

SYNTHÈSE DE NUCLÉOSIDES PYRIMIDIQUES NON PROTÉGÉS EN O-2' À PARTIR DE SULFITES CYCLIQUES EN C-1-C-2*

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ALAIN GUILLER ET HENRI PACHECO

Institut National des Sciences Appliquées, Service de Chimie Biologique, Bât. 406, 20, av. A. Einstein, F-69621 Villeurbanne (France)

(Reçu le 14 mai 1986; accepté sous forme révisée le 10 août 1987)

ABSTRACT

Treatment of 3,5,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucofuranose 1,2-sulfite with an excess of bis(trimethylsilyl) uracil, in fusion processes without any catalyst, afforded an excellent yield of 1-(3,5,6-tri-*O*-benzoyl-2-*O*-trimethylsilyl- β -D-glucofuranosyl)uracil, which was readily hydrolyzed in slightly acid conditions to give in almost quantitative yield 1-(3,5,6-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucofuranosyl)uracil. This new synthetic method for nucleosides unprotected at O-2' was also tested in other sugar series. In some cases, only the 1',2'-*trans*-nucleosides were obtained, but in others, small yields (3-10%) of 1',2'-*cis*-nucleosides were detected. The α -to- β ratio seems to be dependent on the reaction temperature. 2,4-Dimethoxypyrimidine also reacted with sugar 1,2-sulfites and 4-*O*-methyl-1-(3,5,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-2-pyrimidinone was prepared in 85% yield from 3,5,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose 1,2-sulfite.

SOMMAIRE

La condensation de sulfites cycliques en C-1-C-2 avec l'uracile bis(triméthylsilylé), réalisée à haute température en l'absence de solvant et de catalyseur, aboutit à la formation de nucléosides pyrimidiques triméthylsilylés en O-2. Le groupement triméthylsilyle est facilement hydrolysé en milieu faiblement acide pour donner les nucléosides correspondants non protégés dans cette position. Ainsi la condensation du 1,2-sulfite de 3,5,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucofuranose avec l'uracile bis(triméthylsilylé) conduit au 1-(3,5,6-tri-*O*-benzoyl-2-*O*-triméthylsilyl- β -D-glucofuranosyl)uracile qui est hydrolysé quantitativement pour donner le 1-(3,5,6-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucofuranosyl)uracile. La stéréosélectivité de la réaction varie selon la nature du sucre et la température de réaction. Dans la plupart des cas, seuls des nucléosides de configuration 1',2'-*trans* sont obtenus, mais dans d'autres cas on observe la présence d'une faible proportion d'isomère 1',2'-*cis*. La synthèse de nucléosides a été également réalisée par condensation de sulfites cycliques avec la 2,4-diméthoxypyrimidine. Nous avons ainsi préparé, avec 85% de rendement, la

*Vème partie. Pour les parties I-IV consulter réf. 1-4.

4-*O*-méthyl-1-(3,5,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-2-pyrimidinone à partir du 1,2-sulfite du 3,5,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose.

INTRODUCTION

Récemment, nous avons rapporté des exemples de synthèse régiosélectives de sulfites cycliques osidiques à partir de méthyl-glycosides non protégés¹, et nous avons montré que de tels composés réagissaient à haute température avec l'ion azoture, dans des solvants dipolaires aprotiques, pour donner avec de bons rendements des α -azido alcools de configuration *trans*².

