

SYNTHÈSE D'ADÉNSINE MONODEUTÉRIÉE STÉREOSPECIFIQUEMENT EN C - 5'

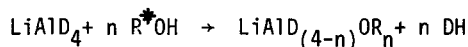
Michel DUPRE et Alain GAUDEMER

Laboratoire de Chimie de Coordination Bioorganique (LA 255)
 Centre d'Orsay de l'Université Paris-Sud, 91405 ORSAY (France)

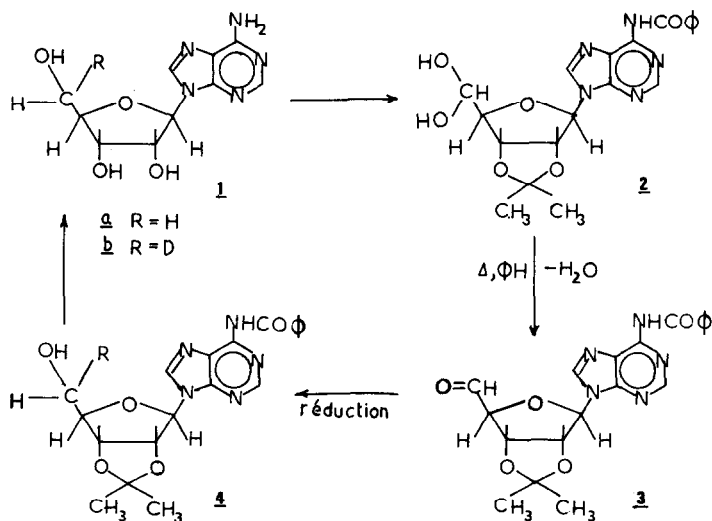
(Received in France 10 November 1977; received in UK for publication 5 June 1978)

Le carbone C-5' de l'adénosine est le siège de nombreuses réactions de substitution chimiques et biochimiques dont les mécanismes ne peuvent être précisés qu'après une étude stéréochimique. Pour réaliser celle-ci il est nécessaire de disposer d'adénosine monodeutériée stéréospécifiquement en C-5'. RITCHIE et PERLIN ont récemment publié la synthèse d'adénosine 5'-d₁ de configuration prédominante 5'-R, la pureté diastéréoisomérique étant de 33%. Dans la présente note, nous décrivons une méthode de synthèse simple conduisant au produit désiré avec une stéréosélectivité et un rendement chimique nettement plus élevés que ceux rapportés par les auteurs cités.

L'accès à l'alcool primaire deutérié stéréosélectivement peut se faire par la réduction de l'aldéhyde correspondant par un réducteur chiral approprié. Celui-ci peut être obtenu par action d'un alcool, d'une amine ou d'un amino-alcool chiral sur l'hydruure de lithium-aluminium deutérié, selon une stoechiométrie convenable²⁻⁶:



L'aldéhyde hydraté 2 a été préparé à partir de l'adénosine 1a, selon J.G. MOFFATT et coll.⁷. Ce composé stable est facilement déshydraté par chauffage à reflux dans le benzène en aldéhyde 3, qui a été soumis à l'action de différents réducteurs chiraux (Tableau).



T A B L E A U

AGENT ⁽¹⁾ REDUCTEUR (proportions relatives du réducteur et de l'agent chiral)	TEMPS DE REACTION	TEMPERATURE	SOLVANT	RENDEMENT ⁺ EN COMPOSE <u>4b</u> %	RAPPORT DES DEUX DIASTÉRO- ISOMÈRES: (5'R)/(5'S)
Na BD ₄	1 ^H ,	20°C	CH ₃ OH	50	50 - 50
LiAlD ₄ (-) quinine (1/1)	1 ^H ,	20°C	ETHER	30	50 - 50
LiAlD ₄ (+) quinidine (1/1)	1 ^H ,	20°C	ETHER ou THF	30	50 - 50
LiAlD ₄ (-) menthol (1/1)	2 ^H 30	-70°C	THF	70	50 - 50
LiAlD ₄ (-)N-méthyléphédrine(1/1)	1 ^H ,	20°C	THF	30	60 - 40
LiAlD ₄ (-)N-méthyléphédrine(1/3)	2 ^H ,	-70°C	THF	70	75 - 25
LiAlD ₄ (-)N-méthyléphédrine(1/1/2) 3,5 diméthyl phénol	2 ^H ,	-70°C	THF	-	-
LiAlD ₄ ⁽²⁾ (+) camphre (1/2)	1 ^H ,	- 5°C	THF	40	70 - 30
LiAlD ₄ (-) isobornéol (1/3)	2 ^H 30	-70°C	THF	85	85 - 15

(1) l'agent chiral réducteur est utilisé en excès d'au moins trois fois par rapport à l'aldéhyde 3

(2) L'étape intermédiaire est la réduction du (+) camphre en (+) bornéol et (-) isobornéol dans les proportions (10/90)

+ Les rendements chimiques sont calculés en produit isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice .

Dosage des diastéréoisomères

Dans le spectre de RMN du produit non deutérié 4a, les deux hydrogènes en C-5' sont diastéréotopes et donnent deux signaux distincts à 3,80 et 3,95 ppm. Il a été montré⁹ que le signal le plus blindé provenait du proton H-5'_R. Le dosage des deux épimères en C-5' est donc réalisé par comparaison des intensités de ces deux signaux (figure).

