

Synthèse stéréospécifique de nucléosides pyrimidiques par la méthode de Hilbert-Johnson¹

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER ET HENRI PACHECO

Service de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA, 20, av. Albert Einstein, 69621 Villeurbanne, France

Reçu le 4 mars 1982

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER ET HENRI PACHECO. Can. J. Chem. **60**, 2863 (1982).

La condensation de la diméthoxy-2,4-pyrimidine avec les bromoglycosides dérivés des méthyl désoxy-4-pentopyranosides 2-7 et du méthyl tri-*O*-benzoyl-3,5,6-glucofuranose 20 conduit de façon stéréospécifique aux nucléosides 8-13 et 22 de configuration *trans* 1',2'. La stéréochimie de cette réaction n'est pas influencée par la structure du sucre de départ mais est liée à la présence de l'hydroxyle en C-2. La synthèse de l'époxyle 18, obtenue par action de NaH sur les bromhydrines 17 dérivées de 7 tend à confirmer l'hypothèse d'une réaction assistée par un intermédiaire de type époxydium à partir de la bromhydrine *trans*. Quant à la bromhydrine *cis*, elle serait soumise à la substitution directe de l'halogène anomérique par la base; l'hypothèse de la formation intermédiaire d'un ion carbonium a pu être écartée puisque les réactions de glycosylation de type S_N1 du composé 19 par MeOH ou *t*-BuOH conduisent de façon préférentielle à des composés de configuration *cis*.

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER, and HENRI PACHECO, Can. J. Chem. **60**, 2863 (1982).

Condensation of 2,4-dimethoxy pyrimidine with bromoglucosides derived from methyl 4-deoxypentopyranosides 2-7 and from 3,5,6-tri-*O*-benzoyl glucofuranose, 20, leads in a stereospecific manner to the nucleosides 8-13 and 22 with the *trans* 1',2' configuration. The stereochemistry of this reaction is not influenced by the structure of the starting sugar but rather is directed by the presence of the C-2 hydroxyl group. The synthesis of epoxide 18, obtained by the action of NaH on the bromohydrine 17, derived from 7, supports the intervention of a reaction assisted by an epoxide-like intermediate derived from the *trans*-bromohydrine. On the other hand, the *cis*-bromohydrine undergoes direct substitution of anomeric halogen by base. The possibility of the formation of a carbocation-like intermediate is discounted since S_N1 type glycosylation reactions of 19 by MeOH or *t*-BuOH lead preferentially to products with the *cis*-configuration.

[Journal translation]

Introduction

La synthèse de nucléosides pyrimidiques par la méthode de Hilbert-Johnson (1) utilisant les dialkoxy-2,4-pyrimidines peut être réalisée dans de bonnes conditions à partir d'halogénosucres possédant un hydroxyle libre; en effet, nous avons montré dans un précédent travail qu'une telle réaction pouvait être appliquée à des bromures de désoxy-4-pentopyranosides non protégés en C-3 et substitués en C-2 par des groupements *O*-alkyle ou *O*-acyle (2). Les résultats classiques obtenus au niveau de la stéréospécificité de cette réaction, qui se traduisent par la formation de nucléosides *trans* lorsqu'un groupement participant est présent en C-2 (3) et par l'obtention majoritaire de nucléosides *cis* lorsque ce groupement est non participant (4), nous ont permis de conclure que la stéréochimie de la réaction de glycosylation n'est que peu influencée par la fonction hydroxyle lorsque celle-ci est placée en β de l'halogène anomérique. Il est concevable qu'une telle fonction puisse jouer un rôle plus important dans la synthèse si elle est placée en α de l'halogène, en raison des possibilités de participation directe à la réaction de glycosylation. Quel-

ques rares synthèses de nucléosides à partir d'halogénosucres présentant un hydroxyle libre en C-2 ont été rapportées (5, 6). Ces réactions qui concernaient des bases non naturelles telles que le diméthyl-5,6-benzimidazole ou des alkyldéshydroxy-4-pentopyranosides conduisaient de façon prépondérante à des nucléosides *trans* 1',2'. Il semblait intéressant de rechercher si une telle stéréospécificité pouvait être obtenue avec les méthodes classiques de synthèse des nucléosides (7), appliquées à des bromhydrines anomériques. La méthode de Hilbert-Johnson, avec laquelle l'obtention directe de nucléosides pyrimidiques non totalement protégés est aisée, a été choisie pour réaliser cette étude.

Dans le présent article nous rapportons les résultats obtenus lors de la condensation de la diméthoxy-2,4-pyrimidine (DMP) avec les bromhydrines dérivées des méthylglycosides 2-7, ainsi que les travaux réalisés pour déterminer la nature de l'influence de l'hydroxyle libre sur la stéréochimie de la réaction.

Résultats et discussion

Les substituants au niveau du C-3 des méthylglycosides 2-7 (Fig. 1) ont été choisis en fonction de leur nature chimique et de leur encombrement stérique de façon à évaluer, le cas échéant, leur influence sur la réaction de condensation. Les

¹Travail présenté en partie au 4th International Round Table Nucleoside, Nucleotide and their Biological Applications, 4-6 février 1981, Anvers, Belgique.

