

## Note

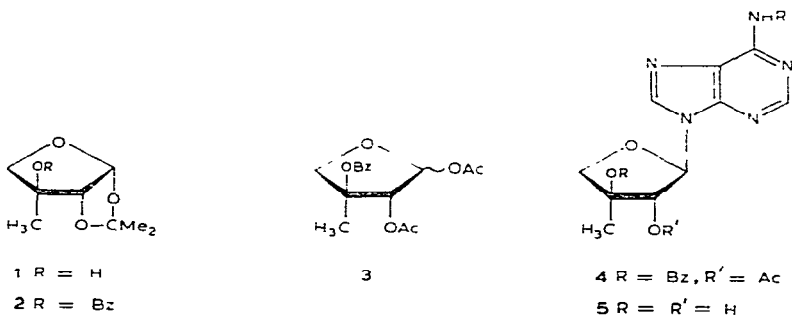
### Synthèse et désamination enzymatique de la 9-(3-C-méthyl- $\alpha$ -L-thréofuranosyl)adénine\*

JEAN M. J. TRONCHET<sup>†</sup> ET JEANNINE TRONCHET

*Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université 30, quai E.-Ansermet,  
CH-1211 Genève 4 (Suisse)*

(Reçu le 23 mars 1977; accepté le 25 avril 1977)

La résistance à la désamination par l'adénosine-désaminase des nucléosides de l'adénine constitue un élément important d'appréciation de l'intérêt thérapeutique des composés de cette classe. Dans le cadre de nos travaux (pour une revue, voir réf. 2) sur l'influence de la structure du reste glycosyle d'un nucléoside sur son aptitude à être désaminé, nous avons préparé une nouvelle molécule de cette famille, la 9-(3-C-méthyl- $\alpha$ -L-thréofuranosyl)adénine. Le 1,2-*O*-isopropylidène-3-C-méthyl- $\beta$ -L-thréofuranose<sup>3</sup> (**1**), préparé par tosylation suivie de réduction du 1,2-*O*-isopropylidène-3-C-hydroxyméthyl- $\beta$ -L-thréofuranose, lui-même obtenu à partir d'apiose d'origine naturelle<sup>4</sup> ou par synthèse totale<sup>5</sup>, soumis à une benzylation fournit **2** avec un rendement de 82%. L'hydrolyse acide suivie d'acétylation de **2** conduit avec un rendement de 90% au mélange des deux anomères de **3** dans lequel prédomine l'anomère  $\alpha$ . Ce mélange traité par la chloromercuri-6-benzamidopurine en présence de tétrachlorure de titane fournit **4** qui n'est pas isolé mais directement converti en nucléoside **5**, cristallin, obtenu avec un rendement de 42% à partir de **3**. La configura-



\*Chimie et pharmacologie de l'apiose. Partie VIII. Pour la 7<sup>ème</sup> communication voir réf. 1. Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subsides No 2.845.73 et 2.383.75).

<sup>†</sup>Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

tion anomérique de **5** est établie par la faible valeur (2,5 Hz) de la constante de couplage  $J_{1',2'}$  et confirmée par son pouvoir rotatoire ( $-94^\circ$ ).

L'action d'un échantillon d'adénosine-désaminase sur **5** et sur l'adénosine a été étudiée selon la technique décrite par Bloch *et al.*<sup>6</sup>. Le nucléoside **5** est désaminé, encore que beaucoup plus lentement que l'adénosine (vitesse initiale environ 200 fois plus faible).

Nous avons antérieurement montré<sup>1,2,5</sup> que l'apionucléoside, analogue hydroxylé en C-3' de **5**, était lentement désaminé par l'adénosine-désaminase alors que son épimère en C-3' ne l'était pas. Nous avons également établi que la 3'-désoxy-3'-C-dichlorométhylidène-adénosine n'était pas désaminée<sup>7</sup> contrairement à la 5'-désoxy-3'-C-hydroxyméthyl- $\beta$ -D-xylofuranosyladénine<sup>1</sup> et Walton *et al.*<sup>8</sup> ont prouvé que la 3'-C-méthyladénosine n'était pas substrat de l'enzyme. Ceci indique l'importance de la configuration en C-3' pour la désamination enzymatique des nucléosides de l'adénine à sucre ramifié à ce niveau. On peut sur la base des résultats actuellement connus énoncer la règle suivante: indépendamment de la présence ou de l'absence d'un groupement hydroxyméthyle en C-4', les nucléosides portant en C-3' un chaînon monocarboné en *cis* de la base ou un reste méthylidénique substitué ne sont pas désaminés alors que ceux possédant en *trans* de la base un groupe méthyle ou hydroxyméthyle le sont. En ce qui concerne les relations structure-activité régissant cette réaction enzymatique, l'accent a été mis<sup>6,9</sup> sur la nécessité, pour qu'un nucléoside soit désaminable, de la présence d'un groupement hydroxyle convenablement placé. Pour l'adénosine il s'agirait du groupe hydroxyle primaire en C-5' mais auquel pourrait suppléer un groupement hydroxyle secondaire fixé en C-3' en *cis* de la base. Dans le cadre de cette interprétation, on note que c'est le groupement hydroxyle tertiaire de **5** qui devrait assurer la liaison hydrogène indispensable. Nous nous proposons de préparer l'analogue 3'-désoxy de **5** pour vérifier cette hypothèse.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Voir réf. 10. L'adénosine-désaminase d'intestin de veau utilisée est un produit commercial (Boehringer).