Résultats 1° - Bien que l'aldéhyde 3 possède plusieurs centres d'asymétrie, sa réduction par NaBD₄ conduit néanmoins à un mélange équimolaire des deux épimères 5'- R et 5'- S.

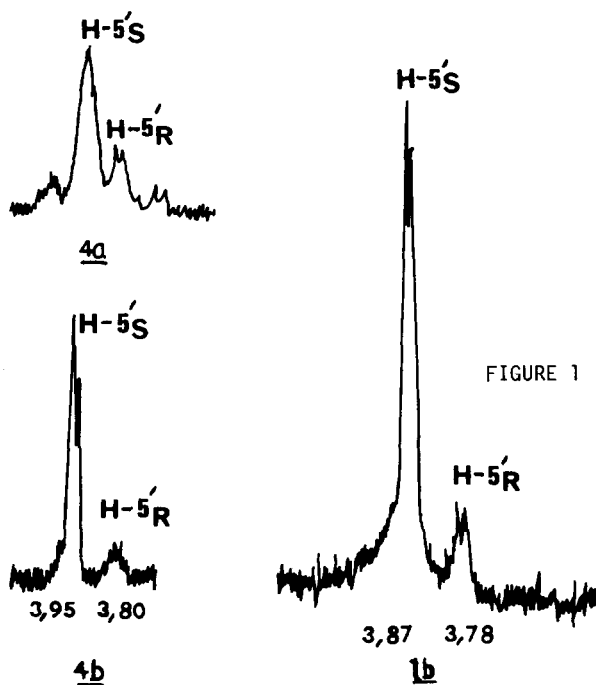
2° - Lors de la réduction de l'aldéhyde 3 par les complexes LiAlD₄ amino-alcool chiraux, on constate une augmentation notable du rendement chimique et de la stéréosélectivité lorsqu'on abaisse la température. Par contre, l'addition de diméthyl 3,5-phénol au réducteur chiral ne permet pas d'obtenir le composé 4b attendu.

3° - De même, la tentative de réduction de l'aldéhyde 3 avec le bromure de (-) isobornylmagnésium deutérié n'a pas conduit au produit recherché⁸.

4° - Le meilleur rendement et la stéréosélectivité la plus élevée sont obtenus en utilisant une modification de la méthode de A.A. BOTHNER-BY², c'est-à-dire en préparant le réducteur chiral à partir de LiAlD_4 et du (-) isobornéol dans les proportions (1/3). La réduction effectuée sous atmosphère d'azote, dans le THF à -70°C conduit au composé 4b avec un rendement chimique de 85% et un rapport (5'-R/5'-S) égal à 85/15.

L'adénosine deutériée 1b est obtenue à partir de 4b en traitant ce dernier par un mélange 50-50 de CH_3OH et d'ammoniaque concentrée, à 25°C pendant 20 heures, puis en évaporant à sec, sous pression réduite, la solution et en reprenant la poudre amorphe par de l'acide chlorhydrique 0,1 N à 80°C pendant 15 minutes. La purification est obtenue en passant la solution à travers une colonne d'amberlite IR 45 (OH^-) et en éluant par un mélange CH_3OH -eau 30-70. Le rendement en produit 1b cristallisé dans l'eau est de 70%.

Sur la figure 1 sont reproduits, les signaux des protons $\text{H-5}'_S$ et $\text{H-5}'_R$ des composés 4a et 4b (CDCl_3 , 90 MHz) et de 1b (D_2O , 250 MHz).



Conclusion

La méthode décrite ci-dessus permet de préparer des quantités importantes d'adénosine monodéutériée stéréosélectivement et donc d'envisager l'étude des cours stériques de plusieurs réactions de substitution mettant en jeu la position 5'.

Les résultats de ces études seront rapportés ultérieurement.

PARRY¹⁰ a récemment publié la synthèse de la (5'R)-[²H₁] adénosine avec un rapport diastéréoisomérique 5'-R/5'-S égal à 80/20.

Bibliographie

1. G.S. RICHIE et A.S. PERLIN, Carbohydrate Research, **55**, 121, (1977)
2. A.A. BOTHNER-BY, J. Amer. Chem. Soc., **73**, 846, (1951)
3. O. CERVINKA, Czechoslov. Chem. Comm., **30**, 1684, (1964)
4. I. JACQUET et J.P. VIGNERON, Tetrahedron Lett., **24**, 2065, (1974)
5. J.P. VIGNERON et I. JACQUET, Tetrahedron, **32**, 939, (1976)
6. S. YAMAGUCHI, F. YASUHARA et K. KABUTO, J. Org. Chem., **42**, 1578, (1977)
7. R.S. RANGANATHAN, G.H. JONES et J.G. MOFFATT, J. Org. Chem., **39**, 290, (1974)
8. J.D. MORRISSON et H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Amer. Chem. Soc., 166, (1976)
9. A. GAUDEMER, F. NIEF, R. PONTIKIS et J. ZYLBER, Org. Magn. Res., **10**, 135, (1977)
10. R.J. PARRY, J.C.S. Chem. Comm., **7**, 294, (1978).