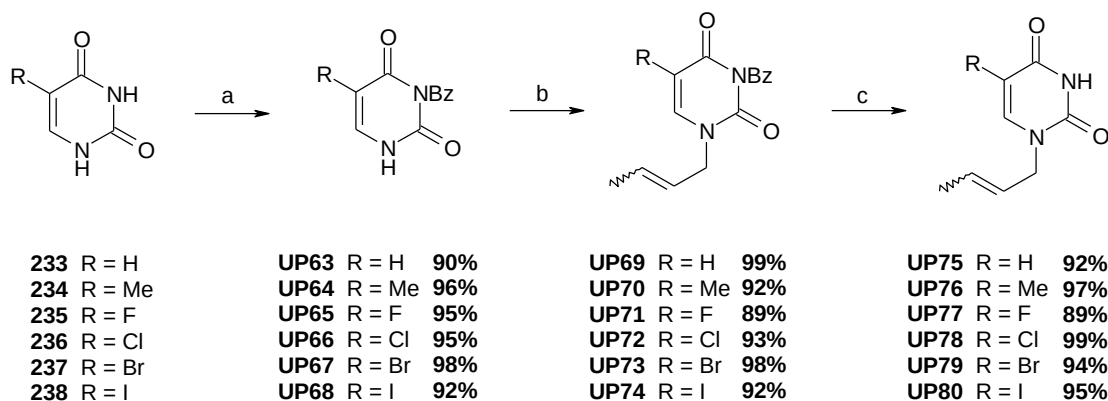


Schéma 59. Réactifs et conditions : (a) Chlorure de benzoyle, pyridine/CH₃CN 2:5, t.a., 24 h. (b) Bromure de crotyle, K₂CO₃, DMF, t.a., 3 h. (c) NH₃ 7N dans le méthanol, 0 °C, 12h.

2.1.2 Synthèse des composés par métathèse croisée

Les composés déprotégés **UP75** à **UP80** sont alors engagés dans une réaction de métathèse croisée avec 4 équivalents de diéthyle vinyle phosphonate et 5 mol% de catalyseur de Nolan dans le dichlorométhane à reflux (Schéma 60). Dans ces conditions, les composés propényles **UP81** à **UP86** sont obtenus sous la forme d'un seul stéréoisomère (*E*) avec des rendements de 47 à 67%. Pour les composés butényles, la métathèse est réalisée avec les substrats benzoylés **UP69** à **UP-74** et 4 équivalents de diméthyle allyle phosphonate dans les conditions précédentes. Les composés butényles sont alors obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*) **UP92** à **UP97** et (*Z*) **UP98** à **UP102** avec un *ratio* 8:2 et des rendements globaux de 67 à 89%. L'utilisation de substrats benzoylés permet une isolation correcte de chaque stéréoisomère, particulièrement délicate sous forme déprotégée. La stéréochimie des composés propényles (*E*), et butényles (*E*) et (*Z*) a pu être déterminée par l'observation des constantes de couplage des protons oléfiniques découplés du phosphore.

La présence du groupement benzoyle permet une amélioration importante du rendement de la réaction qui atteint environ 80% en série butényle. Les groupements aminés libres (et amides à moindre mesure) ont un effet néfaste sur les réactions de métathèse par leur coordination au complexe ruthénique qui interfère avec son activité catalytique.

D'autre part, l'utilisation de 4 équivalents de dérivés phosphonates s'avère nécessaire pour maximiser la formation de l'hétérodimère souhaité. Une diminution à 2 équivalents induit une chute de rendement d'environ 30%. Le temps de réaction nécessaire est difficile à évaluer que ce soit par CCM ou par suivi des signaux RMN ¹H, puisque l'homodimère de la base crotylée possède une polarité équivalente au produit de départ. Dans ces conditions, la réaction est menée sur une nuit.

Les composés obtenus **UP92** à **UP103** sont alors débenzoylés par une solution d'ammoniaque 7N dans le méthanol avec des rendements de 76 à 95%. Les acides phosphoniques propényles (*E*) **UP87-UP91**, butényles (*E*) **UP115** à **UP118** et butényles (*Z*) **UP119** à **UP122** sont obtenus après déprotection du groupement phosphonate par le bromure de triméthyle silane avec des rendements de 71 à 100%. Cette réaction doit être conduite dans des conditions rigoureusement anhydres puisqu'une réaction secondaire de bromation de l'alcène a pu être constatée dans certains cas.

Les composés 5-iodés propényles et butényles n'ont pu être obtenus à cause d'une déhalogénéation partielle de la position 5 lors de l'étape de déprotection des phosphonates par l'utilisation de TMSBr. Cette réaction parasite a déjà été observée par Balzarini *et al.*^{134a}.

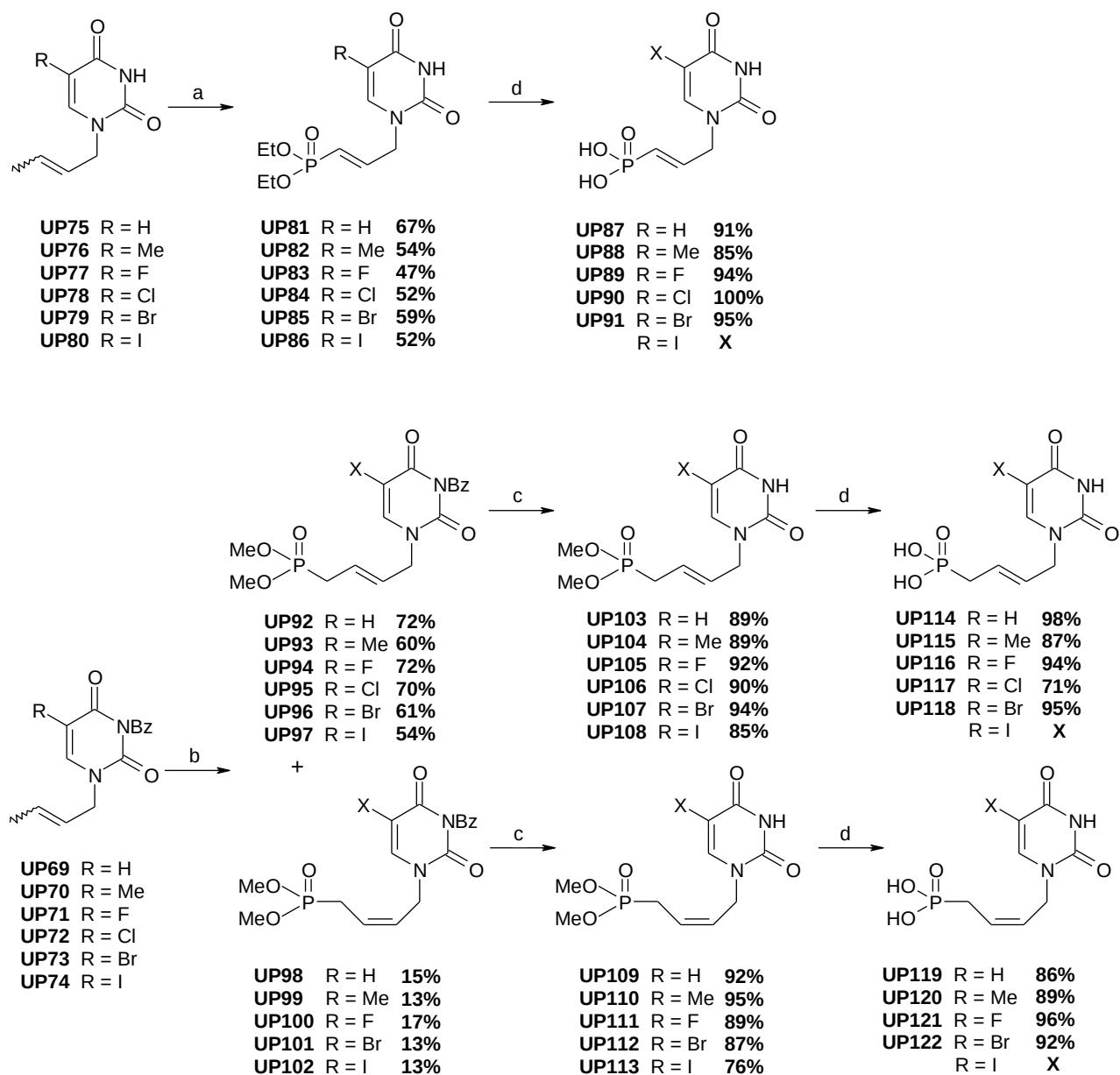
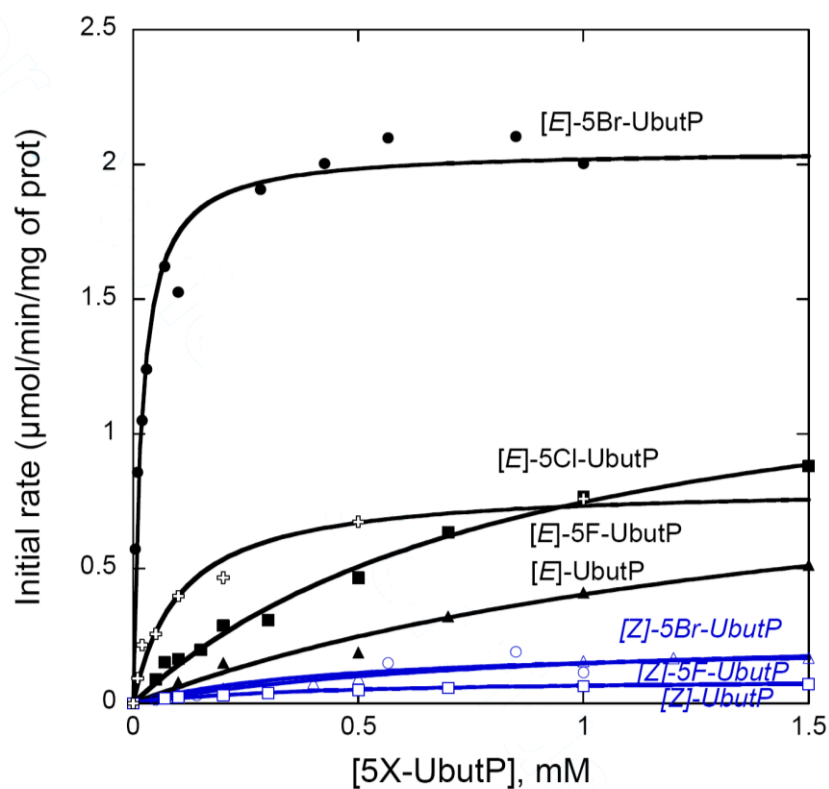


Schéma 60. Réactifs et conditions : (a) Diéthyle vinyle phosphonate, $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)\text{IMesBenzylidene}$, CH_2Cl_2 , reflux, 12h. (b) Diméthyle allyle phosphonate, $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)\text{IMesBenzylidene}$, CH_2Cl_2 , reflux, 12h. (c) NH_3 7N dans le méthanol, 0 °C, 12h. (d) TMSBr , CH_2Cl_2 , t.a., 12h.

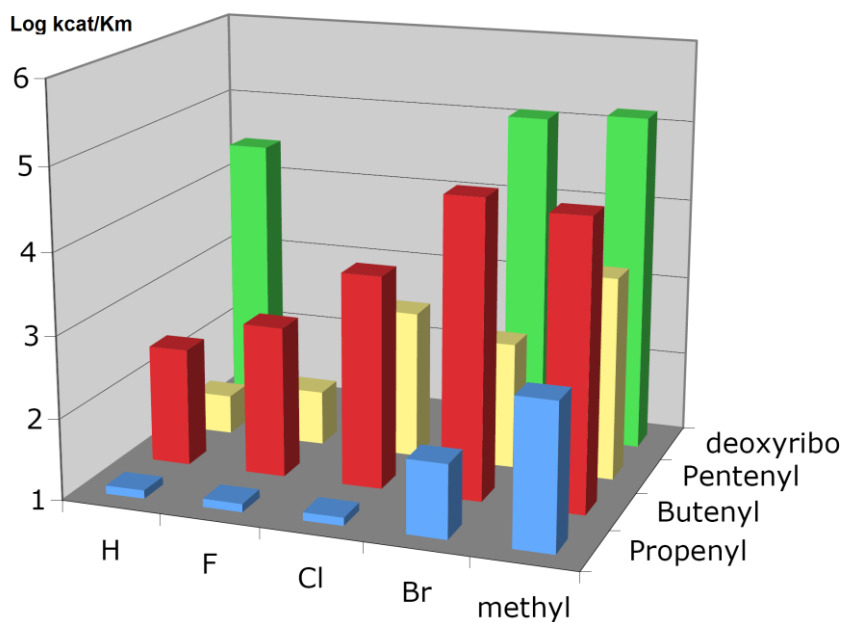
2.1.3 Tests biologiques

Les composés propényles (*E*) et butényles (*E*) et (*Z*) 5-substitués ont été évalués comme substrat de la *thymidylate kinase* humaine (hTMPK) responsable de la diphosphorylation de la thymidine monophosphate (TMP) en thymidine diphosphate (TDP) par l'équipe du Dr. Dominique Deville-Bonne de l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI, dans le but de déterminer si les ANPs sont correctement phosphorylés dans les cellules. Les dérivés butényles de configuration (*E*) se sont révélés être d'excellents substrats de la TMPK humaine (20 fois supérieures à l'AZT-MP), contrairement aux composés butényles de configuration (*Z*) et propényles (*E*). La configuration de l'alcène a en effet un impact considérable sur l'efficacité catalytique de la TMPK humaine comme le montre le graphique 1 avec les composés phosphonates 5-bromo (*E*) **UP118** et (*Z*) **UP122** ou 5-fluoro (*E*) **UP116** et (*Z*) **UP121**.



Graphique 1.

La phosphorylation des composés par la TMPK humaine est de plus fortement dépendante de la substitution en position 5 comme le montre le graphique 2. L'efficacité catalytique de la TMPK humaine sur les composés thymine et 5-bromo uracile est quasiment de l'ordre de la déoxyuridine.



Graphique 2.

Néanmoins, Aucune de ces molécules n'est cependant substrat des kinases UMP-CMP, contrairement au cidofovir.

Les composés propényles et butényles 5-substitués ont ainsi été évalués pour leur activité antivirale sur des cellules *vero* infectées par les virus de la vaccine ou du cowpox au laboratoire du professeur J. Balzarini du *REGA Institute* de Louvain, Belgique. Aucune activité significative n'a cependant pu être observée.

Les composés butényles étant phosphorylés mais ne présentant pas d'activité biologique, une faible pénétration cellulaire peut être mise en cause. Le développement de série butényles prodrogues (*E*) pourrait ainsi révéler l'activité de nos composés. Les stéréoisomères butényles de configuration (*Z*) sont également intéressants pour réaliser une corrélation entre l'efficacité de la phosphorylation et l'activité intrinsèque.

2.2 Synthèse de prodrogues 2'-butényle bis(POM) et bis(POC) phosphonates à base uracile 5-substituée

Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse des composés butényles de configuration (*E*) et (*Z*) sous formes prodrogues *bis*(POM) et *bis*(POC). Cependant, plutôt que de convertir les acides phosphoniques en prodrogues par la voie classique, nous nous sommes intéressés à la conversion directe des nucléobases crotylées en prodroge phosphonate par métathèse avec des synthons allyle phosphonates porteurs des groupements biolabiles POM et POC. Cette approche novatrice soulève alors plusieurs interrogations quant à la stabilité de ces groupements biolabiles dans les conditions réactionnelles de métathèse, et leur incompatibilité aux conditions de déprotection des groupements protecteurs jusque là utilisées.

2.2.1 Synthèse des synthons *bis*(POM) et *bis*(POC) allyle phosphonate

Les synthons *bis*(POM) et *bis*(POC) allyles phosphonates sont synthétisés à partir du diméthyle allyle phosphonate commercial **227** par réaction de chlorométhyle pivalate ou de chlorométhyle isopropyle carbonate en présence d'iodure de sodium dans l'acétonitrile à reflux pendant 48h (Schéma 61). Cette réaction s'avère lente et une augmentation du temps de réaction à 48h permet d'obtenir des rendements de l'ordre de 80% bien supérieurs à la littérature. L'utilisation d'iodure de sodium parfaitement anhydre est capitale pour conduire à de bons rendements. La réaction procède par deux déprotections-substitutions successives.

Cette réaction a été menée avec le diéthyle allyle phosphonate, mais ne conduit qu'à des traces de produits. La conversion directe des acides phosphoniques en composé *bis*(POM) ou *bis*(POC) dans des conditions de couplage peptidique s'avère bien moins efficace. Le chlorométhyle isopropyle carbonate n'étant pas commercial, il est synthétisé au préalable par addition d'alcool isopropylique sur le chlorométhyle chloroformate en présence de pyridine dans le dichlorométhane avec un rendement de 83%.

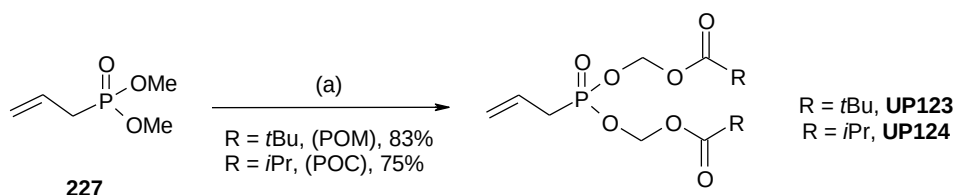


Schéma 61. Conditions et réactifs : (a) NaI, chlorométhyle pivalate ou chlorométhyle isopropyle carbonate, CH₃CN, reflux, 48h.

2.2.2 Mise au point des conditions expérimentales pour la réaction de métathèse

La première réaction de métathèse est réalisée entre le 5-bromo-*N*¹-crotyle uracile **UP79** et 1.5 équivalent de *bis*(POM) allyle phosphonate avec 5% de catalyseur de Nolan dans le dichlorométhane à reflux pendant 12h (Schéma 62). La réaction mène alors à une dégradation complète des produits de départ avec formation d'un précipité blanc insoluble (CH₂Cl₂, MeOH, DMSO, H₂O). Dans les mêmes conditions, la réaction ne conduit à nouveau qu'à une dégradation complète après seulement 2h de reflux. A température ambiante, la conversion reste très faible même après 12h. Devant ces difficultés, le

composé *N*¹-crotylé-*N*³-benzoylé **UP73** est engagé dans ces mêmes conditions pour en déduire l'influence du groupement NH. Après 12h de réaction sans dégradation apparente, le produit de métathèse croisée **239** est isolé sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) avec un *ratio* 8:2 et 68% de rendement global. L'incompatibilité des conditions de métathèse avec les groupements biolabiles POM ne peut donc être mise en cause.

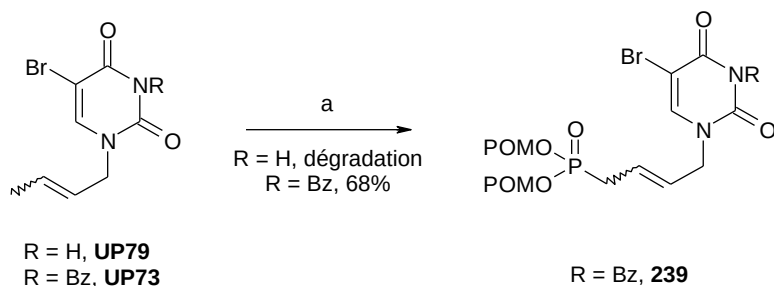


Schéma 62. Conditions et réactifs : *bis*(POM) allyle phosphonate, $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)\text{IMesBenzylidene}$, CH_2Cl_2 , reflux, 12h.

L'utilisation de groupements protecteurs clivables dans des conditions douces (comme le triméthylesilyle ou le tri-*isopropyle* phényle sulfonate) fut alors envisagée, mais rapidement écartée pour des raisons de complexité des mélanges obtenus, malgré quelques résultats positifs. La réaction initiale relancée avec **UP79** est alors stoppée dès l'apparition du précipité blanc au bout de 10 minutes. Le composé de métathèse croisée put cette fois-ci être observé sur CCM puis isolé après purification sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) avec un faible rendement de 20%. La réaction de métathèse se révèle donc particulièrement rapide avec notre synthon *bis*(POM) allyle phosphonate.

Ces conditions appliquées au synthon *bis*(POC) allyle phosphonate ne donnent cependant que des traces de composés observables par CCM, de la dégradation et du dérivé crotylé de départ. La dégradation des groupements POC carbonates est nettement plus importante et semble nécessiter des conditions de réaction plus douces que les groupements POM esters.

Il est donc clair que le temps et la température de réaction semblent être les paramètres de réaction à moduler pour maximiser l'avancement de la réaction tout en minimisant la dégradation. Mais si le temps de réaction est facilement maîtrisable, une modification de la température de réaction induit un changement de catalyseur (le catalyseur classique est quasi-inactif à température ambiante pour cette réaction).

Ainsi, une étude de la réaction avec les synthons *bis*(POM) et *bis*(POC) allyle phosphonate est réalisée sur huit catalyseurs au ruthénium, à température ambiante de 20 °C et à 40 °C (Figure 26). Pour chaque condition, le temps de réaction est optimisé pour obtenir le meilleur rendement possible. Parmi les catalyseurs testés, deux sont de première génération, et six de seconde génération portant des groupements NHCs de type 1,3-*bis*(2,4,6-triméthyle phényle)imidazol-2-ylidène (IMes) **240**, 1,3-*bis*(2,4,6-triméthylephényle)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène (SIMes) **241**, 1,3-*bis*(4,6-diisopropyle phényle)imidazol-2-ylidène (IPr) **242** ou 1,3-*bis*(2,6-diisopropyle phényle)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène (SIPr) **243** en série benzylidène ou indénilydène (Figure 25).

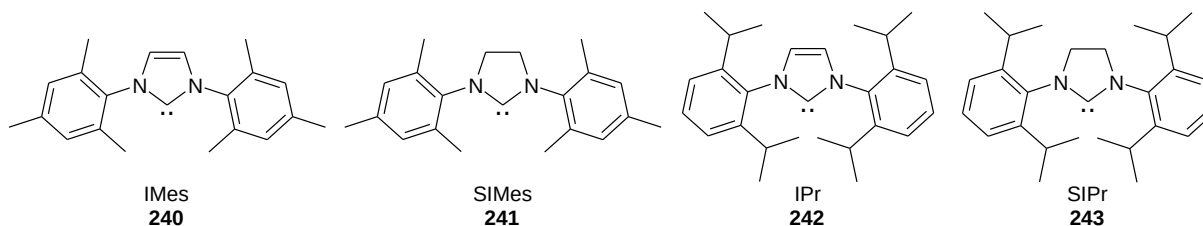


Figure 25.

Cette étude a donc à la fois pour but de mettre au point les conditions optimales de réaction mais également de réaliser une étude sur l'activité de ces catalyseurs sur la métathèse croisée, en partenariat avec l'équipe du Pr. Nolan (St Andrews, Ecosse).

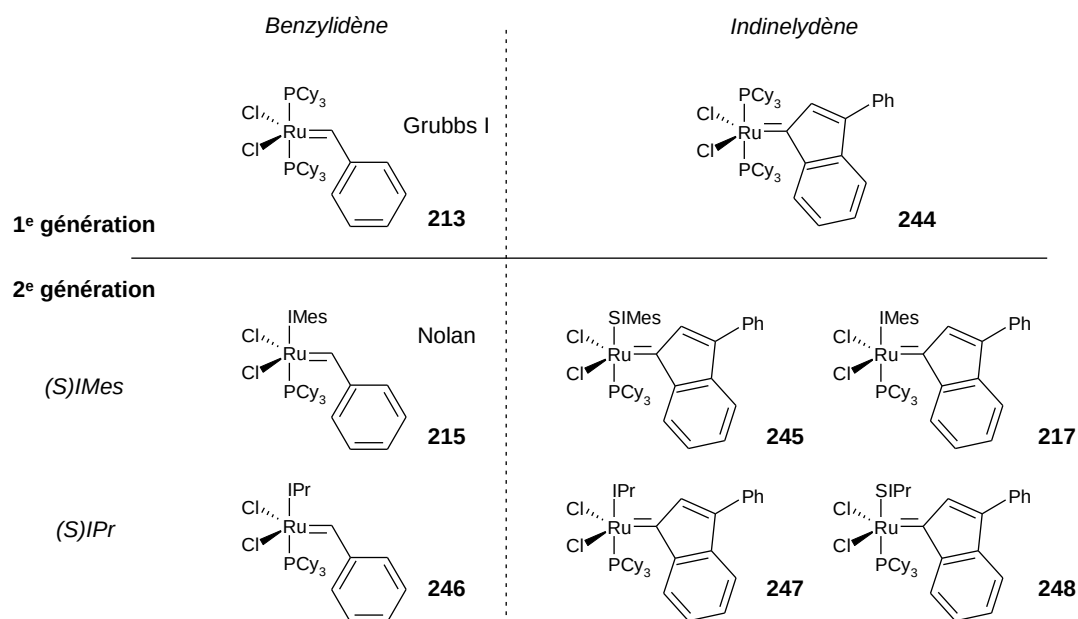


Figure 26.

Pour chaque réaction, un suivi attentif de la conversion et de la dégradation est donc effectué pour déterminer le meilleur compromis et conduire au rendement optimum. Le composé 5-bromo-*N*¹-crotyl **UP79** est reconduit comme substrat test. La métathèse du *bis*(POM) allyle phosphonate est étudiée dans un premier temps. Le temps de réaction optimisé pour chaque réaction est reporté dans le tableau 10 avec le rendement correspondant au mélange d'isomères (*E*) et (*Z*).

L'analyse du tableau 10 nous permet de comparer les activités des catalyseurs et d'en déduire l'influence des ligands NHCs et du groupe aromatique lié au ruthénium sur leur efficacité ainsi que leur température d'activation. La première observation concerne l'inactivité des catalyseurs de première génération (entrées 1 et 2). Aucune réaction n'a en effet été observée avec ces catalyseurs, qu'il soit benzylidène (entrée 1) ou Indénilydène (entrée 2), à t.a. comme à 40 °C. La haute instabilité de ces catalyseurs peut-être ici mise en cause.

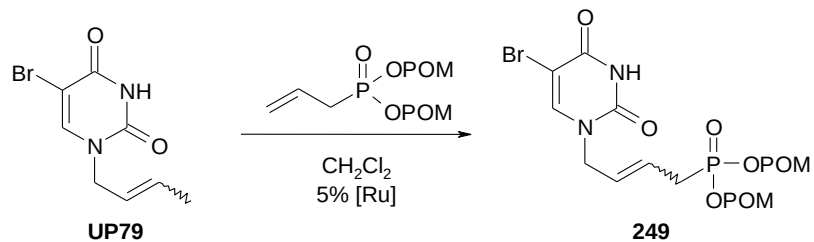
Pour les catalyseurs de seconde génération (entrées 3 à 8), la substitution du groupement NHC semble déterminante quant à la température d'activation du catalyseur. Les catalyseurs portant des NHCs de type (S)IPr (entrées 6, 7, et 8) sont actifs dès 20 °C alors que les (S)IMes (entrées 3, 4 et 5) ne sont actifs qu'à 40 °C. Par contre les catalyseurs (S)IMes à 40 °C (entrées 3, 4 et 5) se révèlent plus performants que les (S)IPr à t.a. (entrées 6, 7 et 8) avec des conversions respectives de l'ordre de 70% et 50%. L'activation thermique avec les (S)IPr induit malheureusement une chute du rendement à 36%, à cause d'une dégradation importante (entrée 8). De même, une température inférieure à 10 °C ne semble pas bénéfique car la conversion de la réaction semble bien plus ralentie que la dégradation.

D'autre part, et contrairement à sa substitution, l'insaturation du groupement NHC ne semble pas avoir d'incidence importante sur la réaction puisque les rendements et les temps de réactions sont similaires (entrées 4 et 5 à 40 °C ; 6, 7 et 8 à t.a.). L'influence du groupement aromatique lié au ruthénium reste néanmoins plus incertaine et liée à la température de réaction. Elle est en effet importante sur la cinétique de réaction pour les catalyseurs (S)IMes à 40 °C (entrées 3 et 4) mais faible sur les (S)IPr à température ambiante (entrées 6 et 7).

De manière générale, l'analyse de ce tableau nous indique que l'utilisation de catalyseurs de type (S)IMes conduit aux meilleurs rendements. Les catalyseurs de type indénilydène sont légèrement plus performants, mais procèdent avec des temps de réaction plus longs que le catalyseur benzylidène. Le

catalyseur IMes benzylidène est donc sélectionné pour conduire les réactions de métathèse à 40°C avec le synthon *bis*(POM) allyle phosphonate.

Tableau 10.

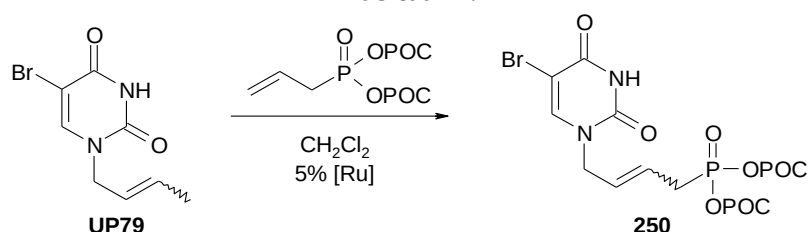


Entrée	Catalyseur	Rdt à 20 °C	Rdt à 40 °C
1		X	X
2		X	X
3		Faible conversion	69%, 0.5h
4		Traces	74%, 4h
5		Traces	71%, 3h
6		50%, 1h	-
7		54%, 1.5h	-
8		47%, 1h	36%, 1h

Cette étude est ensuite réalisée une seconde fois avec le synthon *bis*(POC) allyle phosphonate dont la faible stabilité semble demander des conditions de réaction plus douces (Tableau 11). Seuls les catalyseurs actifs précédemment et donc de secondes générations sont testés. A température ambiante, les catalyseurs (S)IMes conduisent comme précédemment à des conversions très faibles. Mais contrairement au synthon *bis*(POM), l'utilisation de ces catalyseurs à 40 °C conduit uniquement à de la dégradation, quel que soit le temps de réaction. La cinétique de dégradation semble bien plus importante que celle de la réaction à cette température. L'utilisation des catalyseurs (S)IPr à température ambiante conduit néanmoins aux composés souhaités avec des rendements de l'ordre de 45% pour des temps de réaction identiques de 30 minutes. La métathèse avec le catalyseur SIPr indénilydène à 40 °C ne conduit par contre qu'à des produits de dégradation confirmant l'instabilité des groupements POC dans des conditions de métathèse à cette température.

Les trois catalyseurs (S)IPr indénilydène et benzylidène semblent donc être équivalents à température ambiante et le catalyseur SIPr indénilydène est choisi arbitrairement pour la synthèse des composés souhaités.

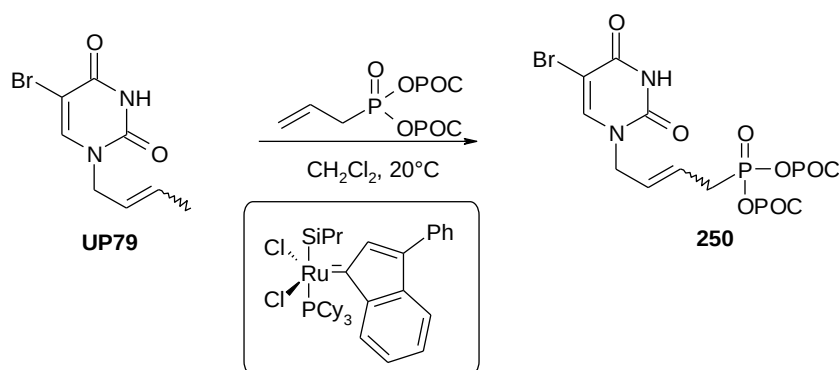
Tableau 11.



Entrée	Catalyseur	Rdt à 20°C	Rdt à 40°C
1		Faible conversion	Dégradation
2		Traces	Dégradation
3		Traces	Dégradation
4		44% (30 min)	-
5		46% (30 min)	-
6		46% (30 min)	Dégradation

Le groupement POC étant particulièrement sensible aux conditions de réaction, une optimisation de la charge catalytique pourrait augmenter le rendement de la réaction en diminuant la dégradation. Cette réaction est alors menée avec de faibles pourcentages molaires de catalyseur (1%, 2% et 3.5%) et les rendements et temps de réaction reportés dans le tableau 12. Les charges catalytiques de 2% et 3.5% ne semblent pas avoir d'influence importante sur la cinétique de la réaction mais bien en diminuer la dégradation. L'utilisation de 1% de catalyseur n'est cependant plus suffisante pour catalyser correctement la réaction puisque le rendement obtenu n'atteint que 33% en 1h. L'utilisation de 2% de catalyseur SIPr indénilydène à 20°C semble donc être optimale pour mener la métathèse avec le synthon *bis*(POC) allyle phosphonate.

Tableau 12.



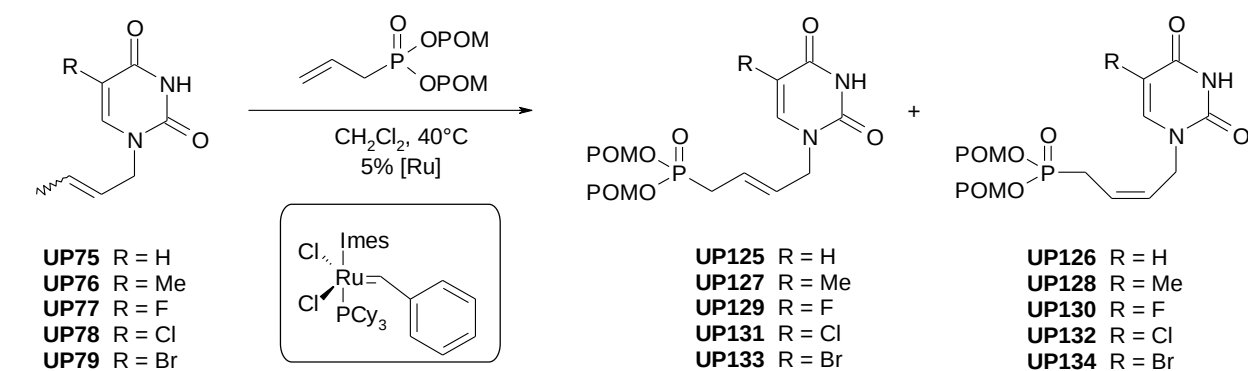
Charge catalytique	Temps de réaction	Rdt
1%	1 h	33%
2%	30 min	56%
3.5%	30 min	54%
5%	30 min	46%

2.2.3 Synthèse des prodrogues

Les conditions de réaction sélectionnées sont ainsi appliquées aux différents substrats 5-substitués-*N*¹-crotylés en optimisant une nouvelle fois le temps de réaction pour chaque substrat. Les composés sont obtenus une nouvelle fois sous forme d'un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) avec un *ratio* de l'ordre de 87/13 et des rendements globaux de 53 à 69% (Tableau 13) pour les composés *bis*(POM) et 46 à 56% pour les *bis*(POC) (Tableau 14).

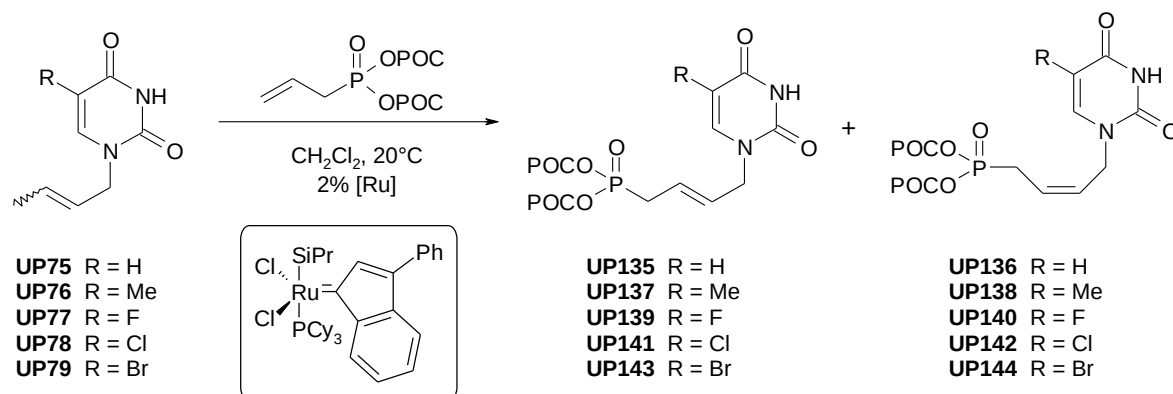
Les composés (*E*) et (*Z*) sont séparés sur gel de silice en deux temps. Une première purification par un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole est nécessaire pour séparer le mélange d'isomères des homodimères du synthon. La seconde avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH permet de séparer les isomères (*E*) et (*Z*).

Tableau 13.



Composés	Temps de réaction	Composé (E)	Composé (Z)	Rdt global	Ratio (E)/(Z)
	1h	49%	7%	56%	87/13
	45min	52%	8%	60%	87/13
	1h	45%	8%	53%	85/15
	30 min	53%	10%	63%	84/16
	30min	61%	8%	69%	89/11

Tableau 14.



Composés	Temps de réaction	Composé (E)	Composé (Z)	Rdt global	Ratio (E)/(Z)
	45 min	39%	7%	46%	84/16
	30 min	40%	7%	47%	85/15
	1 h	46%	6%	52%	88/12
	40 min	45%	8%	53%	85/15
	30 min	49%	7%	56%	87/13

2.2.4 Tests biologiques

Les composés **UP125** à **UP144** ont été testés sur les virus précités au laboratoire du Pr Jan Balzarini.

Les composés à base thymine et 5-bromo uracile révèlent des activités significatives sur les virus à herpès 1 et 2, le VV et le VZV avec des EC₅₀ micro molaires (Tableau 15). Parmi tous les composés, le *bis*(POM) 2'-butényle phosphonate **UP127** possédant une base thymine se révèle la plus active avec des EC₅₀ de 2 µM sur HSV (KOV), 4.1 µM sur HSV-2, 20.5 µM sur VV, 2.9 µM sur VZV TK⁺ (OKA strain) et surtout 0.51 et 0.55 µM sur VZV TK⁻. Cette activité sub-micromolaire sur le VZV TK⁻ se révèle particulièrement intéressante car aucune molécule ne possède à ce jour une activité importante sur ce virus dépourvu de kinase. La prodrogue *bis*(POC) montre des activités et des cytotoxicités similaires confirmant que les groupements biolabiles POM et POC sont quasi-équivalents pour le développement de prodrogues efficaces. L'absence d'activité du stéréoisomère (Z) de ce même composé confirme les résultats observés de l'étude de leur phosphorylation et indique que la série la plus intéressante est effectivement la série butényle de configuration (E).

Le composé *bis*(POM) 2'-butényle phosphonate **UP127** a été synthétisé une nouvelle fois à l'échelle de 500 mg pour réaliser des tests *in vivo*. Une demande de brevet est en cours.

Tableau 15.

Composé	EC ₅₀ μM ^a								Cytotoxicité μM	
	HSV-1		HSV-2	VV	VZV					
	KOS	TK-KOS ACV	G		TK ⁺ YS strain	TK ⁺ OKA strain	TK ⁻ 07/1 strain	TK ⁻ YS/R strain	MCC ^b	CC ₅₀ ^c
Brivudine	0.04	≥ 250	10	1	0.0011	0.0010	>50	>50	>100	208.6
Acyclovir	/	/	/	/	1.5	0.85	16.2	13	>100	384.8
Gancyclovir	0.1	4	0.03	>100	/	/	/	/	/	/
Cidofovir	4	2	1	6		/	/	/	/	/
(E)-But-T bis(POM) UP127	2.0	14.3	4.1	20.5	4.1	2.9	0.55	0.51	>100	38.1
(Z)-But-T bis(POM) UP128	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>100	34.0
(E)-But-T bis(POC) UP137	/	/	/	/	/	1.2	0.68	/	>100	34.0
(E)-But-5- Br bis(POM) UP133	18.1	16.2	14.5	21.7	/	20.6	15.4	/	>100	35.8

^aConcentration requise pour réduire la cytopathogénicité virale à 50%

^bConcentration cytotoxique minimum qui cause une altération morphologique des cellules visible au microscope

^cConcentration cytotoxique requise pour réduire de 50% la croissance des cellules.

2.3 Synthèse de prodrogues bis(POC) phosphonates et d'acides phosphoniques (E)-2'-butényle à base 5-halovinyle et 5-iodo uracile

Nos composés 2'-butényles phosphonates bis(POM) et bis(POC) prodrogues se sont donc révélés actifs sur les virus HSV-1 et 2, le VV, mais surtout sur le VZV TK⁻. Pour augmenter l'efficacité de nos composés, une modification plus importante de la base uracile peut être envisagée. Parmi les différentes modifications existantes, les 5-halovinyles uraciles possèdent un grand potentiel thérapeutique, comme le montre le BVdU **19**, actif sur une large variété de virus et notamment sur le VZV. De plus, en collaboration avec l'équipe du Pr. P. Meyer, la cristallisation de la structure de la *thymidylate kinase* du VV interagissant avec le BVdU-MP a été réalisée (Figure 27).²⁰⁴

La structure de la *thymidylate kinase* du VV semble présenter une poche hydrophobe capable d'accepter des groupements lipophiles de taille importante comme les halogènes ou des phényles. Cette étude permet d'envisager le développement rationnel de composés sélectifs des virus proches du VV.

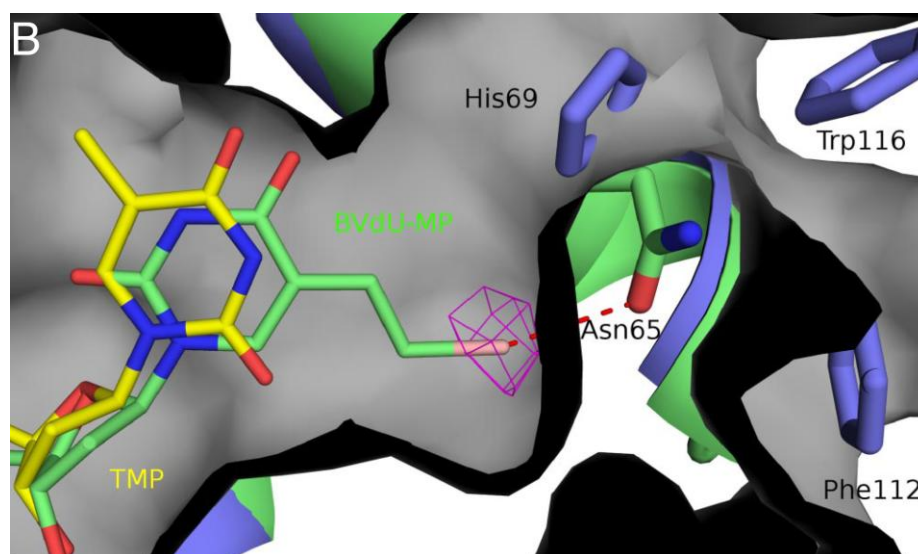


Figure 27.

Nous souhaitons ainsi synthétiser les composés 5-chloro-, 5-bromo-, 5-iodovinyles uraciles 2'-butényles bis(POC) phosphonate **251** (Figure 28). Ces composés devront être également synthétisés sous forme acide phosphonique pour des essais de cristallisation en interaction avec la TMPK du VV par l'équipe du Dr. D. Deville-Bonne.

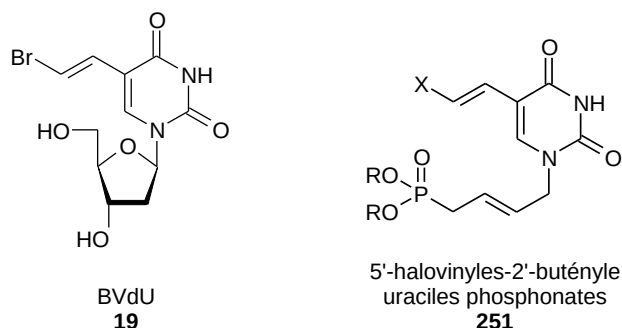


Figure 28.

²⁰⁴ Caillat, C.; Topalis, D.; Agrofoglio, L.A.; Pochet, S.; Balzarini J.; Deville-Bonne, D.; Meyer, P. Crystal structure of poxvirus thymidylate kinase: an unexpected dimerization has implications for antiviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 16900-16905.

2.3.1 Mise au point de la réaction de déprotection

Le problème principal de la synthèse de ces composés semble être la déprotection du groupement phosphonates menant aux acides phosphoniques. En effet, nous pouvons craindre une instabilité des halogènes vinyliques surtout iodés lors de l'utilisation de TMSBr, comme observée en série 5-iodouracile. La déprotection de dibenzyle phosphonate par hydrogénation catalytique étant incompatible par la présence de fonctions alcènes, le développement d'une nouvelle méthode de déprotection s'avère indispensable.

Cette méthode doit donc être compatible avec les halogènes vinyliques et la fonction alcène présente sur nos molécules, mais doit également conduire à des acides phosphoniques purs sans purification. Peu de groupements protecteurs se révèlent ainsi compatibles. Nous avons alors reconsidéré la nature des groupements biolabiles de nos prodrogues comme groupement protecteur. Le groupement POC s'avère particulièrement intéressant puisque les sous produits de sa dégradation sont l'alcool isopropylique, le dioxyde de carbone et le formaldéhyde, tous volatiles. Une neutralisation de cette espèce bi-chargée conduirait alors à l'acide phosphonique (Schéma 63). De plus, cette utilisation aurait le double avantage d'utiliser la prodrogue *bis*(POC), préalablement synthétisée pour les évaluations biologiques.

Nous avons donc effectué des tests de déprotection sur notre synthon *bis*(POC) allyle phosphonate pour mettre au point le procédé conduisant à des produits propres sans purification contraignante. Différentes bases ont été testées dont les hydroxydes, les carbonates et les hydrogénocarbonates de sodium et de potassium à différentes concentrations, toutes en large excès d'au moins cinq équivalents par groupement POC. Une déprotection rapide est alors obtenue avec les hydroxydes et les carbonates, mais pas les hydrogénocarbonates. Des solutions 1M, 0.1M, 0.05M et 0.01M dans l'eau déminéralisée sont aussi efficaces, bien que les solutions diluées rendent le suivi de la réaction difficile par une dilution importante. Un suivi pH a également été réalisé pour déterminer le pH de début de déprotection, par addition goutte à goutte d'une solution de soude 0.05M dans une solution de *bis*(POC) allyle phosphonate dans l'eau. La déprotection est initiée à un pH compris entre 10.5 et 11, indiqué par une stabilisation du pH sur la courbe de dosage.

De manière générale, la réaction est rapide à température ambiante. Un co-solvant aprotique et miscible à l'eau peut être éventuellement additionné comme le THF, bien que cela ne soit pas forcément nécessaire. Les solvants protiques se révèlent par contre incompatibles avec cette méthode. L'utilisation de méthanol conduit à la formation de mono méthyle allyle phosphonate par attaque nucléophile de méthanoate sur le groupement phosphonate.

Une fois la réaction de déprotection complète, la neutralisation du composé phosphonique bi-chargé est réalisée sur résine acide et conduit à une solution aqueuse d'acide phosphonique à pH neutre. A ce stade, une extraction au dichlorométhane peut être éventuellement effectuée pour retirer des traces de composés organiques ou de graisses. L'évaporation de la solution aqueuse conduit alors à l'acide phosphonique pur. Aucune trace des sous produits, du composé de départ ou partiellement déprotégé n'ont pu être observés par RMN ^1H .

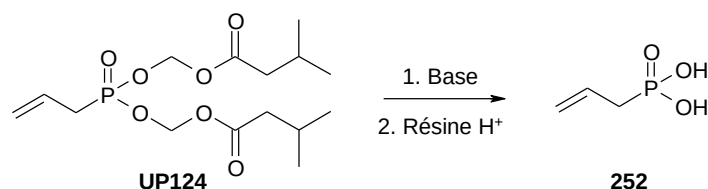


Schéma 63.

Le mécanisme de cette réaction est décrit ci-après (Schéma 64). La dégradation est initiée dans ce cas par saponification chimique basique. La décarboxylation puis la dégradation spontanée avec formation de formaldéhyde conduisent alors à l'espèce mono-chargée. Un deuxième équivalent de soude conduit finalement à l'espèce phosphonique bi-chargée, neutralisée sur résine acide.

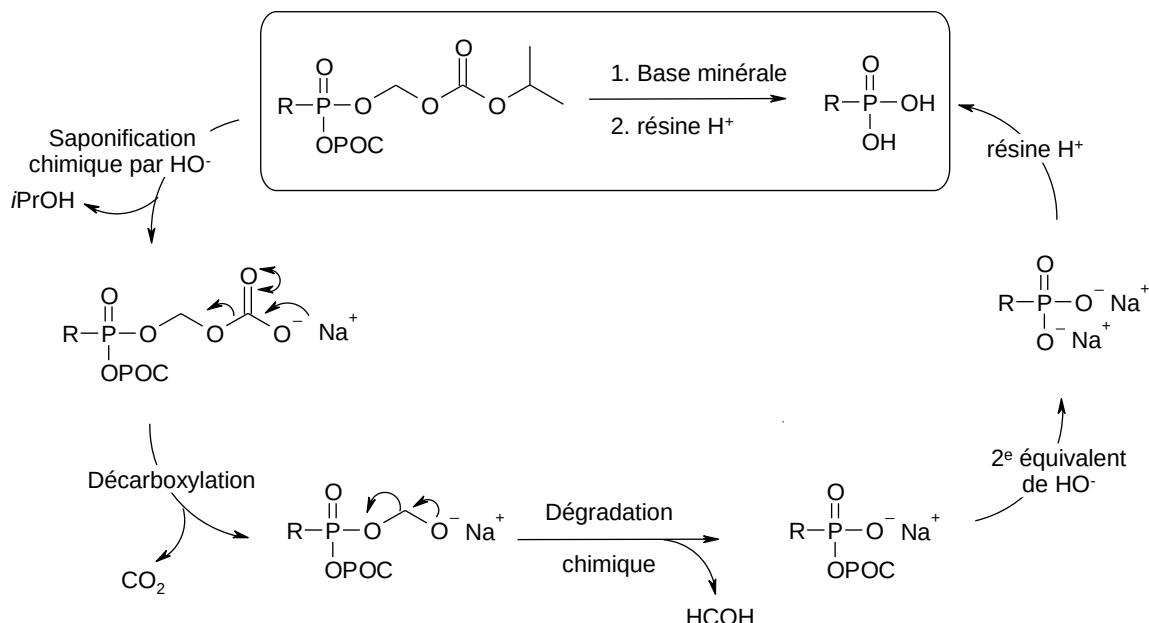


Schéma 64.

2.3.2 Synthèse des 5-halovinyles- N^I -crotyle uraciles

L'objectif est donc dans un premier temps de synthétiser les prodrogues *bis*(POC), pour en déprotéger une partie par la suite. La synthèse semble néanmoins présenter plusieurs interrogations quant à la sélectivité des réactions d'halogénéation et de métathèse, ou la stabilité du groupement POC si celui-ci n'est pas inséré en dernière étape. Considérant la métathèse avec le synthon *bis*(POC) comme dernière étape de la synthèse, les composés 5-halovinyles- N^I -crotyle uraciles doivent être synthétisés.

Ces composés sont obtenus en 4 étapes à partir du composé 5-iodo- N^I -crotyle uracile **UP80** (Schéma 65). La fonction acrylate est introduite par couplage palladé de Heck avec le méthyle acrylate en présence de palladium acétate, de triphényle phosphine et de triéthylamine avec 92% de rendement. L'ester **UP145** obtenu est alors saponifié par une solution de soude 1M, puis précipité en milieu acide pour conduire à l'acide carboxylique **UP146**. Les composés bromo- **UP147** et iodovinyles **UP148** sont alors obtenus par réaction de décarboxylation-halogénéation dans des conditions de type Hunsdiecker par réaction de NBS ou de NIS, de KHCO_3 dans le DMF à température ambiante. L'halogénéation est sélective sur cette position et aucun sous produit d'halogénéation de la double liaison 2'-butényle n'a pu être observé.

De nombreuses conditions ont été tentées pour obtenir le produit chlorovinyle comme avec du NCS et du KHCO_3 dans le DMF ou du NCS et de l'AcOH, dans un mélange dioxane-eau, à température ambiante, à 50 °C ou 90 °C, mais ces réactions n'ont conduit au mieux qu'à de très faibles rendements.

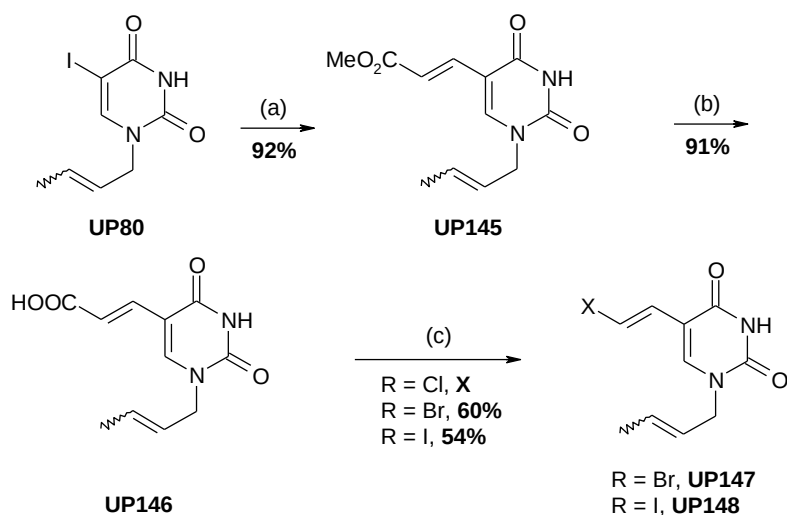


Schéma 65. Conditions et réactifs : (a) PPh_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, acrylate de méthyle, Et_3N , dioxane, 80 °C, 12h. (b) NaOH 1M, t.a., 1h puis HCl 1M. (c) KHCO_3 , NCS, NBS ou NIS, DMF, t.a., 2h ou NCS, dioxane, H_2O (3/7), AcOH , 24h.

2.3.3 Synthèse des composés prodrogues par métathèse croisée sélective

Sur ces composés 5-halovinyles- N^1 -crotyle uraciles est alors envisagé une métathèse croisée avec le bis(POC) allyle phosphonate (Schéma 66). Considérant la nature vinylique du groupement halovinyle, sa conjugaison à l'uracile semi-aromatique, et la désactivation de l'halogène par son effet $-\text{I}$, cette double liaison appauvrie en électrons ne semble pas indiquer une grande réactivité vis-à-vis d'une métathèse croisée par rapport au groupement crotyle. C'est en effet ce que nous observé par une sélectivité quasi-totale de cette réaction pour la fonction crotyle.

Cette réaction nécessite cependant une augmentation de la charge catalytique (en SIPr indénilydene) à 5%, et conduit à l'hétérodimère souhaité bromé **UP149** et iodé **UP150** avec des rendements de l'ordre de 50% après 3h de réaction à température ambiante. La dégradation se trouve être étrangement lente sur ce type de substrat.

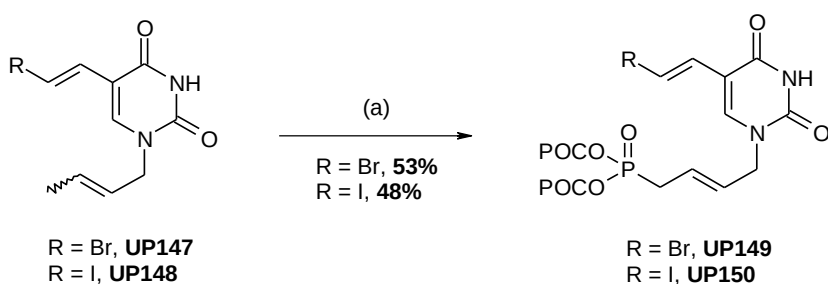


Schéma 66. Conditions et réactifs : (a) bis(POC) allyle phosphonate, 5% $\text{RuCl}_2\text{PCy}_3\text{SIPrIndénilydene}$, CH_2Cl_2 , t.a., 3h.

2.3.4 Déprotection des composés prodrogues par dégradation chimiques des groupements POC

Une partie des composés prodrogues est donc déprotégée selon les conditions préalablement mises au point avec une solution de soude 0.1M dans l'eau déminéralisée (Schéma 67).

L'utilisation de co-solvant facilitant la solubilisation du produit n'est pas nécessaire. Après 4h réaction à température ambiante, la solution est neutralisée par passage sur résine acide DOWEX 50W8. Une extraction au dichlorométhane est réalisée pour enlever d'éventuelles graisses résiduelles, puis la solution est évaporée pour conduire aux acides phosphoniques **UP151** et **UP152** avec des rendements quantitatifs.

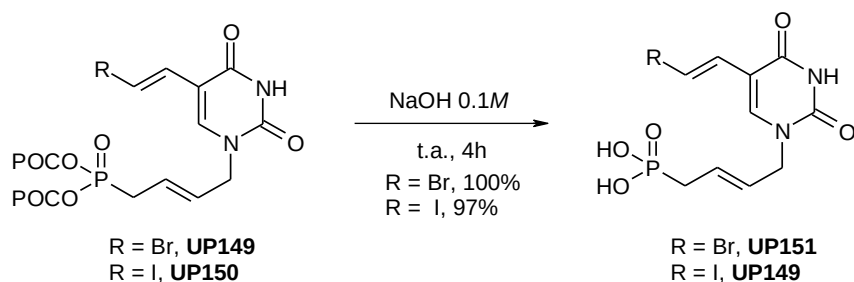


Schéma 67.

2.3.5 Application aux dérivés 5'-iodo uraciles butényles phosphonates

Cette méthode est également appliquée à la synthèse des acides phosphoniques iodés manquants. La métathèse est réalisée le *N*¹-crotyle-5-iodouracile dans les conditions précédemment optimisée, avec 2% de RuCl₂PCy₃SiPrIndénylidene, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 1h (Schéma 68). Les composés (*E*) **UP153** et (*Z*) **UP154** sont ainsi obtenus avec un rendement global de 55%. Leur déprotection par une solution de NaOH 0.1M pendant 4h conduit alors aux composés iodés **UP155** et **UP156** avec des rendements quantitatifs.

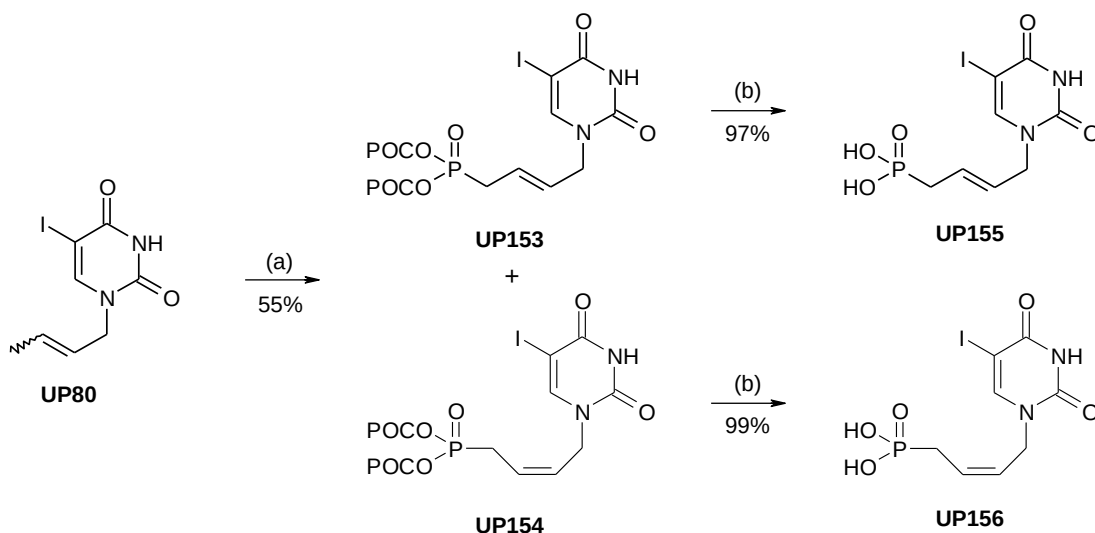


Schéma 68. Conditions et réactifs : (a) bis(POC) allyle phosphonate, 2% de RuCl₂PCy₃SiPrIndénylidene, CH₂Cl₂, t.a., 1h. (b) NaOH 0.1M, t.a., 4h.

2.3.6 Tests biologiques

Les composés prodrogues bromovinyle **UP149** et iodovinyle **UP150** ont donc été testés sur les virus précités au laboratoire du professeur J. Balzarini (Tableau 16). Les activités se révélèrent décevantes puisque nettement inférieures à celle précédemment obtenues avec le composé thymine. La perte totale d'activité pour le composé iodé semble indiquer que l'introduction d'un groupement trop volumineux en position 5 est défavorable à l'activité de la molécule.

Ce constat est identique pour le VV alors que cette modification semblait permettre une augmentation des activités. Cette perte d'activité pourrait être expliquée par la perte de reconnaissance de la polymérase virale, due à une structure trop éloignée de leur substrat naturel (modification de la base et du sucre).

Les tests de phosphorylation par la hTMPK réalisés au laboratoire du Dr. Dominique Deville-Bonne n'ont pas été concluants pour des raisons de précipitation de l'enzyme. La structure de nos composés interagissant avec la TMPK du VV n'a donc pas pu être obtenue.

Tableau 16.

Composé	EC ₅₀ μM ^a								Cytotoxicité μM	
	HSV-1		HSV-2	VV	VZV					
	KOS	TK-KOS ACV	G		TK ⁺ YS strain	TK ⁺ OKA strain	TK ⁻ 07/1 strain	TK ⁻ YS/R strain	MCC ^b	CC ₅₀ ^c
(<i>E</i>)-But-T <i>bis</i> (POM) UP127	2.0	14.3	4.1	20.5	4.1	2.9	0.55	0.51	>100	38.1
(<i>E</i>)-But-5-BrV <i>bis</i> (POC) UP149	17.1	17.1	20.5	>35	??	??	??	??	>100	??
(<i>E</i>)-But-5-IV <i>bis</i> (POC) UP150	>35	>35	>35	>35	>35	>35	>35	>35	>100	64.8

2.4 Synthèse de prodrogues mixtes HDP/POC et HDP/OH phosphonates (*E*)-2'-butényle à base uracile 5-substituée

Nous avons vu précédemment que les chaînes lipophiles de type alkoxyalkyle développées par Hostetler *et al.* possèdent un potentiel thérapeutique particulièrement intéressant et toujours en cours d'évaluation. Afin de compléter notre série d'ANPs prodrogue, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de prodrogues lipophiles de type HDP, toujours en respectant l'objectif d'une insertion par métathèse de la partie phosphonate portant le groupement biolabile.

Les prodrogues HDP sont cependant des phosphonates mono-esters, ce qui pose deux problèmes majeurs dans le cadre d'une réaction de métathèse. Le premier concerne l'acidité du proton phosphonique pouvant empoisonner le catalyseur. La seconde repose sur sa grande polarité qui, bien que compensée en partie par la présence de la chaîne lipophile, va conduire à des purifications délicates voir impossibles sur gel de silice. Le procédé d'utilisation du synthon phosphonométhoxy tosylate HDP développé par l'équipe d'Hostetler implique systématiquement une purification chromatographique sur phase inverse ou sur HPLC. Une alternative intéressante serait d'utiliser un groupement protecteur compatible avec la métathèse et dont la déprotection sélective serait compatible avec la présence d'un alcène et sans production de sous produits non volatiles. Nous nous sommes donc naturellement tournés une nouvelle fois vers le groupement biolabile POC préalablement utilisé comme groupement protecteur de bis-phosphonates (Schéma 69). Son utilité serait double puisqu'en plus de convenir aux critères de déprotection, le groupement POC accompagné de la chaîne HDP formerait une nouvelle prodrogue mixte HDP/POC de phosphonate **254** qui serait évaluée et comparée à la prodrogue HDP/OH **255**. On peut s'attendre à une meilleure stabilité biologique des ces prodrogues car il n'existe pas de *phosphonotriestérase* chez l'Homme.

