

ALCYNYL-5 DESOXY-2' URIDINES PAR COUPLAGES D'ORGANOZINCQUES ACÉTYLÉNIQUES
AVEC L'iodo-5 0-3',5'-BIS(TRIMETHYLSILYL) DESOXYURIDINE, CATALYSES
PAR DES COMPLEXES ORGANOPALLADIÉS ET DE NICKEL

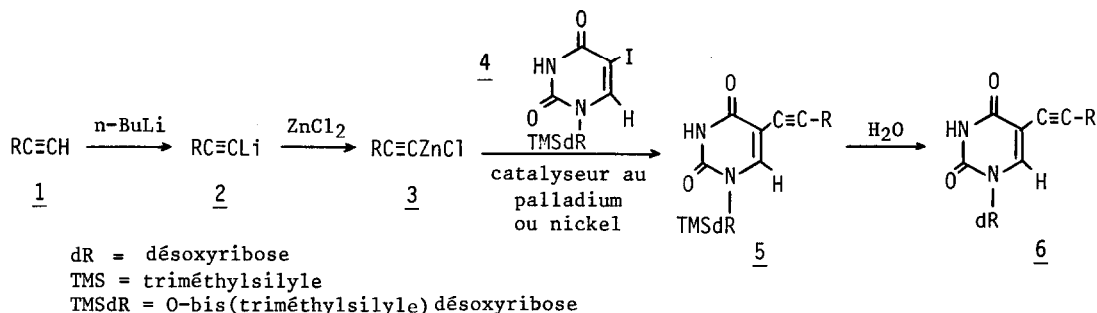
Patrice Vincent, Jean-Pierre Beaucourt et Louis Pichat*

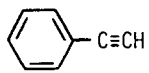
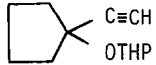
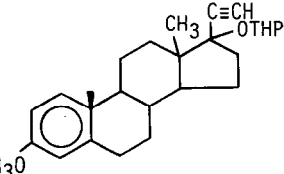
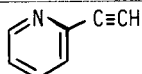
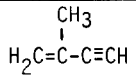
Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY - F91191 GIF-SUR-YVETTE (FRANCE)

Abstract : 5-Alkynyl 2'-deoxyuridines are obtained in low to modest yields by the palladium and Nickel catalyzed reaction of alkynylzinc reagents with 0-3',5'-bis(trimethylsilyl) deoxyuridine in T.H.F.

Les désoxy-2' uridines substituées en C-5, par suite de leurs propriétés antivirales et antitumorales, ont fait l'objet de nombreux travaux (1-8). Par exemple, l'éthynyl-5 désoxy-2' uridine a une activité marquée contre l'HERPES Simplex-1 (3). Il nous a donc paru intéressant de préparer quelques alcynyl-5 désoxy-2' uridines. Bergstrom et ses collaborateurs (10) ont synthétisé quelques pyrimidines nucléosides substitués en C-5 par couplages d'oléfines avec des intermédiaires organopalladiés formés in situ à partir de chloromercuri-5 uridines et désoxy-2 uridines. La même réaction a été utilisée par Mertes (11) pour synthétiser des styryl-5 désoxy-2' uridines. La réaction de l'iodo-5 uridine avec l'acrylate de méthyle en présence de quantités catalytiques de palladium conduit à l'(uridylyl-5)-3 propénoate de méthyle (10).

Nous avons couplé l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 4 avec divers organozinciques acétyléniques : 3 en présence de complexes du palladium (12) et avons obtenu des alcynyl-5 désoxy-2' uridines silylées 5 dont l'hydrolyse a donné les nucléosides 6. Les résultats sont rapportés dans le tableau. L'alcyne 1 (2 mmoles) est lithié par le n-butyl-lithium dans le THF pendant 15 mn à une température comprise entre 0° C et - 78° C selon le réactif. Au lithien 2 ainsi formé, on ajoute 2 mmoles de Cl₂Zn anhydre en solution dans le THF ; l'organozincique formé est agité pendant 30-45 mn à la même température. L'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée : 4 préparée selon (14) et le catalyseur A, B ou C en solution dans le THF sont ajoutés à 3. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 à 48 heures jusqu'à la température ambiante. Pour l'hydrolyse, les meilleurs résultats ont été obtenus par le mélange eau-triéthylamine à la température ambiante. Pour tous les couplages effectués le catalyseur A a été utilisé, à l'exception des couplages avec 3j et 3h. Avec 3j le méthyl-2 butène-1 yne-3 déplace la triphénylphosphine de A. Dans ce cas, le catalyseur B a dû être employé. Pour le Mestranol 3h, on a utilisé C comme catalyseur : le dibenzo nitrile-dichloropalladium qui possède deux ligands d'encombrement moindre. La méthode est applicable à des acétyléniques porteurs d'autres fonctions : Cl 1c, CN 1d, OH 1f, 1h. Elle n'a pas donné de résultat positif avec des acétyléniques porteurs de fonctions carboxylique, carbométhoxy ou carbométhoxy. Les rendements en nucléosides 6 sont faibles ou modestes. Ils ont été purifiés par chromatographie liquide sur colonne de silice type H (CHCl₃-méthanol : 85-15) et caractérisés par analyse élémentaire et par spectrométrie (IR, UV, ³SM, RMN-¹H et RMN-¹³C). A titre d'exemple nous donnons les caractéristiques de 6a.



