

## ACTIVITÉ CYTOKININE DE DÉRIVÉS ACYLÉS, ALKYLÉS, ACYL-ALKYLÉS DE L'ADÉNINE ET D'ISOSTÈRES AZOTÉS DE LA $\gamma$ , $\gamma$ -DIMÉTHYLALLYLADÉNINE

J. ROUSSAUX\*, TRAN THANH VAN†, M. T. ADELINÉ‡, P. ADOU‡ et N. DAT-XUONG‡

\*Laboratoire de Biologie Végétale IV, Université P. et M. Curie, 12, rue Cuvier, 75005-Paris; †Laboratoire du Phytotron du C.N.R.S. 91190-Gif-sur-Yvette; ‡Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Revised received 2 May 1977)

**Key Word Index**—Cytokinins; tobacco pith assay; pea-bud assay; structure-activity relationship; 6-acylamino-purines; 6-acylamino-9-benzylpurines.

**Abstract**—The cytokinin activities of various 6-acylaminopurines, 6-alkylaminopurines, 6-acylamino-9-benzylpurines as well as a series of isosteric-nitrogen derivatives of  $N^6$ -( $\gamma$ ,  $\gamma$ -dimethylallyl)adenine ( $I^6$ Ade) have been tested using the tobacco pith and the pea bud bioassays. The interactions between active, slightly active and inactive compounds have been studied with the last assay. Acylation decreases the biological activity; e.g.,  $N^6$ -benzoyl and  $N^6$ -furoyladenines are less active than  $N^6$ -benzyladenine and kinetin. Substitution at the 9-position reduces (tobacco-pith assay) or suppresses (pea-bud assay) the phytohormonal activity of otherwise active 6-acylaminopurines. In isosteric derivatives, maximum activity occurs when the side chain has the same length as in  $I^6$ Ade. After the analysis of interactions between more or less active compounds, it is suggested that the differences in cytokinin activity could be related to unequal affinities for a hypothetical receptor site.

### INTRODUCTION

Depuis la revue générale de Skoog et Armstrong [1] concernant les cytokinines, de nombreux travaux ont décrit de nouveaux composés actifs et confirmé ou précisé les caractéristiques structurales qui confèrent cette activité biologique. Parmi celles-ci sont retenues la nécessité d'un noyau purinique ou d'un de ses analogues [1, 2] et la présence d'une substitution adéquate, spécifiquement en position 6. Le substituant peut être une chaîne aliphatique ou isoaliphatique dont la longueur la plus favorable est de 4 à 6 chaînons carbonés [1, 3-5] ou un cycle de même enchaînement hydrocarboné avec des variantes d'isostérie soufrée ou oxygénée (benzyl, thényl, furfuryl...). L'activité biologique diminue ou disparaît quand le substituant se fixe en une position autre que 6, quand il porte un groupement carboxyle ou carbamoyle: [les uréido-purines étant souvent moins actives que les amino-purines [6, 7], ou lorsque la fonction amine en 6 de l'adénine est remplacée par un atome de soufre ou d'oxygène [8]. Il en serait de même lorsqu'il porte un groupement carbonyle [9, 10] bien que ce point ne soit pas encore totalement élucidé [1, 9] ou lorsqu'un second substituant se fixe en position 9 du noyau purinique [11, 12]. Par contre, l'activité cytokinine est généralement renforcée si la chaîne latérale porte les groupements hydroxyle, méthyle ou une double liaison dans une position adéquate [13, 14].

Le présent travail étudie l'influence du substituant carbonyle sur l'activité biologique en comparant une série de *N*-acyl-adénines (RD-1, 2, 3, 4) aux *N*-alkyl-adénines correspondantes (RD-11, 12, 13, 14). Il précise l'effet d'une substitution additionnelle en position 9

sur une série de benzyl-9 *N*-acyl-adénines (RD-21, 31, 41, 51). Enfin, il présente un groupe de *N*-( $\omega$ -diméthylamino-alkyl)adénines (RD 90, 92, 93, 94) dont l'activité cytokinine de l'un des termes, isostère azoté de l' $I^6$ Ade (RD 92), a été mise en évidence antérieurement [15].

### RESULTATS

#### Nomenclature

Les produits étudiés sont décrits dans le Schéma 1 et leur synthèse chimique est résumée dans la partie expérimentale avec leurs principales caractéristiques physico-chimiques.

#### Activité phytohormonale des dérivés

L'activité des substances synthétisées a été étudiée à l'aide de deux tests biologiques caractéristiques des cytokinines: le test "croissance de la moelle de tabac" [16] et le test "levée de l'inhibition des bourgeons axillaires soumis à la dominance apicale" chez le pois [17, 18]. L'éventualité d'une interaction potentialisatrice ou inhibitrice entre certains composés a été également recherchée à l'aide de ce dernier test.

