

Geneviève Carret, Nicole Sarda, Mounir Abou-Assali (a),

Daniel Anker et Henri Pachéco

Service de chimie Biologique, Bât 406 I.N.S.A., 20 Avenue Albert Einstein,  
69621 Villeurbanne Cedex, France (I)  
(a) Université Libanaise, Faculté des Sciences II,  
Mansourieh B.P. 72, Liban  
Reçu le Aout 1982

L'obtention de l'analogue pyrannique **3** de la puromycine **1** via l'aminonucléoside **4** est réalisée à partir des anhydro-2,3-désoxy-4- $\alpha$  et  $\beta$ -D,L-*érythro*-pentopyranosides de méthyle (**12**). La première voie consiste à introduire la fonction amine et à réaliser les isomérisations nécessaires à l'obtention de la stéréochimie *érythro* de la partie osidique avant de réaliser la liaison *N*-glycosidique avec la purine; elle comporte **9** étapes pour arriver à l'aminonucléoside **4** (34% à partir de **12** $\beta$ ). Par la deuxième voie, on réalise les modifications chimiques et structurales de la partie osidique après la création de la liaison *N*-glycosidique; cette deuxième voie comporte **9** étapes (37% à partir du mélange **12** $\alpha$  et **12** $\beta$ ).

L'introduction de la L-O-méthyltyrosine convenablement protégée est réalisée par le "BOP" et les deux diastéréoisomères obtenus conduisent après déblocage, aux deux diastéréoisomères cherchés **3A** et **3B** qui sont séparés sur colonne de gel de silice.

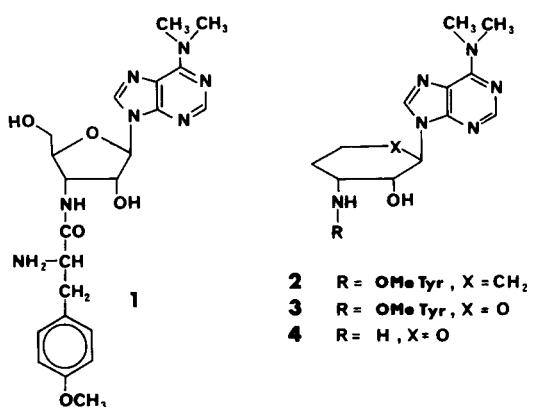
J. Heterocyclic Chem., **20**, 697 (1983).

## Introduction.

Depuis l'isolement d'un antibiotique nucléosidique, la puromycine **1**, par Porter et coll (2) d'une culture de streptomyces alboniger et sa synthèse par Baker et coll (3), de nombreux analogues ont été préparés en vue de clarifier les relations structure-activité. Ainsi Vince et coll (4 à 7), Suami et coll (8) ont montré que la suppression de l'hydroxyméthyle en 5', le remplacement du cycle furannique par des cycles variés: cyclopentane, trihydroxy-2,4,5-cyclopentane modifient peu l'activité biologique. Par contre, ils soulignent que l'activité biologique de l'analogue cyclohexanique **2** (9) persiste mais est plus faible qu'en série cyclopentanique.

Ayant déjà décrit la synthèse d'amino-3-désoxy-3,4- $\alpha$  et  $\beta$ -D,L-*érythro*-pentopyranosides de méthyle (10, 11, 12, 13), nous avions la possibilité d'accéder, à partir de ces aminosucre, à l'analogue pyrannique **3** de la puromycine par l'intermédiaire de l'aminonucléoside **4** (fig. 1). Cette voie d'accès nécessite un certain nombre d'étapes de blocage et déblocage de diverses fonctions; on pouvait en-

Figure 1

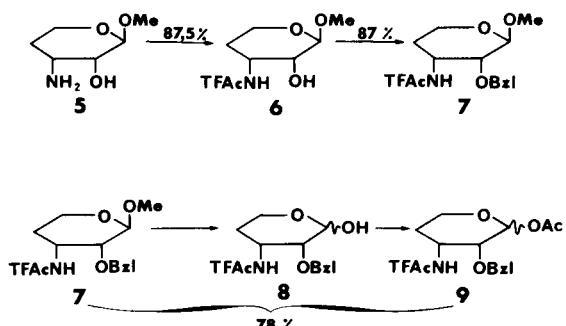


visager une synthèse dans laquelle l'amination de la partie osidique serait réalisée après que la liaison glycosidique du nucléoside soit formée, par cette voie la stéréochimie *érythro* de la partie osidique serait alors obtenue par une inversion de la configuration au niveau de la position 3' du sucre. Nous décrivons ici ces deux voies de synthèse de l'aminonucléoside **4** ainsi que l'accès aux deux diastéréoisomères analogues de la puromycine **3**.

Synthèse de l'aminonucléoside à partir des aminosucre (figures 2 et 3).

Le point de départ de la synthèse est l'aminopyranoside **5** synthétisé selon Picq et coll (13). Nous avons montré que les étapes qui suivent peuvent être réalisées également à partir de l'isomère  $\alpha$  de **5** mais la synthèse du dérivé  $\beta$ -**5** étant plus commode nous ne décrivons que les composés qui en dérivent (14).

