

Gilles Gosselin et Jean-Louis Imbach*

Laboratoire de Chimie Bio-Organique et Equipe de Recherches Associée au C.N.R.S. No. 948,
Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène-Bataillon,
34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 22 juillet 1981

Ce travail décrit la synthèse de certains synthons nécessaires à l'obtention d'oligoxyonucléotides. L'utilisation d'un xyloside dissymétriquement substitué en 2 nous a permis de parvenir, avec des rendements satisfaisants, aux nucléosides désirés, convenablement protégés. L'ensemble des composés décrits a été entièrement caractérisé par les méthodes usuelles d'analyse.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 597 (1982).

Dans le cadre de nos travaux relatifs à la synthèse de séquences oligonucléotidiques, nous nous étions intéressés au problème spécifique impliquant l'obtention, en série xylose, d'un trimère de l'adénine ne présentant que des liaisons phosphodiester de type 2' → 5' (1). L'étape préalable à cette synthèse oblige à parvenir à des synthons nucléosidiques pour lesquels les trois hydroxyles de l'ose sont différenciés, c'est-à-dire bloqués par divers groupements dont la nature est fonction de la stratégie à mettre en oeuvre lors des réactions de couplage ultérieures. Dans le cas précis considéré, deux types de synthons **1** et **2** (Figure 1) nous étaient nécessaires, **2** pouvant lui-même être obtenu en deux étapes à partir de **1**.

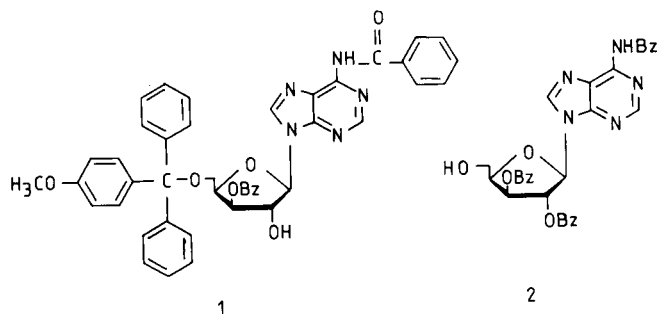


Figure 1

Le composé-clé **1** peut, a priori, être obtenu par une protection préalable des fonctions amine et hydroxyle-5' du nucléoside libre **8**, suivie d'une monosubstitution aléatoire de non sélective de l'un des hydroxyles secondaires, puis d'une séparation chromatographique généralement délicate des isomères 2' et 3'. Néanmoins, l'obtention de la β-*D*-xylofurannosyl-9 adénine (**8**), qui n'est pas un produit commercial, impliquant nécessairement une réaction de couplage, il nous a semblé plus opportun d'atteindre la différenciation des fonctions hydroxyles secondaires en condensant un xylofurannose dissymétrique en **2** et **3** avec l'aglycone désiré. C'est pourquoi nous avons essayé dans un premier temps de synthétiser directement l'intermédiaire **10** à partir du di-*O*-benzoyl-3,5 *O*-*t*-butyldimethylsilyl-2 *D*-xylofurannose (**5**); ce dernier étant obtenu

avec un rendement satisfaisant en deux étapes à partir de **3**. Cependant, tous les essais de condensation de chacun des deux anomères de **5** pris séparément avec, soit l'adénine, soit l'un de ses dérivés protégés et quel que soit le type du catalyseur utilisé ont échoué (**2**) (Schéma 1).

Ce résultat négatif n'est pas, a priori, surprenant puisque la faible réactivité de certains oses possédant un groupement *O*-méthyl en position anomère a été récemment signalée (**3**). Ayant dû également renoncer à envisager le remplacement du méthoxyle anomère de **5** par un meilleur groupe partant, tel celui acétoxy, en raison de la labilité prévisible du *t*-butyldiméthylsilyle dans les conditions à utiliser, nous nous sommes alors tournés vers une approche légèrement différente. Celle-ci est basée sur la constatation que le groupement *O*-acyl-2' des pentofurannonucléosides totalement acylés peut être plus ou moins sélectivement libéré sous l'action d'un réactif nucléophile approprié (4-5); par exemple, l'hydroxylaminolyse de la tri-*O*-acétyl-2',3',5' β-*D*-xylofurannosyl-9 adénine conduit, avec un rendement de 64%, au di-*O*-acétyl-3',5' β-*D*-xylofurannosyl-9 adénine (**6**). En raison de la labilité plus marquée des groupements acétyles vis à vis benzoyles, nous avons alors pensé qu'en série xylofurannose le rendement global et la sélectivité en 2' de la réaction de *O*-déacylation partielle pourraient être augmentés à condition de partir d'un xylonucléoside dissymétriquement peracylé tel **7** (Schéma 1).

Dans cette nouvelle approche, nous avons utilisé comme produit de départ le di-*O*-benzoyl-3,5 *O*-isopropylidène-1,2 α-*D*-xylofurannose (**3**), qui peut être rapidement obtenu avec un bon rendement à partir du *D*-xylose (**7**). L'acétolyse de ce composé **3** conduit quantitativement au di-*O*-benzoyl-3,5 di-*O*-acétyl-1,2 *D*-xylofurannose (**6**). La méthode de condensation de ce sucre **6** avec l'aglycone a été alors sélectionnée en fonction de sa régiosélectivité et de sa stéréospécificité, de façon à n'obtenir que l'isomère nucléosidique *N*-9β. Dans cette optique la réaction de glycosylation de l'adénine non protégée, en présence de tétrachlorure d'étain, (**8**) s'est révélée être le procédé de choix. Le nucléoside **7** ainsi obtenu après traitement et