#### Croissance des explantats de moelle de tabac

Les résultats obtenus sont représentés sur la Fig. 1. A l'exception des dérivés de la série de RD-21 à RD-51 et RD-90, tous les autres composés ont une activité cytokinine marquée et un seuil d'activité  $\leq 10^{-6}$  mol/l. Dans la gamme étudiée, les concentrations permettant la croissance optimale sont comprises entre  $10^{-7}$  et  $10^{-4}$  mol/l. En outre, il n'existe de différences significatives entre les accroissements relatifs des poids de matière fraîche (PF) et ceux de matière sèche (PS) que dans le cas

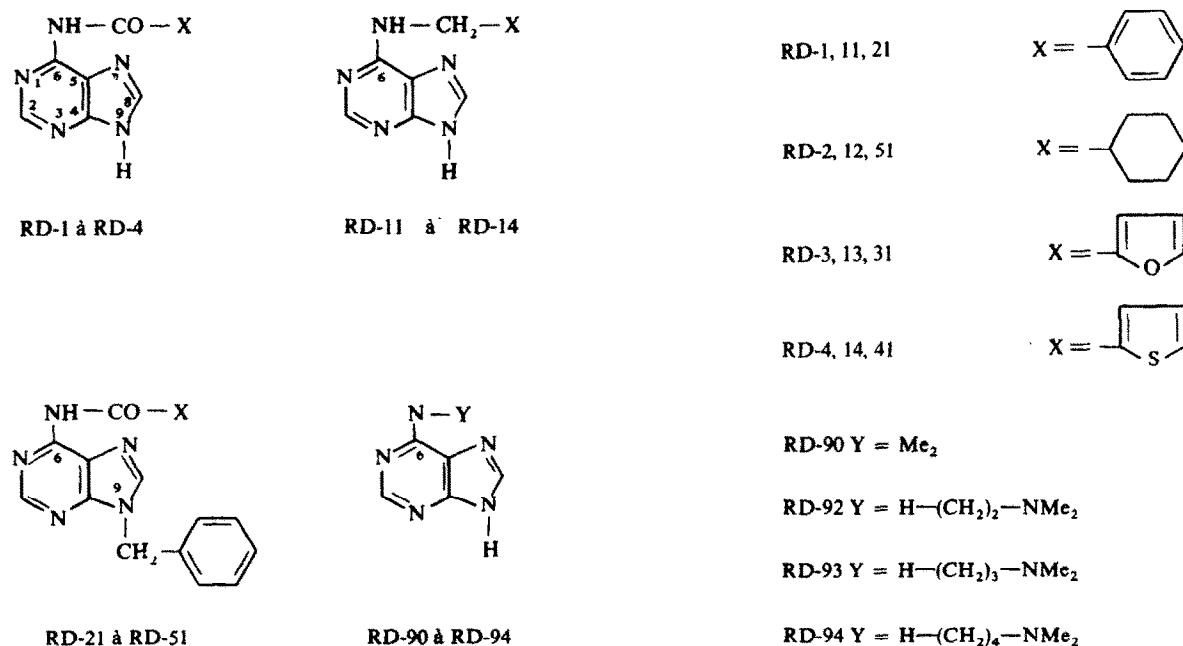


Schéma 1. Formules développées des dérivés étudiés.

des dérivés de la série de RD-90 à RD-94 pour laquelle la perméabilité à l'eau paraît préférentiellement stimulée.

Les substances testées peuvent être classées en fonction

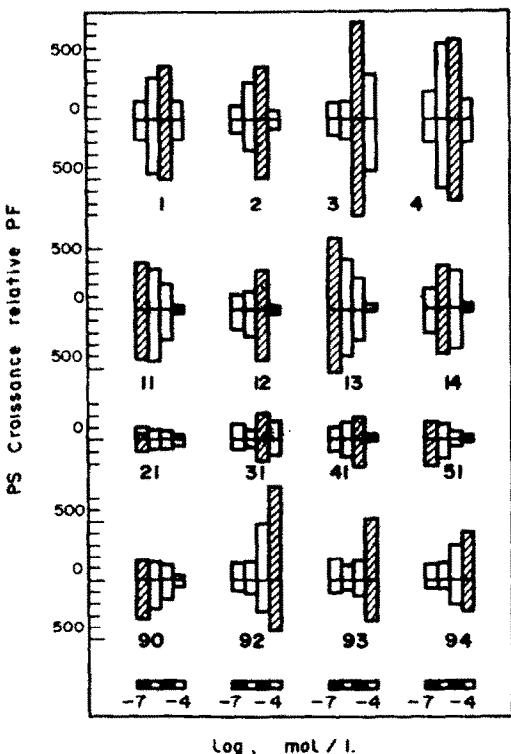


Fig. 1. Croissance relative des explants de moelle de tabac. Les poids relatifs (en %) de matière fraîche (PF) ou de matière sèche (PS) sont exprimés en fonction de la concentration molaire en substance active (poids moyen de matière fraîche de 72 explants témoins : 70,8 + 5,0 mg).

de leur activité cytokinine, définie en particulier par la concentration induisant la croissance optimale. En ne tenant compte que des produits qui déterminent un optimum de croissance relative dépassant 200 %, on trouve dans l'ordre des activités cytokinines décroissantes : RD-13  $\geq$  11 > 14 > 4 > 3 > 1  $\geq$  2 > 12 > 92 > 93 > 94.

