

SYNTHÈSES, STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ VIS-À-VIS DE NUCLÉOPHILES DU 1,2:3,4-DISULFITE DE β -L-ARABINOPYRANOSE

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 L-arabinose, at low temperature, with thionyl chloride in the presence of pyridine afforded, in 93% yield, a mixture of the four diastereoisomeric β -L-arabinopyranose 1,2:3,4-disulfites. Configurations at the sulfur atoms were determined for each isomer by high resolution ^1H -n.m.r. spectroscopy. Reaction of these compounds with various nucleophiles, including bis(trimethylsilyl)uracil, led in high yields to 1,2-*trans*-glycosides, unprotected at O-2 and having a cyclic 3,4-sulfite group. The latter compound was substituted by azide ion to give, after benzylation, 1-(3-azido-2,4-di-O-benzoyl-3-deoxy- α -L-lyxopyranosyl)uracil from 1-(O-trimethylsilyl- α -L-arabinopyranosyl 3,4-sulfite)uracil. Hydrolysis of the cyclic sulfite group of 1-(α -L-arabinopyranosyl 3,4-sulfite)uracil afforded 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracil in almost quantitative yield. Thus, this nucleoside was synthesized in 77% overall yield from L-arabinose *via* β -L-arabinopyranose 1,2:3,4-disulfite.

SOMMAIRE

Le traitement du L-arabinose par du chlorure de thionyle en présence de pyridine, à basse température, conduit à un mélange des quatre 1,2:3,4-disulfites cycliques de β -L-arabinopyranose, isomères au niveau des atomes de soufre, dont la structure a été établie par r.m.n.- ^1H à haute résolution. Ces composés réagissent avec divers nucléophiles spécifiquement en C-1 pour donner avec de bons rendements, des glycosides *trans*-1,2, non protégés en C-2, et présentant un groupement sulfite cyclique en C-3–C-4. Dans le cas du 3,4-sulfite cyclique de 1-(2-O-triméthylsilyl- α -L-arabinopyranosyl)uracile, ce cycle a été substitué en C-3' par l'ion azoture pour donner, après benzylation, le 1-(3-azido-2,4-di-O-benzoyl-3-désoxy- α -L-lyxopyranosyl)uracile. L'hydrolyse en milieu basique du 3',4'-sulfite cyclique de 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile a conduit quantitativement au 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile. Ce composé a été ainsi obtenu avec un rendement global de 77% en produit pur à partir du L-arabinose.

INTRODUCTION

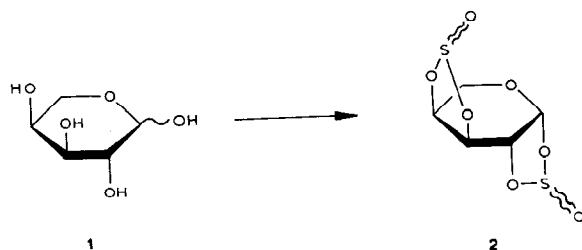
L'introduction sur des oses d'un cycle sulfite en C-1-C-2 conduit à des composés activés en position anomère, qui réagissent dans des conditions douces avec des N- et O-nucléophiles pour donner sélectivement des glycosides de configuration *trans*-1,2, non protégés en C-2. Nous avons ainsi réalisé la synthèse d'azotures et de benzoates de glycosyle par réaction de divers sulfites cycliques 1,2 avec les ions N_3^- et BzO^- , et la synthèse de nucléosides pyrimidiques *trans*-1',2' par réaction avec l'uracile silylé^{1,2}. Par ailleurs, nous avons montré que ces sulfites cycliques étaient beaucoup plus réactifs que les autres sulfites non liés en C-1; ces derniers ne sont en effet substitués par l'ion azoture qu'à haute température, dans des solvants tels que la triamide hexaméthylphosphorique $[(Me_2N)_3PO]$, la N,N-diméthylacétamide et 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone³. Il paraissait intéressant d'étudier le comportement, vis-à-vis de nucléophiles, de ces deux types de cycle sulfite lorsqu'ils sont portés par la même molécule. Nous pouvions postuler une substitution sélective, dans des conditions douces, du cycle sulfite en C-1-C-2; le deuxième cycle ayant alors un rôle de groupement protecteur, mais pouvant être dans un deuxième temps, soit substitué par l'ion azoture dans des conditions plus sévères pour donner des azidoglycosides, soit hydrolysé pour donner des glycosides polyhydroxylés.