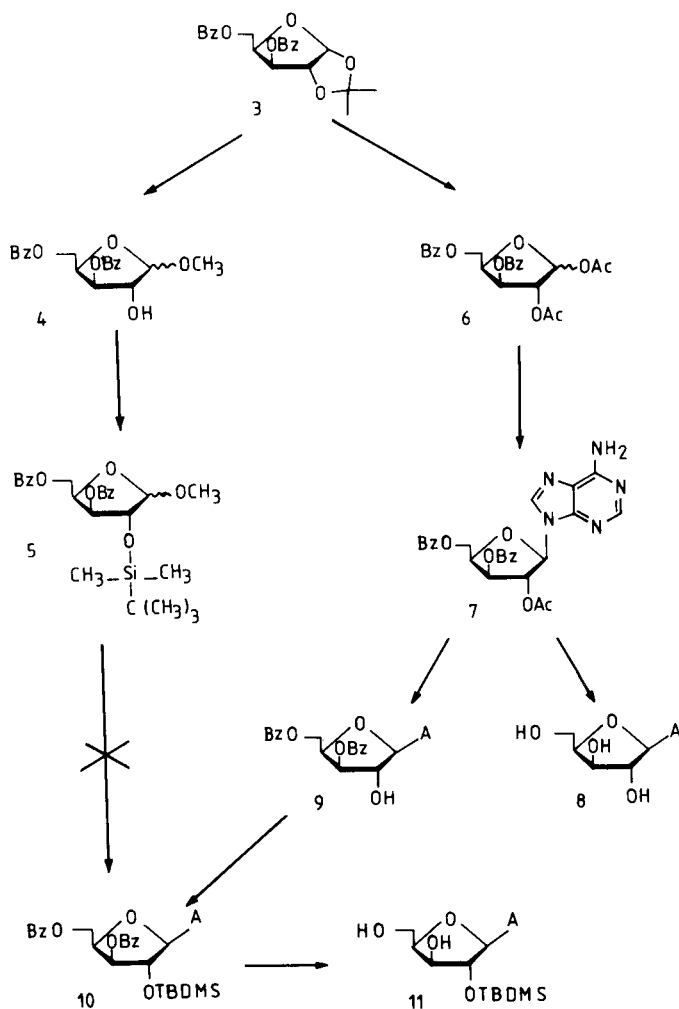


Schéma 1

purification a été totalement désacylé par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol pour conduire à la β -D-xylofurannosyl-9 adénine (**8**). D'autre part, une réaction sélective de désacétylation par l'hydrazine dans un mélange acide acétique-pyridine transforme le nucléoside **7** en son homologue **9** non substitué en position 2', avec un rendement partiellement quantitatif, résultat confirmant notre hypothèse. L'hydroxyle-2' libre de **9** fut ensuite bloqué par un groupement *t*-butyldiméthylsilyle selon le procédé classique (9-15) et le dérivé résultant **10**, débenzoylé, pour donner le *O*-*t*-butyldiméthylsilyl-2' β -D-xylofurannosyl-9 adénine (**11**).

Il est à noter que l'orientation trans des hydroxyles secondaires des dérivés xylofurannosiques **9** et **11** ainsi spécifiquement débloqués exclut la migration du groupe restant de 3' en 2' ou de 2' en 3'. D'autre part, le rendement global, à partir de l'adénine, du composé **11** atteint 41% à condition de supprimer les chromatographies et cristallisations intermédiaires. Le nucléoside **11** con-

stitue le composé de départ de la synthèse des deux synthons désirés **1** et **2** (Schéma 2).

Dans un premier temps, la fonction alcool primaire de **11** fut donc spécifiquement protégée par monométhoxytritylation pour conduire au composé **12**. L'étape suivante a impliqué la protection simultanée de la fonction amine exocyclique et de celle hydroxyle-3' du sucre par des groupements benzoyles; la benzoylation du composé **12** par l'anhydride benzoïque dans la pyridine en présence de diméthylamino-4 pyridine (**16**) conduit au dérivé **13** monobenzoylé sur l'hétérocycle. Ce composé a pu être alors facilement désilylé par le fluorure de tétrabutylammonium (9-15), et permet d'obtenir ainsi le premier synthon recherché **1**.

Une benzoylation de **1**, dans des conditions comparables à celles utilisées pour **12**, conduit au dérivé totalement protégé **15**; remarquons que ce dernier peut être également synthétisé en deux étapes à partir de la β -D-xylofurannosyl-9 adénine (**8**) par monométhoxytritylation suivie d'une benzoylation. Le déblocage du groupement monométhoxytrityle fut réalisé en traitant le composé **15** par une solution d'acide *p*-toluènesulfonique 2% dans un mélange chloroforme-méthanol (17); l'on obtient ainsi le deuxième synthon recherché **2**.

Avant de pouvoir aborder la synthèse oligonucléotidique proprement dite (1), l'ultime étape de notre travail a consisté à former le dérivé arylphosphate-2' **16** à partir du synthon **1**, par réaction de ce dernier avec un excès d'*o*-chlorophénylphosphorodi-(triazol-1,2,4-ide) (18-19) dans un mélange acétonitrile-pyridine, suivie d'un traitement avec de la triéthylamine aqueuse; le phosphodiester **16** a été isolé sous forme de sel de triéthylammonium, avec un très bon rendement par extraction avec du chloroforme et précipitation dans l'éther de pétrole.