Figure 2



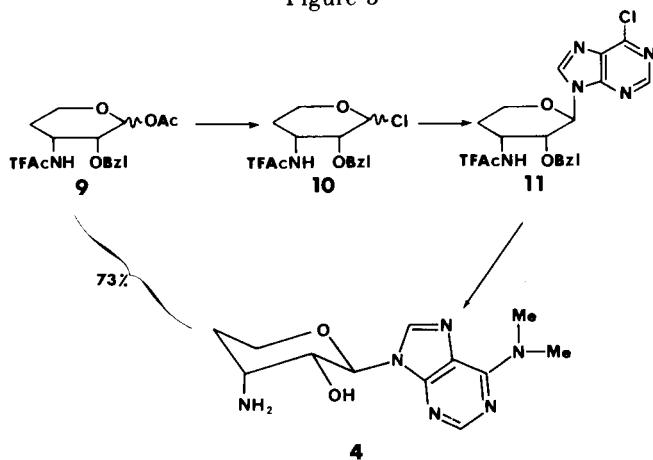
La fonction amine de l'aminopyranoside **5** est protégée par un groupement trifluoroacétyle selon la technique de Hanessian et coll (15), on obtient le composé **6** avec un rendement de 88%. Le composé **6** est ensuite benzoylé pour conduire à son dérivé **7** (87%) et l'acétal est hydrolysé.

L'acétylation de l'hydroxyle anomérique conduit avec un rendement de 78% à un mélange des dérivés **9 $\alpha$**  et **9 $\beta$**  dans le rapport 3/7 qui ne sont pas séparés pour l'étape qui suit; un essai d'hydrolyse directe de l'acétal **6** suivie d'une acétylation des hydroxyles en position 1 et 2 donne un rendement inférieur et le dérivé di-*O*-acétylé est plus difficile à purifier que le composé **9**, ce qui justifie le passage par le benzoate **7**.

Le produit **9** est ensuite *N*-glycosylé selon la technique de Yamaoka et coll (16) et conduit au nucléoside **11** (80%) par l'intermédiaire du dérivé chloré **10** qui n'est pas purifié; le nucléoside **11** est traité par une solution méthanolique de diméthylamine à froid: ce traitement provoque le déblocage de l'hydroxyle en 2', de l'amine en 3' et la substitution du chlore en position 6 de la purine pour conduire au nucléoside cherché **4** avec un rendement de 92%. La *N*-glycosylation du sucre halogéné **10** est stéréosélective et nous n'avons isolé que le nucléoside trans 1'-2' (nucléoside  $\beta$ ) en accord avec la littérature (6).

La conformation de la partie osidique est telle que la purine (substituant le plus encombrant) est équatoriale, ce qui est mis en évidence par la constante de couplage  $J_{H1'-2'} = 9$  Hz, caractéristique d'une telle conformation.

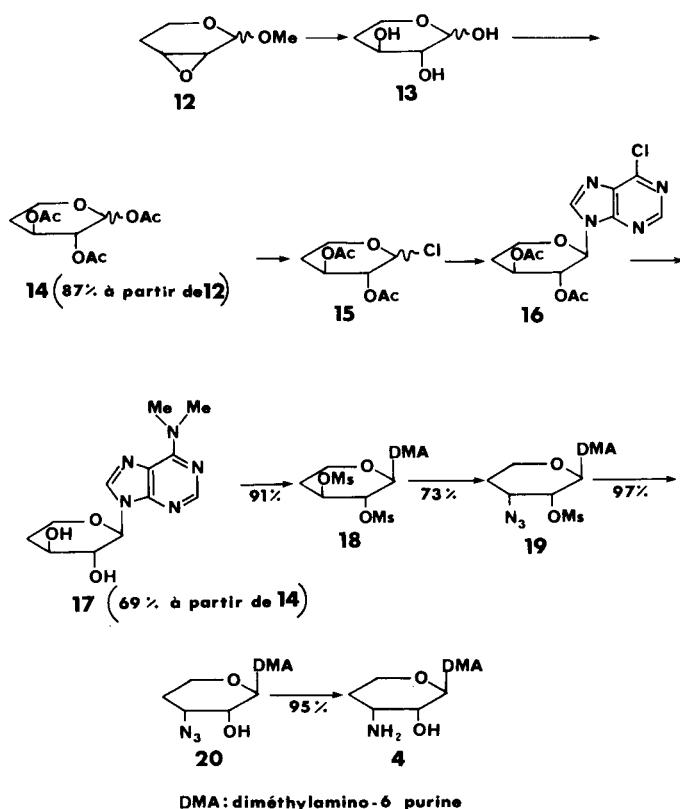
Figure 3



Synthèse de l'aminonucléoside **4** par amination du nucléoside **17** (fig. 4).

Le mélange des époxides isomères (**12 $\alpha$**  et **12 $\beta$** ) est soumis à une hydrolyse acide (17) et le dérivé **13** obtenu brut sous forme d'un sirop épais est acétylé par l'anhydride acétique en présence de pyridine. Le produit obtenu après distillation (87%) est constitué d'un mélange d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$  dans le rapport 3/2. Ce mélange est halogéné en position 1 (16) pour conduire à **15** qui est condensé avec la chloro-6 purine dans les mêmes conditions que précédemment (voir **10**) et le produit brut obtenu est traité à froid par la diméthylamine dans le méthanol; le nucléoside **17** est obtenu avec un rendement de 69% à partir du triacétate **14**.

Figure 4



DMA: diméthylamino-6 purine

Ce nucléoside est alors mésylé par le chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine et conduit à **18** avec 91% de rendement; le spectre rmn de ce dérivé indique qu'il s'agit du nucléoside  $\beta$  attendu dont la conformation au niveau de la partie osidique est la même que celle de l'aminonucléoside **4** (purine équatoriale:  $J_{H1'-2'} = 7,8$  Hz).

A ce stade la stéréochimie érythro est obtenue par l'introduction régiospécifique d'un groupement azido qui s'accompagne d'une inversion de configuration au niveau du C-3' de la partie osidique (passage de **18** à **19**). On sait qu'une substitution nucléophile d'un sulfonate en position 2 d'un pyranoside est, en général, très difficile sinon impossible, il était donc logique d'attendre une réaction régiospécifique en position 3' sur le dimésylate **18**. Pour être dans les meilleures conditions, il fallait en outre que le groupement partant (l'ion mésylate du C-3' dans **18**) soit d'une part préférentiellement équatorial afin d'éviter une élimination concurrente, d'autre part que le nucléophile ne soit pas gêné lors de l'attaque axiale; on sait en effet que les interactions 1-3 diaxiales gênent une telle attaque voire même la rendent impossible (18, 19, 20).