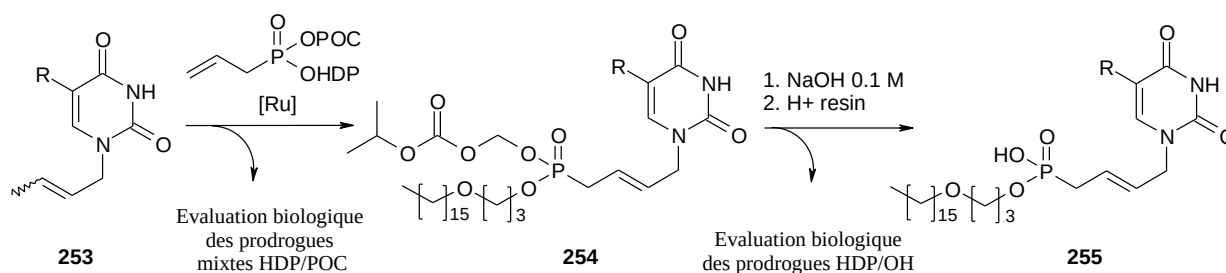


Schéma 69.

2.4.1 Synthèse des synthons mixtes HDP/POC-allyle phosphonate

La première difficulté de cette synthèse repose sur l'obtention du synthon mixte HDP/POC allyle phosphonate. Deux synthèses types de phosphonates mixtes sont couramment utilisées. La première passe par l'activation du phosphonate sous forme *bis*-chlorée puis addition successive de deux nucléophiles avec de faibles rendements.

La seconde passe par l'activation du phosphonate sous sa forme mono-chlorée puis substitution par un nucléophile. Le rendement est bon dans ce cas, mais seul un groupement est introduit. Cette deuxième voie semble néanmoins avantageuse, mais nécessite une seconde activation sélective. Or, nous avons vu précédemment que le synthon *bis*(POC) allyle phosphonate pouvait être obtenu par réaction de POCCl et de NaI sur le diméthyle allyle phosphonate, mais que cette réaction ne pouvait pas être conduite sur le diéthyle allyle phosphonate. Il est donc envisageable de mettre en application cette différence de réactivité pour introduire notre groupement POC sélectivement à la place du groupement méthoxy. Une seconde voie passant par l'activation de l'acide phosphonique sous forme de phosphonate mono chlorée, sa substitution par la chaîne HDPOH puis l'introduction du groupement POC dans des conditions de couplage peptidique peut être envisagée.

L'HDPOH²⁰⁵ **258** est synthétisé par mésylation de l'hexadécanol **256** dans les conditions classiques puis déplacement du mésylate formé par le 1,3-propane diol préalablement déprotoné (Schéma 70). La sélectivité obtenue en produit mono-alkylé s'explique par l'utilisation de 2.5 équivalents de NaH et 5 équivalents de 1,3-propane diol pour 1 équivalent de produit mésylé. Dans un second temps le diméthyle allyle phosphonate **227** est activé dans des conditions classiques avec le chlorure d'oxalyle puis substitué par l'HDPOH. Le groupement POC est alors introduit sélectivement à la place du groupement méthyle par réaction de POCCl, et de NaI dans l'ACN pour conduire au synthon HDP/POC allyle phosphonate **UP158** avec un rendement de 91%.

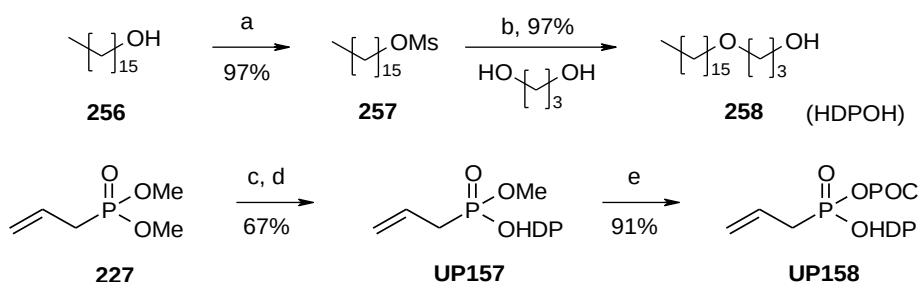


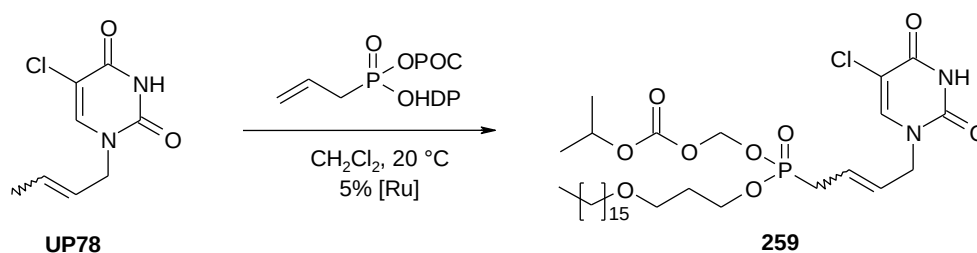
Schéma 70. Conditions et réactifs : (a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 10h. (b) 1,3-propanediol, NaH, DMF, t.a., 6h. (c) Chlorure d'oxalyle, CH₂Cl₂, reflux, 48h. (d) HDPOH, Et₃N, CH₂Cl₂, reflux, 72h. (e) POMCl, NaI, CH₃CN, reflux 72h.

2.4.2 Mise au point des conditions expérimentales de métathèse

La nature du synthon étant différente, les catalyseurs de type IMes et (S)IPr benzylidène et Indenylidene ont été une nouvelle fois testés (Tableau 17). Un essai à reflux du dichlorométhane a rapidement confirmé l'incompatibilité du synthon avec cette température de réaction. Les essais suivants à température ambiante n'ont fait que confirmer ceux obtenus lors de l'étude précédente. Les catalyseurs de type (S)IMes ne semblent pas ou très peu actifs à température ambiante. Les catalyseurs de type (S)IPr sont actifs à cette température et conduisent aux produits souhaités, avec des efficacités catalytiques similaires.

²⁰⁵ Kini, G.D.; Beadle, J.R.; Xie, H.; Aldern, K.A.; Richman, D.D; Hostetler, K.Y. Alkoxy propane prodrugs of foscarnet: effect of alkyl chain length on *in vitro* antiviral activity in cells infected with HIV-1, HSV-1 and HCMV. *Antiviral Res.* **1997**, 36, 43-53.

Tableau 17.

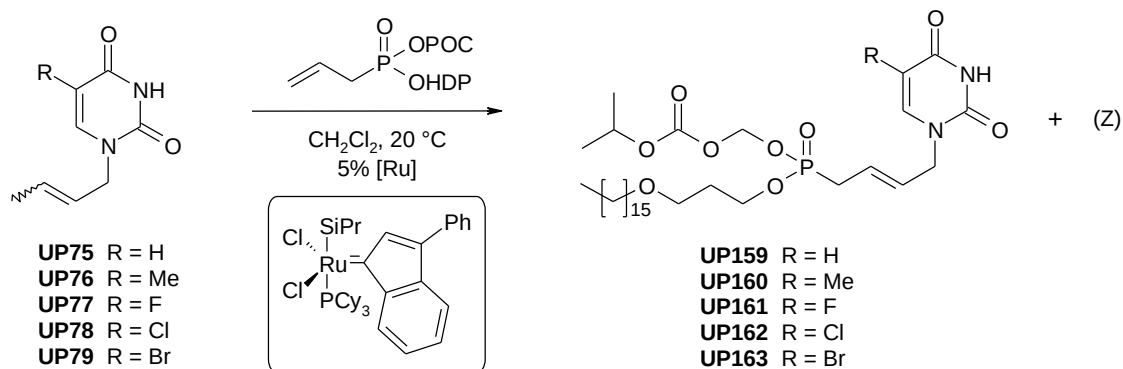


Entrée	Catalyseur	Rdt
1		Faible conversion
2		Traces
3		47%, 35min
4		50%, 45min
5		48%, 35min

Comme précédemment, nous avons sélectionné le catalyseur SiPr indénilydène pour synthétiser nos produits. Néanmoins, une baisse de la charge catalytique n'a cette fois-ci aucun effet bénéfique puisque l'utilisation de 2% de catalyseur conduit à un rendement de 35%.

La réaction est donc menée en présence de 5% de catalyseur à température ambiante, et conduit une nouvelle fois à un mélange d'isomère (*E*) et (*Z*) avec un *ratio* de l'ordre de 88/12 (Tableau 18). Les produits (*Z*) s'étant révélés moins actifs et leur séparation de l'homodimère du synthon étant particulièrement difficile, seuls les produits (*E*) sont isolés.

Tableau 18.



Structure	Temps de réaction	Rdt global	Ratio (E)/(Z)
	1h	41%	86/14
	1h	44%	87/13
	45 min	45%	88/12
	35 min	47%	86/14
	35 min	48%	88/12

Les composés 2'-butényles phosphonate mixte HDP/POC prodrogues de configuration (*E*) **UP159** à **UP163** sont ainsi obtenus avec des rendements compris entre 41% et 48%. Seuls les produits (*E*) ont pu être isolés car les composés (*Z*) possèdent une polarité trop proche de l'homodimère du synthon.

Les groupements POC des composés **UP159** à **UP163** sont alors déprotégés dans les conditions mises au point précédemment (Schéma 71). Les acides phosphoniques **UP164** à **UP168** sont ainsi obtenus avec des rendements quasi quantitatifs, après déprotection par une solution de soude 0,1M pendant 4h à température ambiante, neutralisation de la solution sur résine DOWEX 50W8, lavage au dichlorométhane et évaporation de la phase aqueuse. Cette phase aqueuse présente un aspect laiteux qui doit probablement provenir de la formation de micelles.

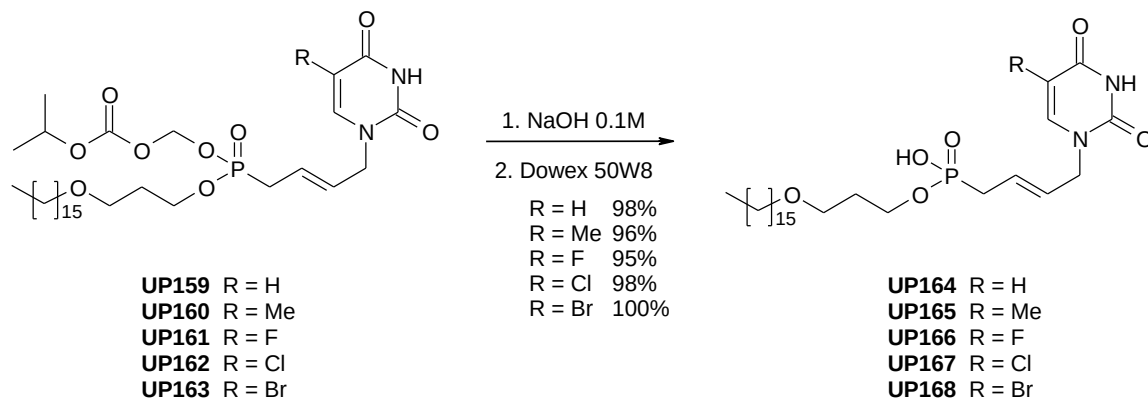


Schéma 71.

2.4.3 Tests biologiques

Les prodrogues HDP/POC et HDP/OH **UP159** à **UP168** ont ainsi été testés sur les virus précités (Tableau 19). Ces prodrogues ne montrent de manière générale pas d'activités significatives sur les virus HSV-1 et 2, VV, et VZV. Les activités sur le VZV sont 10 à 20 fois moins importantes. Les prodrogues de type HDP se révèlent donc moins performantes pour nos composés que les prodrogues de type *bis*(POM).

Il est cependant intéressant de noter que les prodrogues mixtes HDP/POC se révèlent plus cytotoxiques que les *bis*(POC) ou les HDP/OH ce qui peut provenir de l'augmentation de leur temps de demi-vie. Une évaluation de la biodisponibilité et de la toxicité de cette prodrogue mixte doit être approfondie en réalisant des études complémentaires sur des antiviraux approuvés (AZT, cidofovir).

Tableau 19.

Composé	EC ₅₀ μM ^a								Cytotoxicité μM	
	HSV-1		HSV-2	VV	VZV					
	KOS	TK-KOS ACV	G		TK ⁺ YS strain	TK ⁺ OKA strain	TK ⁻ 07/1 strain	TK ⁻ YS/R strain	MCC ^b	CC ₅₀ ^c
(E)-But-T bis(POM) UP127	2.0	14.3	4.1	20.5	4.1	2.9	0.55	0.51	>100	38.1
(E)-But-T HDP/POC UP160	>100	>100	>100	>100	/	14.3	/	11.5	>100	14.9
(E)-But-T HDP/OH UP165	>35	>35	>35	>35	/	36.9	/	14.6	>100	73.0

2.5 Synthèse de prodrogues bis(POM) phosphonates (*E*)-2'-butényles à base purique

Parmi les analogues nucléosidiques approuvés, les bases pyrimidiques sont fortement représentées. De manière générale, le développement de nouveaux analogues nucléosidiques passe systématiquement par un screening des différentes nucléobases naturelles. C'est donc dans cette optique que nous nous sommes intéressés à la synthèse des ANPs 2'-butényles (*E*) prodrogues à bases puriques. Néanmoins, ce changement de nucléobase nécessite le développement d'une stratégie de synthèse alternative linéaire mais visant toujours l'introduction du groupement phosphonate portant les fonctions biolabiles.

Cette voie de synthèse consiste à introduire directement une chaîne latérale porteuse du groupement phosphonate prodrogue sur des bases puriques par des voies classiques de substitution ou par réaction de Mitsunobu, avec des synthons 1-bromo- ou 1-hydroxy-2-butényle bis(POM) phosphonate B (Schéma 72). Ces synthons sont préparés par métathèse croisée entre le bis(POM) allyle phosphonate A et des oléfines allyliques bromées ou hydroxylées. Les deux voies de synthèse envisagées ont été en l'occurrence menées en parallèle.

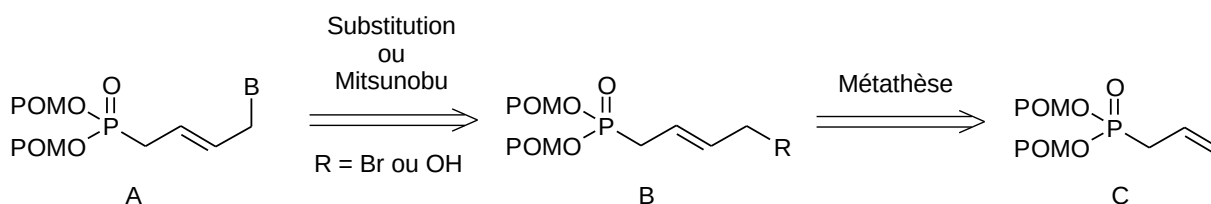


Schéma 72.

2.5.1 Préparation des chaînes latérales bromées et hydroxylées par métathèse

La première métathèse effectuée est réalisée entre le bis(POM) allyle phosphonate et le bromure de crotyle sur 4h avec 5% de catalyseur IMes benzyldène (Tableau 20, entrée 1). Un mélange de composés **260** et **UP170** est obtenu au cours de cette réaction. L'analyse RMN révèle un mélange 1:1 entre les composés **260** et **UP170** et le produit de départ en faible quantité (-5%). Le rendement approximatif calculé en produit **260** est ainsi de 44% sous la forme d'un mélange (80:20) d'isomères (*E*) et (*Z*). Les composés **260** et **UP170** sont cependant difficilement séparables et la séparation partielle obtenue permet uniquement leur caractérisation. Le temps de réaction est alors allongé à 16h pour favoriser au maximum la consommation du produit de départ, et tendre vers un équilibre optimum de conversion (entrée 2). Le rendement approximatif obtenu est quasiment identique, mais le produit de départ ne se retrouve qu'à l'état de traces. De manière générale, il n'y a visiblement aucune discrimination de la réaction de métathèse entre la partie méthylée et la partie bromo méthyle du bromure de crotyle, ce qui semble statistiquement cohérent (Schéma 73). Une augmentation de la quantité de bromure de crotyle n'aurait donc évidemment aucun impact sur la sélectivité de la réaction.

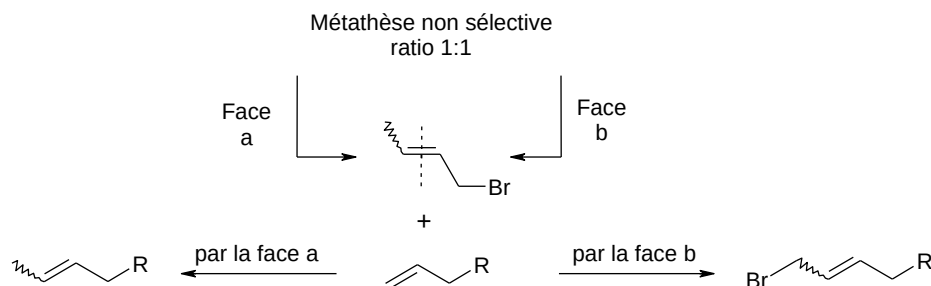


Schéma 73.

Pour éviter la formation de ce sous produit, il est nécessaire de s'affranchir de la partie crotyle de l'alcène. Une métathèse est donc menée avec le bromure d'allyle et le bis(POM) allyle phosphonate, bien que ces deux composés appartiennent chacune aux oléfines de types I selon Grubbs (entrée 3). Le produit **260** est effectivement isolé seul mais avec un rendement trop faible de 10%. Pour obtenir notre composé

pur avec un bon rendement, il nous faut un alcène moins réactif (de classe deux ou trois) et donc non terminal, dont le sous produit soit inexistant ou facilement purifiable. L'utilisation d'un alcène symétrique correspond donc parfaitement à ce critère (Schéma 74). Le 1,4-dibromobutène devrait en effet présenter une réactivité similaire au bromure de crotyle tout en évitant la formation du sous produit qui divise le rendement de la réaction par deux.

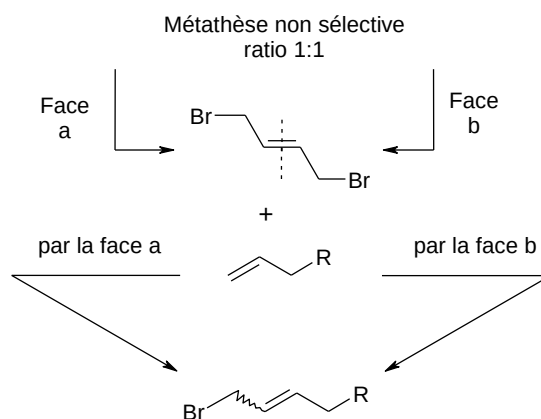
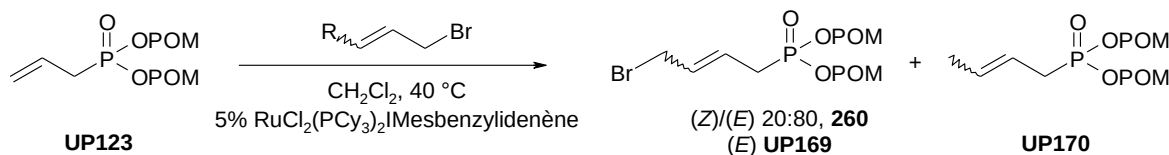


Schéma 74.

Cette réaction est appliquée avec seulement deux équivalents de 1,4-dibromobutène puisque chaque molécule ramène potentiellement deux groupements bromure d'allyle. Le produit **260** est alors obtenu avec un rendement de 71% en 6h mais sous la forme d'un mélange avec le produit de départ en faible quantité (entrée 4). Le composé **260** et le produit de départ étant difficilement séparables, une conversion optimale est importante. Le temps de réaction est ainsi porté à 16h pour obtenir le produit A pur avec 91% de rendement (entrée 5). Le composé de configuration (*E*) **UP169** est alors isolé.

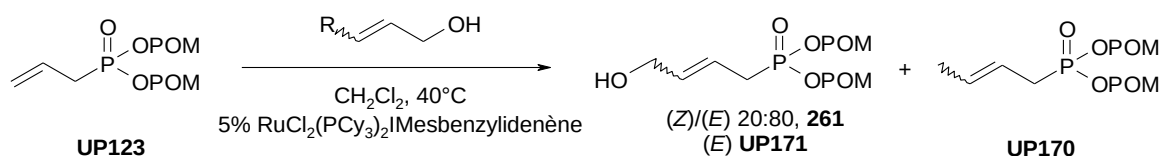
Tableau 20.



Entrée	R	Equiv.	Temps de réaction	Rendement	Produits obtenus		
					Départ	260	UP170
1	Me	4	4h	44%	traces	50%	50%
2	Me	4	16h	48%	/	50%	50%
3	H	4	16h	10%	/	pur	/
4	CH ₂ Br	2	16h	71%	20%	80%	/
5	CH ₂ Br	4	16h	91%	pur	/	/

Cette réaction est par la suite appliquée à la chaîne hydroxylée (Tableau 21). Dans ce cas, les purifications se révèlent moins problématiques puisque la polarité du produit **261** désiré est nettement augmentée par la présence de la fonction hydroxyle. La métathèse entre le synthon *bis*(POM) allyle phosphonate et le crotyle alcool ne mène cependant au produit **261** qu'avec un rendement de 32% (entrée 1). Cette réaction est donc effectuée avec le *cis*-1,4-dihydroxybutène et conduit au produit **261** sous la forme habituelle d'un mélange d'isomère (*E*) et (*Z*) de l'ordre de (80:20) avec un rendement de 93% (entrée 2). La stéréochimie de l'alcène symétrique n'affecte donc pas celle de la liaison formée par la métathèse. Cette réaction est également menée avec un seul équivalent de *cis*-1,4-dihydroxybutène pour déterminer ou non la double participation des alcènes symétriques. Le rendement obtenu de 76% confirme donc cette hypothèse (entrée 3). Une dernière réaction est alors menée avec une charge catalytique de 2.5%, et conduit à un rendement de 85% montrant une faible influence sur la réaction (entrée 4). Le composé (*E*) **UP171** est alors isolé.

Tableau 21.



Entrée	R	Eq.	Charge catalytique	Temps de réaction	Rdt
1	Me	4	5%	16h	32%
2	CH ₂ OH	2	5%	16h	93%
3	CH ₂ OH	1	5%	16h	76%
4	CH ₂ OH	2	2.5%	16h	85%

2.5.2 Introduction des chaînes latérales sur bases puriques

Les chaînes latérales synthétisées doivent maintenant être introduites sur les différentes nucléobases puriques sélectionnées. La stabilité du groupement POM est une nouvelle fois un facteur clé. Les synthèses de bases puriques utilisent majoritairement les bases 6-chloropurine ou 2-amino-6-chloropurine comme précurseur. Leur transformation de manière classique nécessitent alors des conditions acides ou basiques qui peuvent entraîner la dégradation de notre groupement.

La première stratégie mise en œuvre est la substitution nucléophile de la chaîne bromée **UP169** (Schéma 75). Cette réaction est réalisée en deux temps. La nucléobase est dans un premier temps déprotonée dans le DMF, puis le composé bromé est alors additionné à l'anion formé. Le DMF est particulièrement utilisé dans le cas d'alkylation d'hétérocycles azotés, puisqu'il présente une haute constante diélectrique stabilisant l'anion.

La première réaction est effectuée avec le bromure d'allyle **263** comme substrat test et du Cs₂CO₃. L'adénine **262** est déprotonée pendant 30 min à température ambiante puis 1.2 équivalents de bromure d'allyle sont ajoutés à la réaction. La réaction semble rapide mais elle n'est traitée qu'après 16h à

température ambiante, et conduit à un mélange de composés N^7 et N^9 alkylés avec un rendement de 78% dont l'un se trouve en grande majorité.

Cette réaction est alors reconduite avec notre chaîne latérale bromée selon les mêmes conditions. Le mélange de produits d'alkylation N^7 **266** et N^9 **UP173** n'est cependant obtenu qu'avec un rendement de 21%. Le produit majoritaire formé est le diène **UP172** provenant de l'élimination du brome sur la chaîne par déprotonation en α du groupement phosphonate.

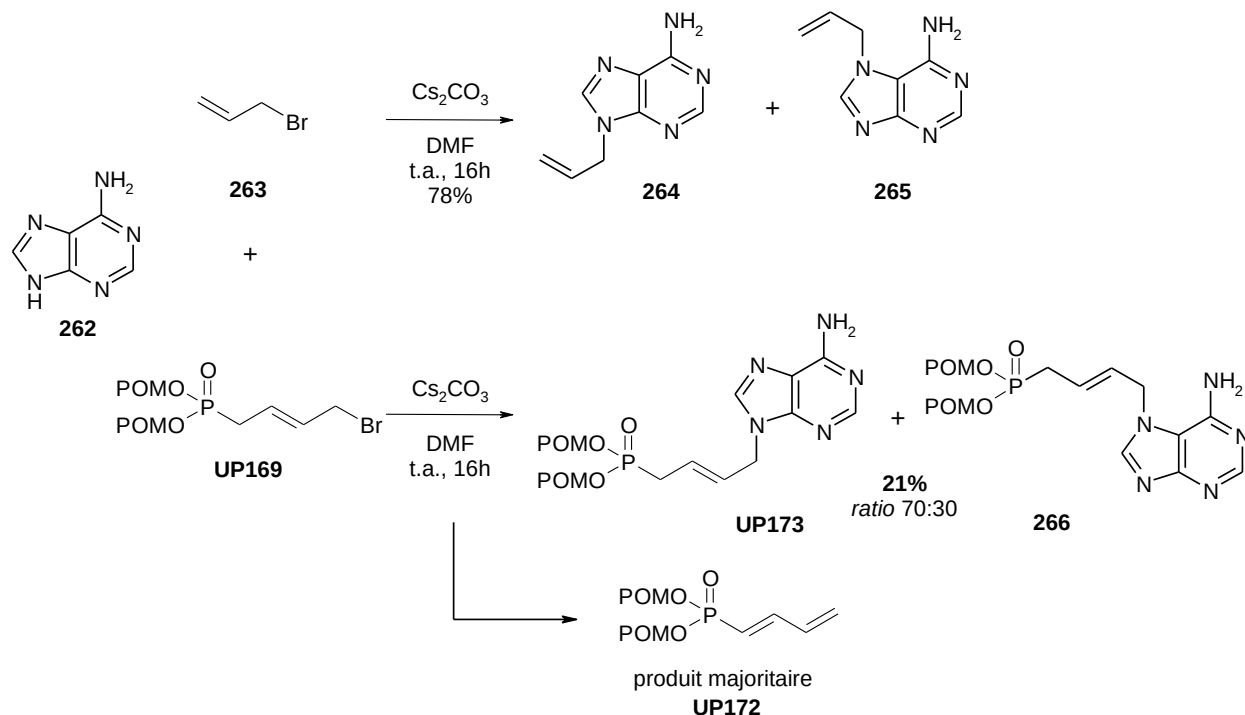


Schéma 75.

Les composés sont alors séparés puis caractérisés. Le *ratio* 70:30 correspond bien au mélange de produits d'alkylation N^7 et N^9 . Ces composés ont été différenciés par couplage proton-carbone longue distance (HMBC) entre les protons $\text{H}^{2'}$ et H^2 , et les carbones C4 et C5 (Figure 29). Les protons H^2 et $\text{H}^{2'}$ du produit d'alkylation N^9 sont tous les deux couplés au même carbone C4. Dans le cas du produit d'alkylation N^7 , ces mêmes protons sont couplés à des carbones différents. Les protons $\text{H}^{2'}$ sont couplés avec le carbone C5, et le proton H^2 avec le carbone C4. Cette réaction n'a pu être améliorée malgré plusieurs changements de base (NaH , Na_2CO_3), de solvant (THF) ou d'ordre d'addition des réactifs (la base déprotonnée additionnée lentement sur le composé bromé). Il est cependant important de noter la stabilité des groupements POM dans ces conditions de réaction.

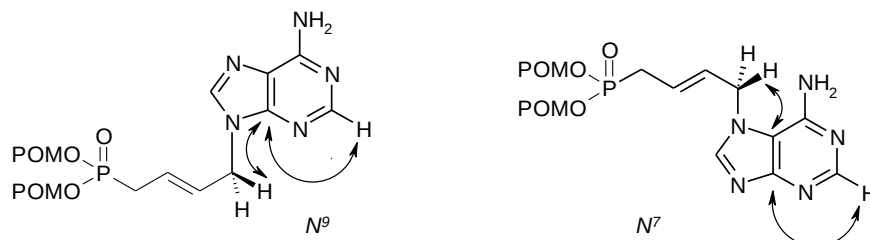
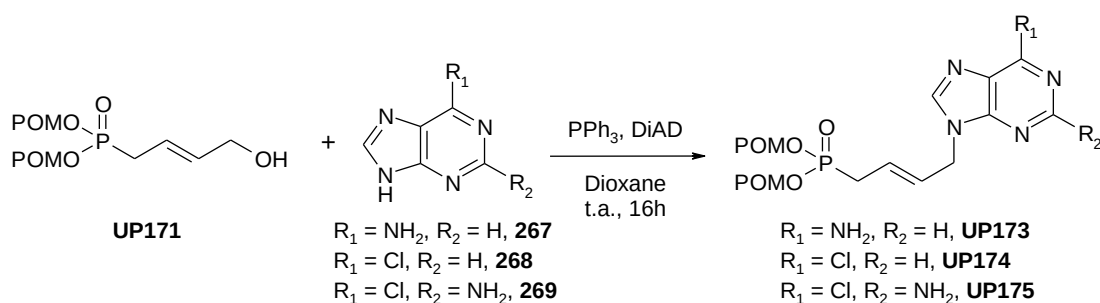


Figure 29.

L'introduction de la chaîne latérale hydroxylée **UP171** par réaction de Mitsunobu a alors été étudiée (Tableau 22). La première réaction est une nouvelle fois conduite avec un substrat test. La réaction est effectuée avec l'alcool allylique dans des conditions de Mitsunobu en présence de DIAD et de triphényle phosphine dans le dioxane. De nombreuses réactions de Mitsunobu sur des nucléobases font

référence au dioxane et au DMF comme solvant de réaction. Le dioxane est choisi dans notre cas pour des raisons pratiques car sa faible température d'ébullition permet une évaporation facile du solvant avant purification. Ces premières réactions tests réalisées sur l'adénine montrent la nécessité d'utiliser au moins deux équivalents de nucléobase pour obtenir une conversion complète en alcool de départ. La réaction semble relativement rapide et quasi-complète au bout de 3h. Ces conditions de réaction sont alors appliquées à notre chaîne hydroxylée. Après 3h de réaction, la conversion semble avancée mais incomplète. La réaction est maintenue à température ambiante pendant 16h sans dégradation apparente. Après évaporation, le résidu est purifié sur gel de silice et conduit au composé d'alkylation N^9 **UP173** avec un rendement de 57% (entrée 1). Le produit d'alkylation N^7 n'est quant à lui pas isolé. Ces conditions de réaction appliquées aux bases 6-chloropurine **268** et 2-amino-6-chloropurine **269** conduisent aux composés **UP174** et **UP175** avec des rendements respectifs de 71% (entrée 2) et 50% (entrée 3). Les produits d'alkylation N^9 sont les composés majoritaires de la réaction et la régiosélectivité de l'addition est systématiquement confirmée par HMBC. Les produits d'alkylation N^7 ne sont que faiblement représentés (10%) et n'ont pas été analysés.

Tableau 22.



Entrée	Base	R ₁	R ₂	Rendement
1	Adénine	NH ₂	H	57%
2	6-chloropurine	Cl	H	71%
3	2-amino 6-chloropurine	Cl	NH ₂	50%

La 6-chloropurine et la 2-amino-6-chloropurines sont précurseurs de l'hypoxantine, la guanine, la 6-cyclopropylaminopurine et la 2-amino-6-cyclopropylaminopurine. Néanmoins, ces bases 6-chlorées peuvent être métabolisées par l'*adénosine déaminase* (ADA) et conduire à des produits actifs. Ces composés seront donc également évalués biologiquement.

2.5.3 Conversion des bases chlorées

Les composés 2'-butényle ANPs possédant une base hypoxantine ou guanine sont obtenus par réaction d'acide acétique dans l'eau à température ambiante pendant 16h sur les nucléobases chlorées (Schéma 76). Les composés **UP176** et **UP177** sont ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 86% et 85%.

Les composés 2'-butényle ANPs possédant une base 6-cyclopropylaminopurine et 2-amino-6-cyclopropylaminopurine sont obtenus par réaction de la cyclopropylamine en large excès dans le dichlorométhane à reflux. Les composés **UP178** et **UP179** sont obtenus avec des rendements respectifs de 82% et 77%.

Aucune dégradation de nos composés n'a été observée dans ces conditions. La transformation de la 2-amino-6-chloropurine en 2,6-diaminopurine n'a pas été effectuée pour des raisons évidentes de dégradation due à l'utilisation d'ammoniac.

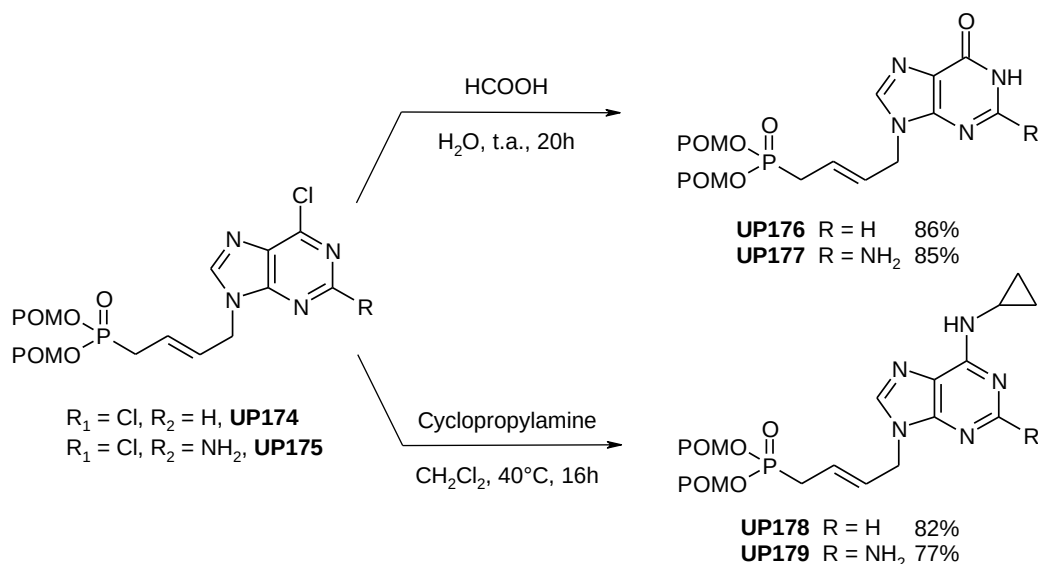


Schéma 76.

2.5.4 Tests biologiques

Les tests biologiques réalisés sur les bases puriques révèlent l'importance du groupement amino en position 2 (Tableau 23). En effet, les composés à bases guanosine, 2-amino-6-cyclopropylamino purine et 2-amino-6-chloro purine présentent des activités significatives. Leurs activités sur les virus HSV-1 et 2 sont du même ordre que le composé thymine **UP127**, mais supérieures pour le VZV TK⁺. Enfin, la cytotoxicité des composés à bases puriques est nettement augmentée avec des CC₅₀ de l'ordre de 5 µM.

Tableau 23.

Composé	EC ₅₀ µM								Cytotoxicité µM	
	HSV-1		HSV-2	VZV				Feline herpès virus		
	KOS	TK- KOS ACV	G	TK ⁺ YS strain	TK ⁺ OKA strain	TK ⁻ 07/1 strain	TK ⁻ YS/R strain		MCC	CC ₅₀
Gancyclovir	0.1	4	0.03	>100	/	/	/	1.6	/	/
(E)-But-T bis(POM) UP127	2.0	14.3	4.1	4.1	2.9	0.55	0.51	>20	>100	38.1
(E)-But-G bis(POM) UP177	3.9	5.8	7.8	1.4	1.7	0.76	2.9	10.7	>100	7.8
(E)-But-2- A-6-CpA purine bis(POM) UP179	16.3	16.3	7.2	0.7	1.4	1.4	1.7	>20	>100	4.7
(E)-But-2- A-6-Cl purine bis(POM) UP175	>20	>20	>20	1.8	0.9	1.22	7.5	>20	>1000	4.4

3 Conclusion et perspectives

Au cours de cette étude 19 acides phosphoniques à base uracile 5-substituée, en série 2'-propényle et 2'-butényle, ainsi que 39 prodrogues 2'-butényles à bases puriques et pyrimidiques ont été synthétisés et évalués pour leur activité antivirale. Parmi tous ces composés, le composé thymine 2'-butényle *bis*(POM) phosphonate présente une activité sub-micromolaire sur le VZV TK⁻. Ce composé est actuellement en évaluation biologique *in vivo*.

Ces composés ont été obtenus par métathèse croisée directement sur une base crotylée ou préalablement pour former la chaîne acyclique. Les prodrogues ont été obtenues par couplage direct d'un synthon phosphonate portant les groupements biolabiles. Ainsi, en plus de son aspect thérapeutique, ce travail a donc été l'objet du développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse directe de composés phosphonates prodrogues, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Nous avons montré dans le cadre de ce travail sur les ANPs que les groupements POM, POC et HDP sont compatibles avec des réactions de métathèse et le groupement POM avec des conditions de Mitsunobu ou de déprotonation/substitution. En parallèle de ces travaux d'autres synthons prodrogues ont été synthétisés et pour la plupart appliqués, comme les méthyles, méthyles triflates, hydroxyméthyles, ou vinyles phosphonates mais ne seront pas présentés dans cette thèse. D'autres synthons sont toujours en cours de développement comme les azotures, alcynes ou carbonyles. Ce brevet a pour objet principal de proposer un large éventail de synthons phosphonate porteurs de groupements biolabiles possédant des fonctions chimiques variées pour la conversion de molécules diverses en composés phosphonates à biodisponibilité améliorée.

Au cours de cette étude, nous avons vu que l'introduction d'un groupement halovinyle sur l'uracile entraînait une perte d'activité de nos composés. La littérature nous montre d'ailleurs que seules les bases naturelles ou légèrement modifiées (substitution d'halogènes pour les DAPy) ont conduit à des composés approuvés. D'autre part, nous avons vu lors de l'étude structure activité des séries phosphonométhoxy que seuls les modifications de chaîne en position 2' sur ce type de composés ont eut un effet positif sur les activités ou le spectre d'action biologique. Le développement de séries 2' substituée pourrait donc se révéler intéressantes par la suite (Schéma 77).

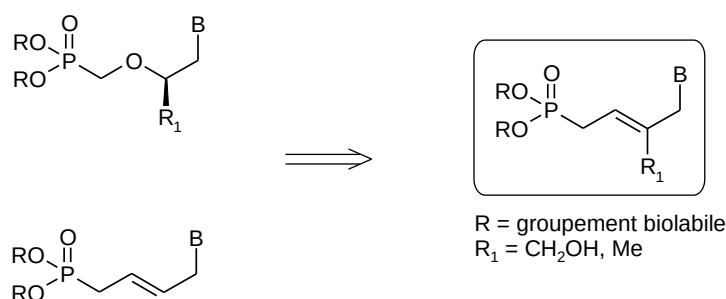
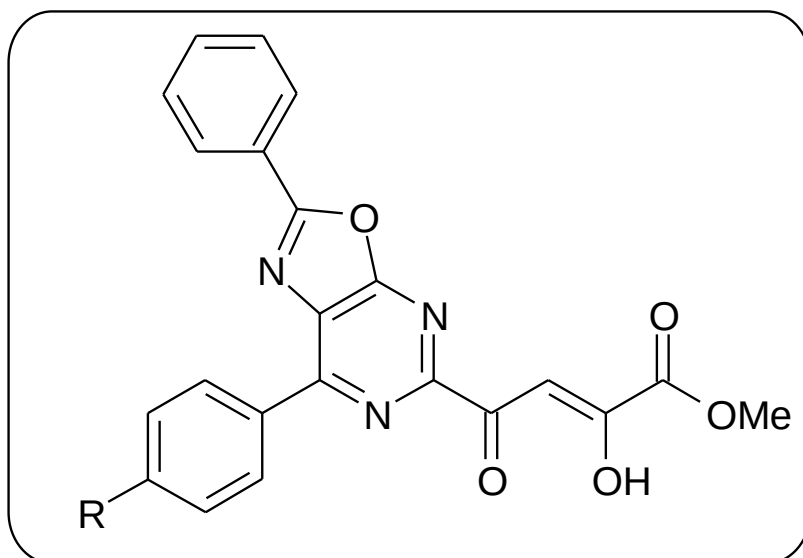


Schéma 77.

CHAPITRE 5

VERS LA SYNTHÈSE D'OXAZOLO[4,5-d]PYRIMIDIQUES β -DICETOACIDES CIBLANT L'INTEGRASE VIRALE DU VIH



1 Introduction

1.1 L'intégrase, une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement du VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est l'agent étiologique du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Ce rétrovirus procède par infection de cellules hôtes pour effectuer la réplication de son matériel génétique. Le cycle réplcatif du virus VIH, est une suite d'étapes critiques dont chacune contribue à la réussite de l'infection. Cette réplication dépend de trois enzymes virales : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase.

Jusqu'à peu, la chimiothérapie du SIDA reposait sur l'inhibition de ces deux premières enzymes. La dernière enzyme, l'intégrase, n'a été découverte que vers la fin des années 1990.²⁰⁶ Cette enzyme catalyse l'insertion d'une copie de l'ADN viral, produite de la transcription inverse de l'ARN viral, dans les chromosomes des cellules infectées. Une fois le génome viral intégré, la cellule infectée réplique les gènes pro-viraux permettant la production de nouveaux virus. Les fonctions catalytiques de l'intégrase sont strictement nécessaires au bon déroulement du processus d'intégration et sont donc une nouvelle cible thérapeutique de choix pour l'inhibition de la réplication du VIH. De plus, l'émergence de souches VIH-1 résistantes aux traitements actuels visant la transcriptase inverse et la protéase, rendent prioritaire le développement de nouveaux antiviraux aux mécanismes d'actions différents. Cette enzyme fait donc l'objet d'une recherche pharmacologique récente et intense.²⁰⁷

L'intégrase est une enzyme constituée de 288 aminoacides qui est codée à l'extrémité 3' du gène *POL* et qui présente trois domaines d'expression indépendants.²⁰⁸ Le domaine central est responsable de l'activité catalytique de la protéine, le domaine *N*-terminal de son oligomérisation, et le domaine *C*-terminal de la fixation sur l'ADN. L'intégrase est générée durant la maturation du virus par le clivage de la poly-protéine *POL* par la protéase du VIH. L'analyse de l'intégration *in vitro* et *in vivo* a révélé que cette réaction se produit en trois étapes (figure 31)

- a) Tout d'abord dans le cytoplasme, l'intégrase se fixe sur une séquence courte située aux deux extrémités de l'ADN viral. Elle catalyse alors une maturation endonucléolytique des extrémités 3'-OH de l'ADN viral, appelée *3'-processing*, qui se traduit par l'élimination d'un dinucléotide à chaque extrémité des régions U3 et U5 (figure 30) de l'ADN viral (figure 31 de a vers b).

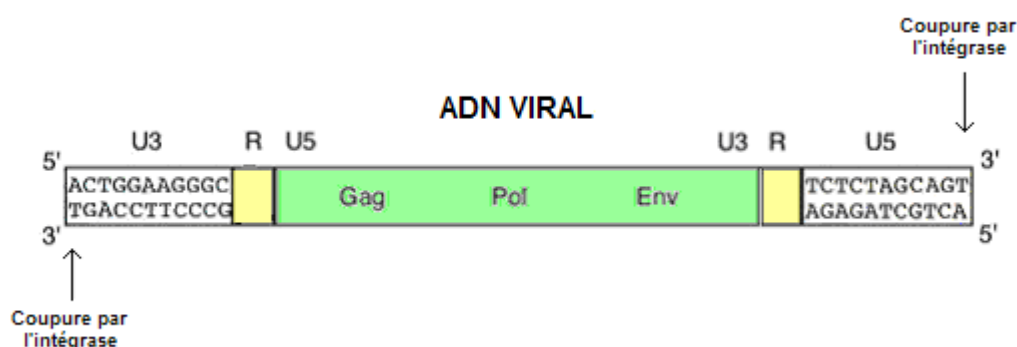


Figure 30.

²⁰⁶ De Clercq, E. New approaches towards anti-HIV chemotherapy. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1297-1313.

²⁰⁷ Pommier, Y.; Johnson, A.A.; Marchand, C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 236-248.

²⁰⁸ (a) Asante-Appiah, E.; Skalka, A. M. HIV-1 integrase: structural organization, conformational changes, and catalysis. *Adv. Virus Res.* **1999**, 52, 351-369. (b) Esposito, D.; Craigie, R. HIV integrase structure and function. *Adv. Virus Res.* **1999**, 52, 319-333. (c) Dyda, F.; Hickman, A.B.; Jenkins, T.M.; Engelman, A.; Craigie, R.; Davies, D.R. Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase: similarity to other polynucleotidyl transferases. *Science* **1994**, 266, 1981-1986.

- b) Puis dans le noyau, l'ADN clivé est intégré de façon covalente au génome de la cellule infectée avec un décalage de 5 paires de bases entre les deux points d'insertion opposés (figure 31 de **c** vers **d**). Cette réaction appelée transfert de brin ou *Strand transfer* utilise essentiellement le même mécanisme chimique que la réaction de clivage de l'ADN viral, mais l'intégrase positionne l'extrémité de l'ADN viral clivé de manière à ce que l'atome d'oxygène 3' accomplisse l'attaque nucléophile sur la liaison phosphodiester de chaque brin de l'ADN hôte accepteur.²⁰⁹
- c) Les enzymes cellulaires réparent alors les écarts de remplissage de la liaison de chaque extrémité 5', assurant la fixation définitive de l'ADN proviral (figure 31, e).²¹⁰

La réaction finale aboutit donc à la présence d'un ADN viral intégré, le provirus, colinéaire de l'ADN de la cellule hôte.

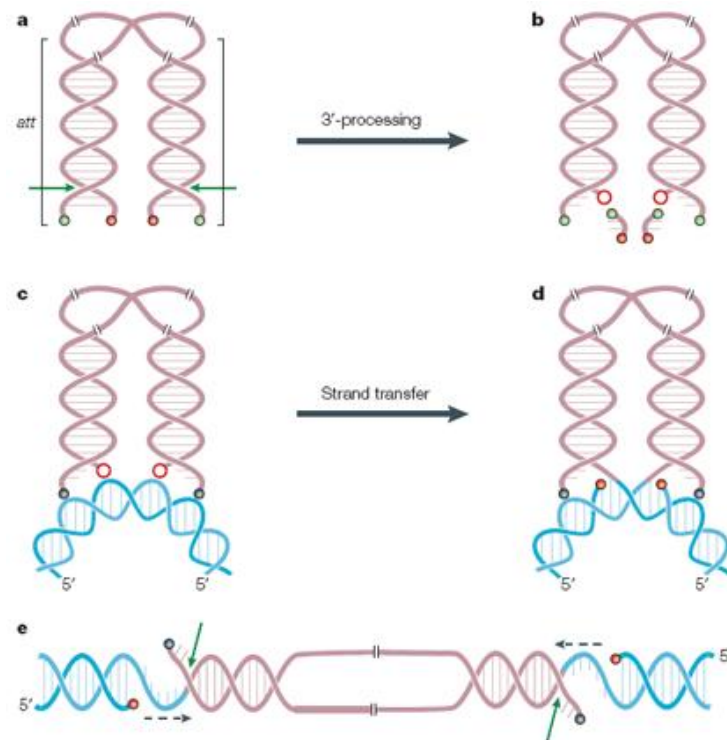


Figure 31.

L'intégrase appartient à la famille des polynucléotidyles transférase et l'intégration de l'ADN virale à celui de la cellule hôte repose sur trois points structuraux essentiels :²¹¹

- a) Une conservation des acides aminés Asp64, Asp116 et Glu156 nécessaires à l'activité.²¹²
- b) La présence d'une séquence spécifique U3 ou U5 de l'ADN viral, requis pour assembler un complexe enzymatique actif stable.²¹³

²⁰⁹ Lewinski, M.K.; Bushman, F.D. Retroviral DNA integration--mechanism and consequences. *Adv. Genet.* **2005**, *55*, 147-181.

²¹⁰ Brin, E.; Yi, J.; Skalka, A.M.; Leis, J. Modeling the late steps in HIV-1 retroviral integrase-catalyzed DNA integration. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 39287-39295.

²¹¹ (a) Shibagaki, Y.; Holmes, M.L.; Appa, R.S.; Chow, S.A. Characterization of feline immunodeficiency virus integrase and analysis of functional domains. *Virology* **1997**, *230*, 1-10.

²¹² (a) Drelich, M.; Wilhelm, R.; Mous, J. Activities and substrate specificity of the evolutionarily conserved central domain of retroviral integrase *Virology* **1992**, *188*, 459-468. (b) Engelman, A.; Craigie, R. Identification of conserved amino acid residues critical for human immunodeficiency virus type 1 integrase function *in vitro*. *J. Virol.* **1992**, *66*, 6361-6369.

²¹³ Ellison, V.; Gerton, J.; Vincent, K.A.; Brown, P.O. An essential interaction between distinct domains of HIV-1 integrase mediates assembly of the active multimer *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 3320-3326.

- c) La présence de cations métalliques divalents cofacteur (Mn^{2+} ou Mg^{2+}) indispensables à l'activité de l'intégrase, formant un complexe de coordination avec les résidus amino acides D64 et 116. L'espèce penta coordonnée transitoire au niveau de l'atome de phosphore est ainsi stabilisée, favorisant la substitution nucléophile.²¹⁴

Deux cibles ont ainsi été définies pour le développement d'inhibiteurs de l'intégrase : la protéine non liée, avant l'étape de 3' *processing* et la formation du complexe avec l'ADN viral, ou le complexe intégrase/ADN viral lui-même, pendant l'étape de transfert de brin. Ces deux types d'inhibition ont été démontrés par l'identification d'inhibiteurs du 3' *Processing* qui bloquent la fixation de l'enzyme libre sur l'ADN viral, et d'inhibiteurs de transfert de brin qui cible directement le complexe intégrase/ADN viral.²¹⁵ Le transfert de brin a lieu majoritairement dans la cellule et semble être l'étape cible privilégiée. La formation du complexe actif a lui vraisemblablement lieu au sein d'une capsid virale peu accessible aux composés.²¹⁶

De nombreuses molécules ont été développées et se sont révélées être de puissants inhibiteurs de l'intégrase *in vitro*. Néanmoins, beaucoup d'entre elles se révèlent inactives sur les modèles cellulaires. Les composés les plus avancés sont le JT-303/GS9137 ou elvitegravir²¹⁷ **270** qui est actuellement en phase clinique III, et le MK-0518 ou raltegravir²¹⁸ **271** qui vient d'être approuvé (Figure 32). Le L-870,810²¹⁹ **273** a lui été abandonné en cours d'études cliniques à cause de sa toxicité sur le foie et le rein. Le GSK364735²²⁰ **272** est le dernier composé développé et se trouve en phase clinique II.

²¹⁴ (a) Ellison, V.; Brown, P.O. A stable complex between integrase and viral DNA ends mediates human immunodeficiency virus integration *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 7316-7320. (b) Vink, C.; Lutzke, R.A.; Plasterk, R.H. Formation of a stable complex between the human immunodeficiency virus integrase protein and viral DNA. *Nucl. Acids Res.* **1994**, *22*, 4103-4110. (c) Hazuda, D.J.; Felock, P.J.; Hastings, J.C.; Pramanik, B.; Wolfe, A.L. Differential divalent cation requirements uncouple the assembly and catalytic reactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase. *J. Virol.* **1997**, *71*, 7005-7011.

²¹⁵ (a) Espeseth, A.S.; Felock, P.; Wolfe, A.; Witmer, M.; Grobler, J.; Anthony, N.; Egbertson, M.; Melamed, J.Y.; Young, S.; Hamill, T.; Cole, J.L.; Hazuda, D.J. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 11244-11249. (b) Deprez, E.; Barbe, S.; Kolaski, M.; Leh, H.; Zouhiri, F.; Auclair, C.; Brochon, J.C.; Le Bret, M.; Mouscadet, J.F. Mechanism of HIV-1 integrase inhibition by styrylquinoline derivatives *in vitro*. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *65*, 85-98.

²¹⁶ Arhel, N.J.; Souquere-Besse, S.; Munier, S.; Souque, P.; Guadagnini, S.; Rutherford, S.; Prevost, M.C.; Allen, T.D.; Charneau, P. HIV-1 DNA flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J.* **2007**, *26*, 3025-3037.

²¹⁷ (a) Sato, M.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Kawakami, H.; Matsuzaki, Y.; Watanabe, W.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Shinkai, H. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1506-1508. (b) Sorbera, L. A.; Serradell, N. GS-9137: anti-HIV agent HIV integrase inhibitor. *Drugs Future* **2006**, *31*, 310-313.

²¹⁸ (a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Paz, O.G.; Hazuda, D.J.; Jones, P.; Kinzel, O.; Laufer, R.; Monteagudo, E.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pace, P.; Pescatore, G.; Scarpelli, R.; Stillmock, K.; Witmer, M.V.; Rowley, M. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843-5855. (b) Markowitz, M.; Nguyen, B.-Y.; Gotuzzo, E.; Mendo, F.; Ratanasuwan, W.; Kovacs, C.; Prada, G.; Morales-Ramirez, J. O.; Crumpacker, C.S.; Isaacs, R.D.; Gilde, L.R.; Wan, H.; Miller, M.D.; Wenning, L.A.; Teppler, H. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-weeks controlled study. *J. Acq. Immun. Def. Synd.* **2007**, *46*, 125-133. (c) Cabrera, C. Raltegravir, an HIV-1 integrase inhibitor for HIV infection. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 885-898.

²¹⁹ Hazuda, D. J.; Anthony, N.J.; Gomez, R.P.; Jolly, S.M.; Wai, J.S.; Zhuang, L.; Fisher, T.E.; Embrey, M.; Guare, J.P., Jr.; Egbertson, M.S.; Vacca, J.P.; Huff, J.R.; Felock, P.J.; Witmer, M.V.; Stillmock, K.A.; Danovich, R.; Grobler, J.; Miller, M.D.; Espeseth, A.S.; Jin, L.; Chen, I.-W.; Lin, J.H.; Kassahun, K.; Ellis, J.D.; Wong, B.K.; Xu, W.; Pearson, P.G.; Schleif, W.A.; Cortese, R.; Emini, E.; Summa, V.; Holloway, M.K.; Young, S.D. A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11233-11238.

²²⁰ (a) Garvey, E.P.; Johns, B.A.; Gartland, M.J.; Foster, S.A.; Miller, W.H.; Ferris, R.G.; Hazen, R.J.; Underwood, M.R.; Boros, E.E.; Thompson, J.B.; Weatherhead, J.G.; Koble, C.S.; Allen, S.H.; Schaller, L.T.; Sherrill, R.G.; Yoshinaga, T.; Kobayashi, M.; Wakasa-Morimoto, C.; Miki, S.; Nakahara, K.; Noshi, T.; Sato, A.; Fujiwara, T. The naphthyridinone GSK364735 is a novel, potent human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitor and antiretroviral. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 901-908. (b) Boros, E.E.; Edwards, C.E.; Foster, S.A.; Fuji, M.; Fujiwara, T.; Garvey, E.P.; Golden, P.L.; Hazen, R.J.; Jeffrey, J.L.; Johns, B.A.; Kawasuji, T.; Kiyama, R.; Koble, C.; Kurose, N.; Miller, W.H.; Mote, A.L.; Murai, H.; Sato, A.; Thompson, J.B.; Woodward, M.C.; Yoshinaga, T. Synthesis and antiviral activity of 7-benzyl-4-hydroxy-1,5-naphthyridin-2(1H)-one HIV integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2754-2761.

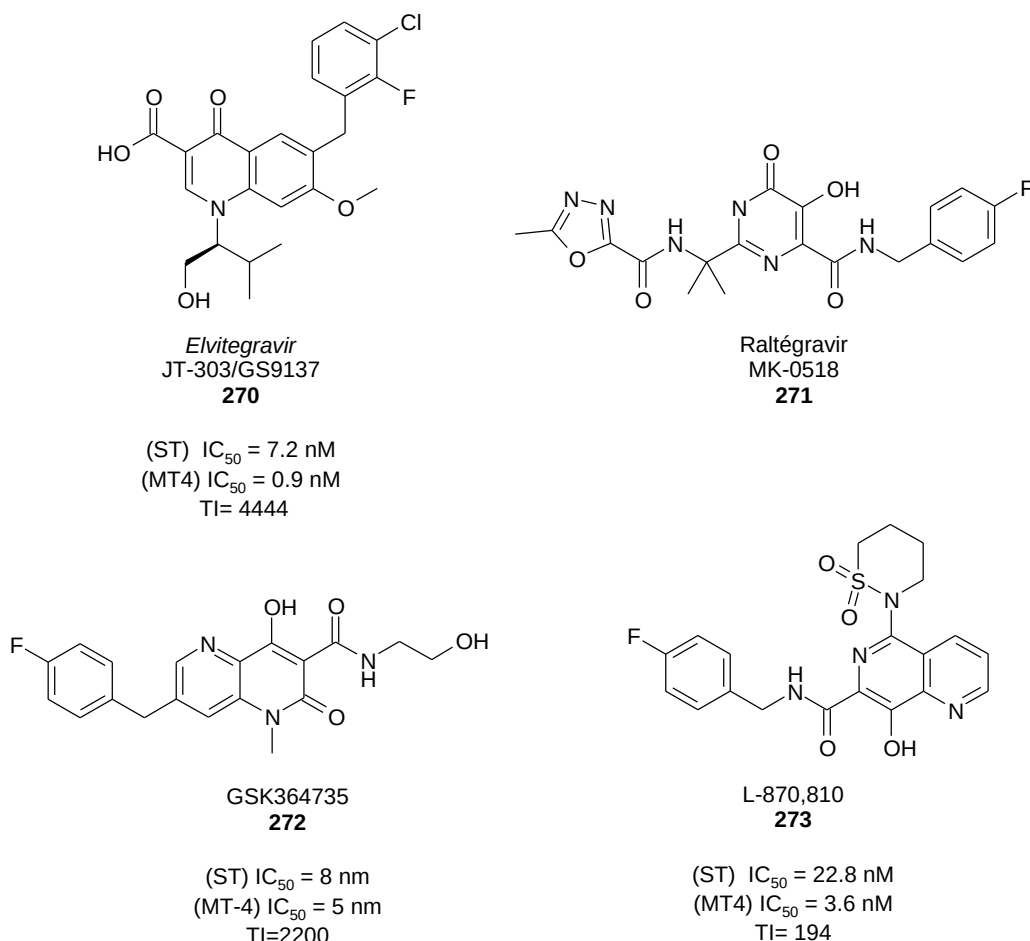


Figure 32.

Ces composés agissent par fixation sur le complexe intégrase/ADN viral à proximité de l'extrémité 3' de l'ADN donneur, bloquant ainsi l'étape de transfert de brins. Ils présentent des IC_{50} de l'ordre du nano molaire mais n'échappent cependant pas aux phénomènes de résistance.²²¹ L'identification de l'origine moléculaire de ces résistances d'une part et la compréhension des interactions entre l'intégrase et ses partenaires cellulaires d'autre part devraient permettre l'identification de nouveaux composés susceptibles de surmonter ces résistances.

1.2 Les β -dicétoacides, une nouvelle génération d'inhibiteurs de l'intégrase

Parmi les différents composés synthétisés à ce jour, les β -dicétoacides représentent la famille la plus prometteuse d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH (Schéma 33).²²² L'un des premiers composés montrant une activité inhibitrice de l'intégrase du VIH est le L-708,906.2 **274**.^{215a, 223} Ce composé est un inhibiteur sélectif de l'étape de transfert de brin avec un IC_{50} de 0.1 μ M. D'autres analogues différemment

²²¹ (a) Sichtig, N.; Sierra, S.; Kaiser, R.; Däumer, M.; Reuter, S.; Schuster, E.; Altmann, A.; Fatkenheuer, G.; Dittmer, U.; Pfister, H.; Esser, S. Evolution of raltegravir resistance during therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* **2009**, 64, 25-32. (b) Goethals, O.; Clayton, R.; Van Ginderen, M.; Vereycken, I.; Wagemans, E.; Geluykens, P.; Dockx, K.; Strijbos, R.; Smits, V.; Vos, A.; Meersseman, G.; Jochmans, D.; Vermeire, K.; Schols, D.; Hallenberger, S.; Hertogs, K. Resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase selected with elvitegravir confer reduced susceptibility to a wide range of integrase inhibitors. *J. Virol.* **2008**, 82, 10366-10374.

²²² (a) Grobler, J. A.; Stillmock, K.; Hu, B.; Witmer, M.; Felock, P.; Espeseth, A. S.; Wolfe, A.; Egbertson, M.; Bourgeois, M.; Melamed, J.; Wai, J. S.; Young, S.; Vacca, J.; Hazuda, D. J. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 6661-6666. (b) Nair, V.; Chi G. HIV integrase inhibitors as therapeutic agent in AIDS. *Rev. Med. Virol.* **2007**, 17, 277-295.

²²³ Hazuda, D. J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A.; Stillmock, K.; Grobler, J. A.; Espeseth, A.; Gabryelski, L.; Schleif, W.; Blau, C.; Miller, M. D. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* **2000**, 287, 646-650.

substitués présentent également des activités similaires comme le L731,988 **275**.²²⁴ L'une des molécules les plus actives est le S-1360²²⁵ **276** dont le développement a été abandonné au cours de la phase II à cause d'une métabolisation-élimination trop importante due à la réduction du groupement énolique puis glucuronidation. Nair *et al.*²²⁶ ont récemment synthétisé un analogue isostérique du L-708,906 **277** où la fonction acide carboxylique est remplacée par un acide phosphonique. Cet isostère, plus polaire et donc moins biodisponible, se révèle moins actif et plus toxique que le L-708,906. Enfin, d'autres molécules à fortes activités ont été développées récemment comme les composés **278**, **279** et **280**.

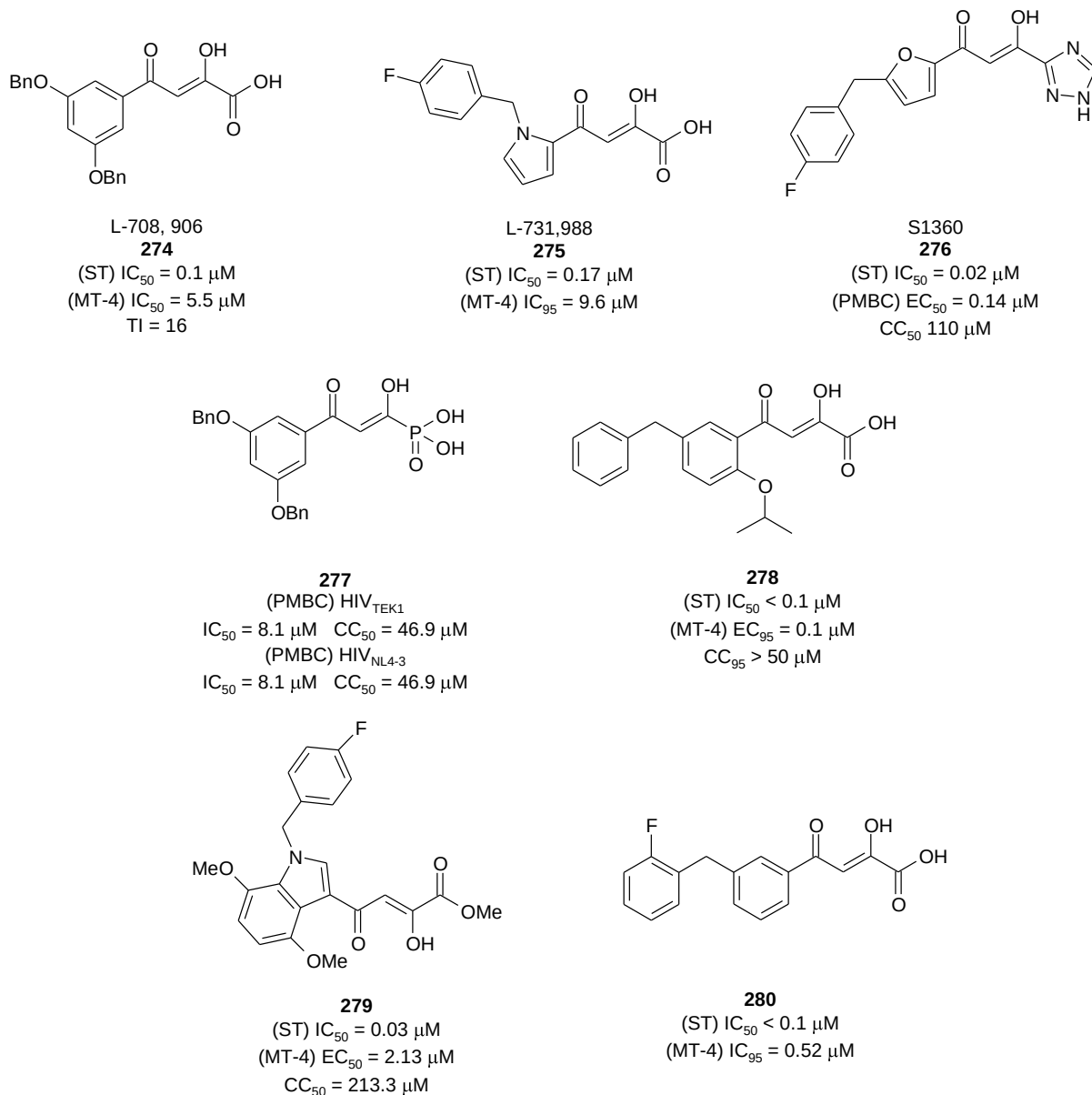


Figure 33. Exemples de composés β -dicétoacides

²²⁴ Wai, J.S.; Egbertson, M.S.; Payne, L.S.; Fisher, T.E.; Embrey, M.W.; Tran, L.O.; Melamed, J.Y.; Langford, H.M.; Guare, J.P. Jr.; Zhuang, L.; Grey, V.E.; Vacca, J.P.; Holloway, M.K.; Naylor-Olsen, A.M.; Hazuda, D.J.; Felock, P.J.; Wolfe, A.L.; Stillmock, K.A.; Schleif, W.A.; Gabryelski, L.J.; Young, S.D. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4923-4926.

