

72. Synthèse et désamination enzymatique des *C*-hydroxyméthyl-3'- et *C*-méthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-адénines

par Jean M.J. Tronchet et Jeannine F. Tronchet

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

(15.1.79)

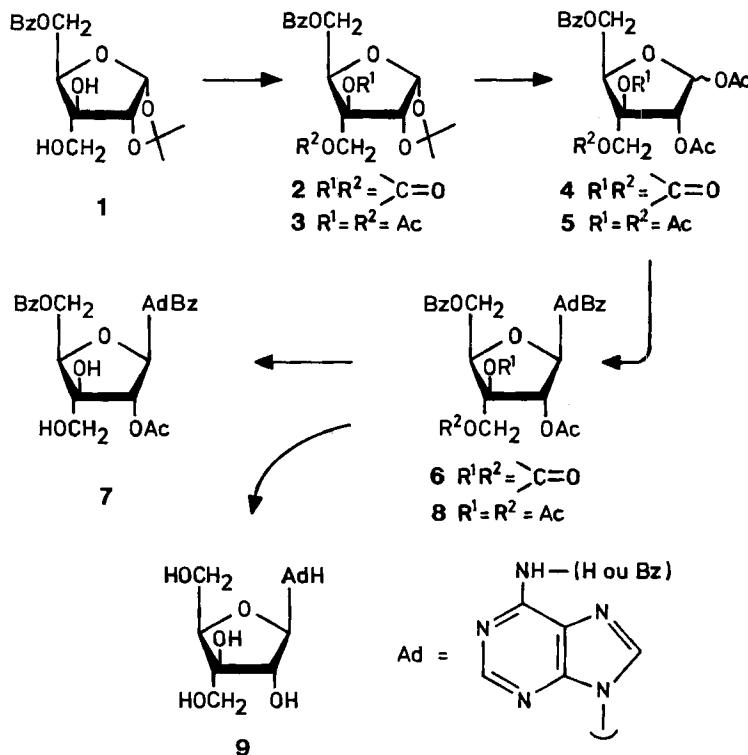
Synthesis and enzymatic deamination of 3'-C-hydroxymethyl- and 3'-C-methyl- β -D-xylofuranosyl-9-adenines

Summary

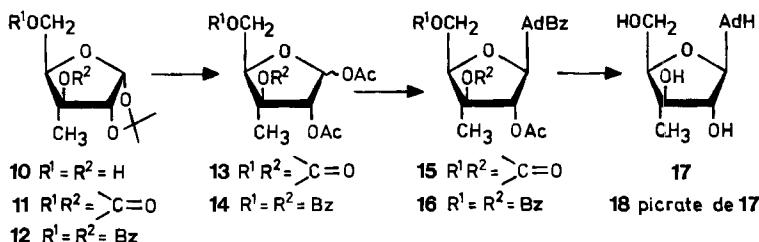
The title compounds have been prepared by classical synthetic steps after having optimized the nature of the blocking groups. Both nucleosides were found to be substrates of adenosine aminohydrolase which proved that C(3')-branched-chain sugar nucleosides can be deaminated when the branched-chain is *exo* (*trans* relative to the base) if a suitably disposed hydroxy group is available on the *endo* side of the furanose ring.

Certains analogues de nucléosides naturels sont des anticancéreux ou des anti-viraux très utilisés. D'autres propriétés pharmacologiques intéressantes mais encore peu exploitées actuellement, comme l'inhibition de l'aggrégation plaquettaire, sont rencontrées dans la famille des nucléosides. L'intérêt thérapeutique de ces composés peut néanmoins être limité par leur biodégradation par des enzymes, en particulier les aminohydrolases. Les relations existant entre la structure des nucléosides et leur capacité à fonctionner comme substrats ou effecteurs de ces enzymes sont, de ce fait, très étudiées (*vide infra*) et font l'objet de controverses car le nombre des composés modèles décrits est encore insuffisant. Nous rapportons ci-dessous la synthèse et certaines propriétés, dont l'aptitude à être désaminés, de 2 nouveaux nucléosides de l'adénine.