	RC≡CH	θ réaction ° C	Temps h	Catalyseur (%)	Rdt % en 5 (a)	Rdt % en 6 (b)
<u>1a</u>	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -C≡CH	0	24	A (5)	92	30
<u>1b</u>		0	24	A (5)	95	35
<u>1c</u>	Cl-(CH ₂) ₃ -C≡CH	- 45	24	A (10)	75	30
<u>1d</u>	CN-(CH ₂) ₃ -C≡CH	- 45 - 78 (c)	24	A (10)	35 30	13 10
<u>1e</u>	HC≡C-(CH ₂) ₂ -C≡CH	0	24	A (10)	46	12
<u>1f</u>	 (d)	- 45	24	A (10)	100	35
<u>1g</u>	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -C≡CH	0	48	A (10)	35	10
<u>1h</u>	 (d)	- 45	24	C (10)	51	18
<u>1i</u>		- 78	24	A (10)	50	17
<u>1j</u>		- 45	48	B (10)	33	10

A : Dichloro-di(triphénylphosphine) palladium
 B : Dichloro(éthylène-bis(diphénylphosphine)) nickel
 C : Dibenzonitrile-dichloro palladium

- (a) : Rendement par rapport au dérivé disilylé de l'iodo-5 désoxy-2' uridine avant hydrolyse
 (b) : Rendement par rapport au dérivé disilylé de l'iodo-5 désoxy-2' uridine en composé 6 isolé
 (c) : A - 78° C on forme la (cyano-5 pentyne)-5 désoxy-2' uridine tandis qu'à - 45° C, on a formation de (oxo-6 décène-1)-5 désoxy-2' uridine
 (d) : La fonction alcool est protégée par tétrahydropyranylation : THP (13)

(n-HEXYNYL-1)-5 DESOXY-2' URIDINE 6a* RMN ^1H : (Spectromètre BRUKER WP 10 - 100 MHz)

(DMSO) : 8,10 (s, 1H, H₆) ; 6,12 (t, 1H, H₁) ; 5,25 (d, 1H, 3'OH) ; 5,1 (t, 1H, 5'OH) ;
 4,23 (m, 1H, H₃) ; 3,78 (m, 1H, H₁) ; 3,78 (m, 1H, H₄) ; 3,47 (m, 2H, H₅) ;
 2,35 (t, 2H, -C≡C-CH₂) ; 2,10 (m, 2H, H₃) ; 2,10 (m, 2H, H₃) ;
 1,6-1 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH) ; 1-0,55 (t, 3H, -CH₃)

* RMN ^{13}C : (Spectromètre VARIAN CFT 20 - 20 MHz)

(DMSO) : 13,6 (CH₃) ; 18,7 (-C≡C-CH₂-) ; 21,5 (-CH₂-CH₃) ; 30,4 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)
 40,3 (C₂) ; 61,2 (C₅) ; 70,4 (C₃) ; 73,0 (-C≡C-(CH₂)₃-CH) ; 84,9 (C₁)
 87,7 (C₄) ; 93,5 (-C≡C-(CH₂)₃-CH₃) ; 99,3 (C₅) ; 142,8 (C₆) ;
 149,7 (C₂) ; 162,0 (C₄)

* SM : (Spectromètre VARIAN CH 7A)m/e : 308 (M⁺), 192 (M-désoxyribose).* IR : ν C≡C : 2230 cm⁻¹* UV : λ max (MeOH) = 291,5 nm (ϵ_1 10600), 229 nm (ϵ_2 10500)* Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Théorique pour C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	58,43	6,54	9,09
Expérimentale	58,71	6,35	8,73

REFERENCES

- 1 - W.H. RUSSOF, D.C. WARD - Biochem. Pharmacol. 25, 1233 (1976)
- 2 - Y.C. CHENG, J.P. NEENAN, B. GOZ, D.C. WARD, W.H. PRUSSOF - Ann. N.Y. Acad. Sci. 255, 332 (1975)
- 3 - J. PERMAN, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Tetrahedron Letters, 2427 (1976)
- 4 - E. DE CLERCQ, P.F. TORRENCE - J. Carbohydrates, Nucléosides, Nucléotides 5, 187 (1978)
- 5 - Y.C. CHENG, B.A. DOMIN, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Antimicrob. Agents Chemot. 10 119 (1976)
- 6 - D. SHUGAR
 - a) "Virus-cell interactions and viral antimetabolites" Academic Press, N.Y. p 193 (1972)
 - b) The Journal of Infections Diseases, 141, 563 (1980)
- 7 - C. HEIDELBERGER - Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 4, 1 (1965)
- 8 - B.A. DOMIN, Y.C. CHENG, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Pharmacologist, 17, 229 (1975)
- 9 - P.J. BARR, T.A. HAMOR, R.T. WALKER - Acta Cryst. B34, 2799 (1978)
- 10 - D.E. BERGSTROM, M.K. OGAWA - J. Am. Chem. Soc. 100, 8106 (1978)
- 11 - C.F. BIGGE, P. KALARITIS, J.R. DECK, M.P. MERTES - J. Am. Chem. Soc. 102, 2033 (1980)
- 12 - A.O. KING, E.I. NEGISHI, F.J. VILLANI Jr., A. SILVERA Jr. - J. Org. Chem. 43, 358 (1978)
- 13 - M. MIYASHITA, A. YOSHIKOSHI, P.A. GRIECO - J. Org. Chem. 43, 358 (1978)
- 14 - C.C. SWEETLEY, R. BENTLEY, M. MAKITA, M. M. WELLS - J. Am. Chem. Soc. 85, 2497 (1963)

(Received in France 28 October 1980)