

198. Dérivés du C-méthyl-3-xylofuranose¹⁾

par Jean M. J. Tronchet et Jeannine Tronchet

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université
30, Quai Ernest-Ansermet, 1211 Genève 4.

(10. V. 77)

3-C-Methylxylofuranose Derivatives

Summary

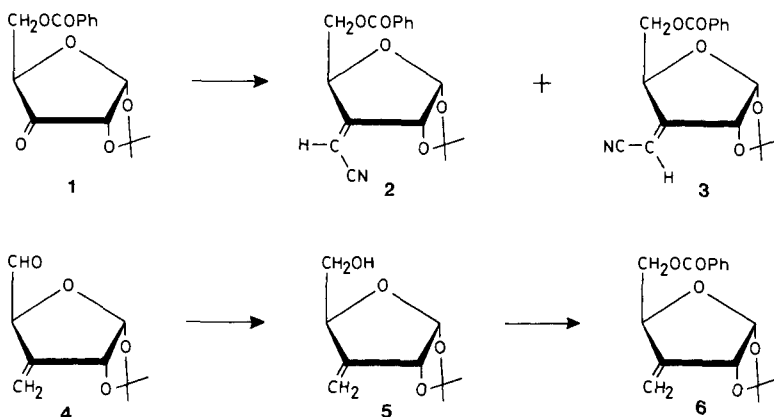
3'-C-methyladenosine has been known for almost ten years whereas its 3'-epimer is still to be prepared, because of the difficulty of synthesizing the 3-C-methylxylofuranose. In this communication, the synthesis of 1,2-O-isopropylidene acetal **9** and its derivatives is described. Vicinal dihydroxylation of 5-O-benzoyl-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene-3-C-methylidene- α -D-erythro-pentofuranose (**6**) led to the branched-chain sugar derivative **7** which was selectively tosylated to **8** whose reduction gave **9**. These reactions, as well as the derivatizations of **7**, **8** and **9**, took place with good to excellent yields.

Les nucléosides à sucre ramifié présentant un intérêt biologique considérable [2], il est important d'étudier l'incidence de la configuration de la copule glucidique de ces composés sur leur activité biologique. Nous avons d'ailleurs montré [3] [4] l'influence de la configuration en C(3') de ces corps sur leur aptitude à la désamination par voie enzymatique.

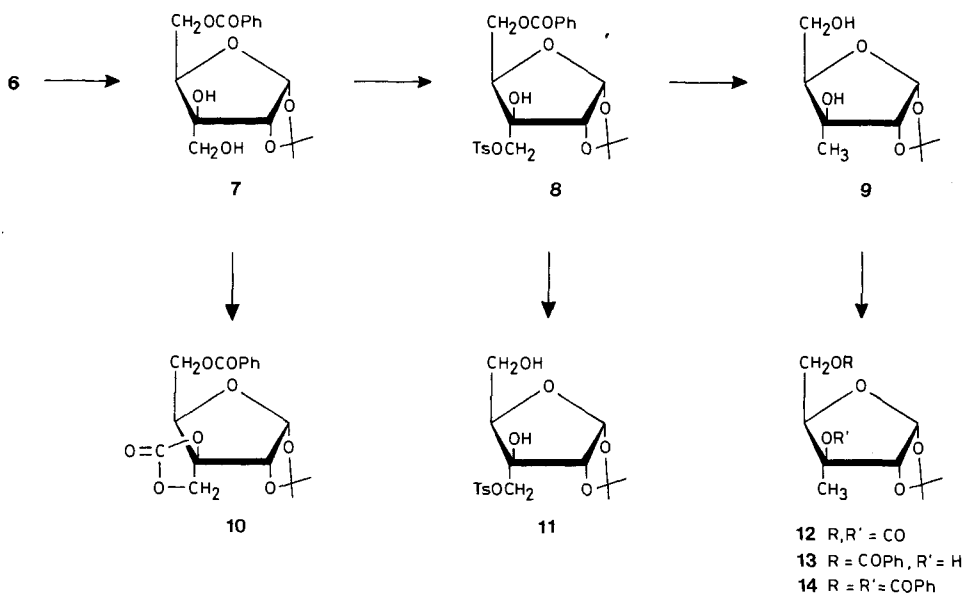
La C-méthyl-3'-adénosine est connue [5] et dans une prochaine communication, nous décrirons la synthèse et quelques propriétés biologiques de son épimère en C(3'), la (C-méthyl-3-xylofuranosyl)-9-adénine. Nous rapportons ci-dessous la synthèse de dérivés de la copule glucidique de ce nucléoside, synthèse rendue possible par le développement dans notre laboratoire [6] de techniques d'alkylidénation suivie de *cis-vic*-dihydroxylation applicables à des céto sucres, permettant ainsi de fixer un chaînon monocarboné sur la face la plus encombrée de la molécule. L'accès aux sucres épimères au point de ramification est plus aisé puisque l'action d'un réactif de *Grignard* sur un céto sucre fournit directement le composé portant un chaînon latéral sur sa face la moins encombrée [5].