Nous avons précédemment décrit [1] la synthèse des dérivés de sucres ramifiés **1**, **2**, **10**, **11** et **12**. La préparation des nucléosides a été effectuée par la technique classique de copulation entre un dérivé de sucre di-*O*-acétylé-1,2 convenablement bloqué sur les autres positions et la chloromercuri-*N*-benzoyladénine en présence de tétrachlorure de titane dans le dichloro-1,2-éthane [2]. Dans tous les cas, l'acétolyse des groupements acétal en milieu anhydride acétique, acide acétique et acide sulfurique selon [3] a conduit dans de bonnes conditions aux dérivés di-*O*-acétylés-1,2 **4**, **5**, **13** et **14**. Néanmoins, la réaction de copulation n'a pas lieu de façon satisfaisante lorsqu'on utilise un des carbonates cycliques **4** ou **13**. Ainsi, le mélange (α + β)-**4** ne fournit **6** qu'avec un rendement de 23%, compte non tenu du fait que



l'on peut isoler du milieu réactionnel 43% de **4** (surtout de l'anomère α). Le groupement *O*, *O*-carbonyle-3',3'¹ de **6** est d'autre part assez labile car ce composé donne **7** par recristallisation (AcOEt). La désacylation complète de **6** fournit le nucléoside attendu **9** également préparé, avec un bien meilleur rendement, par la voie des dérivés acétylés **5** et **8**. La configuration β de **9**, seul anomère obtenu quelle que soit la voie utilisée, est établie par son pouvoir rotatoire ($-64,5^\circ$) et la valeur de sa constante de couplage $J_{1',2'}$ (2,7 Hz).



Dans la série du *C*-méthyl-3-xylofuranose (composés **10**-**18**), la copulation entre le mélange des anomères de **13** et la chloromercuri-*N*-benzoyladénine a conduit avec un faible rendement (20%) à **15** qui n'a pu être obtenu à l'état pur du fait de sa labilité, en particulier de sa décomposition sur gel de silice. La structure de

15 est néanmoins établie par ses caractéristiques spectroscopiques en particulier par son spectre ^1H -RMN.: 1,64 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3')$); 2,19 (s, 3 H, Ac); 3,90-4,40 (m, 2 H, 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,62 (qa, 1 H, $\text{H}-\text{C}(4')$); 5,71 (d, $J_{1',2'}=1,9$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 6,28 (d, 1 H, $\text{HC}(1')$); 7,40-7,70 et 7,90-8,10 (2m, 3 H et 2 H, Ph); 8,22 et 8,78 (2s, 2 \times 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ et $\text{H}-\text{C}(8)$); 9,25 (s él., 1 H, NH).

Nous avons alors utilisé le dérivé dibenzoylé 14 qui a fourni avec un rendement de 58% le nucléoside bloqué 16. Par désacylation de 16 ou de 15, on obtient le nucléoside 17 dont la configuration anomérique β est prouvée par son pouvoir rotatoire (-50°) et la faible valeur (2,0 Hz) de sa constante de couplage $J_{1',2'}$.

Les spectres de dichroïsme circulaire des nucléosides 9 et 17 confirment leur configuration β [3] (ellipsicité négative pour leur première enveloppe à environ 260 nm). La seconde enveloppe (ca. 210 nm) possède dans les deux cas une ellipsicité négative.

Les composés 9 et 17 sont substrats de l'adénosine aminohydrolase qui les désamine assez lentement (vitesses relatives par rapport à l'adénosine de 0,16 et 0,17 respectivement).

Un certain nombre d'analogues de l'adénosine portant un chaînon carboné sur C(3') sont maintenant connus [4-13]. Nous avons rassemblé dans le *Tableau*, les composés de ce type dont la désamination enzymatique a été étudiée.

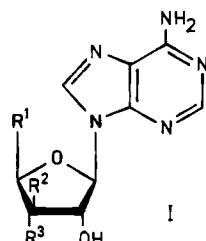


Tableau. *Données de dichroïsme circulaire et aptitude à la désamination des nucléosides A à H dérivés de la structure générale I*