Le sucre le plus simple sur lequel deux groupements sulfite cyclique pouvaient être introduits est l'arabinose qui, sous forme β -L-pyranose présente deux groupes hydroxyles en relation *cis*. Dans cet article nous présentons le protocole de synthèse des disulfites du L-arabinopyranose et les résultats obtenus lors de leur réaction avec les ions azoture, benzoate et acétate, et avec l'uracile silylé. Nous décrivons en outre la synthèse, en quatre étapes à partir du L-arabinose, du 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le traitement du L-arabinose (**1**) en suspension dans de l'acétate d'éthyle, par 4,3 équiv. molaire de pyridine et 2,2 équiv. molaire de chlorure de thionyle, conduit en 48 h à -30° à quatre composés, visualisés en c.c.m. sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexane 2:3, v/v) sous la forme de 2 taches de R_F 0,5 correspondant à un seul composé et de R_F 0,74–0,80 correspondant aux trois autres. Ces quatre produits sont obtenus purs en mélange sous forme huileuse, par extraction du milieu réactionnel en présence d'eau, dans des conditions de température très strictes. Lorsque cette huile, incolore, est triturée dans du chloroforme ou du toluène, le produit majoritaire de R_F 0,77 cristallise en partie. Par chromatographie sur colonne de gel de silice des eaux mères de cristallisation, le produit de R_F 0,50 est totalement séparé des trois autres et cristallise sous forme d'aiguilles incolores dans le mélange acétate d'éthyle-hexane 2:3 (v/v). Les analyses élémentaires des deux composés isolés et du mélange des trois produits de R_F 0,74–0,80 montrent

que les quatre composés formés dans la réaction correspondent à quatre disulfites du L-arabinose. Leurs spectres de r.m.n.-H¹ à 350 MHz ont permis de les identifier aux quatre diastéréoisomères au niveau des atomes de soufre du 1,2:3,4-disulfite du β -L-arabinopyranose (**2**). Le rendement de la réaction, réalisée à partir de 7 g de **1**, a été évalué à 93% après purification.



Les valeurs élevées des constantes de couplage entre les protons vicinaux *cis*-H-1-H-2 ($J_{1,2}$ 4,9 et 6,1 Hz) et H-3-H-4 ($J_{3,4}$ 7,9 et 8,5 Hz), ainsi que les valeurs faibles de ces constantes entre les protons vicinaux *trans*-H-2-H-3 ($J_{2,3}$ 1,8-3 Hz), indiquent que les quatre groupes disulfites ne sont pas sous une conformation chaise classique. Ces valeurs, qui sont très voisines de celles mesurées pour le 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène-D-arabinopyranose⁴ et pour les esters diboroniques de l'arabinose⁵, correspondent à une conformation de type bateau croisée. L'analyse fine des spectres de r.m.n.-H¹ à 350 MHz a en outre permis de déterminer la configuration absolue de chaque diastéréoisomère.

Diverses études^{6,7} en r.m.n.-H¹ de sulfites cycliques ont montré que lorsque la liaison S=O est en relation *trans* (configuration *endo*) par rapport aux protons situés au pied du cycle sulfite, les déplacements chimiques de ceux-ci sont toujours inférieurs à ceux des protons en relation *cis* par rapport à cette liaison (configuration *exo*).

Cette règle nous a permis d'identifier par r.m.n.-H¹ les quatre diastéréoisomères **3-6**. Le produit majoritaire **3** (65% du mélange) présente une configuration *exo*-1,2-*exo*-3,4 et le produit isolé par chromatographie sur colonne **4** (15%), une configuration *exo*-1,2-*endo*-3,4. Les deux autres sulfites, non séparés **5** et **6** (13 et 7% du mélange) présentent respectivement les configurations *endo*-1,2-*endo*-3,4 et *endo*-1,2-*exo*-3,4.