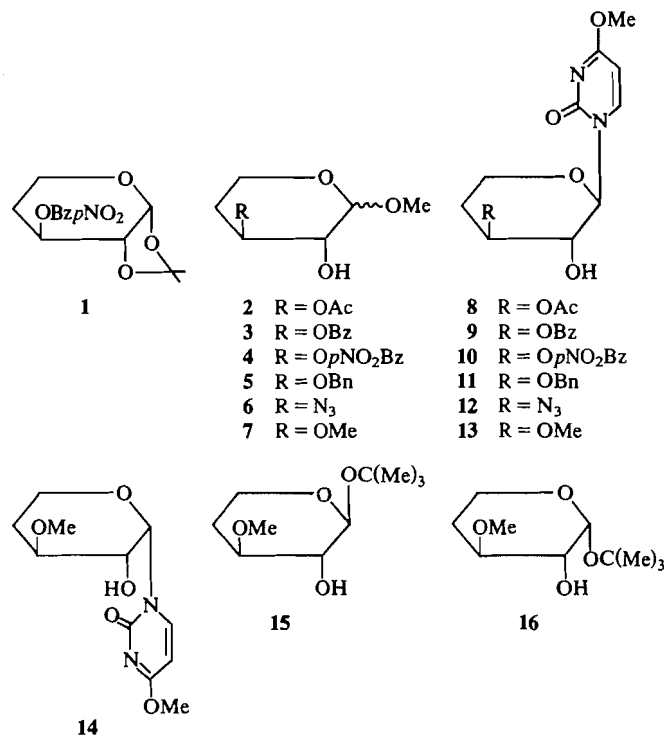


FIG. 1

dérivés acétylé, benzoylé et benzylé 2, 3 et 5 ont été décrits dans un précédent article (2); le composé 6 présentant un groupement azide en C-3 est également connu (8).

La préparation du méthyl désoxy-4-*O-p*-nitrobenzoyl-3- α et β -DL-*thréo*-pentopyranoside 4² a été réalisée par la méthanolyse en milieu acide du désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2-*O-p*-nitrobenzoyl-3- β -DL-*thréo*-pentopyranose 1 obtenu par action du chlorure de *p*-nitrobenzoyle en présence de pyridine sur le désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2- β -DL-*thréo*-pentopyranose (9). Le composé 4 a été obtenu sous forme d'un mélange des isomères α et β dans le rapport 4:1. Les méthyl désoxy-4-*O*-méthyl-3- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides 7 ont été obtenus séparément par action d'un excès de méthylate de sodium en solution méthanolique sur les méthyl anhydro-2,3-désoxy-4- α ou β -DL-*érythro*-pentopyranoses (10). L'ouverture de l'époxyde β est régiosélective et conduit exclusivement au composé 7 α tandis que l'ouverture de l'époxyde α conduit à un mélange du composé 7 β et d'un produit méthylé en C-2 et hydroxylé en C-3, dans le rapport 10:1.

La synthèse des bromoglycosides à partir des

composés 2-7 s'est révélée aussi délicate que pour les sucres hydroxylés en C-3; le même procédé de bromuration a été utilisé mais pour les produits 5 et 6 la réaction a dû être réalisée à plus basse température (-15°C) pour limiter la débenzylation dans le cas du composé 5 et la dégradation du groupement azide pour le composé 6. Les réactions de condensation de la DMP avec les bromhydrines obtenues ont été réalisées dans les conditions décrites pour la synthèse des nucléosides hydroxylés en C-3 (2). Les nucléosides sont obtenus très rapidement avec de bons rendements (69-85%).

À partir des méthylglycosides 2-6, seuls les nucléosides de configuration *trans* 1',2' 8-12 ont été obtenus; la stéréospécificité de la réaction est ici absolue, mais dans le cas du composé méthylé 7, des traces du nucléoside 14 de configuration *cis* 1',2' ont pu être détectées et isolées à côté de l'isomère *trans* 13. La quantité de nucléoside 14 est très faible et ne représente que 4,5% de la masse totale de nucléoside méthylé obtenue. Ces résultats montrent que la nature et l'encombrement stérique des substituants en C-3 n'ont que peu d'influence sur la stéréochimie de la réaction.

Les différents mécanismes réactionnels susceptibles de conduire à des nucléosides à partir d'halohydrines ont été proposés par Freyne *et al.* (6) et sont similaires à ceux rapportés dans la figure 2.

²Les composés 1-19 sont racémiques, mais un seul énantiomère (L) est représenté dans les figures.

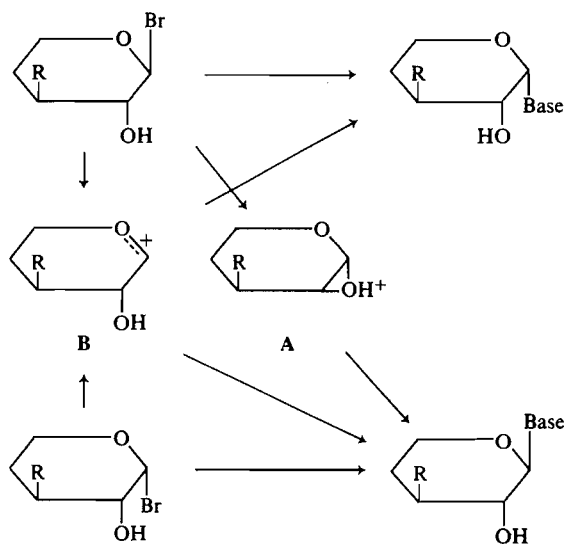


FIG. 2

La stéréospécificité observée dans les réactions de condensation, réalisées à partir de mélanges anomériques de bromures, pourrait être expliquée d'une part par la substitution de type S_N2 de l'halogène par la base au niveau de la bromhydrine *cis* 1,2 et d'autre part par l'ouverture en C-1 d'un intermédiaire de type époxydium (A) dérivé de la bromhydrine *trans* et provenant de l'attaque nucléophile de l'halogène anomérique par l'hydroxyle en C-2, en présence de la base. Le passage par un ion carbonium intermédiaire de type B est également envisageable mais il est vraisemblable que son intervention conduirait à la formation de composés *cis* 1',2' en liaison avec l'encombrement stérique existant au niveau du C-3.

Il était intéressant d'une part de vérifier la possibilité de formation d'un époxyde, et donc d'un ion époxydium, à partir des bromhydrines utilisées, et d'autre part d'évaluer la participation de chacun des mécanismes évoqués, dans le processus réactionnel global.

