

CYCLISATION RADICALEIRE EN SERIE ADENOSINE : APPLICATION A LA SYNTHÈSE  
D'UN DERIVE DE LA CYCLO 5'-8 DESOXY-5' ADENOSINE

K.N.V. DUONG, A. GAUDEMER, M.D. JOHNSON, R. QUILLIVIC et J. ZYLBER

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif sur Yvette, France

(Received in France 27 June 1975; received in UK for publication 14 July 1975)

Il a été montré que les photolyses anaérobies du coenzyme  $B_{12}$  1 (1) et de la désoxy-5' adénosylcobaloxime 2 (2) conduisaient au même produit : la cyclo 5'-8 désoxy-adénosine 3a et qu'au cours de la photolyse du coenzyme  $B_{12}$  des espèces radicalaires : la vitamine  $B_{12r}$  et le radical désoxy-5'.adénosyle étaient formés (3). Ces deux entités ont été postulées également comme intermédiaires formés à partir du coenzyme  $B_{12}$  lors de diverses réactions enzymatiques (4). Il est à noter que la désoxy-5' adénosylcobaloxime se distingue des autres alcoylcobaloximes, qui sous l'action de la lumière visible subissent une réaction de  $\beta$ -élimination fournissant l'hydrure de cobalt et l'oléfine correspondante (5).

D'autre part, les exemples de cyclisation radicalaire des dérivés de l'adénosine sont rares : Keck (6) signale l'obtention du 5'-8 cyclonucléoside 3b par radiolyse de l'AMP. Harper et Hampton (7) décrivent l'obtention de la cétone cyclique 3c (dérivé acétonide 2'-3') en très faible rendement par traitement de la carboxy-5' O-isopropylidène-2',3' adénosine avec du méthyllithium, un mécanisme ionique étant postulé pour cette cyclisation.

Le but de ce travail était de déterminer la nature exacte de l'intermédiaire formé lors de la photolyse du coenzyme  $B_{12}$  et qui conduit au cyclonucléoside. Nous rapportons ici les résultats préliminaires de cette étude qui établissent la nature radicalaire de cet intermédiaire et qui révèlent quelques propriétés de ce radical, ainsi qu'une méthode d'obtention quantitative de la dihydro-7,8 cyclo-5,8 désoxy-5' adénosine 7a.

L'hydrure de tributyl étain,  $H SnBu_3$ , bien connu pour réduire, en présence d'initiateur, les halogénures d'alkyle par un mécanisme radicalaire en chaîne (8), réagit avec l'iodo-5' désoxy-5' N-dibenzoyl-6 O-isopropylidène-2',3' adénosine 4, préparée selon Matsui (9), pour donner trois composés. Après séparation par chromatographie sur colonne puis sur couche mince, ces produits ont été identifiés à la désoxy-5' N-dibenzoyl-6, O-isopropylidène-2',3' adénosine 5a et aux deux cyclonucléosides 6 et 7 avec des rendements respectivement de 24 %, 16 % et 52 % calculés par rapport au produit de départ.

Le composé 5a, débenzoylé sélectivement par l'action de l'ammoniac méthanolique conduit au composé 5b, celui-ci est complètement débenzoylé par chauffage à reflux dans le méthanol en dérivé 5c F 162-163°. Ce dernier a également été obtenu par débenzoylation totale du produit d'hydrogénation catalytique (Pd/C) du composé 4 (10).

Le composé 6a ( $M^+ = 397$ ) présente dans son spectre de RMN (tableau I) un seul singulet de proton aromatique ( $\delta = 8.56$ ), deux singulets à  $\delta = 6.33$  ( $H_{1'}$ ) et 4,68 ( $H_{2'}$ ,  $H_{3'}$ ), deux doublets à  $\delta 4.83$  ( $H_{4'}$ ) et  $\delta 2.98$  ( $H_{5'}$ ) et un quadruplet à  $\delta 3.56$  ( $H_{5''}$ ). L'absence de couplage détectable entre  $H_{1'}$ , et  $H_{2'}$ ,  $H_{3'}$ , et  $H_{4'}$ ,  $H_{4'}$ , et  $H_{5'}$ , implique des angles dièdres correspondants de 90°, ainsi qu'on l'a fréquemment observé dans des systèmes bicyclo (3, 2, 1) octaniques (11). Après débenzoylation on obtient le composé F 222-225° identique en tous points au produit de photolyses anaérobies des déséxy-5'-O-isopropylidène-2', 3' cobalamine et cobaloxime.