Le céto sucre **1** [5] traité par le cyanométhylidènetriphénylphosphorane fournit le mélange (3:2) des isomères géométriques **2** et **3** (87%) dont la configuration au niveau de la double liaison est établie par RMN., le groupement cyano déblindant

¹⁾ Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres XXVIII. Pour la XXVIIème communication voir [1].



celui des deux protons allyliques avec lequel il se trouve en relation cisoïde. La dihydroxylation (KMnO_4) suivie de réduction (NaBH_4) du mélange de **2** et **3** fournit **7** avec un rendement (7%) beaucoup plus faible que ceux obtenus dans les séries précédemment étudiées [6] [7]. Nous avons donc recouru pour la préparation de **7** à une autre voie: **4** [8] est réduit par NaBH_4 (76%) en **5** dont la benzoylation fournit **6**²⁾ (75%). Le sucre ramifié **7**, obtenu (66%) par *vic*-dihydroxylation (OsO_4)



2) Le composé **6** (F. 60,0-61,5°) a été très récemment obtenu sous forme d'un sirop par *Rosowsky et al.* [9] qui ne l'ont pas décrit et ont proposé une interprétation erronée de leurs données fragmentaires de RMN.

de **6**, conduit au dérivé monotosylé **8** (89%) et au carbonate cyclique **10** (89%). L'acétonide-1,2 du C-méthyl-3-*a*-D-xylofuranose **9** est isolé (75%) après réduction de **8**. Ses dérivés **12**, **13** et **14** sont synthétisés avec des rendements respectifs de 88,73 et 90%. Le composé **11** est obtenu comme produit secondaire de la réduction (LiAlH_4) de **8** en **9** lorsque la réaction est arrêtée avant son terme.

Les caractéristiques, en particulier spectroscopiques, des produits préparés établissent sans ambiguïté les structures proposées.

Partie expérimentale

Généralités v. [10]. Les spectres RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur *Perkin-Elmer* R32. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées selon la technique de la colonne sèche [11] sur du silicagel *Woelm* «dry column grade».

*trans-O-Benzoyl-5-C-cyanométhylidène-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-*a*-D-érythro-pentofuranose (2)*. A une solution de **1** [5] (1,45 g, 5 mmol) dans du benzène (50 ml), on ajoute du cyanométhylidènetriphénylphosphorane [12] (2,4 g, 8 mmol). Après 2 h à 20°, le milieu réactionnel est lavé à l'eau glacée (50 ml), l'eau de lavage extraite à l'éther (3×50 ml) et les phases organiques réunies, séchées (MgSO_4), concentrées, soumises à une chromatographie sur colonne sèche (éluant éther/hexane 1:1), fournissent 832 mg de **3** puis 550 mg de **2** (rendement global: 1,38 g, 87%). Les propriétés de **2** sont les suivantes: F. 85,6-87,6°, Rf=0,40 (éther/hexane 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +252,3^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3). - IR.: 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,41 et 1,50 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 4,48 (m, 2 H, partie AB d'un système ABX, $^2\text{H}-\text{C}(5)$); 5,08-5,40 (m, 2 H, $\text{H}-\text{C}(2)$ et $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,67 ($d \times d$, 1 H, $J_{2,3} = 1,5$, $J_{3,4} = 2,2$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,00 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4,0$, $\text{H}-\text{C}(1)$); 7,30-7,70 et 7,90-8,10 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 300 (13) ($M^+ - \text{Me}^-$), 136 (10), 315 (6) (M^+), 122 (6), 178 (5), 285 (5), 164 (2), 193 (2), 227 (1).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315,33) Calc. C 64,75 H 5,44 N 4,45% Tr. C 64,74 H 5,41 N 4,60%