Les tentatives de synthèse d'époxydes ont été réalisées à partir du méthyl glycoside 7 dont la préparation est aisée et dont le groupement en C-3 est, dans une large mesure, chimiquement inerte. En chimie des sucres, la formation d'un cycle oxirane en C1—C2 peut être réalisée selon la méthode de Yamaguchi et Schuerch (11) par action de *t*-BuOK sur une halohydrine en solution benzénique. Cette méthode appliquée aux bromures dérivés de 7 n'a pas donné l'époxyde 18 attendu mais a conduit à la synthèse du composé 15 de configuration *trans* 1,2 présentant un groupement *tert*-butyloxy en C-1 et à des traces de son isomère 16 de configuration *cis*. La formation de l'époxyde

18 a pu être obtenue par traitement des bromures 17 avec du NaH en suspension dans CH_2Cl_2 à $-30^\circ C$ (Fig. 3) mais son isolement n'a pas pu être réalisé en

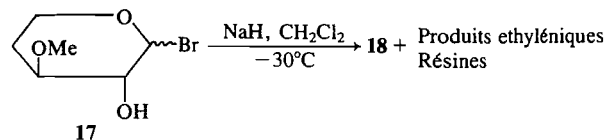


FIG. 3

raison notamment de la très grande complexité du milieu réactionnel qui contient des composés de structure éthylénique et des produits résineux. Il a pu être visualisé en ccm sur des plaques de gel de silice anhydres par révélation avec un réactif spécifique des époxydes³ (12); sa mobilité dans AcOEt était voisine de celle des bromures.

L'analyse en rmn de ce composé ne pouvait être effectuée directement dans le milieu réactionnel brut, il fallait au préalable, éliminer CH_2Cl_2 , ce qui a été réalisé par coévaporation avec du benzène- d_6 . Le spectre obtenu dans ce solvant présentait en particulier 2 doublets étroits ($J \sim 2,5$ Hz) à 4,70 et 2,75 ppm pouvant correspondre aux protons H-1 et H-2 d'un composé de type époxyde. Les réactions reportées dans la figure 4, effectuées sur le mélange réactionnel et suivies en rmn, tendent à confirmer cette structure.

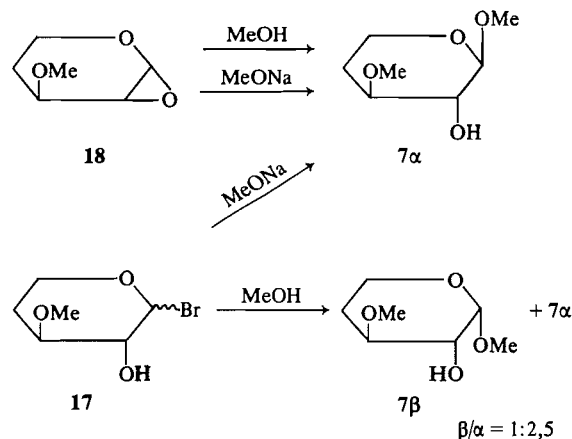


FIG. 4

L'addition de MeONa ou MeOH conduit de façon instantanée à la synthèse exclusive du méthylglycoside 7α dont le spectre rmn est très caractéristique, et à la disparition simultanée des 2 doublets. La stéréospécificité observée dans ces réactions, qui est indépendante de la nucléophilicité des réactifs, est caractéristique de l'ouverture

³Pulvérisation d'une solution de rouge de méthyle et de NaI dans du n-butanol suivie d'un chauffage à $140^\circ C$.

d'un époxyde. De plus, l'action de MeONa sur les bromhydrines, réalisées dans les mêmes conditions, conduit également au seul composé **7α** alors que la réaction avec MeOH qui ne peut pas donner lieu à la formation d'un époxyde intermédiaire, aboutit à un mélange des composés **7α** et **7β** dans le rapport 2,5:1.

La formation d'un composé de type époxyde dans la réaction des bromhydrines avec une base est donc très probable, mais dans le cas de la condensation avec la DMP il ne peut s'agir que d'une entité activée, de type époxidium, puisque l'intervention d'un proton est nécessaire dans le mécanisme d'ouverture du cycle oxirane par cette base. Il est vraisemblable que la molécule réagissante soit constituée par un complexe entre l'époxyde et la base protonée.

Dans le processus réactionnel global de la condensation de la DMP avec les bromhydrines, l'importance du rôle joué par la formation de l'ion époxidium d'une part et par la substitution directe de l'halogène anomérique d'autre part dépend essentiellement de la proportion des bromhydrines *cis* et *trans* au moment de l'addition de la base. Quant à la participation d'un ion carbonium nous avons pu déduire des réactions reportées dans la figure 5 qu'elle est peu importante.

En effet, dans les réactions de glycosylation du composé **19** (13), réalisées avec MeOH ou *t*-BuOH en présence de résine Dowex 50H⁺, les groupements méthoxyle et *tert*-butoxyle sont introduits préférentiellement en position *cis* par rapport à l'hydroxyle en C-2. Ces réactions qui sont de type S_N1 donnent des résultats similaires avec des substrats dont l'encombrement stérique en C-3 est plus important tels que des composés benzoylé ou benzylé.

La synthèse des nucléosides à partir des désoxy-4-pentopyranoses pouvant constituer un cas particulier sur le plan stéréochimique du fait de l'absence de substituant en C-4 et C-5, il était nécessaire de réaliser le même type de réaction à partir de sucres naturels classiques dans lesquels tous les carbones sont substitués. Ainsi nous avons réalisé la condensation de la DMP sur les bromures **21** obtenus par action prolongée de HBr à -10°C dans CH₂Cl₂ sur le méthyl tri-*O*-benzoyl-3,5,6-glucufuranose **20** (14). Cette condensation, réalisée selon la tech-