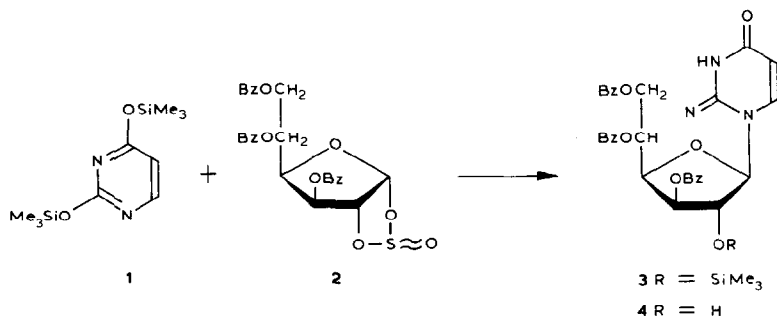
Lorsque le cycle sulfite est lié en C-1-C-2, la réaction avec des nucléophiles est obtenue dans des conditions plus douces et conduit exclusivement^{3,4} à des glycosides 1,2-*trans*, présentant une fonction alcool libre en C-2. Ces résultats nous ont conduits à explorer le champ d'application de cette nouvelle méthode stéréosélective de glycosylation, et dans un premier temps nous avons préparé des nucléosides 1',2'-*trans* non protégés en O-2' à partir de sulfites cycliques en C-1-C-2. Ce type de composés est particulièrement intéressant en chimie des nucléosides lorsque des réactions doivent être réalisées sélectivement sur OH-2'. Nous rapportons ici les résultats obtenus lors de la condensation, par un procédé de fusion, de divers 1,2-sulfites cycliques de pentoses et hexoses pyraniques et furanniques avec l'uracile bis(triméthylsilylée), et dans un cas avec la 2,4-diméthoxypyrimidine.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le sucre modèle utilisé pour l'étude de la condensation des sulfites cycliques osidiques en C-1-C-2 avec l'uracile bis(triméthylsilylée) (**1**) est le 1,2-sulfite de 3,5,6-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucofuranose (**2**), qui est obtenu très aisément par réaction du 3,5,6-tri-*O*-benzoyl-D-glucofuranose⁵ avec du chlorure de thionyle en présence de pyridine. Ce composé peut être obtenu avec un haut degré de pureté sous forme d'un mélange des formes -*exo* et -*endo*, et présente l'avantage par rapport aux autres sulfites que nous avons synthétisés, d'être très stable après purification. De plus, des essais de pyrolyse ont montré que ce composé résistait bien aux hautes températures (jusqu'à 160°).

Lorsque le sulfite **2** est chauffé en présence d'uracile bis(triméthylsilylée) sans solvant ni catalyseur, il se produit un dégagement d'anhydride sulfureux accompagné d'un jaunissement du milieu réactionnel. Ces phénomènes sont d'autant plus intenses que la température de réaction est plus élevée. Après destruction de l'excès de **1** par addition d'alcool méthylique, l'analyse en c.c.m. du milieu réactionnel révèle la présence d'un seul produit, plus polaire que les sulfites de départ. Après purification par chromatographie sur colonne ce composé a été identifié au 1-(3,5,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-triméthylsilyl- β -D-glucofuranosyl)uracile (**3**). L'analyse du spectre de r.m.n.-¹H à haute résolution du produit brut obtenu avant purification montre que seul ce nucléoside est formé dans la réaction.

Le groupement triméthylsilyl en O-2' est hydrolysé par une solution aqueuse méthanolique d'acide chlorhydrique 0,1M. Cette hydrolyse conduit quantitativement en 2 h, à température ambiante, au 1-(3,5,6-tri-O-benzoyl-β-D-glucufuranosyl)uracile (**4**). Lorsque cette hydrolyse est réalisée directement dans le milieu réactionnel après addition de méthanol, le rendement global de la réaction est voisin de 90% en produit **4** purifié. Ce résultat est obtenu lorsque le mélange du sulfite cyclique **2** et de **1** est chauffé pendant 6 h à 120°.



