

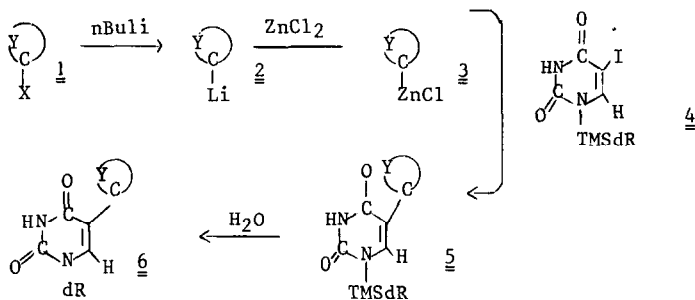
SYNTHESE DE NUCLEOSIDES SUBSTITUES EN C-5 PAR UN CARBOCYCLE OU UN HETEROCYCLE PAR  
 COUPLAGES D'ORGANOZINCQUES AVEC L'iodo-5 O-BIS(TRIMETHYLSILYL)-3',5' DESOXY-2'  
 URIDINE CATALYSES PAR DES COMPLEXES ORGANOPALLADIES.

P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT\*

Service des Molécules Marquées - CEN-SACLAY- 91191 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

Some nucleosides, substituted at C-5 by a carbocycle or an heterocycle, were obtained in low yields by the palladium-catalyzed reaction of organozinc reagents with 0-3',5' bis (trimethylsilyl)-2'-désoxyuridine.

Le rôle des pyrimidines et des purines nucléosides dans la physiologie d'une cellule normale est bien connue (1). Récemment, nous avons décrit l'obtention de nouveaux nucléosides : (E) alcényl-5 désoxy-2' uridines (2) et alcényl-5 désoxy-2' uridines (3). Poursuivant ces recherches, nous avons tenté d'obtenir des désoxy-2' uridines 6 substituées en C-5 par des carbocycles ou des hétérocycles en vue de tester leurs propriétés biologiques. En appliquant aux nucléosides la réaction décrite par Kumada (4), nous avons couplé l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 4, en présence de complexes de palladium avec des organozinciques 3 de carbocycles et d'hétérocycles pour obtenir, après hydrolyse, les nucléosides 6. (Tableau 1).



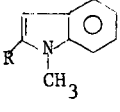


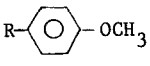

dR = Désoxy-2' ribose  
 TMS = Triméthylsilyle  
 TMSdR = O-Triméthylsilyle-3',5'désoxy-2' ribose.

Le carbocycle ou l'hétérocycle 1 (1 mM) (X=H ou halogène) est lithié au moyen de n-BuLi dans le THF (5). Au lithien 2 obtenu est ajoutée 1 mM de ZnCl<sub>2</sub> anhydre à -30°C. Après agitation 1h30 à température ambiante, l'organozincique 3 est obtenu quantitativement. L'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 4 (1 mM) et le complexe de Pd ou de Ni (0,05 mM) en solution dans le THF anhydre sont ajoutés à 3 et le mélange est agité 20 heures à température ambiante. L'hydrolyse par une solution aqueuse de triéthylamine (4M) conduit au nucléoside 6 avec de faibles rendements.

La réaction n'est pas générale (pas de réaction avec le N-méthyl pyrrole, le N-méthyl imidazole, la bromo-3 pyridine et l'anisole). Pour le N-méthyl indole 1a, le bromo-3 thiophène 1b, le thiophène 1c, le p-bromoanisole 1d, et la N-méthylmorpholine 1e, les rendements sont faibles et dépendent des conditions expérimentales. En contradiction avec les résultats de Kumada (4), les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le catalyseur : PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Les nucléosides 6, après purification par chromatographie liquide à moyenne pression (colonne de silice Merck 60 HL éluee par le mélange  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}/85\text{-}15$  ont été caractérisés par spectrométrie ( $\text{RMN-}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ , SM, UV, IR).

TABLEAU 1

Hétérocyle ou Carbocycle	Catalyseur (%)	Rendt. en <u>6</u> (après purification)	<u>6</u> R = désoxy-2' uridyl
N-Méthyl indole <u>1a</u>	A (5)	50 (39)	 <u>6a</u>
	B (5)	10	
	C (5)	7	
	D (5)	8	
Bromo-3 thiophène <u>1b</u>	A (5)	12 (8)	 <u>6b</u>
	B (5)	0	
Thiophène <u>1c</u>	A (5)	21 (15)	 <u>6c</u>
p-Bromoanisole <u>1d</u>	A (5)	8 (5)	 <u>6d</u>
	B (5)	0	
N-Méthyl morpholine <u>1e</u>	A (5)	7 (5)	 <u>6e</u>
	B	0	

Catalyseurs : A)  $\text{PdCl}_2 (\text{Ph}_3)_2$  bis(triphénylphosphine)dichloro palladium  
 B)  $\text{PdCl}_2 (\text{dppb})$  (diphénylphosphinobutane)dichloro palladium  
 C)  $\text{PdCl}_2 (\text{dppf})$  (diphénylphosphinoferrocène)dichloro palladium  
 D)  $\text{NiCl}_2 (\text{dppe})$  (diphénylphosphinoéthane)dichloro nickel

REFERENCES

- 1) R.T. WALKER, E. DE CLERCQ, F. ECKSTEIN - "Nucléosides Analogues", Plenum Press, N.Y. 1979.
- 2) P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT - Tetrahedron Lett. 63, 23, (1982)
- 3) P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT - Tetrahedron Lett. 945, 22, (1981)
- 4) A. MINATO, K. TAMAO, T. HAYASHI, K. SUZUKI, M. KUMADA - Tetrahedron Lett. 5319 (1981).
- 5) B.J. WAKEFIELD - "The Chemistry of Organolithium Compounds" Pergamon Press, N.Y. 1974.
- 6) T. HAYASHI, M. KONISHI, M. KUMADA - Tetrahedron Lett. 1871 (1979).

(Received in France 13 November 1983)