Carbohydrate Research
Elsevier Publishing Company, Amsterdam
Printed in Belgium

Note

Synthèse du 1-(2-désoxy-α-D-*ribo*-hexofuranosyl)uracile

SERGE DAVID ET JACQUES EUSTACHE

Laboratoire de Recherches sur la Chimie des Composés Biologiques, Faculté des Sciences, 91 — Orsay (France)

(Reçue le 24 juin 1970; acceptée le 16 octobre 1970)

Nos recherches en cours sur la stéréochimie de la réduction enzymatique[1] des ribonucléoside diphosphates demandent, entre autres, la préparation de désoxyribonucléosides où l'un des hydrogènes sur C-2′ est remplacé par du deutérium. La suite de réactions décrite ici semblait, à priori, favorable, car nous avions pu obtenir facilement le méthyl 4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy-α-D-allopyranoside-*2-t* (**1**), notre produit de départ. D'autre part, la synthèse, à partir de l'analogue D-*arabino* de **7**, d'un nucléoside considéré comme ayant la configuration β-D, avec 60% de rendement, a été publiée[2]. Cependant, malgré une configuration apparemment encore plus avantageuse, nous n'avons obtenu qu'un nucléoside ayant la configuration α-D à partir de **7**.

L'ouverture[3] par l'aluminohydrure de lithium du méthyl 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidène-α-D-allopyranoside[4] donne le méthyl 4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy-α-D-*ribo*-hexopyranoside **2**. Nous en avons obtenu avec l'aluminodeutérure de lithium l'analogue deutéré **1**. Nous admettons l'ouverture *trans* de l'époxyde, et par suite, l'orientation D-*allo* du deutérium introduit. Le signal de H-2 en r.m.n. dans le chloroforme-*d*, est un pic, δ 2,20 (par rapport au tétraméthylsilane), d'intensité 1 proton, élargi (7 Hz à mi-hauteur) par de faibles couplages avec les protons voisins et le deutérium.

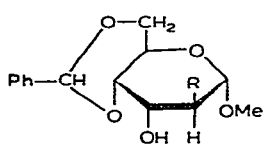
Nous avons poursuivi la synthèse avec un analogue non deutéré **2**, à partir duquel Bhat et Zorbach[5] ont déjà décrit la préparation du furanoside **3**. Le carbonate **4**, obtenu avec 41% de rendement après distillation, par le chlorure de carbonyle et la pyridine, est encore un mélange des anomères. On a paranitrobenzoylé un échantillon brut et obtenu, après purification, une gomme (74%) qui donne essentiellement deux taches en chromatographie sur couche mince. Les deux constituants se séparent partiellement sur colonne de silice, et on recueille un 3-*p*-nitrobenzoate cristallisé **5** ou **6** (25% du mélange). On n'a pas essayé de caractériser le composé amorphe, mais il apparaît très probable qu'il s'agit de l'anomère **6** ou **5**. Nous avons en effet converti en halogénose **7** (non isolé), soit l'anomère cristallin, soit le mélange brut, et dans les deux cas, après une condensation Hilbert–Johnson avec la 2,4-diméthoxypyrimidine, nous avons obtenu avec le même rendement (65%) le nucléoside protégé cristallisé **8**, apparemment pur.

La configuration α-D du composé débloqué, le 1-(2-désoxy-α-D-*ribo*-hexofuranosyl)uracile semble prouvée par les observations suivantes : l'effet Cotton est négatif (cf. Réf. 6). Le spectre de r.m.n. dans l'oxyde de deutérium est superposable à celui de 1' « α-désoxyuridine » dans les régions de H-1' et H-2'. Celui des H-2' qui est en *cis* de l'uracile se manifeste par deux « triplets » δ 2,04 et δ 2,29, et celui qui est en *trans* par un « quintuplet », de δ 2,45 à δ 3,00. Nous avons d'ailleurs retrouvé sur le spectre de 1' « α-désoxycytidine » (préparée selon Fox *et al.*[7]) ces signaux très caractéristiques, déjà décrits par Lemieux[8] dans le cas de 1' « α-thymidine ». Ceci suggère que ces quatre nucléosides pyrimidiques ont la même conformation. Enfin, on obtient 1' « α-désoxyuridine, $[\alpha]_D^{25}$ −15° (eau), (lit.[9] : $[\alpha]_D^{25}$ −13,5°) en traitant le nucléoside **9** consécutivement par le métapériodate de sodium et de borohydrure de sodium.