²²⁵ Billich, A. S-1360 (Shionogi-GlaxoSmithKline). *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 4, 206-209.

²²⁶ Chi, G.; Nair, V.; Semenova, E.; Pommier, Y. A novel diketo phosphonic acid that exhibits specific, strand-transfer inhibition of HIV integrase and anti-HIV activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1266-1269.

Nair *et al.*²²⁷ ont introduit en 2006 des β -dicétoacides supportés sur une charpente de nucléobase, qui agissent à la fois sur l'étape 3'-processing et transfert de brin.

Le composé **281** dont la base uracile porte deux groupements benzyles en positions N^1 et N^3 , et le groupement β -dicétoacides en C^5 semble le plus prometteur de cette série. Cette molécule agit sur les deux étapes catalytiques de l'enzyme par le même mécanisme d'interactions avec le domaine catalytique (Asp64, Asp116, Glu152) et chélation avec un métal cofacteur. En comparaison avec le **L-708,906** dont l'inhibition du 3' Processing est nulle ((3'P) $IC_{50} > 1000 \mu M$),²²⁸ l'uracile a une importante contribution sur les deux étapes catalytiques. Il apparaît qu'un ion Mg^{2+} serait impliqué dans l'étape 3'-Processing et deux dans l'étape ST dans le noyau. Il en résulte donc que l'inhibiteur rentrerait en compétition avec l'ADN viral par la coordination des ions métalliques présents dans le site catalytique de l'enzyme (figure 34).²²⁹ Ce complexe inhibiteur/intégrase serait également stabilisé par liaison hydrogène entre Asp64 et l'hydroxyl-énol de l'inhibiteur.

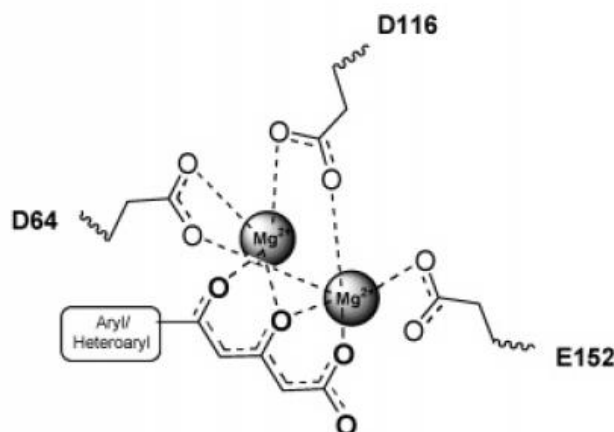


Figure 34. Mécanisme proposé de chélation des β -dicétoacides avec le site actif de l'intégrase.²²⁹

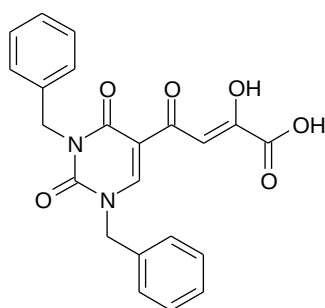
Des analogues du composé **281** possédant des fonctions bioisostères du β -dicétoacide ont été synthétisés comme l'acide phosphonique **282** ou le triazole **283** (Figure 35). Ces composés ont une nouvelle fois montré de moins bonnes activités que le composé β -dicétoacide, tout comme la série purique avec le composé **284**. D'autres composés hybrides comme le composé **285** développé par Vince *et al.*²³⁰ présentent une double activité contre l'intégrase et la transcriptase inverse.

²²⁷ Nair, V.; Chi, G.; Ptak, R.; Neamati, N. HIV integrase inhibitors with nucleobase scaffolds: discovery of a highly potent anti-HIV Agent. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 445-447.

²²⁸ Pais, G.C.G.; Zhang, X.; Marchand, C.; Neamati, N.; Cowansage, K.; Svarovskaia, E.S.; Pathak, V.K.; Tang, Y.; Nicklaus, M.; Pommier, Y.; Burke, T.R., Jr. Structure activity of 3-aryl-1,3-diketoccontaining compounds as HIV-1 integrase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184-3194.

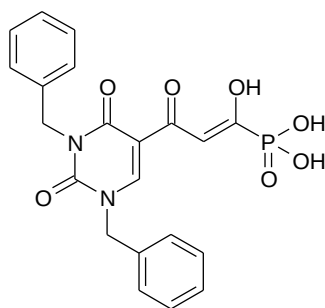
²²⁹ Sechi, M.; Bacchi, A.; Carcelli, M.; Compari, C.; Duce, E.; Fisticaro, E.; Rogolino, D.; Gates, P.; Derudas, M.; Al-Mawsawi, L.Q.; Neamati, N. From ligand to complexes: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by β -diketo acid metal complexes. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4248-4260.

²³⁰ Wang, Z.; Bennett, E.M.; Wilson, D.J.; Salomon, C.; Vince, R. Rationally designed dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3416-3419.



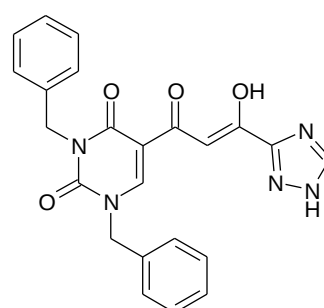
281

(3'P) $IC_{50} = 3.7 \mu M$ (Mn^{2+})
 (ST) $IC_{50} = 0.2 \mu M$ (Mn^{2+})
 (PBMC) HIV_{TEK1}
 $IC_{50} = 50$ nM, TI > 4000
 (PBMC) HIV_{NL4-3}
 $IC_{50} < 20$ nM, TI > 10000



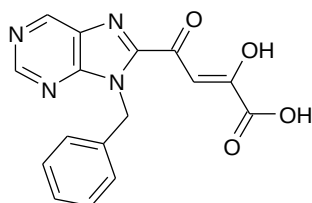
282

(3'P) $IC_{50} > 333 \mu M$ (Mg^{2+})
 (ST) $IC_{50} = 20.2 \mu M$ (Mg^{2+})
 (PBMC) HIV_{TEK1}
 $IC_{50} = 4.0 \mu M$, TI > 50
 (PBMC) HIV_{NL4-3}
 $IC_{50} = 3.24 \mu M$, TI > 61.7



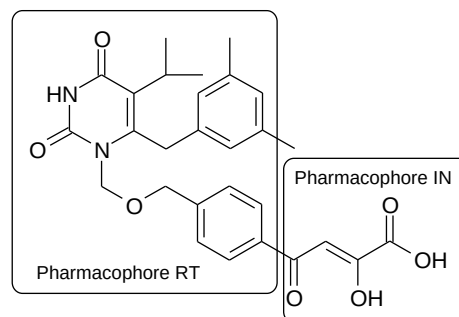
283

(3'P) $IC_{50} = 17 \mu M$ (Mn^{2+})
 (ST) $IC_{50} = 3 \mu M$ (Mn^{2+})
 (PBMC) HIV_{TEK1}
 $IC_{50} = 2.5 \mu M$, TI = 31.8
 (PBMC) HIV_{NL4-3}
 $IC_{50} = 2.2 \mu M$, TI = 36.1



284

(3'P) $IC_{50} = 100 \mu M$ (Mn^{2+})
 (ST) $IC_{50} = 10 \mu M$ (Mn^{2+})
 (PBMC) HIV_{TEK1}
 $IC_{50} = 5.26 \mu M$, TI = 18.6
 (PBMC) HIV_{NL4-3}
 $IC_{50} = 7.64 \mu M$, TI = 12.8



285

(RT) $IC_{50} = 9.2$ nM
 (IN) $IC_{50} = 7.7 \mu M$
 (HIV) $EC_{50} = 17$ nM, TI > 600

Figure 35.

Ainsi, des progrès remarquables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension du mécanisme de l'intégration de l'ADN viral à celui de la cellule infectée. Plusieurs familles d'inhibiteurs ont été identifiées mais les inhibiteurs de transfert de brin semblent les plus prometteurs. Néanmoins, l'identification récente de plusieurs cofacteurs de l'intégrase permettent d'avoir à présent une vue plus précise sur le pré-requis nécessaire pour la conception de nouveaux composés plus actifs, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de recherche. Le développement de composés β -dicétoacides visant l'inhibition de l'intégrase du VIH semble donc particulièrement prometteur.

2 Notre travail

Dans ce cadre, nous nous sommes proposés de développer une série de composés ciblant l'intégrase du VIH sur des charpentes nucléobases modifiées. A partir des données structurales issues de la littérature présentée en introduction, les molécules visant l'inhibition de l'intégrase doivent présenter trois parties nécessaires à son activité :

- Un groupement β -dicétoacide (ou bioisostère) chélateur de métal
- Un groupement aromatique fonctionnalisable
- Une charpente aromatique (une nucléobase modifiée dans notre cas) entre les deux précédentes fonctions.

La molécule **286** possède ainsi la structure minimale requise (Figure 36).

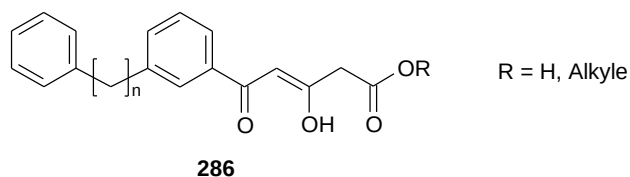


Figure 36.

Des travaux préliminaires réalisés au laboratoire par Amblard *et al.*²³¹ ont mis en avant le potentiel thérapeutique de la charpente oxazolopyrimidique, dont l'analogue D présente une activité anti-VIH significative ($EC_{50} = 0.9 \mu M$ et $CC_{50} > 10 \mu M$), (Schéma 78). Ces composés D ont été synthétisés selon une méthodologie développée au laboratoire, à partir de la 2-chloro-6-oxazolo[4-5-d]pyrimidine C, fonctionnalisée en position 2 par couplage palladé et en position 6 par addition d'organolithiens. Le composé 2-chloro-6-oxazolo[4-5-d]pyrimidine est préalablement synthétisé en deux temps par cyclisation/halogénéation du composé B obtenu après condensation d'un chlorure d'acide sur le 5-aminouracile A. La voie de synthèse des nos composés E suit ainsi cette stratégie.

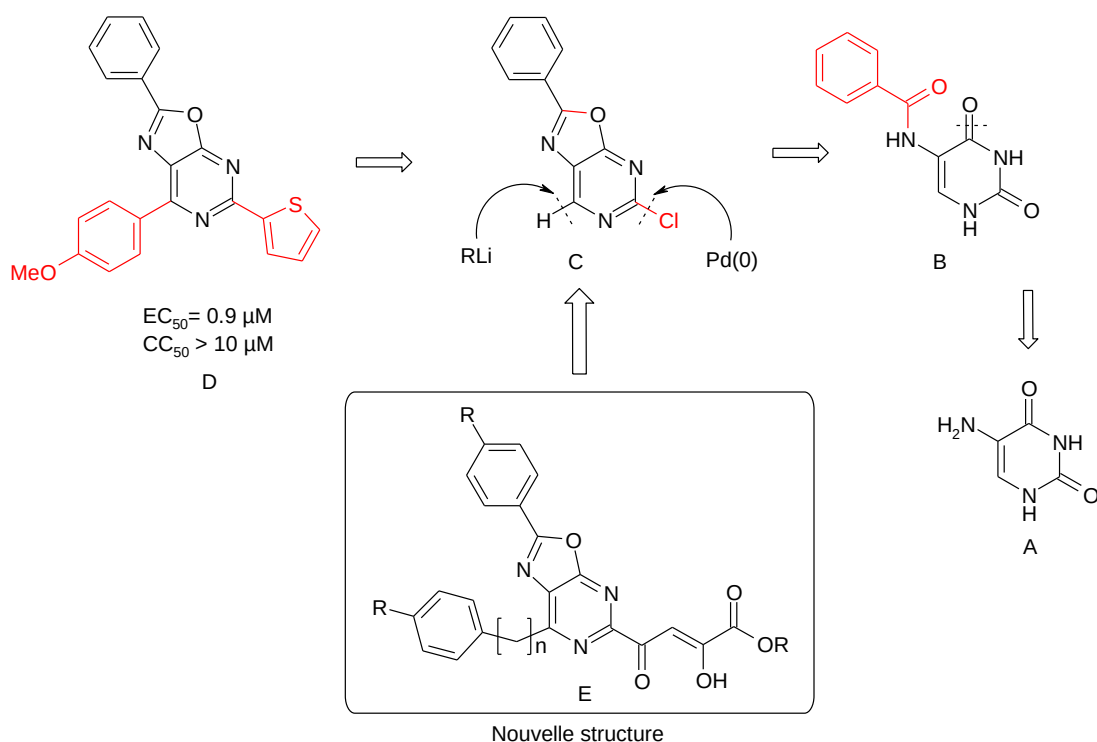


Schéma 78.

²³¹ Données non publiées

Nous avons donc envisagé de développer une série de composés analogues, fonctionnalisés en position 6 par des groupements aromatiques phényles ou benzyles, et par le groupement β -dicétoacide en position 2. La voie de synthèse suivra la méthodologie du laboratoire basée sur des couplages pallado-catalysés en position 2 et la substitution aromatique d'hydrogène en position 6.

2.1 Synthèse du noyau oxazolopyrimidique

Nous envisageons dans un premier temps de développer une première série de composés sur charpente 8-phényle-oxazo[4,5-d]pyrimidine. Néanmoins, l'apport de diversité structurale en position 8 par l'insertion d'autres groupements aromatiques est envisagé pour la suite du projet. Le produit de condensation du chlorure d'acide sur l'azote primaire peut être obtenu selon une procédure décrite en 1899,²³² par addition d'un chlorure d'acide dans une suspension de 5-aminouracile et de soude à 0 °C (Schéma 79). Dans ces conditions, les composés **UP180**, **UP181** et **288** sont obtenus avec des rendements quantitatifs. Ces composés sont alors engagés dans une réaction de cyclisation/halogénation à reflux de l'oxychlorure de phosphore, suivant les conditions d'Elion *et al.*²³³ Cette réaction conduit aux composés **UP182** et **UP183** avec des rendements respectifs de 49% et 46%. Pour le composé **288**, la réaction ne conduit dans ces conditions qu'à un mélange complexe de produits de dégradation.

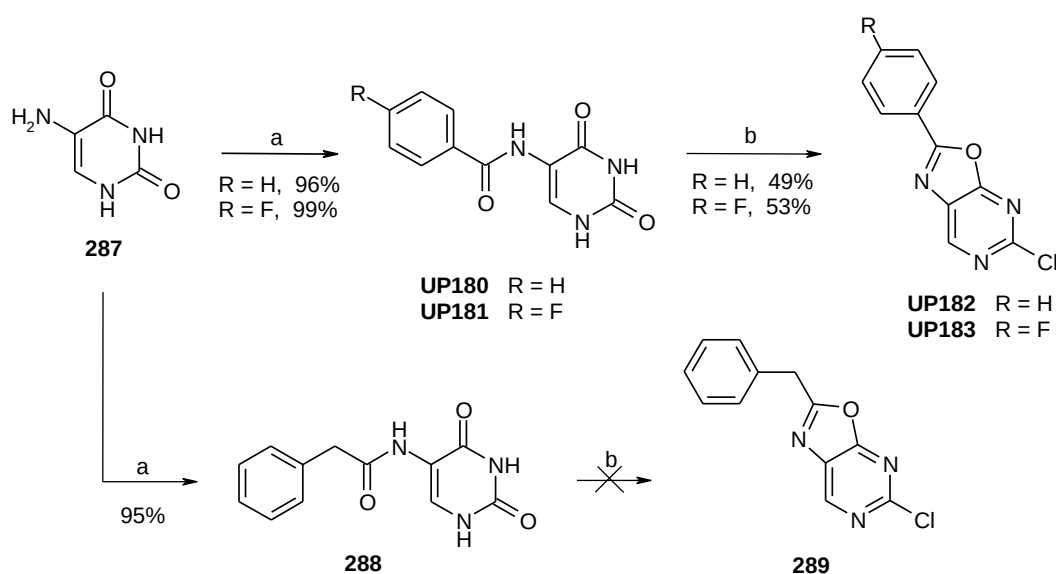


Schéma 79. Conditions et réactifs : (a) RCOCl , NaOH , H_2O , 1h, 0°C. (b) POCl_3 , reflux, 3h.

Nous supposons que la formation de l'intermédiaire énamide phosphorylé **A** est favorisée par une forte conjugaison et permet ainsi la cyclisation des composés **UP180** et **UP181** (Schéma 80). Dans le cas du composé **288**, la faible conjugaison de l'énamide **B** pourrait expliquer l'absence de formation du composé.

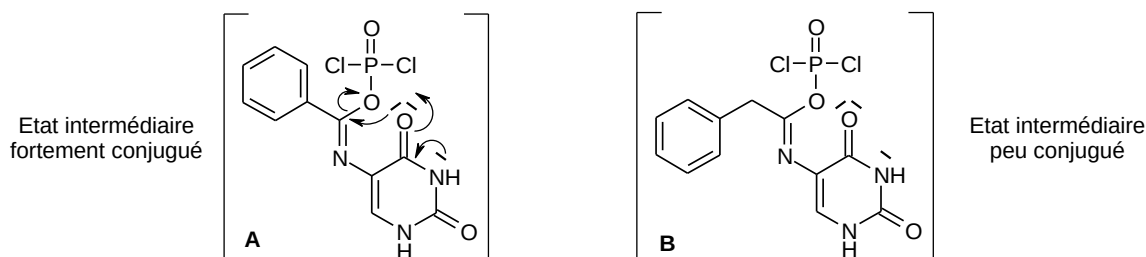


Schéma 80.

²³² Behrend; Gruenwald. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 259.

²³³ Falco, E.A.; Elion, G.B.; Burgi, E.; Hitchings, G.H. Studies on condensed pyridine systems. Some 1,3-oxazo(5,4-d)pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4897-4902.

2.2 Voies envisagées pour l'obtention des composés β -dicétoacides

2.2.1 Via des couplages pallado-catalysés

Nous souhaitons dans un premier temps développer une nouvelle méthodologie de synthèse permettant un accès direct à des formes β -dicétoacides protégées ou masquées. Ainsi, nous envisageons d'utiliser des couplages pallado-catalysés de synthons sur les composés **B** issus de l'alkylation de la position 6 des composés **C** (Schéma 81).

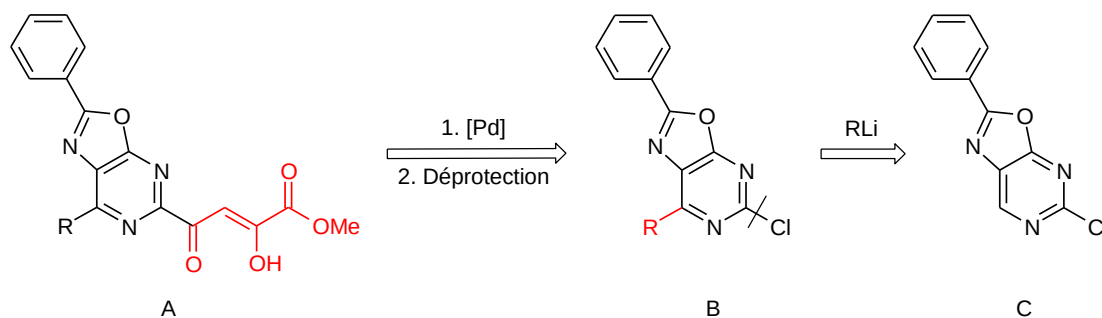


Schéma 81.

Deux stratégies sont envisagées : par couplage de Stille avec un synthon éthoxyvinyle tributyle stanane **B** ou par couplage de Sonogashira avec des synthons alcynes **C**, tous deux pré-acylés par le chlorure de méthyle oxalate (Schéma 82). Néanmoins, l'important effet $-I$ du groupement oxalate pourrait fortement désactiver les fonctions impliquées dans le couplage, et induire une perte importante de la réactivité des partenaires vis-à-vis des couplages pallado-catalysés. Les composés **D** et **E** devront alors être déprotégés pour conduire aux β -dicétoesters.

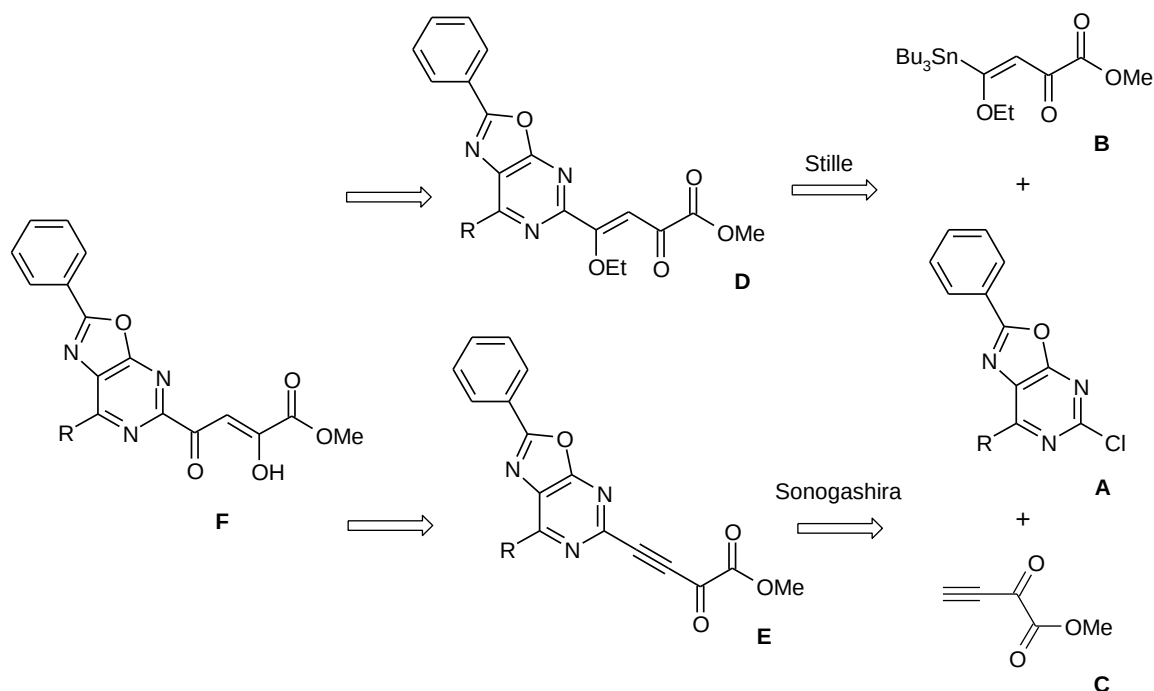


Schéma 82.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la conception et l'utilisation du synthon stanane **UP184**. Il semble possible d'insérer un groupement méthyle oxalate sur l'éthoxyvinyle tributyle stanane par action de chlorure de méthyle oxalate, sans cliver totalement la liaison carbone-métal selon

les conditions décrites par Quayle *et al.*²³⁴ dans le dichlorométhane à 0 °C en présence d'une quantité catalytique de DiPEA (Tableau 24). Le composé souhaité a en effet pu être obtenu selon ce protocole avec un rendement de 40%. L'augmentation de la quantité de base, de chlorure de méthyle oxalate, du temps de réaction ou le changement de base pour la pyridine n'ont pu améliorer le rendement obtenu. La purification est réalisée sur gel de silice tamponnée avec 1% de triéthylamine pour éviter la déstannylation du synthon.

Tableau 24.

Entrée	Tps	T °C	Equiv. DiPEA	Equiv. ClCOCO ₂ Me	Rdt
1	2h	0 °C à t.a.	0.1	1	40%
2	2h	0 °C à t.a.	0.1	2	37%
3	2h	0 °C à t.a.	1	1	39%
4	12h	0 °C	0.1	1	36%
5	5h	-20 °C	0.1	1	19%

Le synthon **UP184** est alors engagé dans une réaction pallado-catalysée avec l'iodobenzène afin de déterminer si sa réactivité est suffisante pour en faire un partenaire de couplage efficace, et déterminer les conditions réactionnelles les plus performantes. Etant donné la structure du synthon, nous pouvons craindre la formation d'un sous produit **293** issue d'une addition *ciné* (Schéma 83).

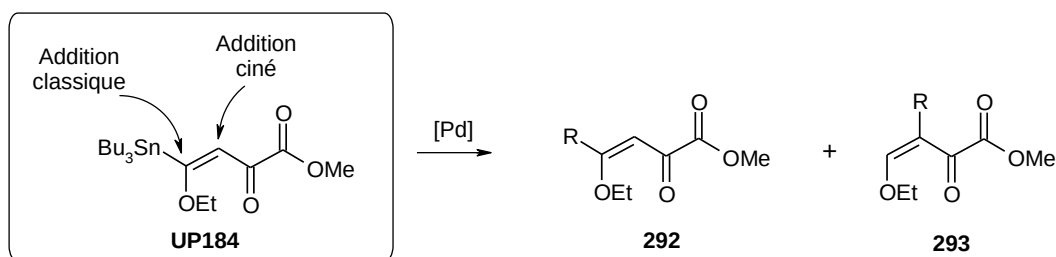


Schéma 83.

La réaction de couplage menée avec 5% de dichlorure de *bis*-triphenyle phosphine palladium et 1.3 équivalent de synthon dans le DMF à t.a. pendant 16h conduit alors à un mélange de deux composés non séparables avec un *ratio* 75/25 (Schéma 84). Ces composés semblent néanmoins n'être que les stéréoisomères (*E*) et (*Z*) de l'éther vinylique.

²³⁴ Booth, C.; Imanieh, H.; Quayle, P.; Shui-Yu, L. Preparation and reactivity of β -(tri-*n*-butylstannyl)acrylates. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 413-416.

Cette réaction est alors relancée avec 5% de chlorure de benzyle triphényle phosphine palladium et 10% de CuI. La conversion est alors complète au bout de seulement 15 min à température ambiante et conduit au mélange de composés avec le même *ratio* pour un rendement de 74%. Les composés étant inséparables il n'est pas possible de confirmer par l'analyse des signaux RMN que les deux composés sont bien les stéréoisomères (*E*) **295** et (*Z*) **296** de l'éther vinylique.

Seule la déprotection de ce groupement peut confirmer cette hypothèse dans le cas où elle ne conduit qu'à un seul composé. Le mélange de produit est donc engagé dans une réaction de déprotection par le trichlorure de fer (III) hexa hydraté pour ne conduire effectivement qu'au seul β -dicétoester **297** avec un rendement quantitatif, validant notre précédente hypothèse.

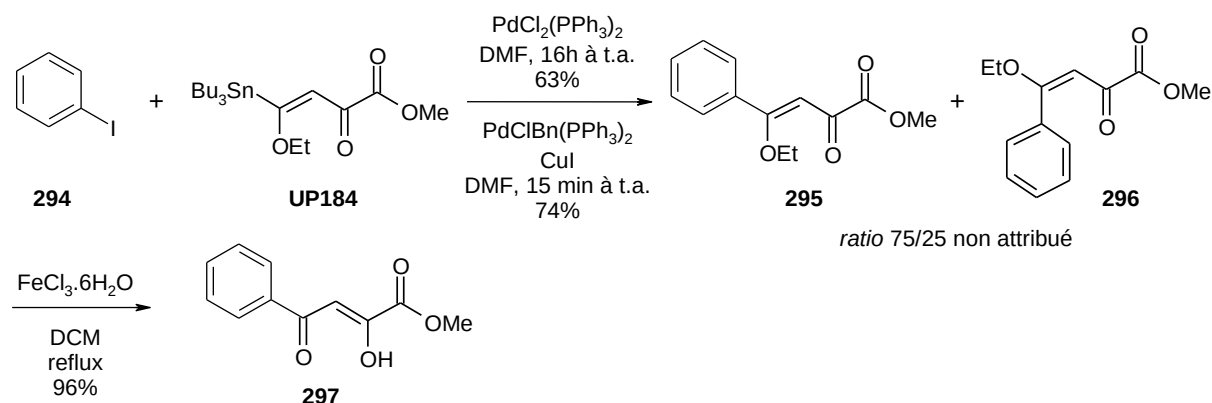


Schéma 84.

Le composé **UP185** préalablement fonctionnalisé en position 6 doit donc être synthétisé pour réaliser le couplage pallado-catalysé avec notre synthon **UP184** sur la position 2 chlorée (Schéma 85). Il est ainsi obtenu par addition régiosélective de phényle lithium en position 6 sur le composé **UP182**, puis ré-aromatisation par le dioxyde de manganèse. Aucun produit de substitution du chlore n'a pu être observé.

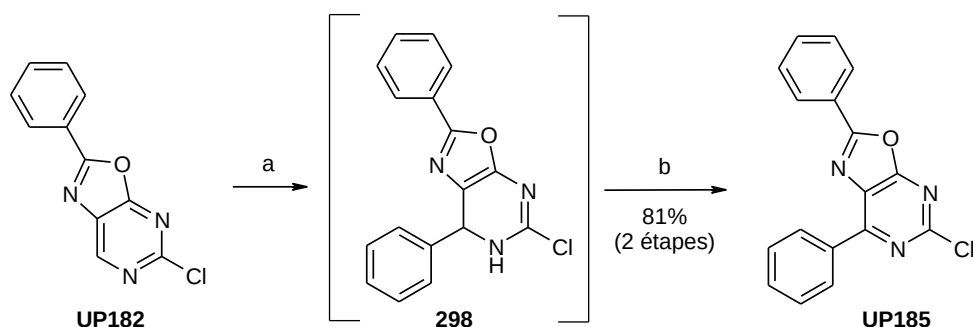


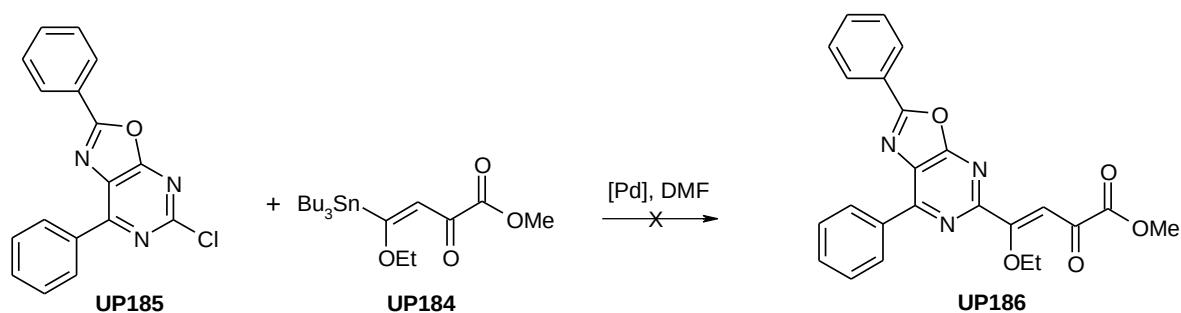
Schéma 85. Conditions et réactifs : (a) PhLi, THF, -78 °C, 30 min. puis 3h à 0 °C. (b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , reflux, 2h.

Les conditions de couplage pallado-catalysé précédentes sont ainsi appliquées au composé **UP185** (Tableau 25). Les résultats obtenus sont alors décevants puisque la réaction conduit au mieux à une très faible conversion, avec 5% de chlorure de benzyle *bis*-triphényle phosphine et de 10% de CuI à 75 °C.

Différentes conditions de couplage ont alors été appliquées avec d'autres catalyseurs comme le palladium *tétrakis* ou le palladium carbénique $\text{PdCl}(\text{cin})\text{iPr}$, généré in situ par déprotonation mais sans plus de succès. L'utilisation de *t*BuOK pour la déprotonation du $\text{PdCl}(\text{cin})\text{iPr}$ peut expliquer dans ce cas l'importante dégradation observée.

Ainsi de manière générale, le synthon ne semble pas assez réactif pour être couplé avec le composé **UP185**, dont la position 2 est elle-même évidemment bien moins réactive que l'iodobenzène.

Tableau 25.



Entrée	Catalyseur	Co-catalyseur	T °C	Observations
1	Pd(PPh ₃) ₂ BnCl	CuI	t.a.	Pas de réaction
2	Pd(PPh ₃) ₂ BnCl	CuI	75 °C	Traces
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	/	t.a.	Pas de réaction
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	/	75 °C	Pas de réaction
5	Pd(PPh ₃) ₄	/	75 °C	Pas de réaction
6	PdCl(cin)iPr	/	t.a.	Pas de réaction
7	PdCl(cin)iPr	/	75 °C	Dégradation

Nous nous sommes alors penchés sur le couplage de Sonogashira (Schéma 86). Nous avons cette fois-ci la possibilité de prendre un alcyne test, le propiolate d'éthyle **299**, pour observer la réactivité de notre substrat. Dans des conditions classiques de Sonogashira en présence de 5% de dichlorure de *bis*-triphenyle phosphine palladium et de 10% de CuI à 75 °C, aucune formation du produit souhaité n'a pu être constatée. Un couplage a alors été envisagé avec le triméthyle silyle acétylène **301**. Après déprotection du groupement triméthyle silane, l'alcyne pourrait être acylé par le chlorure d'oxalate et conduire après hydrolyse au β-dicétoester. Néanmoins, dans les précédentes conditions, aucun couplage n'a également été observé, confirmant la faible réactivité de la position 2 de notre substrat.

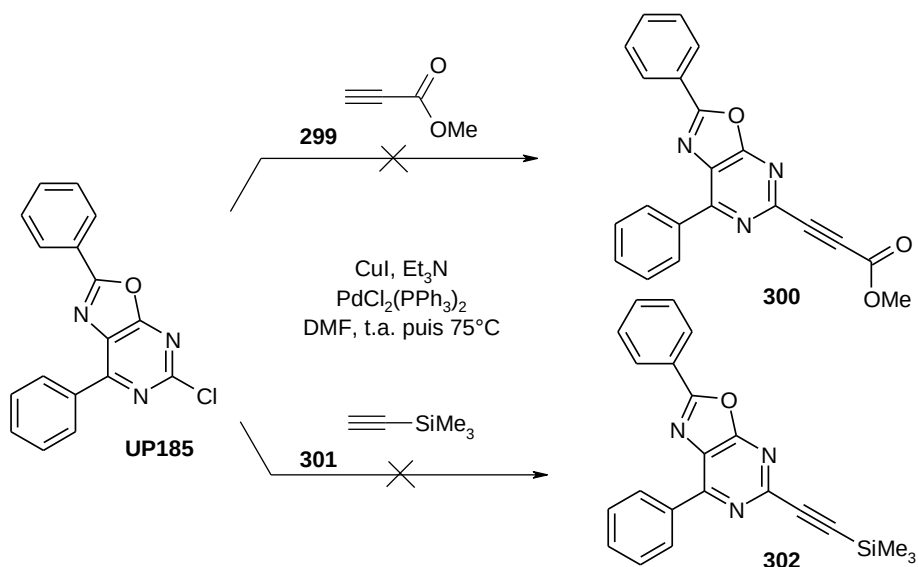


Schéma 86.

2.2.2 Via un éther d'énol

Les couplages pallado-catalysés de synthons fonctionnalisés n'étant pas possibles, nous nous sommes retournés vers la chimie des énols pour la construction des groupements β -dicétoacides (Schéma 87). La synthèse classique des β -dicétoacides passe par l'addition de méthyles cétones **B** déprotonée sur du diméthyle oxalate. Les composés **B** proviennent de la déprotection des composés **C** obtenus après fonctionnalisation des positions 2 par addition de lithien sur les composés **D** et 6 par couplage palladé sur les composés **E**.

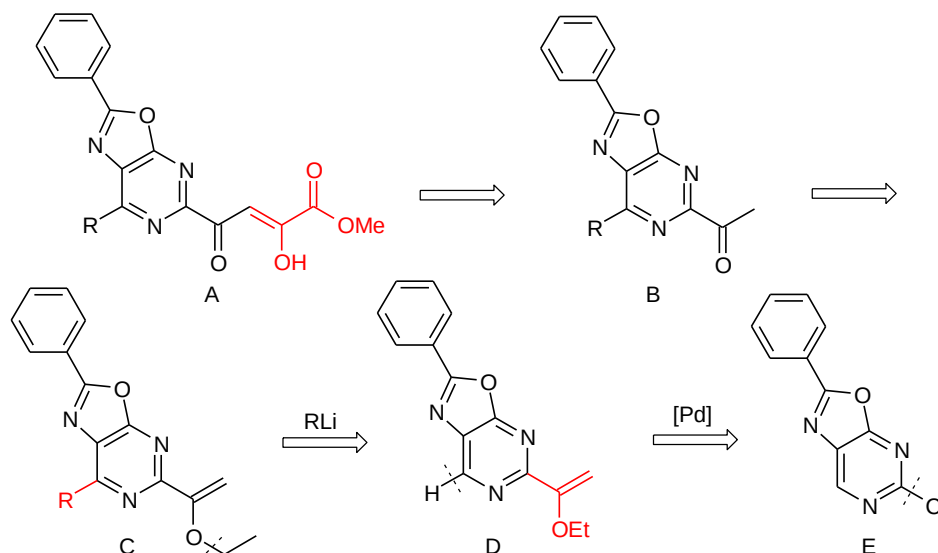


Schéma 87.

Le composé **UP182** est donc engagé dans une réaction de couplage pallado-catalysé pour introduire le groupement éthoxyvinyle **290** en position 2 (Schéma 88). Cette réaction menée en présence de dichlorure de palladium bis(triphénylphosphine) et d'éthoxyvinyle tributyle stanane dans le DMF à 75 °C conduit au composé souhaité **UP187** avec un rendement de 78%. L'addition de phényle lithium à -78 °C sur ce composé conduit après 3h à t.a. au produit désaromatisé **303** par substitution aromatique d'hydrogène en position 6. Ce composé n'a pas été isolé car il a été directement ré-aromatisé sans purification par l'action de dioxyde de manganèse à reflux du dichlorométhane. L'éther vinylique **UP188** est alors déprotégé par une solution d'acide chlorhydrique 1M pour conduire à la cétone **UP189** avec un rendement quantitatif.

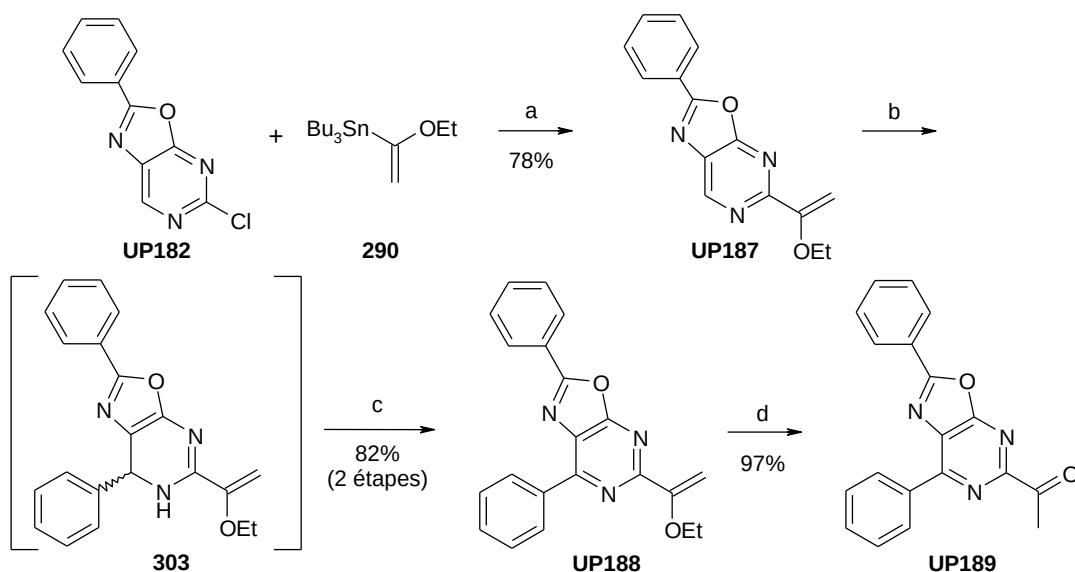
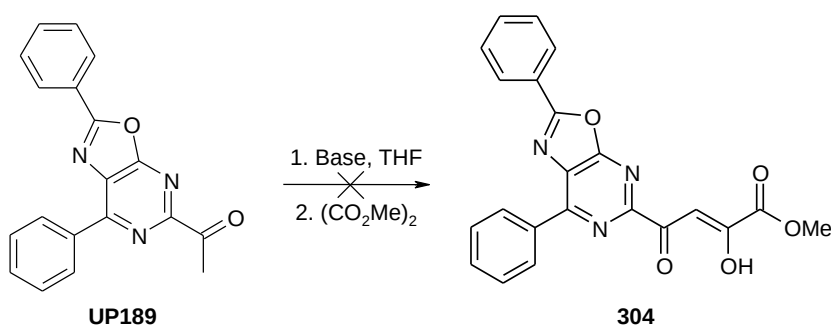


Schéma 88. Conditions et réactifs : (a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF, 75°C, 12h. (b) PhLi , THF, -78 °C, 30 min. puis 3h à 0 °C. (c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , reflux, 2h. (d) 1M HCl , H_2O , t.a., 2h.

Le composé **UP189** doit être déprotoné et s'additionner sur le diméthyle oxalate pour conduire au β -dicétoester (**Tableau 26**). Le MeONa est souvent choisi comme base pour mener la réaction.²²⁴ Néanmoins, la charpente oxazolopyrimidine est instable en présence d'alcoolates puisqu'il subit une attaque nucléophile avec ouverture de cycle en position 4. Le *t*BuONa est lui mentionné plus récemment comme une base efficace lorsque le MeONa ne conduit pas au produit souhaité.²³⁵ Son utilisation se révèle d'autant plus intéressante que son encombrement stérique pourrait éviter cette attaque nucléophile. Malheureusement, l'utilisation de 2 équivalents de *t*BuONa et de diméthyle oxalate sur notre substrat ne conduit qu'à un mélange de produits de dégradation et de départ.

Ces conditions de réaction appliquées à l'acétophénone **305** conduisent pourtant en 10 min au β -dicétoester **297** correspondant avec un rendement de 98% (**Tableau 27**). Le changement d'électrophile par l'iodure de méthane ne donnant pas de meilleurs résultats, le diméthyle oxalate ne peut être mis en cause. D'autres bases comme le NaH, le *n*BuLi ont alors été testées sans plus de succès, malgré la validation de ces protocoles sur l'acétophénone. La faible stabilité du noyau oxazolopyrimidine peut donc être directement mise en cause.

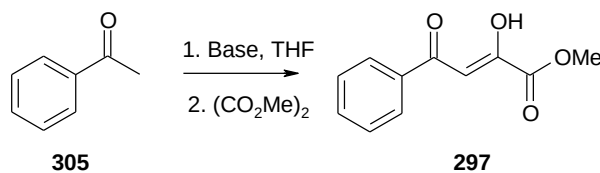
Tableau 26.



Entrée	Base (équiv.)	Electrophile (équiv.)	T °C	Tps	Observations
1	<i>t</i> BuONa (2 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (2 équiv.)	0 °C	1h	Dégradation + départ
2	<i>n</i> BuLi (1.1 équiv)	(CO ₂ Me) ₂ (1.5 équiv.)	-78 °C puis -30 °C	1h	Dégradation totale
3	NaH (4 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (4 équiv.)	t.a. puis reflux	2h	Départ + traces de dégradation
4	<i>t</i> BuONa (1.1 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (4 équiv.)	0 °C	1h	Départ + traces de dégradation

²³⁵ Nair, V.; Uchil, V.; Neamati, N. β -Diketo acids with purine nucleobase scaffolds: Novel, selective inhibitors of the strand transfer step of HIV intégrase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1920-1923.

Tableau 27.



Entrée	Base (équiv.)	Electrophile (équiv.)	T °C	Tps	Observations
6	tBuONa (2 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (2 équiv.)	0 °C	10 min.	Rdt = 98%
7	tBuONa (1.1 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (1.1 équiv.)	0 °C	1h	Conversion moyenne
8	tBuONa (2 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (2 équiv.)	-30 °C	10 min.	Faible conversion
9	NaH (2 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (2 équiv.)	t.a. puis reflux	2h	Conversion totale
10	nBuLi (1.1 équiv.)	(CO ₂ Me) ₂ (1.5 équiv.)	-78 °C puis -30 °C	1h	Conversion totale

Une seconde voie de synthèse des β-dicétoacides a été développée en 2007 par Nair *et al.*²³⁶ Constatant de mauvais rendements et même parfois une incompatibilité de la méthode précédente pour la construction de groupements β-dicétoacides sur des bases puriques, une nouvelle méthode a été développée impliquant une réaction de C-acylation de groupements éthoxyvinyles avec le chlorure de méthyle oxalate, puis sa déprotection par du trichlorure de fer (III) hexa hydraté. La réaction de C-acylation est réalisée par addition de 2 équivalents de chlorure d'oxalate à une solution de composé éthoxyvinyle dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de pyridine. Les rendements obtenus vont de 31% à 77% pour des temps de réaction allant jusqu'à 48h.

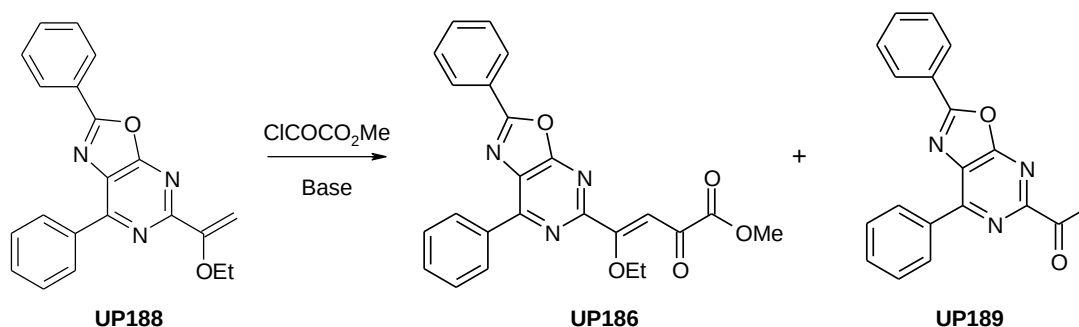
Ces conditions de réactions ont ainsi été appliquées à notre substrat **UP188** (Tableau 28). Néanmoins, le composé **UP186** n'est obtenu au mieux qu'avec un rendement de 17% (entrée 1). Le produit majoritaire formé est la cétone **UP189** issue de la déprotection du groupement éthoxyvinyle malgré les précautions pour rester en conditions strictement anhydres. Nous avons donc tenté de modifier le protocole pour trouver les conditions les plus adaptées à nos substrats. Les conditions préalablement appliquées avec succès à la synthèse du synthon stanane ont tout d'abord été testées. Cette réaction ne conduit cependant qu'à la formation de la cétone confirmant la forte instabilité de nos composés (entrée 2).

Devant l'importante déprotection observée lors des deux précédentes conditions, nous avons utilisé la pyridine comme solvant, pour maximiser le piégeage du HCl formé par la réaction, responsable de la déprotection. Dans ces conditions, 2 équivalents de chlorure de méthyle oxalate dilués dans du chloroforme sont additionnés goutte à goutte. La quantité de chlorure de méthyle oxalate se révèle alors insuffisante car la conversion obtenue est faible. Néanmoins, la proportion de cétone semble bien moins importante (entrée 3). La quantité de chlorure de méthyle oxalate est alors augmentée à 5 équivalents et

²³⁶ Uchil, V.; Seo, B.; Nair, V. A Novel strategy to assemble the β-diketo acid pharmacophore of HIV integrase inhibitors on purine nucleobase scaffolds. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8577–8579.

conduit à une consommation complète du produit de départ en 16h. Le produit de C-acylation **UP186** est ainsi obtenu avec un rendement de 56% (entrée 4).

Tableau 28.



Entrée	Solvant	Base	Equiv. base	Equiv. ClCOCO ₂ Me	T °C	Tps	Observations
1	CHCl ₃	Pyridine	2	2	0 °C	2j	17% + cétone
2	CHCl ₃	DiPEA	0.1	2	0 °C à t.a.	2j	Cétone
3	CHCl ₃ /Pyridine 1:3	Pyridine	Solvant	2	0 °C à t.a.	1j	Faible conversion
4	CHCl ₃ /Pyridine 1:3	Pyridine	Solvant	5	0°C à t.a.	16h	56% + traces cétone

2.3 Synthèse des β-dicétoesters

La voie de synthèse mise au point est alors appliquée avec différents substituants en position 6 (Schéma 89). Parmi les molécules actives décrites en introduction les groupements phényle, 4-fluorophényle, 4-méthoxyphényle et benzyle semblent être particulièrement intéressants. Ces groupements sont donc introduits en position 6 de l'oxazolopyrimidine **UP187** par addition des organolithiens ou magnésiens correspondants, puis ré-aromatisation avec des rendements 74 à 88%. Les oxazolo[4,5-d]pyrimidines **UP187** et **UP190-UP192** sont alors engagées dans la réaction de C-acylation suivant les conditions préalablement mises au point. Ces différentes substitutions nous permettront d'avoir une idée représentative du potentiel thérapeutique de nos composés. Les produits de C-acylation sont ainsi obtenus avec des rendements de 60% et 64% pour les composés 6-arylés **UP193** et **UP194**.

Cependant, ces conditions ne conduisent étrangement qu'à la dégradation du substrat de départ avec le composé benzylé **UP192**. Le composé **UP187** présentant une position 6 libre conduit à un produit d'addition non-identifié, ne correspondant a priori ni à l'acylation du groupement éthoxyvinyle, ni de la position 6.

Les composés obtenus doivent alors être déprotégés pour conduire aux produits β-dicétoesters qui seront évalués biologiquement pour leurs activités sur le VIH. L'utilisation d'une solution d'acide chlorhydrique 1M ne conduit qu'à un mélange complexe de produits de dégradation en quelques heures. La déprotection par le trichlorure de fer (III) hexa hydraté selon le procédé de Nair *et al.*²²⁶ montre une consommation complète du produit de départ au bout de 2h à température ambiante. Après traitement, l'analyse du résidu confirme non seulement la présence du β-dicétoester et sans traces de dégradations. Cette réaction menée au reflux du dichlorométhane ne conduit cependant qu'à la formation de produits de dégradation.

Les composés β -dicétoesters **UP195** et **UP196** ont donc été obtenus selon ces conditions. Après réaction, la solution est alors évaporée et le résidu repris dans l'acétate d'éthyle. Cette solution est alors lavée deux fois par une solution d'HCl 1M pour casser la chélation du fer par le groupement β -dicétoester, puis par l'eau pour conduire, après évaporation aux produits souhaités avec des rendements de l'ordre de 90%.

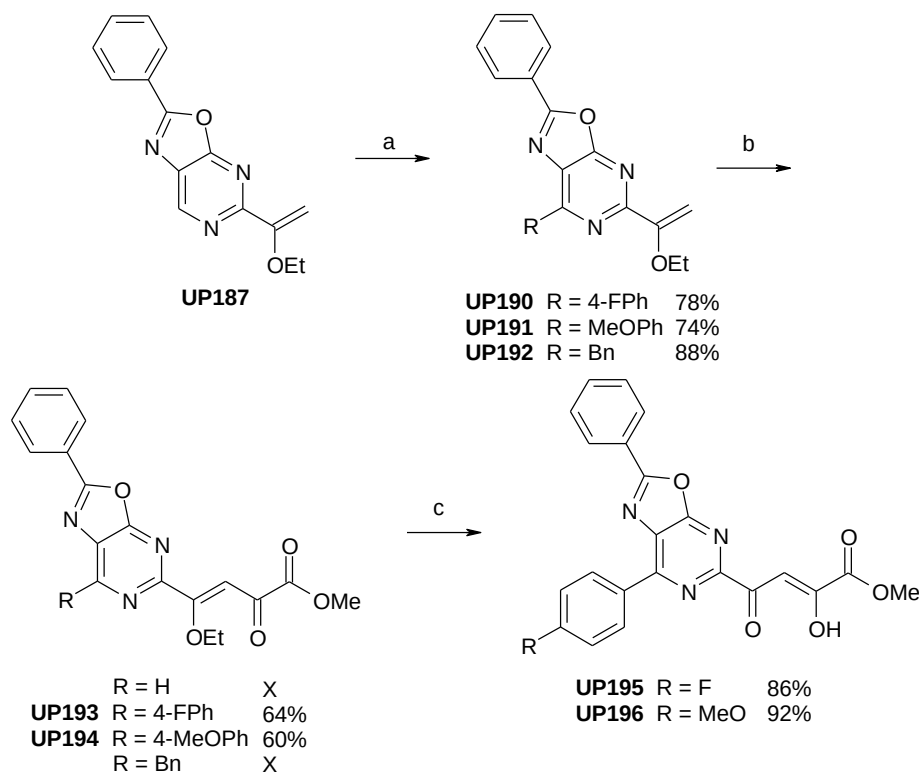


Schéma 89. Conditions et réactifs : (a) RMgCl ou RLi, THF, -78 °C à t.a., 3h. (b) MnO₂, CH₂Cl₂, reflux, 2h. (c) chlorure de méthyle oxalate, CHCl₃, pyridine, 0 °C à t.a., 16h. (d) FeCl₃.6H₂O, CH₂Cl₂, t.a., 2h.

3 Conclusion et perspectives

Lors de cette étude, la voie de synthèse d'une série d'oxazolo[4,5-d]pyrimidines présentant une chaîne β -dicétoester a été mise au point et deux premiers composés ont été ainsi synthétisés en 7 étapes avec des rendements globaux de l'ordre de 20%. Ces composés sont en cours d'évaluation sur l'intégrase du VIH par l'équipe du Pr. Yves Pommier du *National Institute of Health* de Bethesda, aux Etats-Unis. D'autres composés seront prochainement synthétisés au laboratoire en diversifiant les substituants des groupements aryles (Figure 37).

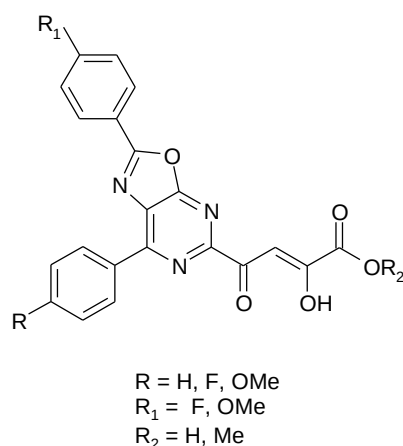


Figure 37.

CONCLUSION GENERALE

Devant le grand nombre de nucléosides approuvés à ce jour, la recherche de nouveaux composés visant des enzymes virales de virus émergents, ou des agonistes ou antagonistes de sites à nucléotides impliqués dans la cancérogénèse reste toujours un axe majeur de recherches. Pour ce faire les réactions métallo-catalysées offrent aux chimistes des outils particulièrement efficaces pour la synthèse de composés à pouvoir thérapeutique potentiel. Des réactions telles que les cycloadditions, les métathèses ou les couplages pallado-catalysés permettent le développement de synthèses rapides et efficaces conduisant rapidement à des molécules d'une grande diversité structurale.

- C'est ainsi que dans une première partie, nous avons synthétisé des composés ribosyles possédant une base 1,2,3-triazole 1,4 ou 1,5-disubstituée, analogues de la ribavirine (Schéma 90). Ces composés ont été synthétisés par cycloaddition 1,3 dipolaire entre un azido ribose et divers alcynes lipophiles, catalysée au cuivre pour obtenir le régioisomère 1,4 et au ruthénium pour le régioisomère 1,5. Si la réaction régiosélective 1,4 a déjà été appliquée aux nucléosides, la réaction régiosélective 1,5 a été appliquée pour la première fois sur les nucléosides lors de ce travail. De plus, devant la désactivation rapide du catalyseur et les précautions contraignantes à mettre en œuvre, nous avons développé un protocole sous activation micro-ondes permettant une réaction rapide dans des conditions standards. Ces composés ont été testés sur le virus de l'hépatite C sans activité significative. Ils sont actuellement évalués sur d'autres virus.

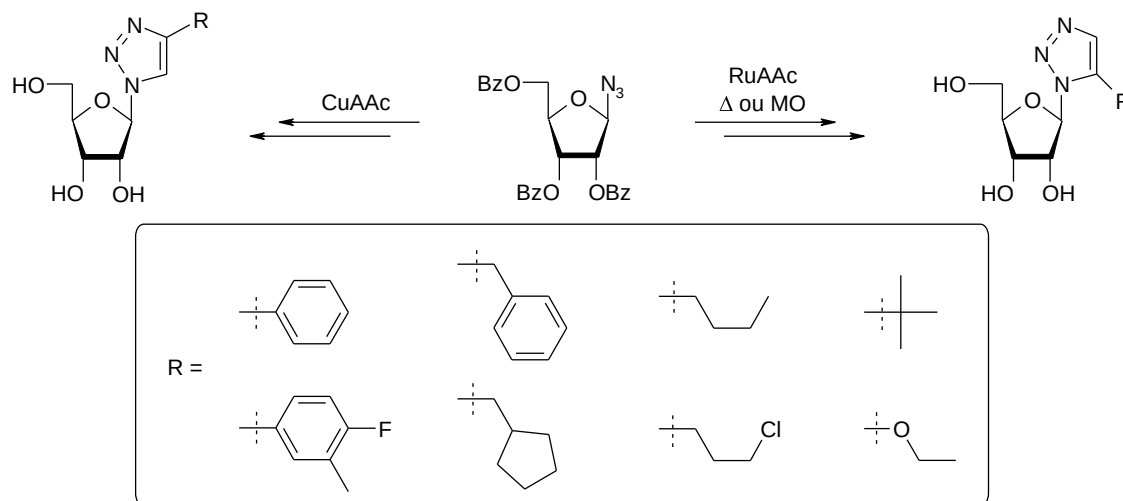


Schéma 90.

Nous avons ensuite réorienté cette stratégie de synthèse au développement de nouveaux composés 1,2,3-triazolo-1,4-disubstitués possédant une longue chaîne lipophile phényle para-*n*-alkyle inspirés du FV100. Les premiers composés en série ribosyle ont une activité significative sur le *coxsackie* virus B4 avec une activité de 18.6 μ M, quatre fois supérieure à la ribavirine. Ce résultat est très intéressant car le rôle des *coxsackievirus* B4, *virus* nus à ARN positif, dans la pathogénèse du diabète de type 1 est suspecté. Le prochain développement d'une deuxième série 2'-déoxyribose dévoilera peut-être des activités significatives sur les virus à ADN.

- Dans une seconde partie nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une série d'analogues β -L-Carba-C-*nor*-nucléosides (Schéma 91). Trois composés à base benzoxazole, benzimidazole et benzothiazole ont été obtenus en 18 étapes par une nouvelle utilisation d'une cyclopenténone obtenue par fermeture de cycle par métathèse, largement utilisée pour la synthèse d'analogues β -D-carbanucléosides. Les bases hétérocycliques ont été construites à partir d'une fonction oxime, issue d'une double liaison exovinyle. Cette synthèse a mis en évidence des réactions secondaires d'isomérisation de la liaison C-nucléosidique et de formation d'une insaturation ente les carbones C1' et C2' lors de la déprotection en milieu acide du composé α -benzothiazolo, non-reportée jusque-là. Les composés testés n'ont cependant montré aucune activité significative.

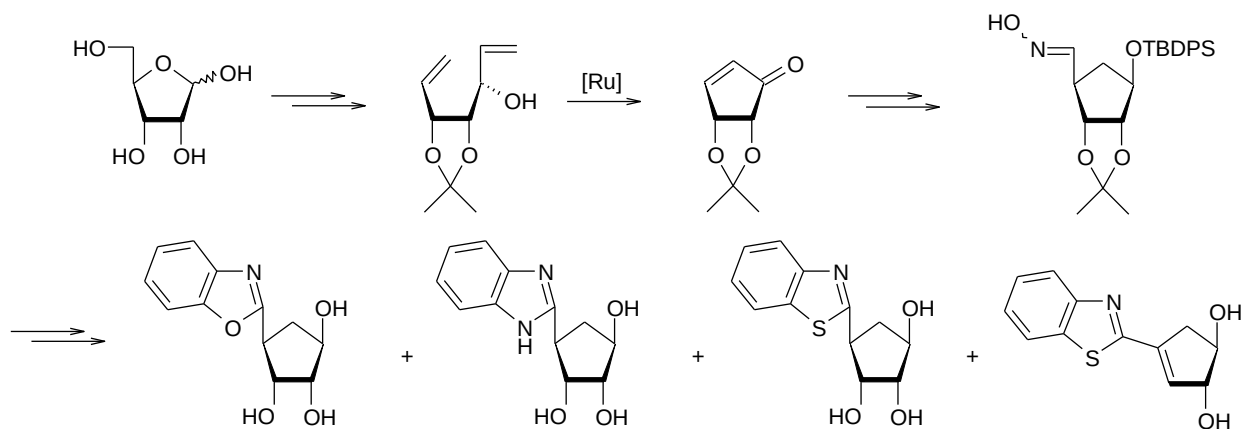


Schéma 91.

- Dans une troisième partie, nous avons développé trois nouvelles familles d'acyclonucléosides phosphonates (*E*)-2'-propényle et (*E*) et (*Z*)-2'-butényle en utilisant une métathèse croisée de vinyle ou d'allyle phosphonate comme étape clé (Schéma 92). Les analogues acides phosphoniques de ces trois séries possédant une base uracile 5-substituée ont été tout d'abord synthétisés. Cependant, les tests d'activités sur différents virus se sont révélés décevants puisqu'aucune activité significative n'a pu être observée. En parallèle, des tests de phosphorylation par la *thymidylate kinase* humaine ont montré une très bonne activité catalytique sur la série (*E*)-2'-butényle. Les composés possédant les nucléobases 5-bromouracile et thymine se sont révélés presque aussi bien phosphorylés par cette enzyme que ne l'est le substrat naturel et vingt fois mieux que l'AZT-MP.

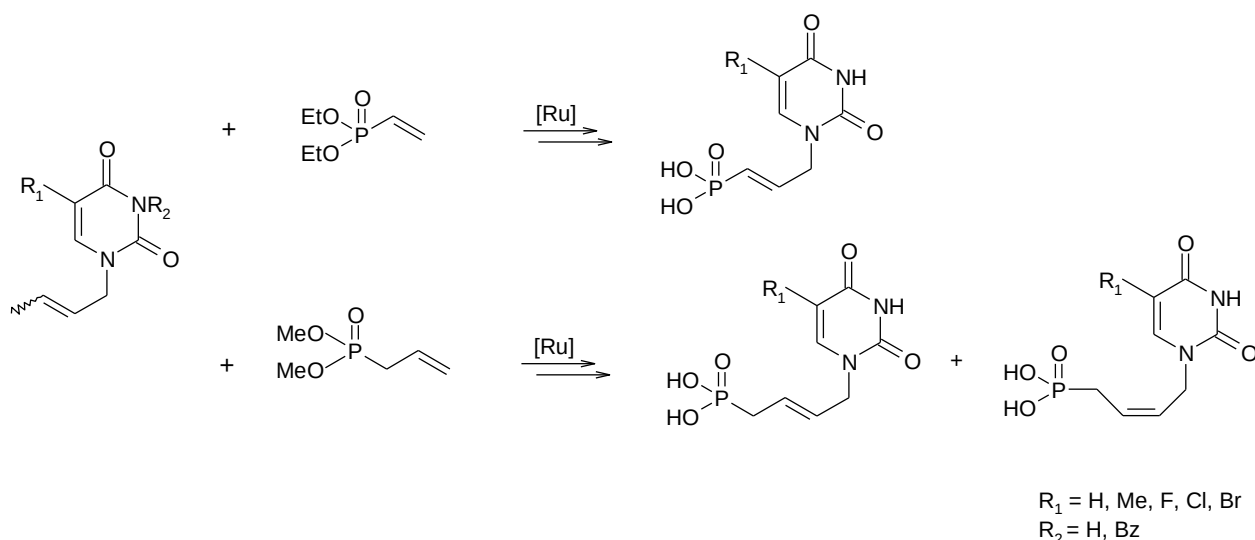


Schéma 92.

