

ANALOGUES ACYCLIQUES DES NUCLÉOSIDES  
ANALOGUES DES NUCLÉOSIDES DE L'URACILE PARTANT  
DE PRÉCURSEURS ACYCLIQUES DÉRIVÉS DES D-ARABINOSE,  
D-XYLOSE, D-GALACTOSE ET D-GLUCOSE\*†‡

DEREK HORTON ET SATISH S. KOKRADY

*Department of Chemistry, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210 (U. S. A.)*

(Reçu le 14 janvier 1972, accepté le 24 février 1972)

ABSTRACT

Fusion of 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetyl-1-bromo-1-deoxy-1-*S*-ethyl-1-thio-*aldehydo*-D-galactose aldehydrol (**1**) with 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine (**2**) gave a protected, acyclic-sugar nucleoside derivative **3** that gave on saponification a crystalline 1-deoxy-1-*S*-ethyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-*aldehydo*-D-galactose aldehydrol (**4**) in good yield. Similarly, from the analogs (**5**, **9**, and **13**) of the bromide **1**, derived from D-glucose, D-arabinose, and D-xylose, respectively, were prepared the corresponding acyclic-sugar analogs **6**, **10**, and **14**, these were converted into their *O*-deacetylated counterparts **7**, **11**, and **15**. The bromide **13** in the D-xylose series was condensed with 6-acetamido-9-chloromercuripurine to give the acyclic-sugar adenine derivative **18** by way of its tetraacetate **17**.

SOMMAIRE

La fusion du 2,3,4,5,6-penta-*O*-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-*aldéhydo*-D-galactose aldéhydrol (**1**) avec la 2,4-bis-(triméthylsilyloxy)pyrimidine (**2**) donne le dérivé protégé **3** d'un nucléoside acyclique dont la saponification a conduit avec un bon rendement au 1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-*aldéhydo*-D-galactose aldéhydrol (**4**) cristallin. De même, l'utilisation des bromo-hémithioacétals peracétylés **5**, **9** et **13**, dérivés respectivement du D-glucose, du D-arabinose et du D-xylose, a conduit aux analogues acycliques correspondants **6**, **10** et **14** dont la désacétylation ultérieure a permis d'obtenir les analogues nucléosidiques libres **7**, **11** et **15**. La condensation du bromo-hémithioacétal **13** dérivé du D-xylose avec la 6-acétamido-9-chloromercuripurine a conduit au dérivé attendu de l'adénine par l'intermédiaire du dérivé correspondant tétra-*O*-acétylé **17**.

\*Dédié au Professeur Jean-Émile Courtois à l'occasion de son 65ème anniversaire.

†VIème partie de cette série. Pour la Vème partie, voir la référence 1.

‡Ce travail a bénéficié, en partie, d'une aide financière des « National Institutes of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Maryland 20014 », subvention n° CA-03232 (Convention de Recherche n° 759 de l'Université de l'État d'Ohio).

