

## DERIVÉS CHLORÉS DE L'URIDINE: NOUVELLES VOIES D'ACCÈS COMMODE AU 1-(2,3-DIDÉSOXY- $\beta$ -D-glycero-PENT-2-ÉNOFURANOSYL)URACILE ("URIDINÈNE")

SERGE DAVID ET GÉRARD DE SENNYEY

Laboratoire de Chimie Organique Multifonctionnelle, Bât. 420, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay (France)

(Reçu le 18 juin 1979; accepté sous forme modifiée, le 9 octobre 1979)

### ABSTRACT

Treatment of 1-(2,3-anhydro-5-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-lyxofuranosyl)uracil with hydrogen chloride gave the 3-chloro-D-*arabino* analog, which was converted into the 2,3-dichloro-D-*ribo* analog (3) with the tetrachloromethane-triethyl phosphate-triphenylphosphine reagent. Free-radical reduction of 3 gave 1-(5-*O*-benzoyl-2,3-dideoxy- $\beta$ -D-glycero-pent-2-enofuranosyl)uracil (4), which was debenzoylated to the free, unsaturated nucleoside ("uridinene") by alkaline methanolysis (43% overall yield). The same chlorinating reagent converted 5'-*O*-benzoyluridine into a mixture of the D-*xylo* analog of 3 with 1-(5-*O*-benzoyl-2-chloro-2,3-dideoxy- $\beta$ -D-glycero-pent-2-enofuranosyl)uracil. Free-radical reduction of this mixture again gave 4, in 23% overall yield from 5'-*O*-benzoyluridine.

### SOMMAIRE

L'ouverture par le chlorure d'hydrogène du groupe époxyde du 1-(2,3-anhydro-5-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-lyxofuranosyl)uracile (1) donne l'analogue 3-chloro-D-*arabino* qui est converti en analogue 2,3-dichloro-D-*ribo* (3) par le système tétrachlorométhane-phosphate triéthylique-triphénylphosphine. La réduction radicalaire de 3 donne le 1-(5-*O*-benzoyl-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-glycero-pent-2-énofuranosyl)uracile (4), débenzoylé en nucléoside libre non saturé ("uridinène") par méthanolyse alcaline (rdt. total 43%). Le même réactif de chloration convertit la 5'-*O*-benzoyluridine en un mélange de 2,3-dichloro-D-*xylo* analogue de 3 et de 1-(5-*O*-benzoyl-2-chloro-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-glycero-pent-2-énofuranosyl)uracile, dont la réduction radicalaire donne encore 4 avec un rendement de 23% par rapport à la 5'-*O*-benzoyluridine.

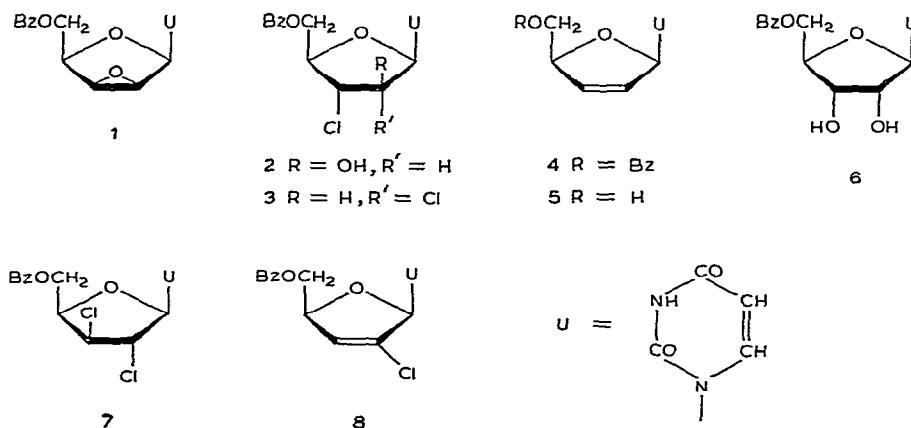
### INTRODUCTION

La réduction enzymatique des ribonucléotides, dans les deux systèmes connus, fait intervenir des radicaux libres portés par le système réducteur, dont le mode d'action reste obscur<sup>1,2</sup>. La réaction a lieu avec rétention de configuration. L'un de

nous a observé que la réduction radicalaire de la 2'-bromo-2'-désoxy-uridine par le tributylstannane avait lieu principalement (80% du mélange) avec rétention de configuration<sup>3</sup>. Pour cette raison, nous avons voulu voir s'il y avait une intervention de la base qui se serait traduit par une réduction sélective en 2' d'un nucléoside dichloré en 2' et 3', mais nous n'avons observé que la formation d'une double liaison comme avec les dérivés dibromés<sup>4</sup> vicinaux.