Com- posé	R ¹	R ²	R ³	Dichroïsme circulaire ^{a)}				Désami- nation enzy- matique ^{b)}	Réfé- rences
				Première enveloppe		Deuxième enveloppe			
				λ_{\max} , nm	θ_{\max}	λ_{\max} , nm	θ_{\max}		
A	CH ₂ OH	CH ₃	OH	~ 260	~ -3900	~ 200	~ - 8000	n.S.	[4]
B	CH ₂ OH	CH ₃	H					n.S.	[9]
C	CH ₂ OH	OH	CH ₃	253	- 2410	209	- 4825	S	^{c)}
D	CH ₂ OH	OH	CH ₂ OH	253	- 4640	211	- 10680	S	^{c)}
E	CH ₃	OH	CH ₂ OH	254	- 2100	213	- 3500	S	[11]
F	H	OH	CH ₂ OH	256	- 3700	211	- 6900	S	[10]
G	H	OH	CH ₃	256	- 1640	212	- 2950	S	[13]
H	H	CH ₂ OH	OH	258	- 5300	(-)	n.S.	[8]	

^{a)} Spectres déterminés en solution dans H_2O = (pH = ~ 6,7) à l'aide d'un spectropolarimètre *Jasco J-20*.

^{b)} Technique de mesure décrite dans [8]; S = substrat, n.S: non substrat.

^{c)} Cette communication.

Le *Tableau* fait ressortir une assez grande homogénéité des spectres de dichroïsme circulaire des composés **C** à **H** qu'ils soient ou non substrats de l'adénosine aminohydrolase. Du point de vue des relations existant entre la structure de ces nucléosides et leur aptitude à être désaminés, les observations suivantes peuvent être faites: a) le groupement hydroxyle en C(5') n'est pas indispensable; b) un groupe méthyle ou hydroxyméthyle en C(3') en *trans* par rapport à la base ne rend pas le nucléoside réfractaire à la désamination s'il existe un groupe hydroxyle en C(5') ou, en *cis* par rapport à la base, en C(3'); c) un groupe méthyle ou hydroxyméthyle en C(3') en *cis* par rapport à la base interdit la désamination même en présence d'un groupe hydroxyle en C(5') ou en C(3¹). *Bloch et al.* [14], ainsi que *Shah et al.* [15] ont mis l'accent sur la nécessité de la présence d'un groupe hydroxyle convenablement placé pour qu'un nucléoside soit désaminé; le fait que la désoxy-5'-xylofuranosyladénine soit substrat de l'enzyme indique que le groupe HO-C(3') en *cis* par rapport à la base peut jouer le rôle habituellement tenu par HO-C(5'). Il a été également suggéré [16] [17] que seuls seraient désaminables les nucléosides de conformation *anti* au niveau de la liaison glycosidique ou encore qu'une conformation *g,g* au niveau de la liaison C(4')-C(5') serait nécessaire [17]. En fait, les différents paramètres conformationnels d'une molécule de nucléoside ne sont pas indépendants mais largement corrélés (*cf.*, p. ex., [18]); seuls une connaissance encore plus précise de la conformation de ces molécules et l'établissement de relations structure-activité quantitatives sur un grand nombre d'exemples permettront de déterminer si les nucléosides portant un chaînon monocarboné en C(3') en *cis* de la base ne sont pas désaminés du fait d'une interaction stérique directe de ce chaînon avec l'enzyme ou du fait de l'induction par ce groupement d'un changement conformationnel à tel ou tel niveau du nucléoside [19].

Partie expérimentale

Généralités. V. [20]. Les spectres ¹H-RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre *Perkin-Elmer R 32*.

C-acétoxyméthyl-3-O-acétyl-3-O-benzoyl-5-O-isopropylidène-1,2-a-D-xylofuranose (**3**). A une solution de **1** [1] (610 mg, 1,88 mmol) dans de la pyridine anhydre (10 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (2,5 ml) puis maintient à l'ébullition sous reflux pendant 16 h. L'extraction du milieu réactionnel fournit 660 mg de cristaux jaunes soumis à une purification sur colonne sèche (SiO₂, Et₂O) qui conduit à 600 mg (78%) de **3**: Rf = 0,75 (Et₂O); F. 77,5-79,5°; [α]_D²⁵ = +5° (c = 1,0, CHCl₃). - IR. (KBr): 1750 et 1720 (CO), 1575 et 1585 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,32 et 1,54 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 2,06 et 2,08 (2s, 2 × 3 H, OAc); 4,10-5,20 (m, 5 H, 2 H-C(3'), H-C(4) et 2 H-C(5)); 5,06 (d, J_{1,2} = 3,8, 1 H, H-C(2)); 5,95 (d, 1 H, H-C(1)); 7,30-7,60 et 7,90-8,15 (2m, 3 H et 2 H, ar.). - SM.: 105 (100), 393 (36) (M⁺ - Me⁺), 291 (36), 258 (20), 211 (20), 274 (14), 230 (12), 206 (11), 169 (11), 207 (9) ... 408 (1) (M⁺).