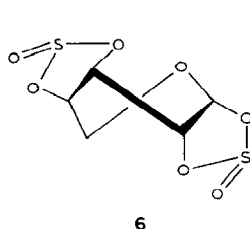
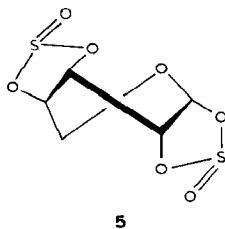
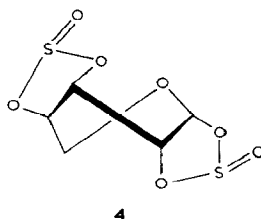
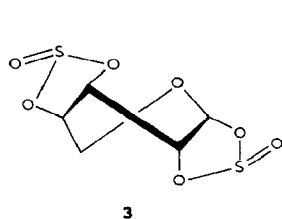
Notons que les valeurs des constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{3,4}$ sont dépendantes de l'orientation de la liaison S=O (Tableau I). Ainsi, le couplage $J_{1,2}$ des composés **3** et **4** *exo*-1,2 est égal à 4,9 Hz et celui des composés **4** et **5** *endo*-1,2 est égal à 6,1 Hz. De même, le couplage $J_{3,4}$ des composés **3** et **4** *exo*-3,4 est égal à 7,9 Hz et celui des composés **4** et **5** *endo*-3,4 est égal à 8,5 Hz. Ces valeurs, mesurées pour un cycle sulfite dans une position donnée, sont indépendantes de la configuration au niveau de l'atome de soufre de l'autre cycle sulfite.

La réaction de **3** avec de l'azoture de sodium à 70° dans la (Me₂N)₃PO donne le 3,4-sulfite de l'azoture de l' α -L-arabinopyranosyle (**8**) en 30 min avec 90% de

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N. -¹H (δ ET Hz) DES SULFITES 3-6

Composés	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5a	H-5b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5a}	J _{4,5b}
3	6,49	5,39	5,66	5,38	3,95	3,77	4,9	3,0	7,9	<0,5	2,4
4	6,48	5,32	5,43	5,19	4,07	3,87	4,9	1,8	8,5	<1	1,9
5	6,33	5,03	5,37	5,19	4,47	4,22	6,1	1,8	8,5	1,3	1,5
6	6,26	5,09	5,56	5,42	4,51	4,09	6,1	2,4	7,9	<0,5	1,8

^aÀ 350 MHz pour des solutions dans (CD₃)₂CO.

rendement. Cette réaction peut être réalisée également dans les mêmes conditions sur le mélange des quatre diastéréoisomères; dans ce cas, le produit de la réaction est un mélange des deux diastéréoisomères au niveau de l'atome de soufre de **8**.

Le 3,4-sulfite du 1-*O*-benzoyl- α -L-arabinopyranose (**7**) à été obtenu pur avec un rendement de 89% par chauffage pendant 25 min à 80° de **3**, dans (Me₂N)₃PO avec du benzoate de sodium. Cette réaction, réalisée dans la *N,N*-diméthylformamide à 80° pendant 2 h, donne le même produit avec 85% de rendement. La réaction de **3** avec de l'acétate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide à 70° donne le 3,4-sulfite du 1-*O*-acétyl- α -L-arabinopyranose (**9**) avec 82% de rendement après purification.