*cis-O-Benzoyl-5-C-cyanométhylidène-3-désoxy-O-isopropylidène-1,2-*a*-D-érythropentofuranose (3)*. Obtenu comme décrit ci-dessus: F. 93,4-94,8°, Rf=0,30 (éther/hexane 1:1), $[\alpha]_D^{24} = +183,6^\circ$ ($c = 1,1$, CHCl_3). - IR.: 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,41 et 1,47 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 4,46 (m, 2 H, partie AB d'un système ABX, $^2\text{H}-\text{C}(5)$); 5,10 ($\approx d \times t$, 1 H, $J_{1,2} = 4,5$, $J_{2,3} = 1,6$, $J_{2,4} = 2,1$, $\text{H}-\text{C}(2)$); 5,40 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,80 ($d \times d$, 1 H, $J_{3,4} = 2,1$, $\text{H}-\text{C}(3')$); 6,02 (d, 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 7,32-7,70 et 7,90-8,07 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 300 (24) ($M^+ - \text{Me}^-$), 136 (19), 122 (11), 180 (10), 77 (10), 193 (7), 227 (7), 164 (5), 315 (3) (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315,33) Calc. C 64,75 H 5,44 N 4,45% Tr. C 64,91 H 5,56 N 4,53%

*Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-C-méthylidène-3-*a*-D-érythro-pentofuranose (5)*. A une solution de **4** [8] (7,8 g, 42,4 mmol) dans un mélange eau/méthanol 1:1 (170 ml), on ajoute à 20°, par petites portions, NaBH_4 (4,8 g, 130 mmol). Après 12 h, le milieu réactionnel est neutralisé (HCl 1N), concentré sous vide et le résidu repris par 50 ml de MeOH, filtré, est évaporé à sec. Le sirop obtenu est repris par du méthanol (50 ml) et évaporé à sec et cette opération est répétée. On obtient ainsi 6 g (76%) d'un sirop pratiquement pur par CCM. L'échantillon analytique de **5** est obtenu par CCP (éluant hexane/AcOEt 1:1): sirop, Rf=0,30 (hexane/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +151,3^\circ$ ($c = 0,8$, CHCl_3). - IR.: 3440 (OH), 1720 ($\text{C}=\text{C}$), 1380 et 1370 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,36 et 1,48 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 3,59 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5a} = 5,0$, $J_{5a,5b} = 12,0$, $\text{H}_a-\text{C}(5)$); 3,82 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 3,3$, $\text{H}_b-\text{C}(5)$); 4,79 (m, 1 H, $J_{2,4} \approx 1$, $J_{3'a,4} = J_{3'b,4} = 2,2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 4,90 ($\approx d \times q$, 1 H, $J_{1,2} = 4,0$, $J_{2,3'a} = 1,4$, $J_{2,3'b} = 1,0$, $\text{H}-\text{C}(2)$); 5,19 ($d \times d$, 1 H, $J_{3'a,3'b} \approx 0$, $\text{H}_a-\text{C}(3')$); 5,43 ($d \times d$, 1 H, $\text{H}_b-\text{C}(3')$); 5,85 (d, 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$). - SM.: 155 (100), 97 (90), 43 (48), 171 (45) ($M^+ - \text{Me}^-$), 69 (40), 59 (37), 41 (24), 83 (17), 111 (9), 55 (9).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186,21) Calc. C 58,06 H 7,58% Tr. C 58,24 H 7,82%

*O-Benzoyl-5-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-C-méthylidène-3-*a*-D-érythro-pentofuranose (6)*. A une solution de **5** (5 g, 27 mmol) dans la pyridine (30 ml) on ajoute goutte à goutte 0° une solution de chlorure

