

La trifluoroacétylation $((\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$ de **3** conduit à **6** qui est obtenu avec un rendement de 65% après distillation (97–110°, 5×10^{-2} Torr).

La chromatographie gaz-liquide de **6** confirme la grande stéréosélectivité de la réaction. Voici les constantes physiques de **6**: sirop. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +41,1^\circ$ ($c = 3,5$, CHCl_3). IR.: 2,94 μ (ν NH), 5,80 μ (ν C=O), 7,27 et 7,3 μ (isopropylidène). SM.: 254 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$). RMN.: $\tau = 4,22$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3,9$ Hz (H-C1); $\tau = 5,20$ –5,85, m , 3 p. (H-C2, H-C3, H-C4); $\tau = 8,42$ et 8,66, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène); $\tau = 8,75$, d , 3 p., $J_{4,5} = 6,6$ Hz (H_3 -C5).

Un certain nombre d'autres dérivés de **3** ont été préparés dont:

7: F. 116–117,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -60,3^\circ$ ($c = 2$, CHCl_3). UV. (EtOH): 215 (13880), 256,5 (9440), 317 (2600), 404 (470) nm (ϵ). IR.: large bande 3,9 μ (ν OH lié), 6,13 μ (C=N), 7,26 et 7,31 μ (isopropylidène). RMN.: $\tau = -3,38$, s , 1 p. (OH); $\tau = 1,51$, s , 1 p. (CH=N); $\tau = 2,45$ –3,30, m , 4 p. (Ar); $\tau = 4,10$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz (H-C1); $\tau = 5,27$, dd , 1 p., $J_{2,3} = 5,5$ Hz (H-C2); $\tau = 5,58$, qi , 1 p., $J_{3,4} = 7,2$ Hz, $J_{4,5} = 6,3$ Hz (H-C4); $\tau = 6,01$, dd , 1 p. (H-C3); $\tau = 8,37$ et 8,67, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène); $\tau = 8,54$, d , 3 p. (H_3 -C5).

8: F. 149–150°. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -5,8^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3). IR.: 2,93 μ (ν NH), 5,95 μ (ν C=O). RMN.: $\tau = 0,76$, $\simeq t$, 1 p. et $\tau = 1,00$, $\simeq d$, 2 p. (Ar); $\tau = 3,03$, s large, 1 p. (NH); $\tau = 4,11$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3$ Hz (H-C1); $\tau = 5,06$ –5,58, m , 3 p., (H-C2, H-C3, H-C4); $\tau = 8,33$ et 8,58, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène); $\tau = 8,66$, d , 3 p. (H_3 -C5).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (No. 2123-69), et Mlle *J. Poncet* de l'assistance technique qu'elle a apportée à ce travail. Nous exprimons notre reconnaissance au Dr *B. Willhalm* (*Firmenich & Cie*, Genève) pour l'enregistrement des spectres de masses.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *B. Lindberg & O. Theander*, Acta chem. scand. **13**, 1226 (1959).
 [2] *J. M. J. Tronchet, R. Graf & Mme J. Tronchet*, Helv. **52**, 315 (1969), et références citées.
 [3] *J. R. Dyer, W. E. McGonigal & K. C. Rice*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 654 (1965).
 [4] *P. A. Levene & J. Compton*, J. biol. Chemistry **116**, 189 (1936).

101. Chimie et pharmacologie de l'apiose II¹) Synthèse de l'(hydroxyméthyl-3- β -L-érythrofurannosyl)-9-Adénine

Communication préliminaire²⁾

par **J. M. J. Tronchet** et **Mme J. Tronchet**

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10, Bd d'Yvoy, 1205 Genève

(2 V 70)

Summary. A synthesis of the L enantiomer of a very close analog of adenosine is described. Some properties of that compound are compared with those of the D enantiomer of its 3-epimer which has also been prepared.

