

HOMOANALOGUES DES β -D-ALDOFURANOSYL NUCLÉOSIDES
V 1-S-ALKYL-1-(6-AMINOPURIN-9-YL)-2,5-ANHYDRO-1-DÉSOXY-
1-THIO-aldéhydo-D-XYLOSE ALDÉHYDROL*

JACQUES DEFAYE ET ZDZISLAW MACHON†‡

Centre de Recherches sur les Macromolécules Vegetales, Centre National de la Recherche Scientifique, Domaine Universitaire, B P 53, 38041-Grenoble (France)

(Reçu le 6 decembre 1971, accepte le 17 janvier 1972)

ABSTRACT

Treatment of 3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-D-xylose diethyl dithioacetal (**1**) and of the diisobutyl analog **2** with bromine, and subsequent addition of pyridine gave, in high yield, the corresponding 1-alkylthio-1-*N*-pyridinium bromides, *N*-(3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-1-deoxy-1-*S*-ethyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol)pyridinium bromide (**4**) and *N*-(3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-1-deoxy-1-*S*-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol)pyridinium bromide (**5**), respectively. These derivatives were treated with 6-benzamido-9-chloromercuripurine to give the protected nucleoside analogs, namely 3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-deoxy-1-*S*-ethyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol (**6**) and 3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-deoxy-1-*S*-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol (**7**), respectively. Subsequent deacylation gave 1-(6-aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-deoxy-1-*S*-ethyl(or 1-*S*-isobutyl)-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol (**8** and **9**, respectively). These "homonucleosides" having a carbon located between the furanosyl residue and the base were characterized by n m r and mass spectrometry.

SOMMAIRE

L'action d'une proportion equimoléculaire de brome sur le 3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-D-xylose diéthyl dithioacétal (**1**) ou son analogue diisobutyle **2**, suivie de l'addition d'un excès de pyridine, conduit aux bromures de 1-alkylthio-1-*N*-pyridinium correspondants en bon rendement, respectivement le bromure de *N*-(3,4-di-*O*-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol)pyridinium (**4**) et le bromure de *N*-(3,4-di-*O*-acetyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-*S*-isobutyl-1-thio-

*Dédié au Professeur Jean-Émile Courtois à l'occasion de son 65eme anniversaire. Ce travail a beneficié d'un contrat de recherche sur programme de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. Pour la quatrième partie, voir Ref. 1, 15eme communication dans la série « 2,5-anhydrides de sucres » [pour la 14eme communication, voir J. Defaye, D. Horton et M. Muesser, *Carbohydr. Res.*, **20** (1971) 305].

†Chercheur Associé au C. N. R. S. (1970-1971), adresse actuelle: Académie de Médecine de Wrocław, Institut de Chimie et de Technologie, Środki Lecznictw, Nankiera 1, Wrocław (Pologne).

‡Avec la collaboration technique de Madame F. Bouhet.

aldéhydo-D-xylose aldéhydrol)pyridinium (5) Ces sels de pyridinium réagissent avec la 6-benzamido-9-chloromercuripurine en donnant les analogues nucléosidiques protégés correspondants, respectivement le 3,4-di-*O*-acétyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-*aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (6) et le 3,4-di-*O*-acétyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-désoxy-1-*S*-isobutyl-1-thio-*aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (7) Une désacylation ultérieure conduit aux 1-(6-aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-1-*S*-éthyl(ou 1-*S*-isobutyl)-1-thio-*aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (8 et 9 respectivement). Ces « homonucléosides » dont la liaison base-hétérocycle glucidique comporte un carbone supplémentaire ont été caractérisés notamment par spectroscopie de r m n et de masse

INTRODUCTION

Wolfson et coll.² ont décrit dans une série de travaux l'accès à des analogues de nucléosides dont le reste glucidique se trouvait sous forme de chaîne ouverte. Ces composés, dérivés d'hémi-acétals acycliques d'oses, par opposition aux nucléosides classiques qui sont, eux, des dérivés d'hémiacétals cycliques, étaient préparés par condensation de dérivés glucidiques convenablement protégés, 1-alkylthio(ou 1-alcoxy)-1-halo avec des bases puriques et pyrimidiques. L'un des objectifs ultérieurs des auteurs, qui était d'obtenir la cyclisation de ces composés sur le carbone anomérique, n'a cependant pu être atteint, puisque toutes les tentatives susceptibles de conduire à la génération d'une charge positive sur le carbone 1 ont été accompagnées de la rupture de la liaison base-glucide

Le présent travail constitue l'application d'une série de réactions similaires, partant de dérivés 1-alkylthio-1-halogéno de 2,5-anhydro-aldooses, réalisées avec la perspective d'obtenir par cette voie des homoanalogues des nucléosides comportant une liaison carbonée complémentaire entre le base et l'hétérocycle glucidique à cinq chaînons. On sait qu'un effort important a été réalisé depuis quelques années³ dans ce domaine, les deux voies d'accès actuellement communément admises consistant à partir soit du dérivé aminé en C-1 d'un 2,5-anhydro-alditol^{4,5} et à construire la base purique sur le radical glucidique, soit à condenser un dérivé convenablement protégé d'un 2,5-anhydro-alditol comportant en C-1 un groupement susceptible d'être à l'origine d'un déplacement de charges, avec une base nucléique^{1,6}.

