

Note

2,5-Anhydro-1-désoxy-1-(6-aminopurin-9-yl)- et -1-(pyrimidin-1-yl)-D-mannitols, homoanalogues des α -D-arabinofuranosylnucléosides*

PIERRE ANGIBEAUD, JACQUES DEFAYE ET HÉLÈNE FRANCONIE

Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, C.N.R.S., 53X, 38041 Grenoble (France)

(Reçu le 9 avril 1979; accepté le 25 juin 1979)

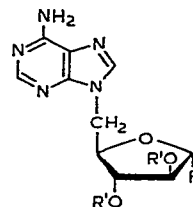
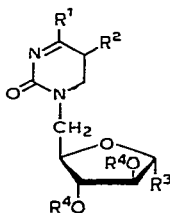
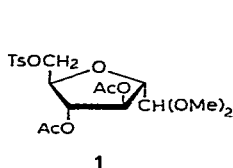
L'intérêt des arabinofuranosylnucléosides comme agents antiviraux ou antitumoraux a conduit à la synthèse de nombreux analogues des composés naturels spongosine, spongouridine et spongothymidine². C'est ainsi qu'en série C-nucléoside ont été préparés plusieurs dérivés C-glycosyls purique³, pyrimidique⁴ incluant un analogue carbocyclique⁵, imidazolique⁶ ou pyrazolopyrimidique⁷. Une structure inhabituelle du type méthyl-2-désoxy-2-(purin-9-yl)- α -D-arabinofuranoside comportant une liaison C-N non glycosidique entre la base et l'hétérocycle glucidique a par ailleurs été élaborée comme substrat potentiel pour l'adénosine kinase⁸. Dans le même contexte, et en fonction d'un programme portant sur la modification de la réactivité et de la géométrie de la liaison base-glucide des nucléosides, le présent rapport a pour objet la préparation d'homo-analogues des arabinofuranosyl-purines et -pyrimidines.

On sait que les 2,5-anhydrohexoses constituent une voie d'accès commode aux dérivés C-pentofuranosyles fonctionnalisés en position anomérique⁹ et le 2,5-anhydro-B-mannose¹⁰ possède en particulier la configuration requise pour conduire à des analogues C-glycosyles des α -D-arabinofuranosylnucléosides. Une modification utilisant le trioxyde d'azote comme agent de désamination nitreuse¹¹ du 2-amino-2-désoxy-B-glucose facilite l'accès à ce composé en évitant l'étape de déminéralisation de la solution réactionnelle. Le 2,5-anhydro-B-mannose, du fait de son instabilité, n'est pas isolé mais converti *in situ* en son acétal diméthylrique 3,4-di-O-acétyl-6-O-p-tolylsulfonylé **1** avec un rendement global de 51 % par traitements successifs par le méthanol chlorhydrique, action du chlorure de *p*-toluènesulfonyle en léger excès de la stœchiométrie moléculaire au bain de glace, puis acétylation; la purification étant réalisée uniquement lors de la dernière étape. La confirmation de la structure du sulfonate **1** résulte en particulier de son spectre de r.m.n.-¹H qui montre pour H-1 un doublet avec un couplage $J_{1,2}$ de 6 Hz et pour H-2 un doublet de doublet avec

*Homoanalogues des nucléosides, 13^{ème} communication; pour la 12^{ème} communication, voir la référence 1.
†Homoanalogues des nucléosides, 13^{ème} communication; pour la 12^{ème} communication, voir la référence 1.

un couplage $J_{2,3}$ de 3,5 Hz à comparer avec les valeurs respectives $J_{1,2}$ de 5,5 Hz trouvée antérieurement pour le 2,3-di-*O*-acétyl-2,5-anhydro-D-mannose diméthyl-acétal¹² et celle de 4 Hz trouvée pour $J_{2,3}$ dans le 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2,5-anhydro-D-glucitol¹³.

L'alkylation en N-1 de l'uracile, de la thymine et de la *N*-acétylcytosine par le substrat électrophile **1** est réalisée dans le diméthyl sulfoxyde en présence de carbonate de potassium. Les dérivés pyrimidiques substitués en N-1 **2-4** sont isolés avec des rendements globaux variant de 43 à 54% après séparation par chromatographie sur colonne d'un composant minoritaire pyrimidique, vraisemblablement N-1-N-3 di-substitué. Le dérivé purique correspondant **11** est obtenu par action du sulfonate **1** sur l'adénylate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide sèche. Le Tableau I rapporte les valeurs obtenues en r.m.n.-¹H pour les dérivés **2-4**, **11** qui ne diffèrent pas sensiblement, pour ce qui concerne les couplages du groupement hétérocycle glucidique, de celles obtenues pour le sulfonate de départ **1**. Une confirmation de structure supplémentaire résulte par ailleurs du comportement de ces composés en spectrométrie de masse dont les spectres en impact électronique montrent l'ensemble des



- | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}(\text{OMe})_2, R^4 = \text{Ac}$ |
| 3 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{CH}(\text{OMe})_2, R^4 = \text{Ac}$ |
| 4 | $R^1 = \text{NHAc}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}(\text{OMe})_2, R^4 = \text{Ac}$ |
| 5 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{OAc}, R^4 = \text{Ac}$ |
| 6 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{CH}_2\text{OAc}, R^4 = \text{Ac}$ |
| 7 | $R^1 = \text{NHAc}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{OAc}, R^4 = \text{Ac}$ |
| 8 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{OH}, R^4 = \text{H}$ |
| 9 | $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{CH}_2\text{OH}, R^4 = \text{H}$ |
| 10 | $R^1 = \text{NH}_2, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{OH}, R^4 = \text{H}$ |

- | | |
|-----------|-----------------------------------------------|
| 11 | $R = \text{CH}(\text{OMe})_2, R' = \text{Ac}$ |
| 12 | $R = \text{CH}(\text{OMe})_2, R' = \text{H}$ |
| 13 | $R = \text{CH}_2\text{OAc}, R' = \text{Ac}$ |
| 14 | $R = \text{CH}_2\text{OH}, R' = \text{H}$ |

fragmentations attendues, induites d'une part par la présence du groupement acétalique, d'autre part par la structure *N*-alkyl-purique ou -pyrimidique¹⁴. L'hydrolyse acide du groupe protecteur acétalique sur les acétals diméthyliques pyrimidiques et puriques **2-4** et **12** dans l'acide chlorhydrique aqueux, suivie d'une réduction immédiate du dérivé carbonylé ainsi formé, par action de borohydrure de sodium, conduit aux analogues nucléosidiques attendus isolés sous la forme de leurs dérivés tri-*O*-acétylés **5-7** et **13** et dont les spectres de masse et de r.m.n.-¹H sont en accord avec la structure attendue. Leur *O*-déacétylation, par action du méthylate de sodium dans le méthanol, fournit les 1-alkylpyrimidines **8-10** et 9-allyladénine **14**, homoanalogues des α -D-arabinofuranosylnucléosides, caractérisés notamment par leur fragmentation en spectrométrie de masse^{14,15} et leur absorption u.v. qui ne montre pas de déplacement des maxima en milieu alcalin^{16,17}. Une preuve supplémentaire

de la substitution en N-9 du groupe adényle pour **14** est apportée par l'étude du spectre de r.m.n.- ^1H de l'intermédiaire diméthylacétal **12** qui montre une différence de déplacement chimique de 8 Hz pour H-2 et H-8 du noyau purique¹⁷. Les tests d'activité cytostatique, réalisés sur la leucémie murine L 1210, indiquent pour ces composés une absence d'activité et une très faible cytotoxicité (DL_{50} aiguë, 600 mg/kg pour **9** et 50–1500 mg/kg pour **10** et **14**).

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.- ^1H (δ) POUR LES 3,4-DI-*O*-ACÉTYL-2,5-ANHYDRO-6-DÉSOXY-6-(PYRIMIDIN-1-YL)-D-MANNOSE DIMÉTHYL-ACÉTALS (**2-4**) ET LE 3,4-DI-*O*-ACÉTYL-6-(6-AMINOPURIN-9-YL)-2,5-ANHYDRO-6-DÉSOXY-D-MANNOSE DIMÉTHYL-ACÉTAL (**11**)^a

Protons	Composé			
	2 ^b	3 ^c	4 ^b	5 ^b
<i>Hétérocycle glucidique</i>				
H'-1	4.46 (d, $J_{1,2}$ 6)	4.43 (d, $J_{1,2}$ 6)	4.42 (d, $J_{1,2}$ 6)	4.46 (d, $J_{1,2}$ 6)
H'-2	4.15 (dd, $J_{2,3}$ 3)	4.32 (m)	4.0–4.22 (m)	4.18 (dd, $J_{2,3}$ 3)
H'-3	5.40 (t, $J_{3,4}$ 3)	5.76 (t, $J_{2,3}$ 3.5, $J_{3,4}$ 3)	5.38 (t, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 3)	5.33 (pseudo t, $J_{3,4}$ 3)
H'-4	5.09 (dd, $J_{4,5}$ 4.5)	5.29 (dd, $J_{4,5}$ 5)	5.14 (dd, $J_{4,5}$ 5)	5.10 (dd, $J_{4,5}$ 4)
H'-5	4.33 (m)	4.32 (m)	4.6–4.38 (m)	4.20–4.32 (m)
H'-6a	4.07 (dd, $J_{5,6}$ 4.5)	3.83 (dd, $J_{5,6a}$ 5)	4.16–4.38 (m)	4.20–4.32 (m)
H'-6b	4.00 ($J_{5,6b}$ 4.5, $J_{a,b}$ 14)	3.53 (dd, $J_{5,6b}$ 7, $J_{a,b}$ 14)	4.0–4.22	4.20–4.32 (m)
<i>Autres protons</i>				
	10.03 (s, NH)	10.22 (s, NH)	10.63 (s, NHAc)	7.96 et 8.34 (2 s, 2 H, H-2, H-8)
	7.32 (d, $J_{5,6}$ 7.5, H-6)	6.38 (s, H-5)	7.71 (d, $J_{5,6}$ 7.5, H-6)	6.72 (s, 2 H, NH ₂)
	5.71 (d, H-5)	3.20 et 3.18 (2s, 6 H, OMe ₂)	7.43 (d, H-5)	3.44 (s, 6 H, OMe ₂)
	3.45 (s, 6 H, OMe ₂)	1.9 [s, 3 H, CH ₃ (C-5)]	3.43 (s, 6 H, OMe ₂)	2.10 et 1.90 (2s, 6 H, OAc)
	2.11 et 2.10 (2 s, 6 H, OAc)	1.72 (s, 6 H, OAc)	2.3, 2.10, 2.08 (3 s, NHAc, OAc)	

^a J en Hz. ^bSolution dans le chloroforme-*d*. ^cSolution dans le benzène-*d*₆.