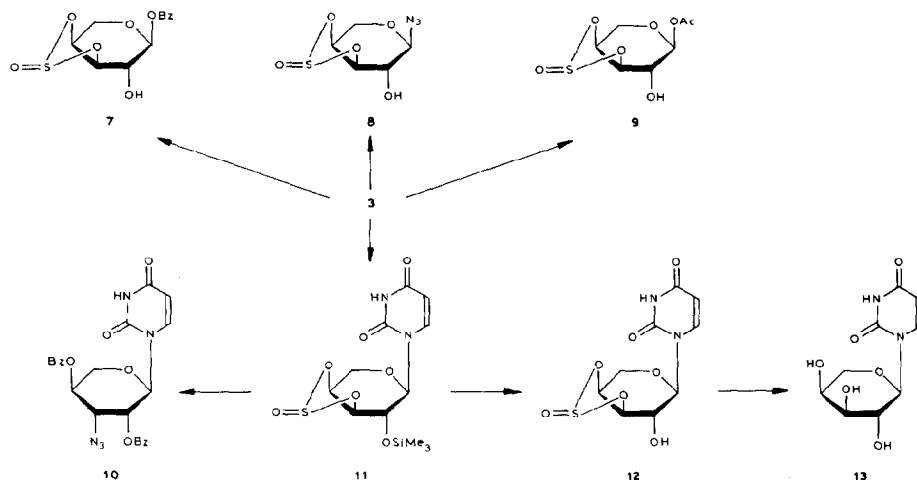
Au cours de ces réactions, de nombreux produits de dégradation sont formés, ce qui provoque un brunissement du milieu réactionnel; mais l'analyse en r.m.n. -H¹ des produits bruts obtenus montre que seuls des glycosides de configuration *trans*-1,2 sont formés.

Les disulfites de l'arabinose réagissent également de façon régio- et stéréo-

sélective avec l'uracile bis(triméthylsilylée). Ainsi le chauffage de cette base avec **3**, sans solvant ni catalyseur, conduit en 5 h à 115° au 3',4'-sulfite de 1-(2-*O*-triméthylsilyl- α -L-arabinopyranosyl)uracile (**11**) avec un rendement de 87% en produit pur. Le groupement triméthylsilyle est hydrolysé en milieu faiblement acide pour donner quantitativement le 3',4'-sulfite de 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile (**12**).

L'hydrolyse du groupement sulfite cyclique de ce nucléoside, réalisée en milieu basique, conduit en quelques minutes à température ambiante au 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile (**13**) avec un rendement de 97%. Cette hydrolyse est obtenue dans une solution aqueuse saturée d'hydroxyde de calcium. L'utilisation de cette base présente deux avantages: le sulfite de calcium formé dans la réaction est insoluble dans l'eau et précipite, et l'excès de base peut être détruit par passage d'un courant d'anhydride carbonique qui provoque la précipitation de carbonate de calcium. Dans ces conditions, le nucléoside est obtenu pur par évaporation du milieu réactionnel après élimination des sels par filtration. Le 1-(α -L-arabinopyranosyl)uracile (**13**) a ainsi été préparé avec un rendement global de 77% à partir du L-arabinose. La méthode décrite constitue une nouvelle voie d'accès simple et rapide à ce nucléoside qui a été synthétisé par ailleurs par des méthodes plus classiques avec de faibles rendements.

Le cycle sulfite du nucléoside **11** réagit avec l'ion azoture dans la *N,N*-diméthylacétamide à 120° pour donner le 1-(3-azido-3-désoxy- α -L-lyxopyranosyl)-uracile qui a été caractérisé par son dérivé dibenzoylé en O-2 et O-4 **10**. Le rendement de la réaction est faible (50%) car de nombreux produits de dégradation sont formés. L'un d'eux, majoritaire, présente dans son spectre i.r. la bande d'absorption caractéristique de la fonction azide. Ce composé qui n'a pas pu être obtenu pur, pourrait être le produit de substitution en O-4 de configuration *L-xylo*.



Les résultats présentés confirment l'hypothèse que nous avons formulée, selon laquelle le cycle sulfite en C-1-C-2 d'un disulfite réagit sélectivement avec des nucléophiles dans des conditions douces. Le cycle sulfite restant sur les glycosides *trans*-1,2 obtenus peut être considéré soit comme un groupement protecteur qui peut être hydrolysé en milieu basique pour donner des glycosides non protégés, soit comme un groupement nucléofuge pour l'introduction d'une fonction azide.

