

- [5] *A. W. Johnson*, *Chemistry and Ind.* 1963, 1119.
 [6] *M. Chaykovsky & E. J. Corey*, *J. org. Chemistry* 28, 254 (1963).
 [7] *A. W. Johnson*, *Ylid Chemistry*, Acad. Press, New York and London 1966, S. 351.
 [8] Vgl.: *F. G. Bordwell & W. S. Matthews*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 1214 (1974); *F. G. Bordwell & W. S. Matthews*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 1216 (1974).
 [9] *C. M. Suter*, *J. Amer. chem. Soc.* 53, 1112 (1931).
 [10] Vgl. auch: *W. E. Truce & A. M. Murphy*, *Chem. Rev.* 48, 69 (1951).
 [11] *U. Schwieler, H. Gutmann, H. Lindlar, R. Marbet, N. Rigassi, R. Rüegg, S. F. Schaeren & O. Isler*, *Helv.* 49, 369 (1966).

163. Amino-nucléosides. V¹⁾. Amino-3'-didésoxy-3', 5'-adénosine

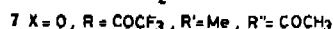
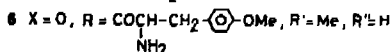
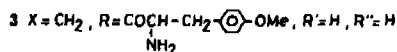
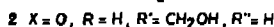
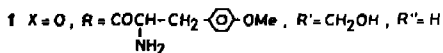
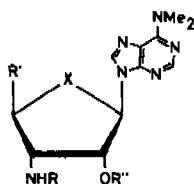
par **Jean M. J. Tronchet**, **René Graf**²⁾ et **Jeannine Tronchet**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université,
 30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4 (Suisse)

(4 XI 74)

Summary. A synthesis of 3'-amino-3', 5'-dideoxyadenosine is described. This compound is not a substrate of adenosine deaminase.

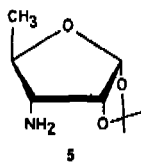
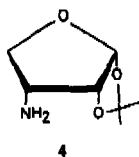
La puromycine (**1**) est un antibiotique intéressant dont l'usage est limité par sa néphrotoxicité, attribuée pour une large part à la cytotoxicité [3] de l'aminonucléoside correspondant **2** probablement formé dans l'organisme par désaminoacylation de **1**. Il a été montré [4] que pour s'établir cette cytotoxicité nécessitait la phosphorylation de **2** en O(5'). Un certain nombre de programmes de 'drug design' ont donc été engagés dans le but de synthétiser des analogues de la puromycine non phosphorylables en O(5') dont on pouvait espérer qu'ils auraient perdu la toxicité de ce corps tout en conservant l'activité.



¹⁾ La référence [1] constitue la 4^{ème} communication de cette série.

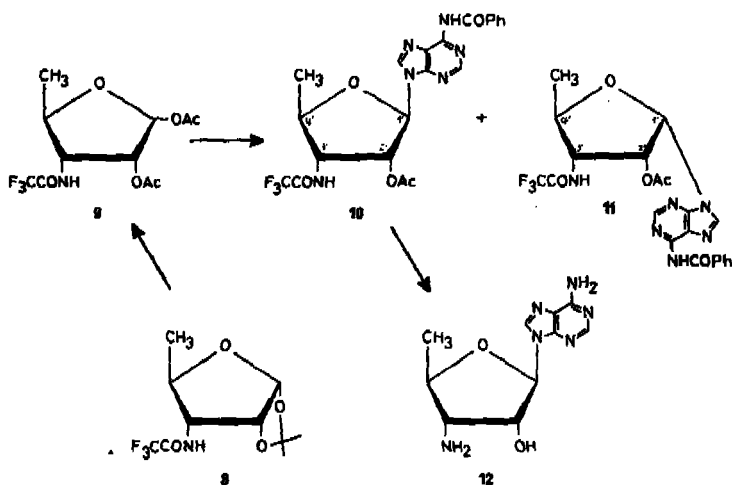
²⁾ La matière de cette communication constitue une partie de la thèse du Doctorat ès Sciences de *M. R. Graf* [2].