Ainsi, nous avons montré dans ce travail que l'obtention des synthons **1** et **2**, nécessaires à la synthèse d'analogues xylo-nucléotidiques du 2,5-A naturel, est d'une approche aisée, compte tenu de la méthode utilisée, méthode qui peut par ailleurs être généralisée aux autres bases hétérocycliques. De plus, le nucléoside **11** peut également être considéré comme l'un des composés-clés pour l'obtention d'un autre type de synthons, utilisables quant à eux lors de la synthèse d'oligoxylo-nucléotides présentant des liaisons phosphodiester habituelles 3' - 5'. D'une manière plus générale, ce travail ouvre la voie à toute synthèse ultérieure d'oligoxylo-nucléotides, composés présentant un intérêt non négligeable tant au point de vue fondamental qu'appliqué.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur plaque de silice Merck 60 F₂₅₄. Les chromatographies sur colonne de gel

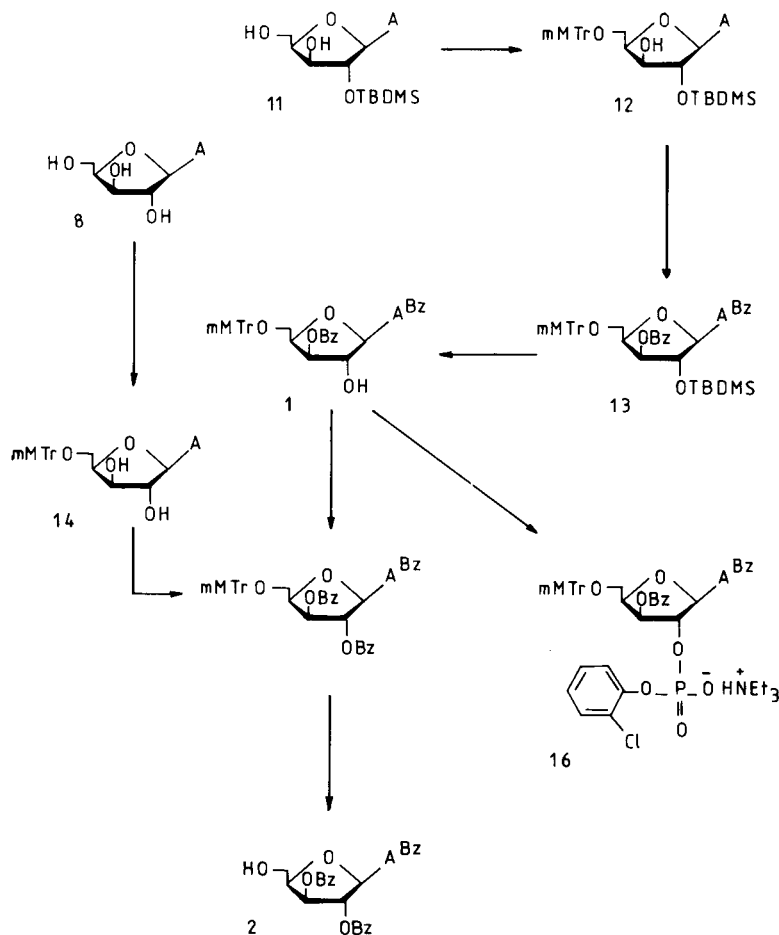


Schéma 2

de silice ont été effectuées sous faible pression avec du Kieselgel 60H Merck. Les points de fusion non corrigés ont été pris en capillaires sur un appareil Büchi 510. Les spectres uv ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Varian-Cury 118; ceux de rnm sur des spectromètres Varian EM 360, EM 390 ou HA 100, les déplacements chimiques étant exprimés en δ ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne et la multiplicité des signaux observés est indiquée par une lettre minuscule. Les spectres de masse furent obtenus avec un appareil Jéol JMS D 100 par introduction directe de l'échantillon. Les pouvoirs rotatoires ont été pris sur un polarimètre Perkin-Elmer 241, les concentrations étant exprimées en grammes pour 100 ml de solution. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de Microanalyse du C.N.R.S., Division de Vernaison.

Di-O-benzoyl-3,5 di-O-acétyl-1,2 D-xylofuranose (6).

A une solution refroidie par un bain de glace, d'acide acétique (260 ml) et d'anhydride acétique (64 ml) contenant 49,5 g du composé 3 (7), on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique, 22 ml d'acide sulfurique concentré (durée: une demi-heure). Le mélange résultant est agité à température ambiante durant douze heures puis versé sur 700 ml d'eau glacée et extrait avec trois fois 300 ml de chloroforme. Les phases organiques sont lavées d'abord avec de l'eau, ensuite avec une solution de carbonate de sodium à 5%, enfin à nouveau avec de l'eau (trois fois 150 ml pour chaque lavage). La solution chloroformique fut séchée sur

sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est redissous dans 500 ml d'éthanol 95 et traité au noir animal; après filtration, évaporation sous pression réduite et coévaporations successives avec du toluène (trois fois 100 ml) et du tétrachlorure de carbone (deux fois 100 ml), le mélange anomérique 6 est obtenu avec un rendement de 54 g (98%) sous forme d'un sirop jaune pâle, suffisamment pur pour être utilisé directement dans les réactions de condensation; ccm, Rf = 0,21 (éluant, cyclohexane-éther: 1-1, v/v); rnm (deutériochloroforme): δ ppm 6,28 (s, 1H, H-1 β), 6,55 (d, 1H, H-1 α ; J_{1,2} = 4,5 Hz).