L'intérêt des homoanalogues non glycosidiques des nucléosides a déjà été largement commenté^{1,3-6}; rappelons essentiellement que l'on peut en attendre des résultats, sur le plan des chimiothérapies antivirale et anticancéreuse, du fait de la proche analogie entre ces composés et les nucléosides classiques; on peut d'autre part espérer éviter leur inactivation catabolique par des enzymes telles que les nucléosidases qui, trop souvent dans le cas des antimétabolites nucléosidiques, clivent la liaison glycosylamine. Il est ainsi tentant de penser que de tels composés pourraient être incorporés dans les acides nucléiques et être à l'origine d'une transcription incorrecte de l'information génétique. Notons que des « bishomonucléosides » possédant deux carbones entre la base et l'hétérocycle oxygéné ont également été décrits récemment¹. Le présent travail ouvre par ailleurs la voie à une série de composés qui, tout en

possédant un carbone complémentaire entre la base et l'hétérocycle glucidique, sont intermédiaires sur le plan de la réactivité base-glucide, entre les glycosides classiques et les dérivés *N*-glycosyles précédemment mentionnés

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'action du chlorure de l'acide *p*-toluènesulfonique sur le D-xylose diéthyl dithioacétal⁷ en solution dans la pyridine à une température de -10° , suivant la technique générale déjà décrite^{8,9}, suivie d'une acétylation *in situ*, conduit au 3,4-di-*O*-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose diéthyl dithioacétal (**1**) avec un rendement global de 94%. L'analogue diisobutyle correspondant **2** a été obtenu à partir du précurseur non acétylé déjà décrit⁹

Le traitement des dithioacétals **1** et **2** en solution dans le tétrachlorure de carbone, par une proportion équimoléculaire de brome pendant 10 min à température ambiante, suivi de l'addition d'un excès de pyridine, a conduit, après 12 h, à un composé cristallin (respectivement **4** et **5**) avec un très bon rendement. Une tentative pour isoler l'halogéno-hémithioacétal intermédiaire postulé **3**, avant l'addition de pyridine, a dans les deux cas conduit à une décomposition importante. Ces dérivés sont par conséquent nettement plus instables que l'analogue correspondant en chaîne ouverte, dérivé du galactose¹⁰, suffisamment stable, lui, pour être isolé et caractérisé

