

SYNTHESE, STRUCTURE ET REACTIVITE DE SELENOXYDES DERIVES DU RIBOSE ET DE L'ADENOSINE: NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX RIBOFURANOSIDES INSATURES EN C(4')-C(5')

C. BOULLAIS, N. ZYLBER et J. ZYLBER*

Groupe de Recherches n° 12, C.N.R.S., 2, rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

J. GUILHEM

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91140 Gif-sur-Yvette, France

et

A. GAUDEMER*

Chimie de Coordination Bioorganique, LA 225, Université Paris-Sud, 91405 Orsay, France

(Received in France 22 February 1982)

Abstract—A new method for the introduction of an exocyclic double bond at C(4')-C(5') of ribose or adenosine uses the easy conversion of selenoxides to the corresponding alkenes by thermal elimination. Ribose, adenosine and their 2',3'-O-isopropylidene derivatives have been converted to their 5-phenylselenides or in the case of adenosine, o-nitrophenylselenides which were oxidised to the selenoxides. Thermal eliminations of the selenoxides to the corresponding unsaturated compounds were carried out at temperatures ca 60–80°, the rates depending on the solvent, the substituents at C(1) and C(3) and the configuration at the selenium chiral centre.

La grande réactivité des dérivés de l'adénosine insaturés en C(4')-C(5') en fait des intermédiaires importants pour la synthèse d'antibiotiques nucléosidiques.¹ La synthèse classique de ces nucléosides insaturés utilise, comme étape clef, l'élimination par une base forte d'un bon groupe partant en C(5').²

Cependant, la séquence utilisée pour cette synthèse implique le blocage des autres fonctions réactives (OH, NH₂) de la molécule, puis leur déblocage, ce qui se traduit par un nombre d'étapes élevé et un rendement global faible. Pour rendre l'accès à ces nucléosides insaturés plus aisé et en permettre une étude chimique plus complète, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse basée sur l'élimination thermique d'un groupement sélénioxy: cette réaction, qui a déjà été souvent employée pour introduire des doubles liaisons C=C, est particulièrement adaptée aux structures fragiles telles que les nucléosides ou les sucres en raison des conditions très douces dans lesquelles sont effectuées l'introduction du groupement phénylsélenyle, son oxydation en phénylsélenoxy- et l'élimination de ce dernier.³ De plus, la possibilité d'introduire directement en position 5' le groupement phénylsélenyle, sans nécessité de bloquer les OH en 2' et 3', diminue considérablement le nombre d'étapes de la synthèse.

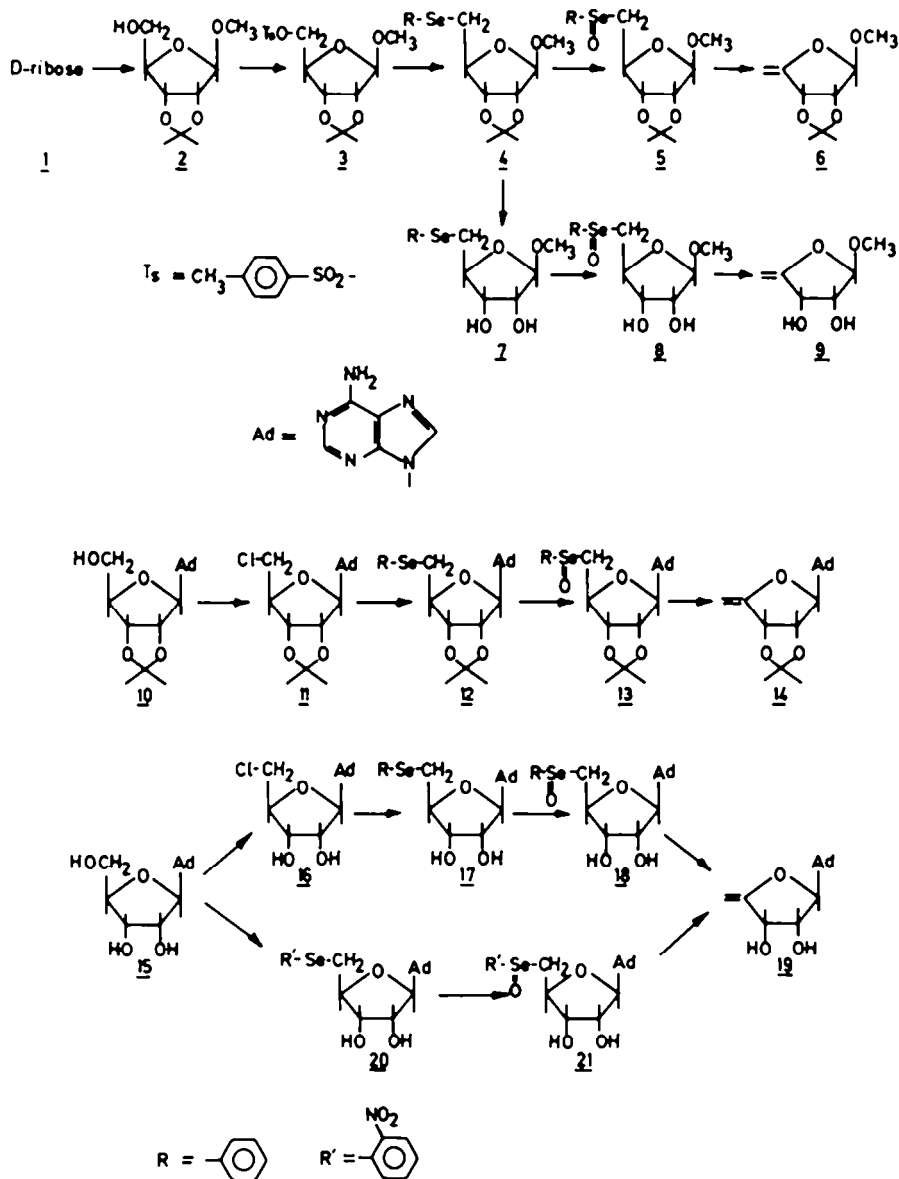
Dans cette publication, nous décrivons la mise au point de cette nouvelle méthode de synthèse dans le cas du ribose et de l'adénosine, et nous rapportons des résultats qui montrent l'influence de différents facteurs: solvant, température, substituants du ribose, sur les étapes qui la constituent. Au cours de ce travail, un phénylsélenoxyde dérivé de l'adénosine a pu être obtenu cristallisé et sa structure déterminée par diffraction des rayons X: il s'agit, à notre connaissance de la première structure moléculaire d'un sélénioxyde organique. Le principe de cette synthèse a déjà fait l'objet d'une communication

préliminaire⁴ tandis que tout récemment est paru un article relatant l'utilisation des dérivés 5'-o-nitrophénylséleniés pour la préparation de l'adénosine insaturée en C(4')-C(5').⁵