N'observant pas d'activité malgré la phosphorylation des composés, la faible pénétration cellulaire de ce type de composé a été mise en cause. Nous nous sommes donc naturellement penchés sur la synthèse de prodrogues *bis*(POM) et *bis*(POC) en séries (*E*) et (*Z*)-2'-butényle tout en développant une nouvelle méthodologie basée sur la métathèse de synthons *bis*(POM) et *bis*(POC) allyle phosphonate (Schéma 93). Devant l'instabilité de ces groupements biolabiles, plusieurs conditions et catalyseurs au ruthénium ont été testées et nous ont permis de mettre au point des conditions de réaction pour chacun de ces synthons. Parmi tous les composés obtenus, le composé (*E*)-2'-butényle *bis*(POM) phosphonate thymine s'est révélé être un inhibiteur puissant du VZV TK⁻ avec un EC_{50} de 0.19 μM avec un SI de 187. Ce composé a été synthétisé à l'échelle de 500mg pour effectuer des tests *in vivo*.

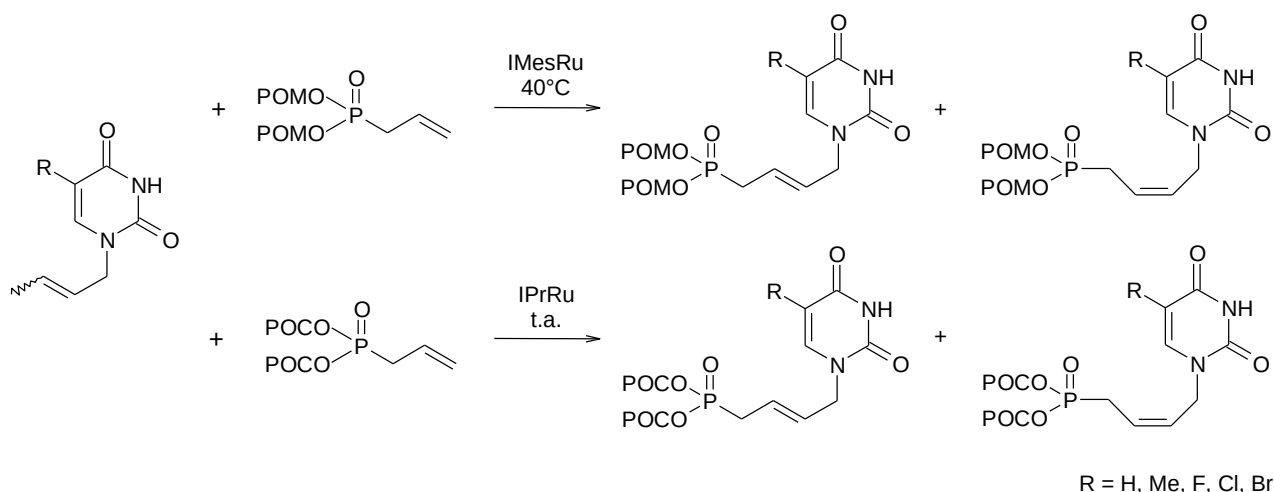


Schéma 93.

Deux nouveaux composés (*E*)-2'-butényle à bases 5-bromovinyle et 5-iodovinyle uracile ont été synthétisés en série prodrogue *bis*(POC) phosphonate et acide phosphonique (Schéma 94). Nous avons alors développé un procédé pour libérer le groupement POC et obtenir un produit ne nécessitant aucune autre purification. Cette nouvelle méthode de déprotection a par la suite été appliquée avec succès aux composés 5-iodo uraciles jusqu'alors dégradés dans les conditions classiques de déprotection du groupement phosphonate par TMSBr.

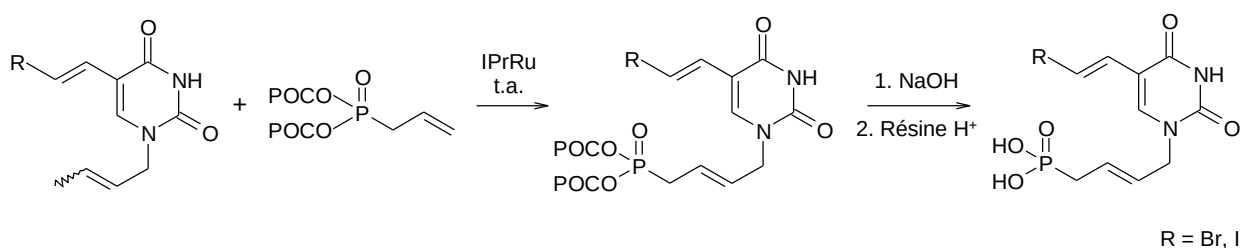


Schéma 94.

Nous nous sommes alors penchés sur la synthèse des composés (*E*)-2'-butényle sous la forme prodrogue HDP/OH (Schéma 95). Ces composés ont alors été obtenus par métathèse croisée entre un synthon HDP/POC allyle phosphonate puis déprotection du groupement POC dans les conditions précédentes. Néanmoins, aucune amélioration des activités n'a pu être observée en prodrogue mixte HDP/POC comme en HDP/OH.

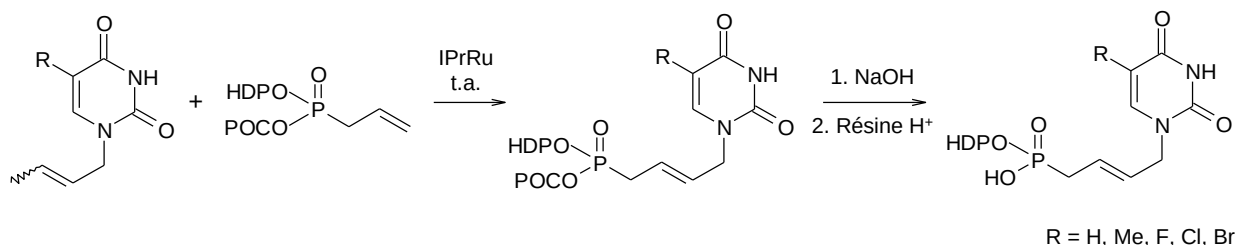


Schéma 95.

Enfin, nous avons synthétisé les composés (*E*)-2'-butényle possédant des bases puriques, en changeant de stratégie de synthèse (Schéma 96). Une métathèse performante a alors pu être développée, en amont de la synthèse, entre le synthon *bis*(POM) allyle phosphonate et le *cis*-1,4-dihydroxybut-2-ène avec 93% de rendement. La chaîne hydroxylée *bis*(POM) phosphonate ainsi obtenue est alors introduite sur les bases adénine, 6-chloropurine, et 2-amino-6-chloropurine, transformées par la suite en hypoxantine, guanine, 6-cyclopropylaminopurine et 2-amino-6-cyclopropylaminopurine. Les activités

significatives sur le VZV TK⁺ et TK⁻ sont néanmoins contrastées par l'augmentation de la cytotoxicité rapport aux dérivés de l'uraciles.

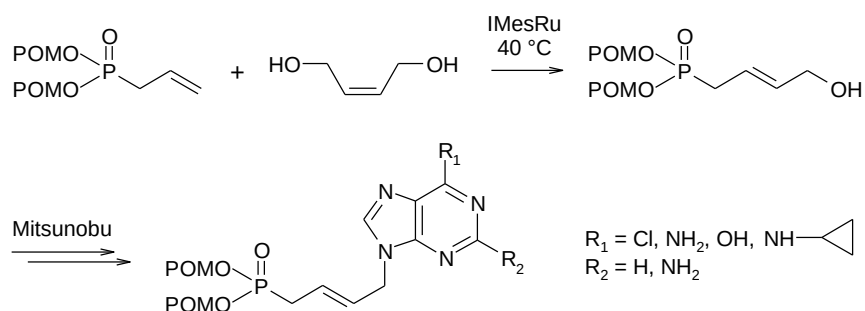


Schéma 96.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons initié la synthèse d'oxazolo[4,5,d]pyrimidines portant une chaîne β -dicétoester en synthétisant deux composés actuellement évalués sur le HIV (Schéma 97). La voie de synthèse met en jeu un couplage pallado-catalysée, une réaction de C-acylation puis une déprotection au trichlorure de fer (III) hexa hydraté. Des essais de couplages directs avec des synthons pré acylés ont été réalisés mais se sont révélés incompatibles avec la position 2 de nos composés faiblement réactive.

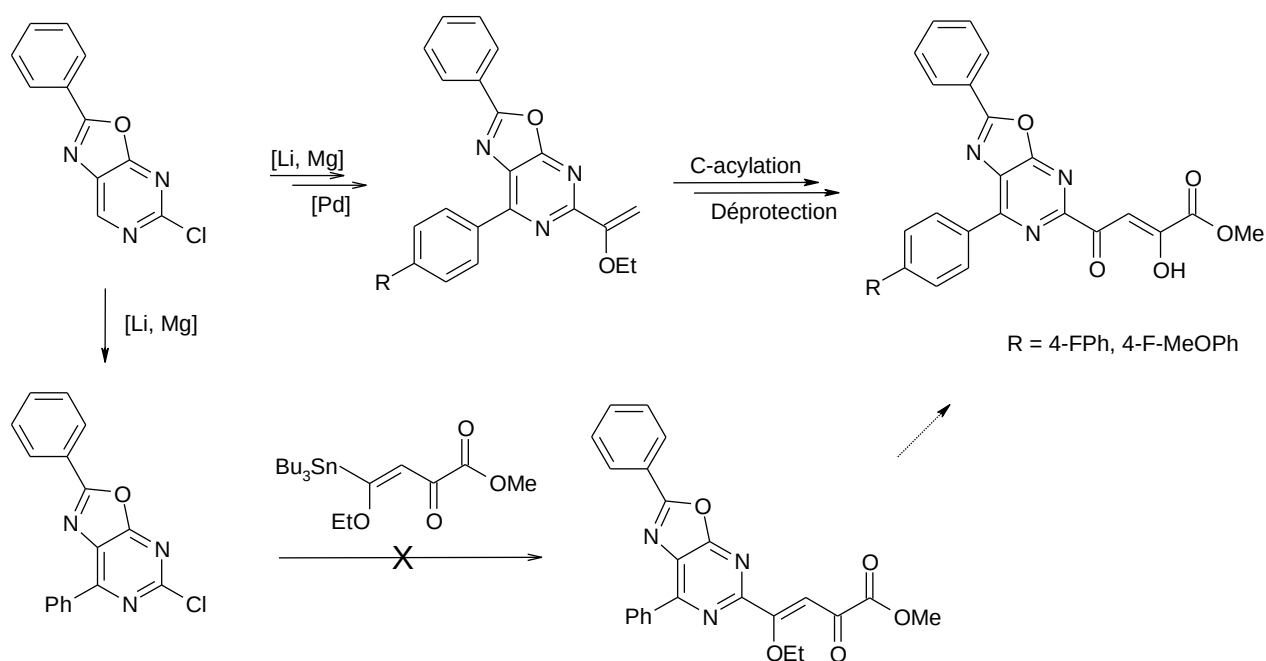


Schéma 97.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

Les manipulations en milieu anhydre sont effectuées dans de la verrerie flambée ou séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres et sous atmosphère inerte (argon). Les solvants sont distillés selon les procédés décrits par D. D. Perrin, W. L. F. Armarego et D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1986.

Ainsi le CH_2Cl_2 est distillé sur CaH_2 . Le toluène et le THF sont distillés sur sodium / benzophénone. Le DMF, l'acétonitrile sont simplement séchés et conservés sur du tamis moléculaire.

Les contrôles chromatographiques sur couche mince sont réalisés sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E. Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). La visualisation est effectuée sous une lampe UV à 254 nm et 365 nm suivie (si nécessaire) d'une immersion dans un mélange EtOH / H_2O / H_2SO_4 puis chauffage au moyen d'un décapeur thermique, d'une solution de KMnO_4 ou d'acide phosphomolybdique.

Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice E. Merck (0,036-0,063 mm) sous pression d'azote.

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés.

Les spectres infra rouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. La longueur d'onde des bandes les plus intenses est exprimée en cm^{-1} .

Les pouvoirs rotatoires optiques sont déterminés à 25°C au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 341.

Les spectres de RMN sont enregistrés à sur un spectromètre 400MHz Brucker Avance2 ou un 250 MHz Brucker Avance DPX250. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en utilisant le TMS comme référence interne et les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz). La multiplicité est exprimée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quint), sextuplet (sex), septuplet (sept), multiplet (m).

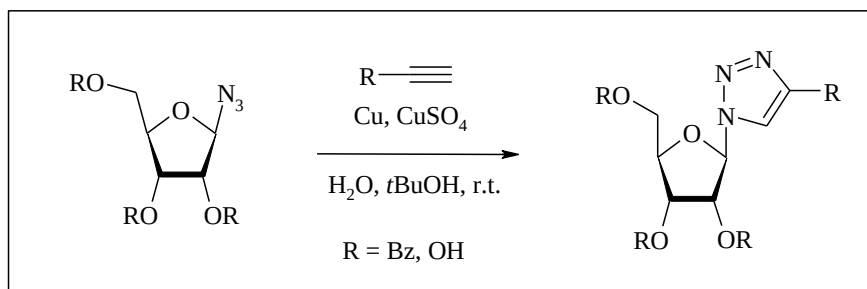
Les spectres ultra-violet (UV) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman DU-640.

Les spectres de masses sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000. Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés à l'université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand sur un spectromètre TOF. Dans les deux cas, les échantillons sont ionisés par des techniques Ionspray® (IS) en mode positif (+).

Chapitre 2

General procedure 1

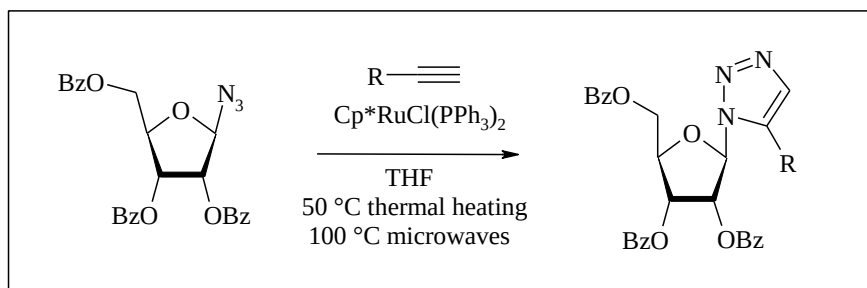
1,4 regioselective 1,3-dipolar cycloaddition using Cu as catalyst



To a mixture of alkyne (1.1 mmol), azido-ribose (1 mmol) in H₂O/tBuOH (1 mL) were added Cu (0) powder (4 mmol) and CuSO₄ (0.2 mmol), and stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted in ethyl acetate, dried over MgSO₄, filtrated, and purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 2:8 for protected compounds and MeOH/EtOAc 1:9 for deprotected compounds) to give a pure product.

General procedure 2

1,5 regioselective 1,3-dipolar cycloaddition using Ru as catalyst



Classical Heating

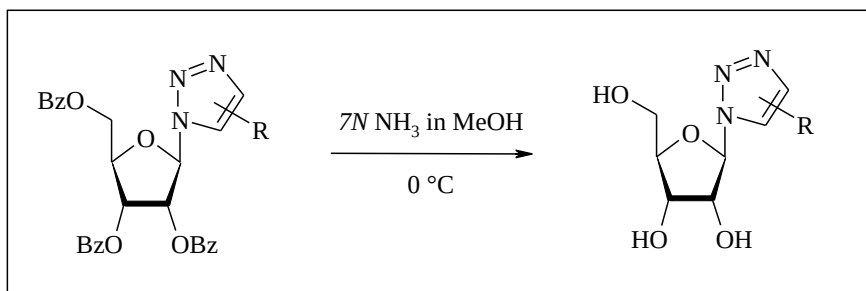
On a Schlenk tube, and under accurate conditions of dryness and inert atmosphere, Cp*RuCl(PPh₃)₂ (0.05 equiv.) is added to a mixture of azido-ribose (1 equiv., dried on molecular sieves), and alkyne (1.5 equiv.) in distilled THF (10mL/mmol). The mixture is warmed up to 50 °C for average 6 hours (reaction followed by TLC), and then evaporated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:7) to give pure product.

Microwaves

In a microwave sealed reactor, a mixture of azido-ribose (1 mmol), alkyne (1.5 mmol) and Cp*RuCl(PPh₃)₂ (0.05 mmol) in THF is irradiated during 5 minutes at 100 °C (200W, normal mode). The mixture is then evaporated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:7) to give pure product.

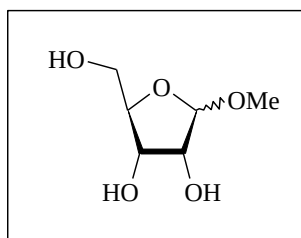
General procedure 3

Debenzoylation of protected 1,4 and 1,5 triazolos compounds



To the protected compound (1 mmol) is added a 7N solution of NH_3/MeOH (5mL) and stirred for 12h at 0 °C. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by silica gel column chromatography (MeOH/EtOAc 1:9) to give a pure product.

UP1: 1- α,β -methoxyribofuranose

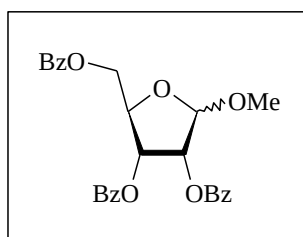


Exact Mass =164
Molecular Formula =C₆H₁₂O₅

Procedure: To a methanol solution (50 mL) of D-ribose (2 g, 13.3 mmol) was added acidic resin DOWEX 50W8 (2.3 g). After 5h stirring at room temperature, the mixture was filtered. The filtrate was evaporated to dryness and afforded compound **UP1** as two diastereoisomers.

CAS: 7473-45-2.

UP2: 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1- α,β -methoxyribofuranose

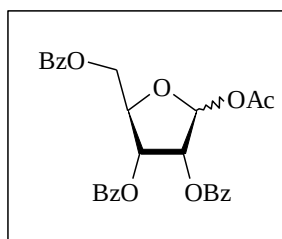


Exact Mass =476
Molecular Formula =C₂₇H₂₄O₈

Procedure: To a dichloromethane solution (40 mL) of compound **UP1** (13.3 mmol) was added pyridine (4.3 mL, 53.2 mmol) and benzoylchloride (6.1 mL, 53.2 mmol). After 15h stirring at room temperature, the mixture was evaporated and the residue purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 8:2) to give pure compound **UP2** (6.01 g, 12.6 mmol, 95%) as a viscous oil of two diastereoisomers.

CAS: 52783-53-6.

UP3: 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1- α,β -acetoxyribofuranose

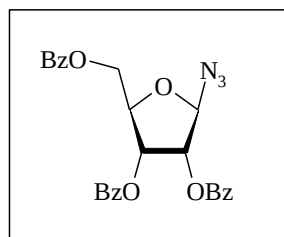


Exact Mass = 462
Molecular Formula = C₂₆H₂₂O₈

Procedure: To an acetic acid solution (70 mL) of compound **UP2** (13.3 mmol) was added of acetic anhydride (12.7 mL, 133.2 mmol) and 12*N* sulfuric acid (4 mL). After 4h stirring at room temperature, the mixture was hydrolyzed by ice-water (150 mL) and extracted by dichloromethane (100 mL) three times. The combined organic layers were washed two times by a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtrated and evaporated to dryness to afford compound **UP3** (6.0 g, 11.8 mmol, 88%) as yellow foam (two diastereoisomers).

CAS: 6974-32-9.

UP4: 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1- β -azidoribofuranose

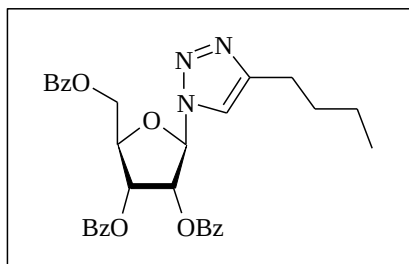


Exact Mass = 487
Molecular Formula = C₂₆H₂₁N₃O₇

Procedure: To a dichloromethane solution (30 mL) of compound **UP3** (5.7 g, 11.2 mmol) and trimethylsilylazide (1.42 g, 12.3 mmol) was added tin tetrachloride (12.7 mL, 133.2 mmol). After 15h stirring at room temperature, the mixture was hydrolyzed by a solution of sodium hydrogenocarbonate (20 mL) and extracted by dichloromethane (50 mL) three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtrated and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4, removal of α isomer traces) to afford compound **UP4** (4.5 g, 9.1 mmol, 82%) as a yellow viscous oil.

CAS: 7408-41-5.

UP5: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 569
Molecular Formula = C₃₂H₃₁N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP5** (89%) as white solid.

Mp: 98 °C (CHCl₃).

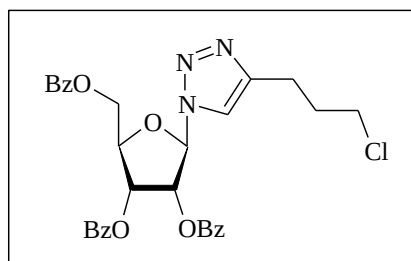
IR: 1726, 1601, 1254, 1124, 1090, 1068, 1045, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.58-7.52 (m, 3H, H^{Ar}), 7.49 (s, 1H, H⁵), 7.46-7.34 (m, 6H, H^{Ar}), 6.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H¹), 6.23 (dd, *J* = 5.3, 3.6 Hz, 1H, H²), 6.15 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H³), 4.90-4.80 (m, 2H, H⁴ and H⁵), 4.60 (dd, *J* = 12.1 Hz, 4.2 Hz, 1H, H⁵), 2.64 (td, *J* = 7.6 Hz, 2.3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.59-1.50 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39-1.28 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C=O), 165.0 (C=O), 164.9 (C=O), 148.9 (C⁴), 133.7 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 129.7 (2C, C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 128.6 (C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (2C, C^{Ar}), 119.5 (C⁵), 90.0 (C¹), 80.9 (C⁴), 75.1 (C²), 71.6 (C³), 63.6 (C⁵), 31.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₁N₃NaO₇: 592.6, found: 592.5.

UP6: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-(3-chloropropyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 589
Molecular Formula = C₃₁H₂₈ClN₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP6** (83%) as white solid.

Mp: 132 °C (CHCl₃).

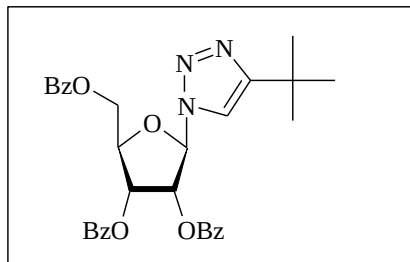
IR: 1716, 1601, 1451, 1264, 1124, 1099, 1070, 1047, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.58-7.52 (m, 4H, H^{Ar} and H⁵), 7.45-7.33 (m, 6H, H^{Ar}), 6.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H¹), 6.24 (dd, *J* = 5.4, 3.5 Hz, 1H, H²), 6.14 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H³), 4.90-4.79 (m, 2H, H⁴ and H⁵), 4.58 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H⁵), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.07-2.00 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C=O), 165.0 (C=O), 164.9 (C=O), 146.7 (C⁴), 133.7 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.6 (2C, C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 128.5 (2C, C^{Ar}), 128.4 (2C, C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 120.1 (C⁵), 90.0 (C¹), 80.9 (C⁴), 75.1 (C²), 71.5 (C³), 63.5 (C⁵), 44.0 (CH₂CH₂CH₂Cl), 31.4 (CH₂CH₂CH₂Cl), 22.5 (CH₂CH₂CH₂Cl).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₂₈ClN₃NaO₇: 612.6, found: 612.5.

UP7: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-*tert*-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =569
Molecular Formula =C₃₂H₃₁N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP7** (92%) as white solid.

Mp: 129 °C (CHCl₃).

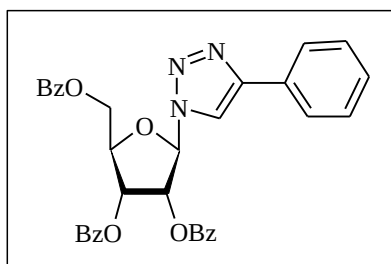
IR: 1718, 1600, 1450, 1265, 1094, 1069, 1037, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.59-7.51 (m, 3H, H^{Ar}), 7.46-7.33 (m, 7H, H^{Ar} and H⁵), 6.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H^{1'}), 6.20-6.14 (m, 2H, H² and H^{3'}), 4.90-4.80 (m, 2H, H^{4'} and H^{5'}), 4.61 (dd, *J* = 11.9 Hz, 4.1 Hz, 1H, H^{5'}), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (2C, C=O), 165.1 (2C, C=O), 158.2 (C⁴), 133.8 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (2C, C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 128.6 (2C, C^{Ar}), 128.5 (3C, C^{Ar}), 117.4 (C⁵), 90.1 (C^{1'}), 81.0 (C^{4'}), 75.2, (C^{2'}), 71.8 (C^{3'}), 63.8 (C^{5'}), 30.7 (CHCH₃), 30.1 (CHCH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₁N₃NaO₇: 592.6, found: 592.0.

UP8: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =589
Molecular Formula =C₃₄H₂₇N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP8** (86%) as an oil.

IR: 1717, 1451, 1316, 1124, 1093, 1040, 703 cm⁻¹.

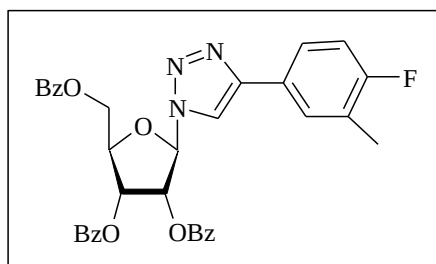
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.00-7.95 (m, 5H, H^{Ar} and H⁵), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.58-7.50 (m, 3H, H^{Ar}), 7.41-7.30 (m, 9H, H^{Ar}), 6.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H^{1'}), 6.30 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1H, H^{2'}), 6.18 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H^{3'}), 4.86-4.92 (m, 2H, H^{4'} and H^{5'}), 4.62 (dd, *J* = 12.0 Hz, 3.6 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 148.2 (C⁴), 133.8 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 129.8 (2C, C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 128.6 (2C, C^{Ar}), 128.5 (2C, C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 125.7 (C^{Ar}), 118.4 (C⁵), 90.3 (C^{1'}), 81.1 (C^{4'}), 75.2 (C^{2'}), 71.5 (C^{3'}), 63.5 (C^{5'}).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₂₇N₃NaO₇: 612.6, found: 612.5.

CAS: 26295-47-6.

UP9: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =621
Molecular Formula =C₃₅H₂₈FN₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP9** (88%) as a slightly yellow oil.

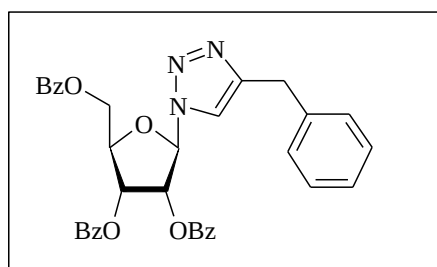
IR: 1720, 1602, 1493, 1451, 1259, 1091, 1069, 1024, 799, 705 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.89 (s, 1H, H⁵), 7.61-7.50 (m, 4H, H^{Ar}), 7.44-7.37 (m, 7H, H^{Ar}), 6.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H^{1'}), 6.28 (dd, *J* = 5.2, 3.9 Hz, 1H, H^{2'}), 6.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 4.93-4.87 (m, 2H, H^{4'} and H^{5'}), 4.62 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H, H^{5'}), 2.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.2 (C=O), 165.1 (C=O), 147.7 (C⁴), 133.9 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.6 (3C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 125.8 (2C, C^{Ar}), 125.4 (C^{Ar}), 125.2 (C^{Ar}), 124.9 (C^{Ar}), 124.8 (C^{Ar}), 118.0 (C⁵), 115.5 (C^{Ar}), 115.2 (C^{Ar}), 90.4 (C^{1'}), 81.3 (C^{4'}), 75.3 (C^{2'}), 71.6 (C^{3'}), 63.6 (C^{5'}), 14.6, 14.5 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₂₈FN₃NaO₇: 644.6, found: 644.5.

UP10: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-benzyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =603
Molecular Formula =C₃₅H₂₉N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP10** (93%) as white solid.

Mp: 158 °C (CHCl₃).

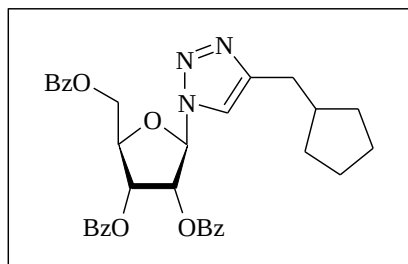
IR: 1727, 1708, 1601, 1450, 1270, 1123, 1095, 1068, 710 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-7.96 (m, 6H, H^{Ar}), 7.64-7.56 (m, 3H, H^{Ar}), 7.50-7.38 (m, 7H, H^{Ar} and H⁵), 7.33-7.21 (m, 5H, H^{Ar}), 6.43 (d, *J* = 3.1 Hz, H^{1'}), 6.28-6.25 (m, 1H, H^{2'}), 6.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H^{3'}), 4.95-4.88 (m, 1H, H^{4'}), 4.83 (dd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H, H^{5'}), 4.63 (dd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 1H, H^{5'}), 4.02-3.88 (m, 1H, CH₂Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C=O), 165.6 (C=O), 165.0 (C=O), 138.4 (C⁴), 133.8 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (2C, C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.6 (C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 126.5 (C⁵), 90.1 (C^{1'}), 81.0 (C^{4'}), 75.2 (C^{2'}), 71.6 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}), 32.1 (CH₂Ph).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₂₉N₃NaO₇: 626.6, found: 626.5.

UP11: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-methylcyclopentyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =595
Molecular Formula =C₃₄H₃₃N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP11** (87%) as a white solid.

Mp: 121 °C (CHCl₃).

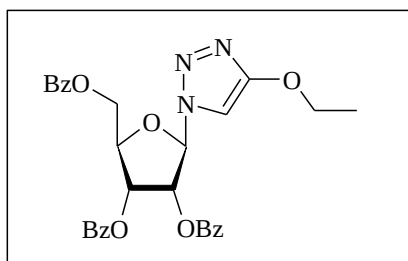
IR: 1716, 1601, 1451, 1261, 1093, 1068, 1023, 803, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.57-7.49 (m, 4H, H^{Ar} and H⁵), 7.44-7.31 (m, 6H, H^{Ar}), 6.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H¹), 6.23 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, H²), 6.15 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H³), 4.89-4.79 (m, 2H, H⁴ and H⁵), 4.59 (dd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1H, H⁵), 2.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 2.11-2.01 (m, 1H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.73-1.62 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.60-1.52 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.50-1.42 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.17-1.07 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.2 (C=O), 165.1 (C=O), 148.6 (C⁴), 133.8 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 129.8 (2C, C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.6 (2C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 112.0 (C⁵), 90.2 (C¹), 81.0 (C⁴), 75.2 (C²), 71.7 (C³), 63.8 (C⁵), 39.7 (CH₂-CHCH₂CH₂), 32.5 (2C, CH₂-CHCH₂CH₂), 31.6 (CH₂-CHCH₂CH₂), 25.1 (CH₂-CHCH₂CH₂).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₃₃N₃NaO₇: 618.7, found: 618.5.

UP12: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(4-O-ethoxy-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =557
Molecular Formula =C₃₀H₂₇N₃O₈

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **1** to give **UP12** (63%) as yellow solid.

Mp: 117 °C (CHCl₃).

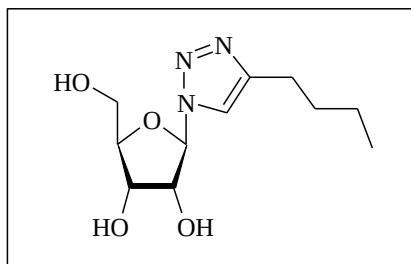
IR: 1715, 1568, 1451, 1282, 1265, 1127, 1092, 1024, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.60-7.53 (m, 3H, H^{Ar}), 7.48-7.34 (m, 6H, H^{Ar}), 7.16 (s, 1H, H⁵), 6.36 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H¹), 6.22 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1H, H²), 6.10 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H³), 4.88-4.79 (m, 2H, H⁴ and H⁵), 4.69 (dd, *J* = 12.1 Hz, 4.2 Hz, 1H, H⁵), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 161.2 (C⁴), 133.8 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 128.6 (2C, C^{Ar}), 128.5 (2C, C^{Ar}), 104.5 (C⁵), 90.7 (C¹), 81.1 (C⁴), 74.9 (C²), 71.6 (C³), 66.3 (OCH₂CH₃), 63.7 (C⁵), 14.7 (OCH₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₂₇N₃NaO₈: 580.6, found: 580.5.

UP13: 1'-β-(4-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 257
Molecular Formula = C₁₁H₁₉N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP5** with typical procedure **3** to give **UP13** (>98%) as white solid.

Mp: 105 °C (MeOH).

IR: 3316, 2930, 2870, 1456, 1043, 826 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H, H⁵), 6.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H^{1'}), 4.48 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.32 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.15-4.11 (m, 1H, H^{4'}), 3.82 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.70 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H^{5'}), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.70-1.61 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45-1.34 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

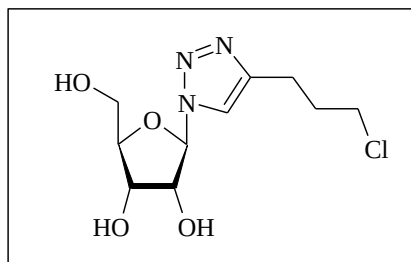
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.4 (C⁴), 121.8 (C⁵), 94.3 (C^{1'}), 87.1 (C^{4'}), 77.0 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 32.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 223nm.

[α]_D^{20 °C}: -50.7 (c 0.56, CH₃OH).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₉N₃NaO₄: 280.1273, found: 280.1269.

UP14: 1'-β-(4-(3-chloropropyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 277
Molecular Formula = C₁₀H₁₆ClN₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP6** with typical procedure **3** to give **UP14** (>98%) as a colorless crystals.

Mp: 91 °C (MeOH).

IR: 3316, 2928, 2361, 1546, 1229, 1048 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.05 (s, 1H, H⁵), 6.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H^{1'}), 4.49 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.15-4.11 (m, 1H, H^{4'}), 3.81 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H^{5'}), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.17-2.08 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl).

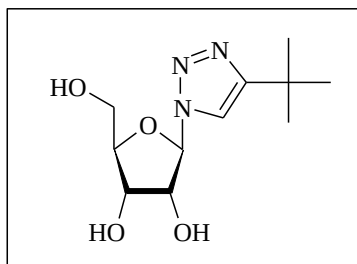
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 147.9 (C⁴), 122.2 (C⁵), 94.3 (C^{1'}), 87.1 (C^{4'}), 77.0 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 44.8 (CH₂CH₂CH₂Cl), 33.3 (CH₂CH₂CH₂Cl), 23.6 (CH₂CH₂CH₂Cl).

UV (MeOH) λ_{max}: 223 nm.

[α]_D^{20 °C}: -46.7 (c 0.89, CH₃OH).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₇ClN₃O₄: 278.0908, found: 278.0902.

UP15: 1'-β-(4-*tert*-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =257
Molecular Formula =C₁₁H₁₉N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP7** with typical procedure **3** to give **UP15** (>98%) as white solid.

Mp: 114 °C (MeOH).

IR: 3355, 2964, 2361, 1461, 1365, 1232, 1104, 1047 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.01 (s, 1H, H⁵), 6.00 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H^{1'}), 4.49 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H^{2'}), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.14-4.09 (m, 1H, H^{4'}), 3.82 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H^{5'}), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

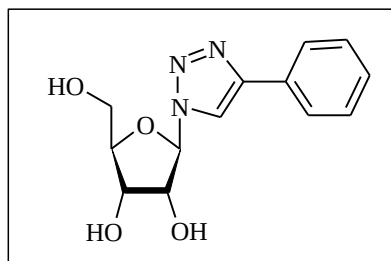
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 158.7 (C⁴), 119.9 (C⁵), 94.2 (C^{1'}), 87.1 (C^{4'}), 77.0 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 31.7 (C(CH₃)₃), 30.7 (C(CH₃)₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 221 nm.

[α]_d^{20 °C}: -55.7 (c 0.88, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₀N₃O₄: 258.1454, found: 258.1457.

UP16: 1'-β-(4-phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =277
Molecular Formula =C₁₃H₁₅N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP8** with typical procedure **3** to give **UP16** (>98%) as an oil.

IR: 3368, 1661, 1447, 1191, 1135, 799, 723 cm⁻¹.

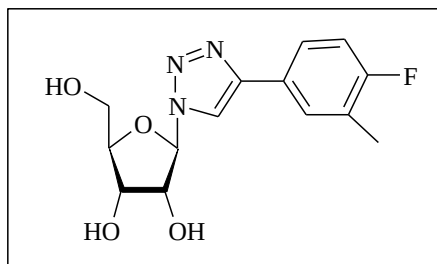
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H, H⁵), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.57 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.17 (m, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.0 (C⁴), 131.6 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 129.5 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.9 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.8 (C^{5'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆N₃O₄: 278.1141, found: 278.1148.

CAS: 26295-54-5.

UP17: 1'-β-(4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =309
Molecular Formula =C₁₄H₁₆FN₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP9** with typical procedure **3** to give **UP17** (>98%) as white solid.

Mp: 158 °C (MeOH)

IR: 3344, 2929, 1493, 1233, 1082, 1043, 817 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H, H⁵), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.67-7.62 (m, 1H, H^{Ar}), 7.10 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.55 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.18-4.13 (m, 1H, H^{4'}), 3.85 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.71 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.32 (s, 3H, CH₃).

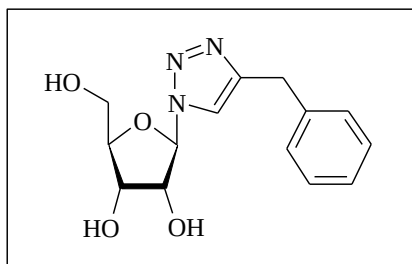
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.3 (C⁴), 130.0 (C^{Ar}), 126.1 (C^{Ar}), 120.7 (C⁵), 116.6 (C^{Ar}), 116.4 (C^{Ar}), 94.6 (C^{1'}), 87.3 (C^{4'}), 77.2 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 14.6 (CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 241 nm.

[α]_D^{20 °C}: -76.4 (*c* 1.45, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₇FN₃O₄: 310.1203, found: 310.1218.

UP18: 1'-β-(4-benzyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =291
Molecular Formula =C₁₄H₁₇N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP10** with typical procedure **3** to give **UP18** (>98%) as white solid.

Mp: 100 °C (MeOH).

IR: 3355, 2928, 2360, 1454, 1230, 1047, 725 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1H, H⁵), 7.30-7.16 (m, 5H, H^{Ar}), 6.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H^{1'}), 4.48 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H^{2'}), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.14-4.09 (m, 1H, H^{4'}), 4.04 (s, 2H, CH₂Ph), 3.79 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.67 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H^{5'}).

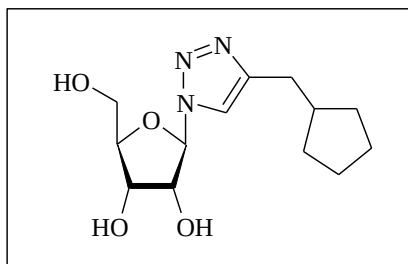
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 148.6 (C⁴), 140.3 (C^{Ar}), 129.6 (2C, C^{Ar}), 127.5 (C^{Ar}), 122.6 (C⁵), 94.8 (C^{1'}), 87.1 (C^{4'}), 77.0 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 32.6 (CH₂Ph).

UV (MeOH) λ_{max}: 212 nm.

[α]_D^{20 °C}: -58.0 (*c* 0.59, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₈N₃O₄: 292.1297, found: 292.1283.

UP19: 1'-β-(4-methylcyclopentyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 283
Molecular Formula = C₁₃H₂₁N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP11** with typical procedure **3** to give **UP19** (>98%) as white solid.

Mp: 87 °C (MeOH).

IR: 3349, 1298, 2868, 1452, 1228, 1048 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H, H⁵), 6.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.47 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.15-4.09 (m, 1H, H^{4'}), 3.81 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H, H^{5'}), 2.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 2.24-2.12 (m, 1H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.82-1.72 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.71-1.62 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.61-1.51 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.31-1.18 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂).

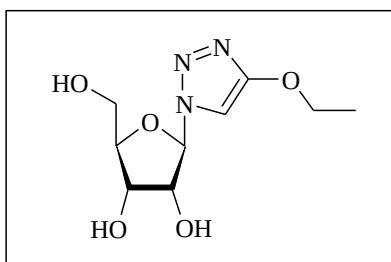
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 148.9 (C⁴), 122.2 (C⁵), 94.3 (C^{1'}), 87.1 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 41.3 (CH₂-CHCH₂CH₂), 33.4 (CH₂-CHCH₂CH₂), 32.4 (CH₂-CHCH₂CH₂), 26.1 (CH₂-CHCH₂CH₂).

UV (MeOH) λ_{max}: 223 nm.

[α]_D²⁰°C: -51.5 (c 1.37, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₂N₃O₄: 284.1610, found: 284.1608.

UP20: 1'-β-(4-O-ethoxy-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 245
Molecular Formula = C₉H₁₅N₃O₅

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP12** with typical procedure **3** to give **UP20** (>98%) as a colorless crystals.

Mp: 127 °C (MeOH).

IR: 3348, 2927, 2361, 1667, 1571, 1381, 1340, 1045 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.71 (s, 1H, H⁵), 5.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H^{1'}), 4.46 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H^{2'}), 4.29 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.13-4.09 (m, 1H, H^{4'}), 3.81 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

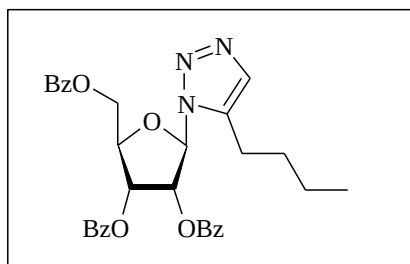
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 162.4 (C⁴), 106.4 (C⁵), 95.0 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 76.9 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 67.9 (OCH₂CH₃), 62.8 (C^{5'}), 15.1 (OCH₂CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 233 nm.

[α]_D²⁰°C: -63.1 (c 1.12, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₅N₃NaO₅: 268.0909, found: 268.0915.

UP21: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =569
Molecular Formula =C₃₂H₃₁N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP21** as brown oil.

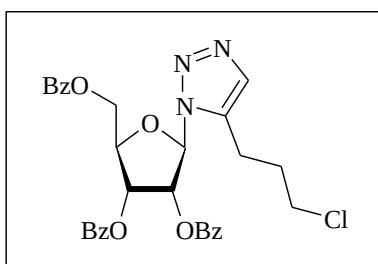
IR: 1721, 1602, 1451, 1261, 1092, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.93 (m, 6H, H^{Ar}), 7.62-7.50 (m, 3H, H^{Ar}), 7.46 (s, 1H, H⁴), 7.45-7.33 (m, 6H, H^{Ar}), 6.46 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H, H^{2'}), 6.35 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 6.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H^{1'}), 4.92-4.88 (m, 1H, H^{4'}), 4.73 (dd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H^{5'}), 4.54 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H, H^{5'}), 2.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.71-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44-1.33 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96-0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.2 (C=O), 165.0 (C=O), 138.4 (C⁵), 133.8 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 132.4 (C⁴), 129.8 (2C, C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 128.8 (2C, C^{Ar}), 128.6 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 87.9 (C^{1'}), 80.8 (C^{4'}), 75.4 (C^{2'}), 72.0 (C^{3'}), 63.8 (C^{5'}), 30.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₁N₃NaO₇: 592.6, found: 592.5.

UP22: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-(3-chloropropyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =589
Molecular Formula =C₃₁H₂₈ClN₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP22** as brown oil.

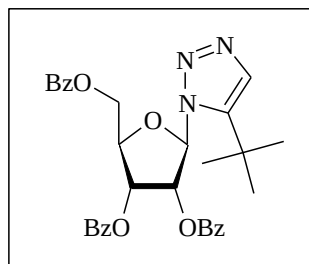
IR: 1719, 1602, 1451, 1260, 1092, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.94 (m, 6H, H^{Ar}), 7.61-7.50 (m, 3H, H^{Ar}), 7.50 (s, 1H, H⁴), 7.39 (m, 6H, H^{Ar}), 6.50 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H, H^{2'}), 6.34 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 6.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H^{1'}), 4.94-4.90 (m, 1H, H^{4'}), 4.74 (dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1H, H^{5'}), 4.53 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H, H^{5'}), 3.60-3.48 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 3.03-2.88 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.20-2.09 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 136.7 (C⁵), 133.7 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 132.6 (C⁴), 129.7 (C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 128.6 (2C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.3 (2C, C^{Ar}), 87.8 (C^{1'}), 80.8 (C^{4'}), 75.2 (C^{2'}), 71.8 (C^{3'}), 63.5 (C^{5'}), 43.4 (CH₂CH₂CH₂Cl), 30.7 (CH₂CH₂CH₂Cl), 19.9 (CH₂CH₂CH₂Cl).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₂₈ClN₃NaO₇: 612.6, found: 612.5.

UP23: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-*tert*-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =569
Molecular Formula =C₃₂H₃₁N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP22** as brown oil.

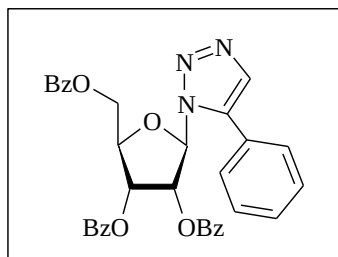
IR: 1721, 1602, 1451, 1250, 1092, 1069, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.61-7.54 (m, 3H, H^{Ar}), 7.47-7.36 (m, 7H, H^{Ar} and H⁴), 6.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H²), 6.19-6.15 (m, 2H, H^{3'} and H^{1'}), 4.89-4.80 (m, 2H, H^{4'} and H^{5'}), 4.61 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H, H^{5'}), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 146.5 (C⁵), 133.7 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 133.0 (C^{Ar}), 131.2 (C⁴), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 128.8 (2C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 117.4 (C⁴), 89.2 (C^{1'}), 80.7 (C^{4'}), 72.4 (C^{2'}), 63.8 (C^{5'}), 30.3 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₁N₃NaO₇: 592.6, found: 592.0.

UP24: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =589
Molecular Formula =C₃₄H₂₇N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP24** as a slightly brown oil.

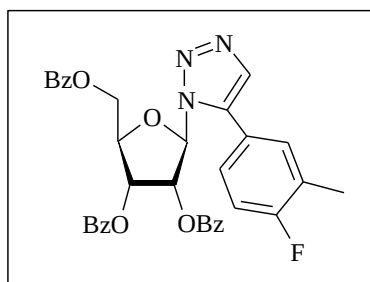
IR: 1721, 1601, 1451, 1261, 1090, 1069, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.90 (m, 6H, H^{Ar}), 7.74 (s, 1H, H⁴), 7.59-7.47 (m, 8H, H^{Ar}), 7.43-7.30 (m, 6H, H^{Ar}), 6.54-6.47 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 6.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H^{1'}), 4.91 (m, 1H, H^{4'}), 4.78 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H, H^{5'}), 4.61 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.2 (C=O), 165.0 (2C, C=O), 139.1 (C⁵), 133.7 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 133.0 (C⁵), 129.9 (C^{Ar}), 129.8 (2C, C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 129.2 (2C, C^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 126.0 (C⁴), 88.2 (C^{1'}), 80.9 (C^{4'}), 75.6 (C^{2'}), 72.2 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₂₇N₃NaO₇: 612.6, found: 612.5.

UP25: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-(4-fluoro-3-methylphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =621
Molecular Formula =C₃₅H₂₈FN₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP25** as a slightly brown oil.

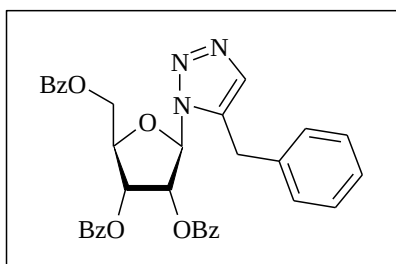
IR: 1720, 1602, 1492, 1451, 1253, 1084, 705 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.91 (m, 6H, H^{Ar}), 7.70 (s, 1H, H⁴), 7.60-7.48 (m, 3H, H^{Ar}), 7.44-7.30 (m, 9H, H^{Ar}), 7.16-7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.51-6.45 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 6.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H^{1'}), 4.93-4.89 (m, 1H, H^{4'}), 4.78 (dd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H^{5'}), 4.61 (dd, *J* = 12.1, 5.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.2 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C^{Ar}), 163.5 (C^{Ar}), 161.0 (C^{Ar}), 138.4 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 132.9 (C^{Ar}), 132.6 (2C, C^{Ar}), 129.8 (3C, C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 128.7 (2C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 126.3 (C⁴), 126.1 (C⁴), 121.7 (C^{Ar}), 121.6 (C^{Ar}), 116.0 (C^{Ar}), 115.8 (C^{Ar}), 88.1 (C^{1'}), 80.8 (C^{4'}), 75.7 (C^{2'}), 72.1 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}), 14.5 (2C, CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₂₈FN₃NaO₇: 644.6, found: 644.5.

UP26: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-benzyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =603
Molecular Formula =C₃₅H₂₉N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP26** as a slightly brown oil.

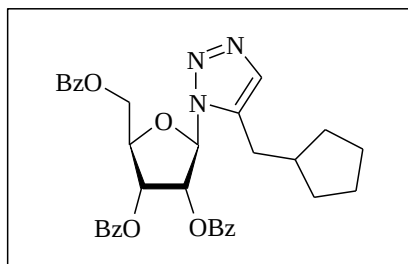
IR: 1720, 1577, 1451, 1261, 1091, 705 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93-7.80 (m, 6H, H^{Ar}), 7.51-7.40 (m, 3H, H^{Ar}), 7.34-7.22 (m, 7H, H^{Ar} and H⁴), 7.21-7.09 (m, 3H, H^{Ar}), 7.09-7.04 (m, 2H, H^{Ar}), 6.35 (dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 1H, H^{2'}), 6.21 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 6.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H^{1'}), 4.80-4.74 (m, 1H, H^{4'}), 4.65 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H^{5'}), 4.46 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H, H^{5'}), 4.03 (q, *J* = 16.6 Hz, 2H, CH₂Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.0 (2C, C=O), 137.0, 135.6 (C^{Ar} and C⁵), 133.8 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 129.7 (2C, C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (C^{Ar} and C⁴), 127.2 (C^{Ar}), 88.0 (C^{1'}), 80.8 (C^{4'}), 75.1 (C^{2'}), 71.8 (C^{3'}), 63.6 (C^{5'}), 29.0 (CH₂Ph).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₅H₂₉N₃NaO₇: 626.6, found: 626.5.

UP27: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-methylcyclopentyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =595
Molecular Formula =C₃₄H₃₃N₃O₇

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP27** as a slightly brown oil

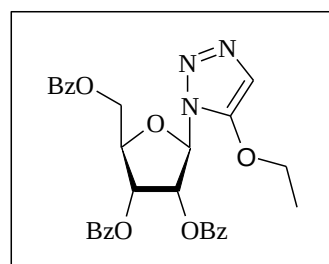
IR: 1721, 1601, 1580, 1451, 1262, 1091, 706 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06-7.92 (m, 6H, H^{Ar}), 7.62-7.49 (m, 3H, H^{Ar}), 7.47 (s, 1H, H⁴), 7.46-7.32 (m, 6H, H^{Ar}), 6.48 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H, H²), 6.36 (dd, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 1H, H³), 6.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H¹), 4.93-4.87 (m, 1H, H⁴), 4.73 (dd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H⁵), 4.53 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H, H⁵), 2.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 2.25-2.12 (m, 1H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.85-1.73 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.68-1.47 (m, 4H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.24-1.12 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 138.0 (C⁵), 133.7 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 132.8 (C⁴), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 87.8 (C¹), 80.8 (C⁴), 75.4 (C²), 72.1 (C³), 63.8 (C⁵), 38.7 (CH₂-CHCH₂CH₂), 32.5 (2C, CH₂-CHCH₂CH₂), 28.9 (CH₂-CHCH₂CH₂), 25.0 (CH₂-CHCH₂CH₂).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₄H₃₃N₃NaO₇: 618.7, found: 618.5.

UP28: 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1'-β-(5-O-ethoxy-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =557
Molecular Formula =C₃₀H₂₇N₃O₈

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP4** with typical procedure **3** to give **UP28** as brown oil.

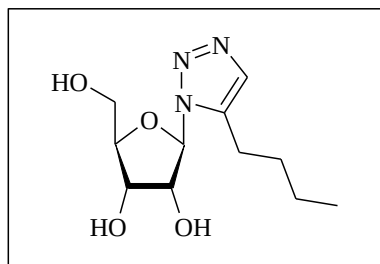
IR: 1720, 1577, 1451, 1261, 1091, 1026, 705 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07-7.98 (m, 4H, H^{Ar}), 7.96-7.90 (m, 2H, H^{Ar}), 7.55 (m, 3H, H^{Ar}), 7.44-7.31 (m, 6H, H^{Ar}), 7.07 (s, 1H, H⁴), 6.34 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 1H, H²), 6.30-6.25 (m, 2H, H³ and H¹), 4.88-4.82 (m, 1H, H⁴), 4.72 (dd, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H, H⁵), 4.60 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H, H⁵), 4.23-4.16 (dq, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.2 (C=O), 165.0 (2C, (C=O), 152.0 (C⁵), 133.7 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 128.7 (2C, C^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 113.8 (C⁴), 86.7 (C¹), 80.2 (C⁴), 74.5 (C²), 71.8 (C³), 69.3 (OCH₂CH₃), 63.9 (C⁵), 14.4 (OCH₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₂₇N₃NaO₈: 580.6, found: 580.5.

UP29: 1'-β-(5-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =257
Molecular Formula =C₁₁H₁₉N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP21** with typical procedure **3** to give **UP29** (>98%) as a yellow oil.

IR: 3331, 2932, 2871, 1428, 1243, 1056, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.53 (s, 1H, H⁴), 5.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H^{1'}), 4.84 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H^{2'}), 4.33 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.14-4.11 (m, 1H, H^{4'}), 3.74 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H^{5'}), 3.59 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 1H, H^{5'}), 2.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.73-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.48-1.39 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃).

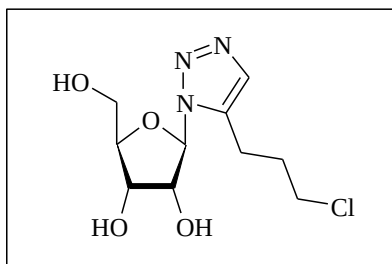
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140.9 (C⁵), 132.9 (C⁴), 91.1 (C^{1'}), 87.3 (C^{4'}), 75.8 (C^{2'}), 72.5 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}), 31.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.3 (2C, CH₂CH₂CH₂CH₃ and CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 221 nm.

[α]_D^{20 °C}: -64.4 (*c* 0.70, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₀N₃O₄: 258.1454, found: 2258.1448.

UP30: 1'-β-(5-(3-chloropropyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =277
Molecular Formula =C₁₀H₁₆ClN₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP22** with typical procedure **3** to give **UP30** (>98%) as a yellow oil.

IR: 3315, 2927, 2360, 1717, 1446, 1276, 1242, 1058, 833 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.59 (s, 1H, H⁴), 5.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H^{1'}), 4.88 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H^{2'}), 4.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.15-4.10 (m, 1H, H^{4'}), 3.73 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H^{5'}), 3.67-3.60 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 3.58 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 1H, H^{5'}), 3.01-2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2.20-2.11 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl).

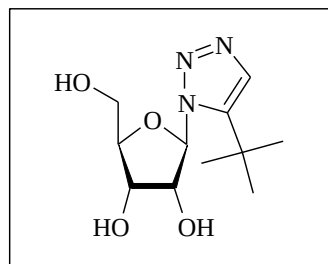
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 139.5 (C⁵), 133.2 (C⁴), 91.2 (C^{1'}), 87.3 (C^{4'}), 75.7 (C^{2'}), 72.4 (C^{3'}), 63.6 (C^{5'}), 44.6 (CH₂CH₂CH₂Cl), 32.4 (CH₂CH₂CH₂Cl), 21.0 (CH₂CH₂CH₂Cl).

UV (MeOH) λ_{max}: 220 nm.

[α]_D^{20 °C}: -50.5 (*c* 0.39, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₇ClN₃O₄: 278.0908, found: 278.0892.

UP31: 1'-β-(5-*tert*-butyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =257
Molecular Formula =C₁₁H₁₉N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP23** with typical procedure **3** to give **UP29** (>98%) as a yellow oil.

IR: 3346, 2969, 2360, 1371, 1057 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.49 (s, 1H, H⁴), 6.20 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H^{1'}), 4.85 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.47 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16-4.08 (m, 1H, H^{4'}), 3.76 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H, H⁵), 3.64 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H, H⁵), 1.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 9H, C(CH₃)₃).

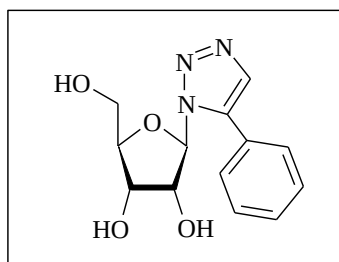
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 148.7 (C⁵), 131.5 (C⁴), 92.4 (C^{1'}), 87.4 (C^{4'}), 76.5 (C^{2'}), 72.6 (C^{3'}), 63.8 (C^{5'}), 31.4 (C(CH₃)₃), 30.5 (C(CH₃)₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 221 nm.

[α]_D^{20 °C}: -70.9 (c 1.21, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₀N₃O₄: 258.1454, found: 258.1451.

UP32: 1'-β-(5-phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =277
Molecular Formula =C₁₃H₁₅N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP24** with typical procedure **3** to give **UP32** (>98%) as a white solid.

Mp: 151 °C (MeOH).

IR: 3332, 2930, 1486, 1454, 1243, 1058, 765, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.84 (s, 1H, H⁴), 7.64-7.60 (m, 2H, H^{Ar}), 7.58-7.52 (m, 3H, H^{Ar}), 5.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H^{1'}), 4.91 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H^{2'}), 4.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16-4.12 (m, 1H, H^{4'}), 3.80 (dd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H⁵), 3.66 (dd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 1H, H⁵).

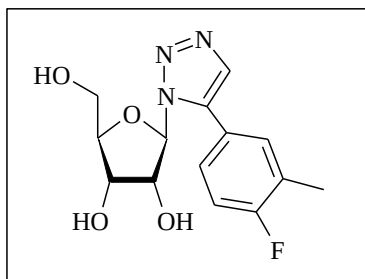
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 141.2 (C⁵), 133.4 (C^{Ar}), 131.0 (C^{Ar}), 130.3 (2C, C^{Ar}), 127.4 (C⁴), 91.4 (C^{1'}), 87.3 (C^{4'}), 75.9 (C^{2'}), 72.6 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}).

UV (MeOH) λ_{max}: 242 nm.

[α]_D^{20 °C}: -116.5 (c 0.83, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆N₃O₄: 278.1141, found: 278.1142.

UP33: 1'-β-(5-(4-fluoro-3-methylphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 309
Molecular Formula = C₁₄H₁₆FN₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP25** with typical procedure **3** to give **UP33** (>98%) as yellow crystals.

Mp: 69 °C (MeOH).

IR: 3332, 2929, 1493, 1243, 1124, 1059, 824 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7.86 (s, 1H, H⁴), 7.57-7.49 (m, 2H, H^{Ar}), 7.30-7.23 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H^{1'}), 4.95 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 4.22-4.17 (m, 1H, H^{4'}), 3.84 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H^{5'}), 3.70 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H, H^{5'}), 2.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH₃).

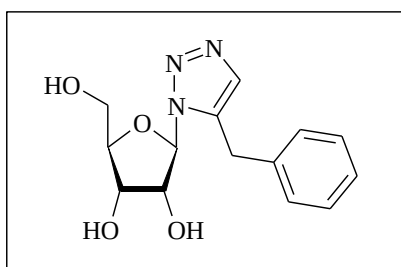
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 164.8 (C^{Ar}), 162.4 (C^{Ar}), 140.4 (C⁵), 133.7 (2C, C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 127.4 (C⁴), 127.2 (C⁴), 123.4 (2C, C^{Ar}), 116.9 (C^{Ar}), 116.7 (C^{Ar}), 91.3 (C^{1'}), 87.4 (C^{4'}), 75.9 (C^{2'}), 72.6 (C^{3'}), 63.7 (C^{5'}), 14.4 (2C, CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 243 nm.

[α]_D^{20 °C}: -91.3 (c 0.67, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₇FN₃O₄: 310.1203, found: 310.1216.

UP34: 1'-β-(5-benzyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 291
Molecular Formula = C₁₄H₁₇N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP26** with typical procedure **3** to give **UP34** (>98%) as an yellow oil.

IR: 3341, 2928, 2361, 1455, 1242, 1058, 720 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (s, 1H, H⁴), 7.36-7.31 (m, 2H, H^{Ar}), 7.29-7.21 (m, 3H, H^{Ar}), 5.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H^{1'}), 4.82 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, H^{2'}), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H^{3'}), 4.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.13-4.08 (m, 1H, H^{4'}), 3.74 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H, H^{5'}), 3.58 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 1H, H^{5'}).

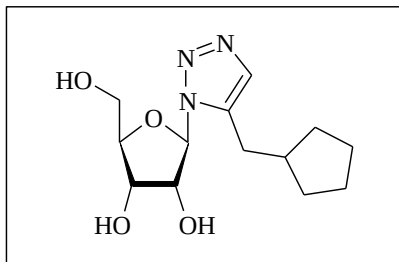
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 139.8 (C⁵), 137.8 (C^{Ar}), 134.1 (C⁴), 129.9 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 128.2 (C^{Ar}), 91.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 75.7 (C^{2'}), 72.3 (C^{3'}), 63.6 (C^{5'}), 29.6 (CH₂Ph).

UV (MeOH) λ_{max}: 214 nm.

[α]_D^{20 °C}: -50.6 (c 0.51, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₈N₃O₄: 292.1297, found: 292.1298.

UP35: 1'-β-(5-methylcyclopentyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 283
Molecular Formula = C₁₃H₂₁N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP27** with typical procedure **3** to give **UP35** (>98%) as a yellow oil.

IR: 3315, 2946, 2867, 1449, 1241, 1050, 830 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.55 (s, 1H, H⁴), 5.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.83 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H^{2'}), 4.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.14-4.10 (m, 1H, H^{4'}), 3.74 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H, H^{5'}), 3.60 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H, H^{5'}), 2.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 2.29-2.16 (m, 1H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.88-1.77 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.75-1.64 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.64-1.53 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂), 1.31-1.19 (m, 2H, CH₂-CHCH₂CH₂).

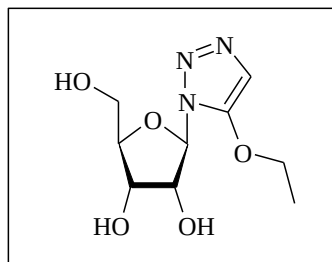
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140.4 (C⁵), 133.3 (C⁴), 91.1 (C^{1'}), 87.4 (C^{4'}), 75.9 (C^{2'}), 72.5 (C^{3'}), 63.6 (C^{5'}), 40.3 (CH₂-CHCH₂CH₂), 33.5 (CH₂-CHCH₂CH₂), 29.7 (CH₂-CHCH₂CH₂), 26.0 (CH₂-CHCH₂CH₂).

UV (MeOH) λ_{max}: 221 nm.

[α]_D²⁰°C: -62.1 (c 1.04, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₂N₃O₄: 284.1610, found: 284.1600.

UP36: 1'-(5-O-ethoxy-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 245
Molecular Formula = C₉H₁₅N₃O₅

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP28** with typical procedure **3** to give **UP36** (>98%) as a white solid.