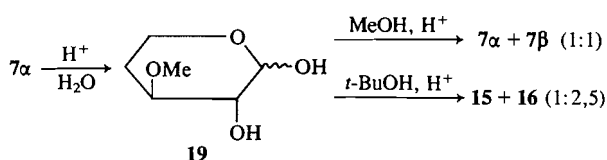


FIG. 5

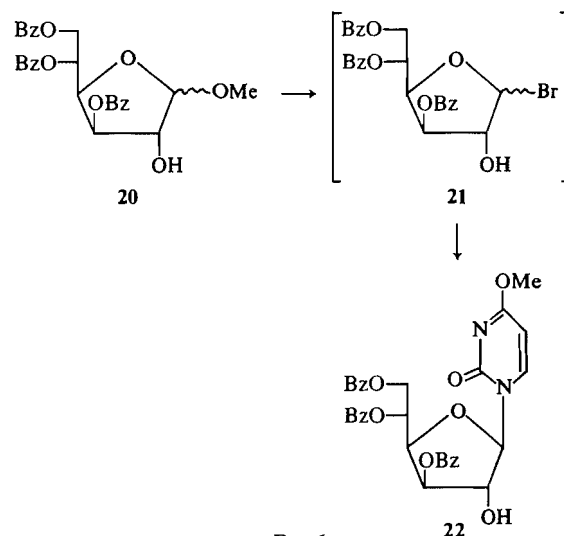


FIG. 6

nique habituelle, a conduit de façon exclusive au nucléoside **22** de configuration *trans* 1',2' (Fig. 6). Le rendement moyen obtenu (62%) ne dépend pas de la réactivité des bromures mais de la synthèse de ces derniers qui s'accompagne d'une dégradation partielle du sucre de départ.

Conclusion

La stéréospécificité observée dans les réactions de condensation d'une bromhydrine en C-1, C-2 avec la DMP et qui se traduit par la formation exclusive de nucléoside *trans* 1',2' ne dépendrait pas de la structure du sucre de départ mais essentiellement des possibilités de formation d'un intermédiaire réactionnel de type époxyde liées à la présence du groupement hydroxyle en C-2.

Partie expérimentale

Méthodes générales

Le déroulement des réactions a été suivi en ccm sur gel de silice (Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5535) et la révélation des chromatogrammes a été réalisée par pulvérisation de réactif phosphomolybdique suivie d'un chauffage à 100°C. Les ccm de l'époxyde **18** ont été réalisées sur plaques de gel de silice préalablement déshydratées à 100°C pendant 2 h, les chromatogrammes ont été révélés par pulvérisation d'une solution contenant 100 mg de rouge de méthyle et 200 mg de NaI dans 20 mL de *n*-butanol suivie d'un chauffage à 140°C pendant 5 minutes; les époxydes sont révélés en jaune sur fond rouge. La purification des produits a été réalisée par chromatographie liquide sous basse pression, sur gel de silice (Kieselgel 60 F₂₅₄ et 60, Merck 10757 et 9385). Les points de fusion, mesurés sur banc Koffler ne sont pas corrigés. Les indices de réfraction ont été mesurés sur un réfractomètre OPL et les spectres ir ont été enregistrés sur le spectrophotomètre Beckman Acculab-4. Les spectres rmn ont été enregistrés à 60, 80 ou 350 MHz sur les spectromètres Perkin Elmer R 24 B, Brüker WP 80 et Caméca 350. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro. Lorsque les

spectres ont été enregistrés dans D₂O comme solvant, le *tert*-butanol a été utilisé comme référence pour les déplacements chimiques. Les microanalyses ont été effectuées par le service central de microanalyse du C.N.R.S., division de Lyon.

Désoxy-4-O-isopropylidène-1,2-O-p-nitrobenzoyl-3-β-DL-thréo-pentopyranose (1)

À une solution de désoxy-4-O-isopropylidène-1,2-β-DL-thréo-pentopyranose (9) (1 g, 5,75 mmol) dans CH₂Cl₂ (20 mL) contenant de la pyridine (3 mL) sont ajoutés à 0°C et sous forte agitation, des cristaux de chlorure de *p*-nitrobenzoyl (1,1 g, 5,93 mmol). Le mélange est agité 1 h à 0°C puis 2 h à température ambiante. On ajoute alors de l'eau (20 mL) et de l'éthanol (1 mL) et on extrait la phase aqueuse obtenue par CH₂Cl₂ (2 × 25 mL); la phase organique est lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (30 mL) puis par de l'eau (30 mL); l'extract organique est séché sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un résidu cristallin qui, par trituration dans de l'éther éthylique (15 mL) fournit 1,4 g (75,5%) de **1** sous forme de cristaux jaunâtres. Les eaux mère de cristallisation sont évaporées et le résidu pâteux obtenu est recristallisé dans le mélange AcOEt-hexane 1:5 pour donner 330 mg supplémentaires de **1**; rendement global: 93%; pf 140°C; *R*_f 0,75 (AcOEt-hexane, 1:1); *v*_{max} (KBr): 3120, 3090, 3060, 1600 et 720 (C₆H₄), 1720 (ester), 1370 et 1380 (isopropylidène) cm⁻¹; rmn (CDCl₃) δ: 5,50 (m, 1H, J_{2,3} = 3,6 Hz, J_{3,4'} = J_{3,4} = 4,3 Hz, H-3), 5,38 (d, 1H, J_{1,2} = 3,3 Hz, H-1), 4,01 (t, 1H, H-2), 3,90–3,70 (m, 2H, H-5, H-5'), 2,20 (m, 1H, J_{4,4'} = -14,5 Hz, J_{4',5'} = 8,1 Hz, J_{4',5} = 6,3 Hz, H-4'), 1,75 (m, 1H, H-4), 8,24 et 8,16 (2d, 4H, C₆H₄), 1,52 et 1,33 (2s, 6H, 2-CH₃). *Anal.* calc. pour C₁₅H₁₇NO₇: C 55,73, H 5,26, N 4,33; trouvée: C 55,65, H 5,45, N 4,32.