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse des phénylsélenoéthers dérivés du ribose et de l'adénosine

Afin d'examiner l'influence des substituants portés sur les carbones C(1), C(2) et C(3) du ribose, le groupement phénylsélenyle a été introduit sur les carbones C(5) du méthylriboside et C(5') et l'adénosine mais aussi des dérivés isopropylidène en 2', 3' de ces deux composés. Le méthyl-1-O-isopropylidène-2,3-β-D-ribofuranoside 2 est transformé en son tosylate 3 qui, par réaction avec l'anion PhSe⁻, engendré par réaction de (PhSe)₂ par le borohydrure de sodium dans l'éthanol, conduit au composé sélénié 4. Par déblocage en milieu acide du groupement isopropylidène de 4, on obtient le composé 7. Une séquence de réactions analogues réalisée sur la O-isopropylidène-2',3'-adénosine conduit, par l'intermédiaire du dérivé chloro-5' 11, au dérivé sélénié 12. Il n'est, toutefois, pas nécessaire de bloquer au préalable les groupes OH en 2' et 3' pour introduire le groupe PhSe en 5'; la chloration sélective de l'adénosine par le mélange SOCl₂/HMPT selon Kikuyama et Ichino,⁶ fournit la désoxy-5' chloro-5' adénosine 16, qui par réaction avec l'anion Ph-Se⁻ est aisément transformée en désoxy-5' phénylsélenyl-5' adénosine 17. Une méthode encore plus directe d'introduction du groupement arylsélenyle, supprimant l'étape de chloration, consiste à faire réagir l'adénosine avec l'orthonitrophénylsélenocyanate o-NO₂-C₆H₄SeCN en présence de tributylphosphine (Bu)₃P selon Grieco *et al.*⁷ le dérivé sélénié 20 est obtenu directement avec un rendement de 74%; une récente publication décrit la



Schema 1.

synthèse de **20** par le même procédé.¹ La structure des différents dérivés sélénés est confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

Oxydation des sélénioéthers

Plusieurs oxydants peuvent être employés pour réaliser l'oxydation des sélénioéthers en sélénoxydes:^{1b,c} l'eau oxygénée, l'ozone ou NaIO_4 . Ce dernier ne peut, bien sûr, pas être utilisé avec des dérivés de sucres ou de nucléosides dont les OH en 2 et 3 ne sont pas bloqués. L'oxydation du sélénioéther **4** par H_2O_2 dans le THF est complète en 30 mn. Le produit d'oxydation, qui n'a pu être amené à cristalliser, est un mélange de deux sélénoxydes diastéréoisomères **5a** et **5b** en quantités à peu près égales (Tableau 1), comme le montre l'examen comparatif des spectres de RMN de **4** et du mélange **5a** + **5b**. La transformation, par chauffage, du mélange **5a** + **5b** en produit d'élimination **6** est une preuve non

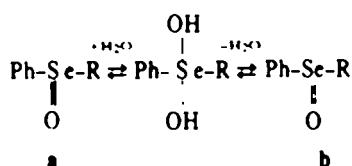
ambigüe de la structure de ces 2 produits (voir plus loin). Le dérivé séléné de la o-isopropylidène-2',3' adénosine **12** conduit à des résultats identiques: son oxydation, dans les mêmes conditions, fournit le mélange des deux sélénoxydes diastéréoisomères **13a** et **13b** dans les proportions de 60-40%, comme l'indique le spectre de RMN (Tableau 1). L'utilisation de O_3 comme oxydant des sélénioéthers conduit aux mêmes résultats (Tableau 1). Par contre, l'oxydation par O_3 ou H_2O_2 des dérivés sélénés **7** du ribose et **17** et **20** de l'adénosine a permis, dans certaines conditions d'obtenir un seul des sélénoxydes diastéréoisomères attendus. Lorsque l'oxydation de **17** est effectuée par H_2O_2 ou O_3 en solution relativement concentrée, on obtient par cristallisation lente du mélange réactionnel, un composé pur dont l'analyse est en accord avec la structure proposée et ne présente en RMN qu'une seule série de signaux: on observe en particulier un seul signal pour H' . La struc-

Tableau 1. Oxydation des sélénioethers en sélénoxydes

COMPOSE	OXYDANT	CONCENTRATION (10 ⁻² M)	SOLVANT	% a (1)	% b (1)	RENDIMENT EN PRODUIT CRISTALLISE
<u>4</u>	H ₂ O ₂	45	THF	52	48	
<u>12</u>	H ₂ O ₂	40	THF	60	40	
<u>7</u>	O ₃	4,6 48 51	EtOH EtOH dioxanne	46 78 68	54 22 32	45 % (<u>7 a</u>) 40 % (<u>7 a</u>)
<u>17</u>	O ₃	1,4 3,2	PrOH PrOH	55 90	45 2	91 % (<u>17a</u>)

(1) proportion relative des deux diastéréoisomères.

