

Note

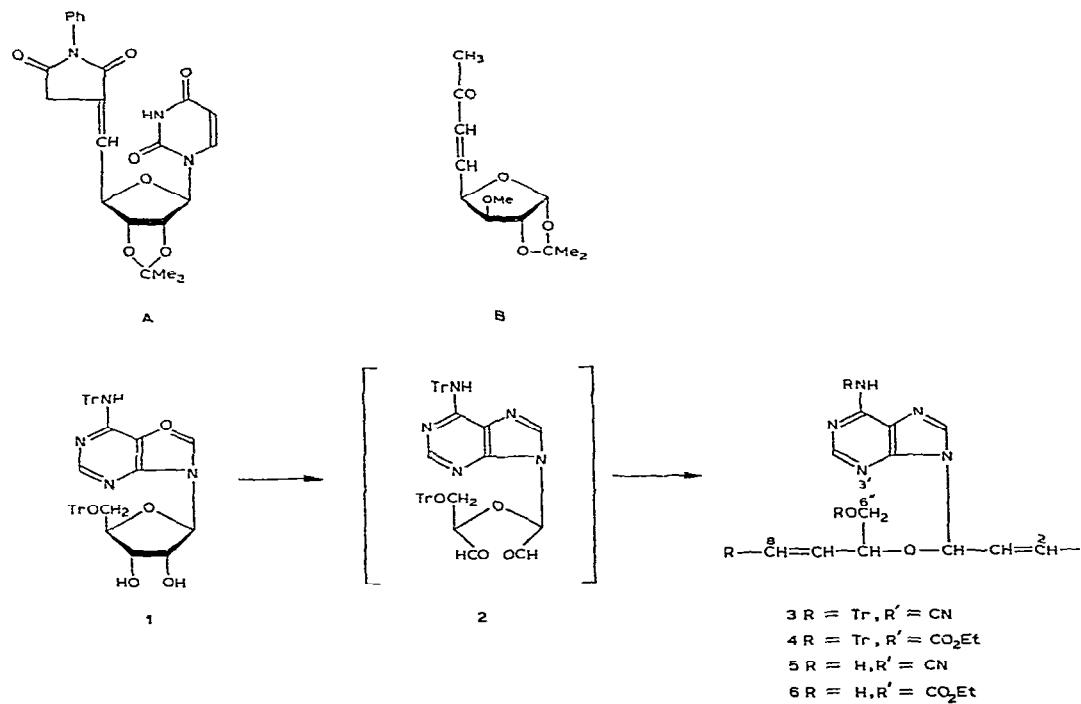
Nouveau type d' "acyclonucléosides"*

JEAN M. J. TRONCHET† ET DOMINIQUE SCHWARZENBACH

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

(Reçu le 31 mars, 1981; accepté le 12 juin, 1981)

La 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)guanine, "acycloguanosine", possède une remarquable activité vis-à-vis des virus du groupe de l'herpès¹. Comme, d'autre part, des dérivés de nucléosides comme A (réf. 2) ou d'oses comme B (réf. 3), portant une double liaison C-C conjuguée à un groupe carbonyle, avaient manifesté une activité respectivement antivirale ou anticancéreuse, nous avons jugé intéressant de synthétiser



*Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subside No 2 277.0.79)

†Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

des "acyclonucléosides" d'un nouveau type portant des restes électrophiles mous. Le principe de la technique utilisée consiste à soumettre à des réactions de Wittig le dialdéhyde obtenu par oxydation (tétraacétate de plomb) d'un dérivé de nucléoside.

Le composé **1** est ainsi oxydé en **2** qui n'est pas isolé mais traité directement par du cyanométhylénetriphénylphosphorane ce qui conduit à **3** (57% à partir de **1**), tandis qu'on obtient **4** (57% à partir de **1**) lorsqu'on oppose à **2** de l'éthoxycarbonylméthylénetriphénylphosphorane. La réaction qui conduit à **3** ne fournit que l'isomère *E,E*. Par contre, **4** est accompagné d'une faible quantité (9% à partir de **1**) de son isomère *2Z,7E* (**4a**) dont il est aisément séparé. Les analogues de nucléosides **5** et **6** sont obtenus par détritylation de **3** et **4** respectivement. Les propriétés, en particulier spectroscopiques, des composés **3-6** sont en accord avec les structures proposées.