de benzoyle (3,75 ml, 32 mmol) dans du chloroforme (10 ml) puis abandonne 18 h à 20°. Le milieu réactionnel traité selon les techniques habituelles fournit 5,9 g (75%) de **6**: F. 60,0–61,5°, Rf=0,70 (hexane/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +107^\circ$ ($c = 1,2$, CHCl₃). - IR.: 1708 (C=O), 1385 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,40 et 1,54 (2 s, 2×3 H, CMe₂); 4,38 (*d*×*d*, 1 H, $J_{4,5a} = 5,1$, $J_{5a, 5b} = 12,0$, H_a-C(5)); 4,57 (*d*×*d*, 1 H, $J_{4,5b} = 3,0$, H_b-C(5)); 4,96 (*m*, 1 H, $J_{1,2} = 4,0$, $J_{2,3'a} = J_{2,3'b} = J_{2,4} \approx 1,2$, H-C(2)); 5,09 (*m*, 1 H, $J_{3'a,4} \approx J_{3'b,4} \approx 2$, H-C(4)); 5,31 (*m*, 1 H, $J_{3'a,3'b} \approx 0$, H_a-C(3')); 5,52 (*m*, 1 H, H_b-C(3')); 5,93 (1 H, H-C(1)); 7,33–7,65 et 7,95–8,12 (2 *m*, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 97 (77), 168 (55), 155 (55), 275 (39) (*M*⁺ - Me⁺), 153 (24), 77 (20), 69 (15), 59 (15), 139 (11).

C₁₆H₁₈O₅ (290,32) Calc. C 66,20 H 6,25% Tr. C 66,39 H 6,33%

O-Benzoyl-5-C-hydroxymethyl-3-O-isopropylidène-1,2-a-D-xylofuranose (7). A une solution de **6** (4,37 g, 15 mmol) dans un mélange acétone/éther 1:2 (45 ml) on ajoute 2 ml d'une solution de tétraoxyde d'osmium préparée selon [13] et 2 ml d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 30%. On maintient le milieu réactionnel à 30° et suit l'évolution de la réaction par CCM. (éluant: éther). On ajoute 1, 0,5 et 0,5 ml de la solution d'H₂O₂ après respectivement 2, 3 et 4 j; **6** a alors totalement disparu. On élimine les solvants avec précaution par barbotage d'air puis ajoute à 0° du CH₂Cl₂ (85 ml) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (85 ml). La phase aqueuse est lavée au CH₂Cl₂ (2×25 ml) et les phases organiques réunies, lavées (H₂O), séchées (MgSO₄) abandonnées après évaporation du solvant des cristaux dont la recrystallisation (CH₂Cl₂/hexane) fournit 3,23 g (66%) de **7**: F. 105,9–107,6°, Rf=0,60 (Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl₃). - IR.: 3400 (OH), 1720 (C=O), 1385 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN. en présence d'une goutte de D₂O: 1,30 et 1,50 (2 s, 2×3 H, CMe₂); 3,77 (*d*, 1 H, $J_{3'a, 3'b} = 13,5$, H_a-C(3')); 4,00 (*d*, 1 H, H_b-C(3')); 4,27 (*d*×*d*, 1 H, $J_{4,5a} = 6,3$, $J_{4,5b} = 4,0$, H-C(4)); 4,46 (*d*×*d*, 1 H, $J_{5a, 5b} = 11,5$, H_a-C(5)); 4,47 (*d*, 1 H, $J_{1,2} = 3,6$, H-C(2)); 4,68 (*d*×*d*, 1 H, H_b-C(5)); 5,99 (*d*, 1 H, H-C(1)); 7,25–7,62 et 7,90–8,10 (2 *m*, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 100 (40), 159 (28), 59 (18), 165 (15), 77 (15), 85 (13), 71 (11), 123 (8), 309 (8) (*M*⁺ - Me⁺).

C₁₆H₂₀O₇ (324,33) Calc. C 59,25 H 6,21% Tr. C 59,33 H 6,37%

O-Benzoyl-5-O-isopropylidène-1,2-C-p-toluènesulfonyloxyméthyl-3-a-D-xylofuranose (8). Une solution de **7** (0,98 g, 3 mmol) dans de la pyridine (20 ml) est additionnée à 0° de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (1,14 g, 6 mmol) et maintenue 14 h à 5°. Par extraction du milieu réactionnel selon les techniques habituelles on obtient un solide qui recrystallisé (CHCl₃/hexane) fournit 1,82 g (89%) de **8**: F. 124,3–125,9°, Rf=0,40 (Et₂O/Hexane 4:1), $[\alpha]_D^{25} = +25,6^\circ$ ($c = 0,8$, CHCl₃). - IR.: 3450 (OH), 1382 et 1372 (CMe₂), 1360 et 1178 cm⁻¹ (SO₂). - RMN.: 1,28 et 1,41 (2 s, 2×3 H, CMe₂); 2,40 (s, 3 H, Me-Ar); 4,11–4,71 (*m*, 6 H, H-C(2), H₂-C(3'), H-C(4), H₂-C(5)); 5,94 (*d*, 1 H, $J_{1,2} = 3,8$, H-C(1)); 7,23–8,04 (*m*, 9 H, Ar). - SM.: 105 (100), 100 (36), 83 (27), 85 (21), 77 (21), 463 (18) (*M*⁺ - Me⁺), 313 (18), 59 (15), 43 (15), 165 (12) ... 478 (3) (*M*⁺).