L'anomère 6- α fut cristallisé dans l'éthanol, F = 108-109°; rnm (deutériochloroforme): δ ppm 2,07 (s, 3H, COCH₃), 2,10 (s, 3H, COCH₃), 4,49 (s, 1H, H-5), 4,53 (s, 1H, H-5'), 4,90 (m, 1H, H-4), 5,60 (dd, 1H, H-2, J_{2,3} = 6,5 Hz), 5,90 (t, 1H, H-3; J_{3,4} = 6,5 Hz), 6,55 (d, 1H, H-1; J_{1,2} = 4,5 Hz), 7,4 (m, 6H, H-aromatiques), 8,0 (m, 4H, H-aromatiques); spectre de masse: (75ev, 160°) m/e (abondance relative) 382 (13), 260 (13), 218 (27), 156 (15), 106 (17), 105 (100), 77 (21); $[\alpha]_D^{25}$ = + 121,9° (c 1,35, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₂O₆ (442, 41): C, 62,44; H, 5,01. Trouvé: C, 62,37; H, 5,02.

Di-O-benzoyl-3',5' O-acétyl-2'-β-D-xylofuranosyl-9 adénine (7).

A une solution de 20,27 g (45,8 mmoles) de 6 dans 900 ml d'acétonitrile anhydre, on ajoute 6,05 g (46 mmoles) d'adénine. A la suspension résultante, on ajoute 10,5 ml de tétrachlorure d'étain dans

300 ml du même solvant. Le mélange réactionnel, qui devient limpide au bout de 30 minutes, est abondamment agité à l'abri de l'humidité pendant 15 heures; il est ensuite concentré jusqu'à un volume de 210 ml et l'on introduit successivement 26,6 g d'hydrogénéocarbonate de sodium et 90 ml d'eau. Lorsque le dégagement de gaz carbonique a cessé, le mélange est évaporé sous pression réduite et la gomme résultante est extraite avec trois fois 300 ml de chloroforme bouillant; les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire à une gomme. Une chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,6-0,4, v/v) permet de recueillir le composé **7** avec un rendement de 16,5 g (70%); ce dernier cristallise dans l'éther; ccm, Rf = 0,31 (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,3-0,7, v/v), F, 108-110°; uv (éthanol 95): max nm 258 (ε, 13000), 230 (ε, 25100), min nm 248 (ε, 11900), 218 (ε, 19000); rmn (deutéiochloroforme): δ ppm 2,16 (s, 3H, COCH₃), 4,8 (m, 3H, H-4', 5', 5''), 5,8 (dd, 1H, H-3'; J_{3',4'} = 4,0 Hz), 5,98 (dd, 1H, H-2', J_{2',3'} = 2,0 Hz), 6,1 (s, 2H, NH₂), 6,26 (d, 1H, H-1'; J_{1',2'} = 2,5 Hz), 7,4 (m, 6H, H-aromatiques), 7,9 (m, 4H, H-aromatiques), 8,12 (s, 1H, H-2), 8,23 (s, 1H, H-8); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 517 (14), 412 (16), 395 (52), 383 (47), 274 (18), 232 (34), 201 (22), 190 (12), 164 (20), 139 (33), 136 (15), 135 (16), 105 (100); [α]_D²⁰ = +46,0° (c 1,00, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₂₆H₂₃N₅O₆ (517,48): C, 60,34; H, 4,48; N, 13,54. Trouvé: C, 60,35; H, 4,42; N, 12,9.

β-D-Xylofurannosyl-9-adrénine (**8**).

On dissout 3,81 g du composé **7** dans 30 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium 1N. Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange est évaporé à sec, redissous dans 150 ml d'eau et rapidement neutralisé avec de la résine Dowex 50 (forme pyridinium); après filtration et extraction à l'éther du benzoate de méthyle, la phase aqueuse est évaporée sous vide; en rajoutant du méthanol, le composé **8** cristallise avec une demi-molécule d'eau; il est obtenu avec un rendement de 1,58 g (78%); ccm, Rf = 0,27 (éluant, benzène-méthanol 6-4 v/v), F = 145-147° [lit F: 125-140° (20), 100-130° (21), 225-230° (22), 192-195° (23), 185-187° (24)]; uv (éthanol 95): max nm 258 (ε, 14600), min nm 226 (ε, 1800); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,72 (m, 2H, H-5', 5''), 4,09 (m, 2H, H-3', 4'), 4,32 (m, 1H, H-2'), 4,76 (t, 1H, OH-5', J_{OH-5', H-5'}, H-5' = 6,0 Hz), 5,80 (s, 1H, OH-3'), 5,85 (s, 1H, OH-2'), 5,86 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,8 Hz après échange eau lourde), 7,32 (s, 2H, NH₂), 8,15 (s, 1H, H-2), 8,26 (s, 1H, H-8); [en accord avec les valeurs rapportées (24)]; spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 267 (5), 194 (5), 178 (36), 164 (61), 148 (14), 136 (82), 135 (100), [en accord avec les valeurs rapportées (24-25)]; [α]_D²⁰ = -41,2° (c 1,31, eau), [lit [α]_D²⁰ = -19° (c 1,2, eau) (26), -22,5° (c 1,22, eau) (27), -30,1° (c 1,2, eau) (21), -16,4° (c 1, 10, eau) (22) -32,1° (c 0,5, eau) (23), -67° (c 1,14, eau) (24)].

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₃N₅O₄·½H₂O (276, 29): C, 43,47; H, 5,12; N, 25,36. Trouvé: C, 43,74; H, 5,04; N, 25,37.

Di-O-benzoyl-3',5'-β-D-xylofurannosyl-9-adrénine (**9**).