ture a pu, en outre, être déterminée par diffraction des rayons X (voir plus loin): il s'agit du diastéréoisomère **18a**. De même, par oxydation de **20** ou **7** dans les mêmes conditions, on obtient après cristallisation un seul diastéréoisomère **21a** ou **7a**: la configuration absolue de ces composés au niveau du sélénium n'a pas pu être précisée. L'obtention, lors de l'oxydation des composés **7**, **17** et **20** d'un diastéréoisomère unique, pourrait être due, soit à une induction asymétrique rendant l'oxydation stéréospécifique, soit à une insolubilité plus grande de l'un des deux diastéréoisomères formés. Pour trancher entre ces deux possibilités, les expériences suivantes ont été réalisées, (a) l'oxydation des sélénioethers **7** et **17** a été effectuée en utilisant des solutions de ces produits plus diluées, afin d'éviter la cristallisation directe d'un des produits d'oxydation. L'analyse par RMN de ces mélanges réactionnels bruts montre la présence en quantités à peu près égales, des deux sélénoxydes diastéréoisomères **8a** - **8b** (et **18a** - **18b**) (Tableau 1); (b) l'épimérisation des sélénoxydes est une réaction connue: elle est catalysée par des traces d'eau et encore plus efficacement par les acides qui permettent la formation intermédiaire d'un hydrate (**8**) suivant l'équation:



Lorsqu'une solution du sélénioxyde **18a** est chauffée à 60° dans le DMSO-d₆, en présence d'eau lourde, on observe par RMN la transformation de **18a** en **18b** jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint (Tableau 2).

Lorsque l'oxydant est l'ozone, l'épimérisation ne peut pas être catalysée par l'eau qui est pratiquement absente du milieu réactionnel: il semble que l'oxydant lui-même soit capable de promouvoir cette épimérisation. Ainsi, le sélénioxyde pur **8a**, remis dans les mêmes conditions expérimentales ayant permis sa préparation (O₃, dioxanne, température ordinaire), s'épimérise rapidement en composé **8b**.

En résumé, la réaction d'oxydation des divers sélénioethers étudiés n'est pas stéréospécifique, l'obtention pour les composés **7**, **17** et **20** de l'un des deux diastéréoisomères purs est certainement due à sa faible

solubilité dans le solvant de réaction. La stabilité assez remarquable observée pour les sélénioxydes dérivés de l'adénosine et du ribose provient, d'une part, de ce que le groupement sélénioxy- est lié à un carbone primaire et, d'autre part, de la présence d'un atome d'oxygène en β de ce groupement, deux caractéristiques structurales qui sont connues pour stabiliser les sélénioxydes et rendre plus difficile leur transformation en dérivés éthyléniques.⁹

Structure cristalline de la désoxy-5' phénylsélénioxy-5' adénosine **18a**

Cette structure ayant été décrite en détail par ailleurs,¹⁰ nous nous bornerons à mentionner ses caractéristiques les plus intéressantes. La structure (Fig. 1) a été résolue par la méthode de l'atome lourd dans le groupe spatial P4₁2₁2 avec a = 9.815 (4) et c = 39.094 (9) Å. Le facteur d'accord final R est de 8.6% avec le sélénium seul anisotrope. La conformation globale de la molécule est repliée; la conformation relative autour de la liaison glycosidique est *syn* (χ = -64°C).¹¹ Les distances autour de l'atome de sélénium sont les suivantes:

Se-O: 1.69(2), Se-Csp³: 1.93(3) et Se-Csp²: 1.88(5) Å

On remarque aussi une faible distance (3.01 Å) entre l'oxygène du groupement sélénioxy et l'hydrogène H4'.

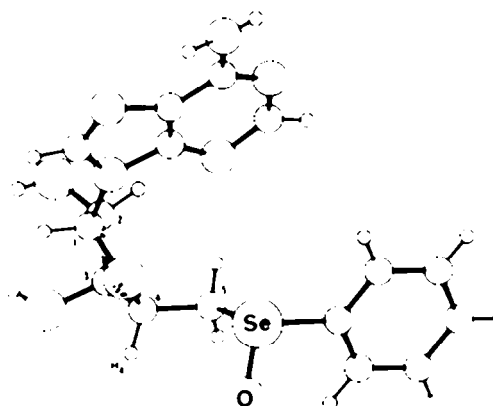


Fig. 1. Structure cristalline du désoxy-5' phénylsélénioxy-5' adénosine **18a**.

Tableau 2. Thermolyse des sélén oxydes

EXPERIENCE n°	COMPOSE	SOLVANT	TEMPERATURE (en °)	T 1/2 (en mn)
1	<u>8</u> (a et b) ^a (1)	DMSO	80	158
2	<u>5</u> (a et b)	DMSO	60	43
3		CDCl ₃	60	300
4	<u>13</u> (a et b)	DMSO	60	31
5		CDCl ₃	60	71
6		CD ₃ OD	60	> 500 (2)
7	<u>18a</u>	DMSO	80	425
8		DMSO + D ₂ O	80	86
9		DMSO + D ₂ O	60	> 500 (3)
10	<u>21a</u>	DMSO	80	56
11		DMSO + D ₂ O	80	71 (4)

^a en présence de diméthylpropylamine

- (1) le temps de demi-réaction de transformation de 18a en 9 n'a pu être déterminé avec une précision suffisante
 (2) pas de transformation
 (3) épimérisation de 18a en 18b T 1/2 : 156 mn
 (4) pas d'apparition de 21b.

Réactions d'élimination thermique des sélén oxydes dérivés du ribose et de l'adénosine

Les sélén oxydes possédant un H en β du sélénium subissent une réaction d'élimination rapide, pour conduire aux dérivés insaturés correspondants. Les vitesses de ces réactions sont, en général, élevées, même à température ordinaire, ce qui rend difficile,¹² voire impossible l'isolement des sélén oxydes. Les différents sélén oxydes préparés à partir du ribose ou de l'adénosine ont tous donné la réaction d'élimination attendue et ont conduit aux dérivés éthyléniques correspondants: 6, 9, 14 et 19. De ceux-ci, seul le composé 9 n'a pas été, à notre connaissance, décrit. Son instabilité n'a pas permis une caractérisation complète; toutefois son spectre de RMN est en accord avec la structure proposée. Afin de définir les conditions expérimentales optimales pour réaliser ces éliminations, nous avons mesuré par RMN les vitesses relatives de décomposition de ces sélén oxydes dans des solvants différents: CDCl₃ (seulement pour les dérivés isopropylidéniques), DMSO-*d*₆ et CD₃OD. Les temps de demi-réaction pour l'élimination des sélén oxydes sont rassemblés dans le Tableau 2.