C₂₃H₂₆O₉S (478,52) Calc. C 57,73 H 5,48 S 6,70% Tr. C 57,70 H 5,71 S 6,72%

O-Isopropylidène-1,2-C-méthyl-3-a-D-xylofuranose (9). A une solution de **8** (478,5 mg, 1 mmol) dans un mélange Et₂O/C₆H₆ 1:1 (25 ml), on ajoute à 0° LiAlH₄ (76 mg, 2 mmol). On porte à ébullition sous reflux. Après 14 h, **8** a disparu du milieu réactionnel (CCM.). On ajoute alors de l'eau goutte à goutte, filtre, décante la phase organique et extrait la phase aqueuse à l'AcOEt (30 ml). Les phases organiques réunies, séchées (MgSO₄) évaporées à sec sont soumises à une séparation par chromatographie sur colonne sèche qui fournit d'abord de l'alcool benzylique (éluant: Et₂O) puis après élution par AcOEt 153 mg (75%) de **9**: F. 73,0–74,5°, Rf=0,20 (Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ ($c = 1,55$, CHCl₃). - IR.: 3400 (OH), 1382 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,32, 1,36 et 1,49 (3 s, 3×3 H, CMe₂, CMe); 3,40 (s él., 1 H échangeable, OH); 3,75–4,12 (*m*, 3 H, H-C(4), H₂-C(5)); 4,25 (*d*, 1 H, $J_{1,2} = 4,0$, H-C(2)); 5,95 (*d*, 1 H, H-C(1)). - SM.: 100 (100), 59 (79), 43 (52), 85 (47), 99 (26), 70 (20), 71 (18), 189 (15) (*M*⁺ - Me⁺), 143 (14), 173 (8).

C₉H₁₆O₅ (204,23) Calc. C 52,95 H 7,90% Tr. C 53,05 H 8,09%

O-Isopropylidène-1,2-C-p-toluènesulfonyloxyméthyl-3-a-D-xylofuranose (11). Obtenu comme sous-produit de la préparation de **9** (21% après 3 h au reflux). Isolé par CCM. prép. (éluant: Et₂O):

F. 125-126°, Rf=0,50 (Et₂O), $[\alpha]_D^{26} = +51^\circ$ ($c=0,7$, CHCl₃). - IR.: 3400 (OH), 1385 et 1375 (CMe₂), 1360 et 1178 cm⁻¹ (SO₂). - RMN.: 1,27 et 1,42 (2 s, 2×3 H, CMe₂); 2,45 (s, 3 H, Me-Ar); 3,90-4,60 (m, 7 H, HO-C(3), HO-C(5), H-C(2), H₂-C(3'), H₂-C(5)); 5,94 (d, 1 H, J_{1,2}=4,2, H-C(1)); 7,24-7,42 et 7,75-7,90 (2 m, 2×2 H, Ar). - SM.: 100 (100), 91 (81), 86 (75), 71 (68), 139 (62), 155 (56), 85 (37), 84 (17), 359 (7) (M⁺ - Me⁻), 256 (4).