C₂₀H₂₄O₉ (408,41) Calc. C 58,86 H 5,92% Tr. C 58,91 H 6,04%

*Di-O-acétyl-1,2-O-benzoyl-5-O-carbonyl-3,3¹-C-hydroxyméthyl-3-*α* et *β*-D-xylofuranoses* (**4**). A une solution de **2** [1] (766 mg, 2,19 mmol) dans de l'acide acétique glacial (25 ml), on ajoute à 0° de l'anhydride acétique (2 ml) et H₂SO₄ conc. (0,8 ml). Après 15 h à 20°, on verse le mélange réactionnel sur 150 g de glace pilée et extrait par CHCl₃ (3 × 50 ml). Les extraits organiques lavés (3 × 50 ml d'une solution aqueuse saturée glacée de NaHCO₃, 3 × 50 ml d'eau glacée) sont séchés (MgSO₄), le solvant évaporé et le résidu soumis à une CCM. prép. (AcOEt/hexane 1:1) qui fournit 560 mg (65%) d'un mélange 1:1 d'*α*-**4** et de *β*-**4**, sirop: Rf = 0,5 (Et₂O). - IR. (film): 1725, 1755 et 1815 cm⁻¹ (PhCO, MeCO, O-CO-O). - ¹H-RMN.: 2,08, 2,12 et 2,17 (3s, 6 H, 2 OAc (*α* et *β*)); 4,15-4,95 (m, 5 H, 2 H-C(3¹),

$\text{H}-\text{C}(4)$, $\text{H}-\text{C}(5)$ (α et β)); 5,34 (s , $J_{1,2}=0$, 0,5 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ (β)); 5,48 (d , $J_{1,2}=4,4$, 0,5 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ (α)); 6,18 (s , 0,5 H, $\text{H}-\text{C}(1)$ (β)); 6,50 (d , 0,5 H, $\text{H}-\text{C}(1)$ (α)); 7,30-7,70 et 7,90-8,10 ($2m$, 5 H, ar. (α et β)). - SM.: 105 (100), 272 (38), 77 (10), 230 (8), 335 (7) ($M^+ - \text{MeCOO}^-$), 288 (4), 243 (4), 211 (4), 207 (3) ... 394 (0,2) (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ (394,34) Calc. C 54,82 H 5,92% Tr. C 54,92 H 4,69%

Tri-O-acétyl-1,2,3-C-acétoxyméthyl-3-O-benzoyl-5-(α + β)-D-xylofuranoside (5). En traitant **3** (600 mg, 1,47 mmol) comme décrit ci-dessus avec **2**, on obtient 460 mg (59%) d' α -**5** et de β -**5** (1:1), sirop: $R_f=0,5$ (AcOEt/hexane 1:1). - IR. (film): 1720 et 1750 cm^{-1} (CO). - RMN.: 2,05 et 2,10 (2s, 12 H, OAc (α et β)); 4,20-5,05 (m , 5 H, 2 $\text{H}-\text{C}(3')$, $\text{H}-\text{C}(4)$ et 2 $\text{H}-\text{C}(5)$ (α et β)); 5,55 (d , $J_{1,2}=4,8$, 0,5 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ (α)); 5,88 (d , $J_{1,2}=1,7$, 0,5 H, $\text{HC}(2)$ (β)); 6,09 (d , 0,5 H, $\text{HC}(1)$ (β)); 6,46 (d , 0,5 H, $\text{HC}(1)$ (α)); 7,40-7,60 et 7,95-8,15 ($2m$, 5 H, ar.). - SM.: 105 (100), 168 (18), 393 (15) ($M^+ - \text{MeCOO}^-$), 317 (15), 154 (14), 229 (13), 209 (10), 215 (9), 210 (8), 290 (5).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ (452,42) Calc. C 55,75 H 5,34% Tr. C 56,00 H 5,57%

