

Note

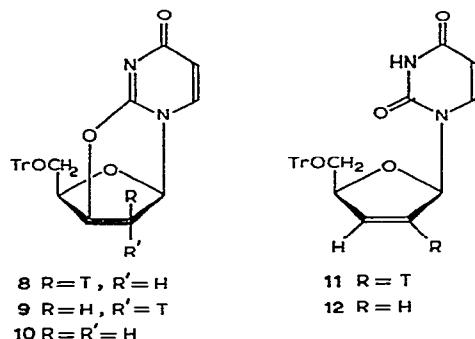
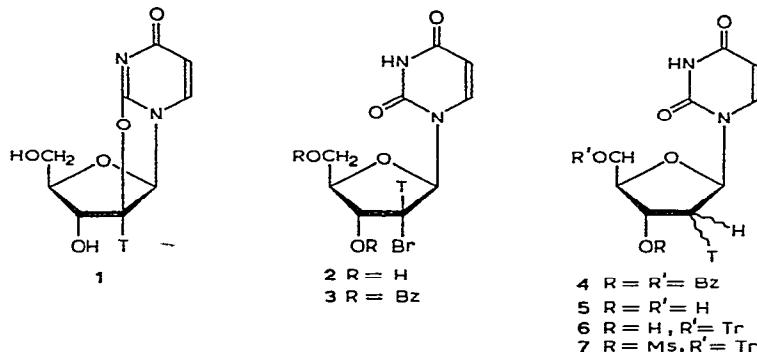
**Stéréosélectivité de la réduction de la 3', 5'-di-*O*-benzoyl-2'-bromo-2'-désoxyuridine par l'hydrure de tributylétain**

S. DAVID ET C. AUGÉ

*Laboratoire de Chimie des Composés Biologiques, Université de Paris-Sud, 91-Orsay (France)*

(Reçu le 4 juillet 1972; accepté après modification, le 21 novembre 1972)

L'hydrure de tributylétain et ses homologues réduisent sélectivement les dérivés halogénés suivant un mécanisme radicalaire. À notre connaissance, il a été déjà utilisé trois fois avec des dérivés de sucres : récemment avec des sucres simples halogénés<sup>1</sup>, mais déjà en 1967 et en 1971, en chimie des nucléosides<sup>2,3</sup> : c'est ainsi que Holý<sup>3</sup> a ouvert une nouvelle voie d'accès aux 2'-désoxyribonucléosides, en préparant la 3',5'-di-*O*-benzoyl-2'-désoxyuridine par réduction du mélange des dérivés 2'-ido épimères correspondants, par l'hydrure de tributylétain. Dans ces trois publications, pour diverses raisons, on ne pouvait pas envisager la stéréospécificité. D'ailleurs, même dans le cas général, il n'y a eu qu'un petit nombre d'observations à ce sujet et



elles ne forment pas encore un ensemble cohérent<sup>4</sup>. Ayant en main la possibilité de préparer un analogue homogène des constituants du mélange étudié par Holý, la 3',5'-di-*O*-benzoyl-2'-bromo-2'-désoxyuridine-2'-*t* (3), et de localiser <sup>3</sup>H sur le produit réduit par adaptation d'une séquence décrite<sup>5</sup>, nous avons pu examiner la stéréospécificité de la réduction radicalaire dans ce cas particulier.

#### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Pour que les mesures rassemblées dans le Tableau I soient pertinentes, il faut a) que le produit de départ soit homogène et de configuration certaine, b) que le mécanisme de l'élimination soit connu, c) qu'il ne soit pas modifié par le remplacement de l'hydrogène par le tritium.

TABLEAU I

PRINCIPALES ÉTAPES DES TRANSFORMATIONS DE L'URIDINE-2'-*t*

Composé	P.f. (°)	R <sub>F</sub> <sup>a</sup>	Rendt. <sup>b</sup>	Radioactivité <sup>c</sup>
Uridine			12	
2',3'-Di- <i>O</i> -carbonyluridine	115-120	0,21 (A)	4,3	
<b>1</b>	240-244	0,14 (A)	1,75	69,5
<b>2</b>	184-190	0,57 (A)	1,18	68,0
<b>3</b>	167-169	0,58 (B)	0,5	70,0
<b>4</b>	217-220	0,37 (B)	0,160	75,5
<b>8+9</b>	125-160		0,020	74,0
<b>11+12</b>	190-192	0,53 (B)	0,007	55,5

<sup>a</sup>C.c.m. sur gel de silice; (A) méthanol-chloroforme (1:4), (B) chloroforme-acétate d'éthyle (1:1).