C₁₆H₂₂O₈S (374,40) Calc. C 51,33 H 5,92 S 58,56% Tr. C 51,43 H 5,98 S 58,55%

O-Carbonyl-3,5-O-isopropylidène-1,2-C-méthyl-3-a-D-xylofuranose (12). Dans une solution de **9** (1,22 g, 5,97 mmol) dans de la pyridine (50 ml), on fait barboter du phosgène pendant 30 min. à 0° puis 30 min. à 20°. L'excès de phosgène est éliminé par barbotage d'air et le milieu réactionnel extrait selon la technique classique fournit un sirop qui cristallise à 0° et, recristallisé (CHCl₃/Et₂O), fournit 1,21 g (88%) de **12**: F. 117,0-119,4°, Rf=0,58 (Et₂O), $[\alpha]_D^{21} = +19,3^\circ$ ($c=1,0$, CHCl₃). - IR.: 1740 (C=O), 1385 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,37, 1,53 et 1,58 (3 s, 3×3 H, CMe₂, CMe); 4,21 (t, 1 H, J_{4,5a} ≈ J_{4,5b} ≈ 1,8, H-C(4)); 4,43 (d×d, 1 H, J_{5a,5b} = 12,7, H_a-C(5)); 4,51 (d, 1 H, J_{1,2} = 3,8, H-C(2)); 4,63 (d×d, 1 H, H_b-C(5)); 5,97 (d, 1 H, H-C(1)). - SM.: 215 (100) (M⁺ - Me⁻), 111 (74), 153 (42), 114 (13), 216 (10), 85 (7), 100 (4), 90 (3), 231 (2) (M⁺ + H⁺), 173 (1).

C₁₀H₁₄O₆ (230,22) Calc. C 52,17 H 6,14% Tr. C 52,07 H 6,18%

O-Benzoyl-5-O-isopropylidène-1,2-C-méthyl-3-a-D-xylofuranose (13). A une solution de **9** (124 mg, 0,61 mmol) dans un mélange de pyridine (15 ml) et de CHCl₃ (2 ml), on ajoute à 0° du chlorure de benzoyle (0,3 ml, 2,4 mmol). Après 18 h à 20°, le traitement du milieu réactionnel selon les techniques classiques fournit 136 mg (73%) de **13**: F. 111,0-113,2°, Rf=0,75 (Et₂O), $[\alpha]_D^{23} = +19,2^\circ$ ($c=1,0$, CHCl₃). - IR.: 3470 (OH), 1722 (C=O), 1600, 1585, 1452 et 1432 (Ph), 1390 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,33, 1,42 et 1,53 (3 s, 3×3 H, CMe₂, CMe); 2,46 (s él., 1 H, OH); 4,20 (d×d, 1 H, J_{4,5a} = 6,1, J_{4,5b} = 5,2, H-C(4)); 4,28 (d, 1 H, J_{1,2} = 3,5, H-C(2)), 4,44 (d×d, 1 H, J_{5a,5b} = 11,7, H_a-C(5)); 4,62 (d×d, 1 H, H_b-C(5)); 5,94 (d, 1 H, H-C(1)); 7,32-7,65 et 7,97-8,15 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 78 (100), 77 (23), 105 (21), 143 (19), 100 (16), 85 (7), 293 (5) (M⁺ - Me⁻), 186 (4), 122 (4), 165 (2).

C₁₆H₂₀O₆ (308,33) Calc. C 62,33 H 6,54% Tr. C 62,54 H 6,56%

Di-O-benzoyl-3,5-O-isopropylidène-1,2-C-méthyl-3-a-D-xylofuranose (14). A une solution de **9** (903 mg, 4,43 mmol) dans de la pyridine (20 ml) on ajoute une solution de chlorure de benzoyle 1,6 ml, 14 mmol) dans CHCl₃ (7 ml). On maintient le milieu réactionnel à 110° pendant 5 jours puis le traite selon les techniques classiques. Le sirop obtenu, soumis à une chromatographie sur colonne sèche (éluant: Et₂O/hexane 1:1), fournit 1,17 g (90%) de **14**: F. 94,2-96,3°, Rf=0,60 (Et₂O/hexane 1:1), $[\alpha]_D^{24} = -26,1^\circ$ ($c=1,2$, CHCl₃). - IR.: 1725 (C=O), 1600, 1587 et 1455 (Ph), 1385 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,33, 1,57 et 1,86 (3 s, 3×3 H, CMe₂, CMe); 4,41 (d×d, 1 H, J_{4,5a} = 6,5, J_{4,5b} = 4,4, H-C(4)); 4,68 (d×d, 1 H, J_{5a,5b} = 11,7, H_a-C(5)); 4,88 (d×d, 1 H, H_b-C(5)); 5,16 (d, 1 H, J_{1,2} = 3,7, H-C(2)); 5,95 (d, 1 H, H-C(1)); 7,34-7,67 et 7,90-8,18 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 149 (100), 105 (64), 223 (17), 77 (16), 150 (11), 232 (9), 212 (9), 205 (9), 155 (9), 154 (6), 278 (5), 397 (5) (M⁺ - Me⁻). C₂₃H₂₄O₇ (412,44) Calc. C 66,96 H 5,87% Tr. C 67,04 H 5,89%

