

BIOHYDROXYLATION D'UN AZA-2 BICYCLO [2.2.1]HEPTANE

Alain Archelas

Christophe Morin

Laboratoire de Chimie Organique et Bio-
 Organique, Faculté des Sciences de
 Luminy, 70 route Léon Lachamp, 13288 -
 Marseille Cedex.

Laboratoire de Chimie appliquée aux Corps
 Organisés, Muséum National d'Histoire
 Naturelle, 63 rue Buffon, 75231 - Paris Cedex.

(France)

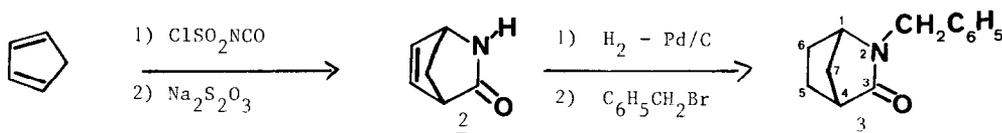
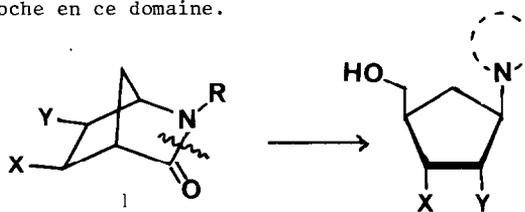
Abstract : Biohydroxylation with *Beauveria sulfurescens* of the 5-exo position of the 2-aza bicyclo[2.2.1]heptane ring system gives rise to a precursor of carbocyclic 2'-deoxy nucleosides.

Les analogues carbocycliques des nucléosides, en particulier des constituants de l'ARN¹ ou de l'ADN², se révèlent d'un intérêt croissant³. La synthèse de ces composés repose sur la fonctionnalisation appropriée d'un cyclopentane sur lequel est ensuite branchée la partie hétérocyclique. L'obtention de ce cyclopentane fonctionnalisé a d'abord été conduite par coupure oxydante de bicyclo[2.2.1]heptènes⁴, puis par utilisation directe des aza-2 bicyclo[2.2.1]heptanes^{5,6}. Tous ces travaux ont toutefois conduit à des dérivés racémiques. Cependant des résultats tout récents⁷ concernent l'accès à des carbocycles optiquement actifs, ce qui nous incite à présenter notre propre approche en ce domaine.

Nos travaux antérieurs^{8,9} sur les biohydroxylation de lactames à structure rigide par le champignon *Beauveria sulfurescens*¹⁰ ont permis de dégager une topologie du site actif. L'application de ces résultats à un aza-2

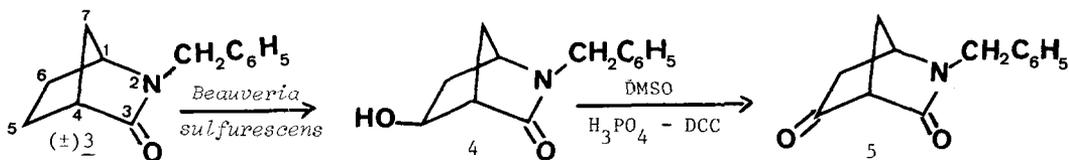
bicyclo[2.2.1]heptane, tel que **1** (X = Y = H), prédit l'hydroxylation du carbone 5, et ce de manière régio-, stéréo- et énantiosélective. Ceci permettrait alors l'accès au lactame **1** (X = OH, Y = H) optiquement actif qui est un intermédiaire de synthèse des analogues carbocycliques de désoxy-2' nucléosides².

La préparation du système bicyclique azoté⁶ proprement dit a été conduite par cycloaddition¹¹ de l'isocyanate de *N*-chlorosulfonyle et du cyclopentadiène. La réduction de la double liaison de **2**, ainsi formé, suivie d'une benzoylation permettent d'obtenir le lactame **3** (60 % - $\delta_{H_1} = 3,65$; $\delta_{H_4} = 2,8$ ppm)¹². L'action de *Beauveria sulfurescens*¹³ sur **3** conduit au



lactame hydroxylé 4 (30 % - F : 96-98°C, $\delta_{H_1} = 3,75$; $\delta_{H_4} = 2,8$; $\delta_{H_5} = 4,3$ ppm ; $\nu_{OH} = 3380$ cm⁻¹). Le faible couplage entre H₄ et H₅ établit la configuration exo de la fonction alcool, et l'on peut également noter, en accord avec de précédentes observations⁹, un déblindage des carbones 4,5 et 6 et un blindage du carbone 7 (δ : 54,9 ; 70,3 ; 37,1 et 38,7 ppm, respectivement). La structure de 4 est, de plus, confirmée par son oxydation¹⁴ en céto-lactame 5 ($\delta_{H_1} = 4,0$; $\delta_{H_4} = 3,2$; $\delta_{H_6} = 2,5$ ppm).