Indépendamment des structures homonucléosidiques précitées, une réinvestigation de la synthèse de la *N*-acétylcytosine, obtenue jusqu'ici selon la méthode de Brown *et al.*¹⁸ par acétylation à chaud de la cytosine dans un mélange anhydride acétique-pyridine, a conduit à améliorer l'accès à ce composé qui est obtenu plus simplement par acétylation de la cytosine à température ambiante dans un mélange *N,N*-diméthylformamide-anhydride acétique pendant 24 h, suivie d'une précipitation du dérivé *N*-acétylé obtenu par addition d'éther.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les solutions, séchées au préalable sur sulfate de sodium dans le cas de solvants organiques, sont concentrées sous pression réduite à des températures ne dépassant pas 50°. Le cours des réactions, de même que l'homogénéité de tous les composés ont été vérifiés par chromatographie sur couche mince (c.c.m.) de gel de silice (Merck G) ou de cellulose (Merck F 254) avec les mélanges éluants dichlorométhane-éther 9:1 (v/v) dans le premier cas et éthanol-eau 1:1 (v/v) dans le second cas; la révélation des plaques de gel de silice est obtenue par projection d'acide sulfurique aqueux 1:1 (v/v) et chauffage. Les chromatographies préparatives sont réalisées sur colonne de gel de silice avec les systèmes de solvants indiqués dans le cours du texte. Les microanalyses élémentaires ont été obtenues du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à Thiais. Les points de fusion ont été déterminés sous microscope sur platine de Leitz et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Quick (Roussel et Jouan). Les spectres u.v. ont été enregistrés avec un appareil Beckman Acta C III; les valeurs d'absorption, entre parenthèses, sont données en $\log \varepsilon$. Les spectres de r.m.n.- ^1H ont été mesurés à la fréquence de 250 MHz, sauf indication contraire, sur un appareil Cameca (Thomson-CSF, Paris) par M. H. Reutenauer, dans le cadre du Groupe Grenoblois de Résonance Magnétique à Haute Résolution. Les déplacements chimiques sont donnés en δ par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme signal d'accrochage champ-fréquence. Les spectres de masse ont été réalisés en impact électronique sur un appareil MS 30 (A.E.I. Kratos) à double faisceau, par Monsieur C. Bosso, en introduction directe, avec une tension d'ionisation de 70 eV, une tension d'accélération de 4 Kv, un courant électronique de 100 μA , une température de source de 140° à 200°; le traitement des données est obtenu à l'aide d'un ordinateur Varian 100 MS couplé à l'appareillage; les abondances relatives par rapport au pic de base sont données entre parenthèses.

***N*-Acétylcytosine.** — La cytosine (2,20 g), dissoute dans la *N,N*-diméthylformamide anhydre (20 mL), est additionnée d'anhydride acétique (2,2 mL) et agitée magnétiquement à température ambiante pendant 24 h. L'éther est alors ajouté au milieu réactionnel et le précipité de *N*-acétylcytosine est séparé par filtration et lavé à l'éther (2,3 g, 78 %), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 293 (3,69), 245 (4,15), 215 (4,32); $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 270 (3,43), 226 (3,77); r.m.n.- ^1H (D_2O): δ 7,70 (d, $J_{5,6}$ 6 Hz, H-6), 5,80 (d, H-5), 1,88 (s, 3 H, NHAc); lit.¹⁸ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 293 (3,69), 244–245 (4,15), 215 (4,32), $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 270 (3,41), 226 (3,76).

Anal. Calc. pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$: C, 47,06; H, 4,61; N, 27,44. Trouvé: C, 47,03; H, 4,79; N, 27,40.