Dans le dimésylate **18** la conformation de la partie osidique est telle que les conditions les plus favorables sont réunies (mésyle en C-3' équatorial et purine équatoriale). En effet, le traitement du dimésylate **18** par l'azidure de sodium dans le diméthylformamide conduit au nucléoside **19** avec 73% de rendement. Le déblocage en 2' du mésyl-

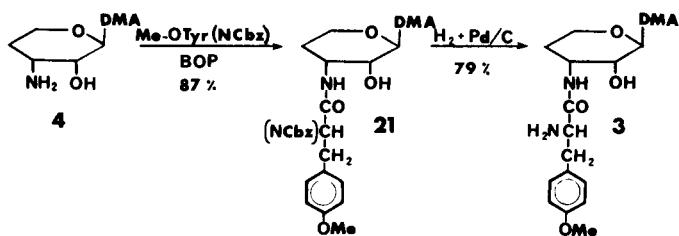
ate est réalisé par la potasse méthanolique (97%); dans cette réaction, les conditions sont encore favorables: une SN<sub>2</sub> est très difficile et l'orientation équatoriale du mésyle défavorise une éventuelle élimination parasite.

Le nucléoside **20** est ensuite soumis à l'hydrogénéation en présence de palladium sur charbon pour conduire à l'aminonucléoside **4** avec un rendement de 95%. Les produits obtenus par les deux voies de synthèse sont identiques en tout point.

L'aminonucléoside **4** est ensuite condensé à la *N*-benzyl-oxycarbonyl-*O*-méthyl-L-tyrosine. Un essai de condensation en présence de dicyclohexylcarbodiimide a conduit au composé cherché mais la purification difficile réduit le rendement à 22%. Un bien meilleur résultat a été obtenu (87%) en utilisant l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris (diméthylamino) phosphonium (BOP) selon Dormoy et coll (22).

Le mélange des deux diastéréoisomères (mis en évidence par le faible dédoublement des signaux rmn des protons C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> en particulier (23) ainsi que par ccm) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (87%). Le déblocage par hydrogénolyse de la fonction amine de l'amino-acide conduit au mélange des diastéréoisomères analogues de la puromycine **3A** et **3B** avec un rendement de 79%. Les deux diastéréoisomères sont séparés sur colonne de silice et obtenus avec un rendement final de 35% et 40%.

Figure 5



### Conclusion.

Nous avons ainsi obtenu par deux voies les deux diastéréoisomères du composé **3**. La première voie comporte 11 étapes et donne un rendement global de 10% et 12% en **3A** et **3B**; la seconde voie présente également 11 étapes avec un rendement global de 11% et 13% respectivement pour **3A** et **3B**.

Les deux voies de synthèse sont à peu près équivalentes quant aux rendements mais la deuxième voie présente cependant l'avantage de ne pas nécessiter la séparation des isomères **12α** et **12β**. En effet la première voie est réalisée à partir de **12β** et nécessite donc une séparation préalable des isomères **12α** et **12β**.

Les composés **3A** et **3B** devraient nous permettre, après détermination de la configuration absolue de juger du rôle de l'oxygène hétérocyclique dans l'activité biologique par

comparaison avec les résultats obtenus par Vince et coll (9) sur l'analogue cyclohexanique.

Un test préliminaire de l'activité antibiotique effectué sur E-Coli MRE 600 G(−) indique que **3A** est 10 fois moins actif que la puromycine **1** tandis que **3B** n'est que 5 fois moins actif; sur le staphylocoque blanc 209 P G(+), la même variation de l'activité est observée: **3A** 20 à 30 fois moins actif et **3B** 10 à 20 fois moins actif que la puromycine **1**.

Les auteurs remercient le docteur M. L. Capmau du laboratoire du C. E. R. C. O. A. du C. N. R. S. (Thiais) pour les tests antibiotiques.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de micro-analyse du CNRS de Solaise. Les points de fusion ont été pris sur un banc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres rmn ont été enregistrés avec un spectrographe Varian A 60, Brucker W. P. 80 du service de l'Université Claude Bernard Lyon I, ainsi qu'avec un Cameca 350 du service du CNRS de Solaise. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence interne) et les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Sauf indication contraire, les spectres rmn ont été enregistrés à partir de solutions dans le deutériochloroforme. Les spectres ir ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Beckman Acculab 4, en pastilles de bromure de potassium, sauf indication contraire.

figures 2 et 3

Trifluoroacétamido-3-didésoxy-3,4-β-D,L-érythro-pentopyranoside de méthyle (**6**).

Une suspension de 9,4 g du composé **5** (63,9 mmoles) dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther sec est agitée et refroidie vers −30°, 57 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluoroacétique (0,407 mole) sont ajoutés goutte à goutte (la température restant inférieure à −10°); la suspension se dissout lentement. La solution obtenue est abandonnée 2 à 3 heures à température ambiante, puis on évapore à sec; le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup> de méthanol sec et est agité 1 heure. La solution est évaporée à sec sous vide et le solide blanc obtenu est repris par l'hexane sec, gratté filtré, séché. Ce produit est pur en ccm (hexane/acétate d'éthyle, 1/1, V/V); (97%). Le produit β est recristallisé dans le cyclohexane (88%), F = 104–105°; rmn 60 MHz β, δ ppm 1,8, H<sub>4a</sub>–H<sub>4e</sub> (multiplet), 2,57, OH (singulet), 4,0–3,6, H<sub>2</sub>–H<sub>5a</sub>–H<sub>5e</sub> (multiplet), 4,27, H<sub>3</sub> (multiplet); 4,67, H<sub>1</sub> (doublet J<sub>1c</sub>–E<sub>2</sub> = 1,83), 6,80 NH (multiplet); ir: ν cm<sup>−1</sup> 3410 (OH), 3300–3070 (NH), 1710 (C=O amide).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: C, 39,50; H, 4,93; N, 5,76; F, 23,45. Trouvé: C, 39,72; H, 5,03; N, 5,50; F, 23,30.