### *Essai bourgeon de pois*

Dans la gamme des doses étudiées, les dérivés RD 2, 3, 21, 31, 41, 51, 90, 93 et 94 sont inactifs (Fig. 2 et Tableau 1). Pour les autres composés, des doses actives minimales (seuil d'activité) et optimales ont été déterminées en tenant compte de la croissance relative des bourgeons traités (Figs 2 et 3, Tableau 1). Ces données conduisent au classement suivant: RD-11 > 12 ≥ 14 > 1 > 4 > 13 > 92.

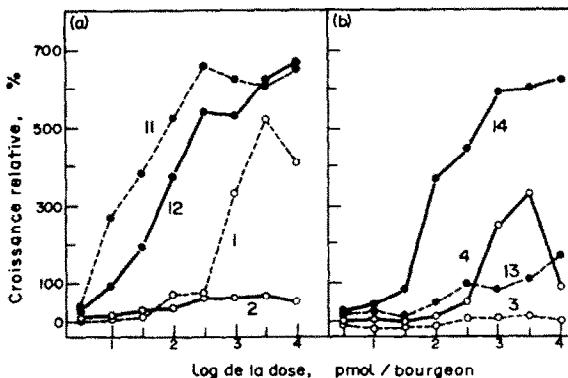


Fig. 2. Allongement relatif moyen (en %) des bourgeons axillaires de pois sous l'influence des composés RD-1, 2, 3, 4, 11, 12, 13 et 14. (longueur moyenne des bourgeons axillaires du noeud n° 2 de 94 plantes témoins : 0,31 + 0,02 mm).

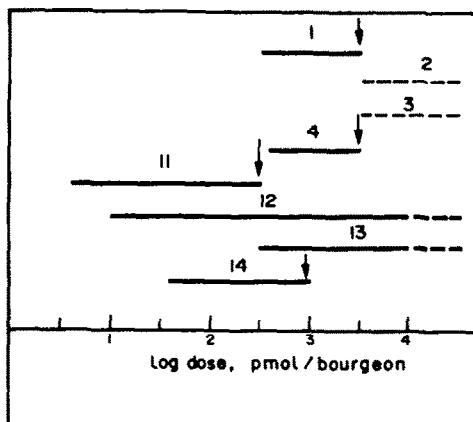


Fig. 3. Activités cytokinines comparées des adénines substituées des séries de RD-1 à RD-4 et de RD-11 à RD-14. Les barres représentent l'intervalle de doses dans lequel la croissance des bourgeons est approximativement une fonction linéaire du log. de la dose (▼: optimum de croissance).

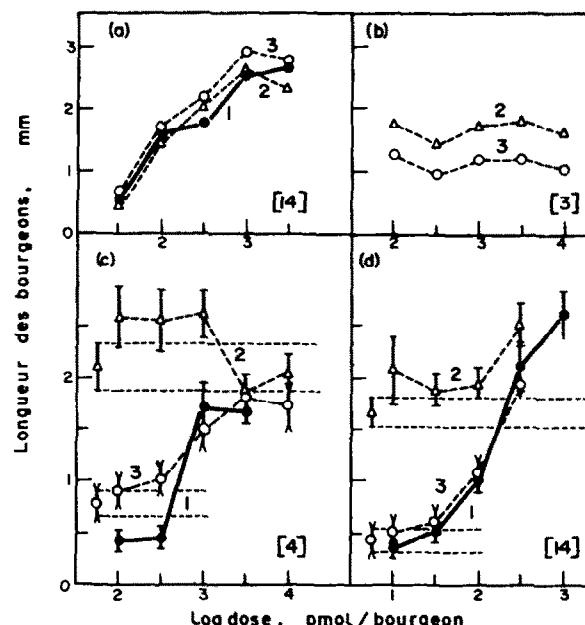


Tableau 1. Allongement relatif moyen (en %) des bourgeons axillaires de pois traités par les composés des séries de RD-21 à RD-51 et de RD-90 à RD-94

log dose (pmol/ bourgeon)	Produits							
	RD-21	RD-31	RD-41	RD-51	RD-90	RD-92	RD-93	RD-94
4	9	-16	-18	-7	-3	182	8	-1
3	-1	-12	12	-9	-13	10	6	7
2	-11	-16	-7	-3	-20	-6	-14	-10
1	—	—	—	—	13	3	-12	-7

#### Interactions entre dérivés

Présentant des structures chimiques voisines, les dérivés puriques étudiés agissent vraisemblablement au même niveau biochimique : des phénomènes d'interaction pourraient donc se manifester entre eux. Afin de vérifier cette hypothèse, une étude des relations entre les dérivés RD-14 très actif, RD-4 peu actif et RD-3 inactif sur le test bourgeon a été faite.