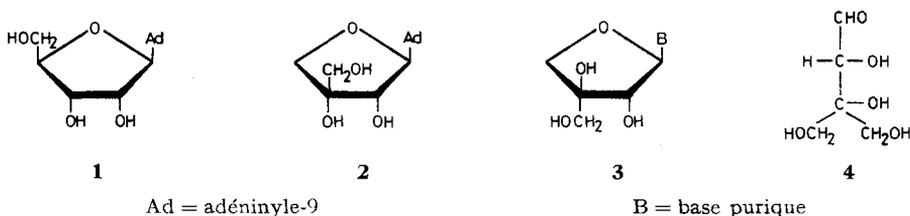
¹⁾ La référence [1] constitue la première communication de cette série.

²⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

De nombreux nucléosides synthétiques ont été préparés dans lesquels la copule glucidique est constituée par un sucre autre que le D-ribose ou le désoxy-2-D-ribose. Un certain nombre de ces composés se sont révélés être des anticancéreux intéressants. Pour être un antimétabolite, un composé de ce type doit avoir une structure suffisamment proche de celle des nucléosides naturels pour pouvoir s'insérer à leur place dans les grandes voies métaboliques, et néanmoins suffisamment différente pour y introduire des perturbations.

Le nucléoside **2** devrait être un antimétabolite particulièrement efficace de l'adénosine (**1**) dont il dérive par une translation de C4' en C3' du groupement hydroxyméthyle qui demeure en relation *cis* avec le reste adéninyle.

Nous décrivons ci-dessous une étape importante d'un programme consistant dans la synthèse et l'étude pharmacologique de l'apioside **2**: la synthèse de son énantiomère L depuis l'hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2- α -L-érythrofurannose (**6**) que nous avons préparé antérieurement [1].



La copule glucidique des composés **2** et **3** est un reste apiosyle provenant de la cyclisation de l'aldéhydo-D-apiose **4**. Le fait que deux épimères en C3' (**2** et **3**) puissent être obtenus par cyclisation de l'aldéhydo-D-apiose – dont le carbone 3 n'est pas asymétrique – reflète le fait que les deux groupements hydroxyméthyle de **4** sont diastéréotopiques.

La relation diastéréotopique des deux groupements hydroxyméthyle de l'aldéhydo-apiose a non seulement des conséquences chimiques [1] mais devrait également avoir des conséquences biologiques, en particulier, les activités pharmacologiques des nucléosides des types **2** et **3** devraient être différentes, les nucléosides de type **2** paraissant, à priori, les plus intéressants.

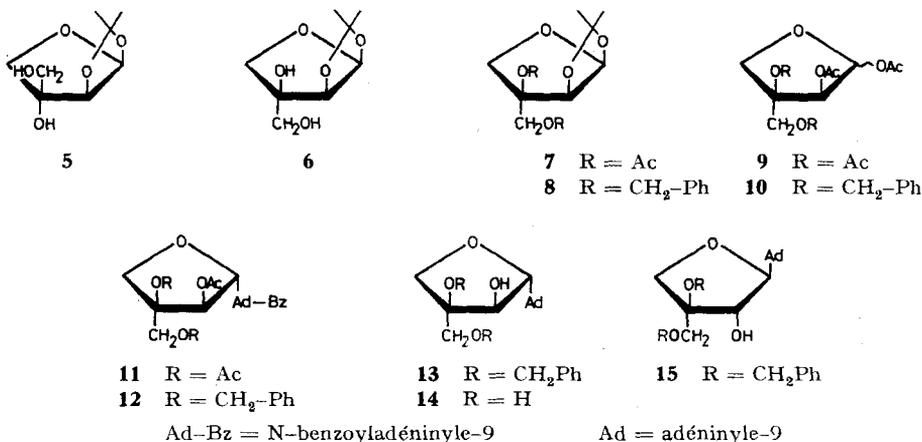
Dans le but de comparer certaines données physicochimiques des composés des types **2** et **3** nous avons également préparé un dérivé di-O-benzyle de **3** (B = Adénine). Un autre composé de ce type (**3**, B = chloro-2-adénine) a été très récemment décrit par *Perini et al.* [2].