O-Benzoyl-2-trifluoroacétamido-3-didésoxy-3,4-β-D,L-érythro-pentopyranoside de méthyle (**7**).

Le produit **6** (11,76 g, 48,6 mmoles) est dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de pyridine entre 5 et 25°, 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle sont ajoutés goutte à goutte (86 mmoles). La réaction laissée 3 heures à température ambiante est suivie par ccm (acétate d'éthyle/hexane, 1/1, V/V). Lorsqu'elle est terminée, 10 cm<sup>3</sup> de méthanol sont ajoutés à température inférieure à 30° et la solution est agitée 1/2 heure environ à température ambiante. La solution est ensuite évaporée à sec sous vide jusqu'à obtention d'une pâte claire. Cette pâte est reprise par 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée chlorhydratée et le produit est extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec une solution diluée de bicarbonate de sodium et avec de l'eau, puis est séchée sur sulfate de sodium et enfin évaporée à sec sous vide. L'huile obtenue se prend en masse, elle est reprise par 20 cm<sup>3</sup> de pentane froid, grattée, broyée, filtrée, séchée. Le solide obtenu est pur en ccm (15,6 g, 93%), il peut être recristallisé dans l'hexane (87%), F = 112°; rmn: 60 MHz, δ ppm 1,90, H<sub>4a</sub>–H<sub>4e</sub> (multiplet), 3,43, OCH<sub>3</sub>

(singulet), 3,83, H<sub>5a</sub>-H<sub>5e</sub> (multiplet), 4,5, H<sub>3</sub> (multiplet), 4,8, H<sub>1</sub> (doublet J<sub>1e-2e</sub> = 1,7 Hz), 5,07, H<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>2e-3a</sub> = 2,8 Hz), 6,63, NH (multiplet), 8,1 et 7,53, H aromatiques (multiplet); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3440 (OH), 3330-3060 (NH), 1730 (C=O ester), 1710 (C=O amide).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: C, 51,88; H, 4,64; N, 4,03. Trouvé: C, 51,70; H, 4,62; N, 4,05.

O-Acétyl-1-O-benzoyl-2-trifluoroacétamido-3-didésoxy-3,4- $\alpha$  et  $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranose (**9**).

Une suspension de 21,8 g de produit **7** (63,1 mmoles) dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial (1,75 moles) et 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré est mise au bain-marie à 50°. Après quelques minutes, tout est dissous, l'évolution de la réaction est suivie en ccm (acétate d'éthyle/hexane, 1/2, V/V), elle est complète après 30 minutes. La solution est versée sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau et 30 cm<sup>3</sup> d'éther et on neutralise par 30 g de bicarbonate de sodium l'acide chlorhydrique du milieu réactionnel. On évapore à sec sous vide. Le résidu brut obtenu après séchage sous vide est additionnée de 100 cm<sup>3</sup> de pyridine sèche et 100 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique (1,06 mole). La suspension est agitée au bain-marie à 60° pendant 5 heures (ccm: acétate d'éthyle/hexane, 1/2, V/V). On évapore à sec sous vide et la pâte est reprise par une solution diluée d'acide chlorhydrique. Le produit est extrait au chloroforme et la solution chloroformique est lavée par une solution diluée de bicarbonate de sodium puis par de l'eau et enfin est séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation à sec sous vide donne un résidu qui est purifié sur colonne de silice Merck (éluant: acétate d'éthyle/hexane, 1/1, V/V) pour obtenir une huile jaune pâle (21,7 g, 92%). Cette huile est repris par de l'hexane, grattée, agitée. La poudre jaune pâle obtenue est filtrée, lavée, séchée, (18,4 g, 78%), elle est pure en ccm. Ce mélange est constitué des deux isomères  $\alpha$  et  $\beta$  et est utilisé ainsi pour la réaction suivante; rmn: 60 MHz,  $\delta$  ppm 5,1 H<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>1-2</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2-3</sub> = 3 Hz), isomère majoritaire, 5,3, H<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>1-2</sub> = 3 Hz, J<sub>2-3</sub> = 4,5 Hz) isomère minoritaire, 6,15, H<sub>1</sub> (doublet) isomère majoritaire, 6,25 H<sub>1</sub> (doublet) isomère minoritaire. Le rapport des deux isomères est de 7/3; ir (chloroforme):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3430 (OH), 3020 (NH), 1760-1740 et 1710 (C=O ester et amide).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: C, 51,20; H, 4,26; N, 3,73. Trouvé: C, 51,29; H, 4,29; N, 3,84.

Diméthylamino-6-(amino-3'-didésoxy-3',4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine (**4**).