Acétal diméthylrique du 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-6-O-p-tolylsulfonyl-D-mannose (1). — Le chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-glucose (25 g), en solution dans l'eau (300 mL), est soumis à un barbotage (2 bulles/sec) de trioxyde d'azote pendant 4 h à température ambiante, et avec agitation magnétique. La solution aqueuse est ensuite dégazée par dépression, avec passage simultané d'un courant d'azote pendant 1 h, puis lavée par une solution de *N,N*-diméthyl-octylamine dans le chloroforme

(1 : 4, v/v) jusqu'à neutralité, enfin par l'éther. La concentration de la solution aqueuse sous pression réduite jusqu'à un volume de 100 mL, suivie par une lyophilisation, conduit à une substance vitreuse qui est aussitôt reprise par le méthanol (500 mL) contenant du chlorure d'hydrogène (10 g) et chauffée à reflux pendant 3 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition de carbonate de plomb et la solution méthanolique filtrée et concentrée. Le sirop brun clair obtenu (19,3 g) correspondant au 2,5-anhydro-D-mannose diméthylacétal, n'est pas davantage caractérisé. Après dissolution dans la pyridine sèche (70 mL), il est additionné lentement, et au bain de glace, au chlorure de *p*-toluènesulfonyl (17,5 g, 92 mmol) en solution dans la pyridine (70 mL). Au bout de 36 h à température ambiante, l'anhydride acétique (40 mL) est ajouté, puis après de nouveau 36 h de la glace est introduite dans le milieu réactionnel et celui-ci est extrait par le chloroforme (3 × 300 mL). Les solutions chloroformiques réunies sont lavées successivement par des solutions aqueuses d'hydrogénosulfate de sodium (1 : 10, p/v), d'hydrogénocarbonate de sodium (à saturation), enfin par l'eau et séchées. Leur évaporation conduit à une huile (37 g) qui est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, 900 g, dichlorométhane-éther 9 : 1, v/v). Le composé attendu **1** (26 g, 51 %) est obtenu sous la forme d'un sirop jaune pâle, $[\alpha]_D^{20} + 38,5^\circ$ (*c* 1,17, chloroforme); r.m.n.- ^1H (chloroforme-*d*): δ 7,34–7,32 (m, 5 H, Ar de Ts), 5,36 (dd, $J_{3,4}$ 2,5 Hz, H-3), 5,11 (dd, H-4), 4,40 (d, $J_{1,2}$ 6 Hz, H-1), 4,23–4,16 (massif de m, H-5, -6a, -6b), 4,08 (dd, $J_{2,3}$ 3,5 Hz, H-2), 3,40 et 3,38 (2 s, 6 H, OMe), 2,39 (s, 3 H, Me de Ts), 2,09 (s, 6 H, OAc).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}$: C, 51,12; H, 5,82; S, 7,17. Trouvé: C, 51,30; H, 5,70; S, 7,42.

Acétals diméthyliques des 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-6-désoxy-6-(pyrimidin-1-yl)-D-mannoses (2–4). Protocole opératoire général. — Le monosulfonate précédent **1** (1 équiv. mol), dissous dans le diméthyl sulfoxyde (15 mL), est additionné de la base pyrimidique correspondante (1,33–2 équiv. mol. selon les cas) et de carbonate de potassium anhydre (même proportion moléculaire que la base pyrimidique). La suspension est portée à 90°, avec agitation magnétique, jusqu'à disparition (contrôle par c.c.m. gel de silice) du sulfonate de départ (24 h). Après refroidissement, la suspension est versée dans l'eau (50 mL) et le pH, amené à 6 par addition d'acide chlorhydrique 2M. Après évaporation de la solution sous pression réduite, le résidu pulvérulent obtenu est extrait à plusieurs reprises par le chloroforme (3 × 50 mL). Les extraits réunis, lavés par l'eau, conduisent par évaporation aux dérivés 1-*N*-alkylpyrimidiques attendus, accompagnés d'une faible proportion d'un dérivé vraisemblablement di-*N*-substitué qui est séparé par chromatographie sur colonne (éluant chloroforme-acétone 2 : 1, v/v).

Acétal diméthylique du 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-6-désoxy-6-(uracil-1-yl)-D-mannose (2). — Substance amorphe hygroscopique (0,63 g, 54 %) partant du sulfonate **1** (1,366 g, 3 mmol) et d'uracile (0,672 g, 6 mmol), $[\alpha]_D^{20} + 28,5^\circ$ (*c* 1,3, chloroforme); s.m.: *m/e* 387 (<1, M^+), 126 (12, BH-CH_2^+), 125 (13, BCH_2^+), 113 (68, $\text{B} + 2 \text{ H}$), 112 (16, $\text{B} + \text{H}$), 111 (8, B^+), 81 (63, $\text{B} - \text{HCHO}$), 75 (100, $\text{MeO}^+ - \text{CHOMe}$).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{22}N_2O_9$: C, 49,74; H, 5,74; N, 7,25. Trouvé: C, 49,44; H, 5,71; N, 6,91.

Un second composé (0,17 g, 8,6%), identifié tentativement au dérivé correspondant disubstitué en N-1 et N-3 de l'uracile par les spectres de masse et de r.m.n., a été également isolé mais pas davantage caractérisé.

Acétal diméthylrique du 3,4-di-O-acétyl-2,5-anhydro-6-désoxy-6-(thymine-1-yl)-D-mannose (3). — Rdt. 0,740 g (62%) à partir du sulfonate **1** (1,4 g, 3 mmol) et de thymine (0,5 g, 4 mmol), p.f. 108–110° (chloroforme-éther), $[\alpha]_D^{20} + 23,8^\circ$ (c 1,6, chloroforme); s.m.: *m/e* 400 (0,7, M^+), 149 (2,96), 140 (2,4, $BH - CH_2^+$), 139 (2,3, BCH_2^+), 127 (6,7, $B + 2 H$), 126 (2,3, $B + H$), 75 (100, $MeO^+ - CHOMe$).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{24}N_2O_9$: C, 50,99; H, 6,04; N, 7,00. Trouvé: C, 50,66; H, 6,09; N, 7,26.