Les "acyclonucléosides" **5** et **6** n'ont manifesté aucune activité antivirale dans les systèmes suivants: virus de l'herpès type 1 et rhinovirus sur fibroblastes embryonnaires humains, virus grippal A₂ Victoria sur cellules rénales de singe. Par contre, **5** et **6** possèdent une activité cytotoxique: concentrations cytotoxiques vis-à-vis de fibroblastes embryonnaires humains de 30 et 10 µg/mL respectivement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. — Voir réf. 4. Les spectres de r.m.n.-¹H à 200 MHz ont été enregistrés sur appareil Brucker WP 200 SY et ceux à 360 MHz sur appareil Brucker WH 360.

(2E,7E)-5-Oxa-4-(6-tritylamino-9-purinyl)-6-trityloxyméthylnona-2,7-diènedinitrile (**3**). — À une solution, maintenue à 70°, de **1** (réf. 5) (1 g, 1,3 mmol) dans du benzène (50 mL), on ajoute, à l'abri de l'humidité, du tétraacétate de plomb anhydre (2 g, 4,5 mmol). Après 15 min à cette température, on verse le mélange sur une solution aqueuse glacée d'hydrogénocarbonate de sodium saturée à 0° (300 mL), ajoute de l'éther (100 mL), agite vigoureusement et filtre (Célite). La phase organique, séchée (sulfate de magnésium) est concentrée jusqu'à début de précipitation (~50 mL). Par addition de 1,4-dioxane (20 mL), on obtient une solution limpide de **2** (*R*_F 0,35, acétate d'éthyle-hexane, 1:1, v/v). À cette solution, on ajoute du cyanométhylénetriphénylphosphorane⁶ (1,8 g, 6 mmol) et agite pendant 15 h à 20°. Après évaporation des solvants, le résidu, soumis à une c.c.s. (acétate d'éthyle-hexane, 1:1, v/v) fournit 600 mg (57% de **3**, p.f. 115–120°, $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); c.c.m.: *R*_F 0,4 (solv. II); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 216 (73 900) 267 (21 600); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3422 (NH), 2240 cm⁻¹ (CN); r.m.n.-¹H (200 MHz): δ 8,03 et 7,79 (2 s, 2 \times 1 H, H-8' et -2'), 7,4–7,0 (m, 31 H, 6 Ph + NH), 6,67 (dd, 1 p, H-3), 6,41 (dd, 1 H, H-7), 6,18 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 3,7 Hz, H-4), 5,94 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 16,4, *J*_{2,4} 1,9 Hz, H-2), 5,57 (dd, 1 H, *J*_{7,8} 16,4 Hz, H-8), 3,80 (m, 1 H, *J*_{6,7} 6,9, *J*_{6,8} 1,1 Hz, H-6), 3,30 (dd, 1 H, *J*_{6,6''b} 6,7 Hz, H_b-6''), 3,17 (dd, 1 H, *J*_{6,6''a} 4,5, *J*_{6''a,6''b} 11,2 Hz, H_a-6''); s.m.: *m/z* 789 (0,4), 680 (0,4), 621 (0,5), 245 (18), 244 (100), 243 (52), 167 (54), 166 (35), 165 (27), 152 (14).

Anal. Calc. pour C₅₂H₄₁N₇O₂ (795,95): C, 78,47; H, 5,19; N, 12,32. Trouvé: C, 78,38; H, 5,37; N, 12,28.

(2E,7E)-5-Oxa-4-(6-tritylamino-9-purinyl)-6-trityloxyméthylnona-2,7-diènedioate de diéthyle (4). — À une solution de **2** préparée à partir de **1** (1 g, 1,33 mmol) comme décrit ci-dessus, on ajoute par petites portions de l'éthoxycarbonylméthylène-triphénylphosphorane⁷ (2,1 g, 6 mmol). Après séparation chromatographique on obtient 111 mg (9 %) de l'isomère 2Z, 7E (**4a**) de **4** et 669 mg (57 %) de **4**, p.f. 90,5–93 °, $[\alpha]_D^{20} +53,1^\circ$ (c 1,2, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,7 (acétate d'éthyle–hexane, 1:2, v/v); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 204 (179 000), 272 (15 300); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3395 (NH), 1798 cm⁻¹ (CO); r.m.n.-¹H (360 MHz): δ 8,08 et 7,92 (2 s, 2 \times 1 H, H-8' et -2'), 7,40–7,17 (m, 30 H, 6 Ph), 7,04 (s, 1 H, NH), 7,00 (dd, 1 H, H-3), 6,70 (dd, 1 H, H-7), 6,38 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 15,2 Hz, H-2), 6,34 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 4, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, H-4), 6,02 (dd, 1 H, $J_{7,8}$ 16 Hz, H-8), 4,26 et 4,21 (2 q, 2 \times 2 H, 2 O-CH₂-CH₃), 4,00 (m, 1 H, $J_{6,7}$ 6, $J_{6,8}$ 1 Hz, H-6), 3,33 (dd, 1 H, $J_{6,6''}$ 7,2 Hz, H_b-6''), 3,16 (dd, 1 p, $J_{6,6''}$ 3,7, $J_{6''a,6}$ 11 Hz, H_a-6''), 1,33 et 1,30 (2 t, 2 \times 3 H, J 7 Hz, 2 O-CH₂-CH₃); s.m.: *m/z* 239 (5), 211 (4), 206 (3), 150 (3), 123 (3), 122 (24), 105 (100), 83 (8), 77 (31).