Le produit **9** pur et sec (10 g, 26,7 mmoles) est mis en suspension dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther sec et 5 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle RP sont ajoutés (70,3 mmoles) dans des conditions anhydres rigoureuses. On fait alors barboter de l'acide chlorhydrique gazeux, sec, jusqu'à complète dissolution et complète saturation, entre -10° et 0° environ. On laisse revenir doucement à température ambiante et évapore à sec les composés volatils jusqu'à l'obtention d'un solide jaune pâle (**15**) qui doit être bien protégé de l'humidité. On ajoute alors rapidement 300 cm<sup>3</sup> de nitrométhane RP (séché par distillation sur anhydride phosphorique) et 8,3 g de chloro-6-purine (53,7 mmoles), 8,3 g de cyanure mercurique (séché 5 heures à 130° sous vide) (32,8 mmoles) et 8,3 g de tamis moléculaire 3 Å. On maintient à reflux, sous hotte, 3 heures environ. On filtre à chaude et lave les sels au nitrométhane chaud. Le solvant est évaporé à sec sous vide: obtention d'une huile jaune qui se solidifie sans cristalliser. Celle-ci est reprise par du chloroforme puis la solution est lavée avec une solution d'iode de potassium à 30% dans de la saumure demi-saturée puis avec de la saumure. La phase organique est évaporée après séchage sur sulfate de sodium pour donner le nucléoside **11** (12,1 g, 97%). Ce produit brut est repris par du toluène, gratté, filtré, séché, (10 g, 80%) pur en ccm (acétate d'éthyle/hexane, 1/1, V/V). La recristallisation est possible dans le toluène, F = 109-110°; rmn: 60 MHz,  $\delta$  ppm 2,15, H<sub>4'e</sub>-H<sub>4'a</sub> (multiplet), 4,1, H<sub>5'e</sub>-H<sub>5'a</sub> (multiplet), 5,0 H<sub>3'</sub> (multiplet), 5,97, H<sub>2'</sub> (quadruplet J<sub>2'a-3'e</sub> = 4,6 Hz), 6,60 H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'a-2'a</sub> = 8,6 Hz), 7,53, H aromatiques (multiplet), 8,87 et 9,03, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets), 9,87, NH (doublet J<sub>NH-H3'</sub> = 7,6 Hz); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3440-3420 (OH), 3100-3000 (NH), 1740 (C=O ester), 1710 (C=O amide) et 1600 (C=C adénine).

Ce produit **11** (6,62 g) est dissous dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol et on ajoute à froid 100 cm<sup>3</sup> de diméthylamine, la solution est abandonnée 3 jours à température ambiante. L'évolution de la manipulation peut être suivie en ccm (acétate d'éthyle/hexane 1/1, V/V). L'évaporation à sec sous vide permet d'obtenir une huile jaune orangé qui se vitrifie et cristallise en partie. Cette huile est reprise par de l'éthanol, grattée, filtrée, séchée (100%), puis le solide est recristallisé dans l'éthanol (2,63 g, 67%). Tous les résidus sont repris et purifiés sur colonne de silice en éluant par le mélange: chloroform/méthanol, 2/1, V/V. On obtient alors 3,59 g de produit pur (92%), ccm: méthanol/ammoniaque, 20/1, V/V; F = 228-230°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 60 MHz; ppm:  $\delta$  2,1, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 3,47, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N (singulet), 3-4,2, H<sub>3'e</sub>-H<sub>5'e</sub>-H<sub>5'a</sub> (multiplet), 4,5, H<sub>2'</sub> (quadruplet J<sub>2'a-3'e</sub> = 4,2 Hz), 5,97, H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'a-2'a</sub> = 9,0 Hz), 6,23, OH (multiplet), 8,2 et 8,9, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets), 8,4 NH<sub>2</sub> (multiplet); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3500-3420 (OH), 3030-3000 (NH), 1610 (C=C adénine).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 51,79; H, 6,47; N, 30,21. Trouvé: C, 51,74; H, 6,88; N, 29,78.

*Anal.* Calculé pour C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 0,33H<sub>2</sub>O: Dibenoate: C, 63,41; H, 5,42; N, 17,07. Trouvé: C, 63,28; H, 5,37; N, 17,09.

#### figure 4

Didésoxy-4- $\alpha$  et  $\beta$ -D,L-thréo-pentopyranose (**13**).

Selon (17) employé sans purification.

Tri-O-acétyl-1,2,3-didésoxy-4- $\alpha$  et  $\beta$ -D,L-thréo-pentopyranose (**14**).

On laisse réagir 12 heures à température ambiante 2,3 g de **13** (18 mmoles) avec 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après évaporation sous vide de la solution, on reprend par de l'éther et lave la phase éthérrée par une solution de bicarbonate de sodium, on distille l'huile obtenue après évaporation, pour récupérer 2,3 g (95%) de **14** Eb<sub>0,4</sub> = 128-130° (isomère  $\beta$  38%, isomère  $\alpha$  62%); rmn: 80 MHz,  $\delta$  ppm 5,67, H<sub>1</sub> isomère  $\alpha$  (doublet J<sub>1-2</sub> = 6,7 Hz), 6,25, H<sub>1</sub> isomère  $\beta$  (doublet J<sub>1-2</sub> = 3 Hz); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1735 (C=O acétate).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>: C, 50,76; H, 6,15. Trouvé: C, 50,58; H, 6,47.

Diméthylamino-6-(désoxy-4'- $\alpha$ -D,L-thréo-pentopyranosyl)-9-purine (**17**).