Un second composé (0,160 g, 8%), vraisemblablement disubstitué en N-1 et N-3 a été également isolé mais pas davantage caractérisé.

Acétal diméthylrique du 3,4-di-O-acétyl-6-(N-acétylcytosine-1-yl)-2,5-anhydro-6-désoxy-D-mannose (4). — Rdt. 1,3 g (43,7%) à partir du sulfonate **1** (3,122 g, 7 mmol) et de *N*-acétylcytosine (1,55 g, 10 mmol), p.f. 74–75°, $[\alpha]_D^{20} + 37^\circ$ (c 1,1, chloroforme); s.m.: *m/e* 428 (1, MH^+), 305 (18, $M^+ - 2 AcOH$), 167 (100, $BH - CH_2^+$), 166 (12, BCH^+), 154 (70, $B + 2 H$), 153 (63, $B + H$), 152 (9, B^+).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{23}N_3O_9$: C, 50,82; H, 5,45; N, 9,88. Trouvé: C, 50,45; H, 5,88; N, 9,81.

Acétal diméthylrique du 3,4-di-O-acétyl-6-(6-aminopurine-9-yl)-2,5-anhydro-6-désoxy-D-mannose (11). — À une suspension d'adénine (1,1 g, 8,1 mmol) dans la *N,N*-diméthylformamide sèche, on ajoute à 0°, par petites portions avec agitation magnétique et sous atmosphère d'azote, 0,4 g d'hydruure de sodium (en suspension à 50% dans l'huile). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le sulfonate **1** (3,4 g, 7,6 mmol) dissous dans la *N,N*-diméthylformamide (20 mL) est ajouté et le mélange réactionnel est porté à 70° pendant 20 h. L'évaporation du solvant sous pression réduite conduit à un résidu solide qui est repris par le chloroforme (3 × 200 mL) et lavé par l'eau puis de nouveau évaporé. Le produit brut obtenu (3 g), purifié par chromatographie sur colonne (benzène-méthanol, 4:1, v/v) conduit au dérivé purique attendu **11** (1,20 g, 38%), p.f. 164–166°, $[\alpha]_D^{23} + 36^\circ$ (c 1,3, chloroforme); s.m.: *m/e* 409 (1,0, M^+), 148 (22, BCH_2^+), 136 (30, $B + 2 H$), 135 (27, $B + H$), 75 (100, $MeO^+ - CHOMe$).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{23}N_5O_7$: C, 49,88; H, 5,66; N, 17,11. Trouvé: C, 49,86; H, 5,82; N, 17,10.

Acétal diméthylrique du 6-(6-aminopurine-9-yl)-2,5-anhydro-6-désoxy-D-mannose (12). — Le diacétate précédent **11** (0,66 g, 1,6 mmol) est dissous dans le méthanol sec contenant du sodium (50 mg). Après 16 h d'agitation magnétique, l'excès de base est détruit par addition de résine échangeuse Amberlite IR-120 (H^+) et la solution, évaporée sous pression réduite, conduit au composé attendu (0,5 g, 95%), p.f. 162–163° (méthanol), $[\alpha]_D^{25} + 41^\circ$ (c 1,5, méthanol); r.m.n.- 1H (D_2O): δ 8,38 et 8,30 (2 s, 2 H, H-2 et -8, purine), 4,60–4,10 (massifs de m), 4,55 et 4,53 (2 s, OMe_2); s.m.:

m/e 325 (1, M^+), 294 (6, $M^+ - OCH_3$), 293 (11, $M^+ - MeOH$), 232 (11, $M^+ - MeO^+ = CHOMe - H_2O$), 192 (24), 149 (15, $BH - CH_2^+$), 148 (19, $B - CH_2^+$), 136 (56, $B + 2 H$), 135 (64, $B + H$), 108 (19, $BH - HCN$), 81 (14, $BH - 2 HCN$), 75 (100, $MeO^+ = CHOMe$).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{19}N_5O_5$: C, 47,99; H, 5,89; N, 21,53. Trouvé: C, 47,80; H, 5,69; N, 21,43.

3,4,6-Tri-O-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-(pyrimidin-1-yl)-D-mannitols (5-7).

Protocole opératoire général. — Les diacétates diméthylacétals 2-4 (1,3-3 mmol) dissous dans l'acide chlorhydrique aqueux (0,5M, 30 mL) sont portés à 90° pendant 1,5 h avec agitation magnétique. Après refroidissement, la solution est amenée à neutralité par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, puis ajoutée goutte à goutte à 0° à une solution de borohydrure de sodium (1,3 g) dans l'éthanol (10 équiv. mol., 30 mL). Au bout de 5 h d'agitation à température ambiante, l'excès d'agent réducteur est détruit par addition d'acide acétique et la solution est évaporée par lyophilisation. La poudre blanche résultante est acétylée (pyridine-anhydride acétique 3:2, v/v, 50 mL, 24 h à température ambiante). L'extraction du triacétate, réalisée comme pour 1 conduit aux produits attendus 5-7 après purification chromatographique ou cristallisation directe.