*3-O-Benzoyl-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthyl- $\beta$ -L-thréofuranose (2).* — À une solution de **1** (480 mg, 2,7 mmol, réf. 3) dans la pyridine anhydre (5 ml), on ajoute du chlorure de benzoyle (0,65 ml, 5,4 mmol). Après 14 h à  $20^\circ$ , le milieu réactionnel traité selon la procédure habituelle fournit 630 mg (82 %) de **2**, p.f.  $51-52^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} + 65,3^\circ$  (*c* 1,6, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  1720 (CO), 1460 et  $1450\text{ cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>); r.m.n. (90 MHz):  $\delta$  1,36 et 1,56 (2 s,  $2 \times 3$  p, CMe<sub>2</sub>), 1,76 (s, 3 p, H<sub>3</sub>-3'), 3,94 (d, 1 p,  $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$  10,0 Hz, H<sub>endo</sub>-4), 4,52 (dd, 1 p,  $J_{2,4\text{exo}}$  1,0 Hz, H<sub>exo</sub>-4), 4,75 (dd, 1 p,  $J_{1,2}$  3,9 Hz, H-2), 5,97 (d, 1 p, H-1), 7,26-7,65 et 7,90-8,10 (2 m, 3 et 2 p, Ph); s.m.: 105 (100), 98 (35), 127 (16), 263 (M<sup>+</sup> - Me<sup>·</sup>) (16), 141 (9), 156 (8), 100 (7), 220 (4), 203 (2) ... 278 (M<sup>+</sup>) (0,4).

*Anal.* Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (278,31): C, 64,74; H, 6,52. Trouvé: C, 64,67; H, 6,78.

*1,2-Di-O-acétyl-3-O-benzoyl-3-C-méthyl- $\alpha$ (et  $\beta$ )-L-thréofuranose (3).* — Une solution préparée à 0° de **2** (278 mg, 1 mmol) dans un mélange d'acide acétique glacial (10 ml), d'anhydride acétique (0,7 ml) et d'acide sulfurique concentré (0,3 ml) est maintenue pendant 14 h à 20°. L'extraction du milieu réactionnel (chloroforme) et les lavages habituels fournissent un mélange (290 mg, 90%) des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  de **3** dans lequel l'anomère  $\alpha$  prédomine, p.f. 88–100°;  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1750 (CO Ac), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (CO Bz); r.m.n. (90 MHz): (anomère  $\alpha$ )  $\delta$  1,69 (s, 3 p, H<sub>3</sub>-3'), 2,00 et 2,20 (2 s, 2  $\times$  3 p, Ac), 4,30 (d, 1 p,  $J_{4a,4b}$  10,2 Hz, H<sub>a</sub>-4), 4,52 (d, 1 p, H<sub>b</sub>-4), 5,65 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  1,2 Hz, H-2), 6,10 (d, 1 p, H-1), 7,20–7,70 et 7,92–8,15 (2 m, 3 et 2 p, Ph); (anomère  $\beta$ )  $\delta$  1,75 (s, 3 p, H<sub>3</sub>-3'), 2,05 et 2,20 (2 s, 2  $\times$  3 p, Ac), 4,25 (d, 1 p,  $J_{4a,4b}$   $\sim$  10 Hz, H<sub>a</sub>-4), 4,52 (d, 1 p, H<sub>b</sub>-4), 5,57 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,8 Hz, H-2), 6,43 (d, 1 p, H-1), 7,20–7,70 et 7,92–8,15 (2 m, 3 et 2 p, Ph).

*Anal.* Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (323,32): C, 59,62; H, 5,63. Trouvé: C, 59,76; H, 5,67.