Mp: 149 °C (MeOH).

IR: 3357, 2936, 1579, 1458, 1325, 1056, 982 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.24 (s, 1H, H⁴), 5.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H^{1'}), 4.68 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H^{2'}), 4.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.10-4.05 (m, 1H, H^{4'}), 3.75 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H, H^{5'}), 3.62 (dd, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H, H^{5'}), 1.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

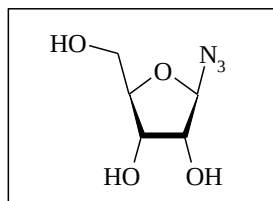
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 153.9 (C⁵), 114.8 (C⁴), 90.9 (C^{1'}), 86.9 (C^{4'}), 75.2 (C^{2'}), 72.3 (C^{3'}), 70.6 (OCH₂CH₃), 63.7 (C^{5'}), 14.8 (OCH₂CH₃).

UV (MeOH) λ_{max}: 231 nm.

[α]_D²⁰°C: -56.2 (c 0.55, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₅N₃NaO₅: 268.0909, found: 268.0909.

UP37: 1'-β-azidoribofuranose

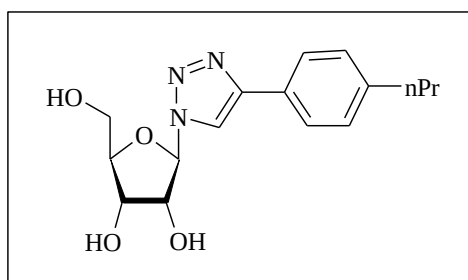


Exact Mass =169
Molecular Formula =C₈H₁₅N₃O

Procedure: Compound **UP4** (725 mg, 1.49 mmol) was dissolved in a 7N solution of ammonia in methanol (20 mL, 140 mmol). After 15h at 0 °C, the solution was evaporated to dryness and purified by silica gel column chromatography (MeOH/EtOAc 2:8) to afford compound **UP37** (250 mg, 1.42 mmol, 96%) as a white foam.

CAS: 51970-31-1.

UP38: 1'-β-(4-npropyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =319
Molecular Formula =C₁₆H₂₁N₃O₄

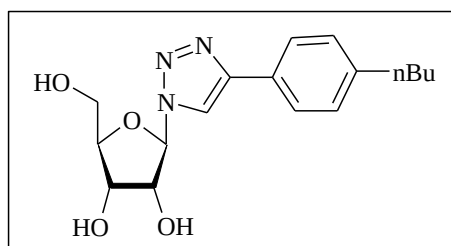
Procedure: The title compound was prepared from compound with typical procedure **1** to give **UP38** (>98%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H, H⁵), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.55 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.71-1.61 (hex, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.1 (C⁴), 144.4 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.6 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 38.8 (CH₂CH₂CH₃), 25.7 (CH₂CH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₂CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₁N₃O₄Na: 342.1430, found: 342.1432.

UP39: 1'-β-(4-nbutyl-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =333
Molecular Formula =C₁₇H₂₃N₃O₄

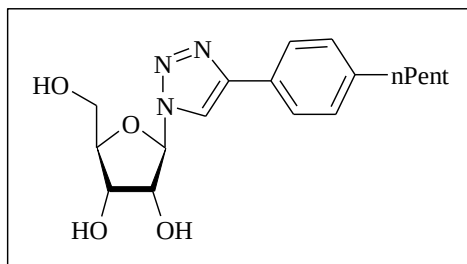
Procedure: The title compound was prepared from compound with typical procedure **1** to give **UP39** (>98%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H, H⁵), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.56 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.68-1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.37 (hex, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.4, 3H, CH₂(CH₂)₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.1 (C⁴), 144.6 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.5 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 36.4 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 34.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.3 (CH₂(CH₂)₂CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₃N₃O₄Na: 356.1586, found: 356.1590.

UP40: 1'-β-(4-npentyle-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =347
Molecular Formula =C₁₈H₂₅N₃O₄

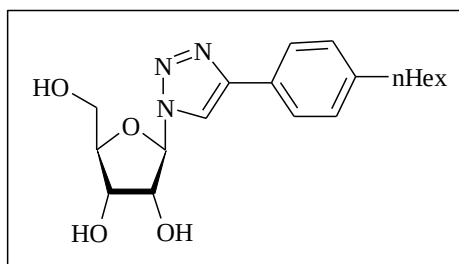
Procedure: The title compound was prepared from compound with typical procedure **1** to give **UP40** (>98%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (s, 1H, H⁵), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.56 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.64 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.41-1.29 (m, 4H, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₂(CH₂)₃CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.1 (C⁴), 144.6 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.6 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 36.7 (CH₂(CH₂)₃CH₃), 32.6 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 32.3 (CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 23.6 (CH₂(CH₂)₂CH₂CH₃), 14.4 (CH₂(CH₂)₃CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₅N₃O₄Na: 370.1743, found: 370.1746.

UP41: 1'-β-(4-nhexyle-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass =361
Molecular Formula =C₁₉H₂₇N₃O₄

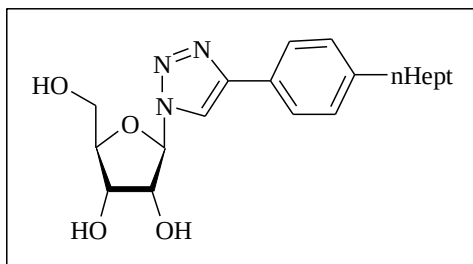
Procedure: The title compound was prepared from compound with typical procedure **1** to give **UP41** (>98%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (s, 1H, H⁵), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H^{1'}), 4.56 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H^{2'}), 4.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16 (dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.0 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.62 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 1.37-1.28 (m, 6H, CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.1 (C⁴), 144.6 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.5 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 36.7 (CH₂(CH₂)₄CH₃), 32.9 (CH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 32.6 (CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 30.0, 23.7 (CH₂CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 14.5 (CH₂(CH₂)₄CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₃O₄Na: 384.1920, found: 384.1899.

UP42: 1'-β-(4-nheptyle-[1,2,3]triazol-1-yl)ribofuranose



Exact Mass = 375
Molecular Formula = C₂₀H₂₉N₃O₄

Procedure: The title compound was prepared from compound with typical procedure **1** to give **UP42** (>98%) as a white solid.

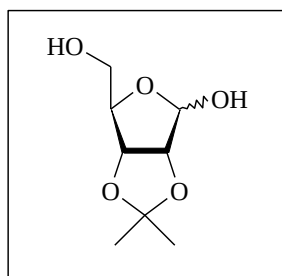
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (s, 1H, H⁵), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H^{1'}), 4.56 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H^{3'}), 4.16 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H, H^{4'}), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, H^{5'}), 3.73 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, H^{5'}), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₅CH₃), 1.67-1.58 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.37-1.26 (m, 8H, CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₂(CH₂)₄CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 149.1 (C⁴), 144.6 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 126.7 (C^{Ar}), 120.5 (C⁵), 94.5 (C^{1'}), 87.2 (C^{4'}), 77.1 (C^{2'}), 71.9 (C^{3'}), 62.9 (C^{5'}), 36.7 (CH₂(CH₂)₅CH₃), 33.0 (CH₂CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 32.7 (CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 30.3 (2C), 23.7 (CH₂CH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 14.5 (CH₂(CH₂)₅CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₃O₄Na: 398.2056, found: 398.2059.

Chapitre 3

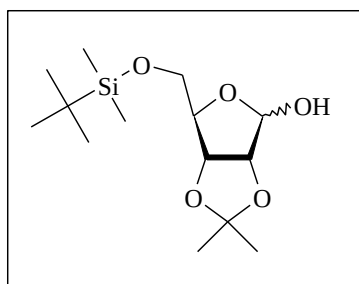
UP43: 2,3-isopropylidene-ribofuranose



Exact Mass =190
Molecular Formula =C₈H₁₄O₅

Procedure: To an acetone solution (20 mL) of D-ribose (1 g, 6.7 mmol) and dimethoxypropane (0.83 mL, 6.67 mmol) was added a drop of 12N sulphuric acid at 0 °C. After 1h stirring at room temperature, potassium carbonate was added to neutralization. The mixture was filtrated and evaporated to obtain compound **UP43** as a colorless oil (1.21 g, 6.36 mmol, 95%).
CAS: 206269-24-1

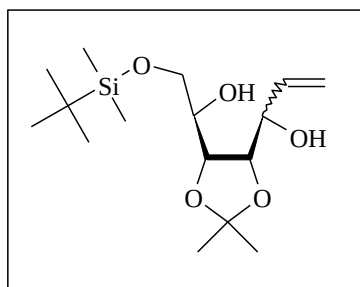
UP44: 2,3-isopropylidene-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-ribofuranose



Exact Mass =304
Molecular Formula =C₁₄H₂₈O₅Si

Procedure: To a dichloromethane solution (20 mL) of compound **UP43** (1.2 g, 6.31 mmol) was added imidazole (480 mg, 6.94 mmol). The solution was stirred for 10 min at room temperature and *tert*butyldimethylsilyl chloride (1.14 g, 7.57 mmol) was slowly added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2h, and hydrolysed by water (10 mL). The organic phase was separated, washed two times by water (10 mL), dried on MgSO₄, filtrated and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4) to obtain compound **UP44** as a slightly yellow oil (1.58 g, 5.19 mmol, 82%).
CAS: 217309-46-1

UP45: (4R,5S)-(+)-1-[4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-5-yl]-(S)-2-propen-1-ol

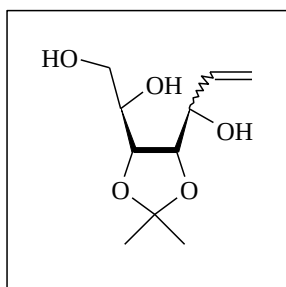


Exact Mass =332
Molecular Formula =C₁₆H₃₂O₅Si

Procedure: To a THF solution (150 mL) of compound **UP44** (26.3 g, 86.4 mmol) was slowly added at -78 °C and under nitrogen a 1M solution of vinyl magnesium bromide (265 mL, 258.2 mmol). The mixture was stirred 20 min at -78 °C and 2h at room temperature and finally hydrolysed by pouring into a saturated solution of ammonium chloride (150 mL). The mixture was extracted three times with ethyl acetate (100 mL) and the combined organic layers washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to dryness to afford crude compound **UP45**.

CAS: 138127-55-6.

UP46: (4R,5S)-(-)-1-[4-(1,2-Dihydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-5-yl]-(S)-2-propen-1-ol

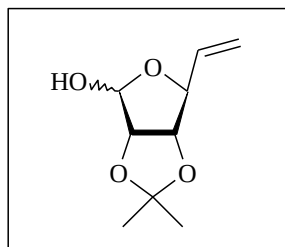


Exact Mass =218
Molecular Formula =C₁₀H₁₈O₅

Procedure: To a THF solution (250 mL) of crude compound **UP45** (86.4 mmol), was added tetrabutylammonium fluoride at room temperature. After 2h stirring, the solution was evaporated to dryness and the residue purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to afford compound **UP46** (16.9 g, 77.4 mmol, 90% in 2 steps) as a slightly yellow crystals.

CAS: 126113-84-6.

UP47: (1S,2S,3S)-2,2-Dimethyl-6-vinyltetrahydrofuro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-4-ol

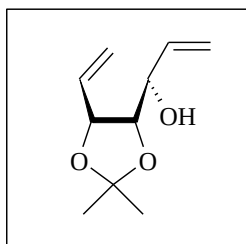


Exact Mass =186
Molecular Formula =C₉H₁₄O₄

Procedure: To a water solution (300 mL) of triol **UP** (24.7 g, 113.2 mmol) was added portion wise sodium periodate at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was extracted three times with EtOAc (300 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:2), to afford compound **UP47** (17.9 g, 96.3 mmol, 85%).

CAS: 126113-85-7.

UP48: (1S,2S,3R)-(-)-1-(2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)-(S)-2-propen-1-ol

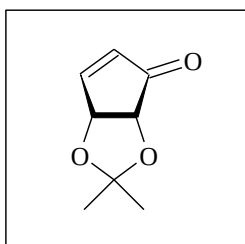


Exact Mass =184
Molecular Formula =C₁₀H₁₆O₃

Procedure: To a suspension of NaH (4.4 g, 183.0 mmol) in THF (500 mL) was added dimethylsulfoxide at 0 °C. After 30 min stirring at room temperature, the white suspension mixture was cooled to 0 °C and treated with methyltriphenylphosphonium bromide (69 g, 192.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and then recooled to 0 °C. A solution of lactol **UP47** (17.9 g, 96.3 mmol) in THF (25 mL) was added to the resulting reaction mixture at 0 °C. After being heated at reflux for 3 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, hydrolyzed by water (250 mL), and extracted three times by AcOEt (200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:2) to afford compound **UP48** (16.8 g, 91 mmol, 95%) as a slightly yellow oil.

CAS: 369647-25-6.

UP49: (4R,5R)-(-)-4,5-O-isopropylidene-2-cyclopentenone

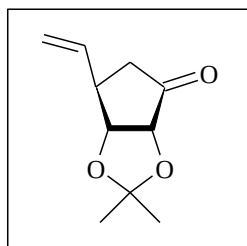


Exact Mass =154
Molecular Formula =C₈H₁₀O₃

Procedure: To a dry dichloromethane solution of compound **UP48** (8 g, 43.0 mmol) under argon was added RuCl₂(PCy₃)Benzylidene Nolan's catalyst (546 mg, 0.65 mmol) and stirred for 12h at room temperature. Pyridinium chlorochromate (13.9 g, 64.4 mmol) was then added and the mixture stirred at the same temperature for 4h. This was filtered over celite and the filtrate evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4) to afford compound **UP49** (4.8 g, 31.1 mmol, 73% in two steps) as a slightly brown crystals.

CAS: 115509-13-2.

UP50: (3aR,6R,6aR)-2,2-Dimethyl-6-vinyltetrahydrocyclopenta-[1,3]dioxol-4-one



Exact Mass = 182
Molecular Formula = C₁₀H₁₄O₃

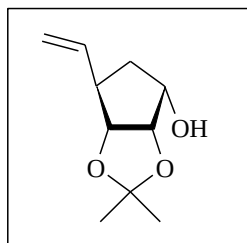
Procedure: To a suspension of copper bromide dimethylsulfide (240 mg, 1.16 mmol) in THF (60 mL) at -78 °C was added dropwise a 0.7 M THF solution of vinyl magnesium bromide (26 mL, 18.2 mmol). The mixture was stirred for 10 min before a solution of **UP49** (2 g, 13.0 mmol), trimethylsilyl chloride (3.4 mL, 2.0 mmol), hexamethylphosphoramide (5.8 mL, 33.3 mmol) in THF (15 mL) was slowly added in dropwise. After the reaction mixture was stirred at -78 °C for 4 h and warmed to 0 °C, saturated NH₄Cl solution (100 mL) was added and the resulting mixture stirred for 30 min. To this was added EtOAc (200 mL) and the organic layer was separated, washed two times with H₂O (50 mL) and brine (50 mL), and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated and the residue purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4) to give **UP50** as a colorless liquid (1.74 g, 9.5 mmol, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.13 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.08 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 3.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{1'}), 2.81 (dd, *J* = 18.3, 8.6 Hz, 1H, H^{5'}), 2.26 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, H^{5'}), 1.42 (s, 3H, *i*Pr), 1.33 (s, 3H, *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 213.1 (C=O), 137.1 (CH=CH₂), 116.4 (CH=CH₂), 112.4 (C^q*i*Pr), 81.3 (C^{2'} or C^{3'}), 77.8 (C^{2'} or C^{3'}), 39.7 (C^{1'}), 38.5 (C^{5'}), 26.8 (C*i*Pr), 24.9 (C*i*Pr).

CAS: 698999-19-8.

UP51: (3S,4S,6R,6aR)-2,2-Dimethyl-6-vinyltetrahydrocyclopenta[1,3]dioxol-4-ol



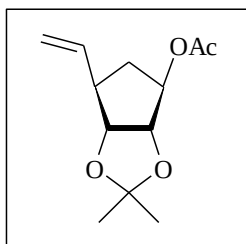
Exact Mass = 184
Molecular Formula = C₁₀H₁₆O₃

Procedure: To a THF solution (50 mL) of compound **UP50** (1.9 g, 10.42 mmol) was added a suspension of LiAlH₄ (750 mg, 18.8 mmol) in dry THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h before it was quenched sequentially with H₂O (0.75 mL), aqueous NaOH (15%, 0.75 mL), and H₂O (2 mL). The resulting solid was removed by filtration and the filtrate evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (removal of β isomer traces, EtOAc/Petroleum ether 1:4) to give **UP51** as a colorless liquid (1.48 g, 8.0 mmol, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.69 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.02 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.45-4.41 (m, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.01 (s, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 2.71-2.65 (m, 1H, H^{1'}), 2.52 (s, 1H, OH), 1.89-1.78 (m, 2H, H^{5'}), 1.45 (s, 3H, *i*Pr), 1.29 (s, 3H, *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9 (CH=CH₂), 115.1 (CH=CH₂), 111.4 (C^q*i*Pr), 84.1 (C^{2'} or C^{3'}), 78.9 (C^{2'} or C^{3'}), 71.0 (C^{4'}), 44.2 (C^{1'}), 35.7 (C^{5'}), 25.9 (C*i*Pr), 24.2 (C*i*Pr).

CAS: 698999-23-4.

UP52: (1S, 2R, 3R, 4R)-4-acetyloxy-2,3-(O-isopropylidenedioxy)-1-vinylcyclopentane

Exact Mass =226
Molecular Formula =C₁₂H₁₈O₄

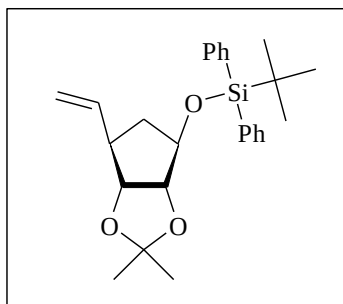
Procedure: To a THF (30 mL) solution of alcohol **UP51** (1.33 g, 7.2 mmol), acetic acid (0.82 mL, 14.4 mmol) and triphenylphosphine (3.78 g, 14.4 mmol) was added dropwise diisopropylazodicarboxylate (2.86 mL, 14.4 mmol) at 0 °C under positive pressure of dry Ar. After 10 min stirring, the mixture was allowed to room temperature. After 18 h stirring, the solution was hydrolyzed with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate (20 mL) and extracted three times with EtOAc (30 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtrated and evaporated. The crude product was purified by chromatography by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:9) to give compound **UP52** (1.47 g, 6.5 mmol, 90%) as an oil.

IR: 2958, 2926, 2856, 1729, 1271, 1072, 702 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 7.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.09 (td, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.06-5.01 (m, 2H, CH=CH₂ and H^{4'}), 4.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.48 (dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 2.82-2.75 (m, 1H, H^{1'}), 2.40 (ddd, *J* = 13.5, 7.2, 6.1 Hz, 1H, H^{5'}), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.69 (td, *J* = 13.9, 4.8 Hz, 1H, H^{5'}), 1.47 (s, 3H, *i*Pr), 1.29 (s, 3H, *i*Pr).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 138.9 (CH=CH₂), 115.3 (CH=CH₂), 111.4 (C^q*i*Pr), 84.9 (C^{2'} and C^{3'}), 79.5 (C^{4'}), 48.4 (C^{1'}), 35.0 (C^{5'}), 26.7 (C*i*Pr), 24.4 (C*i*Pr), 21.1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₈O₄: 226.2712, found: 226.2717.

UP53: (1S, 2R, 3R, 4R)-4-*tert*Butyldimethylsiloxy-2,3-(O-isopropylidenedioxy)-1-vinylcyclopentane

Exact Mass =422
Molecular Formula =C₂₆H₃₄O₃Si

Procedure: K₂CO₃ (1.72 g, 12.4 mmol) was added to a solution of **UP52** (1.4 g, 6.2 mmol) in MeOH (20 mL) at room temperature and stirred for 1 h. Then the reaction mixture was neutralized with acetic acid, then poured in aqueous saturated NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was dissolved in MeCN (40 mL), and TBDPSCl (1.88 g, 6.8 mmol), DMAP (0.84 g, 6.8 mmol) and imidazole (0.46 g, 6.8 mmol) was added at room temperature under positive pressure of dry Ar. After 15 h stirring, the solution was neutralized with aq. saturated NaHCO₃ and extracted with AcOEt. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:30) to obtain **UP53** (2.2 g, 84%) as an oil.

IR: 2931, 2857, 1371, 1064, 700 cm⁻¹.

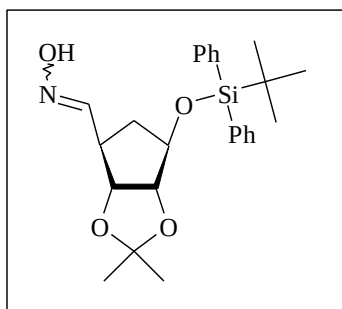
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.65 (m, 4H, H^{Ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H^{Ar}), 6.04 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 8.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.06 (ddd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.01 (ddd, *J* = 10.6, 1.6, 1.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.49 (dd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.26 (ddd, *J* = 5.6, 4.0, 1.6 Hz, 1H, H^{4'}), 2.69-2.59 (m, 1H, H^{1'}), 2.05 (ddd, *J* = 13.0, 7.4, 5.3 Hz, 1H, H^{5'}), 1.61 (td, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H, H^{5'}), 1.36 (s, 3H, *i*Pr), 1.25 (s, 3H, *i*Pr), 1.07 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.6 (CH=CH₂), 135.8 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 129.6 (2C, C^{Ar}), 127.6 (2C, C^{Ar}), 114.5 (CH=CH₂), 110.7 (C^q*i*Pr), 87.6 (C^{2'} or C^{3'}), 85.2 (C^{2'} or C^{3'}), 78.8 (C^{4'}), 49.0 (C^{1'}), 38.2 (C^{5'}), 26.9 (C*t*Bu), 26.8 (C*i*Pr), 24.5 (C*i*Pr), 19.1 (C^q*t*Bu).

[α]_D²⁰ °C: +0.9 (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₃₄O₃NaSi: 445.2175, found: 445.2174.

UP54: (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*)-1-aldoxime-4-*tert*Butyldimethylsiloxy-2,3-(*O*-isopropylidenedioxy)cyclopentane



Exact Mass = 439
Molecular Formula = C₂₅H₃₃NO₄Si

Procedure: To a mixture of silyl ether **UP53** (2.20 g, 5.2 mmol) and NaIO₄ (2.23 g, 10.4 mmol) in MeOH, acetone and H₂O (1:1:1, 200 mL), OsO₄ (820 μ L, 2.5% in *t*BuOH) was added at room temperature. After 15 h stirring, the reaction mixture was filtrated under celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. CH₂Cl₂ was added and washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Without further purification, hydroxylamine hydrochloride (1.46 g, 20.8 mmol), NaOAc (2.56 g, 21.3 mmol) and (EtOH/CH₂Cl₂, 1:3, 45 mL) was added at room temperature under positive pressure of dry argon and stirred for 2 h. Then the reaction mixture was washed with brine and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried (MgSO₄), filtrated and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:3) to give **UP54** (1.69 g, 74%) as an oil as an isomeric mixture of E/Z 1:1 of the oxime.

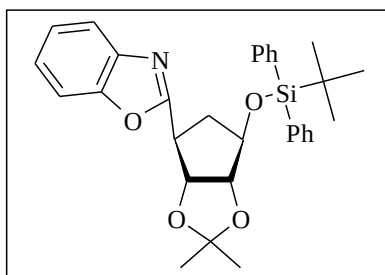
IR: 3404, 2961, 2923, 1259, 1087, 1017, 797 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.62 (m, 5.5H, H^{Ar} and CH=N-OH), 7.47-7.36 (m, 6H, H^{Ar}), 7.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.5H, CH=N-OH), 4.79 (dd, *J* = 19.7, 5.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.49 (dd, *J* = 24.6, 5.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.5H, H^{4'}), 4.29-4.26 (m, 0.5H, H^{4'}), 3.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.5H, H^{1'}), 2.96-2.90 (m, 0.5H, H^{1'}), 2.18-2.11 (m, 1H, H^{5'}), 1.78-1.68 (dd, *J* = 18.8, 14.0 Hz, 1H, H^{5'}), 1.38 and 1.37 (each as s, 3H, *i*Pr), 1.26 and 1.25 (each as s, 3H, *i*Pr), 1.10 and 1.09 (each as s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0 and 153.5 (CH=N-OH), 135.8 (2C, C^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 133.3 (2C, C^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 129.8 (3C, C^{Ar}), 129.7 (3C, C^{Ar}), 110.5 and 110.3 (C^q*i*Pr), 87.1, 86.6, 84.2, 83.0 (C^{2'} and C^{3'}), 78.4 (C^{4'}), 45.3 and 42.0 (C^{1'}), 36.4 and 35.0 (C^{5'}), 26.9 (2C, C*t*Bu), 26.8, 26.4 (2C), 24.2 and 24.1 (C*i*Pr), 19.0 (C^q*t*Bu).
[α]_d^{20 °C}: +2.7 (c 1.4; CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₅H₃₃NO₄NaSi: 462.2077, found: 462.2073.

UP55: (1S,2R,3R,4R)-4-tertButyldiphenylsiloxy-1-(benzoxazol-2-yl)-2,3-(O-isopropylidenedioxy)cyclopentane



Exact Mass =513
Molecular Formula =C₃₁H₃₅NO₄Si

Procedure: A mixture of **UP54** (250 mg, 0.566 mmol), *N*-chlorosuccinimide (77 mg, 0.577 mmol), pyridine (30 μ L) in freshly distilled CHCl₃ (8 mL) was heated at 40 °C for 40 min under positive pressure of dry argon. The reaction mixture was then concentrated, and EtOH (16 mL) and α -aminophenol (127 mg, 1.16 mmol) were added and heated at 60 °C for 2 h under positive pressure of dry Argon. The mixture was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:7) to afford **UP55** (218 mg, 0.424 mmol, 75%) as an oil.

IR: 2931, 2857, 2361, 1456, 1044, 702 cm⁻¹.

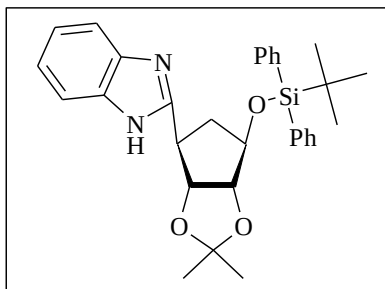
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.54-7.50 (m, 2H, H^{Ar}), 7.47-7.43 (m, 3H, H^{Ar}), 7.40-7.23 (m, 8H, H^{Ar}), 5.60 (dd, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.28 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, H^{4'}), 3.56-3.49 (m, 1H, H^{1'}), 2.44-2.34 (m, 2H, H^{5'}), 1.39 (s, 3H, *i*Pr), 1.30 (s, 3H, *i*Pr), 0.73 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C=N), 150.8, 141.4, 135.7, 135.6, 133.3 (2C), 129.6, 127.6, 127.5, 124.5, 124.1, 119.6 and 110.6 (C^{Ar}), 110.3 (C^q*i*Pr), 86.8 (C^{2'} or C^{3'}), 82.4 (C^{2'} or C^{3'}), 78.2 (C^{4'}), 44.4 (C^{1'}), 36.2 (C^{5'}), 26.4 (2C, *Ci*Pr and *Ct*Bu), 24.2 (*Ci*Pr), 18.7 (C^q*t*Bu).

$[\alpha]_d^{20}$: +30.8 (c 0.8; CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₅NO₄NaSi: 536.2233, found: 536.2234.

UP56: (1S,2R,3R,4R)-4-tertButyldiphenylsiloxy-1-(benzimidazol-2-yl)-2,3-(O-isopropylidenedioxy)cyclopentane



Exact Mass =512
Molecular Formula =C₃₁H₃₆N₂O₃Si

Procedure: A mixture of **UP54** (285 mg, 0.65 mmol), *N*-chlorosuccinimide (90 mg, 0.66 mmol), pyridine (35 μ L) in freshly distilled CHCl₃ (6 mL) was heated for 40 min under positive pressure of dry Ar. After the concentration of the solution under reduced pressure, EtOH (22 mL) and α -phenylenediamine (176 mg, 1.63 mmol) were added and heated at 60 °C during 2 h under positive pressure of dry argon. The reaction mixture was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:2) to afford **UP56** (278 mg, 0.542 mmol, 85%) as a foam.

IR: 2930, 2856, 1737, 1426, 1042, 700 cm⁻¹.

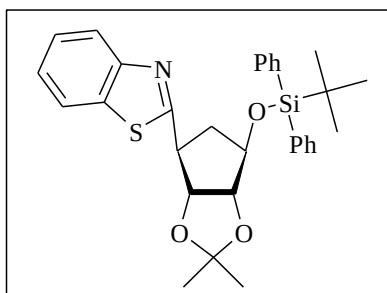
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (s, 1H, NH), 7.77-7.65 (m, 3H, H^{Ar}), 7.62 (dd, *J* = 8.00, 1.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.50-7.35 (m, 6H, H^{Ar}), 7.24-7.05 (m, 3H, H^{Ar}), 4.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H^{4'}), 3.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H^{1'}), 2.56 (ddd, *J* = 14.6, 8.7, 5.5 Hz, 1H, H^{5'}), 2.09 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H^{5'}), 1.38 (s, 3H, *i*Pr), 1.19 (s, 3H, *i*Pr), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.5 (C=N), 135.8, 135.7, 132.6, 132.4, 130.2 (2C), 128.0 (2C, C^{Ar}), 110.8 (C^q*i*Pr), 87.6 (C^{2'} or C^{3'}), 85.6 (C^{2'} or C^{3'}), 80.1 (C^{4'}), 46.3 (C^{1'}), 36.0 (C^{5'}), 27.2 (*Ct*Bu), 26.6 and 24.2 (*Ci*Pr), 19.2 (C^q*t*Bu).

$[\alpha]_d^{20}$: +9.7 (c 1.0; CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₇N₂O₃Si: 513.2574, found: 513.2560.

UP57: (1S,2R,3R,4R)-4-*tert*Butyldiphenylsiloxy-1-(benzothiazol-2-yl)-2,3-(O-isopropylidenedioxy)cyclopentane



Exact Mass =529
Molecular Formula =C₃₁H₃₅NO₃Si

Procedure: A mixture of **UP54** (255 mg, 0.577 mmol), *N*-chlorosuccinimide (78.6 mg, 0.589 mmol), pyridine (30 μ L) in freshly distilled CHCl₃ (8 mL) was heated and stirred during 40 min under positive pressure of dry argon. The solvent was evaporated, then EtOH (16 mL) and α -aminothiophenol (148 mg, 1.18 mmol) were added and heated at 60 °C for 2 h under positive pressure of dry argon. The reaction mixture was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:7) to afford **UP57** (229 mg, 0.433 mmol, 75%) as a solid.

Mp: 107 °C (CH₂Cl₂).

IR: 2972, 2925, 1427, 1042 cm⁻¹.

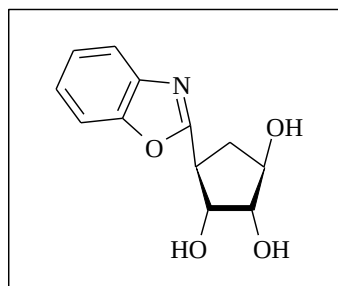
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01-7.97 (m, 1H, H^{Ar}), 7.83-7.79 (m, 1H, H^{Ar}), 7.60-7.56 (m, 2H, H^{Ar}), 7.49-7.29 (m, 10H, H^{Ar}), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.44 (dd, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H^{2'} or H^{3'}), 4.34-4.31 (m, 1H, H^{4'}), 3.62 (ddd, *J* = 7.9, 5.4, 2.7 Hz, 1H, H^{1'}), 2.45 (ddd, *J* = 13.0, 7.8, 5.0 Hz, 1H, H^{5'}), 2.33-2.26 (ddd, *J* = 13.5, 5.1, 7.4 Hz, 1H, H^{5'}), 1.42 (s, 3H, *i*Pr), 1.31 (s, 3H, *i*Pr), 0.84 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C=N), 153.1, 135.7, 135.6, 135.1, 133.5, 133.4, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4, 125.8, 124.6, 122.7 and 121.3 (C^{Ar}), 111.2 (C^q*i*Pr), 86.9 (C^{2'} or C^{3'}), 83.8 (C^{2'} or C^{3'}), 78.3 (C^{4'}), 49.3 (C^{1'}), 39.4 (C^{5'}), 26.7 (C*i*Pr), 26.5 (C*t*Bu), 24.5 (C*i*Pr), 18.9 (C^q*t*Bu).

[α]_D²⁰ °C: +25.7 (c 0.8, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₆NO₃Si: 530.2185, found: 530.2195.

UP58: (1S,2R,3S,4R)-1-Benzoxazol-2-yl-cyclopentane-2,3,4-triol



Exact Mass =235
Molecular Formula =C₁₂H₁₃NO₄

Procedure: To a 1,4-dioxane (3 mL) solution of **UP55** (144 mg, 0.28 mmol), 2N HCl (1 mL) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 48 h. Then NaHCO₃ was added and the solution was evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:5) to give **UP58** (48 mg, 78%) as an amorphous solid.

IR: 3331, 2955, 2925, 1658, 1384, 1196 cm⁻¹.

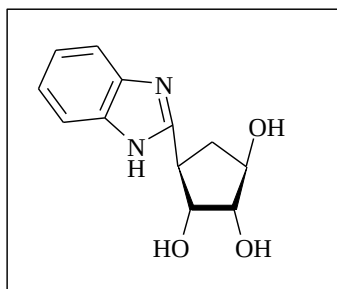
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.00-6.93 (m, 1H, H^{Ar}), 6.88-6.75 (m, 2H, H^{Ar}), 4.32 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H, H^{2'}), 4.02 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 2.9 Hz, 1H, H^{4'}), 3.83 (dd, *J* = 4.7, 2.9 Hz, 1H, H^{3'}), 2.97 (dd, *J* = 17.8, 8.4 Hz, 1H, H^{1'}), 2.43 (ddd, *J* = 13.9, 9.6, 7.0 Hz, 1H, H^{5'}), 1.80 (ddd, *J* = 13.6, 8.5, 4.7 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 175.6 (C=N), 149.2, 127.5, 126.3, 123.1, 120.6 and 116.9 (C^{Ar}), 79.7 (C^{3'}), 76.5 and 76.2 (C^{2'} and C^{4'}), 50.0 (C^{1'}), 34.4 (C^{5'}).

[α]_D²⁰ °C: +31.2 (c 0.2, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₄NO₄: 236.0936, found: 236.0944.

UP59: (1S,2R,3S,4R)-1-Benzimidazol-2-yl- cyclopentane-2,3,4-triol



Exact Mass =234
Molecular Formula =C₁₂H₁₄N₂O₃

Procedure: To a 1,4-dioxane (3 mL) solution of **UP56** (92 mg, 0.179 mmol), 2N HCl (1 mL) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 48 h. Then NaHCO₃ was added and the solution was evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:5) to give **UP59** (40 mg, 95%) as an amorphous solid.

IR: 3314, 2920, 1454, 1116, 1053 cm⁻¹.

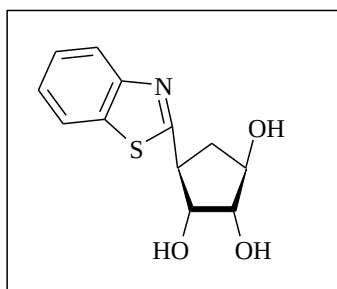
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.57-7.46 (m, 2H, H^{Ar}), 7.23-7.13 (m, 2H, H^{Ar}), 4.42 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H, H^{2'}), 4.11 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 3.1 Hz, 1H, H^{4'}), 3.92 (dd, *J* = 5.0, 3.1 Hz, 1H, H^{3'}), 3.40 (dd, *J* = 17.6, 9.2 Hz, 1H, H^{1'}), 2.64 (ddd, *J* = 13.8, 9.3, 7.1 Hz, 1H, H^{5'}), 1.88 (ddd, *J* = 14.4, 9.4, 5.3 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 158.3 (C=N), 139.8, 139.7, 123.3 and 115.5 (2C, C^{Ar}), 79.5 (C^{3'}), 77.5 (C^{2'}), 76.8 (C^{4'}), 44.0 (C^{1'}), 36.8 (C^{5'}).

[α]_D²⁰: +72.6 (c 0.6, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₅N₂O₃: 235.1083, found: 235.1073.

UP60: (1S,2R,3S,4R)-1-Benzothiazol-2-yl- cyclopentane-2,3,4-triol



Exact Mass =251
Molecular Formula =C₁₂H₁₃NO₃S

Procedure: To a 1,4-dioxane (3 mL) solution of **UP57** (104 mg, 0.196 mmol), 2N HCl (1 mL) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 48 h. Then the reaction mixture was neutralized with NaHCO₃ and the solution was evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:5) to give **UP60** (48 mg, 97%) as an amorphous solid.

IR: 3316, 2922, 1657, 1113, 1048 cm⁻¹.

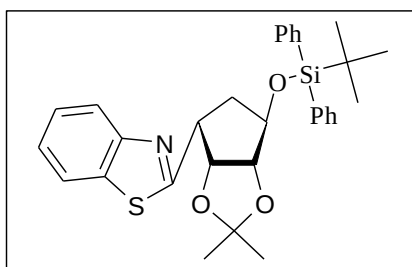
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.99-7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.52-7.45 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.43-7.36 (m, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.41 (dd, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H, H^{2'}), 4.12 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 2.8 Hz, 1H, H^{4'}), 3.92 (dd, *J* = 4.7, 2.8 Hz, 1H, H^{3'}), 3.63 (td, *J* = 9.1, 8.4 Hz, 1H, H^{1'}), 2.74 (ddd, *J* = 13.9, 9.5, 7.0 Hz, 1H, H^{5'}), 1.95 (ddd, *J* = 13.6, 9.0, 4.5 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.7 (C=N), 154.1, 136.2, 127.3, 126.2, 123.1, 122.9 (CAr), 79.6 (C^{3'}), 79.0 (C^{2'}), 76.5 (C^{4'}), 48.7(C^{1'}), 38.3(C^{5'}).

[α]_D²⁰: +72.5 (c 0.4, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₄NO₃S: 252.0694, found: 252.0687.

UP61: (1R,2R,3R,4R)-4-tertButyldiphenylsiloxy-1-(benzothiazol-2-yl)-2,3-(O-isopropylidenedioxy)cyclopentane



Exact Mass =529
Molecular Formula =C₃₁H₃₅NO₃SSi

Procedure: A mixture of **UP54** (93 mg, 0.210 mmol), *N*-chlorosuccinimide (29 mg, 0.214 mmol), pyridine (10 μ L) in freshly distilled CHCl₃ (3 mL) was heated for 40 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all of volatiles, EtOH (6 mL) and α -aminothiophenol (54 mg, 0.43 mmol) were added and heated at 60 $^{\circ}$ C for 24 h under positive pressure of dry argon. The solvent was evaporated to dryness and the crude purified using silica gel chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:7) to give **UP57** (30 mg, 27%) and **UP61** (58 mg, 0.109 mmol, 52%) as an oil.

IR: 2930, 1428, 1162, 1066 cm⁻¹.

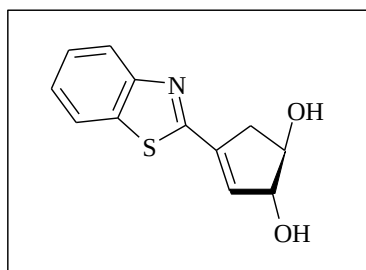
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.69-7.62 (m, 4H, H^{Ar}), 7.48-7.31 (m, 8H, H^{Ar}), 5.03 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H^{3'}), 4.58 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H, H^{2'}), 4.30 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H^{1'}), 4.20 (td, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H, H^{4'}), 2.25 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H, H^{5'}), 2.06 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H, H^{5'}), 1.39 (s, 3H, *i*Pr), 1.24 (s, 3H, *i*Pr), 1.09 (d, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C=N), 152.6, 135.6, 135.4, 133.4(2C), 129.8 (2C), 127.7 (2C), 125.7, 124.6, 122.6 and 121.3 (C^{Ar}), 110.9 (C^q*i*Pr), 86.8 (C^{2'}), 80.8 (C^{3'}), 76.1 (C^{4'}), 46.4 (C^{1'}), 37.3 (C^{5'}), 26.9 (C*t*Bu), 25.7 (C*i*Pr), 23.9 (C*i*Pr), 19.1 (C^q*t*Bu).

$[\alpha]_D^{20}$: +39.1 (c 0.8, CH₂Cl₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₆NO₃SSi: 530.2185, found: 530.2195.

UP62: (3R,4R)-1-Benzothiazol-2-yl-cyclopent-1-ene-3,4-diol



Exact Mass =233
Molecular Formula =C₁₂H₁₁NO₂S

Procedure: A solution of protected nucleoside **UP61** (30 mg, 0.056 mmol) in 1M HCl (1 mL) in Et₂O was stirred during 18 h. Then the reaction mixture was neutralized with NaHCO₃ and the organic layer was dried, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:6) to afford **UP62** (13.0 mg, 97%) as an amorphous solid.

IR: 3393, 2958, 2927, 1713, 1679, 1640, 1461 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00-7.95 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.52 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar}), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar}), 6.59 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H^{2'}), 4.74-4.70 (m, 1H, H^{3'}), 4.59 (s, 2H, OH), 4.32 (td, 1H, *J* = 6.8, 4.2 Hz, H^{4'}), 3.36 (tdd, 1H, *J* = 16.5, 7.1, 1.5 Hz, H^{5'}), 2.76 (tdd, *J* = 16.5, 4.5, 1.5 Hz, 1H, H^{5'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.1 (C=N), 154.6 (C^{Ar}), 139.1 (C^{Ar} ou C^{1'}), 136.7 (C^{2'}), 135.9 (C^{Ar} ou C^{1'}), 127.7 (C^{Ar}), 127.1 (C^{Ar}), 123.9 (C^{Ar}), 123.0 (C^{Ar}), 84.5 (C^{4'}), 80.2 (C^{3'}), 41.1 (C^{5'}).

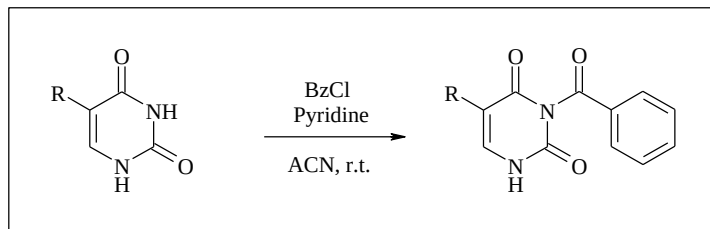
$[\alpha]_D^{20}$: +21.7 (c 0.4, CH₃OH).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₂NO₂S: 234.0589, found: 234.0584.

Chapitre 4

General procedure 4

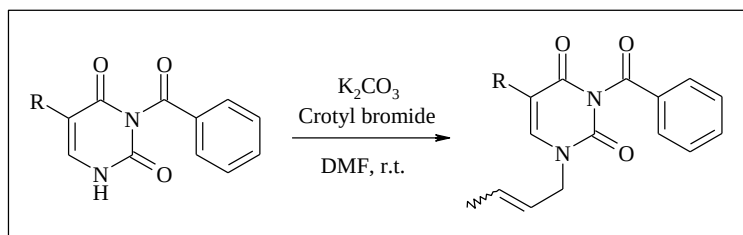
*N*³-benzoylation of uracil analogues



To a solution of C⁵-substituted uracil (1 g) in a 2/5 mixture of pyridine and acetonitrile (20 mL) was added benzoylchloride (3 equiv.). The reaction mixture was stirred 24 h at room temperature. After evaporation of all the volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1 to pure EtOAc).

General procedure 5

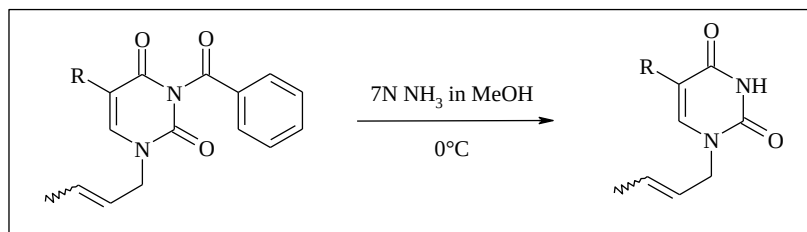
*N*¹-crotylation of *N*³-benzoylated uracil



To a DMF (12 mL) solution of *N*³-benzoyl-C⁵-substituted-uracil (1 g) were added K₂CO₃ (1.05 equiv.) and crotyl bromide (1.05 equiv.) under argon atmosphere. After 3 h stirring at room temperature, the reaction mixture was evaporated. The residue was diluted with EtOAc and then washed with an aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:7).

General procedure 6

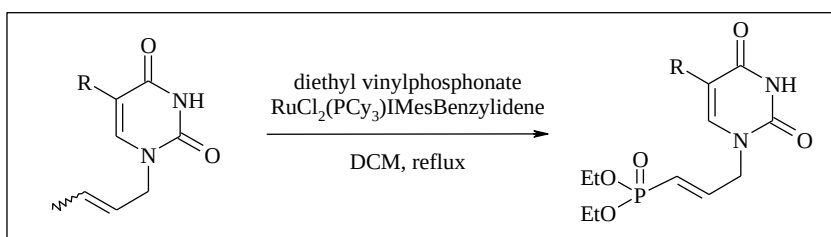
Deprotection of N^3 -benzoylated uracil phosphonates



The debenzoylation of N^3 -benzoyl- N^1 -crotyluracil-5-substituted uracil (100 mg) was carried out at 0°C overnight in a methanol solution 7 N of ammonia (5 mL). After evaporation of all the volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to yield the desired compound.

General procedure 7

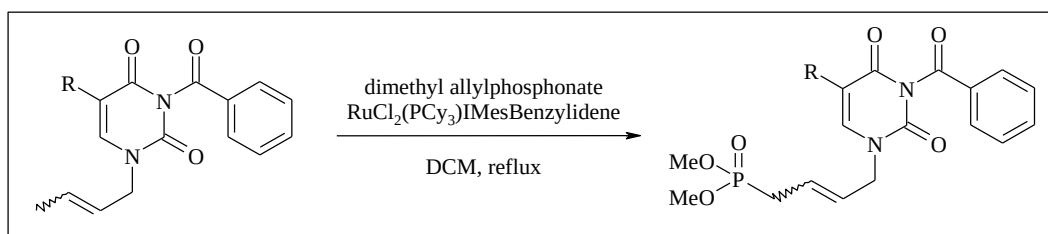
Cross metathesis with diethyl vinylphosphonate



A mixture of N^1 -crotyl- C^5 -substituted uracil (0.5 g), diethyl vinylphosphonate (4 equiv.), and $\text{RuCl}_2\text{PCy}_3\text{IMesBenzylidene}$ ruthenium catalyst (5 mol%) added in turn in CH_2Cl_2 (40 mL) was refluxed for 12 h under argon atmosphere. After evaporation of all the volatiles, the residue was purified silica gel column chromatography (MeOH/EtOAc 5:95) to yield the desired compound.

General procedure 8

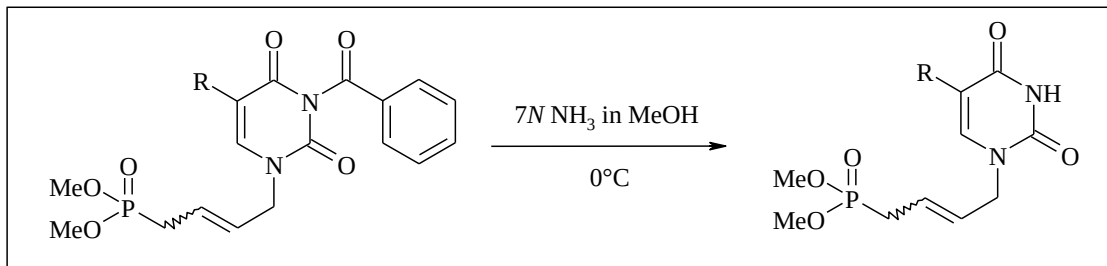
Cross metathesis with dimethyl allylphosphonate



A mixture of N^3 -benzoyl- N^1 -crotyl- C^5 -substituted uracil (0.5 g), dimethyl allylphosphonate (4 equiv.), and $\text{RuCl}_2\text{PCy}_3\text{IMesBenzylidene}$ ruthenium catalyst (5 mol%) added in turn in CH_2Cl_2 (30 mL) was refluxed for 12h under argon atmosphere. After evaporation of all the volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (pure EtOAc) to yield the desired compound.

General procedure 9

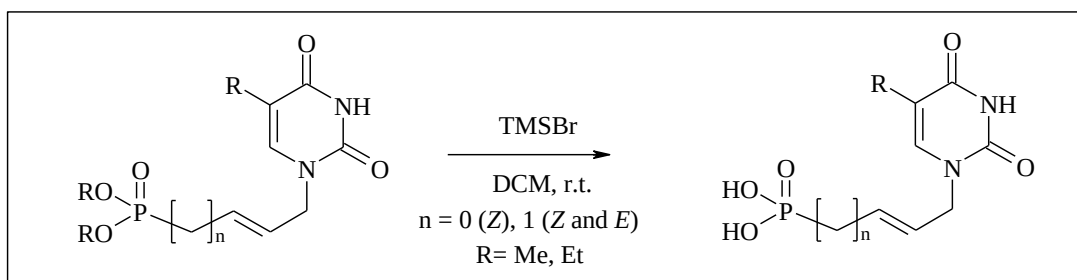
Deprotection of N^3 -benzoylated 2'-butenylphosphonates



The debenzoylation of C^5 -substituted uracil (*Z* and *E*)-allylphosphonate (100 mg) was carried out at 0°C in a methanol solution 7N of ammonia (5 mL) for 12 h. After evaporation of all the volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/EtOAc, 5:95) to yield the desired compound.

General procedure 10

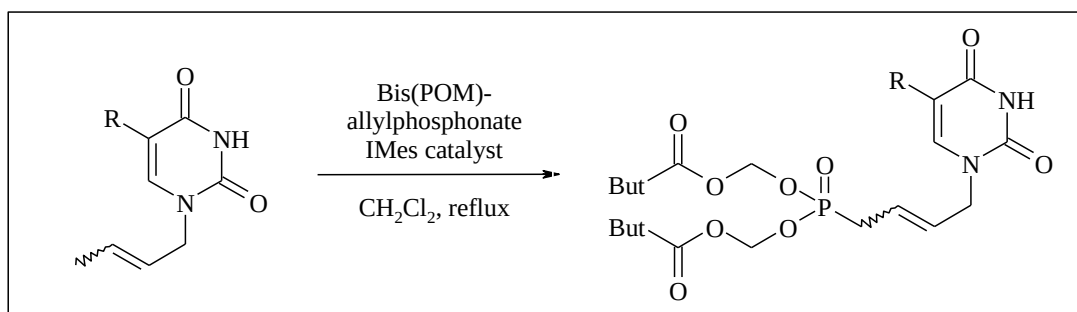
Deprotection of uracil phosphonates



To a dry CH_2Cl_2 (10 mL) solution of C^5 -substituted uracil phosphonate diester (0.1 g), TMSBr (6 equiv.) was added at room temperature under argon atmosphere. After 12 h stirring, MeOH (5 mL) was added to the reaction mixture which was then concentrated under reduced pressure. Coevaporations were repeated five times with MeOH (5 mL). The residue was dissolved in deionized H_2O (ELGA® water, 10 mL). The aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) and lyophilised to yield the expected phosphonic acid compound.

General procedure 11

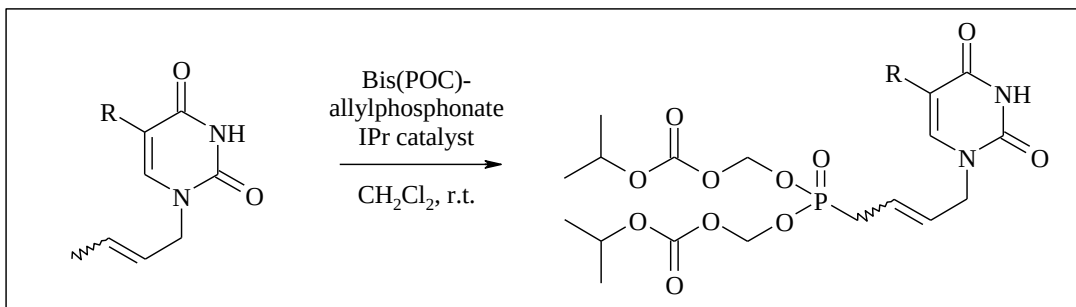
Cross metathesis with bis(POM)-allylphosphonate



To a CH_2Cl_2 (25 mL/mmol) solution of N^1 -crotyl-5-substituted uracil (1 equiv.) and bis(POM) allylphosphonate (1.3 equiv.) was added IMes Catalyst (0.05 equiv.). This solution was gently refluxed for precise indicated time under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether).

General procedure 12

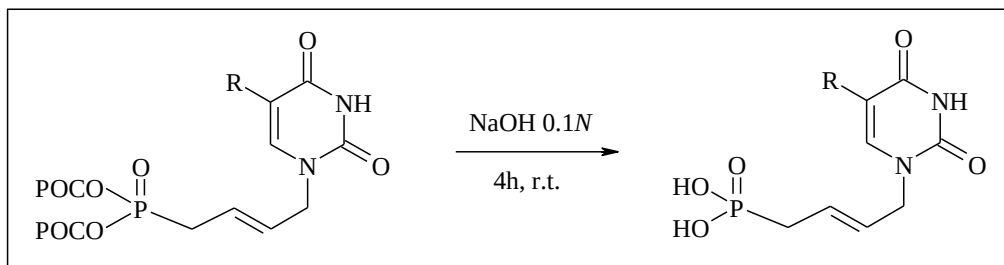
Cross metathesis with bis(POC)-allylphosphonate



To a CH₂Cl₂ (25 mL/mmol) solution of *N*^l-crotyl-5-substituted uracil (1 equiv.) and bis(POC) allylphosphonate (1.3 equiv.), IPr Catalyst (0.05eq) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for indicated time under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether).

General procedure 13

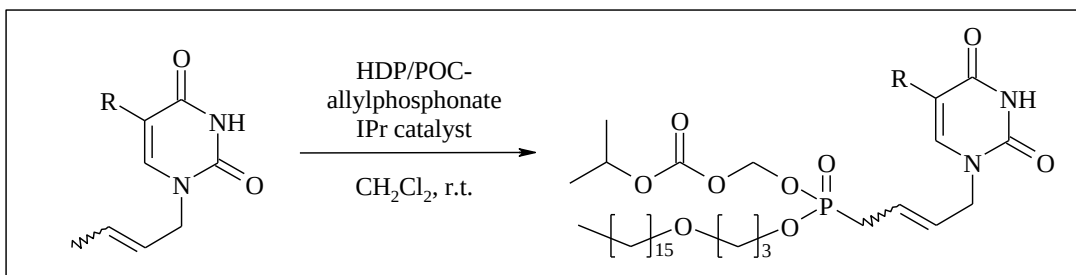
Deprotection of bis(POC)-allylphosphonates



To bis(POC) compound (20 mg) was added a 0.1M demineralised water solution (3 mL) of sodium hydroxide. This solution was stirred vigorously a room temperature for 4h. The basic solution was neutralized with acidic DOWEX resin 50w8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product was directly obtained after evaporation of all volatiles.

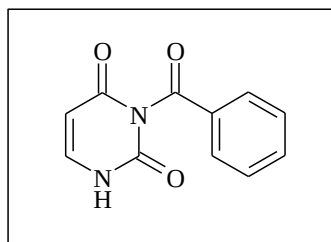
General procedure 14

Cross metathesis with HDP/POC-allylphosphonate



To a CH₂Cl₂ (25 mL/mmol) solution of *N*^l-crotyl-5-substituted uracil (1 equiv.) and HDP-POC-allylphosphonate (1.3 equiv.), IPr Catalyst (0.05 equiv.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for indicated time under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether).

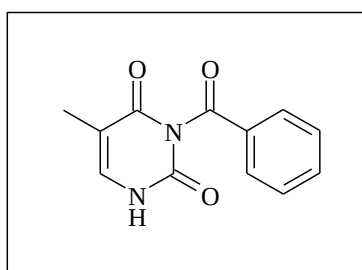
UP63: *N*³-benzoyl-uracil



Exact Mass =216
Molecular Formula =C₁₁H₈N₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from uracil with typical procedure **4** described above to give **UP63** (90%) as a white solid.
CAS: 2775-87-3.

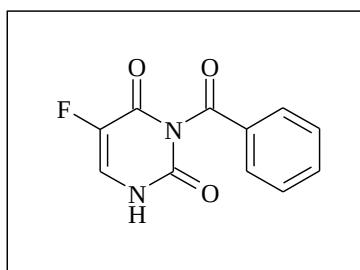
UP64: *N*³-benzoyl-thymine



Exact Mass =230
Molecular Formula =C₁₂H₁₀N₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from thymine with typical procedure **4** to give **UP64** (96%) as a white solid.
CAS: 4330-20-5.

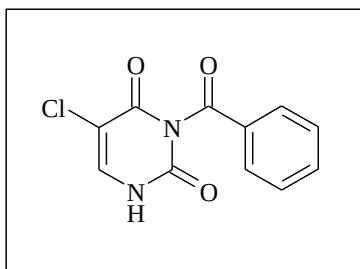
UP65: *N*³-benzoyl-5-fluoro-uracil



Exact Mass =234
Molecular Formula =C₁₁H₇FN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from 5-fluorouracil with typical procedure **4** to give **UP65** (95%) as a white solid.
CAS: 61251-77-2.

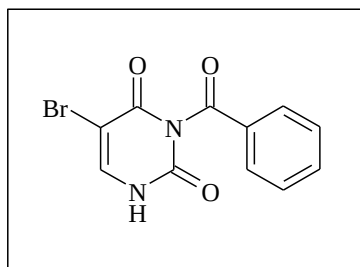
UP66: *N*³-benzoyl-5-chloro-uracil



Exact Mass =250
Molecular Formula =C₁₁H₇ClN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from 5-chlorouracil with typical procedure **4** to give **UP66** (95%) as a white solid.
CAS: 214687-03-3.

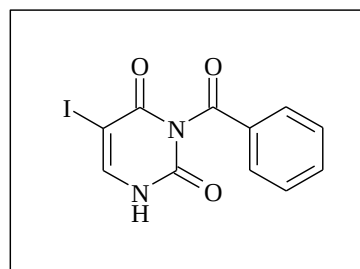
UP67: *N*³-benzoyl-5-bromo-uracil



Exact Mass =295
Molecular Formula =C₁₁H₇BrN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from 5-bromouracil with typical procedure **4** to give **UP67** (98%) as a white solid.
CAS: 206762-91-6.

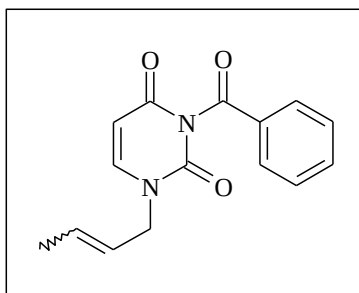
UP68: *N*³-benzoyl-5-iodo-uracil



Exact Mass =342
Molecular Formula =C₁₁H₇IN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from 5-iodouracil with typical procedure **4** to give **UP68** (92%) as a white solid.
CAS: 161262-60-1

UP69: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotyluracil



Exact Mass = 270
Molecular Formula = C₁₅H₁₄N₂O₃

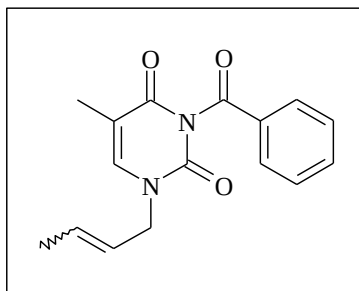
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP63** with typical procedure 5 to give **UP69** (99%, major/minor ratio = 70:30) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.69-7.64 (m, 1H, H^{Ar}), 7.49-7.55 (m, 2H, H^{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 5.85-5.75 (m, 1H, H^{3'}), 5.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁵), 5.57-5.45 (m, 1H, H^{2'}), 4.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C=O), 160.7 (C=O), 148.1 (C=O), 141.7 (C⁶), 133.3 (C^{Ar}), 131.0 (C^{3'} major), 129.7 (C^{3'} minor), 128.9 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 127.4 (C^{Ar}), 122.1 (C^{2'} major), 121.0 (C^{2'} minor), 100.4 (C⁵), 48.3 (C^{4'} major), 42.6 (C^{1'} minor), 16.0 (C^{4'} major), 11.3 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₄N₂O₃: 270.2872, found 270.2881.

UP70: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotylthymine



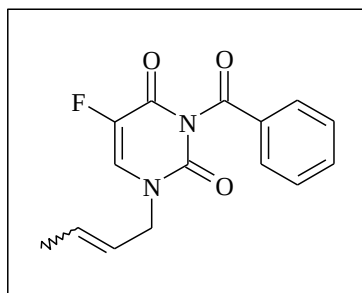
Exact Mass = 284
Molecular Formula = C₁₆H₁₆N₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP64** with typical procedure 5 to give **UP70** (92%, major/minor ratio = 70:30) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (m, 2H, H^{Ar}), 7.63 (m, 1H, H^{Ar}), 7.49 (m, 2H, H^{Ar}), 7.08 (s, 1H, H⁶), 5.84-5.65 (m, 1H, H^{3'}), 5.76-5.61 (m, 1H, H^{2'}), 4.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.95 (s, 3H, CH₃), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H^{4'}).

CAS : 882659-57-6

UP71: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotyl-5-fluoro-uracil



Exact Mass =288
Molecular Formula =C₁₅H₁₃FN₂O₃

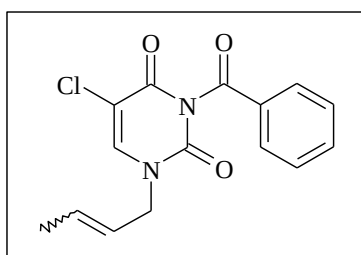
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP65** with typical procedure **5** to give **UP71** (89%, major/minor ratio = 70:30) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, *J* = 8.3, 2H, 1.0 Hz, H^{Ar}), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H⁶), 5.96-5.74 (m, 1H, H³), 5.59-5.42 (m, 1H, H²), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.78 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (C=O), 156.5 (d, *J* = 27.2 Hz, C=O), 148.3 (C=O), 141.0 (d, *J* = 27.2 Hz, C⁵), 138.7 (C^{Ar}), 135.6 (C^{Ar}), 133.5 (C^{3'} major), 132.1 (C^{3'} minor), 131.0 (C^{Ar}), 130.5 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 128.3 (d, *J* = 33.2 Hz, C=O), 123.4 (C^{2'} major), 122.2 (C^{2'} minor), 50.1 (C^{1'} major), 44.7 (C^{1'} minor), 17.8 (C^{4'} major), 13.0 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₃FN₂O₃Na: 311.0796, found 311.0792.

UP72: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotyl-5-chloro-uracil



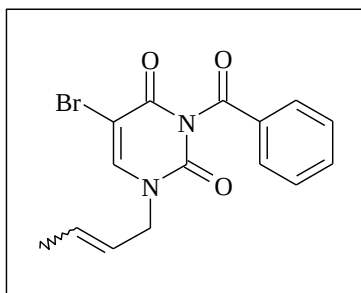
Exact Mass =304
Molecular Formula =C₁₅H₁₃ClN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from **UP66** with typical procedure **5** to give **UP72** (93%, major/minor ratio = 70:30) as an oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (s, 1H, H⁶), 7.51-7.46 (m, 2H, H^{Ar}), 5.96-5.77 (m, 1H, H³), 5.56-5.41 (m, 1H, H²), 4.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (C=O), 158.3 (C=O), 148.8 (C=O), 140.5 (C⁶), 135.4 (C^{Ar}), 133.8 (C^{3'} major), 132.3 (C^{3'} minor), 131.0 (C^{Ar}), 130.6 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 123.4 (C^{2'} major), 122.1 (C^{2'} minor), 108.5, 50.3 (C^{1'} major), 44.8 (C^{1'} minor), 17.8 (C^{4'} major), 13.2 (C^{4'} minor).