3,4,6-Tri-O-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-(uracil-1-yl)-D-mannitol (5). — Rdt. 0,4 g (81 %) à partir du diacétate diméthylacétal 2. Le triacétate 5 est obtenu après purification chromatographique (colonne de gel de silice, dichlorométhane-éther 9:1, v/v), p.f. 37-38°, $[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$ (c 1,6, chloroforme); r.m.n.- 1H (benzène- d_6): δ 10,30 (s large, NH), 6,40 (d, $J_{5,6}$ 8 Hz, H-6 uracile), 5,38 (d, H-5 uracile), 5,12 (m, H-1, -1'), 4,40-4,05 (massif de m, 4 H, H-2-H-5), 1,77, 1,73 et 1,64 (3 s, 9 H, OAc); s.m.: *m/e* 384 (0,5, M^+), 259 (6,4, cation tri-O-acétyldihydroxyhydroxyméthyltétrahydrofurannyle, 139 (54, 259 - 2 AcOH), 126 (6, $BH - CH_2^+$), 125 (2,6, $B - CH_2^+$), 113 (22, $B + 2 H$), 112 (4,3, $B + H$), 111 (3,3, B^+), 83 (100, $B^+ - CO$).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{20}N_2O_9$: C, 50,00; H, 5,25; N, 7,29. Trouvé: C, 50,21; H, 5,38; N, 7,22.

3,4,6-Tri-O-acétyl-2,5-anhydro-1-désoxy-1-(thymine-1-yl)-D-mannitol (6). — Rdt. 0,644 g (93 %) à partir de 3 (0,644 g), p.f. 129-130° (chloroforme-éther), $[\alpha]_D^{20} + 23,3^\circ$ (c 1,2, chloroforme); r.m.n.- 1H (benzène- d_6): δ 10,70 (s large, NH), 6,48 (s, H-6 thymine), 5,26 (dd, $J_{1,2}$ 2,5, $J_{a,b}$ 6 Hz, H-1), 4,40-4,10 (massif de m, 4 H, H-2-H-5), 3,84-3,68 (m, 2 H, H-6a, -6b), 1,8 (s, 3 H, Me thymine), 1,83, 1,76 et 1,72 (3 s, 9 H, OAc); s.m.: *m/e* 401 (2,3, MH^+), 400 (1, M^+), 259 (64, cation tri-O-acétyldihydroxyhydroxyméthyltétrahydrofurannyle), 139 (7,5, 259 - 2 AcOH), 127 (10, $B + 2 H$), 126 (73, $B + H$), 125 (12, B^+), 95 (100, $B - HCO$), 85 (30, $B - HCNO$), 55 (21, $B - CO - HCNO$).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{22}N_2O_9$: C, 51,25; H, 5,57; N, 7,03. Trouvé: C, 51,12; H, 5,46; N, 7,00.

3,4,6-Tri-O-acétyl-1-(N-acétylcytosine-1-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-D-mannitol (7). — Rdt. 0,86 g (66 %) à partir de 4 (1,3 g) et après purification chromatographique (colonne de gel de silice, dichlorométhane-éther 9:1, v/v); solide hygroscopique,

p.f. 45°, $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (c 1,2, chloroforme); r.m.n.- ^1H (benzène- d_6): δ 11,0 (s, NHAc), 7,52 (d, $J_{5,6}$ 7 Hz, H-6), 7,33 (d, H-5), 2,32 (s, 3 H, NHAc), 1,86, 1,78 et 1,72 (3 s, 9 H, OAc); s.m.: m/e 426 (4,8, MH^+), 425 (0,8, M^+), 410 (17,5, $\text{M}^+ - 15$), 368 (27, $\text{M}^+ - 57$), 306 (48, $\text{M}^+ - 2 \text{ AcOH}$), 245 (51, $\text{M}^+ - 3 \text{ AcOH}$), 239 (9,5, cation tri- O -acétyldihydroxyhydroxyméthyltétrahydrofurannyle), 167 (24, $\text{BH} - \text{CH}_2^+$), 166 (8, BCH_2^+), 154 (77, $\text{B} + 2 \text{ H}$), 153 (70, $\text{B} + \text{H}$), 152 (75, B^+), 139 (100, acétoxyméthylfuranne).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 50,82; H, 5,45; N, 9,88. Trouvé: C, 50,78; H, 5,44; N, 10,02.

2,5-Anhydro-1-désoxy-1-(pyrimidin-1-yl)-D-mannitol (8-10). Protocole opératoire général. — Les dérivés tri- O -acétylés 5-7 (0,4-1 g) sont dissous dans le méthanol sec (5 mL) et additionnés d'une solution de méthylate de sodium dans le méthanol (0,2M, 30 mL). Après 15 h, la solution est amenée à neutralité par addition de résine échangeuse Amberlite IR-120 (H^+). L'évaporation sous pression réduite conduit aux composés attendus 8-10.