Méthyl désoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-désoxy-4-α et β-DL-thréo-pentopyranoside (4)

Une solution de **1** (1,15 g, 3,56 mmol) dans MeOH (35 mL) contenant de la résine Dowex 50H⁺ anhydre (1 g), fraîchement activée par HCl, est chauffée 2 h à 60°C; la résine est alors filtrée et rincée par MeOH bouillant (20 mL). Le filtrat est évaporé et le produit liquide obtenu est purifié sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 1:2 pour donner une poudre blanche (840 mg, 80%) constituée par un mélange des composés **4α** et **4β** dans le rapport 4:1. Ces 2 composés n'ont pas été séparés: pf 140–144°C; *v*_{max} (KBr): 3520 et 3420 (OH), 3130, 1605 et 710 (C₆H₄), 1710 et 1280 (ester) cm⁻¹; rmn (DMSO-*d*₆): composé **4α**, δ: 4,93 (m, 1H, J_{2,3} = 8,4 Hz, J_{3,4} = 5,1 Hz, J_{3,4'} = 10 Hz, H-3), 4,64 (d, 1H, J_{1,2} = 6,7 Hz, H-1), 5,45 (d, 1H, OH), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 8,25 et 8,10 (2d, 4H, C₆H₄); Composé **4β**, δ: 5,00 (m, 1H, H-3), 4,63 (d, 1H, J_{1,2} = 3,4 Hz, H-1), 5,10 (d, 1H, OH), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 8,25 et 8,10 (2d, 4H, C₆H₄). *Anal.* calc. pour C₁₃H₁₅NO₇: C 52,53, H 5,05, N 4,71; trouvée: C 52,41, H 5,23, N 4,64.

Méthyl désoxy-4-O-méthyl-3-α ou β-DL-thréo-pentopyranosides (7)

À une solution de MeONa obtenue par dissolution à chaud de sodium (2 g) dans MeOH (40 mL) est ajouté à température ambiante de l'anhydro-2,3-désoxy-4-α ou β-DL-pentopyranose (9) (5,4 g, 41,5 mmol). La solution obtenue est agitée une nuit à 35°C puis neutralisée par HCl 6 N. De l'acétate d'éthyle est alors ajouté (40 mL) et les sels sont filtrés puis lavés par AcOEt (10 mL). Le filtrat est évaporé et le résidu aqueux obtenu est extrait par AcOEt (2 × 30 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous pression réduite pour donner un liquide jaunâtre. le composé **7α**, obtenu à partir de l'anhydrosucre β, est purifié par distillation au four à boules à 115–120°C sous 3 Torr, c'est une huile incolore (5,775 g, 86%); *n*_D²⁰ 1,4580; *R*_f 0,17 (AcOEt-hexane, 2:1); *v*_{max} (film): 3460 (OH), 2850 (OMe) cm⁻¹; rmn (D₂O) δ: 2,96 (d, 1H, J_{1,2} = 7,2 Hz, H-1), 2,73

(m, 1H, J_{5,5'} = -12 Hz, J_{5,4'} = 5,2 Hz, J_{5,4} = 2,3 Hz, H-5), 2,18 (m, 1H, H-5'), 2,17 (m, 1H, H-3), 1,96 (dd, 1H, J_{2,3} = 10 Hz, H-2), 0,93 (m, 1H, J_{4,4'} = -13 Hz, J_{4,3} = 5 Hz, J_{4,5'} = 2,3 Hz, H-4), 0,27 (m, 1H, J_{4',5'} = 11,5 Hz, J_{4',3} = 10 Hz, H-4'), 2,25 et 2,17 (2 s, 6H, 2-OCH₃). *Anal.* calc. pour C₇H₁₄O₄: C 51,85, H 8,64; trouvé: C 51,72, H 8,80. Le composé **7β** obtenu à partir de l'anhydrosucre α est purifié par chromatographie sur gel de silice dans le solvant AcOEt-hexane 3:1 pour donner une huile incolore (91%); *n*_D²⁰ 1,4560; *R*_f 0,37 (AcOEt-hexane, 3:1); *v*_{max} (film): caractéristiques identiques à celles du composé **7α**; rmn (D₂O) δ: 3,53 (d, 1H, J_{1,2} = 2,4 Hz, H-1), 2,53 (t, 1H, J_{2,3} = 1,5 Hz, J_{3,4'} = 2 Hz, J_{3,4} = 1,5 Hz, H-3), 2,41 (d, 1H, H-5), 2,31 (m, 1H, H-5'), 2,30–2,18 (1H, H-2), 0,93 (m, 1H, J_{4,4'} = -13,5 Hz, H-4), 0,30 (m, 1H, H-4'), 2,19 et 2,15 (2s, 6H, 2-OCH₃). *Anal.* calc. pour C₇H₁₄O₄: C 51,85, H 8,64; trouvé: C 51,81, H 8,78.

Méthode générale de synthèse des nucléosides 8–14

À une solution de méthylglycoside (10 mmol) dans CH₂Cl₂ (60 mL) à 0 ou -15°C est ajoutée une solution de HBr à demi saturation dans CH₂Cl₂ à raison de 5 équivalents d'acide par équivalent de sucre. Lorsque les produits de départ ont disparu, la solution est dégazée par un courant d'azote anhydre, hors du bain réfrigérant et jusqu'à réapparition des méthylglycosides (environ 10 min); on ajoute alors en une seule fois du tamis moléculaire 10 Å et on agite jusqu'à disparition totale des vapeurs d'HBr dans le vase à réaction. On procède alors à l'addition de la DMP (2 equiv./equiv. de sucre) et le mélange obtenu est porté à reflux pendant 5 min. le solvant est évaporé et le résidu pâteux est trituré dans MeOH chaud. Les sels sont éliminés par filtration et rincés par MeOH bouillant (2 × 30 mL). Le filtrat est évaporé à sec et l'huile jaunâtre obtenue est diluée dans le mélange acétone-méthanol 10:1 (10 mL/g de résidu). Le précipité est éliminé par filtration et rincé avec de l'acétone. Le filtrat est évaporé et le concentré réactionnel huileux obtenu est purifié pour donner les nucléosides attendus.