La Fig. 4 résume les résultats obtenus et conduit aux conclusions suivantes : (1°) L'activité de RD-14 n'est pas modifiée par l'adjonction de RD-3, quelles que soient les doses utilisées (Fig. 4a et b).

(2°) Lorsque de faibles doses de RD-4 ( $10^2$  et  $3.10^2$  pmol) sont appliquées en présence de RD-14, seul l'effet de ce dernier est détectable (Fig. 4c). En présence de doses plus élevées de RD-4 ( $> 10^3$  pmol), l'effet d'une dose faible de RD-14 ( $10^2$  pmol) est indécelable (Fig. 4c, courbe 3) et celui d'une dose forte ( $3.10^3$  pmol) subit une diminution statistiquement non significative, mais reproductible (Fig. 4c, courbe 2).

(3°) L'apport d'une dose faible de RD-4 ( $10^2$  pmol) ne modifie pas la réponse induite par RD-14 (Fig. 4d, courbes 1 et 3); celui d'une forte dose ( $3.10^3$  pmol) est d'autant moins décelable que la dose de RD-14 est plus élevée (Fig. 4d, courbe 2). Au cours de ces expériences, aucune additivité des effets de RD-14 et RD-4 n'a été observée. L'influence du produit le moins actif (RD-4) n'est décelée que si sa concentration est au moins dix fois supérieure à celle de RD-14, le plus actif.

Fig. 4. Interactions entre les composés RD-3, RD-4 et RD-14. (a) et (b). Interaction entre RD-3 et RD-14 : (a) traitement des bourgeons par diverses doses de RD-14 seul (courbe 1, ●) ou additionné de RD-3 aux doses de  $10^4$  pmol (courbe 2, △) et de  $10^2$  pmol (courbe 3, ○). (b) Traitement par diverses doses de RD-3 additionné de RD-14 aux doses de  $3.10^4$  pmol (courbe 2, △) et de  $10^2$  pmol (courbe 3, ○). (c) et (d) Interaction entre RD-4 et RD-14. (c) traitement des bourgeons par diverses doses de RD-4 seul (courbe 1, ●) ou additionné de RD-14 aux doses de  $3.10^3$  pmol (courbe 2, △) et de  $10^2$  pmol (courbe 3, ○). (d) traitement par diverses doses de RD-14 seul (courbe 1, ●) ou additionné de RD-4 aux doses de  $3.10^3$  pmol (courbe 2, △) et de  $10^2$  pmol (courbe 3, ○). L'action des doses additionnelles de RD-14 (Fig. 3c) ou de RD-4 (Fig. 3d) est indiquée par les points isolés : △, ○.

#### Conclusions

Parmi les dérivés étudiés, seuls RD-21, 31, 41, 51 et RD-90 présentent une activité cytokinine négligeable. Les autres ont une activité maximale souvent voisine de celle de la kinétine ou de la benzyl-6 adénine, bien que les concentrations requises pour une croissance optimale soient généralement plus élevées que dans le cas de ces deux derniers composés.

Les observations décrites conduisent aux conclusions suivantes : (1°) L'acylation de la chaîne latérale abaisse l'activité cytokinine ; ce qui était prévisible, la présence d'un groupement carboxyle en  $\alpha$  provoquant le même effet [19]. Cependant, cette activité des dérivés acylés ne paraît pas pouvoir être imputée à leur bio-transformation partielle en alkyl-amino-6 purines correspondantes [20]. (2°) La présence d'une substitution en 9 du noyau purinique entraîne une forte diminution de l'activité des dérivés acylés. Cette observation est en accord avec les travaux antérieurs portant sur les substitutions nucléaires [1, 11, 12]; cependant, l'activité des composés disubstitués pourrait être attribuée à leur débenzylation au sein des tissus [21] et à leur conversion en dérivés monosubstitués en position 6.

(3°) La longueur de la chaîne latérale des dérivés  $\omega$ -diméthyl-amino-alkylés ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ) conférant une activité optimale est identique à celle de la chaîne latérale aliphatique des composés les plus actifs, telle que

la chaîne  $\gamma$ ,  $\gamma$ -diméthylallylamine ( $\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$ ). Tout allongement de la chaîne diminue l'activité, ce qui est en accord avec une observation antérieure montrant que le remplacement du groupement diméthylaminoéthyl par un groupement diéthylaminoéthyl ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$ ) induit une chute de l'activité hormonale [15].

(4°) Quant à l'influence des cycles greffés en position  $\alpha$  de la chaîne latérale, les résultats obtenus ne permettent pas de dégager une conclusion nette.