Ces résultats permettent de faire les constatations suivantes:

(1) Les éliminations, dans le méthanol (exp. 6), se font avec des vitesses pratiquement nulles, ce qui a été observé précédemment et expliqué par l'existence de liaisons hydrogènes entre le groupement sélén oxy et le solvant.¹¹ Les éliminations sont plus rapides dans le DMSO que dans le chloroforme (exp. 2 et 3 ou 4 et 5).

(2) La vitesse d'élimination dépend de la nature des substituants en 2', 3' du ribose: (exp. 1 et 2 ou 4 et 7, Tableau 2), le blocage des OH en 2', 3' par le groupement isopropylidène se traduit par une nette augmentation de vitesse. Cette différence de vitesse peut être expliquée par les géométries différentes qu'adoptent les composés bloqués et non bloqués en 2', 3': le cycle est plus plat

dans les premiers composés que dans les seconds et il est de ce fait plus tendu.¹⁴ La transformation des nucléosides bloqués en nucléosides insaturés s'accompagne donc d'une augmentation de tension de cycle moins importante que pour les nucléosides non bloqués. L'énergie d'activation doit donc être moins grande pour la première transformation que pour la seconde.

(3) La configuration absolue des sélén oxydes au niveau de l'atome de sélénium influe sur la vitesse d'élimination. Ainsi, le composé 18a se transforme très lentement à 80° en produit insaturé 19 (à températures plus élevées, d'autres produits de décomposition apparaissent). Par contre, en présence de traces d'eau, cette réaction devient plus rapide: la RMN montre que le diastéréoisomère 18a s'épimérise d'abord en 18b qui évolue rapidement en produit insaturé 19. Ce résultat est surprenant et difficile à expliquer. En effet, dans la structure moléculaire de 18a telle qu'elle a été déterminée par diffraction des rayons X, l'oxygène du groupement sélén oxy est très proche de l'hydrogène en C(4'), ce qui est considéré comme la condition nécessaire pour que l'élimination ait lieu.^{10,12,15}

(4) Comme il a été rapporté dans la littérature,^{15b} les o-nitrophénylsélén oxydes conduisent à une réaction d'élimination plus rapide que les dérivés phénylsélén oxydes correspondants (exp. 7 et 8, Tableau 2).

(5) L'addition d'une base destinée à piéger l'acide sélénique PhSeOH formé¹¹ n'a été nécessaire que dans un seul cas: le composé 8. Il semble que pour les dérivés de l'adénosine, la partie purique de la molécule soit suffisamment basique pour piéger elle-même PhSeOH et ainsi empêcher la réduction du sélén oxyde non encore transformé.

En résumé, les conditions les plus appropriées pour transformer l'adénosine 15 en son dérivé insaturé en C(4')-C(5') sont les suivantes: (a) substitution directe du groupement OH en C(5') par le groupement

o-nitrophénylsélényle; (b) oxydation du sélénosénoxide 20 obtenu en sélénosénoxide 21 par l'ozone dans le DMSO ou l'éthanol; (c) thermolyse du sélénosénoxide 21 à 80° dans le DMSO.

Les réactions b et c peuvent être réalisées à la suite sans qu'il soit nécessaire d'isoler le sélénosénoxide. Le rendement global de la transformation de l'adénosine 15 en composé 19 est de 51%, ce qui, ajouté à la simplicité de la réalisation expérimentale de cette transformation, en fait une méthode de choix pour la préparation des nucléosides insaturés en position C(4')-C(5'). Les résultats publiés récemment par Takaku *et al.*³ concordent avec les nôtres quant à l'utilité de cette méthode.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN des composés ont été mesurés à 90 MHz sur un appareil Brücker WP90 et à 250 MHz sur un appareil CAMECA 250. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane. Les chromatographies ont été effectuées soit sur plaque préparative de gel de silice Merck (60 F 254) soit sur colonne de gel de silice Merck n°60 (70-250 Mesh) ou n°40 (70-230 Mesh). Le diphenyldiséléniure est commercialisé chez Aldrich, NaBH₄ chez Merck et (Bu)₃P chez Aldrich. Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les phases organiques d'extraction sont séchées sur papier Whatman n°1 P.S. Les mesures cinétiques ont été faites par RMN, les courbes

$$\log \frac{[\text{sélénosénoxide}]_t}{[\text{sélénosénoxide}]_{t=0}} = f(\text{temps})$$

sont dans tous les cas des droites à partir desquelles ont été obtenues les valeurs T_{1/2} (Tableau 2). Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil RIBERMAG-10-10 par désorption-ionisation chimique utilisant l'ammoniac. Pour les dérivés sélénés, le pic moléculaire indiqué correspond à l'isotope ⁷⁸Se qui est naturellement le plus abondant.

Méthyl-1 O-isopropylidène-2,3 β-D-ribofuranoside 2

Le composé 2 a été préparé selon Leonard *et al.*¹⁶ [α]_D²⁰ = -78.5° (c = 2, CHCl₃) (litt. [α]_D²⁰ = -82.2°) RMN: spectre RMN identique à celui décrit dans la Réf. 16.