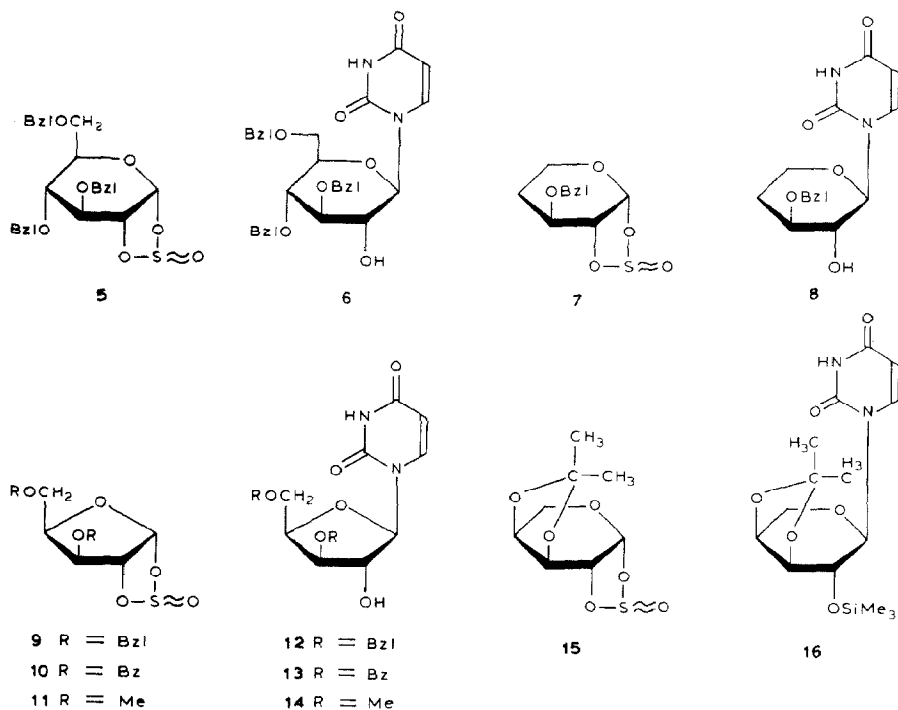
D'autres nucléosides ont été obtenus dans des conditions voisines à partir de divers 1,2-sulfites cycliques. La réaction du 1,2-sulfite du 3,4,6-tri-*O*-benzyl- α -D-glucopyranose (**5**) avec **1**, réalisée à 125° pendant 18 h, conduit à deux produits de mobilités différentes en c.c.m. après addition de méthanol dans le milieu réactionnel. L'addition d'eau et le chauffage pendant quelques minutes à ébullition permettent la transformation du produit de R_F supérieur en produit de R_F inférieur. L'analyse du spectre de r.m.n.- ^1H de ce dernier permet de l'identifier au 1-(3,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)uracile (**6**). Le composé de R_F supérieur, qui n'a pu être isolé, correspond vraisemblablement à son dérivé triméthylsilylé en *O*-2'. Dans les conditions réactionnelles utilisées, seul le nucléoside **6** de configuration 1',2'-*trans* est obtenu. Le rendement de la réaction en produit purifié est de 94%. En revanche, lorsque la réaction est réalisée à température plus faible (18 h, 105°) le rendement est inférieur et une faible proportion d'isomère 1',2'-*cis* est détectée (7–10%). Ce composé qui a même mobilité chromatographique que **6** n'a pu être isolé mais a été identifié en r.m.n.- ^1H à 200 MHz.

Le 1,2-sulfite de 3-*O*-benzyl-4-désoxy- β -DL-*thréo*-pentopyranose (**7**), chauffé pendant 4 h à 90° avec de l'uracile bis(triméthylsilylée), donne exclusivement le 1-(3-*O*-benzyl-4-désoxy- β -DL-*thréo*-pentopyranosyl)uracile (**8**) avec un rendement de 94% en produit pur. Dans ce cas, quelle que soit la température de réaction, seul ce nucléoside de configuration 1',2'-*trans* est obtenu.

En série D-xylofuranose, la condensation a été réalisée sur les 1,2-sulfites de 3,5-di-*O*-benzyl-, -benzoyl- et -méthyl- α -D-xylofuranoses **9-11**.

La réaction du composé **9** à 115° conduit exclusivement au 1-(3,5-di-*O*-benzyl- β -D-xylofuranosyl)uracile (**12**) avec un rendement de 92%. Lorsque la réaction est réalisée à 90°, un mélange des anomères α et β dans le rapport 1:10 est obtenu

avec un rendement de 80%. De même, le dérivé benzoylé **10** conduit à 125° exclusivement au 1-(3,5-di-*O*-benzoyl- β -D-xylofuranosyl)uracile (**13**) et à 90° à un mélange des anomères α et β dans le rapport 1:4. Pour le dérivé méthylé **11**, il n'a pas été possible d'obtenir sélectivement le 1-(3,5-di-*O*-méthyl- β -D-xylofuranosyl)-uracile (**14**); des traces d'isomère *cis* sont toujours présentes quelle que soit la température de réaction.



Dans le cas du 1,2-sulfite de 3,4-*O*-isopropylidène- β -L-arabinopyranose (**15**), seul l'isomère 1',2'-*trans* est obtenu par chauffage pendant 18 h à 120°. Ce composé, le 1-(3,4-*O*-isopropylidène-2-*O*-triméthylsilyl- α -L-arabinopyranosyl)uracile (**16**) est très sensible à l'hydrolyse en milieu acide et ne peut être isolé qu'après neutralisation par une solution aqueuse de NaHCO₃ des traces d'anhydride sulfureux présentes dans le milieu en fin de réaction. Lorsque la réaction de condensation est réalisée à 80°, des traces d'isomère *cis* sont formées.

