

## 198. Radicaux libres dérivés de sucres

Partie VII<sup>1)</sup>

### Analogues de nucléosides marqués par un spin

Communication préliminaire<sup>2)</sup>

par Jean M. J. Tronchet\*, Kamal Mekhael, Joëlle Graf-Poncet, Rachid Benhamza

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

et Michel Geoffroy

Département de Chimie Physique, Sciences II, 30 Quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève 4

(22.VII.85)

---

#### Sugar Free Radicals. VIII. Spin-Labeled Nucleosides Analogs

A series of 5'-deoxy-5'-hydroxylamino derivatives of adenosine and uridine have been prepared by reduction of the corresponding oxime or nitron. 'Second generation' 3'-deoxy-3'-N-aryl(or N-alkyl) hydroxylamino- $\beta$ -D-xylofuranosyluracils have also been synthesized by a one-pot reaction including the following elementary steps: deblocking of the starting material, reduction of the 3'-deoxy-3'-oximinouridine, condensation of the resulting hydroxylamine with an aldehyde, reduction of the nitron formed. The deoxy-hydroxylaminonucleosides oxidized spontaneously in the air (or in presence of traces of PbO<sub>2</sub>) to give the corresponding nitroxide free radicals, ESR spectra of which furnished useful informations on their structures. Some of these modified nucleosides bore notable cytotoxic or antiviral activities.

---

Les analogues de nucléosides constituent une famille thérapeutiquement importante, singulièrement dans le domaine de la lutte contre les maladies néoplasiques ou virales. De ce fait, il est utile, pour être à même d'étudier dans le détail leur mode d'action, de disposer de molécules marquées. Nous décrivons ci-dessous de nouveaux types de nucléosides, marqués par un spin de façon à affecter aussi peu que possible la structure nucléosidique. La validité de cette approche est indiquée par le fait que certains des composés synthétisés sont effectivement doués d'activité cytotoxique ou antivirale.

Les aldéhydes-5' de l'isopropylidène-2',3'-adénosine (**1**) [2] et de l'isopropylidène-2',3'-uridine (**2**) [3] ont été préparés par la technique de *Moffatt* [4] selon un procédé amélioré portant les rendements à plus de 80%. A partir de **1**, on obtient<sup>3)</sup> les oximes **3**, **4**, tandis que **2** fournit **5-7**, toujours en bon rendement, sous la forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E* dont généralement l'un des composants a été isolé par cristallisation.

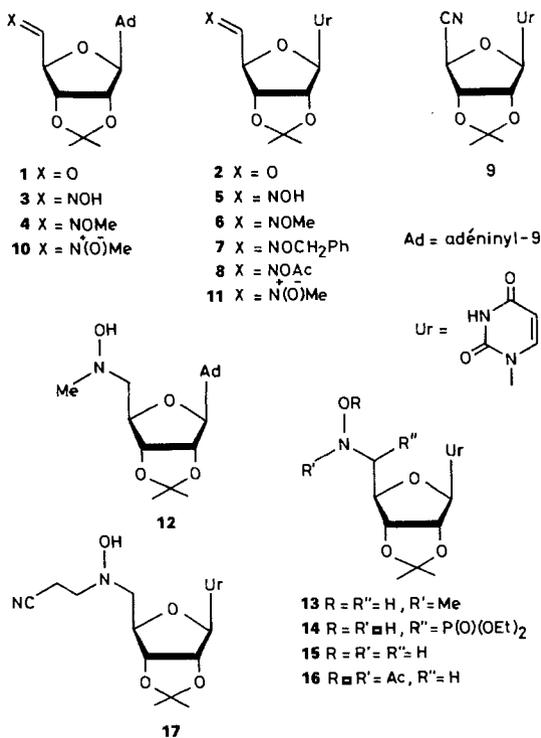
L'acétylation de (*Z* + *E*)-**5** a conduit, comme attendu à (*E*)-**8** et au nitrile **9**. Les nitrones **10** et **11** ont été obtenues à partir de **1** et **2** respectivement et traitées par divers

---

<sup>1)</sup> VI: [1].

<sup>2)</sup> Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

<sup>3)</sup> La structure des produits nouveaux a été établie par IR, <sup>1</sup>H-RMN, UV, analyse élémentaire et, le cas échéant, RPE du radical nitroxyde correspondant.



nucléophiles pour donner **12** ou **13** (NaBH<sub>4</sub>), ou **14** (NaPO(OEt)<sub>2</sub>). La réduction (NaBH<sub>3</sub>CN) de **5** fournit **15**, diacétylé en **16** ou *N*-alcoylé en **17** par traitement à l'acrylonitrile, électrophile qui dans tous les cas étudiés jusqu'à présent, a attaqué exclusivement l'atome d'azote des hydroxylamines.