Méthyl-1 O-isopropylidène-2,3 désoxy-5 phénylsélényl-5 β-D-ribofuranoside 4

A 4.1 g (12 mM) de (C₆H₅)₂Se₂ dissous dans 50 ml d'éthanol absolu, sous azote et sous forte agitation, on ajoute peu à peu 1.3 g (35 mM) de NaBH₄ solide, puis 4 g (11 mM) de 3 préparé selon Reist¹⁷ en solution dans 5 ml d'éthanol absolu. Après 3 h 30 de reflux, la solution est évaporée de moitié, additionnée de 50 ml d'eau et les produits organiques extraits 3 fois par 30 ml de CHCl₃. Les extraits chloroformiques sont lavés à l'eau, séchés et évaporés. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂). On obtient après cristallisation dans un mélange eau-méthanol 3.4 g (Rdt: 87%) de composé 4. F = 51-52°C, [α]_D²⁰ = 69° (c = 2, CHCl₃), C₁₅H₂₀O₅Se: calc.: C, 52.51; H, 5.81; trouvé C, 52.75; H, 5.81% [λ]_D²⁰ = 243 nm (ε = 3500). RMN ¹H (CDCl₃, 90 MHz): δ: 7.5-7.25 (m-m, 2H-3H, Ar), 4.99 (s, 1H, H1), 4.64 (d, 1H, H2), 4.74 (d, 1H, H3), 4.31 (dd, 1H, H4) 3.08 (dd, 1H, H5'), 2.98 (dd, 1H, H5''). J(2, 3): 6; J(5', 5'') 12.6; J(4, 5') 6.4. SM: m/e = 360(M + NH₄⁺), 344(M + H⁺), 313(M - OCH₃).

Méthyl-1 O-isopropylidène-2,3 désoxy-5 phénylsélénosénoxide-5 β-D-ribofuranoside 5

A 215 mg (0.6 mM) de 4, dissous dans 1.5 ml de THF, on ajoute 0.62 ml (10 eq.) de H₂O₂ à 35%. La réaction d'oxydation, qui peut être suivie par ccm (CHCl₃-méthanol 9:1), est totale en 30 mn. Après addition de 15 ml d'eau, le produit est extrait 3 fois par 20 ml de CHCl₃, la phase organique est lavée, séchée et évaporée sous pression réduite à température ambiante pour éviter la décomposition de 5. Le spectre RMN du produit brut montre qu'il s'agit d'un mélange de 5a-48% de 5a + 5b. RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) de 5a + 5b: δ: 7.78-7.63 (m-m, 2H, 3H, Ar), 7.77-7.63 (m-m, 2H, 3H, Ar), 5.01-4.98 (s-s, 1H-1H, H1a-H1b), 4.65 (m,

2H, H4a-H4b), 4.6 (m, 2H, H3a-H3b), 4.58 (m, 2H, H2a-H2b), 3.45-3.4 (s-s, OCH₃a-OCH₃b), 3.36 (m, 4H, H5'a-H5'b), 2.9 (m, 4H, H5'a-H5'b), 1.47-1.29 (s-s, 3H-3H, ip.a), 1.4-1.26 (s-s, 3H-3H, ip.b).

Méthyl-1 désoxy-5 O-isopropylidène-2,3 β-D-érythro-pent-4-énofuranoside 6

Une solution contenant 0.11 g (0.3 mM) de 5 et 0.1 ml de 1,5 diazabicyclo[4.3.0]nonène-5 dans 2 ml de toluène, est chauffée 10 mn à 80°. On ajoute au mélange réactionnel refroidi 2 à 3 g de gel de silice 40. Après évaporation du solvant, sous pression réduite, le produit est chromatographié sur colonne (éluant: hexane, hexane-CHCl₃ 1:1, puis CHCl₃). On obtient 59 mg (Rdt: 100%) du composé 6. Le spectre RMN est identique à celui décrit par Hough.²

Méthyl-1 désoxy-5 phénylsélényl-5 β-D-ribofuranoside 7

Dans 15 ml du mélange MeOH:H₂O:HCl: 1N(10:1:4), on dissout 1 g (2.0 mM) de composé 4. La solution est portée à reflux 1 h 30, puis évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur plaque préparative (éluant: acétate d'éthyle): on récupère 0.49 g (Rdt: 55%) de composé 7 qui cristallise dans un mélange eau-méthanol. F = 51.5-52.5°, [α]_D²⁰ = -70.7° (c = 2, CHCl₃), C₁₂H₁₆O₅Se: calc.: C, 47.55 H, 5.28; trouvé C, 47.61; H, 5.33%. RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): δ: 7.43-7.23 (m-m, 2H-3H, Ar), 5.08-4.98 (s-s, 1H-1H, OH-OH), 4.64 (s, 1H, H1), 3.78 (d, 1H, H2), 3.92 (dd, 1H, H3), 3.98 (m, 1H, H4), 3.24 (dd, 1H, H5'), 3.02 (dd, 1H, H5''), 3.3 (s, 3H, OCH₃). J(2, 3): 4.5; J(3, 4): 6.5; J(4, 5'): 7; J(4, 5''): 11.

Méthyl-1 désoxy-5 phénylsélénosénoxide-5 β-D-ribofuranoside 8

(a) Oxydation de 7 par O₂ en solution concentrée. 77 mg (0.25 mM) dissous dans 0.5 ml de dioxanne anhydre, sont oxydés par O₂ pendant 30 min. Au cours de la réaction le composé 8a cristallise. 32 mg (Rdt: 40%) du composé 8a sont obtenus par filtration. F = 127-129°, [α]_D²⁰ = 42.2° (c = 2.5, MeOH), C₁₂H₁₆O₅Se: calc.: C, 45.17; H, 5.01; trouvé C, 42.23; H, 4.95%. RMN ¹H de 8a (DMSO, 250 MHz): δ: 7.76-7.5 (m-m, 2H-3H, Ar), 5.23-5.13 (d-d, 1H-1H, OH-OH) 4.69 (s, 1H, H1), 4.19 (m, 1H, H4), 3.89 (dd, 1H, H3), 3.79 (d, 1H, H2), 3.13 (dd, 1H, H5'), 2.81 (dd, 1H, H5''), 3.35 (s, 3H, OCH₃). J(2, 3): 5; J(3, 4): 6.5; J(4, 5'): 9; J(4, 5''): 11. Après séparation du solvant, les eaux-mères sont analysées par RMN par intégration des signaux H1, elles contiennent 46% de 8a et 54% de 8b. RMN ¹H (DMSO, 250 MHz) de 8b: δ: 4.63 (s, 1H, H1), 3.17 (s, 3H, OCH₃); les signaux des protons H2, H3, H4, H5' et H5'' de 8b et de 8a coïncident. SM: m/e = 321(M + H⁺), 304(M + 2H⁺ - H₂O), 273(M - OCH₃ - H₂O).