(O-acétyl-3-désoxy-4-α-DL-thréo-pentopyranosyl)-l-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (8)

Synthèse à partir de **2**; la dilution du concentré réactionnel par le mélange acétone-hexane 1,5:1 conduit à la précipitation d'une partie du nucléoside **8** (73%); le reste du nucléoside est obtenu par chromatographie sur gel de silice de la solution de cristallisation, dans le même solvant; rendement global 84%. Les caractéristiques physiques du nucléoside obtenu sont identiques à celles qui ont été précédemment décrites (1).

(O-benzoyl-3-désoxy-4-α-DL-thréo-pentopyranosyl)-l-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (9)

Synthèse à partir du composé **3**; la dilution de l'extract réactionnel par AcOEt (6 mL/g d'extract) provoque la précipitation d'une grande partie du nucléoside **9** qui est obtenu pur sous forme d'une poudre blanche. Le reste du nucléoside, dissous dans la solution de cristallisation est isolé par chromatographie sur gel de silice dans AcOEt pur; rendement global 83%; pf 160–170°C; *R*_f 0,45 (AcOEt); *v*_{max} (KBr): 3370 (OH), 3100, 1600, 705 et 680 (C₆H₅), 1715 et 1270 (ester), 1670, 1630, 1545 et 1480 (base) cm⁻¹; rmn (DMSO-*d*₆) δ: 5,59 (d, 1H, J_{1,2} = 9,3 Hz, H-1'), 5,10 (m, 1H, J_{3',2'} = 9,3 Hz, J_{3',4'} = 5,8 Hz, J_{3',4''} = 11 Hz, H-3'), 4,08–3,68 (m, 3H, H-2, H-5', H-5''), 2,15 et 1,83 (2m, 2H, H-4' et H-4''), 5,57 (d, 1H, OH), 8,05 et 6,02 (2d, 2H, J_{5,6} = 7,7 Hz, H-6 et H-5), 7,95 et 7,53 (2m, 5H, C₆H₅), 3,81 (s, 3H, OMe); *Anal.* calc. pour C₁₇H₁₈N₂O₆: C 58,96, H 5,20, N 8,09; trouvée: C 59,01, H 5,21, N 7,95.

(Désoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-α-DL-thréo-pentopyranosyl)-l-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (10)

Synthèse à partir du composé **4**. Le nucléoside est cristallisé à partir des extraits réactionnels par dilution avec le mélange

ether éthylique – éthanol 10:1 (10 mL/g d'extrait). La faible quantité de nucléoside restant dissoute dans la solution de cristallisation est récupérée par chromatographie dans AcOEt; rendement global 79%; pf 263–265°C (déc.); R_f 0,36 (AcOEt); $\nu_{\max}$ (KBr): 3410 (OH), 3125, 3090, 1605 et 720 (C_6H_4), 1720 et 1295 (ester), 1660, 1635, 1530 et 1490 (base) cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6) δ : 5,60 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,6$ Hz, H-1'), 5,15 (m, 1H, $J_{3,2'} = 9$ Hz, $J_{3,4'} = 5,3$ Hz, $J_{3',4'} = 10,8$ Hz, H-3'), 4,00 (dd, 1H, H-2'), 4,10–3,65 (m, 2H, H-5', H-5''), 2,18 (m, 1H, H-5'), 1,85 (m, 1H, H-5''), 8,33 et 8,15 (2d, 4H, C_6H_4), 8,05 et 6,00 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,5$ Hz, H-6 et H-5), 5,64 (d, 1H, OH), 3,83 (s, 3H, OMe); Anal. calc. pour $C_{17}H_{17}N_3O_8$: C 52,17, H 4,35, N 10,74; trouvée: C 52,21, H 4,42, N 10,93.

(O-benzyl-3-désoxy-4- α -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (11)

Synthèse à partir du composé 5; la dilution de l'extrait réactionnel par le solvant: acétone-hexane 1,5:1 (7 mL/g d'extrait) provoque la précipitation d'une grande partie du nucléoside 11 qui est récoltée par filtration et lavée par le mélange acétone-hexane 2:1. Le reste de nucléoside, contenu dans la solution de cristallisation est récupéré par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 1,5:1; rendement global: 85%; pf 128°C; R_f 0,32 (acétone-hexane 1,5:1); $\nu_{\max}$ (KBr): 3200 (OH), 3050, 3020 et 700 (C_6H_5), 1640, 1545 et 1480 (base) cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6) δ : 5,46 (d, 1H, $J_{1,2'} = 8,8$ Hz, H-1), 4,00–3,30 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-5''), 2,09 (m, 1H, $J_{4',3'} = 9,5$ Hz, $J_{4',4''} = -12,5$ Hz, H-4'), 1,63 (m, 1H, $J_{4',5'} = 5,5$ Hz, $J_{4',5''} = 11$ Hz, H-4''), 8,00 et 6,00 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,3$ Hz, H-6 et H-5), 7,30 et 4,66 (2s, 5H et 2H, $C_6H_5-CH_2$), 5,40 (d, 1H, OH), 3,83 (s, 3H, OMe); Anal. calc. pour $C_{17}H_{20}N_2O_5$: C 61,45, H 6,02, N 8,43; trouvée: C 61,39, H 6,00, N 8,57.

(Azido-3-didésoxy-3,4- α -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (12)

Synthèse à partir du composé 6; le nucléoside est obtenu pur sous forme d'une laque par chromatographie de l'extrait réactionnel sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 1,5:1; la trituration de cette laque avec de l'éther éthylique provoque la cristallisation du nucléoside qui est obtenu sous forme d'une poudre blanche; rendement: 69%; pf 208–210°C (déc.); R_f 0,35 (acétone-hexane, 1,5:1); $\nu_{\max}$ (KBr): 3200 (OH), 2120 (N_3), 1650, 1550 et 1490 (base) cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6) δ : 5,52 (d, 1H, $J_{1,2'} = 8,2$ Hz, H-1'), 4,00–3,50 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-5''), 2,00 (m, 1H, $J_{4',4''} = -12,5$ Hz, H-4'), 1,66 (m, 1H, H-4''), 8,00 et 6,05 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,2$ Hz, H-6 et H-5), 5,78 (d, 1H, OH), 3,86 (s, 3H, OMe); Anal. calc. pour $C_{10}H_{13}N_5O_4$: C 44,94, H 4,87, N 26,22; trouvée: C 45,00, H 4,95, N 26,08.