*9-(3-C-Méthyl- $\alpha$ -L-thréofuranosyl)adénine (5).* — Le composé **3** (1,16 g, 3,6 mmol) est traité comme décrit précédemment<sup>11</sup> par de la chloromercure-6-benzamidopurine (2,13 g, 4,5 mmol) et du tétrachlorure de titane (0,5 ml, 4,5 mmol). Après séparation par c.c.p. (acétate d'éthyle), on obtient un solide vitreux (1 g, 56%) constitué à peu près exclusivement (r.m.n.) de **4**. À une solution de cet échantillon de **4** (830 mg, 1,65 mmol) dans 10 ml de méthanol anhydre, on ajoute une solution méthanolique 0,1M de méthanolate de sodium (17 ml). Après 1 h d'ébullition à reflux à l'abri de l'humidité, le milieu réactionnel est évaporé à sec, le résidu repris par de l'eau (30 ml) et le pH de la solution amené à 7 au moyen d'une solution d'acide acétique à 10 %. La solution aqueuse lavée à l'éther (3  $\times$  20 ml) fournit par évaporation du solvant un sirop qui trituré avec un peu d'eau conduit à des cristaux de **5** (310 mg, 42% à partir de **3**). Par recristallisation (méthanol-eau), on obtient l'échantillon analytique (174 mg, 23,5% à partir de **3**), p.f. 253,0–255,2°,  $[\alpha]_D^{25}$   $-92^\circ$  (c 0,9, pyridine);  $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$  258 (12000);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3540 et 3450 (NH et OH), 1675, 1610 et 1580  $\text{cm}^{-1}$  (purine); r.m.n. (90 MHz, diméthyl sulfoxyde- $d_6$ ):  $\delta$  1,29 (s, 3 p, H<sub>3</sub>-3'), 3,79 (d, 1 p,  $J_{4'a,4'b}$  8,5 Hz, H<sub>a</sub>-4'), 4,08 (d, 1 p, H<sub>b</sub>-4'), 4,28 (dd, 1 p,  $J_{1',2'}$  2,5 Hz,  $J_{2',\text{OH}}$  5,5 Hz, H-2'), 5,51 (s, 1 p, HO-3'), 5,87 (d, 1 p, H-1'), 5,91 (d, 1 p, HO-2'), 7,15 (3 s, 2 p, NH<sub>2</sub>), 8,19 et 8,31 (2 s, 2  $\times$  1 p, H-2 et H-8); s.m.: 136 (100), 135 (59), 164 (59), 178 (28), 108 (24), 251 (M<sup>+</sup>) (11), 148 (11), 194 (10), 119 (6), 81 (5).

*Anal.* Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (251,25): C, 47,80; H, 5,22; N, 27,88. Trouvé: C, 47,88; H, 5,33; N, 27,88.

Les liqueurs-mères de la préparation de **5**, additionnées d'une solution d'acide picrique (137 mg) dans du méthanol (10 ml), portées pendant 1 min à ébullition puis abandonnées à 4° fournissent des cristaux du picrate de **5** (202 mg, 14% à partir de **3**), p.f. 214,5–216,6° (déc).

*Anal.* Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub> (480,35): C, 40,01; H, 3,36; N, 23,34. Trouvé: C, 40,09; H, 3,57; N, 23,27.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A. Buchs pour les s.m. et le Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

## RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET, J. TRONCHET ET R. GRAF, *J. Med. Chem.*, 17 (1974) 1055-1056.
- 2 J. TRONCHET, *Biol. Med. (Paris)*, 4 (1975) 105-114.
- 3 D. H. BALL, F. H. BISSETT, I. L. KLUNDT ET L. LONG, JR., *Carbohydr. Res.*, 17 (1971) 165-174.
- 4 F. A. CAREY, D. H. BALL ET L. LONG, JR., *Carbohydr. Res.*, 3 (1966) 205-213.
- 5 J. TRONCHET, *Apionucléosides analogues de l'adénosine, synthèses et propriétés*, Thèse de Doctorat ès Sciences No 79, n° d'enregistrement au CNRS AO 8600, Université de Besançon (France), 1973.
- 6 A. BLOCH, M. J. ROBINS ET J. R. MACCARTHY, *J. Med. Chem.*, 10 (1967) 908-912.
- 7 J. M. J. TRONCHET ET D. SCHWARZENBACH, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, 11 (1976) 489-491.
- 8 E. WALTON, S. R. JENKINS, R. F. NUTT, M. ZIMMERMAN ET F. W. HOLLY, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4524.
- 9 R. H. SHAH, H. J. SCHAEFFER ET D. H. MURRAY, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 15-20; H. J. SCHAEFFER, S. GURWARA, R. VINCE ET J. BITTNER, *J. Med. Chem.*, 14 (1971) 367-369.
- 10 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 237-248.
- 11 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 263-270.