Le lactame 4, optiquement actif ($[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$; EtOH, c = 2), présente un effet Cotton



négatif ($\lambda_{max} = 220$ nm ; $\theta_{max} = -7,7 \cdot 10^3$ °1.mole⁻¹.cm⁻¹). L'application de la règle de Schellman¹⁵ conduit à attribuer la configuration absolue *S* au carbone porteur de la fonction hydroxylée, ce qui correspond à la configuration naturelle des désoxy-2' nucléosides, et permet donc d'envisager l'utilisation de 4 dans la synthèse de leurs analogues carbocycliques^{2,3}.

Références et notes

- 1 - Y.F.SHEALY, J.D.CLAYTON, J.Amer.Chem.Soc., 1966, 88, 3885 et 1969, 91, 3075 ; Y.F.SHEALY, J.D.CLAYTON, J.Pharm.Sci., 1973, 62, 1432 ; Y.F.SHEALY, C.A.O'DELL, J.Heterocycl.Chem., 1976, 13, 1015, 1353 et 1980, 17, 353 ; Brevet US 4177348 et 4232154 ; Y.F.SHEALY, C.A.O'DELL, W.M.SHANNON, G.ARNETT, J.Med.Chem., 1983, 26, 156 ; A.HOLY, Coll.Czech.Chem.Comm., 1976, 41, 2096.
- 2 - Y.F.SHEALY, C.A.O'DELL, Tetrahedron Lett., 1969, 2231 ; J.Heterocycl.Chem., 1976, 13, 1041 et 1981, 18, 383 ; A.K.SAKSENA, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 133.
- 3 - L'utilisation de l'analogue carboxylique de la désoxy-2' adénosine serait une solution au problème de la dépurination au cours de la synthèse d'oligodésoxynucléotides ; sur ce sujet cf.C.MORIN, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 53.
- 4 - A.HOLY, Coll.Czech.Comm., 1976, 41, 647 ; C.A.O'DELL, Y.F.SHEALY, Nucleic Acid Chem., 1978, 1, 161.
- 5 - T.FUKUYAMA, Y.MING YUNG, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 3759 ; B.L.KAM, N.J.OPPENHEIMER, J.Org.Chem., 1981, 46, 3268 ; R.C.CERMAK, R.VINCE, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 2331.
- 6 - Pour une revue cf.D.BLONDET, C.MORIN, Heterocycles, 1982, 19, 2155.
- 7 - M.I.LIM, V.E.MARQUEZ, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4051 et 5559 ; M.ARITA, K.ADACHI, Y.ITO, H.SAWAI, M.OHNO, Nucleic Acid Res., Symp.Ser., 1982, 11, 13 ; J.Amer.Chem.Soc., 1983, 105, 4049.
- 8 - R.FURSTOSS, A.ARCHÉLAS, B.WAEGELL, J.LEPETIT, L.DEVEZE, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 451 ; R.FURSTOSS, A.ARCHÉLAS, B.WAEGELL, J.LEPETIT, L.DEVEZE, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 445.
- 9 - A.ARCHÉLAS, Thèse Doct.-Ing., Marseille, 1981 ; R.FURSTOSS, A.ARCHÉLAS, B.WAEGELL, J.LEPETIT, L.DEVEZE, Tetrahedron 1984, 40, sous presse.
- 10- ATCC 7159, classé auparavant *Sporotrichum sulfurescens*, J.J.TAYLOR, Mycologia, 1970, 62, 797.
- 11- J.R.MALPASS, N.J.TWEDDLE, J.Chem.Soc., Perkin I, 1977, 874.
- 12- Les composés nouveaux présentent des données spectroscopiques et analytiques en accord avec les structures proposées.
- 13- Le substrat est additionné à raison de 200 mg/l de milieu (20 g de corn steep, 10 g de glucose, pH 4,85) dans une culture agitée de *Beauveria sulfurescens*, âgée de 48 h. Après 72 h de contact à 27°C, on filtre et procède à une extraction en continu (CH₂Cl₂).
- 14- K.E.PFITZNER, J.G.MOFFATT, J.Amer.Chem.Soc., 1965, 87, 5661 et 5670.
- 15- J.A.SCHELLMAN, Accounts Chem.Res., 1968, 1, 144.

(Received in France 13 January 1984)