Les disulfites osidiques pourraient être des substrats intéressants en synthèse si les résultats obtenus sur le disulfite du L-arabinose pouvaient être obtenus dans d'autres séries. Ils pourraient permettre en effet de diminuer le nombre d'étapes de synthèse de certains azidoglycosides, et en particulier d'azidonucléosides.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion, non corrigés, 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 sur le spectromètre Beckman Acculab-4. Les spectres de r.m.n.- ^1H ont été enregistrés à 60 ou 350 MHz, respectivement sur les spectromètres Perkin-Elmer R-24 B et Cameca 350. Sauf indication contraire, ($^2\text{H}_6$)acétone a été utilisée comme solvant et Me_4Si comme référence zéro. Les spectres de r.m.n.- ^{13}C ont été enregistrés sur le spectromètre Varian XL-100 à 25,2 MHz avec ($^2\text{H}_6$)acétone comme solvant. L'évolution des réactions a été suivie en c.c.m. sur gel de silice 60 F $_{254}$ (Merck 5553). Les échantillons analytiques ont été obtenus par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 10757) et par cristallisation. Le L-arabinose a été purifié par cristallisation dans le mélange méthanol-eau (4:1, v/v) à -18° . Il a été broyé et tamisé à 20 μm puis séché pendant 18 h à 50° sous pression réduite. La pyridine a été distillée sur 2% (p/v) de CaH_2 et le chlorure de thionyle sur 10% (v/v) de phosphite de triphényle. L'acétate d'éthyle a été séché sur tamis moléculaire 3A et distillé sur 1% (p/v) de CaH_2 . L'azoture et le benzoate de sodium ont été séchés pendant 18 h à 78° sous pression réduite, et l'acétate de sodium a été séché par fusion à haute température. Tous les solvants ont été purifiés par distillation sur déshydratants et l'uracile triméthylsilylée a été préparée par réaction de l'uracile avec de l'hexaméthylidisilazane à reflux puis distillée. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du C.N.R.S. de Lyon.

1,2:3,4-Disulfites de β -L-arabinopyranose (3-6). — À une suspension de L-arabinose (7 g, 46,66 mmol) dans l'acétate d'éthyle (250 mL) à -30° , sont ajoutés goutte à goutte, dans l'ordre, la pyridine (16,23 mL, 210 mmol) et le chlorure de thionyle (7,45 mL, 102 mmol) dilués chacun dans l'acétate d'éthyle (25 mL). La suspension est placée pendant 48 h à -30° sous forte agitation. Le milieu réactionnel est filtré rapidement et le rétentat est lavé par l'acétate d'éthyle (50 mL) refroidi à -30° . Le filtrat est amené à 0° dans un bain de glace puis de l'eau est ajoutée (100 mL). Le milieu est agité pendant 0,5 h à cette température, la phase organique est lavée par de l'eau glacée (3×100 mL), puis séchée pendant 1

h à -30° sur MgSO_4 anhydre (10 g). Après filtration des sels, l'acétate d'éthyle est évaporé sous vide d'une pompe à palette dans un bain de glace pour donner un résidu pâteux incolore qui est maintenu sous haut vide pendant 2 h à 20° (masse obtenue: 10,5 g; rendement: 93%). Ce résidu est trituré à 0° dans le chloroforme (35 mL), puis la suspension obtenue est filtrée pour donner des cristaux (3,7 g) qui sont lavés par le chloroforme (5 mL) à -30° . La recristallisation à -30° à partir de l'acétate d'éthyle-hexane 1:2 (v/v) (30 mL) donne **3** (3 g) très pur, p.f. $162-164^\circ$ (déc.), $[\alpha]_D^{22} +9,1^\circ$ (c 1, acétone); R_F 0,77 (acétate d'éthyle-hexane 1:2); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1210 (S=O); r.m.n.- ^{13}C : δ 102,05 (C-1), 77,62 (C-3), 72,18 (C-2), 69,22 (C-4), 60,60 (C-5).

Anal. Calc. pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_7\text{S}_2$: C, 24,79; H, 2,48; S, 26,45. Trouvé: C, 24,82; H, 2,46; S, 26,51.