Dans une solution de 5,6 g de **14** (21,5 mmoles) et 5,6 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle dissous dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther sec, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux, sec, en refroidissant dans un bain de glace-sel. On laisse saturer à 4° et maintient 24 heures à 4°. Après évaporation à sec sous vide, on obtient une huile incolore **15** sur laquelle on verse 150 cm<sup>3</sup> de nitrométhane (distillé sur anhydride phosphorique) 8 g de tamis moléculaire 3 Å, 10 g de cyanure mercurique sec et 10 g de chloro-6-purine. Après le même traitement que pour **11**, on obtient 7,8 g (100%) de **16** employé brut. Le traitement à température ambiant de **16** dans une solution méthanol-diméthylamine en excès, donne après 48 heures et après concentration du méthanol, un solide blanc, 4,12 g (69%), F = 240° (méthanol); rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 80 MHz,  $\delta$  ppm 1,87, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 3,48 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N (singulet), 3,15-4,16 H<sub>2'a</sub>-H<sub>3'a</sub>-H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet), 5,36, H<sub>1'a</sub> (doublet J<sub>1'a-2'a</sub> = 8,5 Hz), 8,22 et 8,32, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3450-3300 (OH), 1610-1590 (C=C adénine).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 51,61; H, 6,09; N, 25,09. Trouvé: C, 51,23; H, 6,09; N, 25,11.

Diméthylamino-6-(di-O-méthylsulfonyl-2',3'-désoxy-4'- $\alpha$ -D,L-thréo-pentopyranosyl)-9-purine (**18**).

On dissout 5 g de **17** (21,5 mmoles) dans 70 cm<sup>3</sup> de pyridine préalablement séchée sur hydroxyde de potassium; on ajoute alors goutte à goutte à -30°, 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthanesulfonyle. Après addition, le ballon est bouché et maintenu à 0°. Au bout de 5 heures (en suivant par ccm: éthanol/acétate d'éthyle, 3/10, V/V), la réaction est complète. La pyridine est évaporée sous vide. Le résidu est repris par une solution de bicarbonate de sodium et agité. On filtre le solide blanc apparu, lave à l'eau et séche au dessicateur sous vide. On obtient 7,1 g (91%) de **18** F = 244° (méthanol); rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 80 MHz,  $\delta$  ppm, 2,85 et 3,30 CH<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>

(singulets), 3,55 ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> N (singulets), 5,2-5,55, H<sub>2'a</sub>-H<sub>3'a</sub> (multiplet), 6,02 H<sub>1'a</sub> (doublet J<sub>1'a</sub>-<sub>2'a</sub> = 7,8 Hz), 8,32 et 8,55, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1170-1180 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 38,62; H, 4,83; N, 16,09. Trouvé: C, 38,41; H, 4,79; N, 16,12.

Diméthylamino-6-(azido-3'-O-méthylsulfonyl-2'-désoxy-4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine (**19**).

On ajoute 3 g (6,8 mmoles) de **18** à 3 g d'azidure de sodium dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. La réaction est laissée, sous agitation, 24 heures à 100° en la suivant par ccm (acétate d'éthyle/éthanol, 12/1, V/V). Après évaporation du diméthylformamide sous 0,1 mm Hg à 100°, on reprend le résidu par du chloroforme et on le purifie sur colonne de silice Merck (éluant: chloroforme/méthanol, 9/1, V/V). On obtient 1,32 g (73%) de **19**, F = 156° (chloroforme-cyclohexane); rmn: 80 MHz,  $\delta$  ppm 2,2-2,4 H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 2,62, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (singulet), 3,51 ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>N (singulet), 3,99-4,20, H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet), 4,61 H<sub>3'e</sub> (quadruplet J<sub>3'e</sub>-<sub>2'a</sub> = J<sub>3'e</sub>-<sub>4'a</sub> = J<sub>3'e</sub>-<sub>4'e</sub> = 3,4 Hz), 3,60, H<sub>2'a</sub> (quadruplet J<sub>1'a</sub>-<sub>2'a</sub> = 9 Hz), 5,95, H<sub>1'a</sub> (doublet), 7,82 et 8,32, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2550-2700 (N<sub>3</sub>), 1180 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S: C, 40,84; H, 4,71; N, 29,32. Trouvé: C, 40,85; H, 4,83; N, 29,19.

Diméthylamino-6-(azido-3'-didésoxy-3',4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine (**20**).

Le produit **19** (2 g, 5,2 mmoles) est mis en suspension dans 90 cm<sup>3</sup> de méthanol dans lequel on a dissous 0,8 g d'hydroxyde de sodium; cette suspension est maintenue à 50-60° pendant 5 heures. On ajoute alors la quantité théorique d'acide chlorhydrique concentré (1,7 cm<sup>3</sup>) et de la silice pour colonne. Evaporation à sec sous vide. Cette silice imprégnée de produit est versée sur une colonne de silice Merck, le mélange acétate d'éthyle/éthanol, 30/5, V/V permet l'élution: obtention de 1,55 g de produit **20** (97%), le produit peut être recristallisé dans l'éthanol, F = 228°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 80 MHz,  $\delta$  ppm 1,75-2,10, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 3,45 ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>N (singulet), 3,6-3,85, H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet), 4,20-4,40, H<sub>3'e</sub> (multiplet), 4,51, H<sub>2'a</sub> (quadruplet, J<sub>1'a</sub>-<sub>2'a</sub> = 9 Hz), 8,15 et 8,25, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3400-3300 (OH), 2700-2500 (N<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: C, 47,37; H, 5,26; N, 36,84. Trouvé: C, 47,32; H, 5,23; N, 36,76.

Diméthylamino-6-(amino-3'-didésoxy-3',4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine (**4**).

Le produit précédent **20** (1,75 g, 5,75 mmoles) est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> de méthanol dans lequel on a mis en suspension 1,4 g de palladium sur charbon à 10%. Cette suspension est hydrogénée sous pression atmosphérique et température ambiante pendant 20 heures environ. La manipulation est suivie en ccm (chloroforme/méthanol, 2/1, V/V); puis la suspension est filtrée, la solution est évaporée à sec sous vide pour obtenir 1,52 g de produit **4** (95%) (mêmes caractéristiques que précédemment).

Diméthylamino-6-(N-benzoyloxycarbonyl-p-méthoxyphényl-L-alanylaminoo-3'-didésoxy-3',4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine **21**, (figure 5).