O-Acétyl-2'-O-benzoyl-5'-O-carbonyl-3',3'¹-C-hydroxyméthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-benzamido-6-purine (6). Le traitement de **4** (650 mg, 1,65 mmol) par de la chloromercuribenzoylaldénine en présence de TiCl_4 d'après [8] fournit, après 36 h de réaction, 650 mg d'un mélange (*ca.* 1:1, RMN.) d' α -**4** et de **6** (rdt. *ca.* 23%). L'échantillon analytique de **6** est obtenu par CCM. prép. (AcOEt): $R_f=0,6$ (AcOEt), F. 110,8-112,0°. - UV. (EtOH): 226 (22670, épaulement à 211 nm), 278 (15330, épaulement à 260 nm). - IR. (KBr): 1820, 1750 et 1720 (CO), 1610 et 1582 cm^{-1} (purine). - RMN.: 2,21 (s , 3 H, OAc); 4,44-4,94 (m , 5 H, 2 $\text{H}-\text{C}(3')$, $\text{H}-\text{C}(4)$ et 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 5,80 (d , $J_{1,2}=2,0$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 6,34 (d , 1 H, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,36-7,58 et 7,92-8,12 ($2m$, 10 H, ar.); 8,33 et 8,71 (2s, 2 \times 1 H, ($\text{H}-\text{C}(2)$ et $\text{H}-\text{C}(8)$)); 9,25 (s él., 1 H, NH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9$ (573,52) Calc. C 58,64 H 4,05 N 12,21% Tr. C 58,76 H 4,27 N 12,17%

O-Acétyl-2'-O-benzoyl-5'-C-hydroxyméthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-benzamido-6-purine (7). Lors de la recristallisation (AcOEt) de **6** (175 mg) on obtient 33 mg de **7**: $R_f=0,3$ (AcOEt); F. 221-222°; $[\alpha]_D^{25}=+12,7^\circ$ ($c=0,4$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$). - IR. (KBr): 3340 (OH), 1740, 1720 et 1705 (CO), 1612 et 1580 cm^{-1} (purine). - SM.: 105 (100), 122 (62), 77 (38), 133 (19), 239 (10) (B+H), 211 (5), 177 (2), 178 (2), 164 (2), 413 (0,3) ($M^+ - \text{COPh-CHO}$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8$ (547,53) Calc. C 59,24 H 4,61 N 12,80% Tr. C 59,39 H 4,70 N 12,67%

Di-O-acétyl-2',3'-C-acétoxyméthyl-3'-O-benzoyl-5'- β -D-xylofuranosyl-9-benzamido-6-purine (8). Le traitement de **5** (1,6 g, 3,9 mmol) par de la chloromercuribenzoylaldénine en présence de TiCl_4 d'après [8] fournit après 20 h de réaction et purification du produit obtenu par CCM. prép. 1,33 g (55%) de **8**: $R_f=0,5$ (AcOEt); solide amorphe; $[\alpha]_D^{25}=+16,5^\circ$ ($c=0,7$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 227 (21330, épaulement à 211 nm), 278 (17330, épaulement à 260 nm). - IR. (KBr): 1750 et 1720 (CO), 1610 et 1582 cm^{-1} (purine). - RMN.: 2,12 et 2,17 (2s, 6 et 3 H, OAc); 4,50-5,05 (m , 5 H, 2 $\text{H}-\text{C}(3')$, $\text{H}-\text{C}(4')$ et 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 6,12 (d , $J_{1,2}=5,1$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 6,33 (d , 1 H, $\text{H}-\text{C}(1')$); 7,40-7,64 et 7,90-8,18 ($2m$, 10 H, ar.); 8,28 et 8,76 (2s, 2 \times 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ et $\text{H}-\text{C}(8)$). - SM.: 105 (100), 239 (66), 77 (38), 211 (15), 111 (15), 110 (13), 210 (11), 272 (7), 240 (6), 149 (6) ... 631 (2) (M^+).