UP73: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotyl-5-bromo-uracil



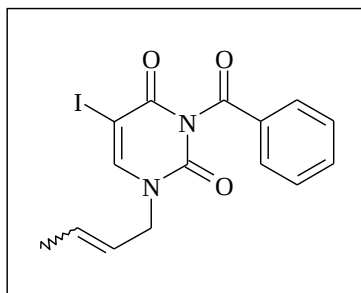
Exact Mass =349
Molecular Formula =C₁₅H₁₃BrN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP67** with typical procedure **5** to give **UP73** (98%, major/minor ratio = 70:30) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.61 (s, 1H, H⁶ major), 7.60 (s, 1H, H⁶ minor), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.96-5.82 (m, 1H, H^{3'}), 5.56-5.46 (m, 1H, H^{2'}), 4.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 158.4 (C=O), 149.6 (C=O), 142.9 (C⁶ major), 142.8 (C⁶ major), 135.4 (C^{Ar}), 133.9 (C^{3'} major), 132.4 (C^{3'} minor), 131.1 (C^{Ar}), 130.7 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 123.6 (C^{2'} major), 122.4 (C^{2'} minor), 96.3 (C⁵), 50.4 (C^{1'} major), 44.9 (C^{1'} minor), 17.5 (C^{4'} major), 13.3 (C^{4'} minor).

UP74: *N*³-benzoyl-*N*¹-crotyl-5-iodo-uracil



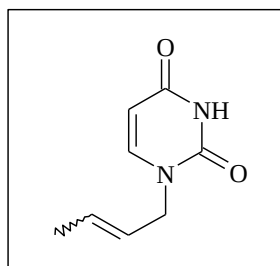
Exact Mass =396
Molecular Formula =C₁₅H₁₃IN₂O₃

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP68** with typical procedure **5** to give **UP74** (95%, major/minor ratio = 70:30) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.71 (s, 1H, H⁶ major), 7.70 (s, 1H, H⁶ minor), 7.64 (t, *J* = 7.5, 1H, H^{Ar}), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.94-5.77 (m, 1H, H^{3'}), 5.56-5.41 (m, 1H, H^{2'}), 4.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.74 (t, *J* = 9.5 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 159.1 (C=O), 149.3 (C=O), 147.9 (C⁶ major), 147.8 (C⁶ minor), 135.1 (H^{Ar}), 133.4 (C^{3'} major), 131.9 (C^{3'} minor), 130.9 (H^{Ar}), 130.4 (H^{Ar}), 129.1 (H^{Ar}), 123.5 (C^{2'} major), 122.3 (C^{2'} minor), 67.2 (C⁵), 50.1 (C^{1'} major), 44.7 (C^{1'} minor), 17.7 (C^{4'} major), 13.0 (C^{4'} minor).

UP75: *N*¹-crotyluracil

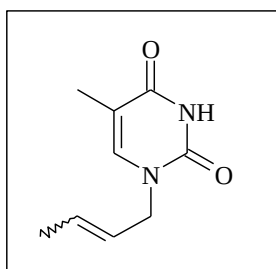


Exact Mass =166
Molecular Formula =C₈H₁₀N₂O₂

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP69** with typical procedure **6** to give **UP75** (92%) as a white solid.

CAS: 1067728-36-7.

UP76: *N*¹-crotylthymine



Exact Mass =180
Molecular Formula =C₉H₁₂N₂O₂

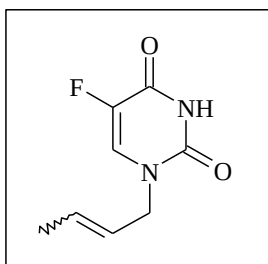
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP70** with typical procedure **6** to give **UP76** (97%, major/minor ratio = 70:30) as a white solid.

Mp: 110 °C (CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (s, 1H, NH), 7.04 (dd, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 5.78-5.69 (m, 1H, H^{3'} major), 5.78-5.69 (m, 1H, H^{3'} minor), 5.56-5.49 (m, 1H, H^{2'} major), 5.45-5.39 (m, 1H, H^{2'} minor), 4.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H^{4'}), 1.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (C=O minor), 163.8 (C=O major), 153.3 (2C, C=O minor and major), 134.7 (C⁶), 129.9 (C^{3'} major), 128.6 (C^{3'} minor), 124.4 (C^{2'} major), 124.1 (C^{2'} minor), 110.2 (C⁵), 42.2 (C^{1'} major), 37.7 (C^{1'} minor), 17.7 (CH₃), 13.1 (C^{4'} minor), 13.0 (C^{4'} major).

UP77: *N*¹-crotyl-5-fluoro-uracil



Exact Mass =184
Molecular Formula =C₈H₉FN₂O₂

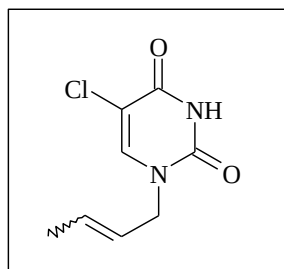
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP71** with typical procedure **6** to give **UP77** (89%, major/minor ratio = 70:30) as a white solid.

Mp: 90 °C (CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.96 (s, 1H, NH), 7.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H⁶ major), 7.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H⁶ minor), 5.89-5.77 (m, 1H, H^{3'}), 5.54-5.45 (m, 1H, H^{2'}), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.77-1.73 (m, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (d, *J* = 26.2 Hz, C=O), 150.1 (C=O minor), 149.9 (C=O major), 140.5 (d, *J* = 237.4 Hz, C⁵), 132.7 (C^{3'} major), 131.6 (C^{3'} minor), 128.0 (d, *J* = 32.3 Hz, C⁶), 123.8 (C^{2'} major), 122.7 (C^{2'} minor), 49.7 (C^{1'} major), 44.3 (C^{1'} minor), 17.7 (C^{4'} major), 13.0 (C^{4'} minor).

UP78: *N*¹-crotyl-5-chloro-uracil



Exact Mass =200
Molecular Formula =C₈H₉ClN₂O₂

Procedure: The title compound was prepared from **UP72** with typical procedure **6** to give **UP78** (99%, major/minor ratio = 70:30) as a white solid.

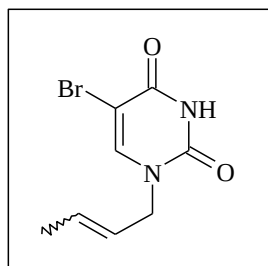
Mp: 142 °C (CHCl₃).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 11.43 (s, 1H, NH), 7.49 (s, 1H, H⁶ major), 7.39 (s, 1H, H⁶ minor), 5.93-5.73 (m, 1H, H^{3'}), 5.56-5.28 (m, 1H, H^{2'}), 4.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.79-1.74 (m, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 158.2 (C=O), 148.6 (C=O minor), 148.5 (C=O major), 138.8 (C⁶), 130.4 (C^{3'} major), 129.2 (C^{3'} minor), 122.4 (C^{2'} major), 121.4 (C^{2'} minor), 106.4 (C⁵), 47.9 (C^{1'} major), 42.5 (C^{1'} minor), 16.0 (C^{4'} major), 11.4 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₉ClN₂O₂: 200.6240, found 200.6242.

UP79: *N*¹-crotyl-5-bromo-uracil



Exact Mass =245
Molecular Formula =C₈H₉BrN₂O₂

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP73** with typical procedure **6** to give **UP79** (94%, major/minor ratio = 70:30) as a white solid.

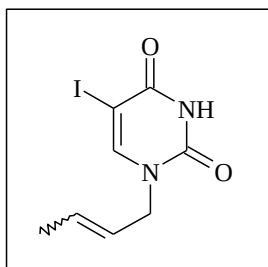
Mp: 144 °C (CHCl₃).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, H⁶ major), 7.48 (s, 1H, H⁶ minor), 5.90-5.75 (m, 1H, H^{3'}), 5.56-5.43 (m, 1H, H^{2'}), 4.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^{1'} minor), 4.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.78-1.75 (m, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C=O), 150.2 (C=O), 143.2 (C⁶), 133.3 (C^{3'} major), 132.1 (C^{3'} minor), 123.9 (C^{2'} major), 122.7 (C^{2'} minor), 96.6 (C⁵), 50.4 (C^{1'} major), 44.7 (C^{1'} minor), 18.0 (C^{4'} major), 13.8 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₉BrN₂O₂: 245.0753, found 245.0757.

UP80: *N*¹-crotyl-5-iodo-uracil



Exact Mass =292
Molecular Formula =C₈H₉IN₂O₂

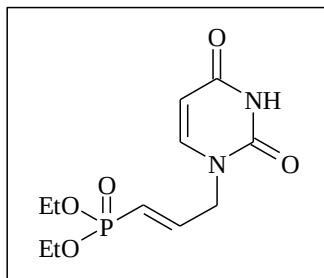
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP74** with typical procedure **6** to give **UP80** (95%, major/minor ratio = 70:30) as a white solid.

Mp: 165 °C (CHCl₃).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.23 (s, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, H⁶), 5.88-5.74 (m, 2H, H^{3'}), 5.56-5.44 (m, 2H, H^{2'}), 4.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.80-1.75 (m, 3H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (C=O), 150.1 (C=O), 147.6 (C⁶), 132.4 (C^{3'} major), 131.2 (C^{3'} minor), 123.3 (C^{2'} major), 122.2 (C^{2'} minor), 67.3 (C⁵), 49.4 (C^{1'} major), 43.9 (C^{1'} minor), 17.3 (C^{4'} major), 12.6 (C^{4'} minor).

UP81: (*E*)-*N*¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)uracil



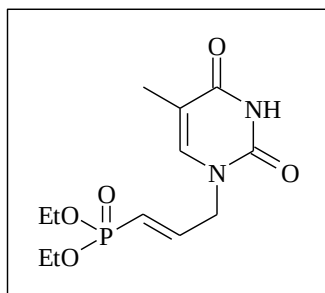
Exact Mass =288
Molecular Formula =C₁₁H₁₇N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP75** with typical procedure **7** to give **UP81** (67%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD): δ 9.55 (s, 1H, NH), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 6.80 (ddt, *J* = 21.9, 16.8, 4.4 Hz, 1H, H^{3'}), 5.85 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H, H^{2'}), 5.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁵), 4.58-4.55 (m, 2H, H^{1'}), 4.02-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD): δ 164.2 (C=O), 151.5 (C=O), 147.3 (d, *J* = 6.0 Hz, C^{2'}), 146.1 (C⁶), 118.8 (d, *J* = 185.1 Hz, C^{3'}), 102.3 (C⁵), 62.1 (d, *J* = 5.6 Hz, O-CH₂-CH₃), 51.8 (d, *J* = 23.7 Hz, C^{1'}), 16.9 (d, *J* = 6.0 Hz, O-CH₂-CH₃).

UP82: (*E*)-*N*¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)thymine



Exact Mass = 302
Molecular Formula = C₁₂H₁₉N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP76** with typical procedure **7** to give **UP82** (54%) as a foam.

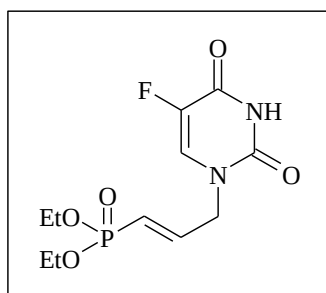
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (s, 1H, NH), 6.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H⁶), 6.68 (ddt, *J* = 21.6, 17.2, 4.8 Hz, 1H, H^{3'}), 5.74 (tt, *J* = 17.6, 1.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.44 (ddd, *J* = 4.8, 2.8, 1.8 Hz, 2H, H^{1'}), 4.10-4.02 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.3 (C=O), 150.8 (C=O), 144.9 (d, *J* = 5.9 Hz, C^{2'}), 139.7 (C⁶), 120.5 (d, *J* = 189.0 Hz, C^{3'}), 111.9 (C⁵), 62.4 (d, *J* = 5.7 Hz, O-CH₂-CH₃), 49.6 (C^{1'}), 14.5 (d, *J* = 4.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 12.6 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.18.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₀N₂O₅P: 303.1110, found 303.1109.

UP83: (*E*)-*N*¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass = 306
Molecular Formula = C₁₁H₁₆FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP77** with typical procedure **7** to give **UP83** (47%) as a foam.

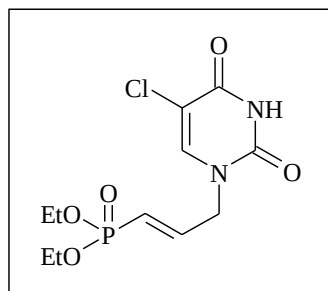
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H⁶), 6.73 (ddt, *J* = 22.0, 17.5, 4.8 Hz, 1H, H^{3'}), 5.88 (tt, *J* = 17.5, 1.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.52-4.50 (m, 2H, H^{1'}), 4.11-4.04 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.8 (d, *J* = 16.0 Hz, C=O), 151.3 (C=O), 147.6 (d, *J* = 3.6 Hz, C^{2'}), 141.5 (d, *J* = 143.7 Hz, C⁵), 130.7 (d, *J* = 20.7 Hz, C⁶), 119.4 (d, *J* = 116.0 Hz, C^{3'}), 63.6 (d, *J* = 3.5 Hz, OCH₂-CH₃), 50.2 (d, *J* = 15.1 Hz, C^{1'}), 14.5 (d, *J* = 3.2 Hz, O-CH₂-CH₃).

³¹P NMR (161.9 MHz, CDCl₃): δ 30.37.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₇N₂O₅FP: 307.0859, found 307.0850.

UP84: (E)-N¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass = 322
Molecular Formula = C₁₁H₁₆ClN₂O₅P

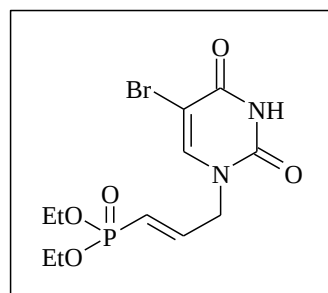
Procedure: The title compound was prepared from **UP78** with typical procedure **7** to give **UP84** (63%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H, NH), 7.35 (s, 1H, H⁶), 6.73 (ddt, *J* = 21.6, 17.1, 4.7 Hz, 1H, H^{3'}), 5.83 (t, *J* = 17.1 Hz, 1H, H^{2'}), 4.52-4.50 (m, 2H, H^{1'}), 4.08-4.03 (m, 4H, OCH₂-CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, -O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (C=O), 151.1 (C=O), 145.3 (d, *J* = 5.9 Hz, C^{2'}), 141.9 (C⁶), 122.9 (d, *J* = 189.1 Hz, C^{3'}), 111.2 (C⁵), 64.0 (d, *J* = 5.7 Hz, OCH₂-CH₃), 51.6 (d, *J* = 23.2 Hz, C^{1'}), 17.9 (d, *J* = 6.0 Hz, O-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₆ClN₂O₅P: 322.6842, found 322.6839.

UP85: (E)-N¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass = 367
Molecular Formula = C₁₁H₁₆BrN₂O₅P

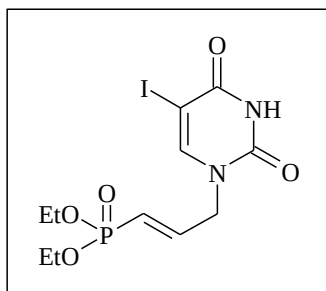
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP79** with typical procedure **7** to give **UP85** (59%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H, NH), 7.46 (s, 1H, H⁶), 6.77 (ddt, *J* = 21.9, 17.0, 4.7 Hz, 1H, H^{3'}), 5.84 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H, H^{2'}), 4.53-4.49 (m, 2H, H^{1'}), 4.12-4.09 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C=O), 152.0 (C=O), 146.0 (d, *J* = 6.0 Hz, C^{2'}), 145.2 (C⁶), 123.5 (d, *J* = 188.9 Hz, C^{3'}), 99.6 (C⁵), 64.5 (d, *J* = 5.7 Hz, O-CH₂-CH₃), 52.2 (d, *J* = 24.7 Hz, C^{1'}), 18.6 (d, *J* = 6.2 Hz, O-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₆BrN₂O₅P: 367.1355, found 367.1357.

UP86: (E)-N¹-(3'-diethoxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-iodo-uracil



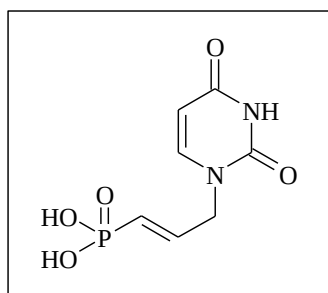
Exact Mass = 414
Molecular Formula = C₁₁H₁₆IN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP80** with typical procedure **7** to give **UP86** (52%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H, NH), 7.59 (s, 1H, H⁶), 6.71 (tdd, *J* = 22.0, 17.2, 4.8 Hz, 1H, H²), 5.81 (t, *J* = 17.6 Hz, 1H, H³), 4.50-4.48 (m, 1H, H¹), 4.11-4.05 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.30 (t, 6H *J* = 7.2 Hz, -O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C=O), 150.4 (C=O), 148.2 (C⁶), 144.3 (d, *J* = 6.1 Hz, C²), 120.9 (d, *J* = 191.3 Hz, C³), 69.1 (C⁵), 62.4 (d, *J* = 5.5 Hz, O-CH₂-CH₃), 49.9 (d, *J* = 22.3 Hz, C¹), 16.5 (d, *J* = 4.2 Hz, O-CH₂-CH₃).

UP87: (E)-N¹-(3'-dihydroxyphosphinyl-2'-propenyl)uracil



Exact Mass = 232
Molecular Formula = C₇H₉N₂O₅P

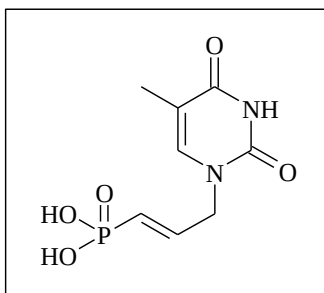
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP81** with typical procedure **10** to give **UP87** (98%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.35 (s, 1H, NH), 7.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H⁶), 6.60 (ddt, *J* = 21.2, 17.0, 4.7 Hz, 1H, H³), 5.69 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H, H²), 5.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H⁵), 4.41-4.40 (m, 2H, H¹).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 163.0 (C=O), 150.0 (C=O), 144.8 (C⁶), 140.1 (d, *J* = 5.4 Hz, C²), 123.1 (d, *J* = 180.4 Hz, C³), 100.7 (C⁵), 47.9 (C¹).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₇H₉N₂O₅P: 232.1322, found 232.1325.

UP88: (E)-N¹-(3'-dihydroxyphosphinyl-2'-propenyl)thymine



Exact Mass =246
Molecular Formula =C₈H₁₁N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP82** with typical procedure **10** to give **UP88** (87%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.39 (s, 1H, H⁶), 6.73 (ddt, *J* = 22.0, 17.5, 4.5 Hz, 1H, H^{2'}), 5.85 (t, *J* = 17.5 Hz, 1H, H^{3'}), 4.49 (m, 2H, H^{1'}), 1.87 (s, 3H, CH₃).

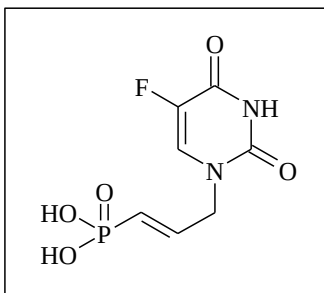
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.8 (C⁴), 152.7 (C²), 143.9 (d, *J* = 3.5 Hz, C^{2'}), 142.6 (C⁶), 123.5 (d, *J* = 121.2 Hz, C^{3'}), 111.8 (C⁵), 50.5 (C^{1'}), 12.4 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 13.99.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₂N₂O₅P: 247.0484, found 247.0475.

Purity >97% HPLC *t_R* = 2 min 8 sec; acetonitrile:H₂O (5:95).

UP89: (E)-N¹-(3'-dihydroxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =250
Molecular Formula =C₇H₈FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP83** with typical procedure **10** to give **UP89** (94%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H⁶), 6.64 (ddt, *J* = 22.0, 17.6, 4.8 Hz, 1H, H^{2'}), 5.94 (t, *J* = 17.6 Hz, 1H, H^{3'}), 4.49-4.46 (m, 2H, H^{1'}).

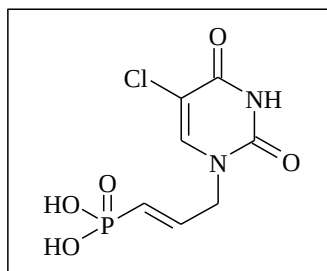
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.7 (d, *J* = 25.8 Hz, C=O), 151.2 (C=O), 145.5 (d, *J* = 5.5 Hz, C^{2'}), 143.8 (d, *J* = 5.4 Hz, C^{2'}), 142.2 (d, *J* = 231.8 Hz, C⁵), 130.7 (d, *J* = 33.4 Hz, C⁶), 50.4 (d, *J* = 23.9 Hz, C^{1'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 13.82.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₇H₉FN₂O₅P: 251.0233, found 251.0251.

Purity >99% HPLC *t_R* = 2 min 15 sec; acetonitrile:H₂O (5:95).

UP90: (E)-N¹-(3'-dihydroxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =266
Molecular Formula =C₇H₈ClN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP84** with typical procedure **10** to give **UP90** (100%) as a foam.

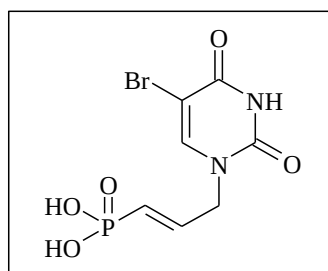
¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.87 (s, 1H, NH), 8.14 (s, 1H, H⁶), 6.39 (ddt, *J* = 21.9, 17.2, 4.7 Hz, 1H, H^{3'}), 5.77 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H, H²), 4.41-4.40 (m, 2H, H^{1'}).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 162.5 (C=O), 152.9 (C=O), 145.7 (C⁶), 143.3 (C^{2'}), 127.2 (d, *J* = 180.1 Hz, C^{3'}), 109.6 (C⁵), 47.9 (C^{1'}).

³¹P NMR (162 MHz, (CD₃)₂SO): δ 13.83.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₇H₈ClN₂O₅P: 266.5770, found 266.5771.

UP91: (E)-N¹-(3'-hydroxyphosphinyl-2'-propenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =311
Molecular Formula =C₇H₈BrN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP85** with typical procedure **10** to give **UP91** (95%) as a foam.

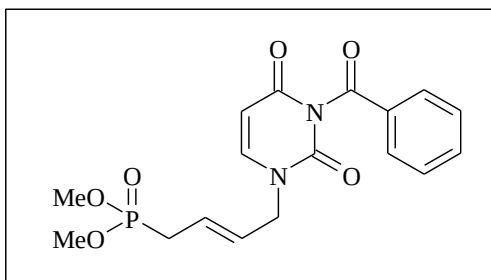
¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.80 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, H⁶), 6.40 (ddt, *J* = 21.0, 17.0, 4.4 Hz, 1H, H^{3'}), 5.83 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H, H²), 4.41-4.40 (m, 2H, H^{1'}).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 160.5 (C=O), 151.5 (C=O), 146.3 (C⁶), 141.4 (d, *J* = 5.5 Hz, C^{2'}), 124.8 (d, *J* = 180.6 Hz, C^{3'}), 96.0 (C⁵), 49.7 (d, *J* = 25.9 Hz, C^{1'}).

³¹P NMR (162 MHz, (CD₃)₂SO): δ 13.77.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₇H₉BrN₂O₅P: 310.9442, found 310.9444.

UP92: (*E*)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 378
Molecular Formula = C₁₇H₁₉N₂O₆P

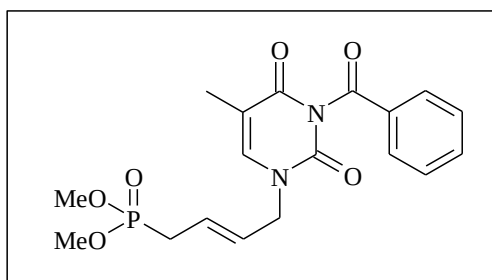
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP69** with typical procedure **8** to give **UP92** (72%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.92 (m, 2H, H^{Ar}), 7.65-7.62 (m, 1H, H^{Ar}), 7.53-7.47 (m, 2H, H^{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 5.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁵), 5.79-5.75 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.38-4.35 (m, 2H, H^{1'}), 3.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H, O-CH₃), 2.65 (dd, *J* = 21.4, 5.7 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C=O), 160.8 (C=O), 148.2 (C=O), 141.8 (C⁶), 133.7 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 127.7 (C^{Ar}), 126.8 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 124.6 (d, *J* = 11.2 Hz, C^{3'}), 101.0 (C⁵), 51.5 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 48.2 (C^{1'}), 27.8 (d, *J* = 140.3 Hz, C^{4'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₉N₂O₆P: 378.3206, found: 378.3207.

UP93: (*E*)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass = 392
Molecular Formula = C₁₈H₂₁N₂O₆P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP70** with typical procedure **8** to give **UP93** (60%) as a colorless oil.

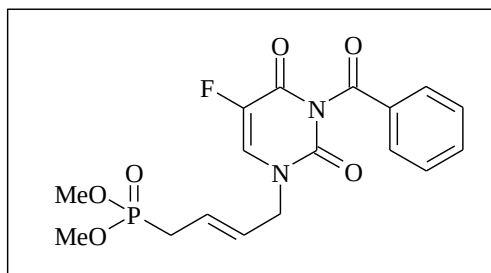
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (m, 2H, H^{Ar}), 7.61 (m, 1H, H^{Ar}), 7.46 (m, 2H, H^{Ar}), 7.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H⁶), 5.79-5.64 (m, 2H, H^{3'} and H^{2'}), 4.29 (m, 2H, H^{1'}), 3.71 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.61 (dd, *J* = 21.4, 5.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (C=O), 162.9 (C=O), 149.6 (C=O), 139.2 (C⁶), 134.8 (C^{Ar}), 131.4 (C^{Ar}), 130.2 (2C^{Ar}), 129.1 (2C^{Ar}), 128.4 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 125.3 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 110.8 (C⁵), 52.6 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 49.2 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{1'}), 28.8 (d, *J* = 139.2 Hz, C^{4'}), 12.3 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.55.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂N₂O₆P: 393.1216, found: 393.1232.

UP94: (E)-N³-benzoyl-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =396
Molecular Formula =C₁₇H₁₈FN₂O₆P

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP71** with typical procedure **8** to give **UP94** (72%) as a colorless oil.

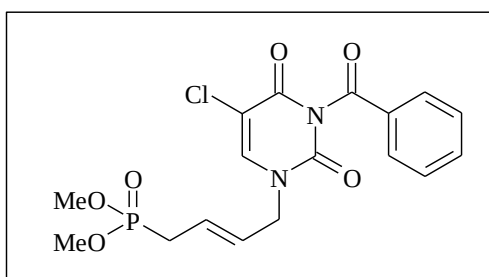
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.94 (m, 3H, H⁶ and H^{Ar}), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.85-5.75 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 3.74 (m, 2H, H^{1'}), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H, O-CH₃), 2.74 (dd, *J* = 22.0, 6.0 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.1 (C=O), 158.2 (d, *J* = 27.1 Hz, C⁴), 149.8 (C²), 141.6 (d, *J* = 233.3 Hz, C⁵), 136.6 (C^{Ar}), 132.6 (C^{Ar}), 131.6 (2C^{Ar}), 131.1 (d, *J* = 33.5 Hz, C⁶), 130.5 (2C^{Ar}), 128.9 (d, *J* = 14.5 Hz, C^{2'}), 126.1 (d, *J* = 11.1 Hz, C^{3'}), 53.6 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 50.8 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{1'}), 29.2 (d, *J* = 138.1 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 34.25.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₈N₂O₆FNap: 419.0784, found: 419.0769.

UP95: (E)-N³-benzoyl-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =412
Molecular Formula =C₁₇H₁₈ClN₂O₆P

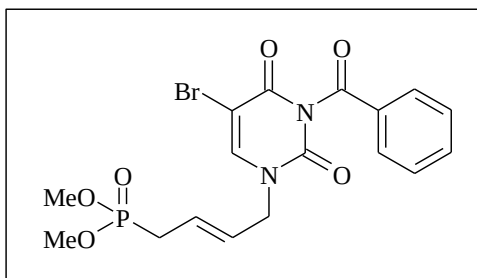
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP72** with typical procedure **8** to give **UP95** (72%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.94-7.90 (m, 2H, H^{Ar}), 7.70-7.64 (m, 1H, H^{Ar}), 7.55 (s, 1H, H⁶), 7.54-7.48 (m, 2H, H^{Ar}), 5.92-5.65 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.39-4.35 (m, 2H, H^{1'}), 3.81-3.69 (m, 6H, O-CH₃), 2.66 (dd, *J* = 22.3, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 168.1 (C=O), 158.7 (C=O), 149.4 (C=O), 140.7 (C⁶), 135.9 (C^{Ar}), 131.5 (C^{Ar}), 131.1 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 128.3 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 127.8 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 109.3 (C⁵), 53.4 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 50.4 (C^{1'}), 29.8 (d, *J* = 140.0 Hz, C^{4'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈ClN₂O₆P: 412.7654, found: 412.7657.

UP96: (E)-N³-benzoyl-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =457
Molecular Formula =C₁₇H₁₈BrN₂O₆P

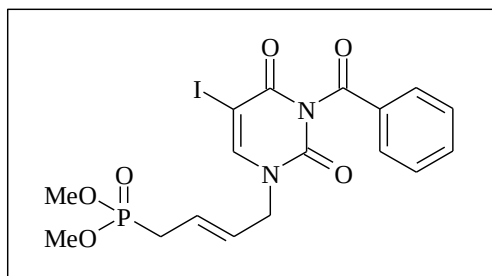
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP73** with typical procedure **8** to give **UP96** (74%) as a colorless oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.90 (m, 2H, H^{Ar}), 7.70-7.65 (m, 1H, H^{Ar}), 7.64 (s, 1H, H⁶), 7.54-7.48 (m, 2H, H^{Ar}), 5.93-5.66 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.41-4.37 (m, 2H, H^{1'}), 3.81-3.76 (m, 6H, O-CH₃), 2.68 (dd, *J* = 22.0, 6.6 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (C=O), 156.4 (C=O), 147.2 (C=O), 140.7 (C⁶), 133.5 (C^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 127.4 (C^{Ar}), 125.8 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 125.6 (d, *J* = 11.1 Hz, C^{3'}), 94.7 (C⁵), 51.1 (d, *J* = 6.8 Hz, O-CH₃), 48.1 (C^{1'}), 27.5 (d, *J* = 140.1 Hz, C^{4'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈BrN₂O₆P: 457.2167, found: 457.2169.

UP97: (E)-N³-benzoyl-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =504
Molecular Formula =C₁₇H₁₈IN₂O₆P

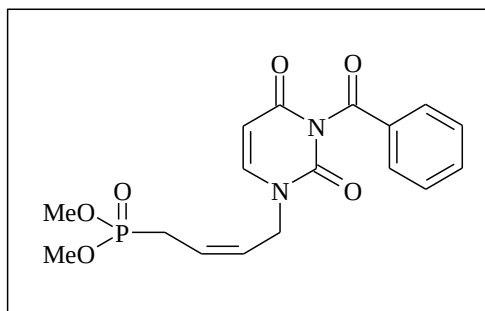
Procedure: The title compound was prepared from **UP74** with typical procedure **8** to give **UP97** (54%) as an oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.72 (s, 1H, H^{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁶), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.83 (td, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1H, H^{3'}), 5.78-5.66 (m, 1H, H^{2'}), 4.38 (dd, *J* = 5.8, 4.2 Hz, 2H, H^{1'}), 3.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.68 (dd, *J* = 22.1, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (C=O), 159.1 (C=O), 149.4 (C=O), 147.7 (C⁶), 135.3 (C^{Ar}), 131.0 (C^{Ar}), 130.6 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 127.9, 127.7 (C^{2'}), 127.1, 127.0 (C^{3'}), 67.8 (C⁵), 53.0, 52.9 (O-CH₃), 49.8 (2C, C^{1'}), 30.1, 28.7 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 28.3.

UP98: (Z)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



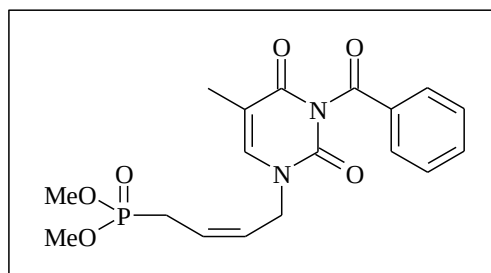
Exact Mass =378
Molecular Formula =C₁₇H₁₉N₂O₆P

Procedure: The title compound was prepared from **UP69** with typical procedure **8** to give **UP98** (15%) as an oil.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.92 (m, 2H, H^{Ar}), 7.69-7.62 (m, 1H, H^{Ar}), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.53-7.47 (m, 2H, H^{Ar}), 5.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁵), 5.81-5.70 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.50-4.46 (m, 2H, H^{1'}), 3.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H, O-CH₃), 2.75 (dd, *J* = 22.9, 7.3 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (C=O), 161.0 (C=O), 148.5 (C=O), 142.6 (C⁶), 133.6 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 127.7 (C^{Ar}), 126.2, 126.0 (C²), 122.4, 122.2 (C³), 101.0 (C⁵), 51.5, 51.4 (O-CH₃), 43.4 (C^{1'}), 24.6, 22.4 (C^{4'}).

UP99: (Z)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =392
Molecular Formula =C₁₈H₂₁N₂O₆P

Procedure: The title compound was prepared from **UP70** with typical procedure **8** to give **UP99** (13%) as an oil.

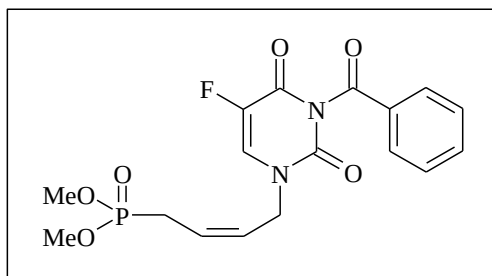
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.62-7.60 (m, 1H, H^{Ar}), 7.47 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H⁶), 5.79-5.63 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.43 (m, 2H, H^{1'}), 3.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.74 (dd, *J* = 22.3, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.93 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (C=O), 163.1 (C⁴), 149.87 (C²), 139.8 (C⁶), 134.9 (C^{Ar}), 131.5 (C^{Ar}), 130.4 (2C^{Ar}), 129.1 (2C^{Ar}), 127.6 (d, *J* = 13.3 Hz, C^{2'}), 123.7 (d, *J* = 11.4 Hz, C^{3'}), 111.0 (C⁵), 52.8 (d, *J* = 6.8 Hz, O-CH₃), 44.4 (d, *J* = 2.6 Hz, C^{1'}), 25.8 (d, *J* = 138.6 Hz, C^{4'}), 12.4 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.56.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₁N₂O₆NaP: 415.1035, found 415.1040.

UP100: (Z)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass = 396
Molecular Formula = C₁₇H₁₈FN₂O₆P

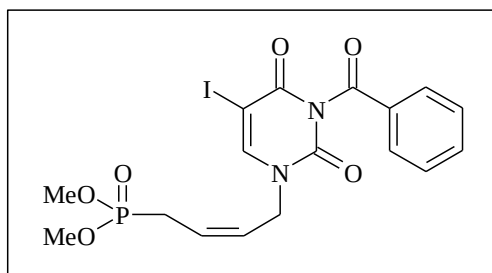
Procedure: The title compound was prepared from **UP71** with typical procedure **8** to give **UP100** (17%) as an oil.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.82 (m, 3H, H⁶ and H^{Ar}), 7.63 (tt, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.81-5.60 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.41 (dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 2H, H^{1'}), 3.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 6H, O-CH₃), 2.69 (dd, *J* = 36.0, 11.2 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C=O), 155.9 (d, *J* = 28.1 Hz, C⁴), 148.4 (C²), 139.5 (d, *J* = 235.4 Hz, C⁵), 135.3 (C^{Ar}), 130.8 (C^{Ar}), 130.4 (2C^{Ar}), 129.2 (2C^{Ar}), 128.5 (d, *J* = 32.9 Hz, C⁶), 127.0 (d, *J* = 13.0 Hz, C^{2'}), 124.3 (d, *J* = 11.3 Hz, C^{3'}), 52.7 (d, *J* = 6.8 Hz, O-CH₃), 44.6 (d, *J* = 2.6 Hz, C^{1'}), 24.7 (d, *J* = 137.0 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 34.32.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₈N₂O₆FNap: 419.0784, found 419.0763.

UP102: (Z)-*N*³-benzoyl-*N*¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



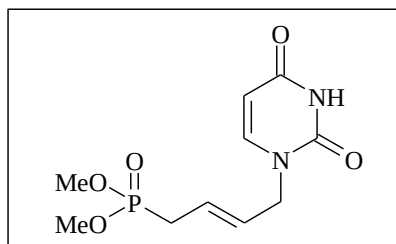
Exact Mass = 504
Molecular Formula = C₁₇H₁₈IN₂O₆P

Procedure: The title compound was prepared from **UP74** with typical procedure **8** to give **UP102** (13%) as an oil.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H, H⁶), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.87-5.77 (m, 1H, H^{3'}), 5.75-5.67 (m, 1H, H^{2'}), 4.50 (dd, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 2H, H^{1'}), 3.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.75 (dd, *J* = 22.8, 8.1 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 159.2 (C=O), 149.7 (C=O), 148.4 (C⁶), 135.3 (C^{Ar}), 131.0 (C^{Ar}), 130.6 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 127.2, 127.0 (C^{2'}), 124.7, 124.6 (C^{3'}), 67.7 (C⁵), 53.1 (2C, O-CH₃), 45.0 (2C, C^{1'}), 25.7, 24.4 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 28.2.

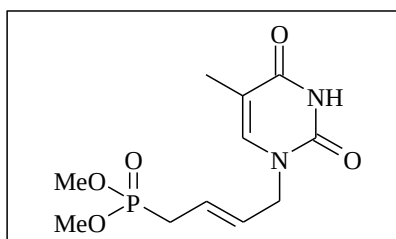
UP103: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass =274
Molecular Formula =C₁₀H₁₅N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP92** with typical procedure **9** to give **UP103** (89 %) as an oil.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (s, 1H, NH), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 5.68-5.62 (m, 3H, H^{3'}, H^{2'} and H⁵), 4.28 (m, 2H, H¹), 3.68 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H, O-CH₃), 2.65 (m, 2H, H⁴).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (C=O), 150.7 (C=O), 143.4 (C⁶), 128.5 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 125.1 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 102.4 (C⁵), 52.6 (d, *J* = 7.0 Hz, O-CH₃), 49.0 (d, *J* = 1.8 Hz, C¹), 28.7 (d, *J* = 139.4 Hz, C⁴).
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 29.3.

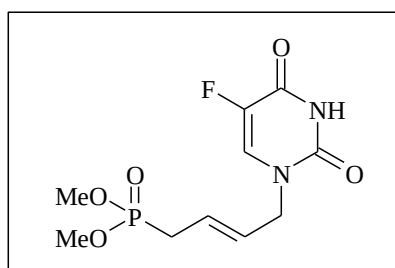
UP104: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =288
Molecular Formula =C₁₁H₁₇N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP93** with typical procedure **9** to give **UP104** (95%) as an oil.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.03 (s, 1H, NH), 7.04 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H⁶), 5.73-5.71 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.50 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz, H¹), 4.09 (d, 6H, *J* = 10.3 Hz, O-CH₃), 2.59 (dd, 2H, *J* = 22.2, 6.0 Hz, H^{4'}), 1.90 (s, 3H, CH₃).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C⁴), 152.4 (C²), 134.8 (C⁶), 129.1 (d, *J* = 14.7 Hz, C^{3'}), 122.8 (d, *J* = 10.9 Hz, C^{2'}), 109.7 (C⁵), 52.8 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 41.8 (d, *J* = 1.9 Hz, C¹), 29.3 (d, *J* = 139.8 Hz, C^{4'}), 12.8 (CH₃).
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 29.55.
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₈N₂O₅P: 289.0935, found 289.0942.

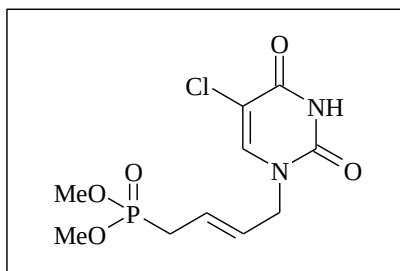
UP105: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =292
Molecular Formula =C₁₀H₁₄FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP94** with typical procedure **9** to give **UP105** (92%) as a foam.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (s, 1H, NH), 7.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H⁶), 5.81-5.64 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.31 (m, 2H, H¹), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H, O-CH₃), 2.65 (dd, *J* = 22.0, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (d, *J* = 26.0 Hz, C=O), 149.3 (C=O), 140.6 (d, *J* = 237.0 Hz, C⁵), 128.1 (d, *J* = 14.0 Hz, C^{2'}), 127.5 (d, *J* = 32.0 Hz, C⁶), 126.2 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 52.8 (d, *J* = 7.0 Hz, O-CH₃), 49.3 (d, *J* = 2.0 Hz, C¹), 28.5 (d, *J* = 140.0 Hz, C^{4'}).
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.53.
HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₄N₂FN₂O₅P 315.0522, found 315.0540.

UP106: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass = 308
Molecular Formula = C₁₀H₁₄ClN₂O₅P

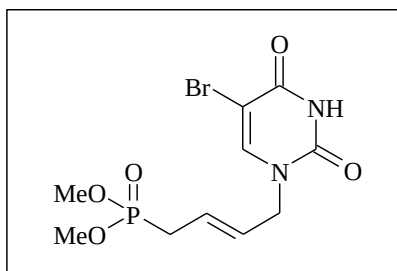
Procedure: The title compound was prepared from **UP95** with typical procedure **95** to give **UP106** (90%) as an oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.80 (s, 1H, NH), 7.42 (d, 1H, H⁶), 5.83-5.64 (m, 2H, H^{3'} and H^{2'}), 4.31 (m, 2H, H^{1'}), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H, O-CH₃), 2.66 (dd, *J* = 7.2, 22.0 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.2 (C⁴), 149.8 (C²), 140.2 (C⁶), 128.1 (d, *J* = 14.3 Hz, C^{2'}), 126.2 (d, *J* = 11.1 Hz, C^{3'}), 108.9 (C⁵), 52.8 (d, *J* = 6.7 Hz, O-CH₃), 49.3 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{1'}), 28.7 (d, *J* = 139.0 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.55.

UP107: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass = 353
Molecular Formula = C₁₀H₁₄BrN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP96** with typical procedure **9** to give **UP107** (94%) as an oil.

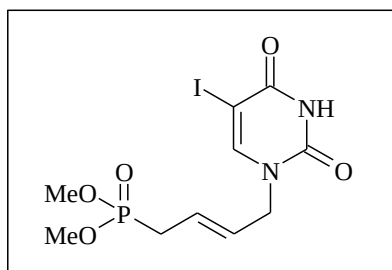
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, H⁶), 5.83-5.65 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.35 (dd, 2H, *J* = 4.4, 5.6 Hz, H^{1'}), 3.77 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, O-CH₃), 2.59 (dd, 2H, *J* = 7.2, 22.0 Hz, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.0 (C⁴), 149.8 (C²), 142.8 (C⁶), 128.0 (d, *J* = 14.0 Hz, C^{3'}), 126.5 (d, *J* = 12.0 Hz, C^{2'}), 96.7 (C⁵), 52.9 (d, *J* = 7.0 Hz, O-CH₃), 49.4 (d, *J* = 2.0 Hz, C^{1'}), 29.2 (d, *J* = 140.0 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.37

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₅N₂O₅PBr: 352.9902, found 352.9894.

UP108: (E)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass = 400
Molecular Formula = C₁₀H₁₄IN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP97** with typical procedure **9** to give **UP108** (76%) as an oil.

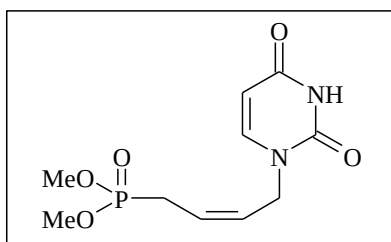
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (s, 1H, NH), 7.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H⁶), 5.84-5.59 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.30 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 2H, H^{1'}), 3.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.62 (ddd, *J* = 22.1, 6.5, 2.5 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C=O), 150.6 (C=O), 148.0 (C⁶), 128.3, 128.2 (C^{2'}), 125.9, 125.8 (C^{3'}), 68.2 (C⁵), 52.9, 52.8 (O-CH₃), 49.2 (C^{1'}), 29.7, 28.3 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 28.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₅IN₂O₅P: 400.9763, found: 400.9763.

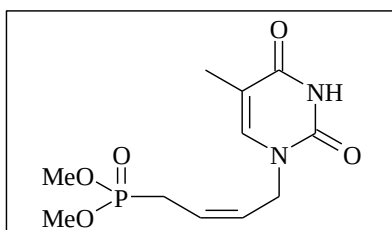
UP109: (Z)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 274
Molecular Formula = C₁₀H₁₅N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP98** with typical procedure **9** to give **UP109** (92%) as an oil.
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.63 (s, 1H, NH), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 5.65-5.75 (m, 3H, H^{3'}, H^{2'} and H⁵), 4.44 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 2H, H^{1'}), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H, O-CH₃), 2.65 (dd, *J* = 22.4, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}).
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 163.2 (C⁴), 150.7 (C²), 144.1 (C⁶), 127.8 (d, *J* = 13.2 Hz, C^{2'}), 123.3 (d, *J* = 11.3 Hz, C^{3'}), 102.4 (C⁵), 52.9 (d, *J* = 7.0 Hz, O-CH₃), 44.5 (d, *J* = 2.7 Hz, C^{1'}), 24.8 (d, *J* = 138.7 Hz, C^{4'}).
³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 28.53.

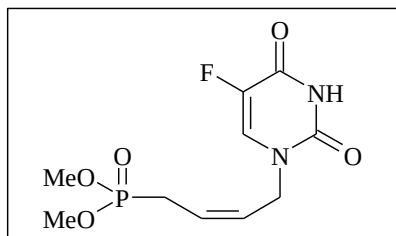
UP110: (Z)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass = 288
Molecular Formula = C₁₁H₁₇N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP99** with typical procedure **9** to give **UP110** (95%) as a foam.
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H⁶), 5.76-5.64 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.42 (m, 2H, H^{1'}), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H, O-CH₃), 2.93 (dd, *J* = 22.8, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH₃).
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 168.8 (C⁴), 152.9 (C²), 142.6 (C⁶), 129.6 (d, *J* = 13.9 Hz, C^{3'}), 123.8 (d, *J* = 11.3 Hz, C^{2'}), 111.4 (C⁵), 53.6 (d, *J* = 6.8 Hz, O-CH₃), 45.3 (d, *J* = 2.4 Hz, C^{1'}), 25.2 (d, *J* = 138.6 Hz, C^{4'}), 12.27 (CH₃).
³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 34.46.
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₈N₂O₅P: 289.0953, found 289.0939.

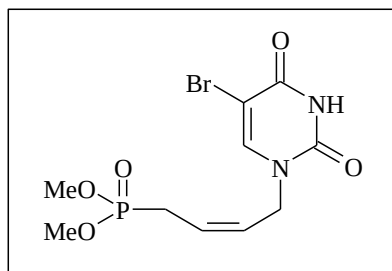
UP111: (Z)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass = 292
Molecular Formula = C₁₀H₁₄FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP100** with typical procedure **9** to give **UP111** (89%) as a foam.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H⁶), 5.79-5.62 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.43 (m, 2H, H^{1'}), 3.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H, O-CH₃), 2.74 (dd, *J* = 22.8, 8.0 Hz, 2H, H^{4'}).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.2 (d, *J* = 27.0 Hz, C⁴), 149.7 (C²), 140.1 (d, *J* = 236.0 Hz, C⁵), 127.5 (d, *J* = 32.0 Hz, C⁶), 127.4 (d, *J* = 13.0 Hz, C^{2'}), 123.8 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 53.0 (d, *J* = 6.0 Hz, O-CH₃), 44.5 (d, *J* = 3.0 Hz, C^{1'}), 24.9 (d, *J* = 139.0 Hz, C^{4'}).
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.43.
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₄N₂FO₅P: 293.0713, found 293.0703.

UP112: (Z)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =353
Molecular Formula =C₁₀H₁₄BrN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP101** with typical procedure **9** to give **UP112** (91%) as an oil.

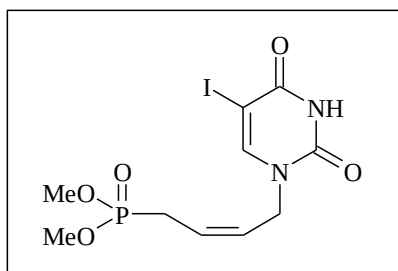
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03 (s, 1H, H⁶), 5.84-5.69 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.45 (dd, *J* = 5.3, 3.0 Hz, 2H, H^{1'}), 3.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H, O-CH₃), 2.59 (dd, *J* = 23.0, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 162.0 (C⁴), 152.0 (C²), 146.2 (C⁶), 129.1 (d, *J* = 14.0 Hz, C^{3'}), 124.4 (d, *J* = 12.0 Hz, C^{2'}), 96.7 (C⁵), 53.7 (d, *J* = 7.0 Hz, O-CH₃), 45.9 (d, *J* = 2.0 Hz, C^{1'}), 25.2 (d, *J* = 138.0 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 30.36.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₅N₂O₅PBr: 352.9902, found 352.9891.

UP113: (Z)-N¹-(4'-dimethoxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =400
Molecular Formula =C₁₀H₁₄IN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP102** with typical procedure **9** to give **UP113** (76%) as an oil.

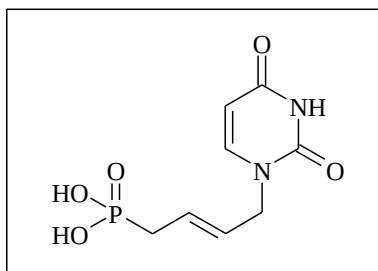
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.32 (s, 1H, NH), 7.87 (s, 1H, H⁶), 5.81-5.73 (m, 1H, H^{3'}), 5.66 (td, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.46 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 2H, H^{1'}), 3.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H, O-CH₃), 2.76 (dd, *J* = 22.9, 8.1 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C=O), 150.6 (C=O), 148.7 (C⁶), 127.6, 127.4 (C²), 124.1, 124.0 (C^{3'}), 68.1 (C⁵), 53.2, 53.1 O-CH₃), 44.8, 44.7 (C^{1'}), 25.8, 24.4 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 28.4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₅IN₂O₅P: 400.9763, found: 400.9763.

UP114: (*E*)-*N*¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass =246
Molecular Formula =C₈H₁₁N₂O₅P

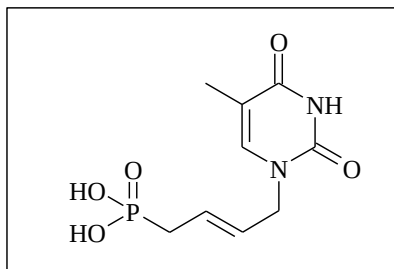
Procedure: The title compound was prepared from **UP103** with typical procedure **10** to give **UP114** (98%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.26 (s, 1H, NH), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 5.69-5.61 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 5.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁵), 4.26-4.24 (m, 2H, H^{1'}), 2.40 (dd, *J* = 22.0, 6.0 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 164.4 (C=O), 151.5 (C=O), 145.9 (C⁶), 128.4, 128.2 (C^{2'}), 127.1, 127.0 (C^{3'}), 101.8 (C⁵), 49.1 (C^{1'}), 33.8, 31.7 (d, *J* = 134 Hz, C^{4'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₁N₂O₅P: 246.1590, found: 246.1592.

UP115: (*E*)-*N*¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =260
Molecular Formula =C₉H₁₃N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP104** with typical procedure **10** to give **UP115** (87%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.28 (s, 1H, H⁶), 5.70-5.57 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.30 (m, 2H, H^{1'}), 2.49 (m, 2H, H^{4'}), 1.77 (s, 3H, CH₃).

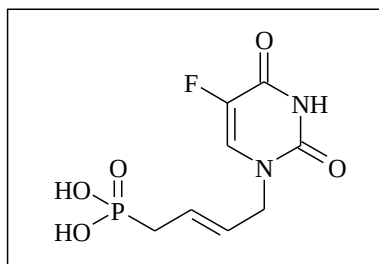
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.8 (C⁴), 152.9 (C²), 142.5 (C⁶), 129.7 (d, *J* = 14.2 Hz, C^{2'}), 126.6 (d, *J* = 10.9 Hz, C^{3'}), 111.4 (C⁵), 50.1 (C^{1'}), 25.3 (d, *J* = 136.0 Hz, C^{4'}), 12.2 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.58.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₄N₂O₅P: 261.0640, found: 261.0639.

Purity >99% HPLC *t_R* = 2 min 10 sec ; acetonitrile:H₂O (10:90).

UP116: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =264
Molecular Formula =C₈H₁₀FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP105** with typical procedure **10** to give **UP116** (95%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD): δ 7.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H⁶), 5.86-5.67 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.34-4.30 (m, 2H, H^{1'}), 2.63 (dd, *J* = 21.5, 6.0 Hz, 2H, H^{4'}).

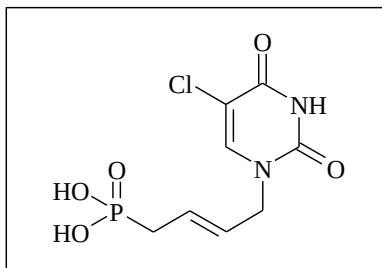
¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD): δ 160.0 (d, *J* = 26.4 Hz, C⁴), 151.3 (C²), 141.2 (d, *J* = 232.7 Hz, C⁵), 130.5 (d, *J* = 33.3 Hz, C^{2'}), 129.5 (d, *J* = 13.8 Hz, C⁶), 127.1 (d, *J* = 10.6 Hz, C^{3'}), 50.4 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{1'}), 26.3 (dd, *J* = 135.8 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 24.15.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₈H₁₀N₂O₅NaPF: 287.0209, found: 287.0197.

Purity >98% HPLC *t_R* = 2 min 07 sec; acetonitrile:H₂O (5:95).

UP117: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =280
Molecular Formula =C₈H₁₀ClN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP106** with typical procedure **10** to give **UP117** (96%) as a foam.

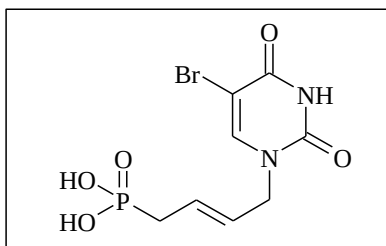
¹H NMR (250 MHz, CD₃OD): δ 7.87 (s, 1H, H⁶), 5.84-5.68 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.44-4.35 (m, 2H, H^{1'}), 2.70 (dd, *J* = 22.6, 6.3 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 162.7 (C=O), 152.5 (C=O), 144.5 (C⁶), 130.0 (d, *J* = 13.9 Hz, C^{2'}), 128.1 (d, *J* = 10.3 Hz, C^{3'}), 109.7 (C⁵), 52.1 (C^{1'}), 33.3 (d, *J* = 135 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.93.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₀ClN₂O₅P: 280.6038, found *m/z* 280.6032.

UP118: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass = 325
Molecular Formula = C₈H₁₀BrN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP107** with typical procedure **10** to give **UP118** (92%) as a foam.

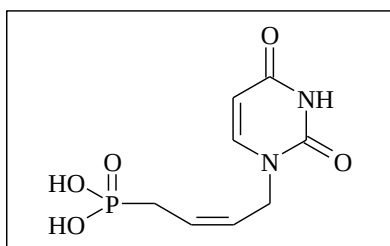
¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.65 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H⁶), 5.83-5.69 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.37 (m, 2H, H^{1'}), 2.63 (dd, *J* = 21.0, 6.3 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 162.0 (C=O), 152.1 (C=O), 146.1 (C⁶), 129.4 (C^{2'}), 127.1 (C^{3'}), 96.6 (C⁵), 50.6 (C^{1'}), 33.0 (d, *J* = 135 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 24.31.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₁BrN₂O₅P: 324.9601, found 324.9605.

UP119: (Z)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 246
Molecular Formula = C₈H₁₁N₂O₅P

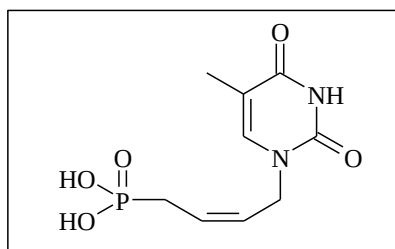
Procedure: The title compound was prepared from **UP109** with typical procedure **10** to give **UP119** (66%) as a foam.

¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO): δ 11.26 (s, 1H, NH), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 5.70-5.48 (m, 3H, H^{2'}, H^{3'} and H⁵), 4.36-4.25 (m, 2H, H^{1'}), 2.59 (dd, *J* = 21.7, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO): δ 166.0 (C=O), 153.3 (C=O), 147.6 (C⁶), 129.0 (C^{2'}), 127.9, 127.7 (C^{3'}), 103.3 (C⁵), 46.2 (C^{1'}), 33.8, 31.7 (C^{4'}).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₁N₂O₅P: 246.1590, found: 246.1591.

UP120: (Z)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass = 260
Molecular Formula = C₉H₁₃N₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP110** with typical procedure **10** to give **UP120** (89%) as a foam.

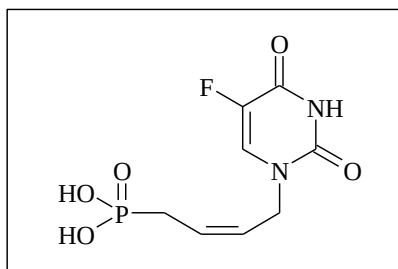
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.46 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H⁶), 5.61-5.80 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.43 (m, 2H, H^{1'}), 2.49 (m, 2H, H^{4'}), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.8 (C⁴), 152.9 (C²), 142.5 (C⁶), 128.4 (d, *J* = 13.4 Hz, C^{2'}), 125.7 (d, *J* = 11.0 Hz, C^{3'}), 111.4 (C⁵), 45.7 (d, *J* = 2.3 Hz, C^{1'}), 27.6 (d, *J* = 135.7 Hz, C^{4'}), 12.2 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.71.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_9H_{14}N_2O_5P$: 261.0632, found: 261.0639.
Purity >99% HPLC t_R = 2 min 20 sec; acetonitrile:H₂O (5:95).

UP121: (Z)-*N*¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =264
Molecular Formula =C₈H₁₀FN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP111** with typical procedure **10** to give **UP121** (96%) as a foam.

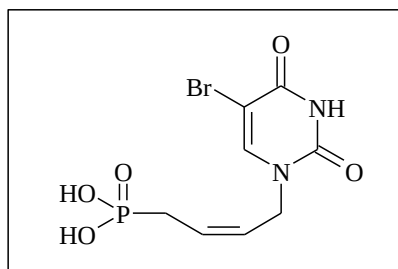
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H⁶), 5.85-5.62 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.42 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H, H^{1'}), 2.78 (dd, J = 22.0, 7.3 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD): δ 159.8 (d, J = 25.4 Hz, C⁴), 151.4 (C²), 141.3 (d, J = 229.1 Hz, C⁵), 130.7 (d, J = 33.0 Hz, C^{2'}), 127.9 (d, J = 13.3 Hz, C⁶), 126.3 (d, J = 11.0 Hz, C^{3'}), 45.7 (d, J = 2.3 Hz, C^{1'}), 28.1 (d, J = 134.3 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 24.16.

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_8H_{11}N_2O_5PBr$: 287.0209, found: 287.0204.
Purity >99% HPLC t_R = 2.00 min; acetonitrile:H₂O (5:95, vol/vol).

UP122: (Z)-*N*¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =325
Molecular Formula =C₈H₁₀BrN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP112** with typical procedure **10** to give **UP122** (97%) as a foam.

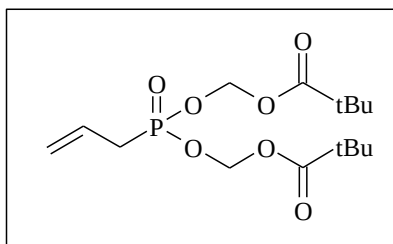
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.05 (s, 1H, H⁶), 5.75-5.65 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.47 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.76 (dd, J = 22.4, 8.0 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 162.1 (C⁴), 152.1 (C²), 146.3 (C⁶), 128.1 (d, J = 13.4 Hz, C^{3'}), 126.2 (d, J = 11.0 Hz, C^{2'}), 96.6 (C⁵), 50.3 (d, J = 2.1 Hz, C^{1'}), 28.0 (d, J = 135.5 Hz, C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.66.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_8H_{11}N_2O_5PBr$: 324.9589, found: 324.9585.
Purity >98% HPLC t_R = 2 min 04 sec; acetonitrile:H₂O (5:95).

UP123: Bis(POM)-allylphosphonate



Exact Mass = 350
Molecular Formula = C₁₅H₂₇O₇P

Procedure: To a ACN (18 mL) solution of dimethyl allylphosphonate (2.6 g, 17.3 mmol) and anhydrous sodium iodide (5.2 g, 34.6 mmol), chloromethyl pivalate (6.58 g, 43.3 mmol) was added. This solution was stirred at reflux for 48h under positive pressure of dry Ar. After cooling, this solution was added to 170 mL of diethyl ether and washed by 35 mL of water. The organic layer was dried on magnesium sulfate, evaporated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4) to give 5.02g (14.6 mmol, **84%**) of pure *bis*(POM) allylphosphonate as a slightly yellow oil.

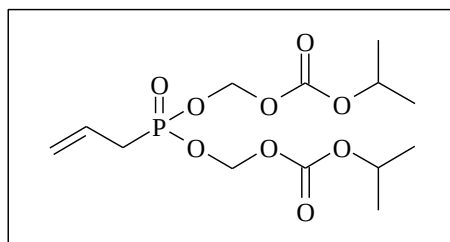
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74-5.57 (*m*, 5H, O-CH₂-O, CH₂=CH), 5.22-5.14 (*m*, 2H, CH₂=CH), 2.64 (*dd*, *J* = 22.6, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-P), 1.16 (*s*, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.6 (C=O), 125.8, 125.7 (CH₂=CH), 121.0, 120.9 (CH₂=CH), 81.4, 81.3 (O-CH₂-O), 38.6 (C(CH₃)₃), 32.7, 31.3 (CH₂-P), 26.7 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 27.71.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₇O₇NaP: 373.1392, found: 373.1402.

UP124: Bis-(POC)-allylphosphonate



Exact Mass = 354
Molecular Formula = C₁₃H₂₃O₉P

Procedure: To a ACN (23 mL) solution of dimethyl allylphosphonate (3.4 g, 22.6 mmol), anhydrous sodium iodide (6.8 g, 45.2 mmol), chloromethyl isopropylcarbonate (8.50 g, 56.7 mmol) was added. This solution was stirred at reflux for 48h under positive pressure of dry Ar. After cooling, this solution was added to 220 mL of diethyl ether and washed by 45 mL of water. The organic layer was dried on magnesium sulfate, evaporated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:4) to give 5.75g (16.9 mmol, **75%**) of pure *bis*-(POC) allylphosphonate as a slightly yellow oil.

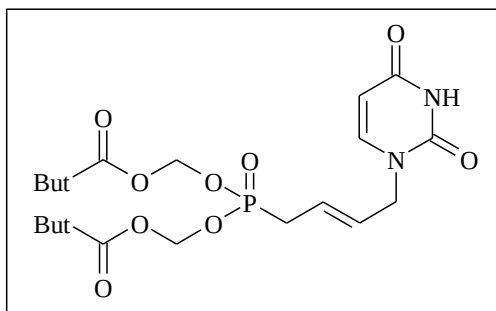
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.82-5.71 (*m*, 1H, CH₂=CH), 5.68 (*dd*, 2H, *J* = 11.6, 5.4 Hz, O-CH₂-O), 5.65 (*dd*, 2H, *J* = 11.6, 5.4 Hz, O-CH₂-O), 5.30-5.22 (*m*, 2H, CH₂=CH), 4.94 (*sept.*, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 2.74 (*tdd*, *J* = 22.8, 7.4, 1.1 Hz, 2H, -CH₂-P), 1.33 (*d*, *J* = 6.28 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C=O), 125.7, 125.6 (CH₂=CH), 121.3, 121.2 (CH₂=CH), 84.1, 84.0 (O-CH₂-O), 73.2 (CH(CH₃)₂), 32.9, 31.5 (CH₂-P), 21.6 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 27.99.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₃NaO₉P: 377.0977, found: 377.0990.