A une solution de 10 g (19,3 mmoles, 1 eq) du composé **7** dans 168 ml d'un mélange acétique-pyridine: 1-4, v/v, on ajoute 2,82 ml d'hydrazine hydratée (58,0 mmoles, 3 eq). Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on additionne 47 ml d'acétone et l'agitation est poursuivie durant deux heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et redissous dans 300 ml de chloroforme. La solution chloroformique résultante est lavée d'abord avec de l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium, enfin à nouveau avec de l'eau (2 fois 150 ml pour chaque lavage). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec; après trois coévaporations avec un mélange toluène-éthanol: 4-1, v/v, on obtient 8,36 g d'une mousse orangée. Une chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,7-0,3, v/v) permet d'obtenir le composé **9** avec un rendement de 7,54 g (82%); ce composé **9** peut être précipité dans l'éther isopropylique; ccm, Rf, 0,28 (éluant, chloroforme-méthanol: 9-1, v/v), F, 94-165° (décomposition); uv (éthanol 95): max nm 259 (ε,

11800), 231 (ε, 20400), min nm 248 (ε, 10100), 219 (ε, 15600); rmn (deutéiochloroforme): δ ppm 4,76 (m, 2H, H-5', 5''), 5,04 (m, 2H, H-3', 4'), 5,72 (m, 1H, H-2'), 6,19 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,2 Hz), 6,78 (s, 2H, NH₂), 7,1-8,0 (m, 10H, H-aromatiques) 8,20 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, H-8); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 475 (11), 354 (29), 218 (43), 164 (96), 136 (36), 135 (39), 105 (100); [α]_D²⁰ = +54,0° (c 1,00, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₁N₅O₆ (475, 45): C, 60,63; H, 4,45; N, 14,73. Trouvé: C, 60,41; H, 4,68; N, 14,27.

Di-O-benzoyl-3',5'-O-t-butylidiméthylsilyl-2'-β-D-xylofurannosyl-9-adrénine (**10**).

Dans 18 ml de diméthylformamide anhydre, on dissout successivement et dans l'ordre 6 g (12,6 mmoles, 1 eq) du composé **9**, 2,06 g (30,2 mmoles, 2,4 eq) d'imidazole et 2,29 g (15,2 mmoles, 1,2 eq) de chlorure de tertio-butylidiméthylsilyle. Après 7 heures d'agitation à température ambiante, cette solution est versée sur 100 ml d'eau glacée et on extrait avec 3 fois 100 ml de dichlorométhane; les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'huile résultante est tirée à 40° sous un vide poussé (environ 10⁻² mm de mercure) durant 6 heures, afin de chasser le maximum de diméthylformamide. Une chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,9-0,1 v/v) de la gomme obtenue permet de recueillir le composé **10** avec un rendement de 5,83 g (78%); il cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole; ccm, Rf = 0,55 (éluant, chloroforme-méthanol: 9-1, v/v), F = 170-171°; uv (éthanol 95): max nm 258 (ε, 17500), 231 (ε, 31600), min nm 248 (ε, 15900), 220 (ε, 24100); rmn (deutéiochloroforme): δ ppm 0,18 (s, 3H, Si-CH₃), 0,21 (s, 3H, Si-CH₃), 0,95 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 4,77 (m, 2H, H-5', 5''), 4,97 (m, 1H, H-4'), 5,12 (m, 1H, H-3'), 5,53 (m, 1H, H-2'), 5,90 (s, 2H, NH₂), 6,08 (d, 1H, H-1'; J_{1',2'} = 1,8 Hz), 7,25-8,2 (m, 10H, H-aromatiques), 8,20 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, H-8); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 574 (3), 532 (94), 275 (7), 211 (5), 179 (60), 136 (19), 135 (12), 105 (100); [α]_D²⁰ = +48,0° (c 1,00 chloroforme).

Anal. Calculé pour C₃₀H₃₅N₅O₆Si (589, 71): C, 61,10; H, 5,98; N, 11,98; Si, 4,76. Trouvé: C, 61,36; H, 5,79; N, 11,70; Si, 4,7.

O-t-Butylidiméthylsilyl-2'-β-D-xylofurannosyl-9-adrénine (**11**).

On dissout 4,5 g du composé **10** dans 22 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium 1N; le mélange est agité durant 30 minutes à température ambiante, puis évaporé sous pression réduite, redissous dans 50 ml d'eau et rapidement neutralisé avec de la résine Dowex 50 (forme pyridinium). Après filtration et évaporation, le résidu est coévaporé deux fois avec 10 ml d'éthanol 100, puis chromatographié sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,2-0,8, v/v); le composé **11** est obtenu avec un rendement de 2,18 g (75%); il cristallise dans l'éther; ccm, Rf = 0,15 (éluant, chloroforme-méthanol: 9-1 v/v), F, 127-129°; uv (éthanol 95): max nm: 258 (ε, 11800), min nm 227 (ε, 1900); rmn (deutéiochloroforme): δ ppm 0,00 (s, 3H, SiCH₃), 0,07 (s, 3H, SiCH₃), 0,87 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 3,8-4,6 (m, 4H, H-3', 4', 5', 5''), 4,62 (m, 1H, H-2'), 4,9-5,9 (m, 2H, OH-3',5'), 5,83 (d, 1H, H-1'; J_{1',2'} = 2,7 Hz), 6,7 (s, 2H, NH₂), 8,10 (s, 1H, H-2), 8,25 (s, 1H, H-8); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 324 (100), 136 (40), 135 (15); [α]_D²⁰ = -41,0° (c 1,00, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₇N₅O₆Si (381,51): C, 50,37; H, 7,14; N, 18,36; Si, 7,36. Trouvé: C, 50,02; H, 7,20; N, 18,10; Si, 7,1.

O-Monométhoxytrityl-5'-O-t-butylidiméthylsilyl-2'-β-D-xylofurannosyl-9-adrénine (**12**).