<sup>b</sup>Produit de départ et rendement en moles. <sup>c</sup>D.p.m. par  $\mu$  mole.

a) La configuration *D-ribo* du dérivé bromé **2** est établie avec certitude<sup>1,2</sup>. Nous avons écarté l'éventualité peu probable d'une transposition lors de la benzoylation; par cyclisation du dibenzoate **3**, dans les mêmes conditions<sup>1,2</sup> que dans le cas de l'analogue 3'-*O*-mésyle, on obtient un dérivé 2,2'-anhydro connu<sup>1,1</sup>.

b) L'élimination **10**→**12** est considérée comme *anti*. Les liaisons C-R' et C-O paraissent pratiquement déjà *anti*-coplanaires au départ sur un modèle. Par contre, C-R et C-O ne pourraient devenir *syn*-coplanaires qu'au prix d'une déformation considérable. Il n'y a aucune participation voisine possible évidente. Enfin, cette hypothèse conduit à des résultats cohérents au point de vue biochimique<sup>1,3</sup>.

c) Il semble peu probable que l'effet isotopique primaire ralentisse l'*anti*-élimination du tritium des molécules **9** au point de favoriser appréciablement la *syn*-élimination de l'hydrogène (avec rétention de radioactivité).

Donc, le rapport (78 %) de l'activité du mélange **11+12** à l'activité moyenne des composés précédents est une mesure du taux de remplacement du brome par l'hydrogène avec rétention de configuration. Or, la première étape d'une réduction

par l'hydrure de tributylétain est l'arrachement de l'halogène avec création d'un radical libre<sup>14</sup>. Elle ne peut contribuer à la formation d'un produit final non racémisé que si la fréquence d'inversion du radical est fortement abaissée, entraînant la rétention, ou si l'halogénure de tributylétain protège temporairement la face attaquée (entraînant l'inversion). Or, l'analogue strict de notre radical intermédiaire, le 3-tétrahydrofuryle<sup>15</sup> semble voisin du cyclopentyle, beaucoup plus étudié, qui serait plan (ou en vibration très rapide) à l'état liquide déjà à la température ambiante, avec l'électron non apparié dans une orbitale symétrique par rapport à son plan<sup>16</sup>. L'origine de la prédominance observée de la rétention dans la réduction 3→4 doit être recherchée ailleurs, dans la deuxième étape, à savoir l'addition d'un atome d'hydrogène sur le radical intermédiaire par une deuxième molécule de réactif. Cette attaque est donc générée en *cis* de la base, peut-être à cause de l'encombrement des substituants en C-1' et C-4', ou d'une interaction passagère entre l'orbitale de l'électron libre et une orbitale de la base, analogue à un effet classique de participation.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Conditions générales.* — Toutes les réactions utilisées ont déjà été pratiquées sur des composés inactifs, sauf la benzoylation de 2 en 3 et la conversion de 3 en anhydro-nucléoside. Après chaque étape, le composé a été purifié avant d'être soumis à la réaction suivante, jusqu'à ce qu'il paraisse homogène en chromatographie sur couche mince de gel de silice (E. Merck, Darmstadt, Allemagne) (c.c.m.) avec les irrigants suivants : (A) méthanol-chloroforme (1:4); (B) chloroforme-acétate d'éthyle (1:1); (C) benzène-éthanol (1:1). On a mesuré la radioactivité d'échantillons pesés, de 1 à 3 mg, dissous dans le benzène ou l'eau avec un compteur à scintillation. Exceptionnellement, le poids de l'échantillon de 4 a été déterminé par spectroscopie u.v.

L'uridine-2'-*t*<sup>6,7</sup>, diluée par un échantillon inactif (3 g), est convertie en 2',3'-di-*O*-carbonyluridine-2'-*t*<sup>8</sup>, 2,2'-anhydro-1-( $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2'-*t*)uracile<sup>9</sup> (1) et 2'-bromo-2'-désoxyuridine-2'-*t*<sup>8</sup> (2).