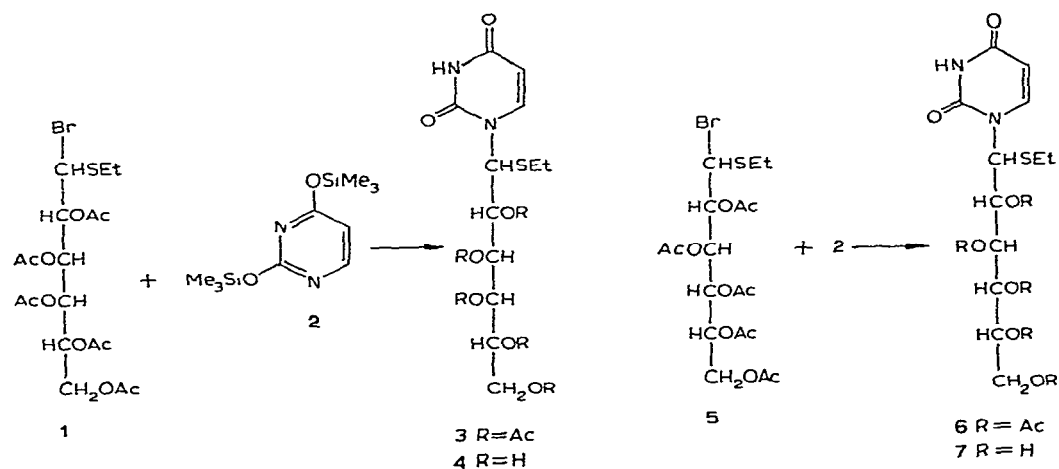
## INTRODUCTION

La chimie des dérivés acycliques des oses, développée de façon intensive dans ce laboratoire par le Professeur Wolfrom<sup>2</sup>, a été appliquée en 1961 à la synthèse d'analogues de nucléosides dérivés de l'adénine et de la forme acyclique du D-galactose<sup>3</sup>. Ce type de synthèse fait intervenir un dérivé réactif acyclique bromé en C-1, préparé à partir d'un précurseur soufré par la méthode d'halogénéation directe de Gauthier<sup>4</sup> adaptée par Weygand et collaborateurs<sup>5</sup>. Des travaux ultérieurs ont permis l'extension de cette méthode à la préparation d'analogues acycliques des nucléosides, dérivés substitués de l'adénine<sup>6</sup> par le D-glucose, de la thymine par le D-galactose et le D-glucose<sup>7,8</sup>, de l'adénine<sup>9</sup> et de la thymine<sup>10</sup> par le 2-amino-2-désoxy-D-glucose et de la 6-mercaptopurine par les D-galactose et D-glucose<sup>1</sup>.

Le présent travail a pour objet l'application de cette méthode à la synthèse d'analogues dérivés de l'uracile à partir de précurseurs acycliques dérivés des D-galactose, D-glucose, D-arabinose et D-xylose; un analogue purique, dérivé substitué de l'adénine par un radical linéaire D-xylo, est également rapporté. Ces analogues nucléosidiques présentent un intérêt comme agents cytostatiques potentiels, soit directement<sup>1</sup>, soit à la suite d'une éventuelle cyclisation du résidu glucidique acyclique. On sait que des réactions de cyclisation impliquant le carbone 1 du radical glucidique sont susceptibles de conduire à des nucléosides de structure conventionnelle; des réactions impliquant le carbone 2 pourraient en revanche conduire à des hétérocycles à cinq chaînons de type oxolanne<sup>11,13</sup>, ce qui constituerait une voie complémentaire d'accès à des analogues du type « homonucléosides »<sup>14</sup> identiques à ceux obtenus par Defaye et collaborateurs<sup>15</sup> en couplant des dérivés de 2,5-anhydroaldoses à une base par la technique de Wolfrom<sup>3</sup>, les possibilités de contrôle stérique et conformationnel<sup>11,13,16</sup> de ce type de cyclisation présentent par ailleurs un intérêt évident.

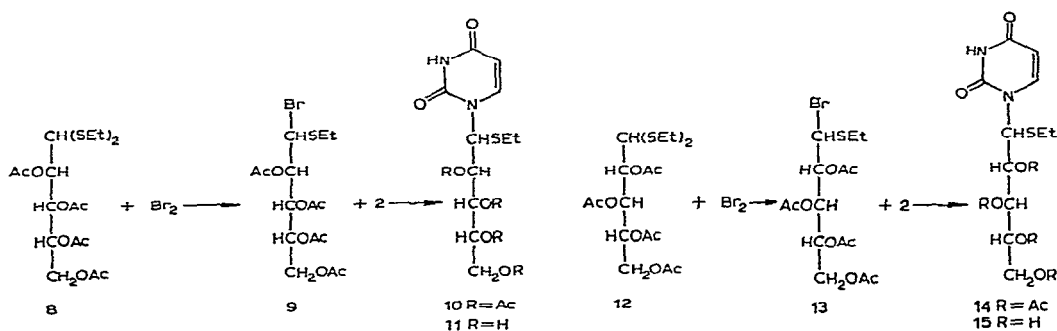
## DISCUSSION

La méthode de fusion<sup>17</sup> a été utilisée dans l'ensemble de ce travail pour accéder aux dérivés de substitution de l'uracile. Ainsi, la fusion du 2,3,4,5,6-penta-*O*-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-galactose aldéhydrol<sup>5</sup> (1) avec la 2,4-bis(triméthylsilyloxy)pyrimidine<sup>18</sup> (2) suivie de l'hydrolyse *in situ* des éthers triméthylsilyles par l'eau, a conduit avec un rendement de 60 % au dérivé acétylé 3 dont la saponification a permis l'obtention, avec un rendement de 80 %, du 1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-galactose aldéhydrol (4). Ce composé est homogène, il présente un point de fusion net (208–209°), et son précurseur penta-*O*-acétylé 3 montre en r m n la paire de doublets AB attendus pour les protons en C-5 et C-6 de la base, ainsi qu'un doublet pour le proton en C-1 de la copule glucidique. Aucun autre signal n'a été observé alors que si l'on s'était trouvé en présence d'un mélange d'épimères, d'autres signaux n'auraient pas manqué d'apparaître. La configuration en C-1 des analogues 3 et 4 n'a pas été précisée.