UP125: (E)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 474
Molecular Formula = C₂₀H₃₁N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl uracil (70 mg, 0.422 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (192 mg, 0.549 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (18 mg, 0.021 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 1 hour under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 4:1) to obtain separated pure E **UP125** (97.6 mg, 0.206 mmol, 49%) and pure Z **UP126** (14.2 mg, 0.030 mmol, 7%) compounds as a global yield of 56%.

IR: 2977, 1751, 1685, 1459, 1242, 1138, 956, 855 cm⁻¹.

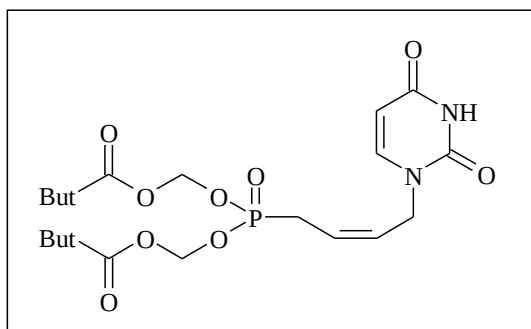
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H, NH), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H⁶), 5.75-5.61 (m, 7H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}, H⁵), 4.32 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.4, 5.0 Hz, 2H, H^{4'}), 1.23 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 163.2 (C=O), 150.5 (C=O), 143.4 (C⁶), 129.5, 129.3 (C^{2'}), 124.1, 124.0 (C^{3'}), 102.6 (C⁵), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 49.1, 49.0 (C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.5, 30.1 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₁N₂NaO₉P: 497.1665, found: 497.1674.

UP126: (Z)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 474
Molecular Formula = C₂₀H₃₁N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl uracil (70 mg, 0.422 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (192 mg, 0.549 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (18 mg, 0.021 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 1 hour under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 4:1) to obtain separated pure E **UP125** (97.6 mg, 0.206 mmol, 49%) and pure Z **UP126** (14.2 mg, 0.030 mmol, 7%) compounds as a global yield of 56%.

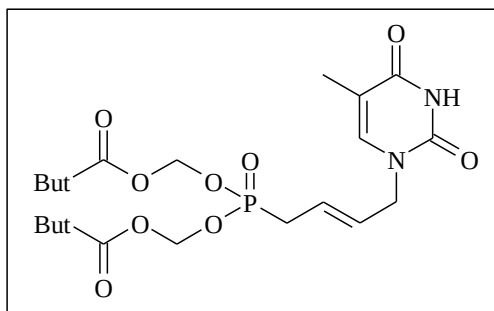
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H, NH), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H⁶), 5.77-5.60 (m, 7H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}, H⁵), 4.44 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.82 (dd, *J* = 23.4, 6.7 Hz, 2H, H^{4'}), 1.24 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.0 (C=O), 163.2 (C=O), 150.6 (C=O), 144.4 (C⁶), 129.1, 128.9 (C^{2'}), 122.1, 122.0 (C^{3'}), 102.5 (C⁵), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 44.8, 44.7 (C^{1'}), 38.8 (C(CH₃)₃), 27.0 and 25.6 (C^{4'}), 26.9 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₁N₂NaO₉P: 497.1665, found: 497.1677.

UP127: (E)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =488
Molecular Formula =C₂₁H₃₃N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (14 mL) solution of N¹-crotyl thymine (100 mg, 0.556 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (253 mg, 0.722 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (24 mg, 0.028 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 45 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP127** (141.3 mg, 0.290 mmol, 52%) and pure Z **UP128** (21.1 mg, 0.043 mmol, 8%) compounds as a global yield of 60%.

IR: 2929, 1678, 1453, 1396, 1196, 986, 751 cm⁻¹.

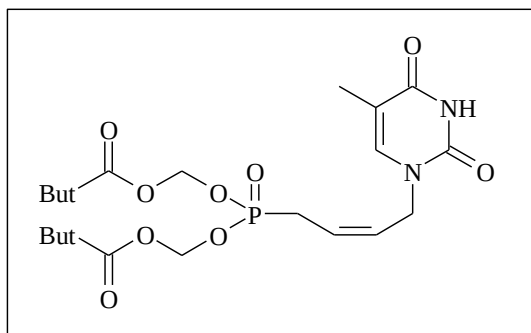
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H⁶), 5.85-5.74 (tt, *J* = 15.4, 11.2, 5.1 Hz, H^{2'}), 5.66 (m, 5H, O-CH₂-O, H^{3'}), 4.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.82 (dd, *J* = 22.5, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.87 (s, 3H, CH₃-U) 1.23 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.1 (C=O), 166.8 (C=O), 152.7 (C=O), 142.4 (C⁶), 131.8, 131.6 (C^{2'}), 123.7, 123.6 (C^{3'}), 111.5 (C⁵), 83.2, 83.1 (O-CH₂-O), 49.9 (2C, C^{1'}), 39.7 (C(CH₃)₃), 31.8, 30.4 (C^{4'}), 27.2 (C(CH₃)₃), 12.3 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 27.3.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₃N₂NaO₉P: 511.1821, found: 511.1837.

UP128: (Z)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =488
Molecular Formula =C₂₁H₃₃N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (14 mL) solution of N¹-crotyl thymine (100 mg, 0.556 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (253 mg, 0.722 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (24 mg, 0.028 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 45 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP127** (141.3 mg, 0.290 mmol, 52%) and pure Z **UP128** (21.1 mg, 0.043 mmol, 8%) compounds as a global yield of 60%.

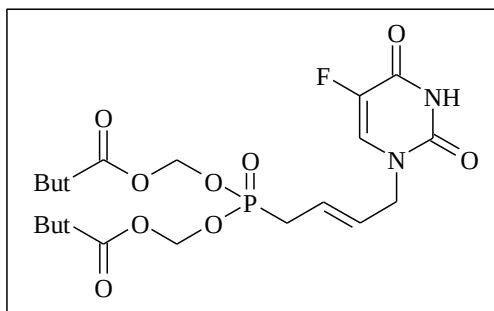
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H⁶), 5.78-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.40 (dd, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 2H, H^{1'}), 3.01 (dd, *J* = 23.2, 7.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH₃-U), 1.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 178.2 (C=O), 166.9 (C=O), 152.9 (C=O), 142.7 (C⁶), 130.6, 130.4 (C^{2'}), 123.0, 122.8 (C^{3'}), 111.5 (C⁵), 83.2, 83.1 (O-CH₂-O), 45.6 (C^{1'}), 39.8 (C(CH₃)₃), 27.7 and 26.3 (C^{4'}), 27.3 (C(CH₃)₃), 12.3 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 27.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₃N₂NaO₉P: 511.1821, found: 511.1835.

UP129: (E)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass = 492
Molecular Formula = C₂₀H₃₀FN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (10 mL) solution of N¹-crotyl-5-fluoro uracil (75 mg, 0.408 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (185 mg, 0.530 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (17 mg, 0.020 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 1 hour under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP129** (95.1 mg, 0.193 mmol, 45%) and pure Z **UP1130** (11.4 mg, 0.023 mmol, 8%) compounds as a global yield of 53%

IR: 2977, 2361, 1752, 1702, 1480, 1238, 1137, 965, 871 cm⁻¹.

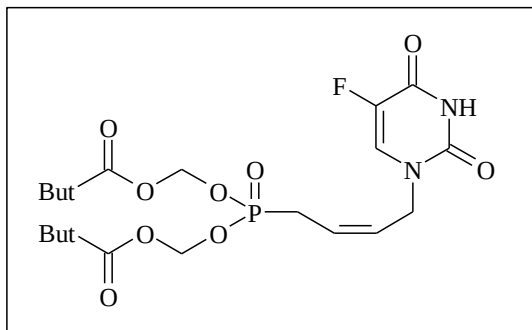
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H, NH), 7.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H⁶), 5.77-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.31 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.6, 5.3 Hz, 2H, H^{4'}), 1.22 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 157.2, 156.9 (C=O), 149.3 (C=O), 141.7, 139.3 (C⁵), 129.1, 128.9 (C^{2'}), 127.7, 127.4 (C⁶), 124.7, 124.6 (C^{3'}), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 49.3 (2C, C^{1'}), 38.6 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.7 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.3.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉FP: 515.1571, found: 515.1579.

UP130: (Z)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass = 492
Molecular Formula = C₂₀H₃₀FN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (10 mL) solution of N¹-crotyl-5-fluoro uracil (75 mg, 0.408 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (185 mg, 0.530 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (17 mg, 0.020 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 1 hour under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP129** (95.1 mg, 0.193 mmol, 45%) and pure Z **UP130** (11.4 mg, 0.023 mmol, 8%) compounds as a global yield of 53%

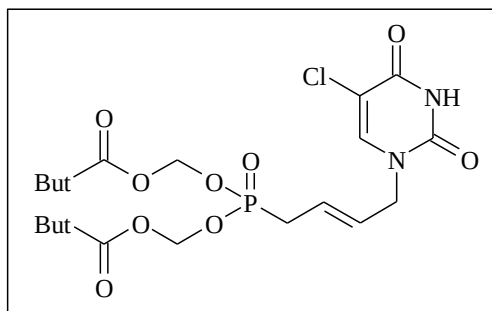
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H⁶), 5.75-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.44 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.80 (dd, *J* = 23.5, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.23 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.0 (C=O), 157.0, 156.7 (C=O), 149.2 (C=O), 141.7, 139.4 (C⁵), 128.9, 128.7, 128.6 (2C, C^{2'} and C⁶), 122.6, 122.5 (C^{3'}), 81.7, 81.6 (O-CH₂-O), 44.9 (2C, C^{1'}), 38.8 (C(CH₃)₃), 26.9 and 25.5 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉FP: 515.1571, found: 515.1584.

UP131: (E)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =508
Molecular Formula =C₂₀H₃₀ClN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (90 mg, 0.450 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (205 mg, 0.585 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (19 mg, 0.023 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP131** (121.7 mg, 0,239 mmol, 53%) and pure Z **UP132** (23.2 mg, 0.046 mmol, 10%) compounds as a global yield of 63%

IR: 2976, 1752, 1692, 1452, 1236, 1135, 963, 853 cm⁻¹.

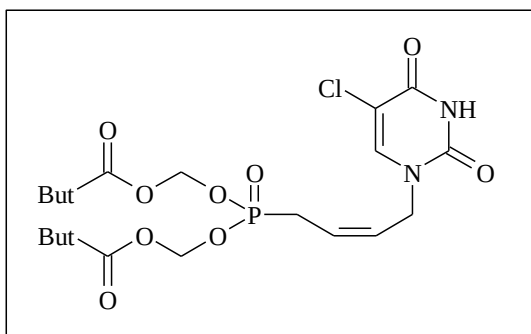
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H, NH), 7.42 (s, 1H, H⁶), 5.80-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.33 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.6, 5.7 Hz, 2H, H^{4'}), 1.23 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 158.8 (C=O), 149.4 (C=O), 140.3 (C⁶), 129.0, 128.8 (C^{2'}), 125.0, 124.9 (C^{3'}), 109.0 (C⁵), 81.6 (2C, O-CH₂-O), 49.5 (2C, C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.5, 30.1 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉ClP: 531.1275, found: 531.1293.

UP132: (Z)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =508
Molecular Formula =C₂₀H₃₀ClN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (90 mg, 0.450 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (205 mg, 0.585 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (19 mg, 0.023 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP131** (121.7 mg, 0,239 mmol, 53%) and pure Z **UP132** (23.2 mg, 0.046 mmol, 10%) compounds as a global yield of 63%.

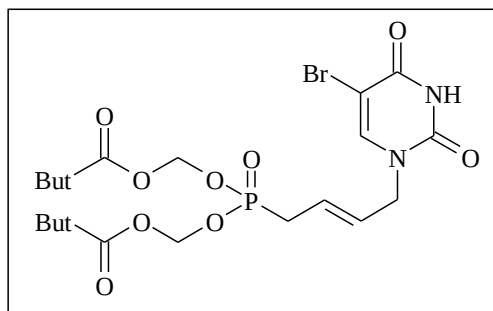
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H⁶), 5.74-5.62 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.82 (dd, *J* = 23.5, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.24 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.0 (C=O), 158.9 (C=O), 149.7 (C=O), 141.3 (C⁶), 128.6, 128.4 (C^{2'}), 122.7, 122.6 (C^{3'}), 108.9 (C⁵), 81.7, 81.6 (O-CH₂-O), 45.1 (2C, C^{1'}), 38.8 (C(CH₃)₃), 27.0 and 25.6 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.4

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉ClP: 531.1275, found: 531.1276.

UP133: (E)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =553
Molecular Formula =C₂₀H₃₀BrN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (5 mL) solution of N¹-crotyl-5-bromo uracil (50 mg, 0.204 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (93 mg, 0.265 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (9 mg, 0.010 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP133** (69.4 mg, 0.125 mmol, 61%) and pure Z **UP134** (8.6 mg, 0.016 mmol, 8%) compounds as a global yield of 69%.

IR: 2976, 2361, 1751, 1693, 1441, 1235, 1137, 965, 854, 768 cm⁻¹.

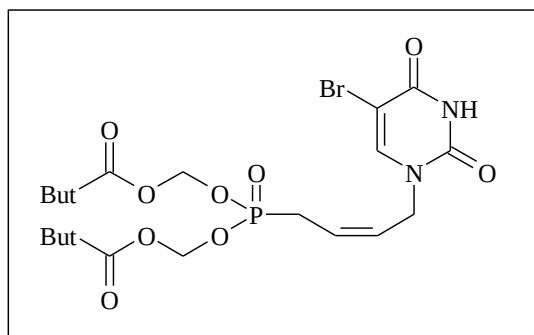
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.98 (s, 1H, H⁶), 5.85-5.76 (m, 1H, H^{2'}), 5.75-5.62 (m, 5H, O-CH₂-O, H^{3'}), 4.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H^{1'}), 2.82 (dd, *J* = 22.5, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.23 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 178.1 (C=O), 162.1 (C=O), 152.0 (C=O), 146.2 (C⁶), 131.4, 131.3 (C^{2'}), 124.5, 124.4 (C^{3'}), 96.8 (C⁵), 83.3, 83.2 (O-CH₂-O), 50.6, 50.5 (C^{1'}), 39.8 (C(CH₃)₃), 31.9, 30.5 (C^{4'}), 27.2 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 27.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉BrP: 575.0770, found: 575.0764.

UP134: (Z)-N¹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =553
Molecular Formula =C₂₀H₃₀BrN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (5 mL) solution of N¹-crotyl-5-bromo uracil (50 mg, 0.204 mmol) and *bis*(POM) allylphosphonate (93 mg, 0.265 mmol), RuCl₂(PCy₃)IMesBenzylidene Catalyst (9 mg, 0.010 mmol, 5% mol.) was added. This solution was gently refluxed for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) to obtain separated pure E **UP133** (69.4 mg, 0.125 mmol, 61%) and pure Z **UP134** (8.6 mg, 0.016 mmol, 8%) compounds as a global yield of 69%.

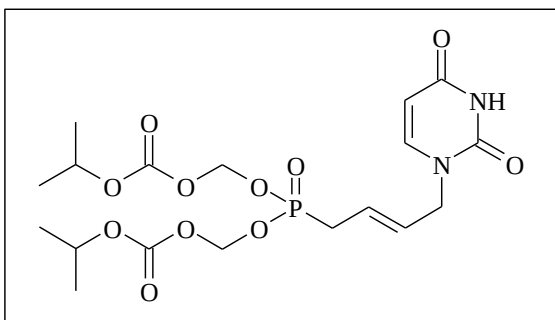
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.06 (s, 1H, H⁶), 5.70-5.52 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.45 (dd, *J* = 6.8, 3.7 Hz, 2H, H^{1'}), 3.01 (dd, *J* = 23.4, 7.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.24 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 178.2 (C=O), 162.2 (C=O), 152.1 (C=O), 146.3 (C⁶), 130.1, 129.9 (C^{2'}), 123.5, 123.4 (C^{3'}), 96.7 (C⁵), 83.2, 83.1 (O-CH₂-O), 46.2 (2C, C^{1'}), 39.8 (C(CH₃)₃), 27.7 and 26.3 (C^{4'}), 27.3 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 27.5.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₀N₂NaO₉BrP: 575.0770, found: 575.0778.

UP135: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass =478
Molecular Formula =C₁₈H₂₇N₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (15 mL) solution of N¹-crotyl uracil (100 mg, 0.602 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (277 mg, 0.783 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (25 mg, 0.030 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 45 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 5:1) to obtain separated pure E **UP135** (110.8 mg, 0.232 mmol, 39%) and pure Z **UP136** (21.2 mg, 0.044 mmol, 7%) compounds as a global yield of 46%.

IR: 2896, 1755, 1679, 1457, 1257, 1152, 1100, 981, 949, 830 cm⁻¹.

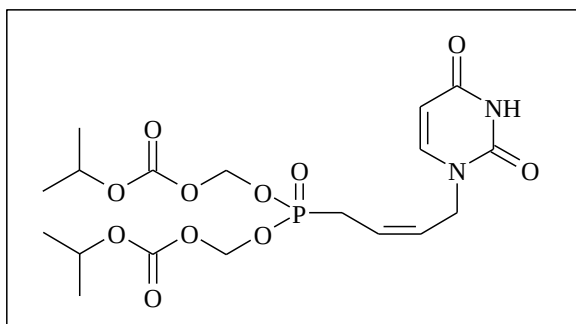
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H, NH), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H⁶), 5.74-5.61 (m, 7H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}, H⁵), 4.92 (sept., *J* = 6.2 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.33 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H^{1'}), 2.76 (dd, *J* = 22.8, 5.6 Hz, 2H, H^{4'}), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (C=O), 153.0 (C=O), 150.6 (C=O), 143.4 (C⁶), 129.7, 129.6 (C^{2'}), 123.8, 123.7 (C^{3'}), 102.5 (C⁵), 84.1, 84.0 (O-CH₂-O), 73.4 (CH(CH₃)₂), 48.9 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₂NaO₁₁P: 501.1250, found: 501.1265.

UP136: (Z)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass =478
Molecular Formula =C₁₈H₂₇N₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (15 mL) solution of N¹-crotyl uracil (100 mg, 0.602 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (277 mg, 0.783 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (25 mg, 0.030 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 45 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether = 5:1) to obtain separated pure E **UP135** (110.8 mg, 0.232 mmol, 39%) and pure Z **UP136** (21.2 mg, 0.044 mmol, 7%) compounds as a global yield of 46%.

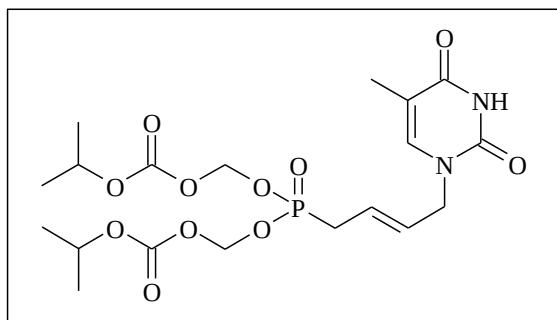
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H⁶), 5.78-5.61 (m, 7H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}, H⁵), 4.94 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, H^{1'}), 2.93-2.79 (dd, *J* = 23.7, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C=O), 153.2 (C=O), 149.2 (C=O), 142.6 (C⁶), 128.9, 128.7 (C^{2'}), 122.4, 122.2 (C^{3'}), 100.0 (C⁵), 84.3 (2C, O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 44.9 (2C, C^{1'}), 26.9, 25.5 (C^{4'}), 21.6 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₂NaO₁₁P: 501.1250, found: 501.1255.

UP137: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =492
Molecular Formula =C₁₉H₂₉N₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl thymine (80 mg, 0.444 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (205 mg, 0.577 mmol), RuCl₂(PPh₃)SiPrIndenylidene catalyst (11 mg, 0.022 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP137** (87.3 mg, 0.177 mmol, 40%) and pure Z **UP138** (15.4 mg, 0.031 mmol, 7%) compounds as a global yield of 47%.

IR: 2985, 1756, 1679, 1467, 1257, 1152, 1101, 982, 950, 831, 788 cm⁻¹.

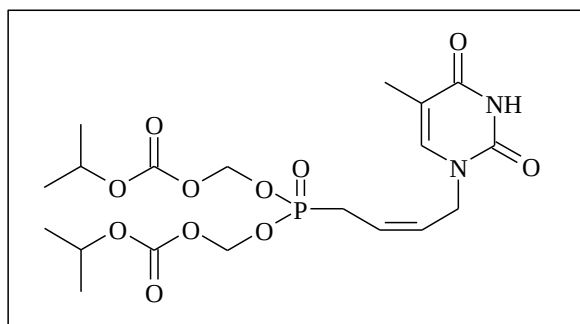
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (s, 1H, NH), 7.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H⁶), 5.76-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.91 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.30 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.74 (dd, *J* = 22.6, 5.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.90 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH₃-U), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C=O), 153.0 (C=O), 150.7 (C=O), 139.4 (C⁶), 130.1, 130.0 (CH=CH), 123.3, 123.1 (CH=CH), 111.0 (C⁵), 84.1, 84.0 (O-CH₂-O), 73.3 (CH(CH₃)₂), 48.7 (2C, U-CH₂), 31.3, 29.9 (P-CH₂), 21.5 (2C, CH(CH₃)₂), 12.2 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 27.0.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₉N₂NaO₁₁P: 515.1407, found: 515.1418.

UP138: (Z)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =492
Molecular Formula =C₁₉H₂₉N₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (11 mL) solution of N¹-crotyl thymine (80 mg, 0.444 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (205 mg, 0.577 mmol), RuCl₂(PPh₃)SiPrIndenylidene catalyst (11 mg, 0.022 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP137** (87.3 mg, 0.177 mmol, 40%) and pure Z **UP138** (15.4 mg, 0.031 mmol, 7%) compounds as a global yield of 47%.

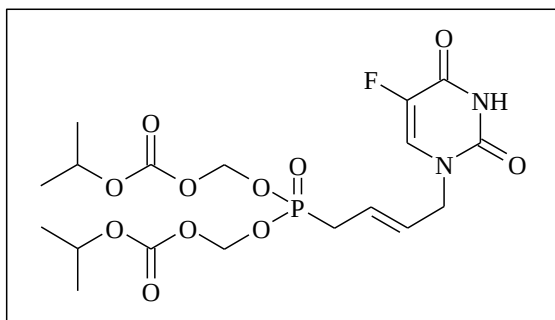
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H⁶), 5.76-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 5.00-4.87 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.41 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.88 (dd, *J* = 23.2, 6.3 Hz, 2H, H^{4'}), 1.92 (s, 3H, CH₃-U), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C=O), 153.1 (C=O), 150.6 (C=O), 140.1 (C⁶), 129.4, 129.3 (C^{2'}), 121.6, 121.5 (C^{3'}), 110.9 (C⁵), 84.1 (2C, O-CH₂-O), 73.4 (CH(CH₃)₂), 44.4 (2C, C^{1'}), 27.0, 25.6 (C^{4'}), 21.6 (CH(CH₃)₂), 12.2 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₉N₂NaO₁₁P: 515.1407, found: 515.1395.

UP139: (*E*)-*N*¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =496
Molecular Formula =C₁₈H₂₆FN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (14 mL) solution of N¹-crotyl-5-fluoro uracil (100 mg, 0.543 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (250 mg, 0.706 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (23 mg, 0.027 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 1 h under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure *E* **UP139** (123.8 mg, 0.250 mmol, 46%) and pure *Z* **UP140** (16.8 mg, 0.034 mmol, 6%) compounds as a global yield of 52%.

IR: 2987, 1756, 1694, 1468, 1259, 1152, 1101, 981, 949, 870, 831, 787 cm⁻¹.

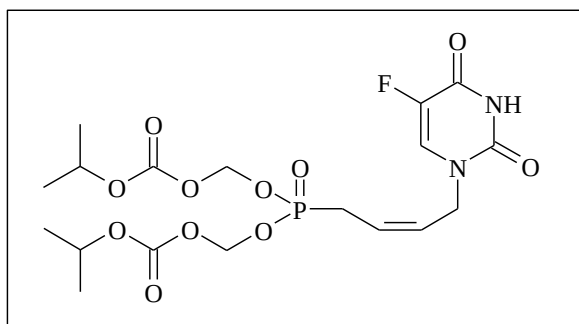
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H, NH), 7.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H⁶), 5.78-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.92 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.77 (dd, *J* = 23.0, 5.1 Hz, 2H, H^{4'}), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.2, 156.9 (C=O), 153.1 (C=O), 149.3 (C=O), 141.8, 139.4 (C⁵), 129.4, 129.2 (C^{2'}), 127.8, 127.5 (C⁶), 124.4, 124.3 (C^{3'}), 84.2 (2C, O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 49.3, 49.2 (C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁FP: 519.1156, found: 515.1147.

UP140: (*Z*)-*N*¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =496
Molecular Formula =C₁₈H₂₆FN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (14 mL) solution of N¹-crotyl-5-fluoro uracil (100 mg, 0.543 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (250 mg, 0.706 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (23 mg, 0.027 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 1 h under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure *E* **UP139** (123.8 mg, 0.250 mmol, 46%) and pure *Z* **UP140** (16.8 mg, 0.034 mmol, 6%) compounds as a global yield of 52%.

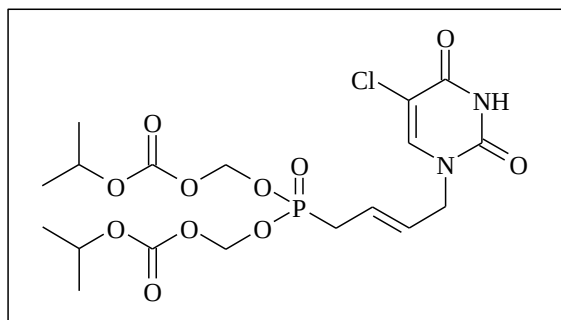
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H, NH), 7.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H⁶), 5.80-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.93 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.32 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.77 (dd, *J* = 22.9, 5.5 Hz, 2H, H^{4'}), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.8, 156.5 (C=O), 153.1 (C=O), 148.8 (C=O), 141.7 (C⁶), 129.2, 129.1 (C^{2'}), 127.8, 127.5 (C⁵), 124.6, 124.5 (C^{3'}), 84.2, 84.1 (O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 49.3 (2C, U-CH₂), 31.3, 29.9 (P-CH₂), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁FP: 519.1156, found: 515.1149.

UP141: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =512
Molecular Formula =C₁₈H₂₆ClN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (13 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (100 mg, 0.500 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (230 mg, 0.650 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (21 mg, 0.025 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 40 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP141** (115.3 mg, 0.225 mmol, 45%) and pure Z **UP142** (20.4 mg, 0.040 mmol, 8%) compounds as a global yield of 53%.

IR: 2986, 1756, 1686, 1451, 1348, 1258, 1152, 1186, 981, 949, 903, 869, 831, 787 cm⁻¹.

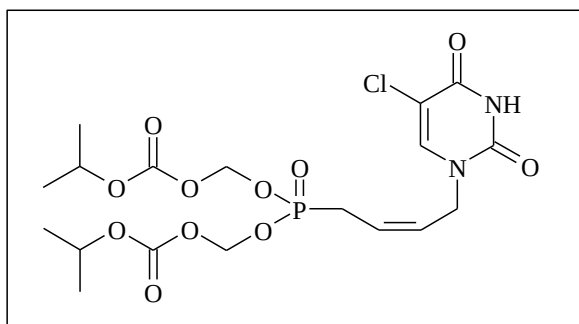
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (s, 1H, NH), 7.45 (s, 1H, H⁶), 5.76-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.92 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.34 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.77 (dd, *J* = 22.8, 5.6 Hz, 2H, H^{4'}), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C=O), 153.0 (C=O), 149.7 (C=O), 140.4 (C⁶), 129.3, 129.2 (C^{2'}), 124.5, 124.4 (C^{3'}), 109.0 (C⁵), 84.2, 84.1 (O-CH₂-O), 73.4 (CH(CH₃)₂), 49.4 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6, 21.5 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁ClP: 535.0860, found: 535.0868.

UP142: (Z)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =512
Molecular Formula =C₁₈H₂₆ClN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (13 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (100 mg, 0.500 mmol) and *bis*-(POC) allylphosphonate (230 mg, 0.650 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (21 mg, 0.025 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 40 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP141** (115.3 mg, 0.225 mmol, 45%) and pure Z **UP142** (20.4 mg, 0.040 mmol, 8%) compounds as a global yield of 53%.

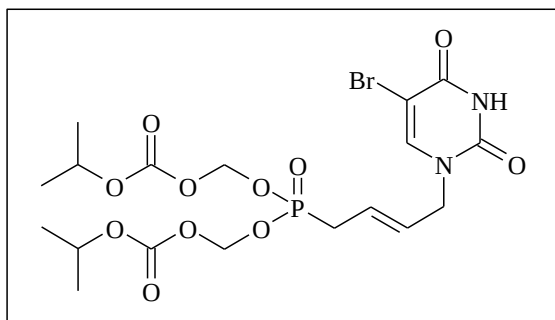
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H, H⁶), 5.74-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.93 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.47 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.87 (dd, *J* = 23.6, 6.7 Hz, 2H, H^{4'}), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.0 (C=O), 153.1 (C=O), 149.7 (C=O), 141.3 (C⁶), 128.7, 128.6 (C^{2'}), 122.4, 122.3 (C^{3'}), 108.9 (C⁵), 84.2, 84.1 (O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 45.1, 45.0 (C^{1'}), 26.9, 25.5 (C^{4'}), 21.6 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁ClP: 535.0860, found: 535.0859.

UP143: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =557
Molecular Formula =C₁₈H₂₆BrN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (10 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (100 mg, 0.408 mmol) and bis-(POC) allylphosphonate (188 mg, 0.531 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (17 mg, 0.020 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP143** (109.6 mg, 0.197 mmol, 49%) and pure Z **UP144** (16.4 mg, 0.029 mmol, 7%) compounds as a global yield of 56%.

IR: 2986, 1756, 1691, 1442, 1347, 1260, 1153, 1186, 1029, 983, 951, 871, 832, 789 cm⁻¹.

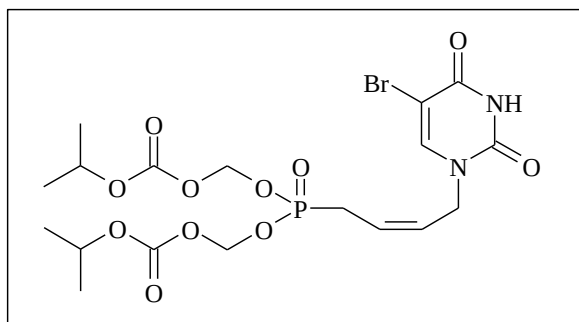
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (s, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, H⁶), 5.75-5.55 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.87 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.29 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.4, 5.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.26 (d, *J* = 6.27 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C=O), 153.1 (C=O), 150.0 (C=O), 143.0 (C⁶), 129.4, 129.3 (C^{2'}), 124.5, 124.4 (C^{3'}), 96.7 (C⁵), 84.2 (2C, O-CH₂-O), 73.4 (CH(CH₃)₂), 49.4 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁BrP: 579.0355, found: 579.0347.

UP144: (Z)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass =557
Molecular Formula =C₁₈H₂₆BrN₂O₁₁P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (10 mL) solution of N¹-crotyl-5-chloro uracil (100 mg, 0.408 mmol) and bis-(POC) allylphosphonate (188 mg, 0.531 mmol), RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (17 mg, 0.020 mmol, 5% mol.) was added. This solution was stirred at room temperature (23 °C) for 30 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain separated pure E **UP143** (109.6 mg, 0.197 mmol, 49%) and pure Z **UP144** (16.4 mg, 0.029 mmol, 7%) compounds as a global yield of 56%.

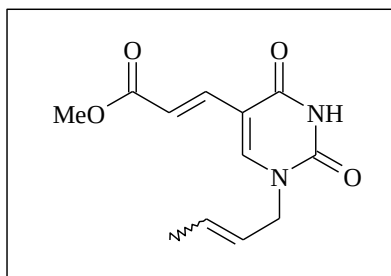
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, H⁶), 5.76-5.61 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.94 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.87 (dd, *J* = 23.6, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.0 (C=O), 153.2 (C=O), 149.9 (C=O), 143.9 (C⁶), 128.7, 128.6 (C^{2'}), 122.5, 122.4 (C^{3'}), 96.5 (C⁵), 84.3, 84.2 (O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 45.1 (2C, C^{1'}), 27.0, 25.6 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₁₁BrP: 579.0355, found: 579.0342.

UP145: *N*¹-crotyl-5-acrylicmethylester-uracil



Exact Mass =250
Molecular Formula =C₁₂H₁₄N₂O₄

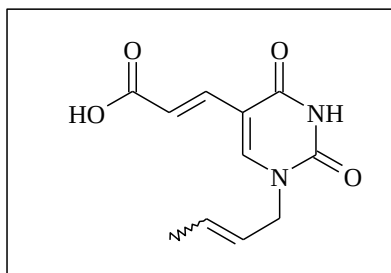
Procedure: To a DMF solution (60 mL) of *N*¹-crotyl-5-iodo uracil (850 mg, 2.91 mmol) were added triphenylphosphine (191 mg, 0.73 mmol) and triethylamine (1.18 g, 11.6 mmol). After 15 min stirring at 85 °C, methyl acrylate was added and the solution warmed at 85 °C for 12h. The mixture was filtrated on celite and the filtrate evaporated to dryness. Purification of residue by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:1) gave compound **UP145** (675 mg, 2.72 mmol, 92%) as white crystals.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H, NH), 7.41 (s, 1H, H⁶ major), 7.40 (s, 1H, H⁶ minor), 7.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.98-5.78 (m, 1H, H^{3'}), 5.57-5.44 (m, 1H, H^{2'}), 4.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H^{1'} major), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (C=O), 161.1 (C=O), 149.4 (C=O), 145.5 (C⁶), 135.9 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 133.2 (C^{3'}), 123.7 (C^{2'} major), 122.5 (C^{2'} minor), 119.3 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 109.9 (C⁵), 51.7 (OCH₃), 50.0 (C^{1'} major), 44.4 (C^{1'} minor), 17.8 (C^{4'} major), 13.2 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₄N₂NaO₄: 273.0851, found: 273.0852.

UP146: *N*¹-crotyl-5-acrylicacid-uracil



Exact Mass =236
Molecular Formula =C₁₁H₁₂N₂O₄

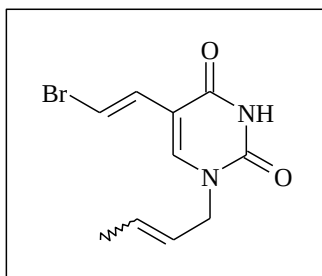
Procedure: To a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (2 mL) was added ester **UP145** (100 mg, 0.4 mmol). After 1h stirring at room temperature, a 6N aqueous solution of hydrochloric acid was added dropwise to precipitation. The mixture was filtrated and solid washed with water to pH 7 giving pure compound **UP146** (86 mg, 0.36 mmol, 91%) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (s, 1H, H⁶ minor), 7.94 (s, 1H, H⁶ major), 7.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 6.88 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.87-5.78 (m, 1H, H^{3'}), 5.63-5.50 (m, 1H, H^{2'}), 4.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H^{4'} minor), 1.73 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2H, H^{4'} major).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 171.0 (C=O), 164.0 (C=O), 151.6 (C=O), 149.0 (C⁶), 138.7 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 132.7 (C^{3'}), 125.7 (C^{2'}), 119.3 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 110.4 (C⁵), 51.1 (C^{1'} major), 49.7 (OCH₃, under solvent peak), 46.1 (C^{1'} minor), 17.9 (C^{4'} major), 13.2 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₂N₂NaO₄: 259.0695, found: 259.0699.

UP147: *N*¹-crotyl-5-bromovinyl-uracil



Exact Mass =271
Molecular Formula =C₁₀H₁₁BrN₂O₂

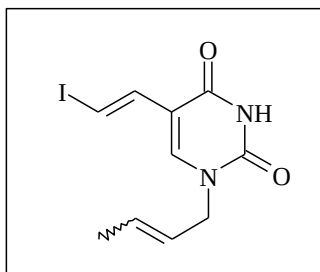
Procedure: A DMF solution (10 mL) of carboxylic acid **UP146** (120 mg, 0.51 mmol) and potassium hydrogenocarbonate (178 mg, 1.78 mmol) was stirred 20 min at room temperature. To this mixture was added *N*-bromosuccinimide (109 mg, 0.61 mmol). After 2h stirring at room temperature, volatiles were removed under reduced pressure and residue diluted into water (10 mL). The solution was extracted three times by CH₂Cl₂ (10 mL), and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtrated and evaporated to dryness. Purification of residue by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:3) gave compound **UP147** (83 mg, 0.31 mmol, 60%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.80 (s, 1H, NH), 7.42 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.14 (s, 1H, H⁶ major), 7.13 (s, 1H, H⁶ minor), 6.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.87-5.75 (m, 1H, H^{3'}), 5.56-5.46 (m, 1H, H²), 4.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H^{4'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C=O), 149.8 (C=O), 141.3 (C⁶), 132.5 (C^{3'} major), 131.4 (C^{3'} minor), 128.0 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 123.9 (C^{2'} major), 122.8 (C^{2'} minor), 111.3 (C⁵), 109.9 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 49.7 (C^{1'} major), 44.3 (C^{1'} minor), 17.7 (C^{4'} major), 13.1 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₁N₂NaO₂Br: 271.0082, found: 271.0084.

UP148: *N*¹-crotyl-5-iodovinyl-uracil



Exact Mass =318
Molecular Formula =C₁₀H₁₁I N₂O₂

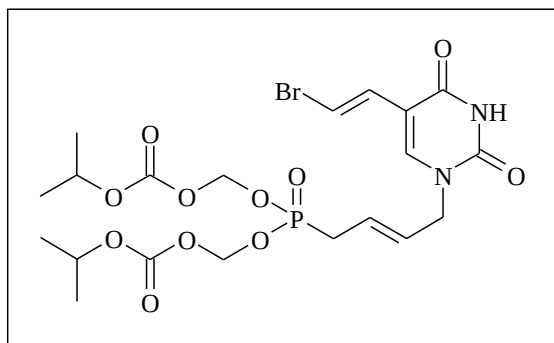
Procedure: A DMF solution (3 mL) of carboxylic acid **UP146** (100 mg, 0.42 mmol) and potassium hydrogenocarbonate (148 mg, 1.48 mmol) was stirred 20 min at room temperature. To this mixture was added *N*-iodosuccinimide (191 mg, 0.85 mmol). After 24h stirring at room temperature, volatiles were removed under reduced pressure and residue diluted into water (10 mL). The solution was extracted three times by CH₂Cl₂ (10 mL), and the combined organic layers dried over MgSO₄, filtrated and evaporated to dryness. Purification of residue by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:3) gave compound **UP148** (72 mg, 0.23 mmol, 54%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H, NH), 7.37 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.14 (s, 1H, H⁶ major), 7.12 (s, 1H, H⁶ minor), 6.96 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.84-5.73 (m, 1H, H^{3'}), 5.54-5.43 (m, 1H, H^{3'}), 4.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H^{1'} minor), 4.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H^{1'} major), 1.74 (dd, *J* = 6.52, 0.9 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C=O), 149.8 (C=O), 141.4 (C⁶), 135.4 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 132.5 (C^{3'} major), 131.4 (C^{3'} minor), 123.9 (C^{2'} major), 122.8 (C^{2'} minor), 112.8 (C⁵), 80.5 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 49.7 (C^{1'} major), 44.3 (C^{1'} minor), 17.7 (C^{4'} major), 13.1 (C^{4'} minor).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂N₂NaO₂I: 318.9944, found: 318.9945.

UP149: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromovinyl-uracil



Exact Mass =583
Molecular Formula =C₂₀H₂₈BrN₂O₁₁P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ solution (5 mL) of compound **UP147** (50 mg, 0.185 mmol), bis(POC)-allylphosphonate (85 mg, 0.24 mmol) under dry argon was added RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene Nolan's catalyst (9.7 mg, 0.00925 mmol, 5%). After 3h stirring at room temperature, the solution was directly deposited on silica gel and purified (pure CH₂Cl₂ then MeOH/CH₂Cl₂ 1:200) to afford pure E compound **UP149** (57 mg, 0.098 mmol) as a slightly yellow oil.

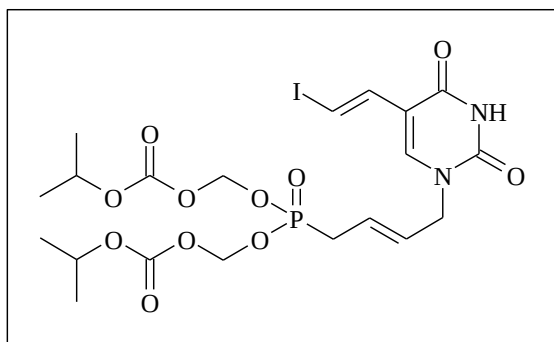
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H, NH), 7.41 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.20 (s, 1H, H⁶), 6.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.69 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.93 (sept, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.36 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, H^{1'}), 2.76 (dd, *J* = 23.1, 5.5 Hz, 2H, H^{4'}), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C=O), 153.1 (C=O), 149.5 (C=O), 141.1 (C⁶), 129.6, 129.4 (C^{2'}), 127.9 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 124.3, 124.2 (C^{3'}), 111.6 (C⁵), 110.1 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 84.2, 84.1 (O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 49.2 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂)

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₈N₂NaO₁₁BrP: 605.0512, found: 605.0495.

UP150: (E)-N¹-(4'-bis(POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-iodovinyl-uracil



Exact Mass =630
Molecular Formula =C₂₀H₂₈I₂N₂O₁₁P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ solution (7 mL) of compound **UP148** (72 mg, 0.23 mmol), bis(POC)-allylphosphonate (105 mg, 0.30 mmol) under dry argon was added RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene Nolan's catalyst (11.9 mg, 0.011 mmol, 5%). After 3h stirring at room temperature, the solution was directly deposited on silica gel and purified (pure CH₂Cl₂ then MeOH/CH₂Cl₂ 1:200) to afford pure E compound **UP150** (67 mg, 0.106 mmol, 47%) as a slightly yellow oil.

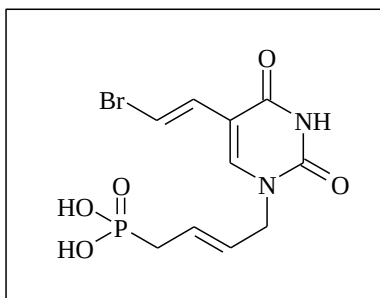
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H, NH), 7.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.21 (s, 1H, H⁶), 7.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.82-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.94 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.36 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, H^{1'}), 2.77 (dd, *J* = 23.0, 5.6 Hz, 2H, H^{4'}), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C=O), 153.1 (C=O), 149.4 (C=O), 141.1 (C⁶), 135.2 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 129.5, 129.4 (C^{2'}), 124.3, 124.2 (C^{3'}), 113.2 (C⁵), 84.2, 84.1 (O-CH₂-O), 80.8 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 73.5 (CH(CH₃)₂), 49.3 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₈N₂NaO₁₁IP: 653.0373, found: 653.0355.

UP151: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromovinyl-uracil



Exact Mass = 351
Molecular Formula = C₁₀H₁₂BrN₂O₅P

Procedure: To pure compound **UP149** (23 mg, 0.039 mmol) was added a 0.1M Elga water solution of sodium hydroxide (4 mL, 0.4 mmol). After 5h stirring at room temperature, the solution was passed through a cartridge of acidic ion exchange DOWEX 50W8 resin. The neutral solution was washed two times with CH₂Cl₂ (2 mL), and evaporated to dryness to give pure compound **UP151** (13.8 mg, 0.040 mmol, quantitative).

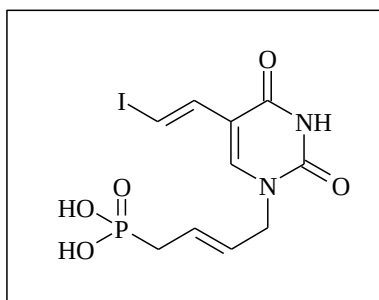
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (s, 1H, H⁶), 7.31 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 6.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.84-5.66 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.35 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, H^{1'}), 2.57 (dd, *J* = 21.9, 6.6 Hz, 2H, H^{4'})

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 164.1 (C=O), 151.8 (C=O), 144.5 (C⁶), 130.2 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 129.3, 129.2 (C^{2'}), 127.6, 127.5 (C^{3'}), 112.1 (C⁵), 108.8 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 50.5 (2C, C^{1'}), 33.3, 31.9 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 24.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₃N₂O₅BrP: 350.9745, found: 350.9760.

UP152: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodovinyl-uracil



Exact Mass = 398
Molecular Formula = C₁₀H₁₂IN₂O₅P

Procedure: To pure compound **UP150** (22.2 mg, 0.035 mmol) was added a 0.1M Elga water solution of sodium hydroxide (3.5 mL, 0.35 mmol). After 5h stirring at room temperature, the solution was passed through a cartridge of acidic ion exchange DOWEX 50W8 resin. The neutral solution was washed two times with CH₂Cl₂ (2 mL), and evaporated to dryness to give pure compound **UP152** (13.8 mg, 0.034 mmol, 97%).

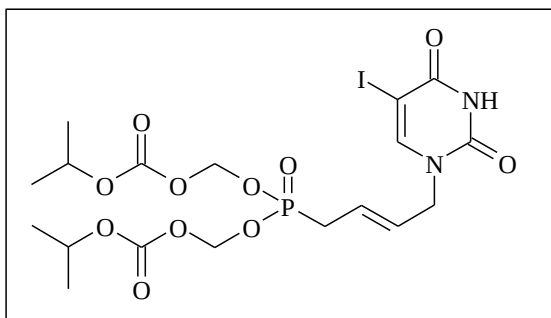
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H, H⁶), 7.23 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 7.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH=CH-U or CH=CH-U), 5.72-5.60 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.27 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.49 (dd, *J* = 21.7, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 164.2 (C=O), 151.8 (C=O), 144.6 (C⁶), 137.6 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 129.2, 129.1 (C^{2'}), 127.8, 127.7 (C^{3'}), 113.7 (C⁵), 78.6 (CH=CH-U ou CH=CH-U), 50.5, (2C, C^{1'}), 33.4, 32.0 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₃N₂O₅IP: 398.9607, found: 398.9620.

UP153: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =604
Molecular Formula =C₁₈H₂₆IN₂O₁₁P

Procedure: The title compound was prepared from N¹-crotyl-5-iodo uracil with typical procedure **12** to give **UP153** (46%) as an oil.

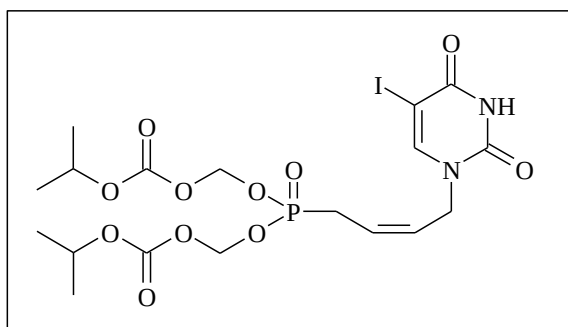
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H, NH), 7.65 (s, 1H, H⁶), 5.75-5.60 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.91 (sept., *J* = 6.2 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.34 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.76 (dd, *J* = 22.9, 5.0 Hz, 2H, H^{4'}), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C=O), 153.0 (C=O), 150.4 (C=O), 148.1 (C⁶), 129.6, 129.4 (C^{2'}), 124.3, 124.2 (C^{3'}), 84.2 (2C, O-CH₂-O), 73.4 (CH(CH₃)₂), 68.1 (C⁵), 49.3 (2C, C^{1'}), 31.3, 29.9 (C^{4'}), 21.6 (2C, CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.9.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₂O₁₁P: 605.0397, found: 605.0400.

UP154: (Z)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =604
Molecular Formula =C₁₈H₂₆IN₂O₁₁P

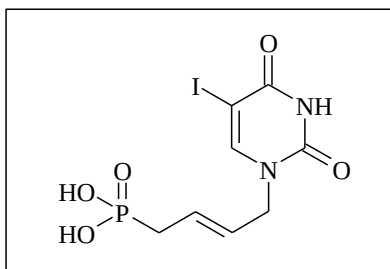
Procedure: The title compound was prepared from N¹-crotyl-5-iodo uracil with typical procedure **12** to give **UP154** (9%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, H⁶), 5.75-5.62 (m, 6H, O-CH₂-O, H^{2'}, H^{3'}), 4.93 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H^{1'}), 2.87 (dd, *J* = 23.6, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.33 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.1 (C=O), 153.2 (C=O), 150.2 (C=O), 148.9 (C⁶), 128.8, 128.7 (C^{2'}), 122.4, 122.3 (C^{3'}), 84.3, 84.2 (O-CH₂-O), 73.5 (CH(CH₃)₂), 67.8 (C⁵), 45.1 (2C, C^{1'}), 27.0, 25.6 (C^{4'}), 21.6 (CH(CH₃)₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.6.

UP155: (E)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =372
Molecular Formula =C₈H₁₀IN₂O₅P

Procedure: The title compound was prepared from **UP153** with typical procedure **13** to give **UP155** (97%) as a foam.

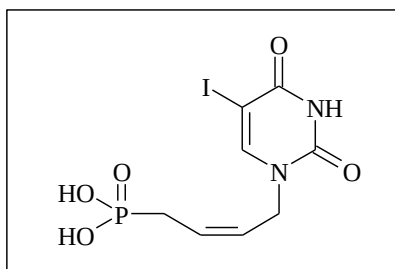
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03 (s, 1H, H⁶), 5.86-5.65 (m, 2H, H^{2'} and H^{3'}), 4.35 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.58 (dd, *J* = 21.8, 6.9 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 163.4 (C=O), 152.5 (C=O), 151.2 (C⁶), 129.5, 129.3 (C^{2'}), 127.5, 127.3 (C^{3'}), 68.0 (C⁵), 50.6 (2C, C^{1'}), 33.2, 31.9 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₁IN₂O₅P: 372.9450, found: 372.9445.

UP156: (Z)-N¹-(4'-dihydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-iodo-uracil



Exact Mass =372
Molecular Formula =C₈H₁₀IN₂O₅P

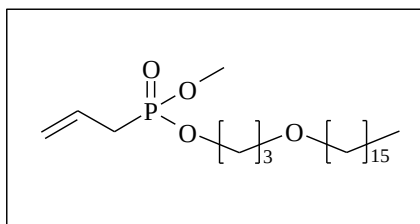
Procedure: The title compound was prepared from **UP154** with typical procedure **13** to give **UP156** (89%) as a foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H⁶), 5.69 (td, *J* = 16.7, 8.0 Hz, 1H, H^{3'}), 5.54 (td, *J* = 11.9, 6.8 Hz, 1H, H^{2'}), 4.37 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 2H, H^{1'}), 2.64 (dd, *J* = 22.4, 8.1 Hz, 2H, H^{4'}).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 163.4 (C=O), 152.6 (C=O), 151.4 (C⁶), 127.8, 127.6 (C^{2'}), 126.7 (2C, C^{3'}), 67.9 (C⁵), 46.0 (2C, C^{1'}), 29.2, 27.8 (C^{4'}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 23.4.

UP157: Methyl-(HDP)-allylphosphonate



Exact Mass =418
Molecular Formula =C23H47O4P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ (60 mL) solution of dimethyl allylphosphonate (2 g, 13.3 mmol) was added oxalyl chloride (5.07 g, 39.9 mmol), and gently reflux for 24h under positive pressure of dry Ar. This solution was evaporated under reduced pressure and diluted in dry CH₂Cl₂ (60 mL). Hexadecyloxypropyl alcohol (4.19 g, 14 mmol) and dry triethylamine (2 g, 20 mmol) were then added and the solution was refluxed for 48h under positive pressure of dry Ar. Volatiles were evaporated and the residue purified by silica gel column chromatography (pure EtOAc) to give 3.72g (8.9 mmol, **67%**) of pure Me-HDP allylphosphonate **UP157** as an amorphous solid.

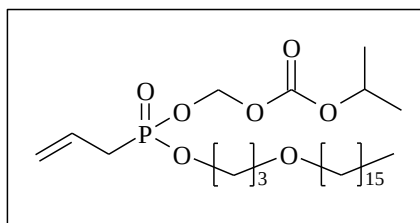
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85-5.71 (m, 1H, CH₂=CH), 5.26-5.16 (m, 2H, CH₂=CH), 4.13 (dt, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.73 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H, OCH₃), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.62 (ddt, *J* = 22.0, 7.4, 1.1 Hz, 2H, CH₂-P), 1.91 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.54 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.32-1.22 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 127.3, 127.2 (CH₂=CH), 120.1, 120.0 (CH₂=CH), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.5 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.3 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 52.6, 52.5 (OCH₃), 31.9, 31.8, 30.9, 30.8, 30.4, 29.7, 29.6 (3C), 29.5, 29.3, 26.1, 22.7 (CH₂-P, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.3.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₄₇O₄NaP: 441.3110, found: 441.3122.

UP158: (HDP-POC)-allylphosphonate



Exact Mass =520
Molecular Formula =C₂₇H₅₃O₇P

Procedure: To an ACN (5 mL) solution of Me-HDP allylphosphonate **UP157** (2 g, 4.8 mmol) and chloromethyl isopropylcarbonate (1.10 g, 7.2 mmol) was added anhydrous sodium iodide (755 mg, 5.0 mmol). This solution was stirred at reflux for 72h under positive pressure of dry Ar. After cooling, this solution was added to 100 mL of diethyl ether and washed by 20 mL of water. The organic layer was dried on magnesium sulfate, evaporated and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:3) to give 2.27 g (4.4 mmol, **91%**) of pure HDP-POC allylphosphonate **UP158** as a slightly yellow oil.

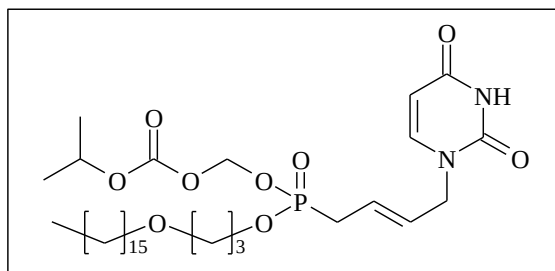
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.82-5.68 (m, 1H, CH₂=CH), 5.68-5.58 (m, 1H, O-CH₂-O), 5.26-5.17 (m, 2H, CH₂=CH), 4.91 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.24-4.07 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.67 (dd, *J* = 22.4, 7.4 Hz, 2H, CH₂-P), 1.91 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.57-1.49 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.33-1.20 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (C=O), 126.6, 126.5 (CH₂=CH), 120.6, 120.5 (CH₂=CH), 84.4, 84.3 (O-CH₂-O), 73.0, 71.2 (CH(CH₃)₂), 66.5 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.3 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 32.7, 31.9, 31.3, 30.7 (2C), 29.7, 29.6 (2C), 29.5, 29.3, 26.1, 22.7, 21.6 (CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 26.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₅₃O₇NaP: 543.3427, found: 543.3435.

UP159: (E)-N¹-(4'-(HDP-POC)-phosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 644
Molecular Formula = C₃₂H₅₇N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (8 mL) solution of N¹-crotyl uracil (50 mg, 0.30 mmol) and HDP-POC-allylphosphonate (203 mg, 0.39 mmol), was added RuCl₂(PCy₃)₂IPrIndenylidene catalyst (15.7 mg, 0.015 mmol). This solution was stirred at room temperature for 1h under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, residue was purified by silica gel column chromatography (pure EtOAc) to obtain pure E compound **UP159** (80 mg, 0.124 mmol) as an oil.

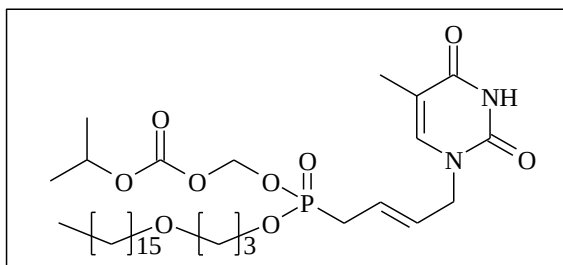
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H, NH), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H⁶), 5.73-5.68 (m, 3H, H^{2'}, H^{3'}, H⁵), 5.63 (td, *J* = 13.9, 5.3 Hz, 2H, O-CH₂-O), 4.92 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.39-4.26 (m, 2H, H^{1'}), 4.25-4.08 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.69 (dd, *J* = 22.0, 5.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.91 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.54 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.34-1.20 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (C=O), 153.1 (C=O), 150.5 (C=O), 143.4 (C⁶), 129.0, 128.9 (C^{2'}), 124.7, 124.6 (C^{3'}), 102.5 (C⁵), 84.4, 84.3 (O-CH₂-O), 73.2 (CH(CH₃)₂), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.3 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.5 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49.0 (2C, C^{1'}), 31.8, 31.1, 30.7, 30.6, 29.7, 29.6 (3C), 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.6, 21.6 (C^{4'}, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.0 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₅₈N₂O₉P: 645.3880, found: 645.3896.

UP160: (E)-N¹-(4'-(HDP-POC)-phosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass = 658
Molecular Formula = C₃₃H₅₉N₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (7 mL) solution of N¹-crotylthymine (50 mg, 0.28 mmol) and HDP-POC-allylphosphonate (188 mg, 0.36 mmol), RuCl₂(PCy₃)₂IPrIndenylidene catalyst (14.7 mg, 0.014 mmol) was added. This solution was stirred at room temperature for 1h under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain pure E compound **UP160** (80 mg, 0.122 mmol, 44%) as an oil.

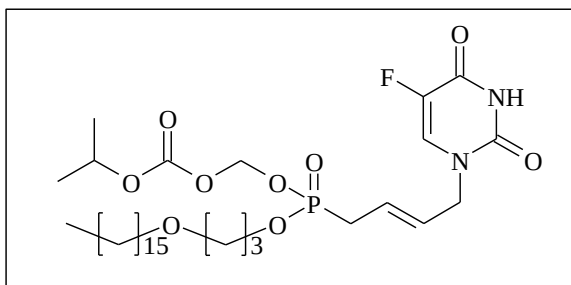
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H, NH), 7.02 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H⁶), 5.73-5.48 (m, 4H, H^{2'}, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.92 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.52 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, H^{1'}), 4.22-4.08 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.64 (dd, *J* = 22.2, 5.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.91 (m, 5H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, CH₃-U), 1.53 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.34-1.24 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (C=O), 153.2 (C=O), 152.2 (C=O), 134.3 (C⁶), 129.6 (2C, C^{2'}), 122.6, 122.5 (C^{3'}), 110.0 (C⁵), 84.5 (2C, O-CH₂-O), 77.2 (C⁵), 73.1 (CH(CH₃)₂), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.5 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.5, 63.4 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 41.8 (2C, C^{1'}), 31.9, 31.3, 30.8, 30.7, 29.9, 29.7 (2C), 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 26.2, 22.7, 21.7 (C^{4'}, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 12.9 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₅₉N₂O₉NaP: 681.3856, found: 681.3848.

UP161: (E)-N¹-(4'-(HDP-POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =662
Molecular Formula =C₃₂H₅₆FN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (7 mL) solution of 5-fluoro-N¹-crotyluracil (50 mg, 0.27 mmol) and HDP-POC-allylphosphonate (184 mg, 0.35 mmol), was added RuCl₂(PCy₃)IPrIndenylidene catalyst (14.2 mg, 0.0135 mmol). This solution was stirred at room temperature for 45 minutes under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain pure E compound **UP161** (80 mg, 0.121 mmol, 45%) as an oil.

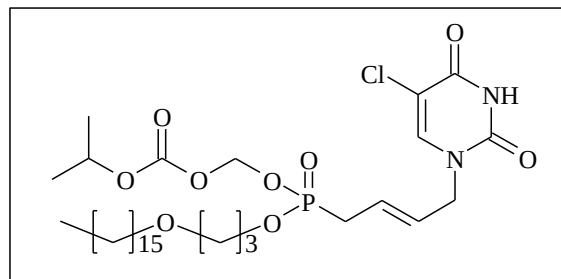
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, NH), 7.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H⁶), 5.82-5.59 (m, 4H H^{2'}, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.93 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.38-4.26 (m, 2H, H^{1'}), 4.25-4.11 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-O), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.72 (dd, *J* = 22.4, 6.6 Hz, 2H, H^{4'}), 1.92 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.53 (quint, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.35-1.19 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 156.6 (C=O), 153.2 (C=O), 149.0 (C=O), 141.7, 139.3 (C⁶), 128.6, 128.4 (C^{2'}), 127.7, 127.4 (C⁶), 125.7, 125.6 (C^{3'}), 84.5, 84.4 (O-CH₂-O), 73.3 (CH(CH₃)₂), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.4 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.7, 63.6 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49.4, 49.3 (C^{1'}), 31.9 (2C), 31.2, 30.7 (2C), 29.8, 29.7, 29.6 (2C), 29.5 (2C), 29.3 (2C), 26.2, 22.7, 21.6 (2C) (C^{4'}, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.5

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₅₇N₂O₉FP: 663.3786, found: 663.3788.

UP162: (E)-N¹-(4'-(HDP-POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass =678
Molecular Formula =C₃₂H₅₆ClN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (6 mL) solution of 5-chloro-N¹-crotyluracil (50 mg, 0.25 mmol) and HDP-POC-allylphosphonate (169 mg, 0.325 mmol), was added RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (13 mg, 0.0125 mmol). This solution was stirred at room temperature for 35 minutes under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain pure E compound **UP162** (82 mg, 0.121 mmol, 48%) as an oil.

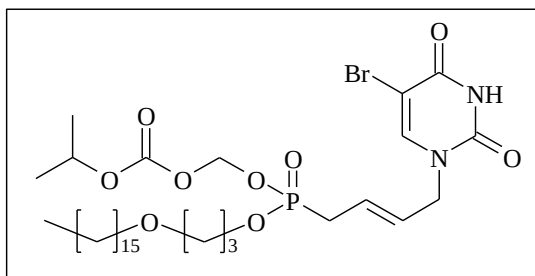
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 1H, H⁶), 5.80-5.60 (m, 4H, H^{2'}, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.91 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.38-4.29 (m, 2H, H^{1'}), 4.23-4.10 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.71 (dd, *J* = 22.5, 6.6 Hz, 2H, H^{4'}), 1.91 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.53 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.32-1.22 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1 (C=O), 153.2 (C=O), 149.8 (C=O), 140.3 (C⁶), 128.6, 128.5 (C^{2'}), 125.6, 125.5 (C^{3'}), 109.0 (C⁵), 84.5, 84.4 (O-CH₂-O), 73.2 (CH(CH₃)₂), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.4 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.7, 63.6 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49.5, 49.4 (C^{1'}), 31.9, 31.1, 30.7, 30.6, 29.7 (2C), 29.6 (2C), 29.5, 29.3, 26.1, 22.6, 21.6 (2C) (C^{4'}, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₅₇N₂O₉ClP: 679.3490, found: 679.3491.

UP163: (E)-N¹-(4'-(HDP-POC)-phosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass = 723
Molecular Formula = C₃₂H₅₆BrN₂O₉P

Procedure: To a CH₂Cl₂ (5 mL) solution of 5-bromo-N¹-crotyluracil (50 mg, 0.204 mmol) and HDP-POC-allylphosphonate (138 mg, 0.265 mmol), was added RuCl₂(PCy₃)SIPrIndenylidene catalyst (10.7 mg, 0.0102 mmol). This solution was stirred at room temperature for 35 min under positive pressure of dry Ar. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 3:1) to obtain pure E compound **UP163** (70 mg, 0.097 mmol) as an oil.

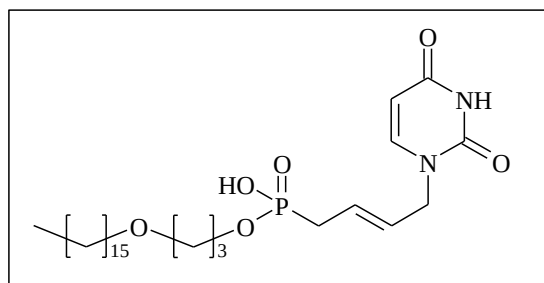
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H, NH), 7.54 (s, 1H, H⁶), 5.84-5.59 (m, 4H, H^{2'}, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.93 (sept., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4.40-4.30 (m, 2H, H^{1'}), 4.26-4.08 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.72 (dd, *J* = 22.5, 6.8 Hz, 2H, H^{4'}), 1.92 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.55 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.34-1.22 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (C=O), 153.2 (C=O), 149.7 (C=O), 142.9 (C⁶), 128.6, 128.4 (C^{2'}), 125.8, 125.7 (C^{3'}), 96.7 (C⁵), 84.5 (2C, O-CH₂-O), 73.3 (CH(CH₃)₂), 71.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66.4 (P-O-CH₂-CH₂-O), 63.7, 63.6 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49.5 (2C, C^{1'}), 31.9, 31.2, 30.7 (2C), 29.8, 29.7, (2C), 29.6 (2C), 29.5, 29.3, 26.2, 21.7, 21.6 (C^{4'}, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.5

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₅₇N₂O₉BrP: 723.2985, found: 723.2980.