Un premier succès dans ce sens a été obtenu par *Vince et al.* [5] qui ont préparé un composé actif et non toxique (3), différant de la puromycine par le remplacement du reste amino-3-désoxy-3-D-ribofuranosyle par un groupement amino-3-hydroxy-2-cyclopentyle-1. Nous avons nous-mêmes entrepris la synthèse d'analogues de la puromycine non phosphorylables en O(5') mais en conservant à l'aminoolcool la structure d'un sucre. Pour ce faire, nous avons préparé les aminosucres 4 [6] et 5 [7]. *Vince et al.* [8] ont utilisé 5 pour la synthèse de 6 qui, comme attendu, est aussi actif que la puromycine mais pratiquement dépourvu de cytotoxicité. Nous avons nous-mêmes préparé [9] l'aminonucléoside de 6 par l'intermédiaire de 7, l'utilisation de dérivés trifluoroacétamido présentant l'avantage d'une régénération très facile de la fonction amine.



Indépendamment de ces modifications de la copule glucidique de la puromycine, un certain nombre de transformations chimiques ont été effectuées sur la base. Il a été montré [10] que le remplacement du groupement diméthylamino-6 par certains groupements monoalkylamino ou dialkylamino conduisait à des composés actifs. On peut se demander quelle serait l'activité biologique d'un analogue de la puromycine possédant en C(6) un groupement amino libre qui serait protégé contre l'action de l'adénosine-désaminase par une modification adéquate de la copule glucidique du composé. Nous décrivons ci-dessous la synthèse d'un aminonucléoside répondant à ces conditions, l'amino-3'-didésoxy-3', 5'-adénosine.

Le traitement de 8[7] par un mélange d'acide acétique, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique fournit les deux anomères de 9. Condensé avec de la chloromercuri-N-benzoyladénine selon une technique classique [11], 9 conduit à un mélange de deux nucléosides anomères dont la configuration en C(1') est établie sur la base de leurs pouvoirs rotatoires (10, $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3) (β); 11, $[\alpha]_D^{27} = +170^\circ$ ($c = 1,7$, CHCl_3) (α) et de la valeur de la constante de couplage $J_{1',2'}$ (10, $J_{1',2'} = 2,3$ Hz, β ; 11, $J_{1',2'} = 7,0$ Hz, α). L'hydrolyse alcaline de 10 fournit 12 ($[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$ ($c = 0,6$, H_2O), $J_{1',2'} = 1,0$ Hz). L'examen des spectres RMN. des composés 10, 11 et 12 indique qu'en solution ces nucléosides adoptent principalement une conformation de type N selon la nomenclature proposée par *Sundaralingam* [12]. La position de l'équilibre conformationnel peut être déterminée [12] en se basant sur la valeur de $J_{1',2'}$. On obtient ainsi les populations suivantes en conformère N: 10: 77 (± 5)%, 11: 100%, 12: 90 (± 5)%. L'atome de carbone C(3') des nucléosides 10, 11 et 12 porte un groupe amino ou acétamido alors que les composés modèles de *Sundaralingam* portaient un groupe hydroxyle. Etant donné l'influence de l'électronégativité d'un substituant sur les constantes de couplage intéressant le ou les protons géminaux, les couplages $J_{3',4'}$ ne peuvent être utilisés, seuls, avec une sécurité suffisante, pour cette détermination. Les valeurs relevées confirment néanmoins, sous cette réserve, les attributions fiables effectuées en utilisant les constantes de couplage $J_{1',2'}$.



L'amino-nucléoside **12** soumis à l'action de l'adénosine-désaminase selon une technique précédemment décrite [13] s'avéra résistant à l'action de cette enzyme.

Partie expérimentale

Généralités. Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite en dessous de 40°. Les R_f ont été déterminés sous microscope sur platine chauffante *Mettler* FP 52 muni de l'appareil de lecture *Mettler* FP 5.