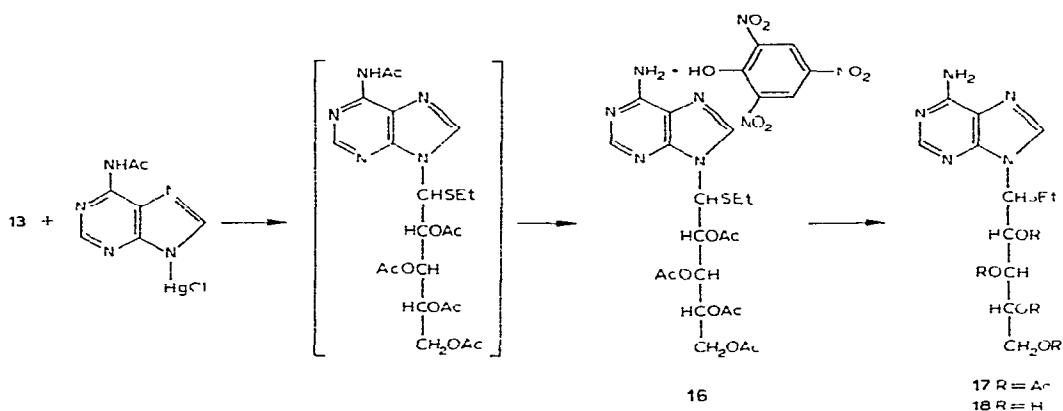


La même technique, utilisant le bromure correspondant 5 en série *D-gluco*, a permis d'obtenir le dérivé acétylé 6 dont la saponification a conduit au 1-désoxy-1-*S*-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-*D*-glucose aldéhydrol (7) obtenu sous forme cristalline et dont le point de fusion est également net. Ce composé, obtenu avec un rendement de 45 % par rapport au dérivé bromé 5, est selon toute évidence un isomère unique; cependant sa configuration en C-1 n'est pas non plus connue.

Les résultats précédents ont été étendus à la série des pentoses. Ainsi, la condensation du bromo-hémithioacétal 9, obtenu par action du brome sur le tétra-*O*-acétyl-*D*-arabinose diéthyl dithioacétal<sup>19</sup> (8), avec le dérivé pyrimidique 2, a conduit à l'analogue nucléosidique protégé 10, isomère pur obtenu sous forme cristalline avec un rendement de 45 % par rapport au dithioacétal de départ 8. L'analogue nucléosidique acyclique<sup>11</sup> résulte de la saponification pratiquement quantitative du dérivé peracétylé précédent 10. De la même façon, le tétra-*O*-acétyl-*D*-xylose diéthyl dithioacétal<sup>20</sup> (12) a été transformé en son dérivé bromé instable 13 et de là en le dérivé protégé de l'uracile 14. Ce dernier dérivé n'a pu être obtenu sous forme cristalline, mais le spectre de r m n obtenu après purification chromatographique indique la présence d'un seul isomère. La saponification de ce dérivé peracétylé 14 a conduit,



Un nucléoside acyclique dérivé de l'adénine et du D-xylose a également été obtenu par condensation du dérivé bromé 13 avec la 6-acétamido-9-chloromercuripurine selon la méthode de Davoll et Lowy<sup>21</sup>, le sirop obtenu a été caractérisé par le picrate correspondant 16, préparé selon la technique générale de Parikh, Wolff et Burger<sup>22</sup>. Le 1-(adénin-9-yl)-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydiol (18) a été obtenu après scission du radical picroyle, puis désacétylation du dérivé O-acétylé intermédiaire 17. Bien que cet intermédiaire O-acétylé 17 ait été isolé sous forme cristalline, son spectre de r.m.n. montre clairement, et ce dans un rapport 3/2, deux séries de signaux pour les protons en C-2 et C-8 du résidu purique, ce qui laisse supposer que le composé 17 et par conséquent l'analogue nucléosidique 18 qui résulte de sa dés-O-acétylation ultérieure, sont un mélange d'épimères en C-1 en proportion 3/2. Ces épimères n'ont pu être séparés.