UP164: (E)-N¹-(4'-(HDP)-hydroxyphosphinyl-2'-butenyl)uracil



Exact Mass = 528
Molecular Formula = C₂₇H₄₉N₂O₆P

Procedure: To compound **UP159** (25 mg, 0.039 mmol) was added a 0.1M demineralised water solution (3 mL) of sodium hydroxide. This solution was stirred vigorously at room temperature for 4h. The basic solution was neutralized with acidic DOWEX resin 50w8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product **UP164** (20.1 mg, 0.0381mmol, 98%) was directly obtained after evaporation of all volatiles as an amorphous solid.

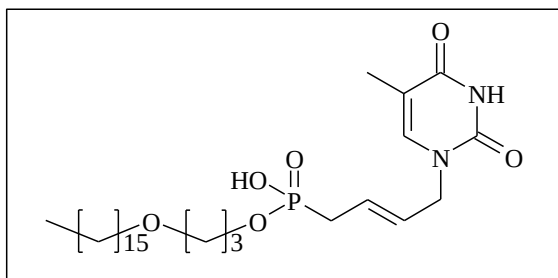
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.54 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H⁶), 5.78-5.72 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 5.66 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H⁵), 4.35 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H, H^{1'}), 4.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.64 (dd, *J* = 22.0, 5.3 Hz, 2H, H^{4'}), 1.88 (quint, *J* = 6.24 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.56 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.38-1.25 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.7 (C=O), 152.7 (C=O), 146.7 (C⁶), 129.9, 129.8 (C^{2'}), 126.6, 126.5 (C^{3'}), 102.5 (C⁵), 72.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67.8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 64.0, 63.9 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 50.3 (2C, C^{1'}), 33.1, 32.0, 30.8 (2C), 30.7, 30.5, 27.3, 23.8 (C^{4'}, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 25.9.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₅₀N₂O₆P: 529.3407, found: 529.3416.

UP165: (E)-N¹-(4'-(HDP)-hydroxyphosphinyl-2'-butenyl)thymine



Exact Mass =542
Molecular Formula =C₂₈H₅₁N₂O₆P

Procedure: To compound **UP160** (25 mg, 0.046mmol) was added a 0,1M demineralised water solution of sodium hydroxide (3 mL). This solution was stirred vigorously a room temperature for 4h. The basic solution is neutralized with acidic DOWEX resin 50W8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product **UP165** (19.8 mg, 0.036 mmol, 96%) was directly obtained after evaporation of all volatile as an amorphous solid.

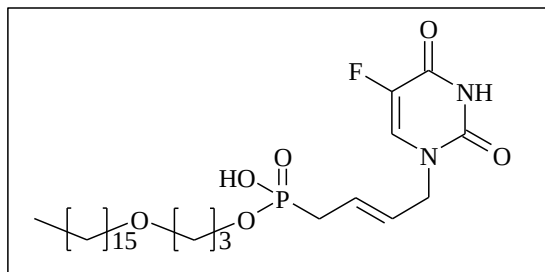
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H⁶), 5.78-5.64 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.50 (m, 2H, H^{1'}), 4.05 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.43 (dt, *J* = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.59 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H, H^{4'}), 1.94-1.83 (m, 5H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, CH₃-U), 1.60-1.51 (quint, 2H, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.37-1.24 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 166.0 (C=O), 153.2 (C=O), 137.5 (C⁶), 130.0, 129.9 (C^{2'}), 125.7 (2C, (C^{3'}), 110.0 (C⁵), 72.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67.8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49.4 (C^{1'}, under solvent peak observed by correlation), 42.8, 33.1, 32.0 (2C), 30.8, 30.7 (2C), 30.5, 27.3, 23.8 (C^{4'}, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 12.9 (CH₃-U).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 26.0.

HRMS (ESI): en cours.

UP166: (E)-N¹-(4'-(HDP)-hydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-fluoro-uracil



Exact Mass =546
Molecular Formula =C₂₇H₄₈FN₂O₆P

Procedure: To compound **UP161** (25 mg, 0.034 mmol) was added a 0,1M demineralised water solution (3 mL) of sodium hydroxide. This solution was stirred vigorously a room temperature for 4h. The basic solution was neutralized with acidic DOWEX resin 50w8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product **UP166** (19.6 mg, 0.036 mmol, 95%) was directly obtained after evaporation of all volatiles as an amorphous solid.

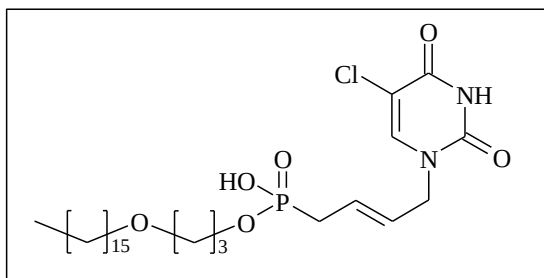
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H⁶), 5.83-5.69 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.31 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, H^{1'}), 4.07 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.64 (dd, *J* = 21.6, 6.0 Hz, 2H, H^{4'}), 1.89 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.55 (quint, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.35-1.25 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 159.9, 159.7 (C=O), 151.3 (C=O), 142.9, 140.6 (C⁵), 130.7, 130.4 (C⁶), 129.5, 129.4 (C^{2'}), 127.2, 127.1 (C^{3'}), 72.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67.8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.9, 63.8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 50.4 (2C, C^{1'}), 33.1, 32.0 (3C), 30.8 (2C), 30.7, 30.5, 27.3, 23.8 (C^{4'}, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 25.4.

HRMS (ESI): m/z [M+ H]⁺ calcd for C₂₇H₄₉N₂O₆FP: 547.3312, found: 547.3322.

UP167: (E)-N¹-(4'-(HDP)-hydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-chloro-uracil



Exact Mass = 562
Molecular Formula = C₂₇H₄₈ClN₂O₆P

Procedure: To compound **UP162** (25 mg, 0.037 mmol) was added a 0,1M demineralised water solution (3 mL) of sodium hydroxide. This solution was stirred vigorously a room temperature for 4h. The basic solution was neutralized with acidic DOWEX resin 50w8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product **UP167** (20.4 mg, 0.036 mmol, 98%) was directly obtained after evaporation of all volatiles as an amorphous solid.

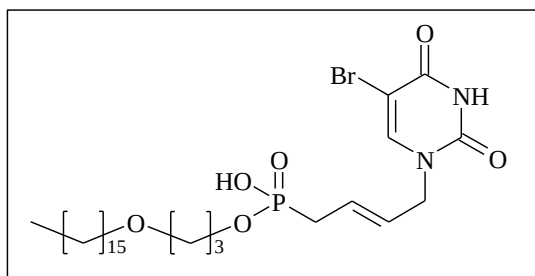
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.89 (s, 1H, H⁶), 5.85-5.68 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.35 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, H^{1'}), 4.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.64 (dd, *J* = 21.6, 5.9 Hz, 2H, H^{4'}), 1.89 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.56 (quint, 1H, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.39-1.25 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 161.9 (C=O), 151.8 (C=O), 143.6 (C⁶), 129.6, 129.4 (C^{2'}), 127.2, 127.1 (C^{3'}), 109.0 (C⁵), 72.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67.8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63.9 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 50.6 (2C, C^{1'}), 33.1, 32.1, 32.0, 30.8 (2C), 30.7, 30.5, 27.3, 23.8 (C^{1'}, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 25.4.

HRMS (ESI): m/z [M+ H]⁺ calcd for C₂₇H₄₉N₂O₆ClP: 563.3017, found: 563.3019.

UP168: (E)-N¹-(4'-(HDP)-hydroxyphosphinyl-2'-butenyl)-5-bromo-uracil



Exact Mass = 607
Molecular Formula = C₂₇H₄₈BrN₂O₆P

Procedure: To compound **UP163** (20 mg, 0.028 mmol) was added a 0,1M demineralised water solution (3 mL) of sodium hydroxide. This solution was stirred vigorously a room temperature for 4h. The basic solution was neutralized with acidic DOWEX resin 50w8 and washed two times with CH₂Cl₂ (1 mL). Pure product **UP168** (16.7 mg, 0.028 mmol, 100%) was directly obtained after evaporation of all volatiles as an amorphous solid.

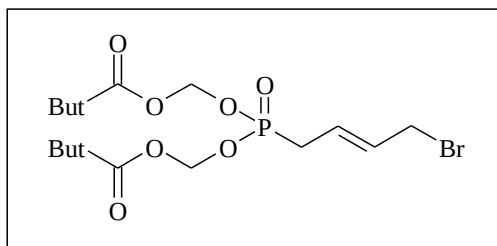
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.98 (s, 1H, H⁶), 5.83-5.70 (m, 2H, H^{2'}, H^{3'}), 4.36 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H, H^{1'}), 4.08 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2.65 (dd, *J* = 21.6, 5.4 Hz, 2H, H^{4'}), 1.89 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1.55 (quint, 2H, *J* = 6.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1.40-1.23 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 152.1 (C=O), 146.2 (C=O, C⁶), 129.8, 129.6 (C^{2'}), 127.0, 126.9 (C^{3'}), 96.7 (C⁵), 72.2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67.7 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 64.0 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 50.6 (2C, C^{1'}), 33.1, 32.0 (2C), 31.9, 30.8 (2C), 30.7, 30.5, 27.4, 23.8 (C^{2'}, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14.5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 25.7.

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₉N₂O₆PBr: 607.2512, found: 607.2493.

UP169: (E)-4-bromomethyl-bis(POM)-allylphosphonate



Exact Mass =443
Molecular Formula =C₁₆H₂₈BrO₇P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ solution (40 mL) of *bis*(POM)allylphosphonate (1 g, 2.82 mmol) and *trans*-1,4-dibromo-but-2-en (1.21 g, 5.64 mmol) under argon was added RuCl₂(PPh₃)IMesBenzylidene Nolan's catalyst (120 mg, 0.14 mmol, 5%). After 12h stirring at 40 °C, volatiles were evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:1) to give pure *E*-*bis*(POM)-1-hydroxymethylallylphosphonate **UP169** (904 mg, 2.04 mmol, 73%).

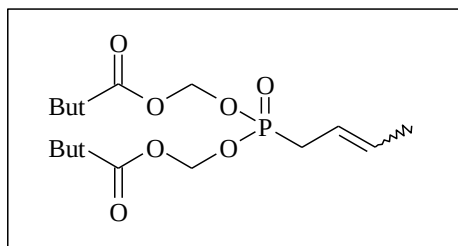
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.93-5.83 (m, 1H, P-CH₂-CH=CH), 5.74-5.62 (m, 5H, P-CH₂-CH=CH, O-CH₂-O), 3.92 (dd, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 2H, CH₂-Br), 2.70 (dd, *J* = 22.7, 7.3 Hz, 2H, P-CH₂), 1.23 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.3 (C=O), 132.1, 131.9 (P-CH₂-CH=CH), 122.7, 122.6 (P-CH₂-CH=CH), 81.2 (2C, O-CH₂-O), 38.3 (C(CH₃)₃), 31.2 (2C, CH₂-Br), 30.9, 29.5 (P-CH₂), 26.5 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.77.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₈O₇NaBrP: 465.0654, found: 465.0671.

UP170: (E)-bis(POM)-crotylphosphonate



Exact Mass =364
Molecular Formula =C₁₆H₂₉O₇P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ solution (40 mL) of *bis*(POM)allylphosphonate (200 mg, 0.57 mmol) and *trans*-crotylbromide (308 mg, 2.28 mmol) under argon was added RuCl₂(PPh₃)IMesBenzylidene Nolan's catalyst (24 mg, 0.023 mmol, 5%). After 16h stirring at 40 °C, volatiles were evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (50% AcOEt/Petroleum ether) to give an hardly separable mixture 1:1 (254mg) of compound **UP169** and compound **UP170** (*Z* and *E*) as a by-product.

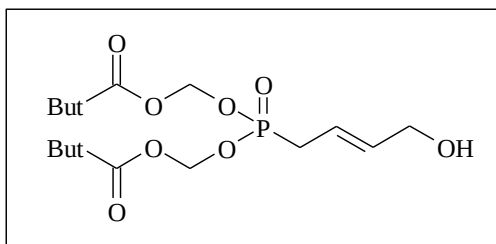
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.79-5.61 (m, 5H, P-CH₂-CH=CH, O-CH₂-O), 5.45-5.30 (m, 1H, P-CH₂-CH=CH), 2.66 (ddd, *J* = 28.2, 22.8, 7.7 Hz, 2H, P-CH₂), 1.68 (ddt, *J* = 15.7, 6.1, 1.4 Hz, CH₃), 1.24 (s, 18H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9 (C=O), 132.1, 131.9, 130.1, 130.0 (P-CH₂-CH=CH), 118.0, 117.9, 117.2, 117.1 (P-CH₂-CH=CH), 81.5 (4C, O-CH₂-O), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.7, 30.3 (P-CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 18.1 (2C, CH₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.77.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₉NaO₇P: 387.1549 found: 387.1559.

UP171: (E)-4-hydroxymethyl-bis(POM)-allylphosphonate



Exact Mass =380
Molecular Formula =C₁₆H₂₉O₈P

Procedure: To a dry CH₂Cl₂ solution (30 mL) of *bis*(POM) allylphosphonate (500 mg, 1.41 mmol), and 2-buten-1,4-diol (604 mg, 2.82 mmol) under argon was added RuCl₂(PPh₃)IMesBenzylidene Nolan's catalyst (60 mg, 0.071 mmol, 5%). After 12h stirring at 40 °C, volatiles were evaporated and residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:1) to give pure *bis*(POM)-1-hydroxymethyl-allylphosphonate **UP171** (402 mg, 1.06 mmol, 74%).

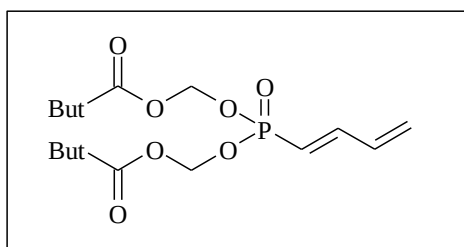
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.88-5.79 (m, 1H, P-CH₂-CH=CH), 5.73-5.55 (m, 5H, P-CH₂-CH=CH, O-CH₂-O), 4.11 (t, *J* = 7.4 Hz, CH₂-OH, 2H), 2.68 (dd, *J* = 22.4, 7.3 Hz, 2H, P-CH₂), 2.03 (s, 1H, OH), 1.22 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9 (C=O), 135.9, 135.7 (P-CH₂-CH=CH), 119.0, 118.9 (P-CH₂-CH=CH), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 62.9 (2C, CH₂-OH), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.1 (P-CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 27.54.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₉NaO₈P: 403.1498 found: 403.1518.

UP172: 4-bis(POM)-phosphonate penta-1,3-diene



Exact Mass =362
Molecular Formula =C₁₆H₂₇O₇P

Procedure: To a dry DMF solution (1 mL) of adenine (29 mg, 0.215 mmol) and cesium carbonate (74 mg, 0.0225 mmol) was added (*E*)-4-bromomethyl-*bis*(POM)-allylphosphonate **UP169** (100 mg, 0.225 mmol) in DMF (0.5 mL). After 24h stirring at room temperature, volatiles were evaporated and residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/Petroleum ether 1:3) to give by-product **UP172** as major compound.

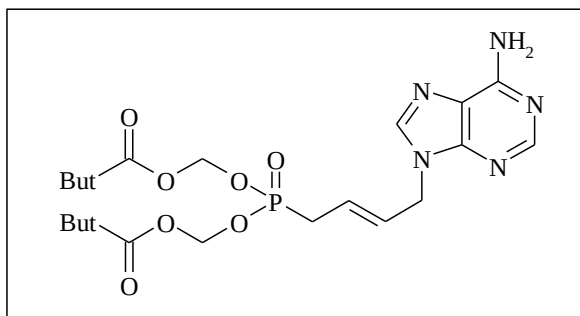
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (ddd, *J* = 22.2, 16.9, 10.6 Hz, 1H, CH), 6.38 (tdd, *J* = 16.9, 10.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 5.81-5.50 (m, 7H, CH₂, CH, O-CH₂-O), 1.20 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 149.7, 149.6 (CH), 135.4, 135.1 (CH), 126.2 (CH₂), 117.9, 116.0 (CH), 81.5, 81.5 (O-CH₂-O), 38.7 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 18.86.

HRMS (ESI): en cours.

UP173: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)adenine



Exact Mass =497
Molecular Formula =C₂₁H₃₂N₅O₇P

Procedure: To a dioxane solution (1.5 mL) of *bis*(POM)-1-hydroxymethyl-allylphosphonate **UP171** (50 mg, 0.131 mmol), adenine (44 mg, 0.326 mmol), and triphenylphosphine (86 mg, 0.326 mmol) under argon at 10 °C was added dropwise diisopropylazodicarboxylate (66 mg, 0.326 mmol). After 20h stirring at room temperature, volatiles were evaporated, and residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95) to give compound **UP173** (36.8 mg, 0.074 mmol, 57%).

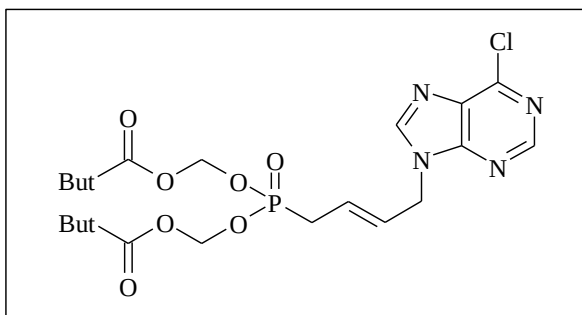
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H, H²), 7.81 (s, 1H, H⁸), 5.95-5.85 (m, 1H, H^{2'}), 5.74-5.60 (m, 7H, H^{3'}, O-CH₂-O, NH₂), 4.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.6, 7.3 Hz, 2H, H^{4'}), 1.23 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 155.4 (C⁶), 153.1 (C²), 149.9 (C⁴), 140.1 (C⁸), 130.0, 129.8 (C^{2'}), 123.4, 123.2 (C^{3'}), 119.6 (C⁵), 81.6 (2C, O-CH₂-O), 44.9 (2C, C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.5, 30.1 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.50

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₃N₅O₇P: 498.2118, found: 498.2127.

UP174: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-6-chloropurine



Exact Mass =516
Molecular Formula =C₂₁H₃₀ClN₄O₇P

Procedure: To a dioxane solution (3 mL) of *bis*(POM) 1-hydroxymethyl-allylphosphonate **UP171** (100 mg, 0.261 mmol), 6-chloropurine (49 mg, 0.313 mmol), and triphenylphosphine (82 mg, 0.313 mmol) under argon at 10 °C was added dropwise diisopropylazodicarboxylate (63 mg, 0.313 mmol). After 12h stirring at room temperature, volatiles were evaporated, and residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 1:99) to give compound **UP174** (97 mg, 0.187 mmol, 71%).

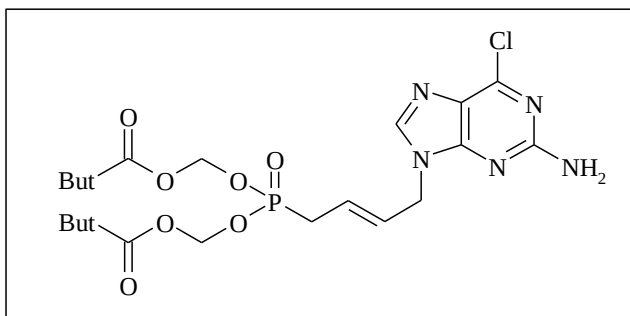
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H, H²), 8.14 (s, 1H, H⁸), 5.94-5.85 (m, 1H, H^{2'}), 5.80-5.71 (m, 1H, H^{3'}), 5.71-5.67 (m, 4H, O-CH₂-O), 4.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.71 (dd, *J* = 22.8, 7.1 Hz, 2H, H^{4'}), 1.21 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 152.0 (C²), 151.6, 151.1 (C⁴ and C⁶), 144.7 (C⁸), 131.6 (C⁵), 128.9, 128.7 (C^{2'}), 124.6, 124.5 (C^{3'}), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 45.5, 45.4 (C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.05.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₀N₄O₇PCl: 539.1438, found: 539.1449.

UP175: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-2-amino-6-chloropurine



Exact Mass = 531
Molecular Formula = C₂₁H₃₁ClN₅O₇P

Procedure: To a dioxane solution (4.5 mL) of *bis*(POM) 1-hydroxymethyl-allylphosphonate **UP171** (160 mg, 0.417 mmol), 2-amino-6-chloropurine (107 mg, 0.627 mmol), and triphenylphosphine (164 mg, 0.627 mmol) under argon at 10 °C was added dropwise diisopropylazodicarboxylate (127 mg, 0.627 mmol). After 12h stirring at room temperature, volatiles were evaporated, and residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 2:98) to give compound **UP175** (112 mg, 0.209 mmol, 50%).

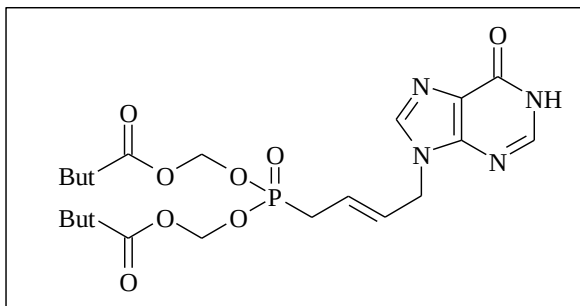
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H, H⁸), 5.88-5.79 (m, 1H, H^{2'}), 5.72-5.59 (m, 5H, H^{3'}, O-CH₂-O), 5.28 (s, 2H, NH₂), 4.65 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H^{1'}), 2.70 (dd, *J* = 22.7, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.20 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 159.1 (C⁶), 153.6 (C⁴), 151.3 (C²), 141.8 (C⁸), 129.4, 129.3 (C^{2'}), 125.1 (C⁵), 123.6, 123.5 (C^{3'}), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 44.9 (C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.35.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₅O₇NaP: 554.1547, found: 554.1566.

UP176: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)hypoxanthine



Exact Mass = 498
Molecular Formula = C₂₁H₃₁N₄O₈P

Procedure: A solution of compound **UP174** (24 mg, 0.046 mmol) in a (1:1) mixture of water (0.75 mL) and formic acid (0.75 mL) was stirred for 20h at 40 °C. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95) to give compound **UP176** (20 mg, 0.040 mmol, 86%).

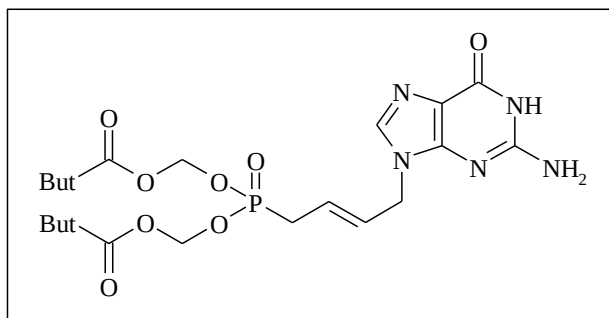
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.94 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, H²), 7.81 (s, 1H, H⁸), 5.94-5.83 (m, 1H, H^{2'}), 5.78-5.60 (m, 5H, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.7, 7.2 Hz, 2H, H^{4'}), 1.21 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 159.1 (C⁶), 148.9 (C⁴), 145.0 (C²), 139.7 (C⁸), 129.7, 129.5 (C^{2'}), 124.5 (C⁵), 123.8, 123.7 (C^{3'}), 81.6 (2C, O-CH₂-O), 45.3 (2C, C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.40.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆N₄O₈Na: 521.1648, found: 521.1625.

UP177: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)guanine



Exact Mass = 513
Molecular Formula = C₂₁H₃₂N₅O₈P

Procedure: A solution of compound **UP175** (22 mg, 0.041 mmol) in a (1:1) mixture of water (0.75 mL) and formic acid (0.75 mL) was stirred for 20h at 40 °C. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90) to give compound **UP177** (18.0 mg, 0.035 mmol, 86%).

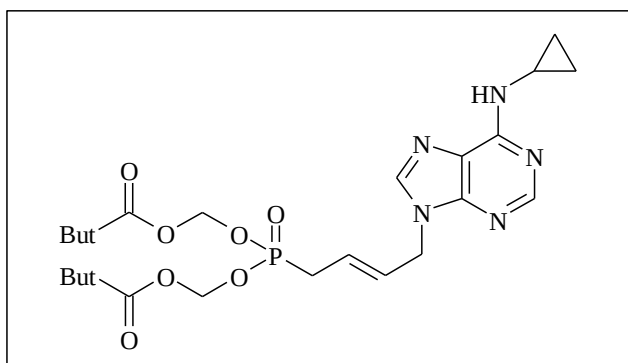
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.11 (s, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, H⁸), 6.65 (s, 2H, NH₂), 5.95-5.84 (m, 1H, H^{2'}), 5.73-5.62 (m, 5H, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.60 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H^{1'}), 2.72 (dd, *J* = 22.6, 7.3 Hz, 2H), 1.20 (s, 18H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.9 (C=O), 159.0 (C⁶), 153.9 (C²), 151.4 (C⁴), 137.2 (C⁸), 130.6, 130.4 (C^{2'}), 122.7, 122.6 (C^{3'}), 116.8 (C⁵), 81.7, 81.6 (O-CH₂-O), 44.8 (C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃).

³¹P NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.04.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₂N₅O₈NaP: 536.1886, found: 536.1890.

UP178: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-6-cyclopropylaminopurine



Exact Mass = 537
Molecular Formula = C₂₄H₃₆N₅O₇P

Procedure: A solution of compound **UP174** (24 mg, 0.046 mmol) in (1:10) mixture of cyclopropylamine (0.2 mL) and dichloromethane (2 mL) was stirred for 20h at 40 °C. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 4:96) to give compound **UP178** (20.4 mg, 0.038 mmol, 82%).

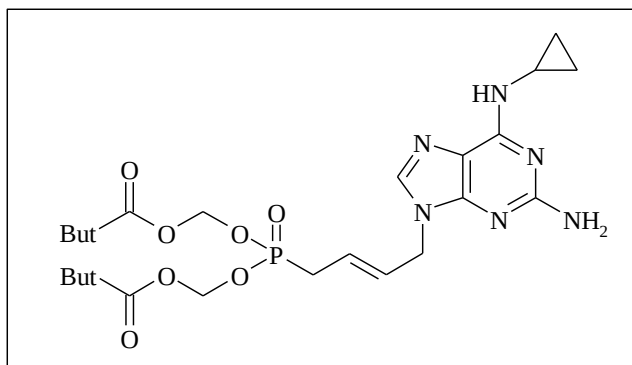
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H, H²), 7.75 (s, 1H, H⁸), 5.95 (s, 1H, NH), 5.93-5.84 (m, 1H, H^{2'}), 5.69-5.61 (m, 5H, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H^{1'}), 3.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, NHCH), 2.70 (dd, *J* = 22.6, 7.3 Hz, 2H, H^{4'}), 1.21 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.94 (td, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H, NHCHCH₂), 0.68-0.64 (m, 2H, NHCHCH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 155.8 (C⁶), 153.3 (C²), 149.0 (C⁴), 139.5 (C⁸), 130.1, 129.9 (C^{2'}), 123.2, 123.0 (C^{3'}), 119.8 (C⁵), 81.6, 81.5 (O-CH₂-O), 44.8 (2C, C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.5, 30.1 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃), 23.7 (NHCH), 7.4 (NHCHCH₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.57.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₃₇N₅O₇P: 538.2431, found: 538.2430.

UP179: *N*⁹-(4'-bis(POM)-phosphinyl-2'-butenyl)-2-amino-6-cyclopropylaminopurine



Exact Mass =552
Molecular Formula =C₂₄H₃₇N₆O₇P

Procedure: A solution of compound **UP175** (20 mg, 0.037 mmol) in (1:10) mixture of cyclopropylamine (0.2 mL) and dichloromethane (2 mL) was stirred for 20h at 40 °C. After evaporation of all volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ 3:97) to give compound **UP179** (16.0 mg, 0.029 mmol, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H, H²), 5.89-5.81 (m, 1H, H^{2'}), 5.76 (s, 1H, NH), 5.67-5.57 (m, 5H, H^{3'}, O-CH₂-O), 4.79 (s, 2H, NH₂), 4.61 (t, *J* = 5.1Hz, 2H, H^{1'}), 3.05-2.95 (m, 1H, NHCH), 2.69 (dd, *J* = 23.0, 7.0 Hz, 2H, H^{4'}), 1.22 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.85 (td, *J* = 6.9, 5.4 Hz, 2H, NHCHCH₂), 0.63-0.58 (m, 2H, NHCHCH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.8 (C=O), 160.1, 156.3 (C⁶ and C²), 151.0 (C⁴), 136.9 (C⁸), 130.6, 130.4 (C^{2'}), 122.4, 122.3 (C^{3'}), 114.6 (C⁵), 81.6 (2C, O-CH₂-O), 44.4, 44.3 (2C, C^{1'}), 38.7 (C(CH₃)₃), 31.4, 30.0 (C^{4'}), 26.8 (C(CH₃)₃), 23.7 (NHCH), 7.4 (NHCHCH₂).

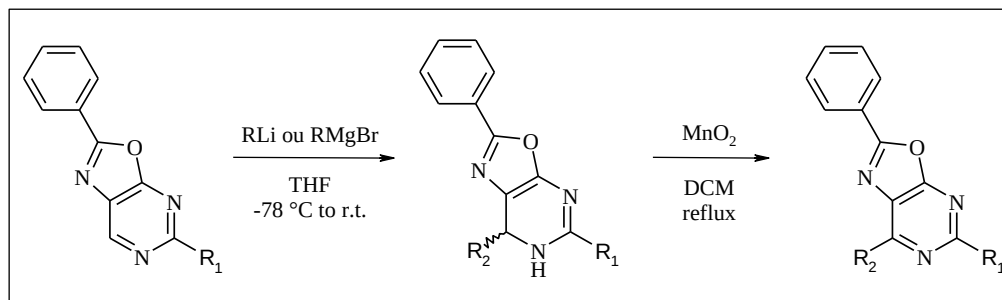
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 26.77.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₃₈N₆O₇P: 553.2531, found: 553.2540.

Chapitre 5

General procedure 15

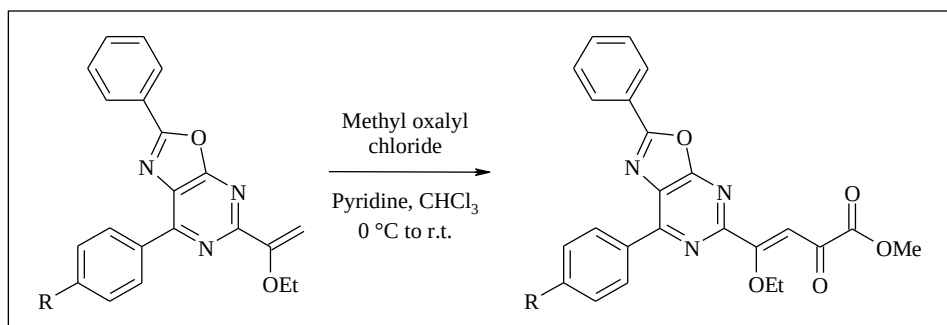
Aromatic H substitution on C⁶



To a solution of 2-substituted-oxazolo[4,5-d]pyrimidine (500 mg) in THF (20 mL) at -78 °C was added dropwise organolithium or organomagnesium halide (1.4 equiv.). After 30 min stirring at -78 °C, the temperature is warmed up to r.t. and stirred at this temperature for 3h. The solution was then hydrolysed by a saturated solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over MgSO₄, evaporated to dryness. To the residue was added CH₂Cl₂ (10 mL) and MnO₂ (6 equiv.) and the solution was refluxed for 2 h. The solution was evaporated to dryness, and directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 15:85) to afford the desired compound.

General procedure 16

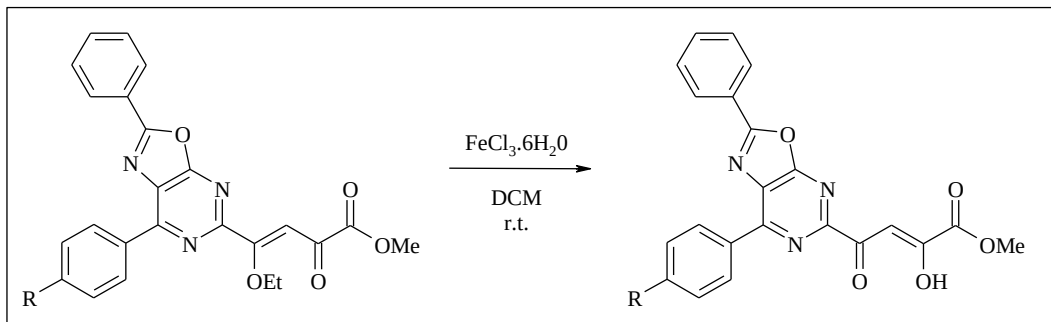
C-acylation of ethoxyvinyl group



To a solution of ethoxyvinyl compound (40 mg) in dry pyridine (1 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of methyl oxalylchloride (5 equiv.) in CHCl₃. After 16 h stirring at r.t., the solution was evaporated to dryness and directly purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 2:8) to afford the desired compound.

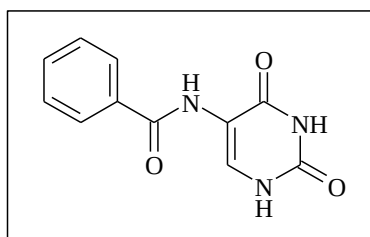
General procedure 17

Ethoxyvinyl deprotection



To a solution of ethoxyvinyl oxalate compound (20 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL) at r.t. was added $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. After 2h stirring the solution was evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc (2 mL) and the solution was washed two times with a 1M HCl water solution (1 mL) and water (1 mL). The organic phase was evaporated to dryness to afford the desired compound.

UP180: 5-N-benzoyl-aminouracil

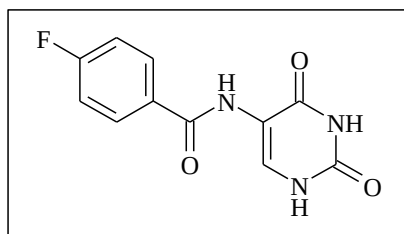


Exact Mass =231
Molecular Formula = $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$

Procedure: To a suspension of 5-aminouracil (2 g, 15.7 mmol) in water (50 mL) was added sodium hydroxide (755 mg, 18.8 mmol) at room temperature. The solution was cooled to 0 °C and benzoylchloride (2.6 g, 18.8 mmol) was added dropwise. After 1h stirring, the solution was neutralized to pH 7 with a 1M water solution of NaOH. The solid was filtrated, washed with water and dried under reduced pressure to afford compound **UP180** (3.5 g, 15.1 mmol, 96%).

CAS: 133030-28-1

UP181: 5-N-[4-fluorobenzoyl]-aminouracil

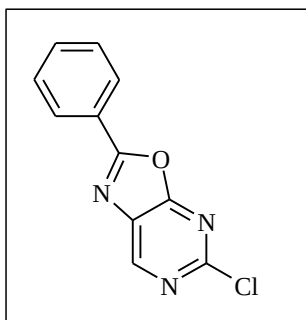


Exact Mass =249
Molecular Formula = $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3$

Procedure: To a suspension of 5-aminouracil (7 g, 55.1 mmol) in water (150 mL) was added sodium hydroxide (2.65 g, 66.1 mmol) at room temperature.. The solution was cooled to 0 °C and 4-fluorobenzoylchloride (10.5 g, 66.1 mmol) was added dropwise. After 1h stirring, the solution was neutralized to pH 7 with a 1M water solution of NaOH. The solid was filtrated, washed with water and dried under reduced pressure to a afford compound **UP181** (13.6 g, 54.6 mmol, 99%).

CAS: 895953-41-0.

UP182: 2-chloro-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =231
Molecular Formula =C₁₁H₆ClN₃O

Procedure: To a suspension of compound **UP180** (3.5 g, 15.1 mmol) in POCl₃ (35 mL) was added carefully water (0.7 mL) over the condenser. The solution was refluxed for 3 h and POCl₃ was evaporated under reduced pressure. The dark brown residue was hydrolyzed carefully with a 1M NaOH water solution over a condenser. The solid was filtrated, and washed 5 times with 50 mL of EtOAc. The organic solution was evaporated and the residue purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:9) to afford compound **UP182** (1.72 g, 7.45 mmol, 49%).

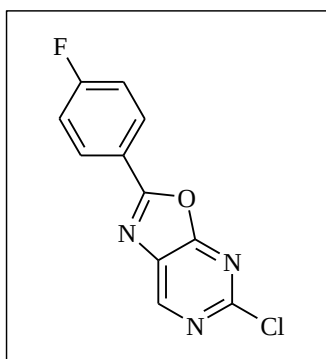
Mp: 164 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H, H⁶), 8.23-8.17 (m, 2H, H^{Ar}), 7.64-7.58 (m, 1H, H^{Ar}), 7.56-7.51 (m, 2H, H^{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C^q), 164.0 (C^q), 155.3 (C^q), 149.5 (C⁶), 133.4 (CH^{Ar}), 132.2 (C^q), 129.2 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 124.9 (C^q).

CAS: 118726-33-3

UP183: 2-chloro-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =249
Molecular Formula =C₁₁H₅ClFN₃O

Procedure: To a suspension of compound **UP181** (1 g, 4.0 mmol) in POCl₃ (10 mL) was added carefully water (0.2 mL) over the condenser. The solution was refluxed for 3 h and POCl₃ was evaporated under reduced pressure. The dark brown residue was hydrolyzed carefully with a 1M NaOH water solution over a condenser. The solid was filtrated, and washed 5 times with 20 mL of EtOAc. The organic solution was evaporated and the residue purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:9) to afford compound **UP183** (530 mg, 2.1 mmol, 53%) as a white solid.

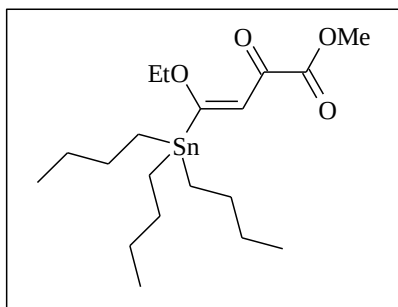
Mp: 150°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H, H⁶), 8.33-8.24 (m, 2H, H^{Ar}), 7.32-7.25 (m, 3H, H^{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C^q), 166.2 (C^q), 164.6, 163.2 (C^q), 155.4(C^q), 149.6 (C⁶), 132.2 (C^q), 130.9, 130.8 (CH^{Ar}), 121.4 (2C, C^q), 116.9, 116.7 (CH^{Ar}).

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₆N₃OFCI: 250.0183, found: 250.0207.

UP184: (E)-1,1-tributylstannyl-ethoxy-vinylmethyloxalate



Exact Mass =447
Molecular Formula =C₁₉H₃₆O₄Sn

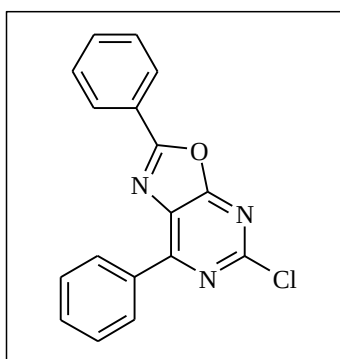
Procedure: To a solution of ethoxyvinyl tributyltin (500 mg, 1.38 mmol) and diisopropylethylamine (17.9 mg, 0.138 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) was added dropwise a solution of oxalylchloride (169 mg, 1.38 mmol) in dry dichloromethane (1 mL). After 2h stirring at room temperature, the solution was evaporated to 1 mL and purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 1:99) previously neutralized with triethylamine, to afford compound **UP184** (255 mg, 0.55 mmol, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (t, *J* = 33.6 Hz, 1H, C=CH), 3.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 1.60-1.43 (m, 6H, *n*Bu), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.28 (h, *J* = 7.0 Hz, 6H, *n*Bu), 1.13-0.95 (m, 1H, *n*Bu), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, *n*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 206.1 (C=O), 181.4 (C=O), 163.7 (C^q), 107.3, 107.1, 106.9 (C=CH), 66.6, 66.5, 66.4 (O-CH₂-CH₃), 52.8 (O-CH₃), 29.1, 29.0, 28.9 (*n*Bu), 27.6, 27.5, 27.2, 26.9, 26.9 (*n*Bu), 14.1 (O-CH₂-CH₃), 13.7 (*n*Bu), 12.9, 12.8, 11.1, 9.3, 9.2 (*n*Bu).

HRMS (ESI): en cours.

UP185: 2-chloro-6-phenyl-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =307
Molecular Formula =C₁₇H₁₀ClN₃O

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP182** with the typical procedure **15** to give **UP185** (81%) as a yellow solid.

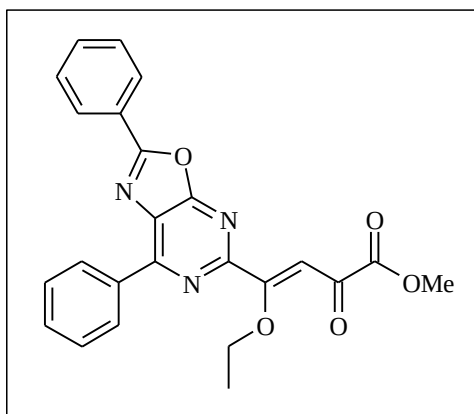
Mp: 172 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82-8.78 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.66-7.55 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C^q), 162.9 (C^q), 156.6 (C^q), 154.9 (C^q), 133.6 (C^q), 133.1 (CH^{Ar}), 132.3 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.6 (C^q), 128.3 (CH^{Ar}), 125.3 (C^q).

HRMS (ESI): en cours.

UP186: 2-(methyl-4-ethoxy-2-oxobut-3-enoate)-6-phenyl-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =429
Molecular Formula =C₂₄H₁₉N₃O₅

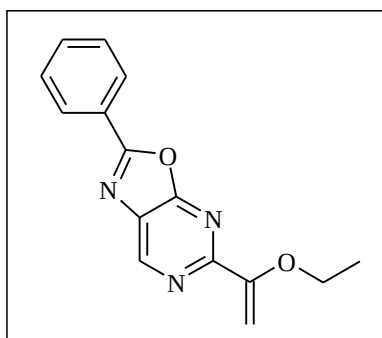
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP188** with the typical procedure **16** to give **UP186** (56%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83-8.75 (m, 2H, H^{Ar}), 8.40-8.34 (m, 2H, H^{Ar}), 7.68-7.54 (m, 6H, H^{Ar}), 6.28 (s, 1H, C=CH), 4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.48 (s, 3H, O-CH₃), 1.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.2 (C=O), 168.7 (C=O), 166.5 (C^q), 163.7 (C^q), 162.7 (C^q), 156.2 (C^q), 155.1 (C^q), 134.0 (C^q), 133.1 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{Ar}), 129.5 (C^q), 129.2 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 125.6 (C^q), 99.9 (C=CH), 66.6 (O-CH₂-CH₃), 52.5 (O-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₃O₅Na: 452.1222, found: 452.1238.

UP187: 2-(1-vinylethylether)-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =267
Molecular Formula =C₁₅H₁₃N₃O₂

Procedure: To a solution of compound **UP182** (100 mg, 0.43 mmol) in DMF (10 mL) was added tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (222 mg, 0.59 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ 15% (14 mg, 0.022 mmol). The solution was warmed up to 75 °C for 16 h and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 15:85) to afford compound **UP187** (87 mg, 0.34 mmol, 78%).

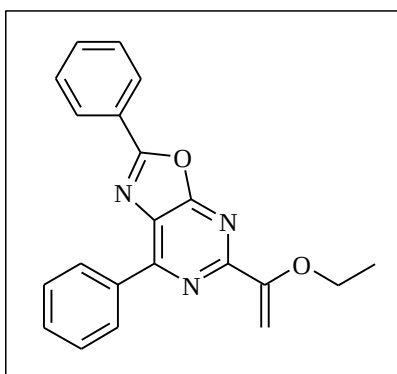
Mp: 148 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (s, 1H, H^b), 8.29-8.26 (m, 2H, H^{Ar}), 7.64-7.54 (m, 3H, H^{Ar}), 5.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH₂=C), 4.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH₂=C), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (C^q), 163.8 (C^q), 157.7 (C^q), 156.8 (C^q), 148.1 (C^q), 133.0 (CH^{Ar}), 131.8, 129.2 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 125.6 (C^q), 90.7 (CH₂=C), 64.3 (CH₂-CH₃), 14.4 (CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₃N₃O₂Na: 290.0905, found: 290.0919.

UP188: 2-(1-vinylethylether)-6-phenyl-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =343
Molecular Formula =C₂₁H₁₇N₃O₂

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP187** with the typical procedure **15** to give **UP188** (82%) as a yellow solid.

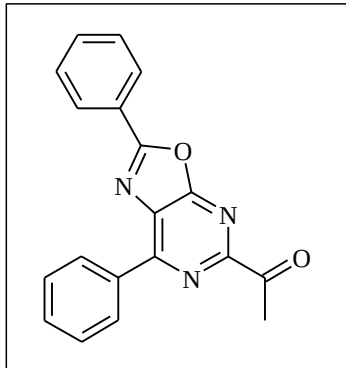
Mp: 154 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91-8.86 (m, 2H, H^{Ar}), 8.38-8.31 (m, 2H, H^{Ar}), 7.63-7.54 (m, 6H, H^{Ar}), 5.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂=C), 4.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂=C), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C^q), 162.8 (C^q), 157.2 (C^q), 156.9 (C^q), 154.5 (C^q), 134.9 (C^q), 132.7 (CH^{Ar}), 131.5 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 128.4 (C^q), 128.2 (CH^{Ar}), 126.0 (C^q), 90.5 (CH₂=C), 64.2 (CH₂-CH₃), 14.5 (CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈N₃O₂: 344.1399, found: 399.1404.

UP189: 2-(1-vinylethylether)-6-phenyl-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =315
Molecular Formula =C₁₉H₁₃N₃O₂

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP188** by addition of a 1M HCl solution for 4h. The organic solution was neutralized by NaHCO₃ and evaporated. The residue purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Petroleum ether 15:85) to give after purification **UP189** (82%) as a yellow solid.

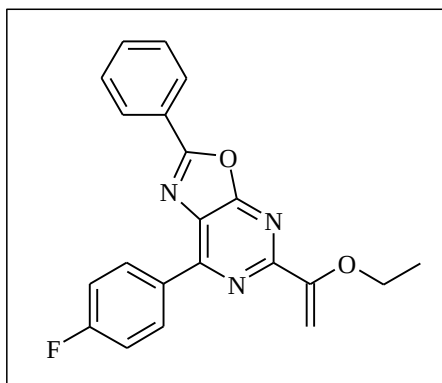
Mp: °C (CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93-8.89 (m, 2H, H^{Ar}), 8.40-8.36 (m, 2H, H^{Ar}), 7.69-7.57 (m, 6H, H^{Ar}), 2.94 (s, 3H, COCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.6 (C=O), 166.8 (C^q), 164.9 (C^q), 154.7 (C^q), 154.7 (C^q), 134.1 (C^q), 133.4 (CH^{Ar}), 132.0 (CH^{Ar}), 130.8 (C^q), 129.7 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 125.4 (C^q), 27.2

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₃N₃O₂Na: 338.0905, found: 338.0916.

UP190: 2-(1-vinylethylether)-6-(4'-fluorophenyl)-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d] pyrimidine



Exact Mass =361
Molecular Formula =C₂₁H₁₆FN₃O₂

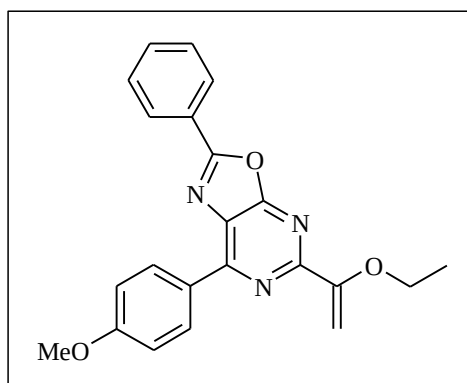
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP187** with the typical procedure **15** to give **UP190** (78%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95-8.88 (m, 2H, H^{Ar}), 8.36-8.30 (m, 2H, H^{Ar}), 7.62-7.53 (m, 3H, H^{Ar}), 7.29-7.24 (m, 2H, H^{Ar}), 5.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂=C), 4.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂=C), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C^q), 166.2 (C^q), 163.6 (C^q), 162.8 (C^q), 157.1 (C^q), 156.9 (C^q), 153.3 (C^q), 132.7 (CH^{Ar}), 132.0, 131.9 (CH^{Ar}), 131.1 (2C, C^q), 129.1 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.1 (C^q), 125.9 (CH^{Ar}), 115.9, 115.7 (CH^{Ar}), 90.5 (CH₂=C), 64.3 (CH₂-CH₃), 14.5 (CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₇N₃O₂: 362.1305, found: 362.1319.

UP191: 2-(1-vinylethylether)-6-(4'-methoxyphenyl)-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d] pyrimidine



Exact Mass =373
Molecular Formula =C₂₂H₁₉N₃O₃

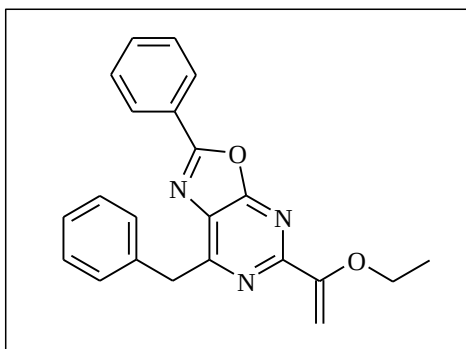
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP187** with the typical procedure **15** to give **UP191** (74%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.34-8.29 (m, 2H, H^{Ar}), 7.59-7.52 (m, 3H, H^{Ar}), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₂=C), 4.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH₂=C), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (C^q), 162.4 (C^q), 162.3 (C^q), 157.3 (C^q), 156.8 (C^q), 154.2 (C^q), 132.5 (CH^{Ar}), 131.5 (CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.6 (2C, C^q), 126.1 (C^q), 114.1 (CH^{Ar}), 90.2 (CH₂=C), 64.2 (CH₂-CH₃), 55.4 (OCH₃), 14.5 (CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₀N₃O₃: 374.1505, found: 374.1516.

UP192: 2-(1-vinylethylether)-6-benzyl-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d] pyrimidine



Exact Mass =357
Molecular Formula =C22H19N3O2

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP187** with the typical procedure **15** to give **UP192** (82%) as a yellow solid.

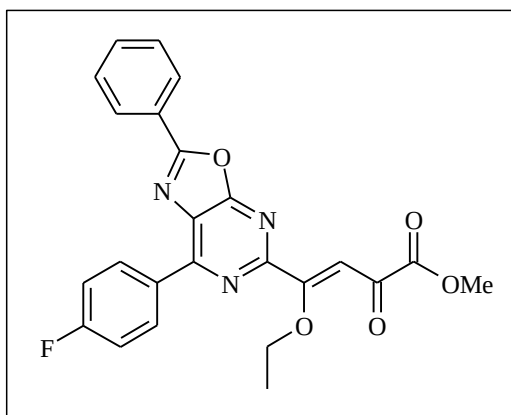
Mp: 122 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.50-7.39 (m, 5H, H^{Ar}), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH₂=C), 4.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH₂=C), 4.42 (s, 2H, Ph-CH₂), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH₂H₃), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (C^q), 162.6 (C^q), 160.5 (C^q), 157.2 (C^q), 157.0 (C^q), 137.2 (C^q), 132.5 (CH^{Ar}), 130.1 (C^q), 129.3 (CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 125.9, 90.6 (CH₂=C), 64.1 (CH₂-CH₃), 39.7 (Ph-CH₂), 14.3(CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₁₉N₃O₂Na: 380.1375, found: 380.1375.

UP193: 2-(methyl-4-ethoxy-2-oxobut-3-enoate)-6-[4'-fluorophenyl]-8-phenyl[7,9]oxazolo [5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =429
Molecular Formula =C24H19N3O5

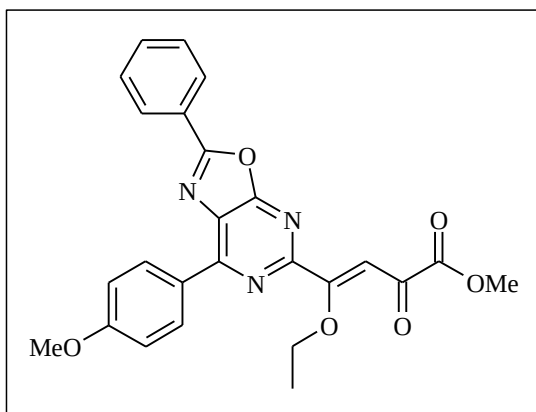
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP190** with the typical procedure **16** to give **UP193** (64%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79-8.74 (m, 2H, H^{Ar}), 8.30-8.26 (m, 2H, H^{Ar}), 7.56-7.49 (m, 3H, H^{Ar}), 7.21-7.16 (m, 2H, H^{Ar}), 6.22 (s, 1H, C=CH), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.44 (s, 3H, O-CH₃), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.0 (C=O), 168.8 (C=O), 166.4 (C^q), 163.8 (C^q), 163.8 (C^q), 162.6 (C^q), 156.2 (C^q), 153.9 (C^q), 133.2 (CH^{Ar}), 132.4, 132.3 (CH^{Ar}), 130.2 (2C, C^q), 129.2 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 125.5 (C^q), 116.0, 115.8 (CH^{Ar}), 99.7 (C=CH), 66.6 (O-CH₂-CH₃), 52.6 (O-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₃O₅F: 448.1309, found: 448.1295.

UP194: 2-(methyl-4-ethoxy-2-oxobut-3-enoate)-6-[4'-methoxyphenyl]-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =459
Molecular Formula =C₂₅H₂₁N₃O₆

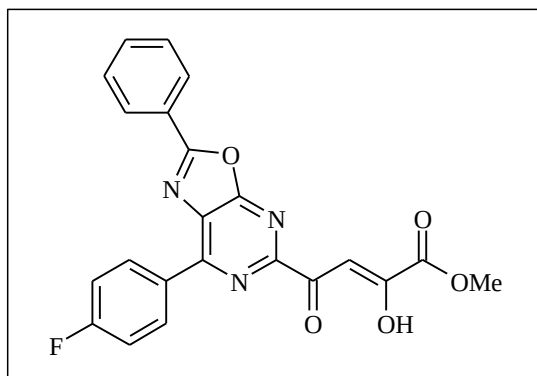
Procedure: The title compound was prepared from compound **UP191** with the typical procedure **16** to give **UP194** (60%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80-8.76 (m, 2H), 8.35-8.31 (m, 2H, H^{Ar}), 7.65-7.53 (m, 3H, H^{Ar}), 7.08-7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.19 (s, 1H, C=CH), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.90 (s, 3H, Ph-O-CH₃), 3.43 (s, 3H, O-CH₃), 1.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 182.7 (C=O), 168.6 (C=O), 166.2 (C^q), 163.2 (C^q), 162.7 (C^q), 162.6 (C^q), 155.0 (C^q), 154.7 (C^q), 132.9 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 128.6 (C^q), 128.2 (CH^{Ar}), 126.5 (C^q), 125.7 (C^q), 114.1 (CH^{Ar}), 100.2 (C=CH), 66.4 (O-CH₂-CH₃), 55.4 (Ph-O-CH₃), 52.4 (O-CH₃), 14.1 (O-CH₂-CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂N₃O₆: 460.1509, found: 460.1520.

UP195: 2-(methyl-2-hydroxy-4-oxobut-3-enoate)-6-[4'-fluorophenyl]-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =419
Molecular Formula =C₂₂H₁₄FN₃O₅

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP193** with the typical procedure **17** to give **UP195** (86%) as a yellow solid.

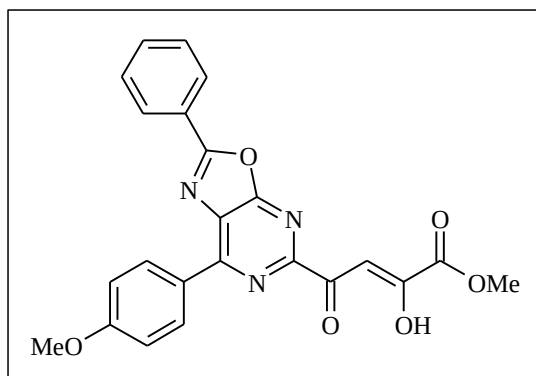
Mp: 205 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.87 (s, 1H, CH=C), 7.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.01 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 185.8 (C=O), 171.1 (C=O), 166.7, 166.6 (C^q), 165.2 (C^q), 164.1 (C^q), 162.3 (C^q), 154.0 (C^q), 153.9 (C^q), 133.7 (CH^{Ar}), 132.3, 132.2 (CH^{Ar}), 130.8 (C^q), 130.2 (2C, C^q), 129.4 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 125.3 (C^q), 116.3, 116.1 (CH^{Ar}), 100.5 (CH=C), 53.4 (O-CH₃).

HRMS (ESI): en cours.

UP196: 2-(methyl-2-hydroxy-4-oxobut-3-enoate)-6-[4'-methoxyphenyl]-8-phenyl[7,9]oxazolo[5,4-d]pyrimidine



Exact Mass =431
Molecular Formula =C₂₃H₁₇N₃O₆

Procedure: The title compound was prepared from compound **UP194** with the typical procedure **17** to give **UP196** (86%) as a yellow solid.

Mp: 187 °C (CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.84 (s, 1H, CH=C), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.00 (s, 3H, O-CH₃), 3.93 (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 186.2 (C=O), 170.7 (C=O), 166.5 (C^q), 164.5 (C^q), 162.9 (C^q), 162.3 (C^q), 154.8 (C^q), 153.8 (C^q), 133.3 (CH^{Ar}), 131.8 (CH^{Ar}), 130.1 (C^q), 129.2 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 126.6 (C^q), 125.4 (C^q), 114.4 (CH^{Ar}), 100.6 (CH=C), 55.5 (O-CH₃), 53.3 (O-CH₃).

HRMS (ESI): en cours.

ARTICLES ET COMMUNICATIONS DE L'AUTEUR SUR LE SUJET

Publications :

Topalis, D.; Pradère, U.; Roy, V.; Caillat, C.; Azzouzi, A.; Broggi, J.; Bertina-Raboin, S.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Lin, J.; Eriksson, S.; Alexandre, J.A.C.; El-Amri, C.; Deville-Bonne, D.; Meyer, P.; Balzarini, J.; Agrofoglio, L.A.

Novel Antiviral C5-Substituted Pyrimidine Acyclic Nucleoside Phosphonates with Selected Human TMP Kinase Substrate Activity.

J. Med. Chem. **2010**, soumis.

Roy, V.; Pradère, U.; Agrofoglio, L.A.

Microwave-assisted syntheses of nucleosides and their precursors.

Future Medicinal Chemistry **2010**, 2, sous presse.

Pradere, U.; Kumamoto, H.; Roy, V.; Agrofoglio, L.A.

Preparation of Carbocyclic C- Nucleosides from α -Chlorooxime Precursor.

Eur. J. Org. Chem. **2009**, sous presse.

Kumamoto, H.; Topalis, D.; Broggi, J.; Pradère, U.; Roy, V.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S.P.; Deville-Bonne, D.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Garin, D.; Crance, J.M.; Agrofoglio, L.A.

Preparation of acyclo nucleoside phosphonate analogues based on cross-metathesis.

Tetrahedron **2008**, 64, 3517-3526.

Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T.R.; Schinazi, R.F.; Agrofoglio, L.A.

Preparation of ribavirin analogues by copper- and ruthenium-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition.

Tetrahedron **2008**, 64, 9044-9051.

Brevets :

Antiviral evaluation of new acyclophosphonucleosides

En cours

Phosphonate synthons for the synthesis of phosphonate derivatives showing better bioavailability

Date de dépôt : 18/06/09.

Communications :

- Orales

Kumamoto, H. ; Broggi, J. ; Pradère, U. ; Roy, V. ; Berteina-Raboin, S. ; Nolan, S.P. ; Agrofoglio, L.A.
Acyclo nucleoside phosphonates targueting an anti-pox activity.

237th ACS National Meeting. **April 2009** - Salt Lake City (USA).

- Posters

Pradère, U. ; Kumamoto, H. ; Roy, V. ; Agrofoglio, L.A.

Synthesis of new L-Carba-C-nor-Benzoxazolo, imidazolo and thiazolo nucleosides analogues.

2nd EuCheMS Chemistry Congress. **September 2008** - Torino (Italy).

Pradère, U. ; Kumamoto, H. ; Roy, V. ; Agrofoglio, L. A.
Synthetic study of new L-carba-C-nor-nucleoside analogues.
21st International Conference on Antiviral Research. **April 2008** - Montreal (Canada).

Pradère, U.; Agrofoglio, L.A.
Vers des antiviraux plus efficaces ?.
Science en Sologne. **April 2008** - Orléans (France).

Pradère U. ; Nolan S.P. ; Agrofoglio L.A.
Use of *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) for the synthesis of nucleoside phosphonates. Symposium de Chimie Organique en Centre-Auvergne-Limousin (SyCOCAL V). **May 2007** - La Rochelle (France).

Ugo PRADERE

Synthèse métallo-catalysée d'analogues de nucléosides et d'oxazolo[4,5-d]pyrimidines à visée thérapeutique

Résumé

Les nucléosides représentent avec plus de 40 composés approuvés la pierre angulaire des chimiothérapies antivirales. Leur émergence progressive depuis maintenant près de 50 ans a conduit à des progrès considérables dans la lutte contre de nombreuses infections virales comme les herpès, les hépatites ou le SIDA. Néanmoins, l'apparition de résistances et la toxicité intrinsèque des molécules poussent la recherche à développer de nouveaux analogues nucléosidiques plus actifs et plus surs. Dans cette optique, les réactions organo-métalliques sont des outils efficaces pour la synthèse de nouveaux composés à potentiel thérapeutique. Dans cette thèse, les cycloadditions 1,3 dipolaire de Sharpless catalysées au Cu et au Ru et les réactions de métathèse, croisée ou par fermeture de cycle catalysées au Ru, nous ont ainsi permis de synthétiser efficacement trois nouvelles séries d'analogues nucléosidiques modifiés. Enfin, la synthèse d'une nouvelle série de composés hétérocycliques de type oxazolopyrimidine à chaîne β -dicétoacide ciblant l'inhibition de l'intégrase du VIH a été initiée, mettant notamment en jeu des réactions de couplage pallado-catalysées.

Mots clés : nucléosides, antiviraux, phosphononucléosides, prodrogues phosphonates, cycloaddition, métathèse, palladium, oxazolopyrimidine, β -dicétoacide, intégrase du VIH.

Metallo-catalysed synthesis of nucleosides analogues and oxazolo[4,5-d]pyrimidines with potential therapeutic applications

Summary

Nucleosides represent with more than 40 compounds approved the cornerstone of antiviral chemotherapy. Their gradual emergence from now nearly 50 years has led to considerable progress in the fight against many viral infections such as herpes, hepatitis or AIDS. Nevertheless, the emergence of resistance and the molecule inherent toxicity prompt the research to develop new nucleoside analogues with higher activities and safety. In this context, organometallic reactions are effective tools for the synthesis of new compounds with therapeutic potential. In this thesis, the Sharpless Cu and Ru catalyzed 1,3 dipolar cycloadditions and the Ru catalyzed cross and ring closing metathesis allowed us to synthesize efficiently three new series of modified nucleoside analogues. Finally, the synthesis of a new series of oxazolopyrimidine heterocyclic compounds wearing a β -diketoacid chain and targeting the inhibition of HIV integrase has been initiated, using palladium catalyzed coupling.

Keywords : nucleosides, antivirals, phosphononucléosides, phosphonate prodrugs, cycloaddition, metathesis, palladium, oxazolopyrimidine, β -diketoacid, HIV integrase.



ICOA, Institut de Chimie Organique et Analytique
UMR 6005 - UFR Sciences - BP 6759 - rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2