Dans un ballon protégé de la lumière, on dissout 1,8 g de **4** (6,47 mmoles), 2,5 g de *N*-benzoyloxycarbonyl-p-méthoxyphényl-L-alanine (7,65 mmoles), 3,4 g de "BOP" (7,7 mmoles) et 1,2 ccm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine (6,49 mmoles) dans 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On ajoute 5 g de tamis moléculaires 3 Å. Le ballon est abandonné 20 heures environ à température ambiante. La réaction est suivie par ccm (chloroforme/méthanol, 15/1, V/V). Le solvant est évaporé à sec, le résidu est repris par un peu d'eau, cette phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec sous vide. On obtient alors 4,5 g de produit brut qui est purifié sur colonne de silice en éluant à l'aide du mélange chloroforme/méthanol, 15/1, V/V, sans séparation des deux diastéréoisomères qui sont pourtant visibles séparément en ccm (la séparation est beaucoup plus aisée au stade suivant (produits **3**)). On obtient 3,3 g de **21** (87%). Un échantillon du mélange a été purifié avec séparation des deux diastéréoisomères

pour pouvoir observer leur spectre rmn; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 350 MHz, isomère A (le premier élue),  $\delta$  ppm 1,99, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 2,76, Hb CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>bx</sub> = 10,3 Hz), 3,01, Ha CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>ax</sub> = 3,9 Hz, Jab = 14 Hz), 3,72, OCH<sub>3</sub> (singulet), 3,81, N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> (singulet), 3,86, H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet en partie masqué par le singulet de N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 4,40-4,45, H<sub>2'a</sub>-H<sub>3'e</sub> (CH-C=O (multiplet), 5,0 et 4,96, Ha-Hb de OCH<sub>2</sub> (2 doublets J<sub>gem</sub> = 12,7 Hz), 5,86, H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'a</sub>-<sub>2'a</sub> = 9 Hz), 7,34-6,83, H aromatiques (multiplet), 7,43, NH (doublet JNH-CH = 8 Hz), 8,17, NH (doublet JNH-CH = 6 Hz), 8,32 et 8,23, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 350 MHz, isomère B (le deuxième élue),  $\delta$  ppm 1,77, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 2,77, Hb CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>bx</sub> = 9,46 Hz), 2,92, Ha CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>ax</sub> = 5,59 Hz, Jab = 9,46 Hz), 3,67-3,5, H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet masqué par le N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 3,62, N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> (singulet), 3,72, OCH<sub>3</sub> (singulet), 4,42-4,35, H<sub>2'a</sub>-H<sub>3'e</sub> (multiplet), 4,53 NH-CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet), 4,99 et 4,96, Ha et Hb de OCH<sub>2</sub> (2 doublets Jab = 12,7 Hz), 5,87, H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'a</sub>-<sub>2'a</sub> = 9 Hz), 7,36-6,84, H aromatiques (multiplet), 7,43, NH (doublet en partie masqué par les H aromatiques), 8,31 et 8,25, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets), 8,31, NH (doublet en partie masqué par un des protons de la base); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3500-3200 (OH), 3000-2900 (NH), 1720 (C=O ester), 1670 (C=O amide), 1600 (C=C adénine).

Diméthylamino-6-(p-méthoxyphényl-N-alanylaminoo-3'-didésoxy-3',4'- $\beta$ -D,L-érythro-pentopyranosyl)-9-purine (**3**).

Le produit **21** est dissous (1 g, 1,7 mmoles) dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, on ajoute 0,8 g de palladium sur charbon à 10% et on hydrogène à température ambiante et pression atmosphérique pendant 2 heures; On filtre, lave le palladium à l'alcool éthylique et évapore à sec. Le résidu est repris par le minimum de méthanol. La solution méthanolique est élueée sur une colonne d'amberlite IRA 400 (77 cm<sup>3</sup>) par du méthanol. Les éluats sont évaporés à sec sous vide pour laisser 774 mg de produit brut qui se prende en masse et qui est purifié sur colonne de silice (400 g) en séparant les deux diastéréoisomères au moyen du mélange chloroforme/méthanol, 5/1, V/V. On récupère 3 fractions; ces fractions sont pures et après évaporation à sec, on obtient des solides blancs: isomère A 270,4 mg (35%), isomère A et isomère B 28 mg, isomère B 309 mg (40%). Le rendement de la manipulation en isomères A et B est de 79%; F isomère A (le premier élue) = 120-121°; F isomère B (le deuxième élue) = 205-206°; rmn, 350 MHz, dibenzoate A,  $\delta$  ppm: 1,77,