La conformation des chaînes acycliques, la cyclisation de ces chaînes, ainsi qu'une étude comparative concernant la fragmentation en spectrométrie de masse des dérivés acycliques et cyclisés, ainsi que les résultats des tests antitumoraux seront rapportés par ailleurs

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Méthodes générales** — Les spectres infrarouges et les spectres ultraviolets ont été enregistrés respectivement avec un appareil Infracord Perkin-Elmer et un appareil Spectronic 505 Bausch et Lomb. Les données de diffraction de poudre aux rayons X représentent les distances interplanaires en Å pour la radiation  $K\alpha$  du cuivre (diamètre de l'appareil · 114,59 mm). Les intensités relatives ont été estimées visuellement: m, modérée; f, forte; t, très; l, faible. Les lignes les plus marquées sont numérotées dans l'ordre (1, la plus importante). Les spectres de r.m.n. ont été mesurés, sauf spécification contraire, avec un appareil Varian HA-100 à la température de 28°.

Les concentrations étaient de  $\sim 10\%$  dans le chloroforme-*d* contenant  $\sim 5\%$  de tétraméthylsilane comme référence interne ou signal de lock Les c c m ont été réalisées sur gel de silice G (E. Merck) activé à  $100^\circ$ , les valeurs de  $R_F$  se rapportent à des produits chromatographiquement homogènes Les microanalyses ont été réalisées par W N Rond

*2,3,4,5,6-Penta-O-acétyl-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-galactose aldéhydrol (3)* — Le 2,3,4,5,6-penta-O-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-galactose aldéhydrol<sup>5</sup> (1, 5,15 g, 10 mmoles) est mélange intimement avec la 2,4-bis(triméthylsilyloxy)pyrimidine<sup>18</sup> (2, 3,36 g, 15 mmoles) dans un récipient dont l'atmosphère est évacuée au moyen d'une trompe à eau L'enceinte est ensuite fermée et le mélange, amène progressivement en fusion, est maintenu sous cette forme, à  $140^\circ$ , pendant 30 min Le milieu réactionnel est ensuite refroidi sous vide et le résidu brun trituré avec du méthanol aqueux (4 l) Après concentration à siccité, le résidu est extrait par le chloroforme chaud (250 ml) L'extrait chloroformique, filtré, lavé et séché sur sulfate de sodium, est évaporé sous pression réduite Le composé 3 cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole (p éb  $65-100^\circ$ ) et est recristallisé dans l'éther-hexane (3,62 g, 60%), p f  $137-138^\circ$  (ramollissement à  $88-89^\circ$ ),  $[\alpha]_D^{21} - 103^\circ$  (c 1,25, chloroforme);  $R_F$  0,35 (benzène-acétate d'éthyle 1 l, v/v), spectre u v  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  262 nm ( $\epsilon$  4 800), spectre i r  $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$  3,0 (NH), 5,7 (OAc), 5,85, 6,85 (uracile), 7,3, 7,95, 8,2, 9,15, 9,6, 10,2, 10,7, 10,95, 11,6, 12,1, 12,85, 13,7  $\mu\text{m}$ , spectre de r m n  $\tau$  0,24 (NH), 2,32, 4,13 (doublets,  $J_5,6$  8,5 Hz, H-5, H-6 uracile), 4,10 (doublet  $J_{1,2}$  7 Hz, H-1 sucre), diagramme de poudre 15,97 l, 12,58 l, 10,09 f (2), 8,48 f (3), 7,20 l, 6,29 tf (1), 6,05 m, 5,71 m, 5,40 l, 5,07 m, 4,48 m, 4,34 l, 4,06 m, 3,89 tl, 3,67 m, 3,52 m, 3,39 l, 3,18 l, 3,05 tl, 2,97 m

*Anal Calc* pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$  C, 48,36, H, 5,49, N, 5,14, S, 5,86 Trouve C, 48,45, H, 5,49; N, 5,09, S, 6,15