## RÉSULTATS

L'ouverture du cycle époxide du 1-(2,3-anhydro-5-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-lyxofuranosyl)uracile (**1**), déjà connu<sup>5</sup>, par le chlorure d'hydrogène dans la *N,N*-diméthylformamide, par extension d'une méthode décrite<sup>6</sup>, donne presque quantitativement le chloro-alcool **2** (*cf.* réf. 7). Cette structure est analogue à celle du produit d'ouverture par l'iodure de sodium dans l'acétone en milieu faiblement acide<sup>8</sup>. La fonction alcool de **2** est inerte dans le système tétrachlorométhane-triphénylphosphine-*N,N*-diméthylformamide<sup>9</sup>, même en plusieurs jours de reflux, mais la réaction a lieu dans le phosphate triéthylique<sup>10</sup> et donne, avec 64% de rendement, le composé dichloro-*D-ribo* **3**. Dans l'emploi de ce réactif pour substituer OH-2 d'un  $\beta$ -furanoside, on pouvait appréhender une anomérisation en  $\alpha$ -nucléoside. Les deux seuls exemples connus concernent la substitution sur C-2 de méthyl  $\beta$ -furanosides et dans les deux cas, le spectre de r.m.n. donne une forte indication que la réaction c'est accompagnée d'une anomérisation en méthyl  $\alpha$ -furanoside<sup>11</sup>. Cependant, la corrélation finale avec "uridinène" montre que ce n'est pas le cas. La disposition *trans*-1',2' est indiquée par le faible couplage  $J_{1',2'}$ , 2 Hz, et le mécanisme SN2 était prévisible puisqu'il ne peut y avoir de participation de la base. Le traitement habituel avec la quantité stoechiométrique de tributylstannane nécessaire à la réduction d'un seul groupement chloré donne le 1-(5-*O*-benzoyl-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-glycero-pent-2-énofuranosyl)uracile (**4**) avec 90% de rendement. On n'a donc pas pu démontrer une sélectivité. Toutefois, cette séquence réactionnelle permet d'obtenir **4** (5'-*O*-benzoyluridinène) avec un rendement global très acceptable (46%).



Le même système chlorurant, appliqué à la 5'-*O*-benzoyluridine **6** donne un mélange de dérivés chlorés, séparables par chromatographie. Le moins polaire est le dérivé 2,3-dichloro-*D*-xylo **7**. Ce dérivé possède la disposition *trans*-1',2' ( $J_{1',2'}$  1 Hz) distinct de celle de **3**, qui est donc *trans*-2',3'. Sa formation s'explique par substitutions SN2, respectivement avec et sans participation en C-2' et -3'. Le produit le plus polaire correspond d'après sa composition à un monochlorure vinylique, où nous situons le groupe chlore en C-2'. En effet, des deux couplages 1 et 4 Hz du proton vinylique,  $\delta$  6,92, le plus faible est nécessairement allylique, et c'est celui que l'on retrouve sur le signal de H-1' (singulet faiblement élargi). Le chlorure n'est pas réduit par le tributylstannane, et le traitement du mélange brut **7** plus **8** donne, par réduction de **7**, le nucléoside **4** avec un rendement global de 23% pour les deux étapes à partir de **6**. L'emploi d'un réducteur radicalaire supposé plus énergique, le triphénylstannane<sup>4</sup>, n'améliore pas le rendement, et le chlorure vinylique **8** présent dans le mélange est intégralement récupéré.

Il semble que les réactions ici décrites des dérivés dichlorés **3** et **7** soient les premiers exemples de réductions radicalaires de dichlorures vicinaux, *cis* ou *trans*, qui s'accompagnent d'élimination<sup>4</sup>. Dans le domaine particulier des nucléosides de l'uracile, nous avons constaté que le traitement par le tributylstannane de la 3',5'-di-*O*-benzoyl-2'-bromo-2'-désoxy-uridine donne exclusivement le produit normal de réduction, la 3',5'-di-*O*-benzoyl-2'-désoxy-uridine<sup>3</sup>. Cette observation contraste avec le cours de la réduction de certains 3'-*O*-acyl-2'-désoxy-2'-halogéno-uridine, soit par un complexe de l'acétate chromeux<sup>12</sup>, soit par voie électrolytique<sup>13</sup> qui s'accompagne d'élimination.

On peut préparer le nucléoside non saturé **5** avec 33% de rendement en deux étapes à partir de l'uridine<sup>12</sup>. Cette méthode implique toutefois des difficultés techniques (préparation du réactif, travail à  $-78^\circ$  sous argon, séparation du produit final par c.c.m. préparative). La voie d'accès à ces dérivés que nous proposons ici semble donc relativement commode en comparaison.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — On a effectué les séparations chromatographiques sur colonne de gel de silice avec l'éluant indiqué. Les spectres de r.m.n. sont rapportés en p.p.m. par rapport au signal du tétraméthylsilane.