(Désoxy-4-O-méthyl-3- α et β -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (13 et 14)

Synthèse à partir du composé 7; l'extrait réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 7:1 pour donner les nucléosides 13 et 14 sous forme de laque. Le composé 13 cristallise par trituration dans l'éther éthylique; rendement global 72% (95,5% de 13 et 4,5% de 14).

Composé 13: pf 162–164°C; R_f 0,44 (acétone-hexane, 7:1); $\nu_{\max}$ (KBr): 3260 (OH), 2880 et 2860 (OMe), 1650, 1540 et 1485 (base) cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6) δ : 5,37 (d, 1H, $J_{1,2'} = 8,5$ Hz, H-1'), 3,50 (m, 1H, H-2'), 4,00–3,30 (m, 3H, H-3', H-5', H-5''), 2,05 (m, 1H, $J_{4',4''} = -13$ Hz, H-4'), 1,45 (m, 1H, H-4''), 7,95 et 5,95 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,4$ Hz, H-6 et H-5), 5,25 (d, 1H, OH), 3,81 (s, 3H, OMe base), 3,35 (s, 3H, OMe sucre); Anal. calc. pour $C_{11}H_{16}N_2O_5$: C 51,56, H 6,25, N 10,94; trouvée: C 51,42, H 6,21, N 11,11.

Composé 14: R_f 0,63 (acétone-hexane, 7:1); $\nu_{\max}$ (KBr): caractéristiques identiques à celles du composé 13; rmn (DMSO- d_6) δ : 5,68 (s, 1H, $J_{1,2'} \sim 1$ Hz, H-1), 3,90–3,20 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-5''), 2,00 (m, 1H, $J_{4',4''} = -13$ Hz, H-4'), 1,50 (m, 1H, H-4''), 7,83 et 5,97 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,3$ Hz, H-6 et H-5), 5,33 (d, 1H, OH), 3,85 (s, 3H, OMe base), 3,35 (s, 3H, OMe sucre); Anal. calc. pour $C_{11}H_{16}N_2O_5$: C 51,56, H 6,25, N 10,94; trouvée: C 51,83, H 6,39, N 10,77.

Action de NaH sur les bromhydrines dérivées de 7

Les solutions neutres de bromhydrines, obtenues comme décrit précédemment, sont filtrées pour éliminer le tamis moléculaire. Le filtrat est refroidi à $-30^\circ C$ puis du NaH est ajouté (4 equiv./equiv. de sucre); la suspension obtenue est agitée à la même température jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux (environ 6h) puis filtré pour éliminer le NaH en excès et les sels qui ont précipité. La ccm dans AcOEt de la solution obtenue révèle la présence de nombreux produits dont quelques uns sont révélés par une solution aqueuse neutre de $KMnO_4$ et dont un, à R_f 0,15, est révélé par un réactif des époxydes. Ce composé qui disparaît instantanément lors de l'addition de MeOH ou MeONa pour donner le produit 7 α serait l'époxyde 18; rmn (C_6D_6) δ : 4,70 (d, 1H, $J_{1,2} \sim 2,5$ Hz, H-1), 2,75 (d, 1H, H-2).

Réaction de glycosylation du désoxy-4-O-méthyl-3- α et β -DL-thréo-pentopyranose (19)

Le composé 19 est obtenu par hydrolyse de 7 dans une solution d'HCl 6N (15 mL/g de sucre) à $80^\circ C$ pendant 1 heure. La solution est neutralisée par Na_2CO_3 et évaporée à sec à $50^\circ C$ sous pression réduite. Le résidu pâteux obtenu est dilué par MeOH et les sels sont éliminés par filtration. Le filtrat est évaporé pour donner le composé 19 (94%) sous forme d'une huile contenant les 2 isomères α et β dans le rapport 2:1; R_f 0,25–0,15 (AcOEt); $\nu_{\max}$ (film): 3400 (OH), 2840 (OMe) cm^{-1} ; rmn (D_2O) δ : 3,93 (d, 1/3H, $J_{1,2} = 2,5$ Hz, H-1 β), 3,27 (d, 2/3 H, $J_{1,2} = 7,4$ Hz, H-1 α), 2,23 (s, 3H, OMe α + β), 1,00 (m, 1H, H-4 α + β), 0,40 (m, 1H, H-4' α + β); Anal. calc. pour $C_6H_{12}O_4$: C 48,65, H 8,11; trouvée: C 48,60, H 8,35.

Les réactions de glycosylation sont réalisées par chauffage à $80^\circ C$ pendant 1–2 h du composé 19 (10 mmol) dissous dans MeOH ou t-BuOH (30 mL) en présence de résine Dowex 50H⁺ (1g). La réaction avec MeOH conduit de façon quantitative aux composés 7 α et 7 β dans le rapport 1:1. La réaction avec t-BuOH, plus lente et incomplète conduit à un mélange des composés 15 et 16 dans le rapport 1:2,5. Ces produits ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice dans l'acétate d'éthyle pur.

tert-Butyl désoxy-4-O-méthyl-3- α et β -DL-thréo-pentopyranoside (15 et 16)