Dans les 2 séries de dérivés acylés et alkylés de l'adénine, en ne considérant que la structure des cycles, les classements sont respectivement: furanne  $\geq$  benzène  $>$  thiophène  $>$  cyclohexane pour le test tabac, benzène  $>$  cyclohexane  $\geq$  thiophène  $>$  furanne pour le test pois.

L'activité marquée des noyaux non saturés dans le cas du test tabac confirme des résultats antérieurs [1]. Le classement obtenu pourrait indiquer que les noyaux, stériquement compatibles avec le site récepteur, interviendraient par leur contenu en électrons délocalisés, comme le suggère déjà le rôle favorable d'une double liaison au niveau de la chaîne latérale [12-14, 23]. L'absence d'électrons délocalisés et la non-planéité du cycle seraient responsables de la faible activité du groupement cyclohexyle (la planéité de la chaîne latérale semble exalter l'activité cytokinine [22]).

Dans le cas du test pois, le classement des noyaux en fonction des activités biologiques paraît trop différent de ce qu'il est dans le test tabac pour que l'on puisse imputer cette anomalie à des variations accidentnelles. En outre, les résultats obtenus suggèrent que la présence d'hétérocycles insaturés (thiophène, furanne...) dans la chaîne latérale, abaisserait l'activité biologique de la molécule, effet probablement en relation avec des phénomènes de liposolubilité.

Si les deux tests biologiques donnent bien des résultats convergents concernant les points 1, 2 et 3 il n'en est pas de même du point 4. Des différences dans les activités relatives d'un même composé, liées à la nature du test effectué, ont déjà été signalées [23] marquant ainsi les limites des tests biologiques dans les investigations destinées à relier activité phytohormonale et structure chimique. En effet, l'activité apparente observée est sous la dépendance de l'un ou plus vraisemblablement d'une combinaison des facteurs suivants: diffusion du produit dans les tissus, en rapport avec sa solubilité et la perméabilité de la surface traitée; perméabilité de la membrane plasmique; éventuelles modifications intra-cellulaires de la molécule étudiée; affinité pour le ou les sites actifs.

En outre, il faut remarquer que les mécanismes biologiques initialement stimulés par les cytokinines ne sont vraisemblablement pas les mêmes dans la croissance d'explantats tissulaires et dans celle de bourgeons axillaires; la régulation de cette dernière paraît dépendre de variations de la perméabilité cellulaire [24, 25], dont certaines pourraient être provoquées par les cytokinines. Par contre, ces substances agiraient surtout au niveau du cycle mitotique dans le cas de la croissance de tissus *in vitro* [26-28]. A ces effets primaires différents pourraient correspondre des sites récepteurs présentant certes des analogies, mais aussi des caractéristiques distinctives.

En ce qui concerne nos résultats, il est probable que les différences enregistrées dans les activités d'un test biologique à l'autre proviennent de l'existence de sites récepteurs spécifiques à chacun d'eux, mais aussi de variations liées à la perméabilité des tissus aux composés étudiés

(présence d'une cuticule cireuse dans le cas du bourgeon de pois, par exemple).

Les travaux sur les anti-cytokinines [29] ont mis en évidence des phénomènes de compétition entre les cytokinines et leurs antagonistes, ce qui suggère que l'on devrait distinguer, dans ces molécules stériquement voisines, l'affinité pour le site et l'activité cytokinine au niveau de ce dernier. D'ailleurs, une anti-cytokinine, la méthyl-3 (méthyl-2' propylamino)-7 pyrazolo [4, 3-d] pyrimidine est également une cytokinine peu active [30].

Dans le cas des interactions étudiées sur le test pois, l'absence d'effets additif ou compétitif marqués indique que les différences d'activité observées pourraient être dues, s'il n'existe aucun anomalie de transport, à des différences d'affinité de ces molécules pour le site actif.