*1-Désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-galactose aldéhydrol (4)* — Le dérivé acétylé précédent 3 (2,0 g, 3,8 mmoles) est dissous dans le méthanol (40 ml) saturé au préalable avec de l'ammoniac à  $0^\circ$  La solution est maintenue pendant une nuit à  $\sim 25^\circ$ , puis concentrée jusqu'à début de cristallisation Le composé 4 est recristallisé dans le méthanol aqueux (965 mg, 80%), p f  $208-209^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{21} - 81^\circ$  (c 0,9, pyridine),  $R_F$  0,58 (acétate d'éthyle-méthanol 4 l, v/v), spectre u v :  $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$  266 nm ( $\epsilon$  9 100), spectre i r  $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$  2,9-3,0 (OH), 5,9, 6,8 (uracile), 7,3, 8,05, 9,2, 11,6, 12,1, 13,2  $\mu\text{m}$ , diagramme de poudre 12,13 f, 7,19 m, 6,59 tl, 5,95 tf (1), 5,37 f (2), 4,92 f (3), 4,69 m, 4,31 m, 4,13 m, 3,63 l, 3,41 m, 3,20 m

*Anal Calc* pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  C, 42,86, H, 5,95, N, 8,33, S, 9,52 Trouvé C, 43,16, H, 6,05, N, 8,32, S, 9,47

*1-Désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-glucose aldéhydrol (7)* — Le 2,3,4,5,6-penta-O-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-glucose aldéhydrol (5, 10,3 g, 20 mmoles) fraîchement préparé<sup>5</sup> est fondu avec la 2,4-bis(triméthylsilyloxy)pyrimidine (2, 6,72 g, 30 mmoles), puis traité comme précédemment pour le composé 3 Le dérivé acétylé sirupeux résultant 6, homogène en c c m ( $R_F$  0,5, benzène-acétate d'éthyle 1 l, v/v), est saponifié directement par dissolution dans le

méthanol (100 ml) saturé par de l'ammoniac à 0° La solution est placée à ~25° pendant une nuit, puis concentrée jusqu'à début de cristallisation La recristallisation, dans le méthanol aqueux, donne l'analogue nucléosidique **7** (3,03 g, 45 % à partir du dérivé bromé **5**), p f 101–102°,  $[\alpha]_D^{21} - 68,5^\circ$  (c 0,9, pyridine),  $R_F$  0,6 (acétate d'éthyle-méthanol 4 l, v/v), spectre u v  $\lambda_{\max}^{H_2O}$  266 nm ( $\epsilon$  8 200), spectre i r  $\lambda_{\max}^{KBr}$  2,9–3,0 (OH), 5,9, 6,8 (uracile), 7,2, 7,9, 9,25, 11,3, 12,8, 13,85  $\mu$ m, diagramme de poudre 8,51 m, 7,70 tf (1), 7,03 l, 5,51 f (2,2), 5,13 l, 4,88 l, 4,75 l, 4,56 l, 4,38 f (2,2), 4,17 l, 3,90 l, 3,69 f (3), 3,38 m, 3,26 m, 3,11 l

*Anal* Calc pour  $C_{12}H_{20}N_2O_7S$  C, 42,86; H, 5,95, N, 8,33, S, 9,52 Trouvé C, 42,82; H, 5,63, N, 8,32, S, 9,27

**2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-arabinose aldéhydrol (9)** — Le tétra-O-acétyl-D-arabinose diéthyl dithioacétal<sup>19</sup> (8, 4,24 g, 10 mmoles) est dissous dans l'éther anhydre (50 ml) et additionné de brome (1,6 g, 10 mmoles) Après 15 min à 25°, l'excès de brome est éliminé par addition de cyclohexène, l'évaporation sous pression réduite des composés volatiles donne le composé **9** sous forme d'un sirop jaune pâle (4,3 g, 97 %) Ce dérivé ne peut se conserver et doit être utilisé de façon extemporanée dans l'étape suivante

