

Note**Synthèse de la 5'-O-carboxyméthylcytidine par substitution directe d'un nucléoside**

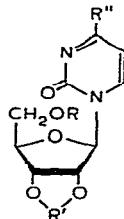
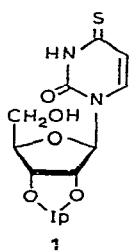
S. DAVID, J. P. COAT ET J. P. GUILBERT

Laboratoire de Chimie des Composés Biologiques, Faculté des Sciences, 91-Orsay (France)

(Reçu le 29 janvier 1971; accepté sous forme modifiée le 13 mai 1971)

Dans nos essais précédents d'éthérification de cytidines protégées par l'iodoacétate d'éthyle, nous avons toujours observé la substitution de la base, et pour préparer la 5'-O-carboxyméthylcytidine (**5**) nous avons dû élaborer une synthèse assez longue à partir du méthyl 2,3-O-isopropylidène-D-riboside¹. Nous pouvons donner maintenant une préparation de **5** en une seule étape à partir d'un composé facilement accessible, la 2',3'-O-isopropylidène-4-thioüridine² (**1**).

Lorsqu'on traite le sel monosodique du thionucléoside **1**, en solution dans le diméthyl sulfoxyde à 20° par un équivalent de chloroacétate de sodium, le pic u.v. à 329 nm du produit de départ disparaît en une heure au profit d'un pic unique à 300 nm. Ceci correspond à une attaque exclusive sur l'atome de soufre, hypothèse confirmée par l'analyse en couche mince, bien que le rendement en produit isolé pur, **2**, soit médiocre (28%). En effet, la 3-méthyl-4-thioüridine présente² un pic intense (ϵ 19.800) à 325 nm. Le sel disodique de **1**, traité dans les mêmes conditions par deux équivalents de chloroacétate de sodium, donne, après 66 heures, un mélange de deux nucléosides. L'analyse sur couche mince de gel de silice (irrigant: 2-propanol-ammoniac-eau, 7:1:2) indique, en admettant des extinctions molaires égales, la présence de 30% du composé **2** et de 70% d'un composé considéré comme **3**, substi-



2 R = H; R' = Ip; R'' = SCH₂CO₂H

3 R = CH₂CO₂H; R' = Ip; R'' = SCH₂CO₂H

4 R = CH₂CO₂H; R' = Ip; R'' = NH₂

5 R = CH₂CO₂H; R' = H₂; R'' = NH₂

tué sur les atomes de soufre et d'oxygène O-5. On ammonolyse le produit brut, on hydrolyse le groupe isopropylidène et on obtient un mélange de cytidine et de 5'-O-

carboxyméthylcytidine (**5**), séparables par cristallisation. Cette opération diminue le rendement en produit pur, qui est de 23% par rapport à la 2',3'-*O*-isopropylidène-4-thioüridine.

Ce chemin réactionnel semble généralement applicable à la synthèse d'éthers de nucléosides dérivés de la cytosine. Le remplacement de l'ammonolyse par une hydrolyse pourrait conduire aux dérivés analogues de l'uracile.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-S-Carboxyméthyl-2',3'-O-isopropylidène-4-thioüridine (2). — On lyophilise une solution de 2',3'-*O*-isopropylidène-4-thioüridine (**1**, 546 mg, 1,82 mmole) dans 15 ml d'eau et 1,82 ml d'une solution M d'hydroxyde de sodium. On ajoute au résidu du chloroacétate de sodium (211 mg) puis du diméthyl sulfoxyde (10 ml) fraîchement distillé sur hydrure de calcium. Après une heure d'agitation, on évapore à sec à 50°, et lave deux fois le résidu avec de l'acétone. La poudre jaunâtre obtenue (486 mg) est dissoute dans le minimum d'eau (2 ml) et acidifiée par l'acide sulfurique M. Le précipité est filtré et lavé à l'eau froide: aiguilles (175 mg, 28%), p.f. 174°; u.v.: λ_{max} 300 (ϵ 13.700), λ_{min} 240 (ϵ 2.400) nm (*c* 0.05M, méthanol).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$: C, 46,93; H, 5,06; N, 7,82. Trouvé: C, 46,69; H, 5,15; N, 8,10.

5'-O-Carboxyméthylcytidine (5). — On dissout le composé **1** (0,653 g, 2,17 mmoles) dans l'eau (20 ml) et l'hydroxyde de sodium M (4,35 ml). On lyophilise et mélange le résidu sec à du chloroacétate de sodium sec (0,507 g, 4,35 mmoles). On maintient pendant 4 h à 50° sous un vide de 1 mm, puis on dissout dans le diméthyl sulfoxyde anhydre (9 ml). Après agitation pendant 66 h à 20°, on évapore le diméthyl sulfoxyde à 50°/1mm, et on lave le résidu deux fois par trituration avec de l'acétone. On sèche le résidu (contenant probablement les sels de sodium de **2** et **3**) pendant 2 h à 30°/1mm, et on le dissout dans l'éthanol absolu. On sature la solution d'ammoniac à 0°, et on la chauffe pendant 24 h à 100° dans un autoclave. Après refroidissement, on sépare le solide et on le dissout dans l'eau glacée (3 ml). On ajuste le pH à 4 par l'acide sulfurique M. On filtre le précipité (0,3 g). On le recristallise dans l'eau une fois (233 mg), et on reprend les cristaux, probablement le composé bloqué **4**, dans l'acide acétique à 30%. On évapore à sec et on recristallise dans l'eau (23 ml). On obtient des cristaux (150 mg, 23%), p.f. 259°, seul ou mélangé au produit préparé précédemment¹. Les spectres u.v. et le comportement en c.c.m. sont identiques.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 43,85; H, 5,02; N, 13,95; O, 37,18. Trouvé: C, 43,96; H, 5,15; N, 14,06; O, 37,08.

RÉFÉRENCES

- 1 J. P. COAT ET S. DAVID, *Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 335.
- 2 K. H. SCHEIT, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 113.