(b) Oxydation de 7 en solution diluée. 7 mg de composé sont oxydés par O₂ sec dans 0.5 ml d'éthanol anhydre. Après oxydation totale, le solvant est évaporé à sec, sous vide élevé, à température ambiante. Le spectre de RMN du résidu est mesuré dans le DMSO-d₆ (Tableau 1).

Epimérisation de 8a

Dans une solution contenant 6 mg de composé 8a dans 0.5 ml de dioxanne, on fait barboter O₂ sec, pendant 30 min, puis on évapore le solvant. Le résidu obtenu est dissous dans le DMSO-d₆, la proportion est de 46% de 8a et 54% de 8b.

Méthyl-1 désoxy-5 β-D-érythro-pent-4-énofuranoside 9

Une solution, contenant 0.185 g (0.5 mM) du composé 7 dans 3 ml de dioxanne sec est saturée par O₂ pendant 30 mn, puis on ajoute 0.2 ml de diaza-1,5 bicyclo-[4.3.0]nonène-5. On chauffe pendant 20 mn à 80°. On chromatographie sur gel de silice 40 (éluant: CH₂Cl₂, AcEt puis CHCl₃-MeOH 15:1), le produit 9 n'a pu être isolé dans ces conditions. Cependant, l'étude de la décomposition thermique de 8a + 8b en RMN permet d'attribuer les signaux correspondants au produit insaturé 9. RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): δ: 4.87 (s, 1H, H1), 4.01 (m, 1H, H2), 4.4 (d, 1H, H3), 4.24 (s, 1H, H5'), 4.02 (s, 1H, H5''), 3.32 (s, 3H, OCH₃).

O-Isopropylidène-2',3' désoxy-5' phénylsélényl-5' adénosine 12

A 0.274 g (0.88 mM) de (C₆H₅)₂Se₂ dissous dans 5 ml d'éthanol

absolu, sous azote et sous forte agitation, sont ajoutés peu à peu 0.123 g (3.3 mM) de NaBH_4 solide, puis 0.27 g (0.8 mM) du composé 11 préparé selon Gibbs¹⁸ dissout dans 4 ml de méthanol sec. La solution est portée à reflux 3 h, concentrée de moitié, neutralisée par HCl 1N et additionnée de 25 ml d'eau. Après extraction 3 fois avec 30 ml de CHCl_3 , la phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée. La chromatographie sur gel de silice (élutants: CHCl_3 , puis CHCl_3 ; MeOH 9.8:0.2) donne 240 mg (Rdt: 66%) du composé 12 non cristallisé $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 260$ nm (ϵ : 15200), RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): δ : 8.32(s, 1H, H2), 8.16(s, 1H, H8), 7.26–7.23(m-m, 2H–3H, Ar), 6.18(d, 1H, H1'), 5.54(dd, 1H, H2'), 5.04(dd, 1H, H3'), 4.26(m, 1H, H4'), 3.26(dd, 1H, H5'), 3.16(dd, 1H, H5'), 1.5–1.32(s-s, 2H–3H, ip.). J(1', 2')2; J(2', 3')6; J(3', 4')2.5; J(4', 5') 6.9; J(4', 5') 5.1; J(5', 5'') 7.

O-Isopropylidène-2,3'-désoxy-5' phénylsénoxy-5' adénosine 13
0.357 g (0.54 mM) du composé 12, dissous dans 2 ml de THF, sont oxydés par 0.38 ml de H_2O_2 à 35% pendant 30 min. Après addition de 10 ml d'eau, on extrait 3 fois avec 15 ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée sous pression réduite à température ambiante. Le spectre de RMN du produit brut montre qu'il s'agit d'un mélange 60–40% des composés 13a – 13b. RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): δ : 8.34(s, 1H, H2a), 8.29 (s, 1H, H2b), 8.17(s, 1H, H8a), 8.12(s, 1H, H8b), 7.49(m, 10H, Ar(a – b)), 6.26(dd, 1H, H3'a), 5.22(dd, 1H, H3'b), 4.63(m, 1H, H4'a), 4.41(m, 1H, H4'b), 3.19(m, 3H, H5'a – b) et H5'b, 3.02(dd 1H, H5'a 1.51–1.26(s-s, 3H–3H, ip. a ou b), 1.47–1.29 (s-s, 3H–3H, ip. a ou b). J(1'a, 2'a)2; J(1'b, 2'b)2.5; J(2'a, 3'a)6; J(2'b, 3'b)6.5; J(3', 4') (a ou b)2.5; J(5'b, 4'b)7.5; J(5'a, 5'a)12.

Méthyl-1 désoxy-5 O-isopropylidène-2,3 β -D-érythro-pent-4-énofuranoside 14

Une solution contenant 0.11 g (0.3 mM) de 13 et 0.1 ml (3éq.) de diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 dans 2 ml de toluène anhydre, est chauffée 10 mn à 80°. On ajoute au milieu réactionnel refroidi 2 à 3 g de gel de silice 40. Après évaporation du solvant, sous pression réduite, le produit est chromatographié sur colonne (élutants: hexane, hexane– CHCl_3 , 1:1, puis CHCl_3). On obtient 59 mg (Rdt: 100%) du composé 14. Le spectre de RMN est identique à celui décrit par Otter.^{2c}