Les chromatographies sur couche mince (CCM.) analytiques ont été effectuées sur plaques de 7,5 x 2,5 cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*», longueur de migration 5 cm, révélation par lumière UV. et réactif phosphomolybdique sulfurique [14]. Les chromatographies sur couche préparatives (CCP.) ont été réalisées sur plaques de 40 x 20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*». Pour les CGL. analytiques, nous avons utilisé un chromatographe *Perkin-Elmer* F 11 muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne de 1,8 m, diamètre 3 mm, garnie de «nécopentylglycol-sébacate» 5% sur chromosorb G 80-100 mesh. Les volumes de rétention relatifs V_{RR} ont été établis par comparaison avec le volume de rétention du di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-glucosurannose ($V_{RR} = 1$) utilisé comme étalon interne.

Les spectres IR. (ν_{max} , KBr) ont été enregistrés sur *Perkin-Elmer* 157, les spectres RMN. sur *Perkin-Elmer* R 12 (60 MHz) ou sur *Varian* XL 100 (100 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés dans l'échelle δ et les spectres mesurés à 35° sur des solutions (10-20%) dans $CDCl_3$ (sauf indication contraire) contenant du Me_4Si ($\delta = 0,0$) comme étalon interne. Dans la règle, les constantes de couplage (en Hz) sont déterminées sur des expansions du spectre (1 Hz \geq 2 mm). Les attributions sont, si nécessaire, vérifiées par double résonance. Nous utilisons les abréviations suivantes: s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, él. = élargi. Pour enregistrer les spectres UV. [λ_{max} en nm (ϵ)] nous avons employé un appareil *Unicam* SP 800, pour mesurer les pouvoirs rotatoires un polarimètre *Schmidt et Haensch*. Les SM. [m/e (abondance relative en %)] ont été effectués à 70 eV sur un spectromètre *Varian* SM1B.

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3- β -D-ribofuranose (β -9). A une solution de 1,8 g (6,7 mmol) de **8** dans 50 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 4,4 ml (46,7 mmol) d'anhydride acétique et goutte à goutte 1,9 ml d'acide sulfurique concentré. Après 14 h à 20°, on verse le mélange dans 300 ml d'une solution aqueuse glacée d'acétate de sodium à 10%. Après 30 min., on extrait au $CHCl_3$ (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques réunis, lavés ($NaHCO_3$ 5% aqueux), séchés ($MgSO_4$), abandonnent par évaporation du solvant 1,55 g (74%) d'un mélange 85:15 (CGL.) de β - et α -9. Par cristallisation fractionnée du mélange, on obtient β -9 pur. $R_f = 0,75$ (Et_2O). $V_{RR}^{100^\circ} = 1,02$. F. 110-111,5°. $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ ($c = 3,1$, $CHCl_3$). - UV. ($EtOH$): 216 (1200). - IR.: 3330 (NH), 1745 et 1709 cm^{-1} (CO). - RMN. (60 MHz): 1,44, d, 3 H, $H_3C(5)$; 2,16 et 2,11,

2 s, 2 × 3 H, Ac; 4,22, q × d, 1 H, $J_{4,5} = 6,0$, H-C(4); 4,61, t × d, 1 H, $J_{3,4} = 8,2$, H-C(3); 5,25, d, 1 H, $J_{2,3} = 4,5$, H-C(2); 6,16, s, 1 H, H-C(1); 6,66, d, 1 H, $J_{3, \text{NH}} = 8,1$, NH. - SM.: 43 (100), 166 (27), 103 (17), 99 (17), 209 (15), 254 (12), 139 (9), 167 (6), 168 (5), 181 (5).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6$ Calc. C 42,18 H 4,51 N 4,47 F 18,20%
(313,2) Tr. ,, 42,41 ,, 4,63 ,, 4,56 ,, 18,00%