Anal. Calc. pour C₅₆H₅₁N₅O₆ (890,06): C, 75,57; H, 5,78; N, 7,87. Trouvé: C, 75,45; H, 5,81; N, 7,81.

(2Z,7E)-5-Oxa-4-(6-tritylamino-9-purinyl)-6-trityloxyméthylnona-2,7-diènedioate de diéthyle (**4a**). — Ce produit a été obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 91,4–98,2 °, $[\alpha]_D^{20} -8,7^\circ$ (c 0,9, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,65 (acétate d'éthyle–hexane, 1:2, v/v); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 208 (153 000), 267 (44 500); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3430 (NH), 1740 cm⁻¹ (CO); r.m.n.-¹H (360 MHz): δ 8,10 et 7,93 (2 s, 2 \times 1 H, H-8' et -2'), 7,38–7,16 (m, 31 H, 6 Ph et H-4), 6,95 (s, 1 H, NH), 6,89 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 7,5 Hz, H-3), 6,77 (dd, 1 p, H-7), 6,04 (dd, 1 H, $J_{7,8}$ 15,8 Hz, H-8), 6,02 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 11,8, $J_{2,4}$ 0,6 Hz, H-2), 4,20 (m, 1 H, $J_{6,7}$ 6, $J_{6,8}$ 1 Hz, H-6), 4,24–4,10 (m, 4 p, 2 O-CH₂-CH₃), 3,21 (dd, 1 H, $J_{6,6''}$ 7,2 Hz, H_b-6''), 3,10 (dd, 1 H, $J_{6,6''}$ 4,5, $J_{6''a,6}$ 10 Hz, H_a-6''), 1,30 et 1,20 (2 t, 2 \times 3 H, J 7 Hz, 2 O-CH₂CH₃); s.m.: *m/z* 891 (M⁺ + 2) (36), 890 (M⁺ + 1) (61), 889 (M⁺) (94), 377 (28), 376 (20), 244 (29), 243 (100), 165 (42), 105 (11), 77 (11).

Anal. Calc. pour C₅₆H₅₁N₅O₆ (890,06): C, 75,57; H, 5,78; N, 7,87. Trouvé: C, 75,46; H, 5,89, N, 7,68.

(2E,7E)-4-(Adénin-9-yl)-6-hydroxyméthyl-5-oxanona-2,7-diènedinitrile (5). — Une solution de **3** (200 mg, 0,25 mmol) dans de l'acide acétique à 80 % (10 ml) est maintenue pendant 3 h à 80 °. Le solvant est évaporé et le résidu repris par de l'éther (5 ml) et recristallisé (méthanol) fournit 56 mg (71,5 %) de **5**, p.f. 207,5–209,5 °, $[\alpha]_D^{20} +49^\circ$ (c 1,0, pyridine); c.c.m.: R_F 0,4 (méthanol–éther isopropylique, 1:2, v/v); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207 (14 050), 258 (4 850); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2240 cm⁻¹ (CN); r.m.n.-¹H (100 MHz, diméthylsulfoxyde-*d*₆): δ 8,29 et 8,22 (2 s, 2 \times 1 H, H-8' et -2'), 7,38 (s, 2 H, NH₂), 7,31 (dd, 1 H, H-3), 6,91 (dd, 1 H, H-7), 6,44 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 5 Hz, H-4), 6,42 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 16,5, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, H-2), 5,97 (dd, 1 H, $J_{7,8}$ 17 Hz, H-8), 4,91 (t, 1 H, OH), 4,17 (m, 1 H, $J_{6,7}$ 5,5, $J_{6,8}$ 1,5 Hz, H-6), 3,32 (m, 2 H, $J_{6,6''}$ 5,5, $J_{6'',\text{OH}}$ 6 Hz, 2 H-6''); s.m.: *m/z* 311 (M⁺) (0,2), 200 (3), 199 (3), 136 (8), 135 (100), 134 (2), 108 (7), 60 (2), 45 (2), 44 (2), 43 (3).