## PARTIE EXPERIMENTALE

**Synthèse chimique.** Dérivés *N*-acylés de l'adénine: l'adénine est condensée avec les chlorures d'acide en milieu pyridinique, à 120°. Les 3 dérivés suivants: benzoylé (RD-1,  $X=C_6\text{H}_5$ ),  $\alpha$ -furoylé (RD-3,  $X=C_4\text{H}_4\text{O}$ ) et  $\alpha$ -thénoylé (RD-4,  $X=C_4\text{H}_4\text{S}$ ) sont déjà connus. *N*-(Hexahydro-benzoyl) adénine (RD-2,  $X=C_6\text{H}_{11}$ ): fins cristaux incolores ( $F=239^\circ$ ), soluble dans les alcools et les glycols. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pH 1: max 286 (16 000) infl 280 (15 000) min 234 (2600); pH 7: max 282 (13 300) infl 256 (6600) 275 (12 750) 292 (9100) min 234 (3400); pH 10: max 282 (12 800) min 242 (3500). RMN  $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 1.5 (1H, *m*  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 8.5 (1H, *s*, H-8), 8.7 (1H, *s*, H-2). IR (nujol):  $\gamma$ NH 3320  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\gamma$ CO 1665  $\text{cm}^{-1}$ . Anal: calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$  (pm 245): C, 58.75; H, 6.16; N, 28.55-tr. C, 58.14; H, 6.13; N, 28.42. Dérivés *N*-acylés de benzyl-9 adénine: Les dérivés *N*-acylés de l'adénine sont traités par du chlorure de benzyle en milieu DMF, en présence de carbonate de potassium. Benzoyl-amino-6 benzyl-9 purine (RD-21,  $X=C_6\text{H}_5$ ): fins cristaux incolores ( $F=229^\circ$ ), peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools, les glycols, le DMSO. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pH 1: max 284 (13 300) infl 245 (10 900) 330 (3450) min 260 (10 300); pH 7: max 238 (12 300) 282 (12 300) 332 (3600) min 262 (10 100) 315 (3200); pH 10: max 285 (11 400) min 263 (9300). RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (10H, *m*,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.4 (1H, *s*, H-8), 8.6 (1H, *s*, H-2). IR (nujol):  $\gamma$ NH 3320  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\gamma$ CO 1680  $\text{cm}^{-1}$ . Anal: calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$  (pm 329): C, 69.37; H, 4.60; N, 21.23-tr. C, 69.14; H, 4.80; N, 21.13.  $\alpha$ -Furoyl-amino-6 benzyl-9-purine (RD-31,  $X=C_4\text{H}_4\text{O}$ ): fins cristaux incolores ( $F=250^\circ$ ), peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools, les glycols, le DMSO. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pH 1: max 290 (15 200) infl 273 (12 200) 340 (6100) min 242 (7250); pH 7: max 288 (11 700), 342 (4700) infl 274 (10 300) min 241 (5800) 320 (3150); pH 10: max 259 (11 150) 292 (12 400) infl 328 (8000) min 240 (10 500) 272 (10 700). RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.25 et 5.36 (4H, 2*s*,  $2\text{CH}_2$ ), 6.36 (1H, 2*d*, H-4');  $J_{4',3'}=2$ , 5 cps;  $J_{4',5'}=1$  cps 6.85 (1H, 2*d*, H-3');  $J_{3',4'}=2.5$  cps;  $J_{3',5'}=1$  cps 7.32 (5H, *m*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.43 (1H, 2*d*, H-5');  $J_{5',4'}=1.9$  cps;  $J_{5',3'}=1$  cps. IR (nujol):  $\gamma$ NH 3330  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\gamma$ CO 1655  $\text{cm}^{-1}$ . Anal: calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  (pm 319): C, 64.01; H, 4.11; N, 21.95; O, 10.03-tr. C, 63.97; H, 4.13; N, 21.78; O, 10.08.  $\alpha$ -Thénoylamino-6 benzyl-9 purine (RD-41,  $X=C_4\text{H}_4\text{S}$ ): cristaux incolores ( $F=220^\circ$ ), peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et le DMSO. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pH 1: max 295 (10 700) 340 (12 100) infl 265 (8200) min 245 (7600) 320 (9700); pH 7 max 263 (8500) 290 (9100) 344 (12 200) min 247 (8000) 272 (8300) 315 (6200); pH 10: max 260 (9100) 288 (9600) 342 (13 200) min 246 (8600) 271 (8800) 313 (6700). RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.6 (2H, *s*,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.2-7.3 (5H, *m*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.1 (1H, 2*d*, H-4');  $J_{4',5'}=4$  cps; 7.45 (1H, 2*d*, H-3');  $J_{3',4'}=4$  cps;  $J_{3',5'}=1$  cps; 7.8 (1H, 2*d*, H-5');  $J_{5',4'}=3$  cps;  $J_{5',3'}=1$  cps. IR (nujol):  $\gamma$ NH 3340  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\gamma$ CO 1640  $\text{cm}^{-1}$ . Anal: calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$  (pm 335): C, 60.95; H, 3.91; N, 20.91; -tr. C, 61.11; H, 3.92-4.92; N, 20.54-20.35. Hexahydro-benzoylamino-6 benzyl-9 purine (RD-51,  $X=C_6\text{H}_{11}$ ): fins cristaux incolores ( $F=170^\circ$ ), peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools, les glycols, le DMSO. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pH 1: max 285 (19 400) min 244 (5000) pH 7: max 276 (14 900)