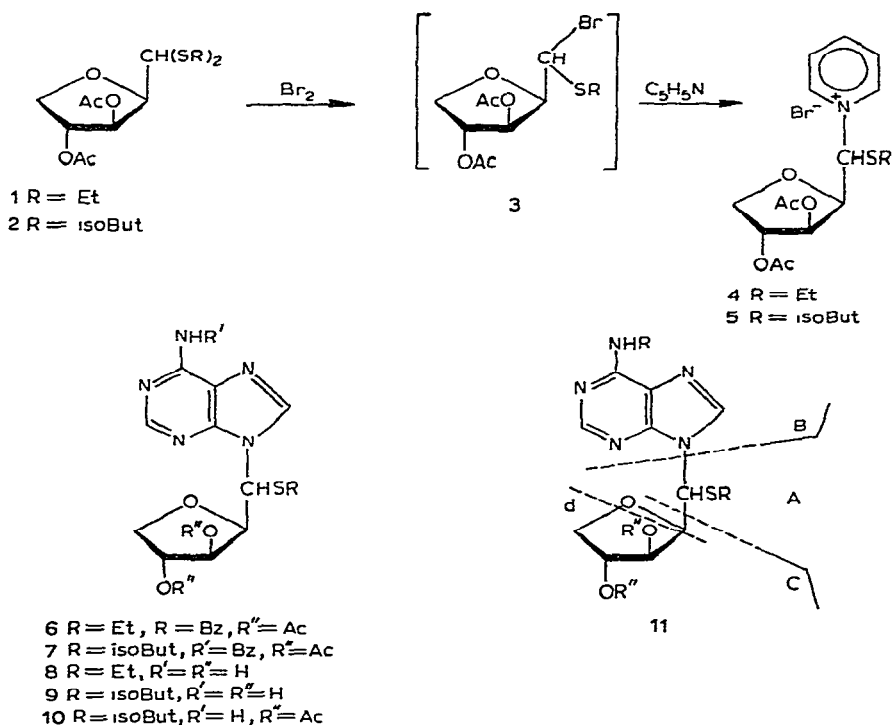


TABLEAU I

DONNEES DE R M N POUR LES COMPOSÉS 1-10^a

Composé	Solvant	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5b ^b	H-5a ^b
1 ^b	CDCl ₃	3,98 d (J _{1 2} 10)	4,13 d,d (J _{2 3} 3)	5,34 d,d (J _{3 4} 1)	5,06 m (J _{4 5b} 2)	3,74 q (J _{4 5a} 5)	4,31 q (J _{5a 5b} 11)
2 ^b	CDCl ₃	3,90 d (J _{1 2} 10)	4,06 d d (J _{2 3} 3)	5,30 d,d (J _{3 4} 1)	5,03 m (J _{4 5b} 2)	3,71 q (J _{4 5a} 5)	4,28 q (J _{5a 5b} 11)
4 ^d	CDCl ₃	7,26 d (J _{1 2} 2,5)	4,83 d,d (J _{2 3} 5)	5,66 d,d (J _{3 4} 2,5)	5,23 quint (J _{4 5b} 5)	3,80 q (J _{4 5a} 3)	4 35 q (J _{5a 5b} 10 5)
5 ^d	CDCl ₃	7,15 d (J _{1 2} 2,5)	4,86 d,d (J _{2 3} 5)	5,70 d,d (J _{3 4} 2,5)	5,28 quint (J _{4 5b} 5)	3,85 q (J _{4 5a} 3)	4,41 q (J _{5a 5b} 10,4)
6 ^d	CDCl ₃	6,10 d (J _{1 2} 7)	4,56 d,d (J _{2 3} 3,5)	5,13 m mal resolu (2 protons)		3,85 q (J _{4 5a} 2,5)	4,41 q (J _{4 5b} 5) (J _{5a 5b} 10,5)
7 ^d	CDCl ₃	6,08 d (J _{1 2} 7)	4,60 d,d (J _{2 3} 3,5)	5,16 m mal résolu (2 protons)		3,87 q (J _{4 5a} 2,5)	4,46 q (J _{4 5b} 5) (J _{5a 5b} 10,5)
8 ^d	CD ₃ OD	5,86 d (J _{1 2} 9,5)	4,66 d,d (J _{2,3} 3)		4,33-3,15 massifs de m mal différenciés (4 protons)		
9 ^d	CD ₃ OD	5,90 d (J _{1 2} 9)	4,68 d,d (J _{2 3} 3,5)		4,18-3,73 2 m mal résolus (4 protons)		
10 ^d	CDCl ₃	6,00 d (J _{1 2} 7,5)	4,60 d,d (J _{2 3} 3,5)	5,13 m mal résolu (2 protons)		3,86 q (J _{4 5a} 2,5)	4,46 q (J _{4 5b} 5) (J _{5a 5b} 10,5)

^aLes déplacements chimiques sont rapportés en δ et les couplages en Hz sont donnés entre parenthèses quintuplet, m, multiplet ^bLe proton en C-5 de l'hétérocycle glucidique résonnant à plus haut champ est 60 MHz avec le tétraméthylsilane comme référence interne

La structure de sels de pyridinium proposée pour les dérivés 4 et 5 a été déduite de considérations mécanistiques et spectrales. L'action d'un halogène sur un dithioacétal d'ose est en effet une réaction parfaitement établie, par analogie avec la formation d'halogénures de pyridinium par action de la pyridine sur les halogénoglycosides correspondants¹¹, on pouvait raisonnablement, dans le cas présent, postuler la formation d'un sel d'ammonium quaternaire qui aurait pour effet de permettre l'isolement de l'halogéno-hémithioacétal intermédiaire instable 3.

Les 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose dialkyl dithioacétals de départ présentent dans leur spectre de r m n (Tableau I) des signaux à bas champ correspondant aux protons en C-3 et C-4 (respectivement vers δ 5,34 et 5,03) et l'octet attendu pour le

Autres signaux

2,75 et 2,67, 2 q (4 protons CH₂, Et)

2,09 et 2,07, 2 s (6 protons Ac)

1,28 et 1,25, 2 t (6 protons CH₃, Et)

2,56, m (4 protons CH₂, isoBut)

2,06 et 2,05, s (6 protons Ac)

1,05 et 0,96, 2 d (12 protons CH₃, isoBut)

9,85, 8,66 et 8,12, m (5 protons pyridinium)

2,73, q (2 protons CH₂, Et), 2,26 et 2,06, 2 s (6 protons Ac)

1,23, t (3 protons CH₃, Et)

9,86, 8,75 et 8,18, m (5 protons pyridinium)

2,66 oct (2 protons CH₂, isoBut), 2,26 et 2,10, 2 s (6 protons Ac)

0,98 et 0,88, 2 d (6 protons CH₃, isoBut, *J* 1)

8,70 et 8,35, 2 s (H-4 et H-8 purine), 7,96 et 7,53, 2 m (5 protons, protons aryle de Bz)

2,35, q (2 protons CH₂, Et), 2,08 et 2,05, 2 s (6 protons Ac)

1,16, t (3 protons CH₃, Et)

9,21, s (amide), 8,80 et 8,43, 2 s (H-4 et H-8 purine), 8,10 et 7,61, 2 m (5 protons, protons aryle de Bz)

2,30 oct (2 protons CH₂, isoBut), 2,08 et 2,06, 2 s (6 protons Ac)

1,66, m (CH, isoBut), 0,91 et 0,81, 2 d (6 protons CH₃, isoBut)

8,38 et 8,16, 2 s (2 protons H-4 et H-8 purine)