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{13}N_7O_2$ (311,31): C, 54,02; H, 4,21; N, 31,50. Trouvé: C, 54,20; H, 4,39; N, 31,42.

(2E,7E)-4-(Adénin-9-yl)-6-hydroxyméthyl-5-oxanona-2,7-diénoate de diéthyle (6). — À partir de 4 (890 mg, 1 mmol), détritylé comme décrit pour 5 et purifié par c.c.s. (acétate d'éthyle puis méthanol) et recristallisation (éther isopropylique-méthanol), on obtient 314 mg (77%) de 6, p.f. 153–155°, $[\alpha]_D^{21} +89,3^\circ$ (*c* 0,95, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,6 (éther isopropylique-méthanol, 2:1, v/v); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207 (41 900), 257 (13 950); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1700 cm^{-1} (CO); r.m.n.- ^1H (360 MHz): δ 7,88 et 7,70 (2 s, 2 \times 1 H, H-8' et -2'), 6,70 (dd, 1 H, H-3), 6,47 (dd, 1 H, H-7), 6,13 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 4,5 Hz, H-4), 6,11 (s, 2 H, NH₂), 5,95 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 15,5, $J_{2,4}$ 1,7 Hz, H-2), 5,76 (dd, 1 H, $J_{7,8}$ 15,5 Hz, H-8), 3,85 (m, 1 H, $J_{6,7}$ 6, $J_{6,8}$ 1,5 Hz, H-6), 3,81 et 3,80 (2 q, 2 \times 2 H, O-CH₂-CH₃), 3,22 (dd, 1 H, $J_{6,6}$ 5 Hz, H_b-6"), 3,18 (dd, 1 H, $J_{6,6}$ 5,5, $J_{6,6}$ 7 Hz, H_a-6"), 0,91 et 0,89 (2 t, 2 \times 3 H, J 7 Hz, O-CH₂-CH₃); s.m.: m/z 405 (M $^+$) (16), 360 (21), 248 (26), 247 (21), 173 (13), 136 (40), 135 (100), 108 (24), 97 (31), 81 (14).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{23}N_5O_6$ (405,41): C, 53,33, H, 5,72, N, 17,27. Trouvé: C, 53,27; H, 5,86; N, 17,23.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Prof. A. Buchs et Melle O. Clerc pour l'enregistrement des s.m., le Dr U. Burger, M. J.-P. Saulnier et M. A. Pinto pour l'enregistrement des r.m.n.- ^1H à 100 et 360 MHz et Melle P. Paris pour son assistance technique. Leurs plus chaleureux remerciements vont au Dr. G. H. Werner et à ses collaborateurs du Centre Nicolas Grillet de Rhône-Poulenc S.A à Vitry-sur-Seine (France) qui ont effectué les mesures d'activités antivirale et cytotoxique.

RÉFÉRENCES

- 1 G. B. ELION, P. A. FURMAN, J. A. FYLE, P. DE MIRANDA, L. BEAUCHAMP ET H. J. SCHAEFFER, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 74 (1977) 5716–5720, H. J. SCHAEFFER, L. BEAUCHAMP, P. DE MIRANDA, G. B. ELION, D. J. BAUER ET P. COLLINS, *Nature (London)*, 272 (1978) 583–585.
- 2 J. M. J. TRONCHET ET M. J. VALERO, *Helv. Chim. Acta*, 62 (1979) 2788–2792.
- 3 J. M. J. TRONCHET ET B. GENTILE, *Helv. Chim. Acta*, 62 (1979) 2091–2098; B. GENTILE, *Des sucres carbonylés conjugués et spirosucre. de leurs synthèses, réarrangements et propriétés antitumorales et de la régio- et stéréosélectivité des réactions*, Thèse de Doctorat es Sciences, no 1903, Université de Genève, 1979.
- 4 J. M. J. TRONCHET, A.-P. BONENFANT ET F. BARBALAT-REY, *Carbohydr. Res.*, 67 (1978) 564–573.
- 5 C. D. AUDERSON, L. GOODMAN ET B. R. BAKER, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 3967–3974.
- 6 R. GREENWALD, M. CHAYKOVSKI ET E. J. COREY, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1128–1129.
- 7 G. AKSNES, *Acta Chem. Scand.*, 15 (1961) 692–694.