**2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-arabinose aldéhydrol (10)** — Le bromohemithioacétal sirupeux précédent (9,2 g, 20 mmoles) est fondu avec le dérivé pyrimidique **2** (6,72 g, 30 mmoles) et traité de la même façon que pour l'obtention du composé **3** Le sirop obtenu, purifié sur une colonne de gel de silice 7734 (E Merck) (3  $\times$  40 cm) avec l'éluant benzène-acétate d'éthyle (9.1, v/v) conduit au composé **10**, chromatographiquement homogène, et qui cristallise dans un mélange éther-hexane (4,26 g, 45 %), p f 140–142°,  $[\alpha]_D^{19} + 136^\circ$  (c 1, chloroforme),  $R_F$  0,39 (benzène-acétate d'éthyle 1 l, v/v), spectre u v  $\lambda_{\max}^{MeOH}$  262 nm ( $\epsilon$  7 200), spectre i r  $\lambda_{\max}^{KBr}$  3,0 (NH), 5,75 (OAc), 5,8, 6,8 (uracile), 7,3, 7,9, 8,2, 9,15, 9,6, 10,2, 10,7, 10,95, 11,6, 12,1, 12,85, 13,85  $\mu$ m, spectre de r m n  $\tau$  0,08 (NH), 2,33, 4,15 (doublets,  $J_{5,6}$  9 Hz, H-5, H-6 uracile), 4,00 (doublet,  $J_{1,2}$  8,0 Hz, H-1 sucre); diagramme de poudre 8,34 tl, 7,75 f (3), 6,80 tf (2), 4,96 tl, 4,50 m, 4,37 l, 4,15 m, 3,94 l, 3,76 tl, 3,43 tf (1), 3,25 tl, 3,09 m, 2,94 m

*Anal* Calc pour  $C_{19}H_{26}N_2O_{10}S$  C, 48,15, H, 5,52; N, 5,91, S, 6,75 Trouvé C, 48,36, H, 5,57, N, 5,80, S, 7,08

**1-Désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-arabinose aldéhydrol (11)** — L'acétate **10** est saponifié par l'ammoniac méthanolique, comme décrit pour **4**, et la solution obtenue est concentrée jusqu'à amorce de cristallisation Le composé **11** est recristallisé dans le méthanol aqueux (1,5 g, 93 %), p f 206–207°,  $[\alpha]_D^{19} + 99^\circ$  (c 0,6, eau),  $R_F$  0,58 (acétate d'éthyle-méthanol 4 l, v/v), spectre u v  $\lambda_{\max}^{H_2O}$  266 nm ( $\epsilon$  16 400), spectre i r  $\lambda_{\max}^{KBr}$  2,9–3,0 (OH), 5,88, 6,8 (uracile), 7,3, 8,05, 9,2–9,4, 11,6, 12,1, 13,2  $\mu$ m, diagramme de poudre 11,41 f, 10,93 tl, 8,77 l, 7,78 tl, 7,02 f (3), 5,89 tf (1), 5,64 m, 4,92 f (2), 4,59 m, 4,38 tl, 4,14 m, 4,03 tl, 3,68 m, 3,50 f

*Anal* Calc pour  $C_{11}H_{18}N_2O_6S$  C, 43,14, H, 5,88; N, 9,15; S, 10,46 Trouvé C, 42,90, H, 5,97, N, 9,17; S, 10,64

**2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-bromo-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose al-**

*déhydrol* (13) — Préparé à partir du tétra-*O*-acétyl-D-xylose diéthyl dithioacétal<sup>20</sup> (12) par la même technique que le dérivé correspondant *arabino* 9, ce composé 13 est obtenu sous la forme d'un sirop instable qui est utilisé de façon extemporanée

*2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (14) — Le dérivé bromé 13 (4,6 g, 10 mmoles) est fondu avec le dérivé pyrimidique 2 (3,36 g, 15 mmoles), et le produit obtenu est traité comme pour l'obtention de 3. Une purification chromatographique ultérieure comme pour 10, utilisant comme éluant le mélange benzène-acétate d'éthyle (19 l, v/v), conduit au dérivé attendu 14, obtenu sous forme d'une substance vitreuse (1,8 g, 39 %) homogène en c c m ( $R_F$  0,45, benzène-acétate d'éthyle 1.1, v/v),  $[\alpha]_D^{21} - 102^\circ$  (c 2,4, chloroforme), spectre u v  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  261 nm ( $\epsilon$  11 000); spectre de r m n (60 MHz)  $\tau$  2,36, 4,64 (doublets,  $J_{5,6}$  8 Hz, H-5, H-6 uracile), 4,02 (doublet,  $J_{1,2}$  7 Hz, H-1 sucre)

*Anal* Calc pour  $C_{19}H_{26}N_2O_{10}S$  C, 48,35, H, 5,48; N, 5,91, S, 6,75 Trouvé C, 48,06, H, 5,28, N, 5,96; S, 6,69