Tous les résultats présentés ci-dessus sont récapitulés dans le Tableau I.

La préparation directe, en une seule étape, de nucléosides non protégés en *O*-2' à partir de sulfites cycliques est réalisée en utilisant la 2,4-diméthoxypyrimidine (**17**) comme nucléophile. Le chauffage de **5** avec 3 équiv. molaires de **17**, pendant 18 h à 100°, conduit au 4-*O*-méthyl-1-(3,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-2-pyrimidinone (**18**) avec 75% de rendement. Au cours de la réaction, aucun dégagement

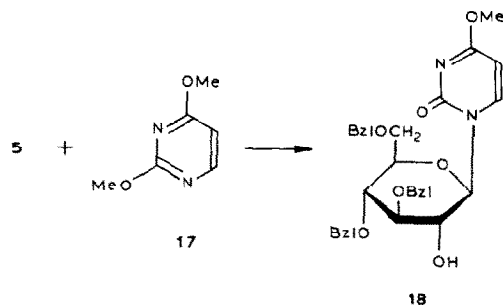
TABLE I

RÉACTION DES SULFITES CYCLIQUES AVEC 1

Sulfites	Temp. (degrés)	Temps (h)	Nucléosides obtenus	% Isomère cis ^a	Rdt. (%)
2	120	6	3	^b	93
5	125	18	6	^b	91
5	105	18	6	7-10	78
7	90	4	8	^b	94
9	115	18	12	^b	92
9	90	18	12	10	80
10	125	18	13	^b	92
10	90	20	13	20	88
11	90-120	18	14	7-3	80-89
15	120	18	16	^b	83
15	80	18	16	3-5	85

^aDéterminé par r.m.n.-¹H. ^bNon détectable.

ment d'anhydride sulfureux n'est détecté; en revanche, l'addition d'eau au cours du traitement du milieu réactionnel provoque ce dégagement. Ceci suggère la formation d'un intermédiaire présentant un groupement *O*-méthylsulfite en C-2'. Aucune trace d'isomère *cis* n'est détectée en r.m.n.-¹H. La stéréosélectivité de la réaction est donc meilleure que lorsque l'uracile bis(triméthylsilylée) est utilisée comme base puisque dans ce cas, pour une température de réaction voisine, 7-10% d'isomère *cis* sont obtenus. Cette méthode de synthèse est cependant moins performante car les rendements sont inférieurs et les produits difficiles à purifier.



Le produit de condensation des sulfites cycliques avec l'uracile bis(triméthylsilylée) est dans tous les cas un nucléoside protégé en O-2' par le groupement triméthylsilyle. Ce n'est qu'après une étape d'hydrolyse, qui intervient soit spontanément pour certains composés lors du traitement du milieu réactionnel par du méthanol ou de l'eau, soit après acidification du milieu, que les nucléosides non protégés en O-2' sont obtenus. Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature par Ritzmann *et al.*⁶, qui décrivent la préparation de β -ribonucléosides

triméthylsilylés en O-2' par ouverture d'un acétal cyclique en C-1-C-2 avec des pyrimidines triméthylsilylées.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que la méthode peut être généralisée à tous les sucres à condition que des sulfites cycliques 1,2-*cis* puissent être obtenus. Jusqu'à présent tous les essais de préparation de ces derniers ont été positifs, quelle que soit la série considérée. La stéréosélectivité de la réaction est dépendante de la température, mais dans la majorité des cas, pour des conditions expérimentales bien définies, des nucléosides 1',2'-*trans* ont pu être obtenus sélectivement. L'apparition d'isomères *cis*, qui intervient lors d'une diminution de la température de réaction, ne peut être expliquée par un mécanisme classique. Ce dernier est en cours d'étude ainsi que la réaction des sulfites cycliques avec l'uracile bis(triméthylsilylée) et d'autres bases activées, dans d'autres conditions, en particulier en présence de solvants.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec le polarimètre Perkin-Elmer 241. Les spectres i.r. ont été tracés avec le spectromètre Beckman Acculab-4. Les spectres de r.m.n.-¹H ont été enregistrés à 80, 200 ou 350 MHz respectivement avec les spectromètres Bruker WP-80 et AM-200, et Cameca-350, le signal de Me₄Si étant pris comme référence zéro; seuls les signaux identifiés sont décrits. L'évolution des réactions a été suivie en c.c.m. sur plaques de gel de silice (Merck 5553), et les chromatographies préparatives sur colonnes ont été réalisées sur gel de silice 60 (Merck 10757). L'uracile bis(triméthylsilylée) a été préparée par réaction de l'uracile à chaud avec le 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane et distillé. Les sulfites cycliques ont été mis en réaction le jour même de leur préparation, après purification, excepté pour le composé **2** qui peut être conservé plusieurs mois au froid sans subir de dégradation. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du C.N.R.S. de Lyon.