Di-O-acétyl-1,2-didésoxy-3,5-trifluoroacétamido-3- α -D-ribofurannose (α -9). - La cristallisation fractionnée décrite ci-dessus fournit un échantillon d' α -9 contaminé par 7% (CGL., RMN.) de β -9. Le pouvoir rotatoire approximatif indiqué ci-dessous est corrigé pour tenir compte de cette impureté: Rf = 0,75 (Et₂O). $V_R^{25} = 0,55$. F. 88-91,5°. $[\alpha]_D^{25} \approx 107^\circ$ (c = 0,7, CHCl₃). - UV. (EtOH): 217 (1040). - IR.: 3330 (NH), 1574 et 1720 cm⁻¹ (CO). - RMN. (60 MHz): 1,45, d, 3 H, $J_{4,5} = 6,5$, H₃C(5); 2,12, s, 6 H, Ac; 4,10-4,70, m, 2 H, H-C(3) et H-C(4); 5,40, d × d, 1 H, $J_{2,3} = 6,7$, H-C(2); 6,58, d, 1 H, $J_{1,2} = 4,2$, H-C(1); 6,93, m, 1 H, NH. - SM.: 43 (100), 99 (30), 166 (26), 103 (24), 209 (22), 254 (15), 69 (12), 139 (11), 70 (8), 183 (8).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6$ Calc. C 42,18 H 4,51 N 4,47 F 18,20%
(313,2) Tr. ,, 42,40 ,, 4,68 ,, 4,62 ,, 18,10%

(*O-Acétyl-2'-didésoxy-3'-5'-trifluoroacétamido-3'- β -D-ribofurannosyl*)-9-N-benzoyladénine (10). A une solution de 0,469 g (1,5 mmol) de 9 dans 150 ml de dichloro-1,2-éthane on ajoute 1,0 g (2,1 mmol) de chloromercuri-N-benzoyladénine [15] et 1,2 g de célite. On distille environ 50 ml de dichloro-1,2-éthane, ajoute 3 g de tamis moléculaire 4 Å puis une solution de 0,23 ml (2,1 mmol) de TiCl₄ dans 10 ml de dichloro-1,2-éthane. On maintient 20 h à l'ébullition sous reflux sous azote sec. On ajoute au mélange encore chaud, sous agitation efficace, 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après 30 min., on filtre sur célite et lave le précipité au chloroforme bouillant (5 × 50 ml). Les phases organiques réunies sont évaporées à sec. Le résidu est repris par 150 ml de CHCl₃ et l'extrait lavé par 40 ml d'une solution aqueuse à 30% de KI puis par 40 ml d'eau. La solution chloroformique séchée (MgSO₄) fournit par évaporation à sec 573 mg (78%) d'un solide brun qui analysé par CCM. (AcOEt) présente deux taches de Rf 0,36 et 0,49. Une CCP. (AcOEt) permet d'obtenir 200 mg (27%) du composé 10 (Rf 0,36) et 207 mg (28%) de 11 (Rf 0,49). L'échantillon analytique de 10 est obtenu par une nouvelle CCP. Rf = 0,36 (AcOEt). F. 105,2-106,1°, $[\alpha]_D^{25} = +17,6^\circ$ (c = 0,9, CHCl₃). - UV. (EtOH): 280 (15250), épaulement à 261 nm. - IR.: 3280-3370 (NH), 1754, 1724 et 1712 cm⁻¹ (CO). - RMN. (100 MHz): 1,47, d, 3 H, H₃C(5'); 2,10, s, 3 H, Ac; 4,28, m, 1 H, $J_{4',5'} = 6,0$, H-C(4'); 5,17, m, 1 H, $J_{3',4'} = 8,6$, H-C(3'); 5,81, d × d, 1 H, $J_{2',3'} = 6,5$, H-C(2'); 6,07, d, 1 H, $J_{1',2'} = 2,3$, H-C(1'); 7,13, d, 1 H, $J_{3', \text{NH}} = 8,6$, NHCOCF₃; 7,40-7,60, m, 3 H, H-méta et H-para du benzoyle; 7,91, 8,10, m, 2 H, H-ortho du benzoyle; 8,12 et 8,75, 2 s, 2 × 1 H, H-C(2) et H-C(8); 9,67, s él., 1 H, NH benzamido. - SM.: 105 (100) 43 (62), 77 (49), 210 (32), 99 (30), 463 (28), 211 (24), 239 (23), 464 (17), 492 (14) (M⁺).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ (492,4) Calc. C 51,23 H 3,90 N 17,07 Tr. C 51,27 H 4,14 N 16,91%