Les eaux mères de cristallisation sont chromatographiées sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle-hexane 1:1 (v/v) pour donner **4** (1,49 g), qui cristallise dans l'acétate d'éthyle-hexane 2:3 (v/v), p.f. 133° , $[\alpha]_D^{22} +38^\circ$ (c 1, acétone); R_F 0,50 (acétate d'éthyle-hexane); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1210 et 1225 (S=O); r.m.n.- ^{13}C : δ 102,05 (C-1), 78,95 (C-3), 74,51 (C-4), 72,20 (C-2), 60,50 (C-5).

Anal. Calc. pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_7\text{S}_2$: C, 24,79; H, 2,48; S, 26,45. Trouvé: C, 24,88; H, 2,49; S, 26,53.

La deuxième fraction isolée par chromatographie est constituée par un mélange pâteux des composés **3**, **5** et **6** (masse obtenue: 5,95 g).

Anal. Calc. pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_7\text{S}_2$: C, 24,79; H, 2,48; S, 26,45. Trouvé: C, 24,85; H, 2,44; S, 26,58.

Les purifications par cristallisation et chromatographie sur colonne ne sont indispensables que pour la caractérisation des produits. Ceux-ci ne présentant pas de différence de réactivité vis-à-vis des nucléophiles, peuvent être utilisés sous la forme du mélange obtenu directement après extraction, contenant approximativement 65% de **3**, 15% de **4**, 13% de **5** et 7% de **6**.

3,4-Sulfite de l'azoture d' α -L-arabinopyranosyle (8) (exo-3,4). — À une solution de **3** (440 mg, 81 mmol) dans $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$ (5 mL), sont ajoutés NaN_3 (142 mg, 2,18 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé pendant 0,5 h à 75° , refroidi à 25° puis extrait par l'éther éthylique (30 mL) en présence d'eau (20 mL). La phase étherée est lavée par l'eau (2×20 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther éthylique) pour donner **7** (362 mg, 90%) sous la forme d'une huile incolore qui cristallise à partir d'éther-pentane 1:1 (v/v), p.f. $84-86^\circ$, $[\alpha]_D^{22} +46^\circ$ (c 1, acétone); R_F 0,76 (acétate d'éthyle-hexane 1:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3510 (OH), 130 (N_3), 1160 (S=O); r.m.n.- ^1H : δ 5,09 (m, 1 H, H-4), 4,98 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 8, $J_{3,4}$ 5,6 Hz, H-3), 4,67 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,7 Hz, H-1), 4,45 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1, $J_{5a,5b}$ -14,3 Hz, H-5a), 4,28 (dd, 1 H, $J_{4,5b}$ 2,5 Hz, H-5b), 3,40 (t, 1 H, H-2).

Anal. Calc. pour $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 27,14; H, 3,16; N, 19,00; S, 14,48. Trouvé: C, 27,33; H, 3,25; N, 18,90; S, 14,38.

3,4-Sulfite de 1-O-benzoyl- α -L-arabinopyranose (7) (exo-3,4). — À une solu-

tion de **3** (340 mg, 1,4 mmol) dans $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$ (4 mL), est ajouté du benzoate de sodium (243 mg, 1,68 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé pendant 25 min à 80° puis refroidi à 25°. Le traitement est identique à celui du composé **8** et donne une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice pour donner **7** (375 mg, 89%) sous forme cristalline, p.f. 133–135°, $[\alpha]_D^{22} +62,5^\circ$ (c 1, acétone); R_F 0,70 (acétate d'éthyle–hexane 1:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450 (OH), 1730 (ester), 1180 (S=O); r.m.n.- ^1H : δ 8,10–7,70 (m, 5 H, phényle), 5,83 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,4 Hz, H-1), 5,19 (m, 1 H, H-4), 5,13 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 7, $J_{3,4}$ 5,6 Hz, H-3), 4,40 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 2,8, $J_{5a,5b}$ –14 Hz, H-5a), 4,32 (dd, 1 H, $J_{4,5b}$ 3,1 Hz, H-5b), 3,88 (t, 1 H, H-2).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{S}$: C, 48,00; H, 4,00; S, 10,67. Trouvé: C, 48,17; H, 3,99; S, 10,55.