2,43, q (2 protons CH₂, Et), 1,10, t (CH₃, Et)

8,38 et 8,23, 2 s (2 protons, H-4 et H-8 purine)

2,40 d de d (2 protons, CH₂, isoBut), 1,71, m (CH, isoBut)

0,91 et 0,80, 2 d (6 protons, CH₃, isoBut, *J* 2)

8,36 et 8,20, 2 s (2 protons, H-4 et H-8 purine)

6,36, s large (2 protons NH₂, purine)

2,31, q (2 protons CH₂, isoBut), 1,71, m (CH, isoBut), 0,93 et 0,81, 2 d (6 protons, CH₃, isoBut, *J* 2,5)

Données du premier ordre, s singulet, d doublet, d,d, doublet de doublets, t, triplet, q, quadruplet, quint, nomme H-5b, 1 autre H-5a "Établi a 100 MHz avec le tétraméthylsilane comme référence interne "Établi à

méthylène en C-5 est observé vers δ 3,7-4,3, le doublet large (10 Hz) attribuable à H-1 et le quadruplet attribuable à H-2 étant interposés parmi les signaux de H-5 Dans les deux exemples, les groupes éthyle et isobutyle ne sont pas équivalents et le couplage large rencontre pour $J_{1,2}$ indique que les protons en C-1 et C-2 sont anti-parallèles

En opposition avec ces résultats, le spectre de r m n des sels de pyridinium 4 et 5 montre que le signal de H-1 est largement déplacé vers les champs inférieurs ($\delta \sim 7,2$), les signaux de H-2 n'étant que modérément déplacés ($\delta \sim 4,8$), alors que les déplacements chimiques de H-3, 4, 5a et 5b sont peu affectés Ces déplacements sont

en accord avec l'effet fortement inductif du substituant pyridinium en C-1 dont les protons sont par ailleurs observés à bas champ

Des modifications conformationnelles sont également évidentes, ainsi le faible couplage $J_{1,2}$ (2,5 Hz) indique que les protons en C-1 et C-2 sont en disposition relative gauche. On note également des modifications dans les couplages $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ qui indiquent que la conformation de l'hétérocycle tétrahydrofurannique a également subi une modification. Le fait qu'un seul doublet fin soit observé pour H-1 apporte d'autre part une confirmation essentielle quant à la pureté optique en C-1 de ces diastéréoisomères. Notons qu'il est probable qu'un mélange de diastéréoisomères s'équilibrerait rapidement au profit d'une forme

Les sels de pyridinium **4** et **5** ont été condensés avec la 6-benzamido-9-chloro-mercuripurine selon la méthode classique de Davoll et Lowy¹² pour donner, avec un excellent rendement, les analogues nucléosidiques correspondants attendus **6** et **7**, obtenus sous forme cristalline, et dont la structure a été confirmée par leur analyse élémentaire et la spectroscopie de r m n. Ainsi, les protons de l'hétérocycle furannique des composés **6** et **7** ont des résonances voisines de celles des dithioacétals de départ **1** et **2**. Le proton en C-1 apparaît comme un doublet large (7 Hz) et le léger déplacement vers les champs faibles de ce signal et du signal attribuable à H-2 est en accord avec la présence d'une fonction azotée non chargée en C-1. La disposition antiparallèle des protons en C-1 et C-2 semble représenter le conformère essentiel mais non exclusif autour de la liaison C-1, C-2. D'autres signaux pour les groupes protecteurs 6-benzamido et acétoxy ainsi que les radicaux éthyle ou isobutyle sont en accord avec les prévisions (Tableau I).

Le fait qu'un seul doublet fin pour H-1, et des signaux uniques pour les protons du résidu purique soient observés indique que, comme pour les précurseurs pyridinium **4** et **5**, un seul diastéréoisomère est obtenu, cependant, aucune évidence pour l'assignement de la configuration en C-1 n'a pu être relevée.

L'hydrolyse des groupes protecteurs sur les dérivés puriques **6** et **7** par l'ammoniac dans le méthanol à 95° a conduit quantitativement aux nucléosides correspondants **8** et **9** respectivement. En revanche, l'utilisation de conditions acides conduit à isoler uniquement l'adénine.

Indépendamment de la spectrophotométrie u v qui permet, on le sait¹³, de préciser de façon non ambiguë le point d'attache du radical glucidique sur la base, la spectrométrie de masse (Tableau II) a apporté des évidences complémentaires précieuses quant aux structures des analogues **8** et **9** aussi bien que des dérivés protégés correspondants. Les fragmentations essentielles à partir de l'ion moléculaire correspondent à des coupures entre le noyau purique et le carbone 1, ainsi qu'entre les carbones 1 et 2 de la copule glucidique, ceci avec les fragmentations associées classiques. Ce comportement est en accord avec les fragmentations précédemment établies pour ce type de molécule^{1,4,6,14}.