min 236 (2800) pH 10; max 276 (14 600) min 236 (2900). IR (nujol):  $\gamma$ NH 3320  $\text{cm}^{-1}$   $\gamma$ CO 1680  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 1-2 (10 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 2.7 (1 H, m,  $\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 5.5 (2 H, s,  $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.35 (5 H, s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.55 (1 H, s, H-8), 8.65 (1 H, s, H-2), 10.5 (-NH-). Anal: calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$  (pm 336): C, 67.92; H, 6.30; N, 20.83-tr. C, 67.94; H, 6.40; N, 20.63. Dérivés  $N$ -alkylés de l'adénine: série de RD-11 à RD-14. Alors que les  $N$ -benzyl,  $N$ - $\alpha$ -thényl et  $N$ - $\alpha$ -furyl-adénines sont généralement obtenues par condensation de la chloro-6 purine respectivement avec la benzyl-amine, l' $\alpha$ -thényl-amine et l' $\alpha$ -furyl-amine, nos dérivés  $N$ -alkylés proviennent de la réduction des  $N$ -acyl-adénines précédentes par l'hydure d'aluminium et de lithium, en milieu THF.  $N$ -(hexahydro-benzyl) adénine (RD-12,  $X=\text{C}_6\text{H}_{11}$ ): cristaux incolores ( $F=195^\circ$ ), soluble dans les alcools. UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ): pH 1: max 272 (15 100) min 235 (2250); pH 7: max 272 (16 000) min 231 (1650); pH 10: max 272 (15 500) min 230 (1300) RMN  $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 1.5 (11 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 3.5 (2 H, m, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7.5 (1 H, t, -NH-CH<sub>2</sub>), 8.1 (1 H, s, H-8), 8.25 (1 H, s, H-2). Anal: calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5$  (pm 231): C, 62.40; H, 7.42; N, 30.32; -tr. C, 62.61; H, 7.20; N, 30.27. Série de RD-90 à RD-94: ces nouvelles  $N$ -( $\omega$ -N',  $N'$ -diméthylaminopolyméthylène) adénines, isostères azotés de l'I<sup>6</sup>Ad sont préparées en condensant la chloro-6 purine avec différentes  $\alpha$ - $\omega$ -polyméthylène diamines  $N'$ ,  $N'$ -diméthylées, en milieu butanolique, en présence de triéthyl-amine [31]. Les diamines non commercialisées sont obtenues par la méthode de Gabriel [32] en 3 stades: (a) condensation d' $\alpha$ ,  $\omega$ -dibromo alcane avec le phthalimide potassique; (b) traitement de  $N$ -( $\omega$ -bromo-polyméthylène) phthalimide par la diméthyl-amine; (c) libération de  $N$ ,  $N$ -diméthylpolyméthylène diamine. Les dérivés  $N$ -( $\beta$ -diméthylamino-éthylé) et  $N$ -( $\gamma$ -diméthylamino-propylé) de l'adénine ont été décrits [33].  $N$ -( $\delta$ -diméthylamino-butyl) adénine (RD-94: Y = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>): fins cristaux ( $F=198^\circ$ ). UV ( $\text{H}_2\text{O}$ ): pH 1: max 273 (19 000) min 235 (3500) pH 7: max 270 (18 900) min 231 (2250); pH 10: max 270 (18 900) min 235 (3250). RMN  $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 1.6-1.9 (6 H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<). 3-3.2 (2 H, m, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.75 (6 H, s, -NMe<sub>2</sub>). Anal: calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6 + 1/2\text{H}_2\text{O} + 2\text{HCl}$  (pm 316): C, 41.81; H, 6.06; N, 26.60; O, 2.40; Cl, 22.44. -tr. C, 41.98; H, 6.15; N, 26.96; O, 2.58; Cl, 21.81.

**Essais biologiques.** (1°) Test moelle de tabac: des explants calibrés (5 mm de long et 4 mm de diamètre) de moelle de tabac (*Nicotiana tabacum*, Wisconsin 38) sont ensemençés sur le milieu de Murashige et Skoog [34] modifié par Tran Thanh Van pour la culture de couches cellulaires minces [35], auquel sont ajoutés l'acide  $\beta$ -indolyl-acétique ( $10^{-6}$  mol/l.) et la substance étudiée. Les milieux sont autoclavés 20 min à 120°, les points de fusion des composés testés étant supérieurs à 170°. Les tubes de culture sont placés dans une enceinte conditionnée (température:  $24^\circ \pm 0.5^\circ$ , photopériode: 16 hr, éclairement: 55 W/m<sup>2</sup>, humidité relative: 60 à 70%). Trois semaines après l'ensemencement, les explants sont pesés et desséchés pour la détermination de la matière sèche. Chaque condition expérimentale comporte 12 explants et fait l'objet de 2 répétitions. (2°) Test bourgeon de pois [15, 17, 18]: des pois (*Pisum sativum*, Annonay nati) âgés de 8 jours, cultivés sur vermiculite en présence de solution de Knop diluée de moitié, sont traités au niveau des bourgeons axillaires du noeud n°2 par 1 µl d'une solution de la substance étudiée dans l'éthanol à 50% (V/V) additionnée de Carbowax 1500 à 1%. Après 3 jours, les bourgeons sont mesurés à l'aide d'un micromètre sous une loupe binoculaire. Chaque essai comporte 20 plantes par condition expérimentale et est renouvelé 2 fois. (3°) Expression des résultats: l'activité des dérivés étudiés est exprimée le plus souvent sous la forme d'accroissement relatif

$$\frac{\bar{m} \text{ traité} - \bar{m} \text{ témoin}}{\bar{m} \text{ témoin}} \times 100.$$

L'examen de la variabilité et de la reproductibilité des résultats

montre que des accroissements relatifs inférieurs à 50% dans le test tabac et à 100% dans le test pois sont dépourvus de signification. L'analyse des résultats a été faite avec le test t: les intervalles de confiance ( $\Delta = \pm S_{\bar{m}} \cdot t$ ) indiqués ont été calculés au seuil 0.05.