Protocole général de synthèse des sulfites³. — À une solution du diol (10 mmol) dans l'acétate d'éthyle (50 mL) (protocole A) ou l'éther éthylique (50 mL) (protocole B) contenant du chlorure de thionyle (10 mmol), est ajoutée goutte à goutte à -10° ou 0° de la pyridine anhydre diluée dans 10 mL du même solvant. Le milieu réactionnel est agité pendant 10-90 min. selon les composés puis traité comme suit:

Protocole A. — Le milieu réactionnel est lavé par l'eau glacée (3 × 50 mL). La phase organique est séchée à froid sur Na₂SO₄ puis évaporée à basse température sous pression réduite. Les sulfites **7**, **11** et **15** sont ainsi obtenus sous forme d'huiles incolores.

Protocole B. — Le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat est concentré à froid sous pression réduite. Le résidu est déposé directement sur une colonne courte de gel de silice et les produits sont élués par de l'éther éthylique. Les sulfites

5, 9 et 10 sont collectés dans les fractions de tête et ainsi obtenus purs sous forme solide ou huileuse, après séchage et évaporation du solvant.

1-(3,5,6-Tri-O-benzoyl-2-O-triméthylsilyl- β -D-glucofuranosyl)uracile (3). — Le composé **2** (1 g, 1,86 mmol) est chauffé pendant 6 h à 120° en présence d'uracile bis(triméthylsilylée) (**1**) (1 mL, 3,9 mmol). Après refroidissement du milieu réactionnel à 20°, du méthanol (20 mL) est ajouté et la suspension obtenue est chauffée quelques minutes à ébullition. Le précipité est filtré et lavé avec de l'acétone (5 mL), puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est trituré dans l'éther éthylique (30 mL), la suspension est filtrée et le filtrat évaporé pour donner une mousse. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle-hexane 2:3 (v/v) et donne **3** (1,135 g, rdt. 93%), p.f. 85–90°, $[\alpha]_D^{22} -2^\circ$ (c 1, acetone), R_F 0,46 (acétate d'éthyle-hexane 2:3); $\nu_{\max}^{KBr}$ 3200 (NH), 1720 et 1250 (ester), 1680 (base); r.m.n.- 1H [350 MHz, $(CD_3)_2CO$]: δ 8,11 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,2 Hz, H-6), 8,00–7,40 (15 H, phényle), 6,15 (m, 1 H, $J_{5',4'}$ 9,5, $J_{5',6'}$ 3, $J_{5',6'}$ 6 Hz, H-5'), 5,91 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1 Hz, H-1'), 5,63 (d, 1 H, H-5), 5,54 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 1 Hz, H-3'), 5,11 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 3,5 Hz, H-4), 5,05 (dd, 1 H, $J_{6a',6b'}$ –12,6 Hz, H-6a'), 4,76 (s large, 1 H, H-2'), 4,75 (dd, 1 H, H-6b), 0,35 [6 H, Si(CH₃)₃].

Anal. Calc. pour C₃₄H₃₄N₂O₁₀Si: C, 62,00; H, 5,17; N, 4,25; Si, 4,25. Trouvé: C, 61,88; H, 5,13; N, 4,19; Si, 4,31.