Tous les essais tentés pour cliver les radicaux *S*-isobutyle ou *S*-éthyle sur les composés **6** et **7**, par désulfurisation par le nickel selon Raney¹⁵ dans l'éthanol, ont échoué et ont conduit le plus souvent à des mélanges complexes où la présence du

TABLEAU II

DONNÉES DE SPECTROMÉTRIE DE MASSE POUR LES COMPOSÉS 6, 7, 8, 9 ET 10

Composé	Valeurs de m/e ^a
6	499 (5) M ⁺ , 470 (5), 440 (15) (M-SC ₂ H ₅) ⁺ , 439 (58) (M-CH ₃ CO ₂ H) ⁺ , 410 (14), 396 (6), 380 (7), 350 (18), 336 (6), 312 (15) (B+A) ⁺ , 307 (9), 294 (4), 290 (4), 282 (6), 281 (6), 260 (5), 252 (5), 240 (22) (B+2H) ⁺ , 239 (10) (B+H) ⁺ , 238 (5) B ⁺ , 211 (8), 210 (8), 201 (11), 200 (8), 187 (5) C ⁺ , 159 (13), 158 (6), 141 (5), 135 (5), 115 (11), 105 (100) (C ₆ H ₅ CO) ⁺
7	527 (1) M ⁺ , 499 (3), 470 (2), 467 (1) (M-CH ₃ CO ₂ H) ⁺ , 440 (45) (M-SCH ₂ CHMe ₂ +2H) ⁺ , 410 (10), 396 (5), 380 (6), 350 (15), 340 (8) (B+A) ⁺ , 336 (6), 307 (8), 240 (15) (B+2H) ⁺ , 239 (6) (B+H) ⁺ , 238 (3) B ⁺ , 105 (100) (C ₆ H ₅ CO) ⁺
8	311 (2) M ⁺ , 282 (1), 268 (1) (M-43) ⁺ , 251 (55) (M-SC ₂ H ₅ +1) ⁺ , 250 (40) (M-SC ₂ H ₅) ⁺ , 238 (5) (fragment d-H) ⁺ , 209 (4) (B+A+H) ⁺ , 208 (13) (B+A) ⁺ , 204 (7), 203 (7), 191 (10), 190 (12), 180 (10) 178 (8), 177 (8) (C+A) ⁺ , 176 (10), 149 (5), 148 (10), 136 (100) (B+2H) ⁺ , 135 (30) (B+H) ⁺ , 119 (5), 104 (10) (C+H) ⁺
9	339 (2) M ⁺ , 296 (2) (M-43) ⁺ , 282 (2), 266 (12) (fragment d-H) ⁺ , 251 (90) (M-SCH ₂ CHMe ₂ +H) ⁺ , 250 (83) (M-SCH ₂ CHMe ₂) ⁺ , 236 (11) (B+A) ⁺ , 221 (34), 205 (7) (C+A) ⁺ , 204 (35), 203 (42), 191 (25), 190 (38), 180 (36), 178 (18), 148 (26), 136 (100) (B+2H) ⁺ , 135 (98) (B+H) ⁺ , 103 (20) C ⁺
10	403 (4) M ⁺ , 335 (92), 292 (12), 276 (25), 274 (5), 246 (53), 245 (35), 236 (17) (B+A) ⁺ , 233 (6), 232 (15), 229 (11), 228 (7), 216 (8), 215 (5), 214 (7), 204 (6), 203 (23), 190 (15), 187 (12) C ⁺ , 186 (16), 180 (26), 178 (23), 177 (32), 148 (22), 136 (100) (B+2H) ⁺ , 135 (40) (B+H) ⁺ , 122 (12), 119 (8), 115 (20), 113 (10), 108 (14), 105 (12), 103 (16) C ⁺ , 97 (30)

^aLes abondances relatives et les interprétations probables, qui se réfèrent à la formule 11, sont données entre parenthèses

radical *S*-alkyle a toujours été constatée par examen du mélange total en r m n. Dans un cas, l'utilisation de conditions relativement douces sur le dérivé isobutyle 6, a conduit à un composé cristallin 10 dont l'analyse élémentaire et les spectres de masse et de r m n. indiquent que seule la scission du groupe protecteur *N*-6-benzoyl est intervenue, le groupe *S*-isobutyle étant toujours présent.

Les synthèses décrites constituent une excellente voie d'application potentielle générale pour la synthèse d'homonucléosides de divers types. L'analogue nucléosidique 9 a montré une faible inhibition (44 %) à la dose de 100 µg/ml sur une culture de cellules KB, et 26 % d'inhibition avec la même dose sur des cellules leucémiques L-1210. Ce composé est inactif sur des cultures virales d'*Herpes simplex**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales — Les solutions ont été concentrées sous pression réduite à des températures ne dépassant pas 50°. La pureté de tous les composés a été vérifiée

*Les tests d'activité antivirale et antitumorale ont été réalisés soit dans le cadre du Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse, soit par le Professeur Mordarski et le Docteur Inglot, Académie Polonaise des Sciences, Institut d'Immunologie et de Thérapie Expérimentale, Wrocław.