## REFERENCES

1. Skoog, F. et Armstrong, D. J. (1970) *Ann. Rev. Plant Physiol.* **21**, 359.
2. Torigoe, Y., Akiyama, M., Hirobe, M., Okamoto, T. et Isogai, Y. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1623.
3. Dekhuijzen, H. M. et Overeem, J. C. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1669.
4. Fawcett, C. H. et Wright, S. T. C. (1968) *Phytochemistry* **7**, 1719.
5. Shaw, G., Smallwood, B. M. et Steward, F. C. (1971) *Phytochemistry* **10**, 2329.
6. Dyson, W. H., Hall, R. H., Hong, C. I., Dutta, S. P. et Chheda, G. B. (1972) *Can. J. Biochem.* **50**, 237.
7. McDonald, J. J., Leonard, N. J., Schmitz, R. Y. et Skoog, F. (1971) *Phytochemistry* **10**, 1429.
8. Henderson, T. R., Frihart, C. R., Leonard, N. J., Schmitz, R. Y. et Skoog, F. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1687.
9. Martin, J. H., Fox, J. E. et McChesney, J. D. (1973) *Phytochemistry* **12**, 749.
10. Rothwell, K. et Wright, S. T. C. (1967) *Proc. Roy. Soc. (London) B* **167**, 202.
11. Fox, J. E., Sood, C. K. et McChesney, J. D. (1973) *Phytochemistry* **12**, 1531.
12. Skoog, F., Hamzi, H. Q., Szweykowska, A. M., Leonard, N. J., Carraway, K. L., Fujii, T., Helgeson, J. P. et Loeppky, R. N. (1967) *Phytochemistry* **6**, 1169.
13. Letham, D. S. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1023.
14. Schmitz, R. Y., Skoog, F., Hecht, S. M.; Bock, R. M. et Leonard, N. J. (1972) *Phytochemistry* **11**, 1603.
15. Roussaux, J., Gandar, J. C. et Dat-Xuong, N. (1971) *Phytochemistry* **10**, 305.
16. Jablonski, J. R. et Skoog, F. (1954) *Physiol. Plantarum* **7**, 16.
17. Roussaux, J. (1970) *C. R. Acad. Sci. Paris Série D* **271**, 595.
18. Sachs, T. et Thimann, K. V. (1964) *Nature* **201**, 939.
19. Letham, D. S. et Young, H. (1971) *Phytochemistry* **10**, 23.
20. Letham, D. S., Parker, C. W. et Gordon, M. E. (1972) *Physiol. Plantarum* **27**, 285.
21. Fox, J. E., Sood, C. K., Buckwalter, B. et McChesney, J. D. (1971) *Plant Physiol.* **47**, 275.
22. Hecht, S. M., Leonard, N. J., Schmitz, R. Y. et Skoog, F. (1970) *Phytochemistry* **9**, 1907.
23. Hamzi, H. Q. et Skoog, F. (1964) *Proc. Natl. Acad. Sci.* **51**, 76.
24. Desbiez, M. O. (1973) *Z. Pflanzenphysiol.* **69**, 174.
25. Guern, J. et Usciat, M. (1976) dans *Etudes de Biologie végétale* (Jacques, R. ed.). Paris.
26. Fosket, D. E. et Short, K. C. (1973) *Physiol. Plantarum* **28**, 14.
27. Jouanneau, J. P. (1971) *Exp. Cell Res.* **67**, 239.
28. Patau, K., Das, N. K. et Skoog, F. (1957) *Physiol. Plantarum* **10**, 949.
29. Skoog, F., Schmitz, R. Y., Hecht, S. M. et Frye, R. B. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci.* **72**, 3508.
30. Skoog, F., Schmitz, R. Y., Bock, R. M. et Hecht, S. M. (1973) *Phytochemistry* **12**, 25.
31. Bullock, M. W., Hand, J. J. et Stokstad, E. L. R. (1956) *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3693.
32. Mazzoni, R. H., Hennessey, M. A. et Scholz, C. R. (1954) *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2414.
33. Lettré, H. et Ballweg, H. (1961) *Ann. Chem.* **649**, 124.
34. Murashige, T. et Skoog, F. (1962) *Physiol. Plantarum* **15**, 473.
35. Tran Thanh Van, M. (1973) *Planta* **115**, 87.