Il est plus facile d'accéder aux composés de type **3** (configuration *thréo*) qu'à ceux du type **2** (configuration *érythro*) car lors de la préparation depuis l'apiose de son diacétonide – intermédiaire important dans ces synthèses – l'isomère de configuration *thréo*, produit du contrôle thermodynamique de la réaction, est obtenu de façon presque exclusive. Ainsi l'acétonation suivie d'hydrolyse partielle de l'apiose conduirait dans la série L à **5** et non pas à **6**, point de départ de notre synthèse de l'énantiomère L de **2**. Pour préparer **6** nous avons dû avoir recours à une synthèse stéréosélective [1] en plusieurs stades depuis le D-thréose.

La fixation du reste adénylyle est réalisée par une technique classique [3] faisant intervenir un mécanisme S_N1 avec participation du groupement acétyle voisin, de telle sorte que, dans la règle, le nucléoside obtenu possède une disposition *trans* des substituants des deux premiers carbones. Pour vérifier que, dans le cas de **9**, une participation éventuelle du groupement O-acétyle porté par la chaîne latérale ne conduisait pas à l'anomère α (*cis*-adénylyle-OH-C2') nous avons également réalisé la synthèse de **14** en bloquant le groupement hydroxyméthyle par un groupement O-benzyle peu susceptible de participation dans ces conditions. La synthèse, qu'elle soit effectuée par l'intermédiaire du dérivé dibenzylé **10** ou du dérivé tétra-O-acétylé **9**, conduit au même apiose **14** (F., IR., chromatographie sur papier).

L'O-benzylation (NaH, $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$) de **6** conduit à **8**³⁾ [F. 60–61°; $[\alpha]_D^{19} = -56^\circ$ ($c = 1,5$, CHCl_3)] qui, par hydrolyse du groupement O-isopropylidène (AcOH 70%) suivi d'acétylation (Ac_2O , $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$), fournit **10** comme un mélange des deux anomères caractérisé par son analyse élémentaire, son spectre IR. et son spectre de RMN.

Le nucléoside bloqué **12** est obtenu avec un rendement de 45% par condensation de **10** avec de la chloromercure-N-benzoyladénine (TiCl_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$). Voici les propriétés de **12**: solide vitreux. $[\alpha]_D^{18} = +62,3^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3). UV. (EtOH): 278 (18400) nm (ϵ), épaulement à 260 nm. IR.: 3 μ (ν NH), 5,73 μ (ν C=O acétyle), 5,87 μ (ν C=O amide), 6,21 μ (purine). RMN.⁴⁾ (CD_3)₂CO: $\tau = 1,36$ et 1,52, 2 s, 2 \times 1 p. (H-C2 et H-C8); $\tau = 1,75-2,03$, m, 2 p. (H *ortho* du benzoyle); $\tau = 2,30-2,80$, m, 13 p. (H *mé*ta et *para* du benzoyle, phényles des benzyles); système AB centré sur $\tau = 3,63$, 2 p., $J_{1',2'} = 6,4$ Hz (H-C1', H-C2'); $\tau = 5,12$, s, 2 p., et $\tau = 5,37$, s, 2 p. (CH_2 benzyles); système AB centré sur $\tau = 5,33$, 2 p. ($\text{H}_2-\text{C}4'$); $\tau = 5,95$, s, 2 p. ($\text{H}_2-\text{C}3'$); $\tau = 8,02$, s, 3 p. (OAc).



La désacylation (MeONa , MeOH) de **12** conduit à **13** dont voici les caractéristiques: solide vitreux. $[\alpha]_D^{18} = +79,1^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3). UV. (EtOH): 258 (11600), nm (ϵ). IR.:

³⁾ Les analyses élémentaires de tous les produits nouveaux décrits sont satisfaisantes.

⁴⁾ Sauf indication contraire 60 MHz, solvant CDCl_3 , p. = proton, s = singulet, d = doublet ... Interprétations du premier ordre. Attributions généralement confirmées par double résonance.