*1-(5-O-Benzoyl-3-chloro-3-désoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)uracile (2).* — On abandonne pendant une nuit à température ambiante un mélange d'une solution de l'époxyde **1** (0,85 g, 2,5 mmol) dans la *N,N*-diméthylformamide (20 mL) et d'une solution de chlorure d'hydrogène dans le même solvant (18 %, 20 mL). On évapore le solvant, et on élimine les dernières traces de chlorure d'hydrogène par co-évaporation avec du toluène. Le résidu cristallin (0,93 g, 99%) pur en c.c.m. (acétate d'éthyle) est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, p.f. 227–230° (0,73 g, 80%), puis l'éthanol, p.f. 234–235°,  $[\alpha]_D^{20} +43^\circ$  (*c* 0,3, dichlorométhane);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3300  $\text{cm}^{-1}$  (OH); r.m.n. (90 MHz, diméthylsulfoxyde-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,3 (s, 1 H, NH), 8,1–8,0 (m, 2 H, H aroma-

tiques), 7,8–7,5 (m, 4 H, 3 H aromatiques, H-6), 6,35 (d, 1 H,  $J$  4 Hz, OH-2'), 6,20 (d, 1 H,  $J$  5 Hz, H-1'), 5,50 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  8 Hz, H-5), 4,8–4,3 (5 H, H-2', -3', -4', -5', -5'').

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{15}ClN_2O_6$ : C, 52,39; H, 4,12; N, 7,64; O, 26,17. Trouvé: C, 52,14; H, 4,21; N, 7,88; O, 25,97.

*1-(5-O-Benzoyl-2,3-dichloro-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)uracile (3).* — On fait bouillir pendant 4 h à reflux (80°) une solution de 2 (0,60 g, 1,6 mmol) dans le phosphate triéthylique (7 mL) et le tétrachlorométhane (7 mL) en présence de triphénylphosphine (1,3 g, 3 équiv.). On évapore le tétrachlorométhane et on sépare 3 par chromatographie du résidu (acétate d'éthyle) (0,40 g, 64%), p.f. 96–97° (benzène),  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$  ( $c$  0,8, dichlorométhane); r.m.n. (90 MHz, chloroforme- $d$ ):  $\delta$  9,6 (s, 1 H, NH), 8,0 (2 H, H aromatiques), 7,6–7,4 (4 H, 3 H aromatiques, H-6), 5,95 (d, 1 H,  $J_{1',2'}$  2 Hz, H-1'), 5,50 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  8 Hz, H-5), 4,8–4,5 (5 H, H-2', -3', -4', -5', -5'').

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_5$ : C, 49,88; H, 3,66; N, 7,27; O, 20,70. Trouvé: C, 49,90; H, 3,88; N, 7,46; O, 20,68.

*1-(5-O-Benzoyl-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-glycéro-pent-2-énofuranosyl)uracile (4).* — On mélange une solution de 3 (0,19 g, 0,5 mmol) dans le benzène (20 mL) et une solution fraîchement préparée de tributylstannane (0,29 g, 1 mmol) et d'azobis(isobutyronitrile) (58 mg, 0,35 mmol) dans le benzène (1 mL) et on fait bouillir pendant 2 h à reflux sous azote. On évapore à sec, et on sépare 4 du résidu par chromatographie (acétate d'éthyle) (0,14 g, 90%), p.f. 136–137° (benzène-cyclohexane),  $[\alpha]_D^{20} - 102^\circ$  ( $c$  2,1, acétone); litt.<sup>8</sup> p.f. 133–137°,  $[\alpha]_D^{20} - 107^\circ$ .

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{14}N_2O_5$ : C, 61,14; H, 4,49; N, 8,91; O, 25,45. Trouvé: C, 61,27; H, 4,61; N, 9,04; O, 25,33.

*1-(2,3-Didésoxy- $\beta$ -D-glycéro-pent-2-énofuranosyl)uracile ("uridinène") (5).* — On dissout le benzoate 1 (80 mg, 0,25 mmol) dans une solution méthanolique 0,1M de méthylate de sodium. Après une nuit à température ambiante, on filtre sur une colonne Dowex-50 (H<sup>+</sup>), on lave à l'eau, on extrait à l'éther le benzoate de méthyle des effluents réunis, et on évapore à sec (50 mg, 93%), p.f. 152–154° (benzène-éthanol),  $[\alpha]_D^{20} - 89^\circ$  ( $c$  0,6, eau); litt.<sup>8</sup> p.f. 153–154°,  $[\alpha]_D^{20} - 88^\circ$ .