Le composé 7a ( $M^+ = 399$ ) qui est le produit majoritaire de la réaction si l'isolement des produits est effectué rapidement, présente un spectre de RMN différent de celui du composé 6a surtout par la position des pics des protons  $H_{5'}$ , et  $H_{5''}$  ( $\delta = 1.85$ , multiplet) et par la présence de deux signaux supplémentaires à  $\delta = 5.14$  (NH) et  $\delta = 5.14$  ( $H_{8'}$  quadruplet). Le traitement par le chloranile du composé 7a fournit quantitativement le cyclonucléoside 6a ce qui confirme la structure 7a.

Pour confirmer l'origine radicalaire des cyclonucléosides 6a et 7a, nous avons tenté de les préparer par réaction du dérivé iodé 4 avec d'autres complexes organométalliques du Co(II) (12) et du Cr(II) (13), connus pour déclencher des réactions radicalaires avec des dérivés halogénés. La réaction du composé 4 avec la cobaloxime(II)  $\text{Co(DMG)}_2$  (pyridine) dans l'éthanol à température ambiante fournit 10 % de dérivés 6b et 5 % de 6c tandis que le complexe Cr (éthylènediamine) $^{2+}$ ,  $2 \text{ ClO}_4^-$  réagit avec le même composé dans le DMF en donnant principalement le composé 7b avec un rendement de 20 % et très peu de composés 5a et 5b. Les rendements de ces réactions ne sont pas élevés à cause d'une débenzoylation plus ou moins poussée du produit 4 dans les conditions de réactions.

Une méthode facile pour préparer le cyclonucléoside 7b consiste à traiter le dérivé iodé 4 dans la DMF à 60° pendant 16 heures par le zinc en poudre : le rendement de cette réaction est de 75 % (14).

L'ensemble de ces résultats confirme l'hypothèse d'une rupture homolytique de la liaison Co-C lors de la photolyse du coenzyme  $B_{12}$  ou de son modèle. Il n'est pas possible de connaître avec précision, pour l'instant, la nature des précurseurs radicalaires cycliques des cyclonucléosides formés. Il reste aussi à établir le mode exact de formation du cyclonucléoside 6a. Celui-ci pourrait résulter, dans le cas du couple  $\text{HSnBu}_3$ -AIBN, soit de

l'oxydation du composé 7a, soit de la stabilisation du radical intermédiaire 8 par perte de  $H^{\bullet}$ ; l'obtention prépondérante du dihydro 7a par rapport au cyclo 6a exclut la dismutation de ce radical. Dans le cas de la photolyse du coenzyme  $B_{12}$  ou de son modèle, le cobalt (II) pourrait effectuer la deshydrogénation, ce qui expliquerait l'absence de dérivés dihydro lors de la réaction.

Il faut enfin noter l'obtention de désoxy-5'adénosine par réduction du radical désoxy-5'-adénosyle. Ce résultat présente une signification particulière puisque cette transformation est l'une des étapes couramment postulée dans le mécanisme des réactions enzymatiques impliquant le coenzyme  $B_{12}$  (4).

Remerciements - Nous remercions M. le Professeur E. Lederer pour l'intérêt bienveillant qu'il a porté à ce travail. Celui-ci a bénéficié d'une subvention du CNRS - ATP n°655 1671 ainsi qu'une aide du CEA/Saclay pour l'achat des solvants deutériés. Un de nous, M.D. Johnson remercie la Royal Society pour une bourse Européenne.