Une solution contenant 7,75 g (20,3 mmoles, 1 eq) du composé **11** et 8,17 g (26,5 mmoles, 1,3 eq) de chlorure de monométhoxytrityle dans 280 ml de pyridine anhydre est agitée durant 20 heures à l'abri de l'humidité et de la lumière. Après addition de 130 ml d'eau glacée, le mélange réactionnel est extrait avec deux fois 200 ml de chloroforme; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est coévaporé trois fois avec 50 ml de toluène, puis chromatographié sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol:

triéthylamine: 9,7-0,2-0,1 v/v). Le composé **12** est obtenu avec un rendement de 9,87 g (74%); il cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole; ccm, Rf = 0,34 (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,4-0,6, v/v), F 103°; uv (éthanol 95): max nm 257 (ε, 14800), 232 (ε, 16100), min nm 243 (ε, 12700), 225 (ε, 15100); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,05 (s, 3H, SiCH₃), 0,07 (s, 3H, SiCH₃), 0,87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3,63 (d, 2H, H-5', 5''), J_{4',5'} = 6,0 Hz), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (dd, 1H, H-3', J_{3',4'} = 3,0 Hz), 4,4 (m, 1H, H-4'), 4,58 (d, 1H, H-2'), 5,80 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,2 Hz), 6,1 (s, 2H, NH₂), 6,75 (d, 1H, OH-3', J_{H-3',OH-3'} = 10,5 Hz), 6,87 (m, 2H, H-aromatiques), 7,1-7,7 (m, 12H, H-aromatiques), 8,03 (s, 1H, H-2), 8,37 (s, 1H, H-8); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 654 (9), 597 (16), 520 (14), 380 (21), 324 (100), 292 (16), 273 (67), 246 (16), 234 (14), 159 (15), 136 (31), 135 (14); [α]_D²⁵ = 26,0° (c 1,0, chloroforme).
Anal. Calculé pour C₃₀H₄₃N₅O₅Si (653, 83): C, 66,13; H, 6,63; N, 10,71; Si, 4,30. Trouvé: C, 65,95; H, 6,46; N, 10,40; Si, 4,1.

N,O-Dibenzoyl-6,3' *O*-monométhoxytrityl-5' *O*-*t*-butyldiméthylsilyl-2' β-D-xylofurannosyl-9 adénine (**13**).

Une solution contenant 9,6 g (13,9 mmoles, 1 eq) du composé **12**, 0,90 g (7,37 mmoles, 0,53 eq) de *N,N*-diméthylamino-4 pyridine et 6,92 g (30,6 mmoles, 2,2 eq) d'anhydride benzoïque dans 200 ml de pyridine anhydre est portée au reflux durant 12 heures. Après refroidissement et évaporation sous pression réduite, le résidu est dissous dans 500 ml de chloroforme; la solution résultante est lavée successivement avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et avec de l'eau (deux fois 300 ml pour chaque lavage). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne (éluant, chloroforme-acétate d'éthyle-triéthylamine: 9,75-0,2-0,05, v/v), le composé **13** est obtenu sous forme d'une mousse avec un rendement de 9,71 g (81%); ccm, Rf = 0,35 (éluant, chloroforme-acétate d'éthyle: 9-1, v/v), F, 77-79°; uv (éthanol 95): max nm 277 (ε, 22500), 230 (ε, 38400), min nm 253 (ε, 13500), 221 (ε, 35200); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,18 (s, 3H, SiCH₃), 0,22 (s, 3H, SiCH₃), 0,95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3,60 (m, 2H, H-5', 5''), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,9 (m, 2H, H-3', 4'), 5,4 (m, 1H, H-2'), 6,15 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 1,5 Hz), 6,73 (m, 2H, H-aromatiques), 7,1-7,7 (m, 20H, H-aromatiques), 7,9-8,1 (m, 2H, H-aromatiques), 8,12 (s, 1H, H-2), 8,67 (s, 1H, H-8), 8,97 (s, 1H, NH); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 805 (8), 636 (10), 588 (14), 532 (20), 484 (10), 273 (100), 105 (89); [α]_D²⁵ = -24,7° (c 1,06, chloroforme).

N,O-Dibenzoyl-6,3' *O*-monométhoxytrityl-5' β-D-xylofurannosyl-9 adénine (**1**).

On dissout 8,4 g du composé **13** dans 48 ml d'une solution 0,5 *N* de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane; après 4 heures d'agitation à température ambiante, la solution est évaporée sous pression réduite et le résidu chromatographié sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol-triéthylamine: 9,8-0,15-0,05 v/v); le composé **1** est obtenu avec un rendement de 6,19 g (85%); il est précipité dans un mélange tétrachlorure de carbone-éther diisopropylique; ccm, Rf, 0,23 (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,6-0,4 v/v), F, 135-140° (décomposition); uv (éthanol 95): max nm 278 (ε, 20300), 230 (ε, 34300), min nm 253 (ε, 12000), 221 (ε, 31300); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,50 (m, 2H, H-5', 5''), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,95 (m, 2H, H-2', 4'), 5,60 (m, 1H, H-3'), 5,74 (m, 1H, OH-2'), 6,16 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 2,9 Hz), 6,65 (m, 2H, H-aromatiques), 7,0-8,1 (m, 22H, H-aromatiques), 8,17 (s, 1H, H-2), 8,60 (s, 1H, H-8), 9,08 (s, 1H, NH); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 474 (100), 458 (14), 370 (66), 354 (16), 339 (14), 273 (97), 195 (15), 165 (16), 164 (13), 136 (16), 135 (16), 105 (75); [α]_D²⁵ = -20,1° (c 1,09, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₄₄H₅₇N₇O₇·½ CCl₄·½ C₄H₁₀O: C, 66,79; H, 5,04; N, 8,40. Trouvé: C, 66,48; H, 5,00; N, 8,52.