(*O-Acétyl-2'-didésoxy-3'-5'-trifluoroacétamido-3'- α -D-ribofurannosyl*)-9-N-benzoyladénine (11). Obtenu comme décrit ci-dessus et recristallisé (MeOH). Rf = 0,49 (AcOEt). F. 204,6-207,3°, $[\alpha]_D^{25} = +170^\circ$ (c = 1,7, CHCl₃). - UV. (EtOH): 280 (16750), épaulement à 261 nm. - IR.: 3245-3390 (NH), 1710, 1725 et 1757 cm⁻¹ (CO). - RMN. (100 MHz): 1,43, d, 3 H, $J_{4',5'} = 6,5$, H₃C(5'); 1,63, s, 3 H, Ac; 4,57, q × d, 1 H, $J_{3',4'} = 10,5$, H-C(4'); 4,82, d × d × d, 1 H, $J_{2',3'} = 8,0$, H-C(2'); 6,49, d, 1 H, $J_{1',2'} = 7,0$, H-C(1'); 7,42-7,78, m, 3 H, H-méta et H-para du benzoyle; 8,00-8,22, m, 2 H, H-ortho du benzoyle; 8,04, d, 1 H, $J_{3', \text{NH}} = 3,7$, NHCOCF₃; 8,04 et 8,79, 2 s, 2 × 1 H, H-C(2) et H-C(8); 9,29, s él., 1 H, NH du groupe benzamido. - SM.: 105 (100), 77 (43), 43 (41), 463 (39), 210 (32), 99 (30), 464 (25), 211 (21), 492 (20) (M⁺), 239 (18).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ Calc. C 51,23 H 3,90 N 17,07 F 11,57%
(492,4) Tr. ,, 51,14 ,, 4,11 ,, 17,00 ,, 11,40%

Amino-3'-didésoxy-3'-5'-adénosine (12). A 464 mg (0,94 mmol) de 10 on ajoute 9,4 ml d'une solution 0,1M de NaOMe dans MeOH et environ 1 g de tamis moléculaire 4 Å. On porte à ébullition sous reflux pendant 1 h, neutralise (AcOH 10%) et évapore à sec. On reprend par 25 ml d'eau, lave la solution aqueuse (25 ml Et₂O) et l'évapore à sec. On reprend par 2 ml d'eau et soumet à une chromatographie sur colonne de Dowex 2 × 8 20-50 mesh [OH⁻]. L'éluion par H₂O/MeOH 9:1 est suivie par UV. On obtient 116 mg (71%) de 12 qui est recristallisé (MeOH). Rf = 0,24 (AcOEt/MeOH 1:1 v/v). F. 206-207,3° après une transition à 170°. $[\alpha]_D^{25} = -29,3^\circ$ (c = 0,6, H₂O). -