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_{10}$ (631,61) Calc. C 58,96 H 4,63 N 11,10% Tr. C 58,86 H 4,77 N 11,00%

C-Hydroxyméthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-adénine (9). A partir de **6**: à une solution de **6** (140 mg, 0,24 mmol) dans MeOH (15 ml), on ajoute NaOMe (14 mg, 0,26 mmol). Après 1 h d'ébullition à reflux, le mélange est neutralisé (AcOH 10%), concentré, repris par de l'eau (20 ml) et la solution aqueuse lavée à l'éther (2×10 ml), concentrée. Le résidu, recristallisé dans le méthanol, fournit 40 mg (56%) de **9**. A partir de **8**: la même technique appliquée à **8** (650 mg, 1,03 mmol) fournit 200 mg (65%) de **9**: $R_f=0,35$ (AcOEt/MeOH 5:1); F. 204,6-205,6°; $[\alpha]_D^{21}=-65,4^\circ$ ($c=0,5$, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$). - UV. (H_2O): 258 (14200). - IR. (KBr): 3320 (NH_2), 3120 (OH), 1662, 1605 et 1575 cm^{-1} (purine). - RMN. ($\text{Me}_2\text{SO}(\text{D}_6)$): 3,58-3,70 (m , 4 H, 2 $\text{H}-\text{C}(3')$ et 2 $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,02 (t , $J_{4',5'}=J_{4',5''}=4,5$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(4')$); 4,35 (m , 1 H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 4,60-4,95 (m , 2 H, 2 OH); 5,41 (s él., 1 H, OH); 5,88 (m , 2 H, $\text{H}-\text{C}(1')$ et OH); 7,28 (s , 2 H, NH_2); 8,16 et 8,32 (2s, 2 \times 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ et $\text{H}-\text{C}(8)$). - RMN. ($\text{Me}_2\text{SO}(\text{D}_6)+\text{D}_2\text{O}$): disparition des

signaux correspondant aux groupements OH; 4,40 (*d*, $J_{1',2'}=2,7$, 1 H, H-C(2')); 5,92 (*d*, 1 H, H-C(1')). - RMN. ($\text{Me}_2\text{SO}(\text{D}_6)+\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$): 3,63 (*d*, $J_{3',1a,3',1b}=11,8$, 1 H, H_a-C(3'¹)); 3,78 (*d*, 1 H, H_b-C(3'¹)); 3,82 (*d*, $J_{4',5'}=4,5$, 2 H, 2 H-C(5')); 4,18 (*t*, 1 H, H-C(4')); 4,40 (*d*, $J_{1',2'}=1,8$, 1 H, H-C(2')); 6,03 (*d*, 1 H, H-C(1')); 8,01 et 8,13 (2s, 2 \times 1 H, H-C(2) et H-C(8)). - SM.: 136 (100) (B+2 H), 135 (73) (B+H), 164 (47), 178 (21), 108 (17), 81 (17), 266 (7), 148 (6), 194 (5), 297 (3) (M^+).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$ (297,27) Calc. C 44,45 H 5,09 N 23,56% Tr. C 44,22 H 5,23 N 23,70%

Di-O-acétyl-1,2-di-O-benzoyl-3,5-C-méthyl-3-(α + β)-D-xylofuranose (14). A une solution de **12** [1] (1,68 g, 4 mmol) dans AcOH glacial (40 ml), on ajoute, à 0°, Ac_2O (2,8 ml) et acide sulfurique concentré (1,2 ml). Après 15 h à 20°, le mélange réactionnel est versé sur de la glace (200 g) et extrait par CHCl_3 (5 \times 50 ml). Les extraits chloroformiques réunis, lavés à 0° (3 \times 50 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , puis 3 \times 50 ml d'eau), séchés (MgSO_4), évaporés à sec, fourniscent 1,3 g (72%) d'un mélange (*ca.* 1:2) d' α -**14** et de β -**14**: $R_f=0,35$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ 1:1), sirop. - IR. (film): 1725 et 1755 cm^{-1} (CO). - RMN.: 1,78, 1,85, 2,09 et 1,19 (4s, 9 H, OAc et $\text{H}_3\text{C}(3^1)$ (α et β)); 4,50-4,98 (*m*, 3 H, H-C(4) et 2 H-C(5) (α et β)); 5,77 (*d*, $J_{1,2}=4,9$, *ca.* 0,3 H, H-C(2) (α)); 6,02 (*d*, $J_{1,2}=1,0$, *ca.* 0,7 H, H-C(2) (β)); 6,15 (*d*, *ca.* 0,7 H, H-C(1) (β)); 6,53 (*d*, *ca.* 0,3 H, H-C(1) (α)); 7,30-7,65 et 7,88-8,15 (2*m*, 10 H, ar.). - SM.: 105 (100), 232 (17), 274 (16), 77 (12), 170 (11), 397 (9) ($M^+ - \text{MeCOO}^-$), 191 (8), 321 (8), 43 (8), 207 (6) ... 457 (1) ($M^+ + \text{H}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (456,45) Calc. C 63,16 H 5,30% Tr. C 63,05 H 5,40%