Les dérivés de nucléosides à groupement hydroxylamino s'oxydent en nitroxydes soit spontanément à l'air soit après addition de traces de dioxyde de plomb. Les paramètres des spectres de RPE d'exemples significatifs de composés de cette série sont rassemblés dans le *Tableau 1*.

Des nucléosides modifiés en 3' ont également été préparés de la façon suivante. La désoxy-3'-oximino-3'-ditrityl-2',5'-uridine (**18**) [5] est, dans le même ballon, successive-

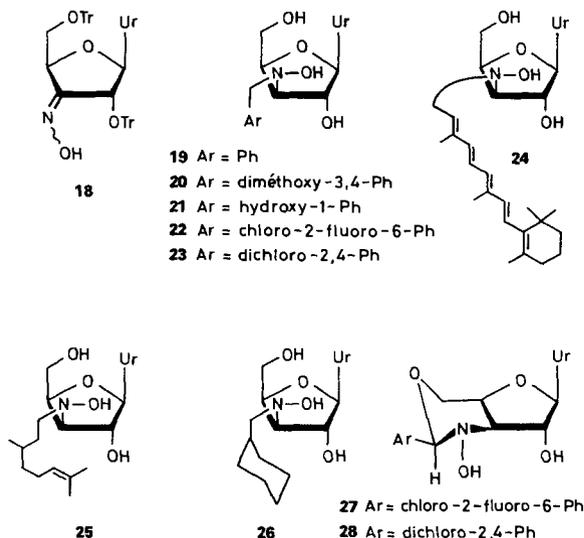
Tableau 1. Paramètres de RPE<sup>a)</sup> de quelques nitroxydes obtenus par oxydation de désoxyhydroxylaminonucléosides

Hydroxylamine	g	a <sub>N</sub>	a <sub>Mc</sub>	a <sub>H1</sub>	a <sub>H2</sub>	a <sub>H3</sub>
<b>12</b>	2.0053	14.3	12.5	10 <sup>b)</sup>	8.3 <sup>b)</sup>	
<b>13</b>	2.0064	14.8	12.5	10 <sup>b)</sup>	8.4 <sup>b)</sup>	
<b>19</b>	2.0048	14.0		2.4	9.4 <sup>b)</sup>	9.8 <sup>b)</sup>
<b>20</b>	2.0049	14.5		2.6	9.3 <sup>b)</sup>	9.3 <sup>b)</sup>
<b>24</b>	2.0047	14.5		2.5	10.9 <sup>b)</sup>	10.9 <sup>b)</sup>
<b>27</b>	2.0055	15.6		20.3	17.5	

<sup>a)</sup> Valeurs de a en G. Pour les conditions générales de mesure voir [1].

<sup>b)</sup> Protons méthyléniques dont la somme des couplages est voisine de 19,5 G du fait que les conformations privilégiées sont celles dans lesquelles une liaison C-H éclipe la liaison N-O.

ment détritylée (HCl, MeOH), réduite en hydroxylamine (BH<sub>3</sub>, pyridine en excès), condensée avec un aldéhyde pour former une nitrone qui est réduite par l'excès de borane en hydroxylamine de seconde génération **19-26** qui est isolée. Le rendement global de ces quatre réactions successives est compris entre 20 et 34%, soit en moyenne entre 67 et 76% par étape.



La configuration  $\beta$ -D-xylo de ces composés a été établie par effet *Overhauser* nucléaire et confirmée par la formation des composés **27** et **28** obtenus en mélange avec **22** et **23** respectivement. La séparation de **22** et **27** a été effectuée et d'autre part, les conditions de réaction permettant de promouvoir ou d'éviter la cyclisation ont été mises au point. La filiation existant entre une arylméthylhydroxylamine et la perhydrooxazine correspondante a été vérifiée par observation de la cyclisation spontanée de **23** en **28**. Des exemples représentatifs des données de RPE des radicaux libres des nitroxydes obtenus par oxydation des hydroxylamines **19-28** sont rassemblés dans le *Tableau 1*.