par chromatographie sur couche mince de gel de silice dans le dichlorométhane-éther (3 l, v/v), ou sur plaque de cellulose « Merck » F 254 dans l'éthanol-eau (1·1 v/v) pour les dérivés puriques non protégés. Le cours des réactions a également été suivi sur ces mêmes plaques. Les points de fusion ont été mesurés sous microscope sur platine de Leitz, et sont corrigés. Les micro-analyses élémentaires ont été réalisées par le Laboratoire Central de Microanalyse du C N R S (Thiais). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du Quick-Polarimètre (Roussel et Jouan). Les spectres de r.m.n. ont été établis à la fréquence de 60 MHz, de façon usuelle, sur un spectromètre Varian A-60, par Monsieur Nardin. Les spectres à 100 MHz ont été réalisés par Monsieur Guéraud sur un appareil Varian HA-100 au Centre d'Études Nucleaires de Grenoble (Laboratoire de Chimie Organique Physique), dans tous les cas, la raie du tétramethylsilane a été prise comme zéro de reference. Les spectres de masse ont été réalisés en introduction directe par Monsieur Bouhet sous la direction de Monsieur Ulrich au Centre d'Études Nucléaires de Grenoble (Service de Spectrometrie de Masse) sur un appareil MS-9 (AEI).

3,4-Di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose diéthyl dithioacétal (1) — Le D-xylose diéthyl dithioacétal⁷ (17,9 g, 70 mmoles), séché au préalable à 40° pendant 2 h sous une pression de 10^{-3} Torr, est dissous dans la pyridine anhydre (60 ml) et additionné à -10° d'une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (15,2 g, 80 mmoles) dans la pyridine (60 ml). Après être resté pendant 2 h à -10°, le mélange réactionnel est maintenu pendant 24 h à température ambiante. Il est alors versé dans l'eau glacée et extrait à trois reprises par le chloroforme (200 ml). Les solutions chloroformiques réunies sont lavées successivement par des solutions aqueuses froides d'hydrogénosulfate de potassium à 5 %, puis par l'hydrogencarbonate de sodium en solution aqueuse saturée, enfin par l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution chloroformique évaporée sous pression réduite donne une huile (15 g, 90,3 %) homogène par chromatographie sur couche mince et qui n'a pu être cristallisée, elle n'a de ce fait pu être mieux caractérisée. Ce composé (14,1 g) est alors dissous dans la pyridine anhydre (70 ml) et est additionné à une température ne dépassant pas 5° d'anhydride acétique (70 ml). Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à température ambiante pendant 24 h puis versé dans l'eau glacée et extrait à plusieurs reprises par le chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées successivement par des solutions aqueuses froides d'hydrogènesulfate de potassium à 10 %, d'hydrogencarbonate de sodium à saturation, enfin par l'eau, sont séchées sur sulfate de sodium. L'évaporation des solutions chloroformiques conduit au dérivé di-O-acétylé attendu (1, 18,3 g, 94 %), sous forme d'une huile homogène par c c m. L'échantillon analytique est obtenu par passage sur une colonne de gel de silice (éluant benzène-éther 19 l, v/v), $[\alpha]_D^{22} -24,4^\circ$ (c 1,8, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{22}O_5S_2 \cdot C$, 48,42; H, 6,87, S, 19,88. Trouve C, 48,45, H, 6,72, S, 19,73.

3,4-Di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose diisobutyl dithioacétal (2) — Le 2,5-anhydro-D-xylose diisobutyl dithioacétal⁹ (8 g) est dissous dans la pyridine anhydre (50 ml) et additionné à une température inférieure à 5° d'anhydride acétique (50 ml).

Le mélange réactionnel, maintenu pendant 24 h à température ambiante, est ensuite versé dans l'eau glacée et extrait comme décrit précédemment. Le composé attendu (9,6 g, 94 %) est obtenu sous forme d'une huile, homogène par c c m, et qui se prend en masse au bout d'un séjour prolongé au réfrigérateur. Ce composé n'a pu néanmoins être recristallisé dans un solvant, $[\alpha]_D^{26} -19,6^\circ$ (c 1,6, chloroforme).

Anal. Calc pour $C_{17}H_{30}O_5S_2$ C, 53,96, H, 7,93, S, 16,93. Trouvé C, 53,80, H, 7,66, S, 16,82.

Bromure de N-(3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol)pyridinium (4) — Le 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose diéthyl dithioacétal (1,5 g, 15,5 mmoles) est dissous dans le tétrachlorure de carbone sec (60 ml) et additionne lentement, à 0° et avec agitation magnétique, d'une solution de brome (0,75 ml, 15 mmoles) dans le tétrachlorure de carbone (40 ml). Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est abandonné pendant 10 min au bout desquelles l'excès de brome est décomposé par addition de quelques gouttes de cyclohexène. La solution incolore est alors additionnée de pyridine (4,7 g, 60 mmoles) et le mélange est maintenu pendant 12 h à température ambiante. Les cristaux formes sont filtrés. La concentration des eaux-mères sous pression réduite conduit à une huile qui est recristallisée, de même que les cristaux précédemment filtrés, dans le chloroforme-éther (4 g, 75 %), p f 128° (déc), $[\alpha]_D^{22} -132,6^\circ$ (c 1,5, chloroforme).