2,5-Anhydro-1-désoxy-1-(uracil-1-yl)-D-mannitols (8). — Rdt. 0,259 g (96%) à partir de 5 (0,4 g); solide hygroscopique, $[\alpha]_D^{20} + 4^\circ$ (c 1,1, méthanol); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 265 (3,92), 209 nm (3,91), $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0.1\text{M}}$ 263 (3,89), 209 nm (4,11); r.m.n.- ^1H (D_2O): δ 7,12 (d, $J_{5,6}$ 8 Hz, H-6), 5,33 (d, H-5), 3,66-3,36 (massifs de m, 5 H, H-1-H-5), 3,24 (dd, $J_{5,6a}$ 3,5, $J_{a,b}$ 12,5 Hz, H-6a), 3,15 (dd, $J_{5,6b}$ 5,5 Hz, H-6b); s.m.: m/e 259 (13, MH^+), 240 (4,5, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 227 (72, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 192 (63, $\text{M}^+ - 2 \text{ H}_2\text{O} - \text{OH}$), 133 (4, cation dihydroxyhydroxyméthyltétrahydrofurannyle), 126 (100, $\text{BH} - \text{CH}_2^+$), 125 (32, $\text{B} - \text{CH}_2^+$), 113 (95, $\text{B} + 2 \text{ H}$), 112 (41, $\text{B} + \text{H}$), 111 (22, B^+), 81 (95, $\text{B} - \text{HCHO}$), 69 (95, $\text{B} - \text{HCNO}$).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 46,51; H, 5,47; N, 10,85. Trouvé: C, 46,51; H, 5,52; N, 10,81.

2,5-Anhydro-1-désoxy-1-(thymine-1-yl)-D-mannitol (9). — Rdt. 0,3 g (87%) à partir de 6 (0,535 g), p.f. 148° (méthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} + 65^\circ$ (c 1, méthanol), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 270 (3,91), 211 nm (3,99), $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0.1\text{M}}$ 268 (3,92), 209 nm (4,39); r.m.n.- ^1H (diméthyl sulfoxyde- d_6): δ 7,40 (s, H-6 thymine), 4,0-3,6 (massifs de m, 5 H, H-1-H-5), 3,44 (dd, $J_{5,6a}$ 3, $J_{a,b}$ 11 Hz, H-6a), 3,35 (dd, $J_{5,6b}$ 5 Hz, H-6b), 1,75 (s, 3 H, Me thymine); s.m.: m/e 273 (5,5, MH^+), 272 (2, M^+), 254 (11, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 241 (11, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 223 (14,5, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$), 206 (61, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{H}_2\text{O} - \text{OH}$), 140 (100, $\text{BH} - \text{CH}_2^+$), 139 (21, BCH_2^+), 133 (31,5, cation dihydroxyhydroxyméthyltétrahydrofurannyle), 127 (96, $\text{B} + 2 \text{ H}$), 126 (91, $\text{B} + \text{H}$), 115 (31,5) cation hydroxyméthyltétrahydrofurannyle).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29. Trouvé: C, 48,41; H, 5,91; N, 10,46.

2,5-Anhydro-1-(cytosine-1-yl)-1-désoxy-D-mannitol (10). — Rdt. 0,416 g (95%) à partir de 7 (0,726 g), p.f. 222-223° (méthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} + 68^\circ$ (c 1,3, eau); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285 (3,95), 210 nm (3,93), $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0.1\text{M}}$ 275 (3,80), 205 nm (4,09); s.m.: m/e 258 (3, MH^+), 257 (0,5, M^+), 239 (4,4, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 221 (0,7, $\text{M}^+ - 2 \text{ H}_2\text{O}$), 125 (32,

BH — CH₂⁺), 115 (0,6, cation hydroxyméthyltétrahydrofurannyle), 118 (100, B + 2 H), 117 (17, B + H), 110 (2,3, B⁺).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₅N₃O₅: C, 46,69; H, 5,88; N, 16,34. Trouvé: C, 46,75; H, 5,80; N, 16,21.

L'addition d'acide chlorhydrique 0,1M à une solution de **10** dans l'eau et lyophilisation de la solution conduit au chlorhydrate correspondant; ce composé noircit et se décompose vers 200°, $[\alpha]_D^{20} + 63^\circ$ (c 1,2, eau); r.m.n.-¹H (D₂O): δ 7,45 (d, $J_{5,6}$ 7,5 Hz, H-6), 5,78 (d, H-5), 3,9–3,3 (massifs de m, 6 H, H-1,-5), 3,44 (dd, $J_{5,6a}$ 3, $J_{a,b}$ 12 Hz, H-6a), 3,35 (dd, $J_{5,6b}$ 6 Hz, H-6b).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₆ClN₃O₅: C, 40,88; H, 5,45; Cl, 12,09; N, 14,31. Trouvé: C, 40,96; H, 5,38; Cl, 11,45; N, 14,46.