H<sub>4'a</sub> (multiplet), 2,13, H<sub>4'e</sub> (multiplet), 3,07, Hb CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>bx</sub> = 6,3 Hz, Jab = 13,6 Hz), 3,15, Ha CH-CH<sub>2</sub> (quadruplet J<sub>ax</sub> = 8,4 Hz), 3,93 à 3,55, H<sub>5'e</sub>-H<sub>5'a</sub> (multiplet), 3,46, N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> (singulet large), (à 51°, le singulet s'affine et est situé à 3,48 ppm), 3,77 OCH<sub>3</sub> (singulet, 4,79, H<sub>3'</sub> (sextuplet J<sub>3'</sub>-<sub>4'a</sub> = J<sub>3'</sub>-<sub>4'e</sub> = 4,2 Hz), 4,93, CH-NHCO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (sextuplet), 5,48, H<sub>2'</sub> (quadruplet J<sub>3'</sub>-<sub>2'</sub> = 4,2 Hz), 6,06, H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'</sub>-<sub>2'</sub> = 9,3 Hz), 6,72 NH-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (doublet JNH-CH = 8,3 Hz), 7,68-6,84, H aromatiques (multiplet), 7,73, NH-CO-CH (doublet JNH-H<sub>3'</sub> = 7,7 Hz), 8,23 et 7,89, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); rmn 350 MHz, dibenzoate B,  $\delta$  ppm 2,16, H<sub>4'a</sub>-H<sub>4'e</sub> (multiplet), 3,08, Ha Hb, CH<sub>2</sub> (multiplet) [à 51°, 3,07 Hb (quadruplet), 3,14, Ha (quadruplet Jab = 14,7 Hz, Jax = Jbx = 7 Hz)], 3,5, N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> (singulet large), [à 51° (singulet fin)], 3,72 OCH<sub>3</sub> (singulet), 3,96, H<sub>5'a</sub>-H<sub>5'e</sub> (multiplet), 4,82, H<sub>3'</sub> (sextuplet J<sub>3'</sub>-<sub>4'a</sub> = J<sub>3'</sub>-<sub>4'e</sub> = 4,0 Hz), 4,91, CH (quadruplet), 5,63, H<sub>2'</sub> (quadruplet J<sub>2'</sub>-<sub>3'</sub> = 4,2 Hz), 6,19, H<sub>1'</sub> (doublet J<sub>1'</sub>-<sub>2'</sub> = 8,7 Hz), 6,89, NH-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (doublet JNH-CH = 7 Hz), 7,59 NH-CO-CH (doublet JNH-H<sub>3'</sub> = 7 Hz), 7,84-6,7, H aromatiques (multiplet), 8,32 et 7,94, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (2 singulets); ir (chloroforme) isomère A et isomère B dibenzoate,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3100 NH, 1760 (C=O ester), 1670 (C=O amide), 1600 (C=C adénine). Nous avons préétré vérifier la structure des produits **3A** et **3B** en synthétisant leurs dibenzoates car les spectres rmn sont beaucoup plus faciles à interpréter; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16,8°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +75,0° (c 0,95, chloroforme) isomère A; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -59,9°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -248,5° (c 0,30, chloroforme) isomère B.

*Anal.* Calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 58,02; H, 6,37; N, 21,54; O, 14,06. Trouvé (isomère A): C, 58,24; H, 6,48; N, 21,40; O, 14,40. Trouvé (isomère B): C, 57,78; H, 6,22; N, 21,45.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Equipe de recherche associée au CNRS N° 560 et Unité INSERM 205.
- (2) J. N. Porter, R. I. Hewitt, C. W. Hesseltine, G. Krupka, J. A. Lowery, W. S. Wallace, N. Bohonos et J. M. Williams, *Antibiot. Chemother.*, **2**, 409 (1952).
- (3) B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph et J. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 12 (1955).
- (4) S. Daluge et R. Vince, *J. Med. Chem.*, **15**, 171 (1972).
- (5) R. Vince et R. G. Isakson, *ibid.*, **16**, 37 (1973).
- (6) R. G. Almquist et R. Vince, *ibid.*, **16**, 1396 (1973).
- (7) R. Vince et S. Daluge, *ibid.*, **17**, 578 (1974).
- (8) T. Swami, K. Tadano, M. Ayabe et Y. Emori, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **51**, 855 (1978).
- (9) R. Vince et S. Daluge, *J. Med. Chem.*, **20**, 930 (1977).
- (10) Thèse. D. Descours I. D. E. 7904 (1979).
- (11) D. Descours, D. Anker et H. Pachéco, *C. R. Acad. Sci. Ser C*, **283**, 691 (1976).
- (12) D. Descours, D. Anker, J. Y. Sollaoud, J. Legheand et H. Pachéco, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 67 (1979).
- (13) D. Picq, D. Anker et H. Pachéco, *Tetrahedron Letters*, 4517 (1981).
- (14) La partie osidique de nos produits est racémique jusqu'aux dérivés **21A** et **21b**.
- (15) A. Bargiotti, G. Cassinelli, G. Franchi, B. Gioia, E. Lazzani, S. Radaelli, A. Vigevani, F. Arcamone et S. Hanessian, *Carbohydr. Res.*, **58**, 353 (1977).
- (16) N. Yamaoka, K. Aso et K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **30**, 149 (1965).
- (17) G. Gagnieu et A. Grouiller, *Carbohydr. Res.*, **84**, 61 (1980).
- (18) A. G. Cottrell, E. Bruncel et J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **44**, 1483 (1966).
- (19) N. A. Hughes et P. R. H. Speakman, *J. Chem. Soc.*, 2236 (1965).
- (20) H. J. Jennings et J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **43**, 2372 (1965).
- (21) G. Carret, A. Grouiller et H. Pachéco, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- (22) J. R. Dormoy et B. Castro, *Tetrahedron Letters*, 3321 (1979).
- (23) Les singulets à 5,05 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ ), 7,8 et 8,2 ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_8$ ) dédoublés (écart 2 Hz) révèlent la présence de deux diastéréoisomères.

## English Summary

In a continuation of our studies with methyl 3-amino-3,4-dideoxy-pentopyranosides, two pyranic analogues of puromycin **3A** and **3B** have been synthesized by two routes starting from methyl 2,3-anhydro-4-deoxy-*or* *D,L-erythro*-pentopyranosides. In the first one, both amino group and *erythro* stereochemistry have been introduced before the introduction of the purine moiety; in the second one the introduction of the *erythro* stereochemistry and of the 3-nitrogen atom has, more advantageously, been performed in the same step using an intermediate (22) with a suitable conformation. The two diastereoisomers **3A** and **3B** have been separated and, after assignment of absolute configuration and suitable biological studies, will permit an evaluation of the role played by the heterocyclic oxygen atom by comparison with previous studies on cyclohexyl puromycin analogues (Vince *et al.*).