Désoxy-5' phénylsénoxy-5' adénosine 17

A 1.215 g (3.8 mM) de ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}$), dissous dans 15 ml d'éthanol absolu, on ajoute peu à peu, sous azote et sous forte agitation, 0.542 g (14.6 mM) de NaBH_4 solide, puis 1.02 g (3.5 mM) de 16 préparé selon la méthode de Kikuyama et Ichino,⁶ dissout dans 10 ml de méthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 5 h, puis évaporé à sec. Le résidu dissous dans 10 ml d'un mélange $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, est chromatographié sur une colonne de 80 ml d'Amberlite AG1 X2(OH⁻). Après élution des sels minéraux par l'eau (100 ml), le produit est élué par 3400 ml du mélange $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_4\text{OH}$ 1N 1:1:1. Le composé 17 est cristallisé dans un mélange éthanol-eau, on obtient 0.872 g (Rdt: 60%) de 17. $F = 134^\circ$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 259$ nm ($\epsilon = 18400$), $[\alpha]_D^{25} = 28.5^\circ$ ($c = 1$, MeOH), RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): δ : 8.3(s, 1H, H2), 8.1(s, 1H, H8), 7.43–7.19(m-m, 2H–3H, Ar), 5.86(d, 1H, H1'), 4.79 (dd, 1H, H2'), 4.86(dd, 1H, H3'), 4.04(m, 1H, H4'), 3.33(dd, 1H, H5'), 3.44(dd, 1H, H5'). J(1', 2')5.6; J(2', 3')4.9; J(3', 4')3; J(4', 5')10.6; J(4', 5'')3.4; J(5', 5'')11.3. Anal. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{Se}$: calc.: C = 47.29, H = 4.18, N = 17.24 Tr. C = 46.83, H = 4.14, N = 17.09. SM: $m/e = 408(\text{M} + \text{H}^+)$, 136(adénine + H^+).

Désoxy-5' phénylsénoxy-5' adénosine 18: Méthode A

(1) Oxydation de 17 par H_2O_2 : Une solution, contenant 608 mg (1.95 mM) de ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}$), dissous dans 3.5 ml de THF et 99 mg (4.30 mM) de Na écrasé, est chauffée à reflux pendant 4 h. On ajoute 1 ml de HMPT à la solution refroidie, puis 0.997 g (3.5 mM) de 16 dissous dans 15 ml HMPT. On laisse 18 h à température ambiante et sous agitation. Après addition de 15 ml d'éthanol à 95°, la solution est refroidie à 0° et on ajoute 1 ml de H_2O_2 à 35%. Les cristaux sont récupérés après 3 jours à 0°. On obtient par filtration 600 mg de produit 18a brut. Les eaux-mères sont chromatographiées sur colonne Amberlite AG1 X2 (OH⁻) (100 ml), les sels minéraux et HMPT sont élués par 100 ml d'eau.

On élue par un mélange $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_4\text{OH}$ 1N 1:1:1 le produit 18a qui est cristallisé dans un mélange éthanol-eau. On obtient au total 800 mg (Rdt: 54%) de 18a $[\alpha]_D^{25} = 50^\circ$ ($c = 0.4$, DMSO), $F = 169\text{--}171^\circ$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 257$ nm ($\epsilon = 17600$), Anal. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{Se}$: calc. C, 45.49; H, 4.02; N, 16.58; trouvé C, 45.05; H, 4.02; N, 15.88%. RMN ^1H (DMSO- D_2O , 250 MHz): δ : 8.3(s, 1H, H2), 8.1(s, 1H, H8), 5.96(d, 1H, H1'), 4.87(dd, 1H, H2'), 4.4(m, 1H, H4'), 4.21(dd, 1H, H3'), 3.68(dd, 1H, H5'), 3.05(dd, 1H, H5'), J(1', 2')5.6; J(2', 3')4.9; J(3', 4')3; J(4', 5')10.6; J(4', 5'')3.4. SM: $m/e = 408(\text{M} + \text{H}^+)$, 250($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SeOH}$), 135(adénine).

(2) Oxydation de 17 par O_3 . (a) En solution concentrée. Méthode B. 100 mg (0.25 mM) du composé 17 dissous dans 7 ml d'éthanol absolu sont oxydés par O_3 sec pendant 30 min. La solution est partiellement évaporée et laissée 2 jours à 0°. Les cristaux formés sont essorés; on recueille 96 mg (Rdt: 91%) de cristaux de 18a. Les eaux-mères de cristallisation sont évaporées à sec, sous vide poussé, à température ambiante et la proportion des 2 diastéréoisomères 18a + 18b est déterminée, par RMN, sur le résidu obtenu (Tableau 1).

(b) En solution diluée. 6 mg (0.014 mM) du composé 17, dissous dans 1 ml d'éthanol anhydre, sont oxydés par O_3 sec pendant 30 mn. La solution est évaporée à sec, sous vide élevé, à température ambiante. La proportion des 2 diastéréoisomères est déterminée par RMN sur le résidu ainsi obtenu (Tableau 1). RMN ^1H (DMSO, 250 MHz) de 18b: δ : 8.29(s, 1H, H2), 5.38(s, 1H, H1'), 3.96(m, 1H, H4'), 3.46(dd, 1H, H5'), 3.44(m, 1H, H5'). les signaux des protons de H_a , aryle, H2' et H3' coïncident avec ceux de 18a.

9-(Désoxy-5 β -D-érythro-pent-4-énofuranosyl)adénine 19

A 45 mg (0.1 mM) de 13 dissou dans 5 ml de DMSO, on ajoute 0.3 ml H_2O et 3 éq. de triéthylamine, la solution est chauffée 1 h à 100°. On chromatographie sur 30 ml d'Amberlite AG1 2X (OH⁻), après avoir entraîné le DMSO avec 100 ml d'eau, on élue avec un mélange $\text{MeOH}:\text{eau}$ 1:1 (150 ml) le produit 19 qui est cristallisé dans le méthanol: on récupère 23 mg (Rdt: 87%) du composé 19. $F = 180\text{--}188^\circ$ (litt.¹⁸ 180–185°).^{2c} RMN: le spectre de RMN est identique à celui décrit dans la référence.^{2c}