N,O-Tribenzoyl-6,2',3' β-D-xylofurannosyl-9 adénine (**2**).

Méthode A.

Une solution contenant 2,96 g (3,96 mmoles, 1 eq) du composé **1**, 0,11 g (0,9 mmole, 0,23 eq) de *N,N*-diméthylamino-4 pyridine et 0,94 g (4,2

mmoles, 1,06 eq) d'anhydride benzoïque dans 40 ml de pyridine anhydre est portée au reflux durant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite traité selon le même mode opératoire que lors de la synthèse de **13**. Après chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,88-0,12, v/v), le composé **15**, qui est suffisamment pur pour être utilisé directement dans l'étape suivante, est obtenu avec un rendement de 2,87 g (85%); ccm, Rf = 0,36 (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,8-0,2 v/v). Les 2,87 g du composé **15** sont ensuite dissous dans 28 ml d'un mélange chloroforme-méthanol: 7-3, v/v, contenant 2% d'acide paratoluène sulfonique. La solution résultante est agitée à température ambiante durant 1 heure 30, puis diluée avec 200 ml de chloroforme. Après lavages successifs avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium 5% et avec de l'eau (150 ml de chaque), la phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

Une chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,8-0,2, v/v) permet d'obtenir le composé **2** avec un rendement de 1,25 g (64% par rapport à **15**; 55% par rapport à **1**); **2** cristallise dans l'éthanol; ccm, Rf = 0,28 (éluant, dichlorométhane-méthanol: 9,6-0,4 v/v), F, 131-135°; uv (éthanol 95): max nm 278 (ε, 18500), 231 (ε, 32000), min nm 254 (ε, 10400), 215 (ε, 21100); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,95 (m, 2H, H-5', 5''), 4,70 (m, 2H, H-4', OH-5'), 5,92 (dd, 1H, H-3'), 6,35 (m, 2H, H-1', 2'), 7,25-7,60 (m, 9H, H-aromatiques), 7,85-8,10 (m, 6H, H-aromatiques), 8,26 (s, 1H, H-2), 8,72 (s, 1H, H-8), 9,25 (s, 1H, NH); spectre de masse: (75 ev, 180°) m/e (abondance relative) 445 (28), 354 (22), 341 (37), 294 (21), 201 (28), 164 (29), 136 (15), 135 (21), 122 (20), 105 (100); [α]_D²⁵ = -42° (c 1,0, chloroforme).

Anal. Calculé pour C₃₁H₂₅N₅O₇·H₂O (597, 57): C, 62,30; H, 4,55; N, 11,72. Trouvé: C, 62,51; H, 4,57; N, 11,71.

Méthode B.

On dissout 1,0 g (3,6 mmoles, 1 eq) du composé **8** dans 50 ml d'éthanol anhydre. Afin d'éliminer l'eau de cristallisation, la solution résultante est évaporée sous pression réduite, puis successivement coévaporée avec de l'éthanol et de la pyridine anhydres (deux fois 50 ml dans chaque cas). On rajoute ensuite 70 ml d'un mélange diméthylformamide-pyridine: 1-1, v/v et 1,42 g (4,6 mmoles, 1,3 eq) de chlorure de monométhoxytrityle. Après 36 heures d'agitation à l'abri de l'humidité et de la lumière, le mélange réactionnel est traité selon le même mode opératoire que lors de la synthèse de **12**. Une chromatographie sur colonne (éluant, dichlorométhane-méthanol-triéthylamine: 9,4-0,5-0,1, v/v) permet d'obtenir le *O*-monométhoxytrityl-5' β-D-xylofurannosyl-9 adénine (**14**) avec un rendement de 1,38 g (71%); ce composé **14** cristallise dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane; ccm, Rf = 0,26 (éluant, dichlorométhane-méthanol-triéthylamine: 8,9-1,0-1, v/v); F, 129-131°. Les 1,38 g (2,6 mmoles, 1 eq) du composé **14** sont ensuite dissous dans 20 ml de pyridine anhydre; à cette solution, on ajoute 0,22 g (1,8 mmole, 0,7 eq) de *N,N*-diméthylamino-4 pyridine et 1,82 g (8,0 mmoles, 3,1 eq) d'anhydride benzoïque. Le mélange réactionnel est porté 12 heures au reflux, puis traité selon le même mode opératoire que lors de la synthèse de **13**. Après purification sur colonne, le *O*-monométhoxytrityl-5' *N,O*-tribenzoyl-6,2',3' β-D-xylofurannosyl adénine (**15**) est ainsi obtenu avec un rendement de 1,83 g (83%). La transformation de ce composé **15** en synthon désiré **2** peut être réalisée selon le même protocole que celui décrit dans la méthode A.

o-Chlorophénylphosphate-2' (*O*-monométhoxytrityl-5' *N,O*-dibenzoyl-6,3' β-D-xylofurannosyl-9 adénine) de triéthylammonium (**16**).