3,4-Sulfite de 1-O-acétyl- α -L-arabinopyranose (9) (exo-3,4). — À une solution de **3** (425 mg, 1,75 mmol) dans la *N,N*-diméthylformamide (5 mL), est ajouté de l'acétate de sodium (236 mg, 2,88 mmol), puis le mélange est chauffé pendant 3 h à 70°. La *N,N*-diméthylformamide est évaporée sous pression réduite et le résidu obtenu est trituré dans de l'acétate d'éthyle puis filtré. Le filtrat est évaporé et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice pour donner **9** (340 mg, 82%) sous forme huileuse, $[\alpha]_D^{22} +120^\circ$ (c 0,25, acétone), R_F 0,51 (acétate d'éthyle–hexane 1:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3400 (OH), 1720 (ester), 1180 (S=O); r.m.n.- ^1H : δ 5,50 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,7 Hz, H-1), 5,11 (m, 1 H, H-4), 5,04 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 7,7, $J_{3,4}$ 6 Hz, H-3), 4,32 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 2,1, $J_{5a,5b}$ –12 Hz, H-5), 4,22 (dd, 1 H, $J_{4,5b}$ 2,8 Hz, H-5b), 3,58 (t, 1 H, H-2), 3,41 (s, 3 H, CH_3).

Anal. Calc. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7\text{S}$: C, 35,29; H, 4,20; S, 13,45. Trouvé: C, 35,21; H, 4,18; S, 13,33.

3',4'-Sulfite de 1-(O-triméthylsilyl- α -L-arabinopyranosyl)uracile (11). — Le composé **3** (1,3 g, 5,37 mmol) est chauffé en présence d'uracile bis(triméthylsilylée) (1,7 mL, 7 mmol), à 115° pendant 5 h. Le milieu orangé obtenu est refroidi jusqu'à température ambiante puis du méthanol (10 mL) est ajouté, avec précaution, sous agitation. La suspension obtenue est chauffée à ébullition pendant 5 min, refroidie à 20° puis diluée avec de l'acétone (50 mL). Le milieu hétérogène obtenu est placé pendant 1 h à 4° puis filtré. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite à 30°, le résidu est trituré dans l'acétate d'éthyle (30 mL) froid et la suspension obtenue est filtrée. Le filtrat est évaporé pour donner un gel orangé qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle–hexane 2:1 (v/v) pour fournir **11** (1,69 g, 87%) sous forme d'une laque incolore qui n'a pas pu être cristallisée, p.f. 190–200°, R_F 0,67 (acétate d'éthyle–hexane 3:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3240 (NH), 1710, 1690 (base), 1180 (S=O); r.m.n.- ^1H : δ 7,49 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,4 Hz, H-6), 5,82 (d, 1 H, H-5), 5,59 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 9,5 Hz, H-1'), 4,97 (s large, 1 H, H-4'), 4,95 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 1, $J_{2',3'}$ 6,7 Hz, H-3'), 4,54 et 4,29 (2 m, 2 H, $J_{5a',5b'}$ –14,3, $J_{4',5a'}$ <1, $J_{4',5b'}$ 1,7 Hz, H-5', 5''), 4,44 (dd, 1 H, H-2'), 0,12 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$].

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 39,78; H, 4,97; N, 7,72; S, 8,85. Trouvé: C, 39,71; H, 5,00; N, 7,61; S, 8,83.

1-(α -L-Arabinopyranosyl)uracile (13). — À une solution de **11** (500 mg) dans le méthanol (9 mL) est ajouté 1 mL d'acide chlorhydrique mm. La solution est