Désoxy-5'-o-nitrophénylsénoxy-5' adénosine 20

560 mg d'adénosine 1 soigneusement séchée, sont dissous dans 12 ml de DMF anhydre. A cette solution, on ajoute 1.24 g (5.4 mM) d'o-nitrophénylsénoxy-5' adénosine préparé selon Bauer,¹⁹ puis goutte à goutte 1.3 ml de (Bu)₃P et on laisse le mélange 1 h 30 à 40°. Après addition d'eau (3–4 ml), on chromatographie sur gel de silice désactivé par 15% d'eau. Le composé 20 est élué avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 7:3. Après cristallisation dans le méthanol on récupère 700 mg (Rdt: 74%) de composé 20. $F = 205.5\text{--}206.5^\circ$ (litt.¹⁹ 127–129°), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 257$ nm ($\epsilon = 46000$); $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_5\text{Se}$ calc C, 42.71; H, 3.59; trouvé C, 42.50; H, 3.53%; RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): δ : 8.33 (s, 1H, H8), 8.27–7.75 (dd, 1H–1H, Ar), 7.57–7.62 (t-t, 1H–1H, Ar), 5.9 (s, 1H, H1'), 5.46–5.38(dd, 1H–1H, OH–OH), 4.84(dd, 1H, H2'), 4.26(dd, 1H, H3'), 4.12(m, 1H, H4'), 3.44(dd, 1H, H5'), 3.14(dd, 1H, H5'). J(1', 2')5.5; J(2', 3')5; J(3', 4')4.5; J(4', 5')5.5; J(4', 5'')4; J(5', 5'')9. SM: $m/e = 453(\text{M} + \text{H}^+)$, 136(adénine + $\text{H}^+)$.

Désoxy-5' o-nitrophénylsénoxy-5' adénosine 21

89 mg (0.19 mM) du composé 20 dissous dans 12.5 ml d'éthanol, sont oxydés par O_3 . Après 30 mn de réaction, le solvant est évaporé de moitié et la solution maintenue à 0° pendant 3 jours. Il apparaît des cristaux qui sont essorés, on obtient ainsi 90 mg (Rdt: 98%) de cristaux de 21a. $F = 167\text{--}161^\circ$ (litt.¹⁹ 154–156°), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 262$ nm ($\epsilon = 21000$); $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_5\text{Se}$ calc C, 41.05; H, 3.42; trouvé C, 41.23; H, 3.65%; RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): δ : 8.04(s, 1H, H2), 7.94(s, 1H, H2), 8.02–7.86(d-d, 1H–1H, Ar), 7.81–7.46(t-t, 1H–1H, Ar), 5.62(s, 1H, H1'), 4.94(m, 1H, H4'), 4.4(s, 1H, H3'), 4.1(s, 1H, H2'), 3.5(m, 2H, H5', H5'). J(1', 2')6. SM: $m/e = 422(\text{M} - \text{NO}_2)$, 250($\text{M} - \text{NO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{SeOH}$), 136(adénine + $\text{H}^+)$.

Préparation du composé 19 à partir de 20

0.113 g (0.25 mM) du composé 20 dissous dans 3 ml de DMSO, sont oxydés par O_3 pendant 30 min, puis après addition de 3 éq. de triéthylamine, la solution est chauffée à 100° pendant 1 h. La

méthode de chromatographie est identique à celle utilisée pour la purification de 19. Après cristallisation dans un mélange eau-méthanol, on obtient 58 mg (69%) du composé 19.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. R. McCarthy, Jr., R. K. Robins et H. J. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4993 (1968); ²J. D. Jenkins, J. P. H. Verheyden et J. G. Moffat, *Ibid.* **93**, 4323 (1971); ³F. J. Prisbe, J. Smejkal, J. P. H. Verheyden et J. G. Moffat, *J. Org. Chem.* **41**, 1836 (1976).
- ²J. R. McCarthy et R. K. Robins, *Chem. Comm.* 536 (1967); ³*Idem*, *J. Heterocyclic Chem.* **4**, 413 (1967); ⁴L. Hough, R. Khan et B. A. Otter, *Advances Chem. Ser.* No. 121 (1968); ⁵S. D. Dimitrijevitich, J. P. H. Verheyden et J. G. Moffat, *J. Org. Chem.* **44**, 400 (1979).
- ¹Revue: (a) *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology* (Edité par D. L. Klayman et W. H. H. Gunther). Wiley-Interscience, New York (1973); (b) D. L. J. Clive, *Tetrahedron* **34**, 1049 (1978); (c) H. J. Reich, *Oxidation in Organic Chemistry*, Part C (Edité par W. Trahanovsky), p. 1. Academic Press, New York (1978).
- ⁶N. Zylber, J. Zylber et A. Gaudemer, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1084 (1978).
- ⁷H. Takaku, T. Nomoto et K. Kimura, *Chem. Lett.* 1221 (1981).
- ⁸K. Kikugawa et M. Ichino, *Tetrahedron Lett.* 87 (1971).
- ⁹P. A. Grieco, S. Gilman et M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **41**, 1485 (1976).
- ¹⁰M. Oki et Iwamura, *Tetrahedron Lett.* 2917 (1966).
- ¹¹K. B. Sharpless, M. W. Young et R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 154 (1972); ¹²*Idem* **95**, 2697 (1973); ¹³*Idem*, *Tetrahedron Lett.* 1979 (1973).
- ¹⁴*Fifth European Crystallographic Meeting*, 1979, Collected Abstracts, pp. 40-41. Les principaux résultats numériques sont déposés au Cambridge Crystallographic Data Centre.
- ¹⁵D. D. Davies, *Prog. NMR Spectrosc.* **2**, 135 (1978).
- ¹⁶D. N. Jones, D. Mundy et R. D. Whitehouse, *Chem. Comm.* 86 (1970).
- ¹⁷H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow et D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **43**, 1705 (1978).
- ¹⁸C. Altona et A. P. M. van der Veeck, *Tetrahedron* **24**, 4377 (1968).
- ¹⁹J. L. Huguet, *Adv. Chem. Ser.* No. 345 (1967); ²⁰K. B. Sharpless et M. W. Young, *J. Org. Chem.* **40**, 947 (1975); ²¹H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **12**, 22 (1979).
- ²²N. J. Leonard et K. L. Carraway, *J. Heterocyclic Chem.* **1**, 485 (1966).
- ²³E. J. Reist, R. P. Spencer, M. F. Wain, J. G. Junga, L. Goodman et B. R. Baker, *J. Org. Chem.* **26**, 2821 (1961).
- ²⁴D. E. Gibbs et J. G. Verkade, *Synth. Comm.* **6**, 563 (1976).
- ²⁵H. Bauer, *Chem. Ber.* **46**, 92 (1913).