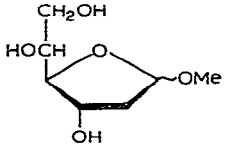
Dans ces conditions, nous n'avons pas jugé utile de reproduire les réactions avec le sucre deutéré **1**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

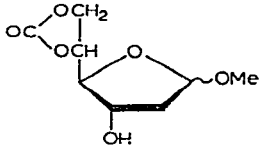
Méthodes générales. — On a fait les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) sur gel de silice fluorescent Prolabo. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont déterminés à 60 MHz sur des solutions, dans l'oxyde de deutérium, d'échantillons débarrassés de leurs protons échangeables de la façon habituelle. Ils sont repérés par rapport au signal de DHO, fixé à δ 4,75 p.p.m.



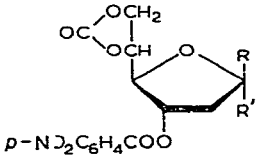
1 R = D
2 R = H



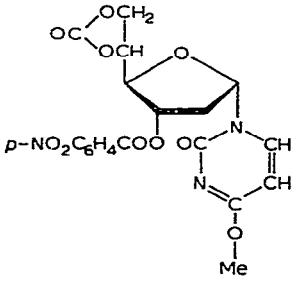
3



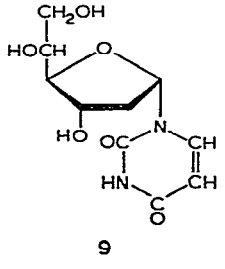
4



5 R = H; R' = OMe
6 R = OMe; R' = H
7 R, R' = H, Br



8



9

Méthyl 4,6-O-benzylidène-2-désoxy-α-D-allopyranoside-2-t (**1**). — À une solution d'aluminodeutérure de lithium (3 g) dans l'éther (250 ml), on ajoute le

méthyl 2,3-anhydro-4,6-*O*-benzylidène-α-D-allopyranoside pulvérulent (20 g) par petites portions. On fait bouillir 15 h à reflux, et après refroidissement on détruit l'excès de réducteur par 60 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute de l'eau avec précaution jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réaction. On extrait au chloroforme (100+50+50 ml). La phase organique, lavée deux fois à l'eau, est séchée sur sulfate de sodium, et évaporée à sec. Le résidu cristallin est recristallisé dans le mélange éther–dichlorométhane (14,2 g; 64%), p.f. 123–124°, homogène en c.c.m. (litt.[3] : p.f. 127°, pour l'analogue non deutéré).

*Méthyl 2-désoxy-α,β-*D-ribo-*hexofuranoside 5,6-carbonate* (**4**). — On dissout le méthyl 2-désoxy-α,β-D-*ribo*-hexofuranoside (**3**, 1,43 g) dans 17 ml de pyridine et 13 ml de tétrachlorométhane. On refroidit à −10° et on ajoute lentement 4 ml d'une solution à 20% de phosgène dans le toluène. On agite 1 h à −10° et 1 h à 20°, puis on verse sur 3,5 g de carbonate de baryum dans 120 ml de glace pilée. On filtre sur Célite, et on extrait à l'acétate d'éthyle (6 × 50 ml). On sèche sur sulfate de sodium, et on évapore le solvant. Par distillation du sirop résiduel (1,21 g; il y a une certaine décomposition), on obtient un liquide (678 mg; 41%), p.eb.$_{0,15}$ 161–162°, présentant une seule tache en c.c.m. (méthanol–chloroforme, 1:6); spectre i.r. : ν_{max} 3650 (OH), 1780, 1800 cm^{-1}(CO) (liquide pur).