Le composé 15 est cristallisé: pf 64–65°C; R_f 0,60 (AcOEt); $\nu_{\max}$ (KBr): 3420 (OH), 2880 (OMe) cm^{-1} ; rmn ($CDCl_3$) δ : 4,33 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,4$ Hz, H-1), 4,00 (m, 1H, $J_{5,5'} = -12$ Hz, $J_{5,4} = 2$ Hz, $J_{5,4'} = 5,4$ Hz, H-5), 3,60–3,15 (m, 3H, H-2, H-3, H-5'), 3,50 (s, 3H, OMe), 2,50 (s, 1H, OH), 2,07 (m, 1H, $J_{4,4'} = -12$ Hz, H-4), 1,73 (m, 1H, H-4''), 1,33 (s, 9H, 3 CH_3); Anal. calc. pour $C_{10}H_{20}O_4$: C 58,82, H 9,80; trouvée: C 58,77, H 9,89. Le composé 16 est une huile: R_f 0,68 (AcOEt); $\nu_{\max}$ (film): caractéristiques identiques à celles du composé 15; rmn ($CDCl_3$) δ : 5,10 (d, 1H, $J_{1,2} = 2,8$ Hz, H-1), 3,50 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,2$ Hz, H-2), 4,00–3,30 (m, 3H, H-3, H-5, H-5'), 3,45 (s, 3H, OMe), 2,10 (m, 1H, $J_{4,4'} = -12$ Hz, H-4), 1,77 (m, 1H, H-4''), 1,33 (s, 9H, 3 CH_3); Anal. calc. pour $C_{10}H_{20}O_4$: C 58,82, H 9,80; trouvée: C 59,05, H 9,74.

Synthèse du (tri-O-benzoyl-3,5,6- β -D-glucufuranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (22)

Une solution de méthyl tri-O-benzoyl-3,5,6- α et β -D-gluc-

furane 20 (5 mmol) dans CH_2Cl_2 (25 mL) est saturée à -10°C par du HBr gazeux anhydre. La solution est agitée 5 h à cette température puis est laissée une nuit à 0°C . La réaction n'est pas complète et l'on note, en ccm, la présence de produits de dégradation et d'un spot à R_f 0,28 (AcOEt-hexane, 1:1) correspondant aux bromures 21. La solution est dégazée à température ambiante par un courant d'azote anhydre jusqu'à disparition des vapeurs d'HBr dans le vase à réaction; du tamis moléculaire 10 Å (5 g) est alors ajouté et la suspension obtenue est agitée pendant 5 min. De la DMP est ajoutée (15 mmol) et le mélange est chauffé 5 min à reflux. La suspension est alors traitée selon la technique habituelle et l'extrait réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice dans le solvant AcOEt-hexane 3:1 pour donner le nucléoside 22 sous forme d'une poudre blanche: $[\alpha]_D^{23} +42^\circ$ (c 0,046, éthanol); pf $134-140^\circ\text{C}$; R_f 0,40 (AcOEt-hexane, 3:1); ν_{max} (KBr): 3420 (OH), 3060, 1600, 1590, 700 et 675 (C_6H_5), 1720 et 1270-1240 (ester), 1660-1620, 1550 et 1480 (base) cm^{-1} ; rmn (CD_3COCD_3) δ : 6,13 (m, 1H, H-5'), 6,00 (s, 1H, $J_{1',2'} \sim 1$ Hz, H-1'), 5,84 (d, 1H, $J_{\text{OH},\text{H}2'} = 4$ Hz, OH), 5,66 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3$ Hz, H-3'), 5,25-4,75 (m, 3H, H-4', H-6'6'), 4,63 (d, devient singulet par addition de D_2O , 1H, $J_{2,3'} \sim 1$ Hz, H-2), 8,45 et 6,03 (2d, 2H, $J_{5,6} = 7,5$ Hz, H-6 et H-5), 7,90 et 7,50 (2m, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_4$), 3,84 (s, 3H, OMe). *Anal.* calc. pour $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C 64,0, H 4,67, N 4,67; trouvée: C 64,13, H 4,63, N 4,58.

Remerciements

Nous tenons à remercier le C.N.R.S. (ERA 560) et l'I.N.S.E.R.M. (U 205) de leur aide financière.

1. G. E. HILBERT et T. B. JOHNSON. *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 4489 (1930).
2. C. H. GAGNIEU, A. V. GROUILLER et H. PACHECO. *Can. J. Chem.* **60**, 2238 (1982).
3. J. A. MONTGOMERY et H. J. THOMAS. *J. Med. Chem.* **22**, 1109 (1979); J. A. MONTGOMERY et H. J. THOMAS. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 353 (1979).
4. F. M. UNGER, R. CHRISTIAN et P. WALDSTÄTTEN. *Tetrahedron Lett.* 605 (1979); J. A. MONTGOMERY et A. G. LASETER. *J. Med. Chem.* **17**, 360 (1974); J. KIBURIS, A. B. FOSTER et J. H. WESTWOOD. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 44 (1975).
5. M. HAGA, R. K. NESS et H. G. FLETCHER. *J. Org. Chem.* **33**, 1810 (1968).
6. E. J. FREYNE, E. L. ESMANS, J. A. LEPOIVRE et F. C. ALDERWEIRELDT. *Carbohydr. Res.* **78**, 235 (1980).
7. K. A. WATANABE, D. H. HOLLENBERG et J. J. FOX. *J. Carbohydr. Nucleosides-Nucleotides*, **1**, 1 (1974).
8. D. BOUCHU, M. ABOU-ASSALI, A. GROUILLER, G. CARRET et H. PACHECO. *Eur. J. Med. Chem.* **16**, 43 (1981).
9. C. H. GAGNIEU et A. V. GROUILLER. *Carbohydr. Res.* **84**, 61 (1980).
10. C. H. GAGNIEU et A. V. GROUILLER. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **82**(4), 1009 (1982).
11. H. YAMAGUCHI et C. SCHUERCH. *Carbohydr. Res.* **81**, 192 (1980).
12. J. G. BUCHANAN et J. C. P. SCHWARZ. *J. Chem. Soc.* 4770 (1962).
13. F. SWEET et R. K. BROWN. *Can. J. Chem.* **46**, 1592 (1968).
14. CIBA Ltd. Brevet Brit. 909,279; oct. 31 1962; *Chem. Abst.* **60**, 378e (1963).