Di-O-acétyl-1,2-O,O-carbonyl-3,5-C-méthyl-3-(α + β)-D-xylofuranose (13). Préparé comme **14** à partir de 600 mg (2,6 mmol) de **11** [1], 25 ml AcOH glacial, 2 ml Ac_2O et 0,8 ml d'acide sulfurique concentré. On obtient 300 mg (42%) d'un mélange (F. 145-150°) d' α -**13** et de β -**13** dont la recristallisation ($\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$) fournit β -**13** pur: R_f (α + β)=0,18 (Et_2O); F. (β) 152,7-153,4°; $[\alpha]_D^{25}$ (β)=-75,6° (*c*=1,2, CHCl_3). - IR. (KBr, α + β): 1770 et 1755 cm^{-1} (CO). - RMN. (β): 1,58 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(3^1)$); 2,10 et 2,19 (2s, 2 \times 3 H, OAc); 4,20-4,60 (*m*, 3 H, H-C(4) et 2 H-C(5)); 5,27 (s, $J_{1,2}=0$, 1 H, H-C(2)); 6,12 (s, 1 H, H-C(1)). - SM.: 43 (100), 111 (42), 82 (40), 215 (20) ($M^+ - \text{MeCOO}^-$), 153 (17), 144 (11), 71 (11), 170 (9), 100 (8), 55 (8).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_8$ (274,23) Calc. C 48,18 H 5,15% Tr. C 48,32 H 5,23%

O-Acétyl-3'-di-O-benzoyl-3',5'-C-méthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-benzamido-6-purine (16). Le traitement, d'après [8], de **14** (1,25 g, 2,74 mmol) par la chloromercuribenzoyleadenine (1,6 g, 3,43 mmol) en présence de TiCl_4 (0,38 ml, 3,43 mmol) dans (CH_2Cl_2) (30 ml) fournit 1,46 g (rdt. brut 84%) de **16** à peu près homogène par CCM. et RMN. Une CCM. prép. de 570 mg de **16** brut conduit à 400 mg de **16** pur (58% à partir de **14**): $R_f=0,6$ (AcOEt); solide amorphe, $[\alpha]_D^{25}=+70,9^\circ$ (*c*=1,05, CHCl_3). - UV. (EtOH): 231 (32600, épaulement à 215 nm), 278 (18900, épaulement à 260 nm). - IR.: 3440 (NH), 1760, 1730 et 1705 (CO), 1615 et 1590 cm^{-1} (purine). - RMN.: 1,94 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(3^1)$); 2,20 (s, 3 H, OAc); 4,50-5,00 (*m*, 3 H, H-C(4'), 2 H-C(5')); 6,14 (*d*, $J_{1,2}=3,6$, 1 H, H-C(2')); 6,48 (*d*, 1 H, H-C(1')); 7,30-7,60 et 7,88-8,10 (2*m*, 10 H, ar.); 8,15 et 8,42 (2s, 2 \times 1 H, H-C(2) et H-C(8)); 9,05 (s él., 1 H, NH).

$\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8$ (635,64) Calc. C 64,24 H 4,60 N 11,02% Tr. C 64,15 H 4,86 N 10,77%