*Méthyl 2-désoxy-3-*O-p-*nitrobenzoyl-α,β-*D-ribo-*hexofuranoside 5,6-carbonate* (**5**, **6**). — On ajoute **3**, avant distillation (2.639 g) à une solution de chlorure de *p*-nitrobenzoyle (3,39 g) dans 45 ml de pyridine. Après une heure d'agitation à 20°, on abandonne 24 h à 4°. On verse sur 450 g de glace pilée et 45 ml de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La gomme qui se sépare se solidifie à 0°, et on la filtre. On la redissout dans le chloroforme, on lave à l'eau la solution, sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le résidu (3,38 g; 74%) est examiné en c.c.m. (chloroforme à 2% de méthanol). On observe deux taches voisines correspondant aux anomères α et β, et une tache très faible près du front, probablement le tri-*p*-nitrobenzoate provenant d'une impureté du produit de départ. Le mélange (0,81 g) est adsorbé sur une colonne de gel de silice Mallinckrodt CC7 (90 g). On élue par le chloroforme contenant 1% de méthanol un des anomères cristallisé pur, recristallisé dans l'acétone–éther, p.f. 133–133,5° (200 mg; 25%).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{15}O_9N$: C, 50,99; H, 4,28; N, 3,97; O, 40,76. Trouvé : C, 51,25; H, 4,35; N, 4,06; O, 40,72.

La poursuite de la chromatographie a donné une fraction contenant un mélange des anomères, et enfin le second anomère amorphe pur (poids total 0,50 g).

*Bromure de 2-désoxy-3-*O-p-*nitrobenzoyl-*D-ribo-*hexofuranosyle 5,6-carbonate* (**7**). — À une solution de l'anomère cristallin (**5** ou **6**; 300 mg) dans le dichlorométhane (6,5 ml), refroidie à 0° et agitée, on ajoute lentement 11 ml de dichlorométhane saturé de bromure d'hydrogène. Après 10 min à 0°, on poursuit 10 min à température ambiante. On vérifie alors par c.c.m. qu'il n'y a plus de produit de départ. On obtient une mousse par évaporation du solvant.

*1-(2'-Désoxy-3'-*O-p-*nitrobenzoyl-*α-D-ribo-*hexosyl 5',6'-carbonate)-1,2-dihydro-4-méthoxy-2-pyrimidinone* (**8**). — On ajoute à 8,5 g de 2,4-diméthoxypyrimidine une

solution dans le dichlorométhane de l'halogénose **7** préparé à partir de 1 g du mélange de **5** et **6**. On agite 18 h à 20° et on ajoute un excès d'éther. On filtre et on lave à l'éther le précipité, qui paraît pratiquement pur en c.c.m. (méthanol–chloroforme, 1:9). On recristallise dans l'acétone–éther, p.f. 224,5–227° (0,82 g; 65%).

Anal. Calc. pour $C_{19}H_{17}O_{10}N_3$: C, 51,01; H, 3,83; N, 9,39%. Trouvé : C, 51,12; H, 3,93; N, 9,40.

*1-(2'-Désoxy-α-*D*-ribo-hexofuranosyl)uracile* (**9**). — On ajoute le composé **8** (452 mg) à 84 ml de chloroforme saturé de gaz chlorhydrique, et on ajoute assez de méthanol pour qu'il se dissolve. Le produit de départ a disparu en 36 h à 20°. On neutralise au carbonate d'argent, filtre sur noir animal, et on évapore à sec (verre; 415 mg). Une partie (363 mg) est traitée par 42 ml de méthylate de sodium 0.04M dans le méthanol 150 min à 20°. On neutralise par Dowex-50 (H^+), on ajoute de l'eau (10 ml), filtre et évapore le méthanol du filtrat. Le résidu repris à l'eau est extrait trois fois à l'éther. On évapore à sec la solution aqueuse qui donne une mousse incolore (176 mg), homogène en c.c.m. (méthanol–chloroforme, 1:5); u.v. : λ_{max} 264 nm (ε 9100) (*c* 10^{-4}M, eau); dispersion rotatoire : $[\alpha]_{280}^{25}$ −2560°; $[\alpha]_{267}^{25}$ 0°; $[\alpha]_{252}^{25}$ +3820° (*c* 10^{-4}M, eau); r.m.n. : δ 2,04, 2,29 (doublet de triplets, *J* 15, 2,6, H-2''); 2,45–3,00 (quintuplet, H-2'); 3,67, 4,55 (multiplets, 2 H-6', H-5', H-4', H-3'); 5,80 (doublet, *J* 8,2, H-6); 6,10 [quadruplet, *J* 6,75, (3), H-1']; 7,83 (doublet, *J* 8,2, H-5).