La structure globale de **27** a été établie par la formation d'un dérivé diacétylé et par la présence, dans le spectre de RMN (DMSO), de trois protons mobiles (un doublet provenant d'un couplage avec H-C(5), NH; un singulet, NOH; un doublet, HO-C(2')). La fusion des deux cycles rendant la molécule rigide, les couplages interprotons établissent de façon univoque sa configuration *xylo* et indiquent une conformation chaise O-C(5')<sub>C<sub>3'</sub></sub>, aplatie au niveau de la jonction avec le cycle oxolanne. L'observation par RMN d'un transfert de population de spin entre H-C(3') et le proton benzylique constitue une présomption en faveur d'une configuration *R* à ce niveau mais la preuve définitive a été apportée par le spectre de RPE du nitroxyde correspondant qui comporte deux couplages hyperfins de l'ordre de 20 G, avec des protons, ce qui établit leur disposition *cis*-diaxiale-1,3.

L'examen du *Tableau 2* fait apparaître une grande variabilité dans les propriétés biologiques de ces composés. Certains ne manifestent ni activité antivirale ni cytotoxicité (**13**, **24**, **26**) alors que d'autres (surtout **21**) sont très cytotoxiques mais dépourvus d'acti-

Tableau 2. Activités cytotoxiques et antivirales d'analogues de nucléosides

Composé	Activité cytotoxique <sup>a)</sup> [µg/ml]	Activité antivirale <sup>b)</sup>	Composé	Activité cytotoxique <sup>a)</sup> [µg/ml]	Activité antivirale <sup>b)</sup>
3	30	N. A.	19	> 120	A <sup>c)</sup>
6	15	N. A.	20	> 120	A <sup>d)</sup>
8	15	N. A.	21	3	N. A.
9	7	N. A.	24	> 120	N. A.
11	7	N. A.	26	> 120	N. A.
13	125	N. A.	30	> 120	A <sup>e)</sup>

a) Concentration maximale non cytotoxique sur des cultures de fibroblastes humains.

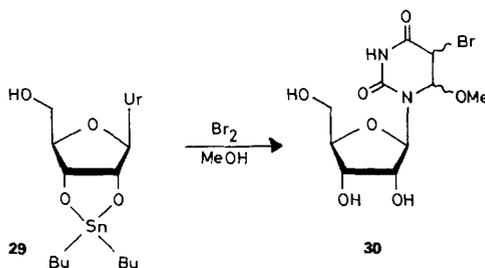
b) N. A. = non actif; A = actif.

c) Inhibition totale de HSV<sub>1</sub> (virus herpétique) à la concentration de 120 µg/ml, index chimiothérapeutique (IC) > 1.

d) Inhibition totale de RV<sub>31</sub> (rhinovirus) à la concentration totale de 60 µg/ml, IC > 2.

e) Inhibition totale de HSV<sub>1</sub> à la concentration totale de 30 µg/ml, IC > 4.

## Schéma



tivité antivirale spécifique. Parmi les trois composés potentiellement intéressants, peu cytotoxiques et doués d'activité antivirale, on rencontre **19** et **20** et surtout **30**, préparé par bromuration de **29**<sup>4)</sup> (Schéma).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (N° 2.846-0.83 et 2.070-0.81) et les Drs *G. H. Werner* et *A. Zerial* (*Rhône-Poulenc Santé, Centre de Recherches Nicolas Grillet, Vitry-sur-Seine, France*) de la réalisation des tests biologiques. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr *H. Eder* et certains produits de départ synthétisés par *M. G. Moret*.

## REFERENCES

- [1] J. M. J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, J. Rupp, F. Barbalat-Rey, M. Geoffroy, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 375.
- [2] R. S. Ranganathan, G. H. Jones, J. G. Moffat, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 290.
- [3] P. Howgate, A. S. Jones, J. G. Moffat, *Carbohydr. Res.* **1970**, *12*, 403.
- [4] G. H. Jones, J. G. Moffat, in 'Methods in Carbohydrate Chemistry', Eds. R. L. Whistler et J. N. BeMiller, Academic Press, New York, 1972, Vol. VI, pp. 315–322.
- [5] A. F. Cook, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2697.

<sup>4)</sup> La bromuration de dérivés de l'uridine conduit habituellement à des dérivés du bromo-5-uracile. La bromométhoxylation observée ici est due à la présence de l'étain, comme indiqué par le fait que la même réaction a lieu en l'absence du groupement bloquant dibutylstannylène dès lors que des quantités catalytiques d'étain (IV) sont présentes dans le milieu réactionnel.