*1-Désoxy-1-S-éthyl-1-thio-1-(uracil-1-yl)-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (15) — Le dérivé peracétylé précédent 14 (1,0 g) est soumis à l'action de l'ammoniac dans le méthanol comme décrit pour 3. Le sirop ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (2 x 30 cm) de gel de silice 7734 avec le mélange chloroforme-méthanol 99 l, v/v. L'analogue nucléosidique attendu 15 est ainsi obtenu sous forme d'une poudre amorphe, (0,55 g, 77 %), homogène en c c m ( $R_F$  0,46, acétate d'éthyle-méthanol 4 l, v/v),  $[\alpha]_D^{21} - 109^\circ$  (c 0,6, méthanol), spectre u v  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  262 nm ( $\epsilon$  10 500)

*Anal* Calc pour  $C_{11}H_{18}N_2O_6S$  C, 43,12, H, 5,98, N, 9,15, S, 9,14 Trouvé C, 42,85; H, 5,88, N, 9,21, S, 10,54

*2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-(adénin-9-yl picrate)-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldéhydrol* (16) — Le dérivé bromé sirupeux 13 (4,6 g, 10 mmoles) est ajouté à une suspension de 6-acétamido-9-chloromercuripurine<sup>21</sup> (4,1 g, 10 mmoles), de carbonate de cadmium (3,4 g) et de Celite (1 g), séchée au préalable par addition et évaporation de toluène (150 ml). Le mélange est chauffé pendant 4 h à reflux avec agitation. La suspension chaude est filtrée et le filtrat évapore. Le résidu ainsi obtenu, aussi bien que la fraction précédemment séparée par filtration, sont extraits par le chloroforme chaud (250 ml) et les extraits chloroformiques réunis, lavés deux fois avec une solution aqueuse à 30 % d'iodure de potassium et 3 fois par l'eau. L'extrait chloroformique séché (sulfate de sodium) est évapore, le sirop brun obtenu, dissous dans l'éthanol chaud (36 ml), est additionné d'une solution d'acide picrique (2,3 g, 10 mmoles) dans l'éthanol (23 ml). Après un chauffage à ébullition de 5 min, la solution refroidie laisse apparaître un précipité jaune brun, cristallin, qui est séparé par filtration et lavé par l'éthanol froid. La recrystallisation dans le dichlorométhane-éther, avec amorçage par évaporation lente, conduit au dérivé purique 16 (4,55 g, 63 %); p f. 173–174°

*Anal* Calc. pour  $C_{26}H_{30}N_8O_{15}S$  C, 42,98; H, 4,16, N, 15,41, S, 4,41 Trouvé C, 43,21, H, 4,39, N, 15,76, S, 4,32

*2,3,4,5-Tétra-O-acétyl-1-(adénin-9-yl)-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-*

**xylose aldéhydrol (17)** — Le picrate **16** (4,0 g) est mis en suspension dans l'acétone aqueux chaud (50 %, v/v, 200 ml) et agité en présence d'un excès d'une résine échangeuse Bio-Rad AG 1 × 2 ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) pendant 10–15 min. La solution obtenue, légèrement jaune, est passée sur une colonne de cette même résine (2 × 10 cm), et l'effluent concentré à un volume de 100 ml. La suspension, extraite par le chloroforme (2 × 100 ml) et séchée (sulfate de sodium), conduit par évaporation à un solide cristallin qui, recristallisé dans l'éthanol, donne le composé attendu **19** (1,65 g, 63 %), p f 82–84°,  $[\alpha]_D^{21} -43^\circ$  (c 0,9, chloroforme),  $R_F$  0,38 (acétate d'éthyle-méthanol 9/2, v/v), spectre u v  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  263 nm ( $\epsilon$  12 500), spectre i r  $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  2,95, 3,12 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 5,70 (OAc), 5,92, 6,07, 6,25, 6,8 (NH, purine), 7,01, 7,25, 7,55, 7,70, 8,2, 9,27–9,55, 10,55, 11,2, 11,6, 12,5, 12,9, 13,3  $\mu\text{m}$ , spectre de r m n  $\tau$  1,59, 1,74 (singlets intégrant pour 0,6 proton chacun, H-2 et H-8 de l'un des épimères en C-1), 1,68, 1,78 (singlets intégrant pour 0,4 proton chacun, H-2 et H-8 du second épimère en C-1), diagramme de poudre 9,20 l, 8,47 f(2), 7,88 f(3), 7,01 tf(1), 6,39 tl, 5,68 m, 5,03 m, 4,76 tl.

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  C, 48,29, H, 5,47, N, 14,08, S, 6,45. Trouvé C, 48,17, H, 5,89, N, 14,28, S, 6,33.