1-(3,5,6-Tri-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)uracile (4). — Le composé **3** (200 mg, 0,3 mmol) est mis en suspension dans le méthanol (8 mL) auquel est ajouté (2 mL) HCl 0,5M aqueux. Le mélange est agité pendant 2 h à 20°, neutralisé par NaHCO₃ puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est trituré dans l'acétate d'éthyle (10 mL) puis les sels sont éliminés par filtration. Le filtrat est évaporé et la mousse obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle-hexane 6:1 (v/v); **4** (172 mg) est obtenu sous forme d'une huile qui cristallise à partir du pentane, p.f. 130–135°, $[\alpha]_D^{22} -48,5^\circ$ (c 0,8, acétone), R_F 0,55 acétate d'éthyle-hexane 6:1; $\nu_{\max}^{KBr}$ 3400 (OH), 3220 (NH), 1720 et 1260 (ester), 1675 (base); r.m.n.- 1H [80 MHz, $(CD_3)_2CO$]: δ 8,12 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8 Hz, H-6), 8,10–7,25 (15 H, phényle), 6,16 (m, 1 H, H-5'), 6,07 (s, large, 1 H, $J_{1',2'}$ <1 Hz, H-1'), 5,80 (d, 1 H, H-5'), 5,70 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 3,5, $J_{2',3'}$ <1 Hz, H-3'), 5,17 (dd, 1 H, $J_{4',5'}$ 9,5 Hz, H-4'), 5,20–4,75 (2 H, H-6a', 6b'), 4,65 (s large, H-2').

Anal. Calc. pour C₃₁H₂₆N₂O₁₀: C, 63,48; H, 4,44; N, 4,78. Trouvé: C, 43,42; H, 4,49; N, 4,71.

1-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)uracile (6). — Le composé **5** (720 mg, 1,45 mmol) est chauffé pendant 18 h à 125° en présence de **1** (3 mmol). Après refroidissement à 20°, du méthanol (7 mL) et de l'eau (0,1 mL) sont ajoutés, puis le mélange est chauffé pendant 5 min à reflux. Le milieu est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle-hexane 5:2 (v/v) pour donner **6** (722 mg, rdt. 91%) sous forme d'une mousse, R_F 0,50 (acétate d'éthyle-hexane 2:1); $\nu_{\max}^{KBr}$ 3400 (OH), 3200 (NH), 3060, 3040, 1600 et 700 (phényle), 1700 (base); r.m.n.- 1H [200 MHz,

(CD₃)₂CO + D₂O]: δ 7,77 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,1 Hz, H-6), 7,30 (15 H, phényl), 5,75 (d, 1 H, H-5), 5,64 (d, 1 H, H-5), 5,64 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9 Hz, H-1'), 5,10–4,40 (6 H, 3 CH₂), 3,92 (t, 1 H, $J_{2',3'}$ 8,5 Hz, H-2'), 3,90–3,70 (5 H, H-3', 4', 5', 6a', 6b').

Anal. Calc. pour C₃₁H₃₂N₂O₇: C, 68,38; H, 5,88; N, 5,15. Trouvé: C, 68,44; H, 5,94; N, 5,15.

Lorsque la condensation est réalisée à 105° pendant 18 h, l'anomère de **6** est formé en faible quantité (7–10%). Il n'a pas pu être isolé mais a été identifié en r.m.n.-¹H [200 MHz, (CD₃)₂CO + D₂O]: δ 7,80 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8 Hz, H-6), 6,07 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3 Hz, H-1'), 5,62 (d, 1 H, H-5), 4,02 (t, 1 H, $J_{2',3'}$ 3 Hz, H-2').

1-(3-O-Benzyl-4-désoxy- β -DL-thréo-pentopyranosyl)uracile (8). — Le composé **7** (1 g, 3,70 mmol) est chauffé pendant 4 h à 90° en présence de **1** (1,5 mL, 5,85 mmol). Après refroidissement (20°), le milieu réactionnel est dilué avec du méthanol (20 mL) contenant 0,1M HCl (0,1 mL). Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante puis filtré. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant méthanol–chloroforme 1:5 (v/v) pour donner **8** (1,265 g, 94%) qui cristallise à partir de chloroforme p.f. 204°, R_F 0,6 (méthanol–chloroforme 1:5); $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3420 (OH), 3180 (NH), 1690 (base); r.m.n.-¹H [200 MHz, (CD₃)SO]: δ 7,75 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,1 Hz, H-6), 7,39–7,24 (5 H, phényl), 5,62 (d, 1 H, H-5), 5,27 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,5 Hz, H-1'), 4,67 (2d, 2 H, CH₂), 3,90 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 4 Hz, H-2'), 3,66–3,45 (3 H, H-3', 5a', 5b'), 2,07 (m, 1 H, $J_{4a',4b'}$ –13 Hz, H-4a'), 1,54 (m, 1 H, H-4b').