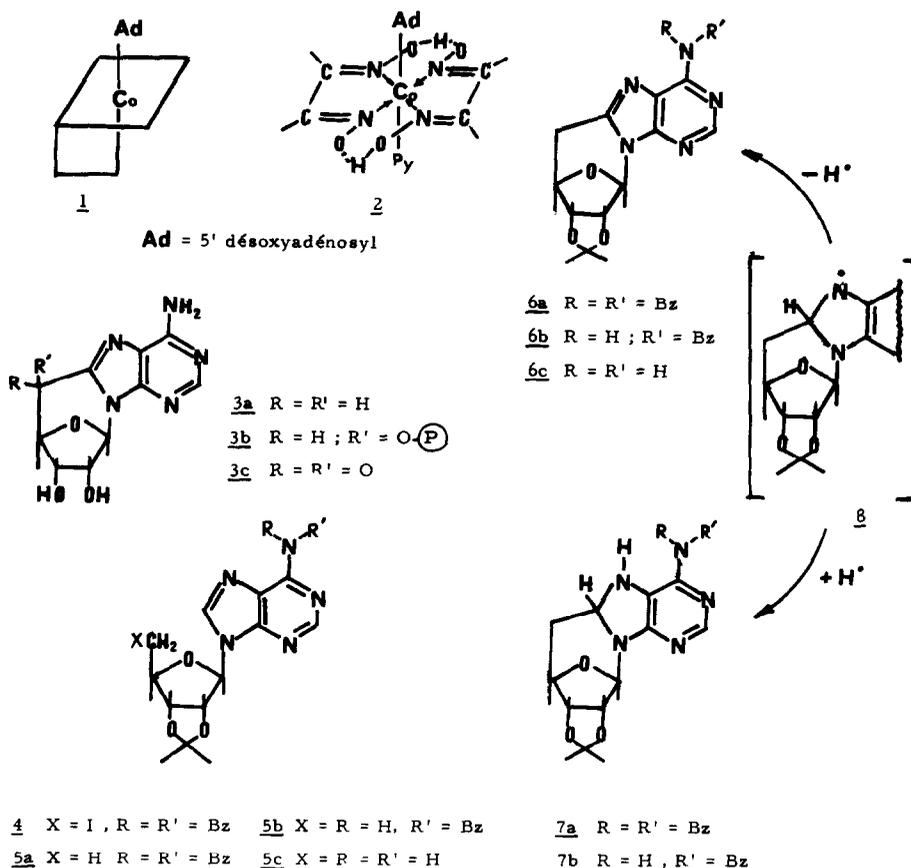


TABLEAU I

	2	8	1'	2'	3'	4'	5'	NH <sub>n</sub> <sup>*</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	f <sub>1',2'</sub>	J <sub>2',3'</sub>	J <sub>3',4'</sub>
<u>5a</u>	8,67 (a)	8,13 (a)	6,07 (dd)	5,47 (dd)	4,72 (dd)	4,38 (a)	1,31 (d)	—	1,37,1,57	2,4	6,5	3,0
<u>5b</u>	8,80 (a)	8,10 (a)	6,10 (d)	5,54 (dd)	4,79 (dd)	4,40 (a)	1,32 (d)	9,20 (ae)	1,39,1,60	2,1	6,2	3,3
<u>5c</u>	8,34 (a)	7,90 (a)	6,03 (d)	5,53 (dd)	4,77 (dd)	4,37 (a)	1,32	6,05 (ae)	1,39,1,58	2,2	6,2	3,4
<u>6a</u>	8,56 (a)	—	6,33 (a)	—	4,68 (a)	4,83 (d)	3,56,2,98 (q) (d)	—	1,28,1,52	~0	~0	~0
<u>6b</u>	8,58	—	6,37 (a)	—	4,69 (a)	4,82 (d)	3,57,3,0 (q) (d)	7,19	1,28,1,55	~0	~0	~0
<u>6c</u>	8,33	—	6,33	—	4,70	4,88 (d)	3,51,2,19 (q) (d)	5,61	1,08,1,42	~0	~0	~0
<u>7a</u>	7,89 (a)	5,14 (m)	5,90 (a)	H7 5,14 (d)	2',3' 4,75 (a)	4,44 (m)	1,85 (m)	—	1,33,1,49	~0	~0	~0
<u>7b</u>	7,84	5,29	5,96	5,29	4,80 (a)	4,49	2,0	9,74	1,31,1,48	~0	~0	~0

Note Les spectres ont été enregistrés à 60 MHz sur des spectromètres Varian A 60 A et Perkin-Elmer R 12 en solution dans le CDCl<sub>3</sub>

\* n = 2 ou 1

## REFERENCES

- 1 - H.P.C. Hogenkamp, H.A. Barber et H.S. Mason, Arch. Biochem. Biophys., 1963, 100, 353.
- 2 - Résultats non publiés.
- 3 - K.N. Joblin, A.W. Johnson, M.F. Lappert et B.K. Nicholson, Chem. Comm., 1975, 441.
- 4 - H.P.C. Hogenkamp et G.N. Sando, Structure and Bonding, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New-York, 1974, 20, pp. 40-41.
- 5 - K.N.V. Duong, A. Ahond, C. Merienne et A. Gaudemer, J. Organometal. Chem., 1973, 55, 375.
- 6 - K. Keck, Z. Naturforschg., 1968, 23b, 1034.
- 7 - P.J. Harper et A. Hampton, J. Org. Chem., 1972, 37, 795.
- 8 - H.G. Kuivila, Accounts of Chem. Res., 1968, 299.
- 9 - K. Anzai et M. Matsui, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, 46, 618.
- 10 - J.R. McCarty Jr., R.K. Robins et M.J. Robins, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 4993.
- 11 - C.W. Jefford, B. Waegell et K. Ramey, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 2191.
- 12 - P.W. Schneider, P.F. Phelan et J. Halpern, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 77, Ibid., 1972, 94, 1881.
- 13 - J.K. Kochi et J.W. Powers, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 137.
- 14 - G. Mehta et S.K. Kapoor, J. Organometal. Chem., 1974, 66, C33.