*1-(5-O-Benzoyl-2,3-dichloro-2,3-didésoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl)uracile (7).* — On fait bouillir pendant 5 h à reflux une solution de 5'-O-benzoyluridine<sup>14</sup> (1,05 g, 3 mmol) dans le phosphate triéthylique (7 mL) et le tétrachlorométhane (10 mL), en présence de triphénylphosphine (2,4 g, 2 équiv.). On évapore le tétrachlorométhane, et on chromatographie le résidu (acétate d'éthyle-éther de pétrole, 1:1, v/v). On obtient, comme fraction la moins polaire, le dichlorure 7, (0,27 g, 34%), p.f. 117–119° (benzène),  $[\alpha]_D^{20} + 29^\circ$  ( $c$  0,6, dichlorométhane); r.m.n. (400 MHz, chloroforme- $d$ ):  $\delta$  8,06–7,60 (H aromatiques), 7,68 (d, 1 H, H-6), 6,08 (d, 1 H,  $J_{1',2'}$  1 Hz, H-1'), 5,80 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  8 Hz, H-5), 5,02 (m, 1 H, H-4'), 4,80–4,50 (4 H, H-2', -3', 2 H-5').

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_5$ : C, 49,88; H, 3,66; Cl, 18,40; N, 7,27. Trouvé: C, 50,18; H, 3,66; Cl, 18,18; N, 7,08.

*1-(5-O-Benzoyl-2-chloro-2,3-didésoxy-β-D-glycéro-pent-2-énofuranosyl)uracile* (8). — En poursuivant l'élution décrite dans le paragraphe précédent, on obtient, après une fraction mixte, 7 plus 8 (0,23 g), et ensuite 8 (0,20 g, 20%) pur, p.f. 116–117° (benzène),  $[\alpha]_D^{20} -112^\circ$  (c 0,6, dichlorométhane); r.m.n. (400 MHz, chloroforme-*d*):  $\delta$  8,00–7,20 (H aromatiques), 7,24 (d, 1 H, H-6), 6,92 (q, 1 H,  $J_{3',4'} 4$ ,  $J_{1',3'} 1$  Hz, H-3'), 6,40 (s élargi, 1 H, H-1'), 5,38 (d, 1 H,  $J_{5,6} 8$  Hz, H-5), 5,18 (m, 1 H, H-4'), 4,7–4,5 (2 H-5').

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{13}ClN_2O_5$ : C, 55,10; H, 3,70; Cl, 10,17; O, 22,90. Trouvé: C, 55,11; H, 3,86; Cl, 10,42; O, 22,70.

*Réduction du mélange 7 plus 8 avec le tributylstannane.* — On fait bouillir pendant 2 h à reflux le mélange (0,19 g) dissous dans le benzène (20 mL) en présence de tributylstannane (0,3 mL) et d'azo-bis(isobutyronitrile) (30 mg). On évapore à sec. La chromatographie du résidu (acétate d'éthyle-héxane, 10:1, v/v) donne successivement le chlorure 8 (90 mg, 31% à partir de 6) et le nucléoside non saturé 4 (60 mg, 23% à partir de 6).

#### RÉFÉRENCES

- 1 B. M. SJÖBERG, P. REICHARD, A. GRÄSLUND ET A. EHRENBERG, *J. Biol. Chem.*, 252 (1977) 536–541.
- 2 J. A. HAMILTON, Y. TAMAO, R. L. BLAKELY ET R. E. COFFMAN, *Biochemistry*, 11 (1972) 4696–4705.
- 3 S. DAVID ET C. AUGÉ, *Carbohydr. Res.*, 28 (1973) 125–128.
- 4 H. G. KUTVILA, *Synthesis*, (1970) 499–509.
- 5 J. F. CODINGTON, R. FECHER ET J. J. FOX, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 163–167.
- 6 J. BROKES ET J. BERANEK, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 40 (1975) 3071–3079.
- 7 T. SASAKI, K. MINAMOTO ET N. KIDOKORO, *Org. Prep. Proc. Int.*, 5 (1973) 75–80; *Chem. Abstr.*, 79 (1973) 479.
- 8 J. P. HORWITZ, J. CHUA, M. A. DA ROOGE, M. NOEL ET L. L. KLUNDI, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 205–211.
- 9 J. P. H. VERHEYDEN ET J. G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 2289–2299.
- 10 K. HAGA, M. YOSKIWANA ET T. KATO, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43 (1970) 3922–3924.
- 11 G. RITZMANN, R. S. KLEIN, D. H. HOLLENBERG ET J. J. FOX, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 227–236; S. DAVID ET G. DE SENNYEY, *Carbohydr. Res.*, 77 (1979) 79–97.
- 12 T. C. JAIN, I. D. JENKINS, A. F. RUSSELL, J. P. H. VERHEYDEN ET J. G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 30–38.
- 13 T. ADACHI, T. IWASAKI, I. INOUE ET M. MIYOSHI, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 1404–1409.
- 14 T. SASAKI, K. MINAMOTO, T. SUGUIRA ET M. NIVA, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 3138–3143.