**1-(Adénin-9-yl)-1-désoxy-1-S-éthyl-1-thio-aldéhydo-D-xylose aldehydrol (18)** — Le dérivé acétylé **17** (0,5 g) est désacétylé et le produit obtenu est purifié comme pour **15**. Le dérivé purifié attendu **18**, chromatographiquement homogène ( $R_F$  0,26, acétate d'éthyle-méthanol 4/1, v/v) est obtenu sous forme amorphe (0,28 g, 85 %),  $[\alpha]_D^{25} -48^\circ$  (c 0,6, méthanol), spectre u v  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  265 nm ( $\epsilon$  9 000).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  C, 43,75, H, 5,81, N, 21,26, S, 9,73. Trouvé C, 43,82, H, 5,79, N, 21,38, S, 9,60.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement M. Jacques Defaye (C.N.R.S., CERMAV, Grenoble) des discussions fructueuses concernant ce travail et pour l'aide apportée dans la rédaction de ce manuscrit.

#### RÉFÉRENCES

- 1 M. L. WOLFROM, P. MCWAIN, H. B. BHAT ET D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, **23** (1972) 296.
- 2 M. L. WOLFROM dans W. PIGMAN ET D. HORTON (Eds), *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, Vol. IA, Academic Press, Inc., New York, 1972, chapitre 10, D. HORTON, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **26** (1971) 1.
- 3 M. L. WOLFROM, A. B. FOSTER, P. MCWAIN, W. VON BEBENBURG ET A. THOMPSON, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 3095.
- 4 C. GAUTHIER, *Ann. Pharm. Fr.*, **12** (1954) 281.
- 5 F. WEYGAND, H. ZIEMANN ET H. J. BESTMANN, *Chem. Ber.*, **91** (1958) 2534.
- 6 M. L. WOLFROM, P. MCWAIN ET A. THOMPSON, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 3549.
- 7 M. L. WOLFROM, M. VON BEBENBURG, R. PAGNUCCO ET P. MCWAIN, *J. Org. Chem.*, **30** (1965) 2732.
- 8 M. L. WOLFROM, H. B. BHAT, P. MCWAIN ET D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, **23** (1972) 289.
- 9 M. L. WOLFROM, H. G. GARG ET D. HORTON, *J. Org. Chem.*, **29** (1964) 3280, **30** (1965) 1096.
- 10 M. L. WOLFROM ET P. J. CONIGLIARO, *Carbohydr. Res.*, **20** (1971) 369.

*Carbohydr. Res.*, **24** (1972) 333–341.



- 11 J DEFAYE ET D HORTON, *Carbohydr Res*, 14 (1970) 128
- 12 J DEFAYE, D HORTON ET M MUESSER, *Carbohydr Res*, 20 (1971) 305
- 13 J DEFAYE, *Advan Carbohydr Chem Biochem*, 25 (1970) 181
- 14 J DEFAYE ET T REYNERS, *Bull Soc Chim Biol*, 50 (1968) 1625, G GIOVANNINETTI, L NOBILE, M AMOROSA ET J DEFAYE, *Carbohydr Res*, 21 (1972) 320
- 15 J DEFAYE ET Z MACHON, *Carbohydr Res*, 24 (1972) 235
- 16 P L DURETTE ET D HORTON, *Advan Carbohydr Chem Biochem*, 26 (1971) 49.
- 17 T NISHIMURA ET I IWAI, *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 12 (1964) 357, *Chem Abstr*, 60 (1964) 15 968, T. NISHIMURA, B SHIMIZU ET I IWAI, *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 12 (1964) 1471, *Chem Abstr*, 62 (1965) 9223
- 18 T NISHIMURA ET I IWAI, *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 12 (1964) 352, *Chem Abstr*, 60 (1964) 15 967, E WITTENBERG, *Z Chem*, 4 (1964) 303
- 19 M L WOLFROM ET M R NEWLIN, *J Amer. Chem. Soc*, 52 (1930) 3619
- 20 M L WOLFROM, M R NEWLIN ET E E STAHL, *J Amer Chem Soc*, 53 (1931) 4379
- 21 J DAVOLL ET B A LOWY, *J Amer Chem Soc*, 73 (1951) 1650
- 22 J R PARKH, M E WOLFF ET A BURGER, *J Amer Chem Soc*, 79 (1957) 2778