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,37; H, 5,66; N, 8,80. Trouvé: C, 60,44; H, 5,72; N, 8,80.

1-(3,5-Di-O-benzyl- β -D-xylofuranosyl)uracile (12). — Le composé **9** (800 mg, 2,13 mmol) et **1** (1,1 mL, 4,3 mmol) sont chauffés pendant 3 h à 115°, puis le milieu est dilué avec du méthanol (20 mL) à température ambiante, (0,2 mL) de l'eau est ajoutée et le mélange est chauffé pendant 10 min à reflux puis filtré. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu pâteux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice pour donner **12** (830 mg, 92%) sous forme d'une mousse, R_F 0,63 (acétate d'éthyle–hexane 2:1); $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 3200 (NH), 1690 (base); r.m.n.-¹H [200 MHz, (CD₃)₂CO]: δ 7,73 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,2 Hz, H-6), 7,30 (10 H, phényl), 5,88 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1,6 Hz, H-1'), 5,43 (d, 1 H, H-5), 4,75–4,55 (4 H, 2 CH₂), 4,50 (m, 1 H, H-4'), 4,46 (s large, 1 H, H-2'), 4,07 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 1,6, $J_{3',4'}$ 3,9 Hz, H-3'), 3,95 (dd, 1 H, $J_{5',5'}$ –10,5, $J_{5',4'}$ 5 Hz, H-5a'), 3,84 (dd, 1 H, $J_{5b',4'}$ 6 Hz, H-5b').

Anal. Calc. pour C₂₃H₂₄N₂O₆: C, 65,02; H, 5,65; N, 6,60. Trouvé: C, 64,95; H, 5,68; N, 6,61.

1-(3,5-di-O-Benzoyl- β -D-xylofuranosyl)uracile (13). — La réaction a été réalisée à 125° pendant 6 h, à partir de **10** (1,1 g, 2,72 mmol) et de **1** (1,3, 5,08 mmol). Le traitement est identique au précédent et donne **13** (1,13 g, 92%) sous forme d'une mousse après purification par chromatographie sur colonne dans le solvant acétate d'éthyle–hexane 5:2, R_F 0,50 (acétate d'éthyle–hexane 3:1); $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3420 (OH), 3240 (NH), 1730 et 1200 (ester), 1670 (base); r.m.n.-¹H [200 MHz,

(CD₃)₂CO]: δ 8,00 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,3 Hz, H-6), 8,02–7,60 (10 H, phényle), 5,94 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1,2 Hz, H-1'), 5,62 (d, 1 H, H-5), 5,61 (dd, 1 H, $J_{3',2'}$ 1, $J_{3',4'}$ 3 Hz, H-3'), 5,00 (m, 1 H, H-4'), 4,85 (m, 2 H, H-5a', 5b'), 4,64 (s large, 1 H, H-2').

Anal. Calc. pour C₂₃H₂₀N₂O₈: C, 61,06; H, 4,42; N, 6,19. Trouvé: C, 61,00; H, 4,35; N, 6,25.

1-(3,5-Di-O-méthyl- β -D-xylofuranosyl)uracile (14). — La réaction a été réalisée à 90° pendant 6 h à partir de **11** (1,5 g, 6,70 mmol) et **1** (1,9 mL, 7,42 mmol). Le traitement est identique au précédent. Un mélange (1,46 g, 80%) de **14** et de son anomère α dans la proportion 93:7 a été obtenu; $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 3180 (NH), 1690 (base); r.m.n.-¹H [200 MHz, (CD₃)₂CO, isomère β (**14**)]: δ 7,68 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,2 Hz, H-6), 5,86 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 1,4 Hz, H-1'), 5,62 (d, 1 H, H-5), 4,40 (m, 1 H, H-4'), 4,35 (s large, 1 H, $J_{2',3'} < 1$ Hz, H-2'), 3,80–3,17 (3 H, H-3', 5a', 5b'), 3,39 et 3,36 (2s, 6 H, 2 CH₃); isomère α : δ 7,56 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,1 Hz, H-6), 6,09 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'), 5,58 (d, 1 H, H-5), 4,56 (m, 1 H, H-4'), 3,80–3,17 (3 H, H-3', 5a', 5b'), 3,44 et 3,34 (2s, 6 H, 2 CH₃).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₆N₂O₆: C, 48,48; H, 5,88; N, 10,28. Trouvé: C, 48,52; H, 5,87; N, 10,24.