*3',5'-Di-O-benzoyl-2'-bromo-2'-désoxyuridine-2'-t* (3). — On chauffe pendant 15 h à 55° une solution du composé 2 (360 mg, 1,17 mmole) dans la pyridine (8 ml) et le chlorure de benzoyle (0,27 ml, 2,34 mmoles), on refroidit, on verse dans l'eau et la glace (100 ml). Le précipité recueilli et séché est adsorbé sur une colonne de gel de silice Merck (35 g, 70–200 mesh) et élué par le chloroforme-acétate d'éthyle (1:1). On recueille la fraction de *R*<sub>F</sub> 0,58 en c.c.m. (B) (367 mg, 61 %) qui est recristallisée dans l'éthanol, p.f. 167–169° (309 mg);  $[\alpha]_D^{25} -23,5^\circ$  (*c* 1, *N,N*-diméthylformamide); u.v. :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  231 nm (*ε* 29 000), 257 nm (*ε* 12 400), (*c* 6.10<sup>-6</sup>); r.m.n. (solvant pyridine-*d*<sub>5</sub>, référence tétraméthylsilane) : δ 5,10 (s, 2 H, 2 H-5'), 5,80 (H-2'), 5,94 (d, *J*<sub>5,6</sub> 8,25 Hz, H-5), 6,17 (H-3'), 6,93 (d, *J*<sub>1',2'</sub> 5,6 Hz, H-1'), 7,55 (6 H, benzoyle), 8,06 (d, *J*<sub>5,6</sub> 8,25 Hz, H-6), 8,30 (4 H, benzoyle), et 8,80 (NH).

*2,2'-Anhydro-1-[3,5-di-O-benzoyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl]uracile.* — On chauffe pendant 20 min à 105° un mélange de l'analogue non tritié de 3 (50 mg, 0,1 mmole) et de benzoate de sodium (50 mg) dans l'acétamide fondu (0,9 g), on verse dans l'eau et

la glace (50 g), et le précipité (25 mg, 60 %), homogène en c.c.m. ( $R_F$  0 (A), 0,70 (C)) est recristallisé dans l'éthanol, p.f. 263-266° (litt.<sup>11</sup> : p.f. 262°).

Nous avons ensuite réduit le composé 3 dans les conditions décrites pour les analogues iodés<sup>3</sup>, avec un rendement variant de 33 à 45 % (le reste étant du produit 3 non transformé) et obtenu la 3',5'-di-*O*-benzoyl-2'-désoxyuridine-2'-*t* (4), débenzoylée en désoxyuridine-2'-*t* (5). Après tritylation conventionnelle en 2'-désoxy-5'-*O*-trityluridine (6), on a poursuivi la séquence décrite<sup>5</sup> pour obtenir les analogues [2'-T] de la 2'-désoxy-3'-*O*-mésyl-5'-*O*-trityluridine (7), du 2,3'-anhydro-1-[5'-*O*-trityl- $\beta$ -D-thréo-pentofuranosyl]uracile (8+9), et enfin, du 1-(2',3'-didésoxy-2'-ène-5'-*O*-trityl- $\beta$ -D-glycéro-pentofuranosyl)uracile (11+12).

## RÉFÉRENCES

- 1 H. ARITA, N. UEDA ET Y. MATSUSHIMA, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 45 (1972) 567.
- 2 J. FARKAŠ ET F. ŠORM, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 32 (1967) 2663.
- 3 A. HOLÝ, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 189.
- 4 E. J. KUPCHIK, dans A. K. SAWYER (Ed.), *Organotin Compounds*, Vol. 1, Dekker, New York, 1971, p. 18.
- 5 J. P. HORWITZ, J. CHUA, I. L. KLUNDT, M. A. DAROOGE ET M. NOEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1896.
- 6 A. F. COOK ET J. G. MOFFATT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2697.
- 7 S. DAVID, J. EUSTACHE ET C. ROUZEAU, *C.R. Acad. Sci., Paris*, 270 (1970) 1821.
- 8 R. L. LETSINGER ET K. K. OGILVIE, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 296.
- 9 K. K. OGILVIE ET D. IWACHA, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 495.
- 10 J. F. CODINGTON, I. R. DOERR ET J. J. FOX, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 558.
- 11 J. F. CODINGTON, R. FECHER ET J. J. FOX, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 2794.
- 12 J. F. CODINGTON, I. L. DOERR ET J. J. FOX, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 564.
- 13 S. DAVID ET J. EUSTACHE, *Carbohydr. Res.*, 20 (1971) 319.
- 14 H. KUIVILA, *Accounts Chem. Res.*, 1 (1968) 299.
- 15 C. CORVAJA, M. BRUSTOLON ET G. GIACOMETTI, *Z. Phys. Chem. (Frankfurt am Main)*, 66 (1969) 279.
- 16 R. S. DRAGO ET H. PETERSON, JR, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 5774.