1-(6-Aminopurin-9-yl)-2,5-anhydro-1-désoxy-D-mannitol (14). — L'acétal diméthylique **12** (0,5 g) est additionné d'acide chlorhydrique (0,5M, 20 mL) et porté à 90° pendant 90 min. La solution est alors neutralisée par addition d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis évaporée. Le résidu, repris par l'éthanol à 95%, est alors ajouté goutte à goutte à une solution de borohydrure de sodium (0,8 g) dans l'éthanol aqueux (9:1, v/v). Après 1 h d'agitation à température ambiante, l'excès d'agent réducteur est détruit par addition, au bain de glace, d'acide acétique 0,5M. Les solvants sont alors concentrés et le résidu séché par entraînement azéotropique par le benzène. Le résidu obtenu est redissous dans la pyridine sèche (20 mL) et additionné d'anhydride acétique (10 mL). Après 24 h à température ambiante, la pyridine est éliminée sous pression réduite, puis par entraînement par le toluène. Le résidu, dissous dans l'eau légèrement alcaline (100 mL) est extrait par le chloroforme (2 × 150 mL). L'évaporation des solutions chloroformiques réunies conduit à un solide cristallin (**13**) qui n'est pas davantage caractérisé mais est immédiatement désacétylé par dissolution dans le méthanol (30 mL) contenant du sodium (60 mg). Après 7 h à température ambiante, la solution, amenée à neutralité par addition de résine échangeuse Amberlite IR-120 (H⁺) et concentrée, conduit au produit attendu (0,340 g, 78%), p.f. 250–253° (méthanol-eau), $[\alpha]_D^{20} + 48^\circ$ (c 1,0, eau); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 262 (4,06), 212 nm (4,19); $\lambda_{\max}^{\text{HCl } 0.1M}$ 260 (4,05), 209 nm (4,19); s.m.: m/e 282 (5,2, MH⁺), 281 (3,2, M⁺), 245 (6,0, M⁺ — 2 H₂O), 232 (25, M⁺ — CH₂OH — H₂O), 149 (39, BH — CH₂⁺), 148 (61, BCH₂⁺), 136 (100, B + 2 H), 135 (99, B + H).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₅N₅O₄: C, 46,97; H, 5,38; N, 24,90. Trouvé: C, 46,85; H, 5,40; N, 24,10.

RÉFÉRENCES

- 1 V. CAVRINI, L. GARUTI, G. GIOVANNINETTI, M. AMOROSA, A. MANNINI PALENZONA ET J. DEFAYE, *Farmaco, Ed. Sci.*, 34 (1979) 635–644.
- 2 S. S. COHEN, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 5 (1967) 1–88; R. J. SUHADOLNIK, *Nucleoside antibiotics*, Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 123–169; M. PRIVAT DE GARILHE, *Actual. Chim.*, (1977) 20–22.
- 3 H. S. EL KHADEM ET D. L. SWARTS, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) c1–c3.
- 4 W. A. ASBUN ET S. B. BINKLEY, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2215–2219.

- 5 G. JUST ET R. QUELLET, *Can. J. Chem.*, 54 (1976) 2925-2934.
- 6 C. BARNATHAN, T. HUYNH DINH, A. KOLB ET J. IGOLEN, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, 274 (1972) 2192.
- 7 E. M. ACTON, A. N. FUJIWARA, L. GOODMAN ET D. W. HENRY, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 135-151.
- 8 J. A. MONTGOMERY, S. D. CLAYTON ET H. J. THOMAS, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1923-1927.
- 9 J. DEFAYE, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 25 (1970) 181-228; S. HANESSIAN ET A. G. PERNET, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 33 (1976) 111-188; C. D. CHANG ET T. H. HULLAR, *Carbohydr. Res.*, 54 (1977) 217-280.
- 10 B. C. BERA, A. B. FOSTER ET M. STACEY, *J. Chem. Soc.*, (1956) 4531.
- 11 P. ANGIBEAUD, C. BOSSO, J. DEFAYE, D. HORTON, C. COHEN ADDAD ET M. THOMAS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979) 1583-1592.
- 12 R. U. LEMIEUX ET B. FRASER-REID, *Can. J. Chem.*, 42 (1964) 547-549.
- 13 T. ELBERT, M. ČERNÝ ET J. DEFAYE, *Carbohydr. Res.*, 76 (1979) 109-119.
- 14 J. DEFAYE ET T. REYNERS, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 50 (1968) 1625-1635; V. ZECCHI, L. GARUTI, G. GIOVANNINETTI, L. RODRIGUEZ, M. AMOROSA ET J. DEFAYE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 1389-1394.
- 15 G. GIOVANNINETTI, L. NOBILE, A. ANDREANI, A. FERRANTI, M. AMOROSA ET J. DEFAYE, *Carbohydr. Res.*, 27 (1973) 243-248.
- 16 D. SHUGAR ET J. J. FOX, *Biochim. Biophys. Acta*, 9 (1952) 199.
- 17 L. B. TOWNSEND, R. K. ROBINS, R. N. LOEPPKY ET N. J. LEONARD, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 5320-5325.
- 18 D. M. BROWN, A. TODD ET S. VARADARAJAN, *J. Chem. Soc.*, (1956) 2384-2387.