UV. (H₂O): 260 (12800). - IR.: 3345 (OH), 3205 (NH), 1587 et 1610 cm⁻¹ (purine). - RMN. (D₂O, 100 MHz): 1,91, *d*, 3 p, $J_{4',5'}$ = 6,0, H₃C(5'); 3,68, *d* × *d*, 1 H, $J_{2',3'}$ 6,0, H-C(3'); 4,58, *m*, 1 H, H-C(4'); 5,0, *d* × *d*, 1 H, $J_{1',2'}$ ≈ 1,0, H-C(2'); 6,43, *d*, 1 H, H-C(1'); 8,56 et 8,60, 2 *s*, 2 × 1 H, H-C(2) et H-C(8). - RMN. (D₂O + CF₃COOD, 100 MHz): 1,62, *d*, 3 H, $J_{4',5'}$ = 6,5, H₃C(5'); 4,11, *d* × *d*, 1 H, $J_{2',3'}$ = 6,4, $J_{3',4'}$ = 7,0, H-C(3'); 4,55, *q* × *d*, 1 H, H-C(4'); 5,14, *d* × *d*, 1 H, $J_{1',2'}$ = 2,5, H-C(2'); 6,26, *d*, 1 H, H-C(1'); 8,54 et 8,62, 2 *s*, 2 × 1 H, H-C(2) et H-C(8). - SM.: 164 (100), 136 (83) (B + 2 H), 44 (79), 135 (27) (B + H), 194 (12), 165 (11), 137 (10), 58 (8), 108 (8), 178 (7) ... 250 (4) (M⁺).

C₁₀H₁₄N₆O₂ (250,26) Calc. C 47,99 H 5,64 N 33,58% Tr. C 47,93 H 5,72 N 33,48%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder que nous remercions vivement. Nous remercions le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique de subsides (N° 2479-71 et 2845-73).

REFERENCES

- [1] J. M. J. Tronchet & R. Graf, *Helv.* 56, 2689 (1973).
- [2] R. Graf, Thèse de Doctorat ès Sciences N° 1613, Université de Genève 1973.
- [3] R. J. Suhadolnik, 'Nucleoside Antibiotics', Wiley New York 1970, p. 43-45.
- [4] E. Kmetec & A. Tirpach, *Biochem. Pharmacol.* 19, 1493 (1970).
- [5] S. Daluge & R. Vince, *J. medicin. Chemistry* 15, 171 (1972).
- [6] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 52, 315 (1969).
- [7] J. M. J. Tronchet & R. Graf, *Helv.* 55, 2286 (1972).
- [8] R. G. Almquist & R. Vince, *J. medicin. Chemistry* 16, 1396 (1973).
- [9] J. M. J. Tronchet & L. Cao Hong, Résultats non publiés.
- [10] L. Goldman, J. W. Marsico & R. B. Angier, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4173 (1956); L. Goldman & J. W. Marsico, *J. medicin. Chemistry* 6, 413 (1963); O. Castellani & J. F. Fernandes, *Exptl. Parasitol.* 12, 52 (1962).
- [11] J. Prokop & D. H. Murray, *J. pharmaceut. Sci.* 54, 539 (1965).
- [12] C. Altona & M. Sundaralingam, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 2333 (1973).
- [13] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf, *J. medicin. Chemistry* 17, 1055 (1974).
- [14] W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.* 96, 2019 (1963).
- [15] J. Davoll & B. A. Lowy, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 1650 (1951); M. W. Bullock, J. J. Hand & E. L. R. Stokstad, *J. org. Chemistry* 22, 568 (1967); P. Kohn, R. H. Samaritano & L. M. Lerner in: W. W. Zorbach & R. S. Tipson (Ed.) 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry' Interscience Publishers, New York 1968, p. 117-122.

164. Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres XXIII¹⁾ Eliminations accompagnant certaines réactions de Wittig

par Jean M. J. Tronchet, Christian Cottet et Françoise Barbalat-Rey

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4

(29 XI 74)

Summary. Some reactions of 3-O-alkyl-6-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylo-hexofuranos-5-uloses (**1** and **2**) with Wittig reagents are described. These ketosugars react with methylenetriphenylphosphorane and benzylidenetriphenylphosphorane to give the expected unsaturated branched-chain sugars and dienes formed by elimination of H-C(4) and the 3-alkyloxy group. Structural studies on all these compounds have been effected using NMR. spectroscopy and particularly, when necessary, nuclear Overhauser Effect. One important by-product of these reactions is an unsaturated ketone 3,6-dideoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-glycero-hex-3-enofuranos-5-ulose (**6**). Compounds **1** and **2** do not react with cyanomethylenetriphenylphosphorane.

¹⁾ La référence [1] constitue la 22ème communication de cette série.