O-Benzoyl-5-O-Carbonyl-3,3'-O-isopropylidène-1,2-C-hydroxyméthyl-3-a-D-xylofuranose (10). Une solution de **7** (960 mg, 2,9 mmol) dans la pyridine (25 ml) est traitée par du phosgène comme décrit pour la préparation de **12**. On obtient après recristallisation (Et₂O/hexane) 900 mg (89%) de **10**: F. 110,6-112,6°, Rf=0,35 (Et₂O/hexane 1:1), $[\alpha]_D^{23} = -9,3^\circ$ ($c=1,1$, CHCl₃). - IR.: 1820 (C=O carbonate), 1720 (C=O benzoyle), 1387 et 1378 cm⁻¹ (CMe₂). - RMN.: 1,37 et 1,50 (2 s, 2×3 H, CMe₂); 4,40 (système AB, 2 H, H₂-C(3')); 4,50 (d, 1 H, J_{1,2} = 3,5, H-C(2)); 4,58-4,90 (m, 3 H, H-C(4), H₂-C(5)); 6,03 (d, 1 H, H-C(1)); 7,31-7,66 et 7,92-8,10 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 228 (36), 335 (26) (M⁺ - Me⁻), 77 (19), 126 (9), 215 (7), 98 (6), 170 (5), 85 (5).

C₁₇H₁₈O₈ (350,33) Calc. C 58,30 H 5,18% Tr. C 58,22 H 5,27%

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* pour un subside (2-383-75), le Prof. A. Buchs pour les SM. et le Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & O. R. Martin, *Helv.* 60, 585 (1977).
[2] J. Tronchet, *Biol. Med.* 4, 105 (1975).
[3] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 54, 1466 (1971); J. M. J. Tronchet & D. Schwarzenbach, *Eur. J. med. Chemistry* 11, 489 (1976); J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
[4] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf, *J. medicin. Chemistry* 17, 1055 (1974).
[5] R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly & E. Walton, *J. org. Chemistry* 33, 1789 (1968).
[6] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, J. M. Chalet, R. Graf, R. Gurny & J. Tronchet, *Helv.* 54, 687 (1971).
[7] J. M. J. Tronchet, R. Graf & R. Gurny, *Helv.* 55, 613 (1972); J. M. J. Tronchet & J. M. Chalet, *Carbohydr. Res.* 24, 283 (1972); J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois, *Helv.* 55, 2820 (1972); J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 33, 237 (1974).
[8] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
[9] A. Rosowsky, H. Lazarus & A. Yamashita, *J. medicin. Chemistry* 19, 1265 (1976).
[10] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
[11] B. Loew & M. M. Goodman, *Chemistry & Ind.* 1967, 2026.
[12] G. P. Schiemenz & H. Engelhard, *Chem. Ber.* 94, 578 (1961).
[13] R. Daniels & J. L. Fisher, *J. org. Chemistry* 28, 320 (1957).

**199. Un nouvel analogue synthétique de l'adénosine:
la désoxy-3'-C-dibromométhylidène-3'-adénosine**

par Jean M. J. Tronchet et Dominique Schwarzenbach

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

(23.V.77)

**A novel synthetic analog of adenosine:
the 3'-deoxy-3'-C-dibromomethylidene-adenosine**

Summary

The title compound (7) has been prepared by a sequence of classical synthetic steps from 3-deoxy-3-C-dibromomethylidene-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose (1). The β -configuration of the nucleoside was established by formation of a cyclonucleoside. 7 is very slowly deaminated by adenosine deaminase. In contrast with its dichloro analog, it does not inhibit the growth of *Escherichia coli*.

Les analogues de nucléosides naturels modifiés au niveau de la copule glucidique dont l'exemple le plus connu est l'arabinosylcytosine constituent des agents chimiothérapeutiques potentiellement très intéressants. En ce qui concerne les nucléosides de l'adénine, leur intérêt thérapeutique est conditionné par leur résistance à la biodégradation provoquée dans l'organisme par l'adénosine-