C-méthyl-3'- β -D-xylofuranosyl-9-adénine (17). A une solution d'un échantillon impur de **16** (637 mg correspondant à 446 mg soit 0,7 mmol de **16**) dans MeOH anhydre (20 ml), on ajoute 6 ml d'une solution 0,2M de MeONa dans MeOH. Après 1 h d'ébullition à reflux, on neutralise (AcOH 10%), évapore à sec et reprend par de l'eau (25 ml). La solution aqueuse lavée à l'éther (3 \times 20 ml) est évaporée à sec et le résidu repris par MeOH (10 ml). La solution méthanolique, filtrée, abandonnée par évaporation du solvant des cristaux qui recristallisés ($\text{Me}_2\text{CO}-\text{MeOH}$) fourniscent 120 mg de **17** (60% compte tenu de la pureté de l'échantillon de **16**): $R_f=0,10$ (AcOEt/MeOH 8:1); F. 194,8-195,7°; $[\alpha]_D^{25}=-50^\circ$ (*c*=0,15, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$). - UV. (EtOH): 258 (14300). - IR. (KBr): 3330 (OH), 3460 (NH), 1675, 1605 et 1575 cm^{-1} (purine). - RMN. ($\text{Me}_2\text{SO}(\text{D}_6)$): 1,29 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(3^1)$); 3,50-4,00 (*m*, 6 H, H-C(4'), 2 H-C(5'). 3 OH échangeables); 4,15 (*d*, $J_{1',2'}=2,0$, 1 H, H-C(2')); 5,83 (*d*, 1 H, H-C(1')); 7,29

(s échangeable, 2 H, NH₂); 8,15 et 8,32 (2s, 2 x 1 H, H—C(2) et H—C(8)). – SM.: 136 (100) (B+2 H), 137 (77) (B+H), 178 (31), 164 (29), 108 (11) (B—CN), 194 (9), 281 (8) (M⁺), 148 (7), 88 (7), 81 (5).

C₁₁H₁₅N₅O₄ (281,27) Calc. C 46,97 H 5,38 N 24,90% Tr. C 47,12 H 5,50 N 24,81%

Picrate de 17 (18): F. 197–198° déc.

C₁₇H₁₈N₈O₁₁ (510,37) Calc. C 40,01 H 3,56 N 21,96% Tr. C 39,92 H 3,70 N 21,89%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM., au Dr. F. Barbalat-Rey pour les mesures de dichroïsme circulaire et au *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* pour un subside (no 2.781.77).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet & J. Tronchet*, Helv. 60, 1984 (1977).
- [2] *B. R. Baker, J. P. Joseph & R. E. Schaub*, Brevet US 2852505, 16 septembre 1948; *J. Prokop & D. H. Murray*, J. pharm. Sci. 54, 359 (1965).
- [3] *J. S. Ingwall*, J. Amer. chem. Soc. 94, 5487 (1972).
- [4] *R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly & E. Walton*, J. org. Chemistry 33, 1789 (1968); *D. W. Miles, M. J. Robins, R. K. Robins & H. Ehring*, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 62, 22 (1969).
- [5] *A. Rosenthal & L. B. Nguyen*, J. org. Chemistry 34, 1029 (1969).
- [6] *A. Rosenthal & M. Sprinzel*, Canad. J. Chemistry 47, 3941 (1969).
- [7] *A. Rosenthal & M. Sprinzel*, Canad. J. Chemistry 47, 4477 (1969).
- [8] *J. M. J. Tronchet & J. Tronchet*, Helv. 54, 1466 (1971).
- [9] *J. R. Jenkins & E. Walton*, Carbohydr. Res. 26, 71 (1973).
- [10] *J. M. J. Tronchet & J. Tronchet*, Carbohydr. Res. 34, 263 (1974).
- [11] *J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf*, J. medicin. Chemistry 17, 1055 (1974).
- [12] *A. Rosowsky, H. Lazarus & A. Yamashita*, J. medicin. Chemistry 19, 1265 (1976).
- [13] *J. M. J. Tronchet & J. Tronchet*, Carbohydr. Res. 59, 594 (1977).
- [14] *A. Bloch, M. J. Robins & J. R. McCarthy*, J. medicin. Chemistry 10, 908 (1967).
- [15] *R. H. Shah, H. J. Schaeffer & D. H. Murray*, J. pharm. Sci. 54, 15 (1965).
- [16] *J. Žemlička*, J. Amer. chem. Soc. 97, 5896 (1975).
- [17] *A. Hampton, P. J. Harper & T. Sasaki*, Biochemistry 11, 4736 (1972).
- [18] *H. Follmann & G. Gremels*, Eur. J. Biochemistry 47, 187 (1974).
- [19] *J. M. J. Tronchet & T. Nguyen-Xuan*, résumé des communications. 3e Table Ronde Internationale sur les Nucléosides, Nucléotides et leurs Applications biologiques, Montpellier octobre 1978.
- [20] *J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet*, Helv. 58, 1497 (1975).