agitée pendant 0,5 h à 20°, neutralisée par NaHCO_3 , puis évaporée à sec. Le résidu est trituré dans l'acétone (10 mL) et la suspension obtenue est filtrée. Le filtrat est séché sur MgSO_4 puis évaporé pour donner **12** sous forme d'une mousse, R_F 0,25 (acétate d'éthyle-hexane 3:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400 (OH), 3100 (NH), 1700 et 1600 (base), 1210 (S=O); r.m.n.- ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11,5 (s large, 1 H, NH-), 7,68 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,3 Hz, H-6), 5,66 (d, 1 H, H-5), 5,50 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9,8 Hz, H-1'), 5,03 (m, 2 H, H-3',4'), 4,33 (m, 2 H, H5a',5b'). Cette mousse est mise en suspension dans une solution aqueuse (10 mL) de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (200 mg, 2,7 mmol) et agitée pendant 20 min à température ambiante. L'excès de base est détruit par barbotage de CO_2 jusqu'à neutralisation, puis la suspension obtenue est filtrée et le filtrat évaporé à sec pour donner **13** (325 mg de **13**, 97% à partir de **11**) sous la forme d'une poudre blanche. Ce produit est cristallisé à partir de méthanol-eau 5:1, p.f. 251–253°, $[\alpha]_D^{22} + 88^\circ$ (c 0,5, eau); R_F 0,50 (méthanol-chloroforme 1:1); litt.⁸: p.f. 254–256°, $[\alpha]_D^{22} + 86,4^\circ$ (c 1, eau); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420 (OH), 3140 (NH), 1710 et 1670 (base); r.m.n.- ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$]: δ 7,61 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,3 Hz, H-6), 5,67 (d, 1 H, H-5), 5,24 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9,4 Hz, H-1'), 3,67 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 9 Hz, H-2'), 3,80–3,60 (3 H, H-4',5a',5b'), 3,48 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 2,4 Hz, H-3').

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 44,27; H, 4,95; N, 11,47. Trouvé: C, 44,33; H, 4,93; N, 11,38.

1-(3-Azido-2,4-di-O-benzoyl-3-désoxy- α -L-lyxopyranosyl)uracile (10). — À une solution de **3** (500 mg, 1,38 mmol) dans la *N,N*-diméthylacétamide (10 mL) sont ajoutés, à température ambiante, 135 mg (2,07 mmol) d'azoture de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 8 h à 120°, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Après trituration dans du méthanol du résidu obtenu, le précipité est filtré et le filtrat évaporé pour donner une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne (méthanol-chloroforme 1:2). Deux produits sont obtenus dans le rapport 7:3. La benzylation de ce mélange donne après chromatographie sur colonne 328 mg de **10** qui cristallise (50% de rendement), p.f. 130–132°, $[\alpha]_D^{22} + 43^\circ$ (c 0,85, acétone); R_F 0,21 (acétate d'éthyle-hexane 2:1); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2110 (N_3), 1720 (ester); r.m.n.- ^1H : δ 8,20–7,50 (10 H, 2 Ph), 8,06 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 8,8 Hz, H-6), 6,21 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 9,8 Hz, H-1'), 6,09 (m, 1 H, H-3), 5,99 (d, 1 H, H-5), 5,42 (m, 1 H, $J_{3',4'}$ 3,8 Hz, H-4'), 4,96 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 3,5 Hz, H-2'), 4,56 (dd, 1 H, $J_{4',5a'}$ 1, $J_{5a',5b'}$ -13 Hz, H-5b'), 4,35 (m, 1 H, $J_{4',5d'}$ 1 Hz, H-5a').

Anal. Calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7$: C, 57,86; H, 3,98; N, 14,67. Trouvé: C, 57,73; H, 4,03; N, 14,72.

Le deuxième produit n'a pas été identifié.

RÉFÉRENCES

- 1 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *J. Carbohydr. Chem.*, 5(2) (1986) 161–168.
- 2 C. H. GAGNIEU, A. GUILLER ET H. PACHECO, *Carbohydr. Res.*, 180 (1988) 233–242.
- 3 A. GUILLER, C. H. GAGNIEU ET H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, (1985) 6343–6344.
- 4 C. CONE ET L. HOUGH, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 1–9.
- 5 P. J. WOOD ET I. SIDDIQUI, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) 97–104.
- 6 J. G. PRITCHARD ET P. C. LAUTERBUR, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 2105–2110.
- 7 Y. WANG ET H. P. C. HOGENKAMP, *Carbohydr. Res.*, 76 (1979) 131–140.
- 8 M. FUERTES, J. T. WITKOWSKI ET R. K. ROBINS, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 2372–2377.