Dégradation de **9** *en 1-(2-désoxy-α-*D*-erythro-pentofuranosyl)uracile* (« *α-désoxyuridine* »). — On traite 47 mg du nucléoside dans 2,5 ml d'eau par 10 ml de métapériodate de sodium 0.3M et 10 ml de bicarbonate de sodium M. Après 1 h à 20°, on ajoute 100 mg de borohydrure de sodium et on agite pendant 15 min. On filtre, on évapore le filtrat, et on extrait le résidu au méthanol. Le produit obtenu est purifié par deux chromatographies sur plaque, en présence d'un témoin de « α-désoxyuridine ». On obtient un verre, $[\alpha]_D^{25}$ −15° (*c* 0,1, eau; la concentration de la solution aqueuse a été déterminée par mesure de l'extinction au maximum, λ_{max} 263 nm (eau), du spectre u.v.); r.m.n. : δ 2,05, 2,29 (doublet de triplets, *J* 15, 2,6 H-2''); 2,49–2,99 (quintuplet, H-2'); 3,61, 3,68 (2, H-5'); 4,41, 4,48 (H-4', H-3'); 5,80 (doublet, *J* 8,2, H-5); 6,11 (quadruplet, *J* 6,75, 3,0 H-1'); 7,84 (doublet, *J* 8,2, H-6).

*Spectre de r.m.n. de la 1-(2'-désoxy-α-*D*-érythro-pentofuranosylcytosine* (« *α-désoxycytidine* »). — Une partie du spectre a déjà été publiée[10]; δ 1,98, 2,23 (doublet de triplets, *J* 15, 2,6, H-2''); 2,43–3,98 (quintuplet, H-2'); 3,59, 3,65 (2, H-5'); 4,38 (H-4', H-3'); 5.91 (doublet, *J* 7,5, H-5); 6,04 (quadruplet, *J* 7,2, 2,40, H-1'); 7,74 (doublet, *J* 7,5, H-6).

REMERCIEMENT

Les auteurs remercient le Dr. W. Guschlbauer pour ses avis et pour la détermination des spectres de dispersion et de dichroïsme circulaire.

RÉFÉRENCES

1 L. J. DURHAM, A. LARSON ET P. REICHARD, *Eur. J. Biochem.*, 1 (1967) 92.
2 K. V. BHAT ET W. W. ZORBACH, *Carbohyd. Res.*, 6 (1968) 63.
3 D. A. PRINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 3955.
4 N. K. RICHTMYER ET C. S. HUDSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 63 (1941) 1727.
5 C. C. BHAT, K. V. BHAT ET W. W. ZORBACH, *Carbohyd. Res.*, 10 (1969) 197.
6 T. P. EMERSON, E. J. SWAN ET T. L. V. ULBRICHT, *Biochemistry*, 6 (1967) 843.
7 J. J. FOX, N. C. YUNG, I. WEMPEN ET M. HOFFER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83 (1961) 4068.
8 R. U. LEMIEUX, *Can. J. Chem.*, 39 (1961) 117.
9 M. PRYSTAS, J. F. FARKAS ET F. ŠORM, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 30 (1965) 3223.
10 R. J. CUSHLEY, I. WEMPEN ET J. J. FOX, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 709.