Anal. Calc pour $C_{16}H_{22}BrNO_5S$ C, 45,86, H, 5,27, Br, 19,01, N, 3,33, S, 7,62. Trouvé C, 45,85, H, 5,44, Br, 18,75, N, 3,19, S, 7,25.

Bromure de N-(3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-S-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol)pyridinium (5) — Ce composé a été obtenu par la même méthode que l'analogue éthylthio **4**, en partant du 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-D-xylose diisobutyl dithioacétal (2,5 g, 14,5 mmoles) en solution dans le tétrachlorure de carbone sec (60 ml) et auquel on ajoute le brome (0,725 ml, 14,5 mmoles) dans le même solvant (40 ml), à température ambiante. Après addition d'un excès de pyridine (60 mmoles), le composé attendu **5** est obtenu (5,4 g, 83 %) après cristallisation dans chloroforme-éther (2 l, v/v), p f 152° (dec), $[\alpha]_D^{22} -114^\circ$ (c 1, chloroforme).

Anal. Calc pour $C_{18}H_{26}BrNO_5S$ C, 48,20, H, 5,84, Br, 17,81, N, 3,13, S, 7,14. Trouvé C, 47,99; H, 5,83, Br, 17,66, N, 3,16; S, 7,24.

3,4-Di-O-acétyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol (6) — Un mélange de 6-benzamido-9-chloromercuripurine (4,20 g, 9,0 mmoles), de carbonate de cadmium (4 g), de Célite (1 g) et de toluène (300 ml) est séché par codistillation de 100 ml de toluène. Le sel de pyridinium **4** sec (4,41 g, 9,8 mmoles) est alors ajouté, et le mélange réactionnel porté pendant 5 h à ébullition. La solution chaude, débarrassée des sels minéraux insolubles par filtration, est évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle, reprise par le chloroforme, est lavée deux fois avec une solution aqueuse d'iodure de potassium à 30 % (150 ml) et trois fois avec l'eau (150 ml), puis séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation sous pression réduite de la solution chloroformique conduit à une huile (3,2 g 72,3 %) chromatographiquement pure et qui cristallise dans le benzène-éther de pétrole (4:1, v/v) ou dans le chloroforme. Dans les deux cas, le composé cristallise avec 0,5 mole de

solvant; p f. 175,5–177°; $[\alpha]_D^{25} -105,6^\circ$ (*c* 1,96, chloroforme) pour le composé recristallisé dans le benzène; spectre u v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 210 (ϵ 14 300) et 282 nm (ϵ 32 600)

Anal Produit cristallisé dans le benzène : Calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5 \text{C}_6\text{H}_6$: C, 57,99; H, 5,20; N, 13,01; S, 5,94 Trouvé : C, 57,90, H, 5,19; N, 13,00; S, 6,03
Produit cristallisé dans le chloroforme : Calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5 \text{CHCl}_3$: C, 50,46; H, 4,56; N, 12,52; S, 5,72 Trouvé : C, 50,48; H, 4,56; N, 12,22; S, 5,81

3,4-Di-O-acétyl-2,5-anhydro-1-(6-benzamidopurin-9-yl)-1-désoxy-1-S-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol (7) — La technique utilisée pour la préparation du dérivé purifié 6 a été suivie. L'utilisation de 6-benzamido-9-chloromercuripurine (4,6 g, 9,7 mmol) et du sel quaternaire isobutylthio 5 (4,6 g, 11,5 mmol) a conduit au dérivé purifié attendu 7, obtenu sous forme d'une huile chromatographiquement pure (4,45 g, 86,7%) et qui cristallise dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (2 l, v/v); p f 182–183°, $[\alpha]_D^{21} -72^\circ$ (*c* 1, chloroforme); spectre u v : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 231 (ϵ 14 300) et 279 nm (ϵ 22 600)

Anal Calc pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}$, 56,93; H, 5,53, N, 13,27; S, 6,07 Trouvé : C, 56,82; H, 5,52; N, 13,29; S, 6,28

1-(6-Aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol (8) — Le dérivé protégé 6 (1,3 g) est dissous dans le méthanol (25 ml) préalablement saturé d'ammoniac à 0°, et la solution est placée en tube scellé pendant 12 h à 95°. La solution méthanolique est ensuite évaporée sous pression réduite et conduit à une huile qui est dissoute à chaud dans l'eau (15 ml). Par refroidissement se séparent des cristaux (0,73 g, 91%); p f 180,5–181,5°; $[\alpha]_D^{22} -87^\circ$ (*c* 1, méthanol), spectre u v : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 260 nm (ϵ 16 300)

Anal Calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C, 46,28, H, 5,50, N, 22,49, S, 10,29. Trouvé : C, 46,04; H, 5,50; N, 22,37, S, 10,13

1-(6-Aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-1-S-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol (9). — La technique utilisée pour l'hydrolyse des groupements protecteurs sur le dérivé éthylthio précédent 8 a été également appliquée à la préparation du dérivé correspondant, isobutylthio. En partant du dérivé protégé 7 (3 g), on obtient ainsi le composé attendu 9 (1,74 g, 82,5%); p f. 94–96°; $[\alpha]_D^{21} -180^\circ$ (*c* 1, chloroforme), spectre u v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 260 nm (ϵ 12 600)

Anal Calc pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}$, 47,06, H, 6,44; N, 19,06; S, 8,97. Trouvé : C, 47,06; H, 6,48; N, 19,33; S, 9,20.