On prépare, in situ, une solution d'*o*-chlorophénylphosphoroditriazol-1,2,4 ide) dans 13,6 ml d'acétonitrile anhydre, à partir de 1,20 g (17,7 mmoles) de triazole-1,2,4, de 1,67 g (6,8 mmoles) d'*o*-chlorophényl phosphorodichloridate et de 1,38 g (13,6 mmoles) de triéthylamine (28). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de 2,1 g (2,8 mmoles) du composé **1** dans 13,5 ml de pyridine anhydre est alors ajoutée et l'agitation poursuivie durant 20 minutes; on additionne ensuite une solution de 1,71 g (16,9 mmoles) de triéthylamine et 0,8 ml (43,9 mmoles) d'eau dans 5,4 ml de pyridine; on laisse sous agitation durant 15 minutes. Le mélange réactionnel est alors versé dans 350 ml

d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénécarbonate de sodium et extrait avec du chloroforme (4 fois 80 ml). Les phases chloroformiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénécarbonate de sodium (2 fois 150 ml), puis avec de l'eau (2 fois 200 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, évaporée sous pression réduite, redissoute dans un minimum de chloroforme et coévaporée trois fois avec du toluène. La mousse obtenue est redissoute dans 15 ml de chloroforme et versée goutte à goutte dans 450 ml d'éther de pétrole sous forte agitation. Le composé **16** est obtenu sous forme d'un précipité qui est décanté, puis séché au dessiccateur, le rendement de **16** atteint 2,8 g (96%), ccm, Rf = 0 (éluant, chloroforme-méthanol: 9,6-0,4, v/v); 0,37 (éluant, chloroforme-méthanol: 8-2, v/v); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,2 (t, 9H, CH₃ du triéthylammonium), 2,97 (m, 6H, CH₂ du triéthylammonium), 3,45 (m, 2H, H-5', 5"), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,86 (m, 1H, H-4'), 5,72 (md, 1H, H-2'; J_{H2',P} = 9 Hz), 5,96 (m, 1H, H-3'), 6,45 (d, 1H, H-1'; J_{1',2'} = 2,3 Hz), 6,65 (m, 2H, H-aromatiques), 7,0-7,8 (m, 24H, H-aromatiques), 8,0 (m, 2H, H-aromatiques), 8,14 (s, 1H, H-2), 8,50 (s, 1H, H-8).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) G. Gosselin et J. L. Imbach, *Tetrahedron Letters*, 4699 (1981).
- (2) G. Gosselin et J. L. Imbach, Résultats non publiés.
- (3) D. Bouchu, M. Abou-Assali, A. Grouiller, G. Carret et H. Pacheco, *Eur. J. Med. Chem.*, **16**, 43 (1981).
- (4) Y. Yshido, N. Nakazaki et N. Sakairi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2088 (1979).
- (5) R. J. Gregoire et T. Neilson, *Can. J. Chem.*, **56**, 487 (1978).
- (6) Y. Ishido, N. Sakairi, K. Okazaki et N. Nakazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 563 (1980).
- (7) B. R. Baker et R. E. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5900 (1955).
- (8) M. Saneyoshi et E. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2518 (1979).
- (9) K. K. Ogilvie et D. J. Iwacha, *Tetrahedron Letters*, 317 (1973).
- (10) K. K. Ogilvie, *Can. J. Chem.*, **51**, 3799 (1973).
- (11) K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam et J. B. Westmore, *Tetrahedron Letters*, 2865 (1974).
- (12) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, D. W. Entwistle, E. A. Thompson, M. A. Quilliam et J. B. Westmore, *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **3**, 197 (1976).
- (13) K. K. Ogilvie, K. L. Sadana, E. A. Thompson, M. A. Quilliam et J. B. Westmore, *Tetrahedron Letters*, 2861 (1974).
- (14) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, A. L. Schifman, N. Y. Theriault et K. L. Sadana, *Can. J. Chem.*, **56**, 2768 (1978).
- (15) K. K. Ogilvie, A. L. Schifman et C. L. Penney, *Can. J. Chem.*, **57**, 2230 (1979).
- (16) J. F. M. de Roaij, G. Wille-Hazeleger, P. H. van Deursen, J. Serdijn et J. H. van Boom, *Rec. Trav. Chim.*, **98**, 537 (1979).
- (17) H. Takaku, M. Kato, M. Yoshida et R. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **45**, 3347 (1980).
- (18) J. B. Chattopadhyaya et C. B. Reese, *Tetrahedron Letters*, 5059 (1979).
- (19) J. B. Chattopadhyaya et C. B. Reese, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 2039 (1980).
- (20) B. R. Baker et K. Hewson, *J. Org. Chem.*, **22**, 966 (1957).
- (21) J. R. Boissier, P. Lepine, J. De Rudder et M. Privat de Garilke, Brevet d'Invention, Fr. M. 6,164, 14 aout (1966); *Chem. Abstr.*, **72**, 44073s (1970).
- (22) M. Ikehara, Y. Nakahara et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 538 (1971).
- (23) A. Magnani et Y. Mikuriya, *Carbohydr. Res.*, **28**, 158 (1973).
- (24) M. J. Robins, Y. Fouron et R. Mengel, *J. Org. Chem.*, **39**, 1564 (1974).
- (25) S. J. Shaw, D. M. Desiderio, K. Tsuboyama et J. A. McCloskey, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2510 (1970).
- (26) P. Chang et B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.*, 1992 (1950).
- (27) W. W. Lee, A. P. Martinez, G. L. Tong et L. Goodman, *Chem. Ind. (London)*, 2007 (1963).
- (28) W. T. Markiewicz, E. Biala, R. W. Adamiak, K. Grzeskowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, J. Stawinski et M. Wierwiorowski, *Nucleic Acids Rs., Symposium Series No. 7*, Pr. Köster Editeur, IRL, p 115 (1980). English Summary.

This work describes the synthesis of certain nucleoside synthons which are necessary in order to obtain oligoxylnucleotides. The utilization of a non-symmetrically substituted xyloside substituted at the 2-position permits one to obtain, in satisfactory yields, the described nucleoside which is conveniently protected. All of the compounds described have been fully characterized using the usual analytical methods.