1-(3,4-O-Isopropylidène-2-O-triméthylsilyl- α -L-arabinopyranosyl)uracile (16). — Le composé **15** (450 mg, 1,9 mmol) est chauffé pendant 18 h à 120° en présence de **1** (0,9 mL, 3,5 mmol). Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du méthanol (10 mL) puis sont ajoutés dans l'ordre: NaHCO₃ en poudre (100 mg) et eau (0,3 mL). Le milieu est agité pendant 0,5 h à 0° puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (15 mL) et filtré. Le filtrat est séché sur MgSO₄ puis évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, dans le solvant acétate d'éthyle–hexane 3:1 (v/v) pour donner **16** (565 mg, 80%) sous la forme d'un gel qui n'a pas pu être cristallisé, R_F 0,64 (acétate d'éthyle–hexane 3:1); $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 3190–3010 (NH), 1690 (base), 1400 et 1385 (isopropyle); r.m.n.-¹H [80 MHz, (CD₃)₂CO]: δ 7,60 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8 Hz, H-6), 5,67 (d, 1 H, H-5), 5,40 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9,1 Hz, H-1'), 4,35 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 6,3 Hz, H-3'), 4,25–4,00 (3 H, H-4', 5a', 5b'), 3,87 (dd, 1 H, H-2'), 1,53 et 1,34 (2s, 6 H, 2 CH₃), 0,07 [9 H, Si(CH₃)₃].

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₄N₂O₆Si: C, 50,56; H, 6,74; N, 7,86; Si, 7,86. Trouvé: C, 50,54; H, 6,76; N, 7,80; Si, 7,92.

4-O-Méthyl-1-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-2-pyrimidinone (18). — Le composé **5** (240 mg, 0,48 mmol) est chauffé pendant 18 h à 100° en présence de 2,4-diméthoxyypyrimidine (**17**) (0,5 mL, 3,6 mmol). Le milieu solide obtenu est dilué par du méthanol (5 mL) puis, filtré, et le filtrat est évaporé à sec sous haut vide. Le résidu d'évaporation est alors trituré dans le mélange acétate d'éthyle–hexane 2:1 (10 mL), et la suspension obtenue est filtrée. Le résidu pâteux récupéré après évaporation du filtrat est purifié par chromatographie sur colonne dans le solvant acétate d'éthyle–hexane 2:1, pour donner **18** (201 mg, 75%) sous la forme d'une poudre incolore, R_F 0,67 (acétate d'éthyle–hexane 2:1); $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 1690 et 1670 (base); r.m.n.-¹H [200 MHz, (CD₃)₂CO + D₂O]: δ 7,74 (d, 1 H, $J_{5,6}$

8,1 Hz, H-6), 7,35 (15 H, phényl), 5,83 (d, 1 H, H-5), 5,72 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9,1 Hz, H-1'), 5,10–4,43 (6 H, 3 CH₂), 3,94 (t, 1 H, $J_{2',3'}$ 9,1 Hz, H-2'), 3,83–3,63 (5 H, H-3', 4', 5', 6a', 6b'), 3,25 (s, 3 H, OCH₃).

Anal. Calc. pour C₃₂H₃₄N₂O₇: C, 68,74; H, 6,09; N, 5,01. Trouvé: C, 68,80; H, 6,12; N, 5,00.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide financière de l'I.N.S.E.R.M. (U 205) et du C.N.R.S. (UR-04-495).

RÉFÉRENCES

- 1 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 6067–6070.
- 2 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 6343–6344.
- 3 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *J. Carbohydr. Chem.*, 5 (1986) 153–160.
- 4 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *J. Carbohydr. Chem.*, 5 (1986) 161–168.
- 5 P. BRIGL, H. MUHLSCHLEGEL ET R. SCHINLE, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 64 (1931) 2921–2926.
- 6 G. RITZMANN, R. S. KLEIN, H. OHRUI ET J. J. FOX, *Tetrahedron Lett.*, 16 (1974) 1519–1521.