Un essai d'hydrolyse acide des groupements protecteurs sur le dérivé 7 (méthanol anhydre saturé à 0° par de l'acide chlorhydrique) pendant 2 h à température ambiante, conduit à une décomposition importante. Parmi les produits de décomposition est isolée, après neutralisation par le carbonate d'argent, l'adénine (p f. 350–360° déc., qui ne peut être différenciée sur plaque de cellulose, d'un échantillon authentique)

Essai de désulfuration réductive par le nickel de Raney sur l'hémithioacétal 7. Obtention du 3,4-di-O-acétyl-1-(6-aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-1-S-isobutyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol (10). — Le dérivé 7 de la 6-benzamidopurine (1,5 g) est dissous dans l'éthanol (100 ml) et additionné d'une suspension dans

l'éthanol de nickel de Raney¹⁵ (7,5 ml) La suspension est chauffée pendant 14 h à reflux puis filtrée alors qu'elle est encore chaude Le nickel est lavé à trois reprises par de l'éthanol chaud Filtrat et eaux de lavage sont évaporés sous pression réduite, et l'huile obtenue, recristallisée dans un mélange chloroforme-ether de pétrole (3 l v/v), fournit le composé débenzoylé **10** (0,6 g, 54,2%), p f 176,5–178,5°, $[\alpha]_D^{21}$ –121,8° (c 1,33, chloroforme), spectre u v $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260 nm (ϵ 12 700)

Anal Calc pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ C, 51,04, H, 5,94, N, 16,53, S, 7,57 Trouvé C, 50 98, H, 5,99, N, 16,53, S, 7,79

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur D Horton (The Ohio State University) pour des discussions et suggestions fructueuses concernant ce travail

RÉFÉRENCES

- 1 G GIOVANNINETTI, L NOBILE, M AMOROSA ET J DEFAYE, *Carbohydr Res*, 21 (1972) 320
- 2 M L WOLFROM, A B FOSTER, P MCWAIN, W VON BEBENBURG ET A THOMPSON *J Org Chem* 26 (1961) 3095, M L WOLFROM P MCWAIN ET A THOMPSON *J Org Chem* 27 (1962) 3459, M L WOLFROM, H G GARG ET D HORTON, *J Org Chem*, 29 (1964) 3280, M L WOLFROM, W VON BEBENBURG, R PAGNUCCO ET P MCWAIN, *J Org Chem*, 30 (1965) 2732 M L WOLFROM ET P J CONIGLIARO, *Carbohydr Res*, 20 (1971) 369
- 3 J DEFAYE ET M NAUMBERG, *21st I U P A C Symp Chem Nucleic Acid Components*, Prague, 1967 Abstr N-32
- 4 J DEFAYE ET T REYNERS *Bull Soc Chim Biol* 50 (1968) 1625
- 5 M BOBEK ET J FARKAŠ, *Collect Czech Chem Commun*, 34 (1969) 1684 R VINCE ET J DONOVAN, *J Med Chem*, 12 (1969) 175, J A MONTGOMERY ET K HEWSON, *J Heterocycl Chem*, 7 (1970) 443, J FARKAŠ, *Coll Czech Chem Commun*, 36 (1971) 3043
- 6 J DEFAYE M NAUMBERG ET T REYNERS *J Heterocycl Chem*, 6 (1969) 229
- 7 M L WOLFROM, M R NEWLIN ET E STAHL *J Amer Chem Soc*, 53 (1931) 4379
- 8 H ZINNER, H BRANDHOFF, H SCHMANDKE, H KRISTEN ET R HAUN, *Chem Ber*, 92 (1959) 3151, J DEFAYE, *Bull Soc Chim Fr*, (1964) 2686
- 9 J DEFAYE ET D HORTON *Carbohydr Res* 14 (1970) 128
- 10 M L WOLFROM D I WEISBLAT ET A R HANZE *J Amer Chem Soc*, 62 (1940) 3246
- 11 E FISCHER ET K RASKE, *Ber*, 43 (1910) 1750
- 12 J DAVOLL ET B A LOWY, *J Amer Chem Soc*, 73 (1951) 1650
- 13 D SHUGAR ET J J FOX, *Biochim Biophys Acta*, 9 (1952) 199
- 14 K BIEMANN ET J MCCLOSKEY, *J Amer Chem Soc*, 84 (1962) 2005, S J SHAW, D M DESIDERIO, K TSUBOYAMA ET J A MCCLOSKEY *J Amer Chem Soc* 92 (1970) 2510
- 15 L F FIESER ET M FIESER *Reagents for Organic Synthesis* J Wiley New York, 1967, p 729