2,99-3,20 μ (ν NH et ν OH), 6,10 μ (δ NH), 6,27 μ (purine). RMN. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\tau = 1,76$ et 1,79, 2 s, 2×1 p. (H-C2 et H-C8); $\tau = 2,61$, s, 10 p. (phényles); $\tau = 3,88$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 7$ Hz (H-C1'); $\tau = 4,80$, *d*, 1 p. (H-C2'); $\tau = 5,10$ et 5,38, 2 s, 2×2 p. (CH_2 benzyles); système *AB* centré sur $\tau = 5,53$, 2 p., $J_{4'a,4'b} = 10$ Hz (H_2 -C4'); système *AB* centré sur $\tau = 6,00$, 2 p., $J_{3'1a,3'1b} = 10,2$ Hz (H_2 -C3').

L'acétylation de **6** conduit à **7** qui est immédiatement soumis à une hydrolyse du groupement O-isopropylidène (AcOH 70%), puis acétylé en **9**, obtenu comme un mélange des deux anomères.

Le nucléoside totalement acylé **11** est préparé avec un rendement de 45% par condensation de **9** avec de la chloromercure-N-benzoyladénine (TiCl_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$). Voici les propriétés de **11**: solide vitreux. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +68,9^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl_3). UV. (EtOH): 278 (21000), nm (ϵ), épaulement à 260 nm. IR.: 2,97 μ (ν NH), 5,74 μ (ν C=O acétyle), 5,88 μ (ν C=O benzoylé), 6,22 μ (purine). RMN.: $\tau = 1,22$, s, 1 p., et $\tau = 1,85$, s, 1 p. (H-C2 et H-C8); $\tau = 1,73$ -2,10, *m*, 2 p. (H *ortho* du benzoylé); $\tau = 2,33$ -2,65, *m*, 3 p. (H *mé*ta et *para* du benzoylé); $\tau = 3,82$, s, 2 p. (H-C1' et H-C2'); $\tau = 5,24$, s, 2 p. (H_2 -C4'); système *AB* centré sur 5,45, 2 p., $J_{3'1a,3'1b} = 10,7$ Hz (H_2 -C3'); $\tau = 7,84$ et $\tau = 7,89$, 2 s, au total 9 p. (3 acétyles).

Le nucléoside **14** est préparé soit par hydrogénolyse de **13**, soit par désacylation de **11**. Le composé obtenu, homogène par chromatographie sur papier, présente les caractéristiques suivantes: **14**: F. 228-232° (ramollissement à 110°). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +90^\circ$ ($c = 0,4$, pyridine). UV. (H_2O , pH 7): 258 (12000), nm (ϵ). IR.: 2,90-3,10 μ (ν OH et ν NH), 6,04 μ , 6,20 μ , 6,30 μ et 6,75 μ (purine); RMN. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): $\tau = 1,35$ et $\tau = 1,42$, 2 s, 2×1 p. (H-C2 et H-C8); $\tau = 3,22$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 7,2$ Hz (H-C1'); $\tau = 4,27$, *d*, 1 p. (H-C2'); $\tau = 4,89$, *d*, 1 p., $J_{4'a,4'b} = 10$ Hz (H_a -C4'); $\tau = 5,43$, *d*, 1 p. (H_b -C4'); $\tau = 5,65$, s, 2 p. (H_2 -C3').

Le nucléoside **15** a été préparé depuis l'énantiomère de **5** [4] par des techniques analogues à celles décrites plus haut. Il présente une constante de couplage $J_{1',2'}$ de 3 Hz, très différente de celles de **11** et de **14**, ce qui marque l'influence considérable que possède le groupement hydroxyméthyle sur l'équilibre conformationnel de la molécule. On peut penser que dans la conformation privilégiée des composés **11** et **14**, les groupements adénylyle, C2'-OH et CH_2OR , sont équatoriaux.

Des essais biologiques sur l'énantiomère D de **14** sont en voie d'exécution.

Nous remercions le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique d'un subside (n° 2123-69).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & Mme J. Tronchet, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C] 267, 626 (1968).
- [2] F. Perini, F. A. Carey & L. Long, Jr., Carbohydrate Research 11, 159 (1969).
- [3] J. Prokop & D. H. Murray, J. Pharmaceut. Sci. 54, 359 (1965).
- [4] F. A. Carey, D. H. Ball & L. Long, Jr., Carbohydrate Research 3, 205 (1966).