

Schéma 1

**42. Un nouvel exemple de nucléoside à sucre ramifié insaturé:
la désoxy-3'-méthylidène-3'-adénosine**

par Jean M.J. Tronchet et Jeannine F. Tronchet

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

(22.1.81)

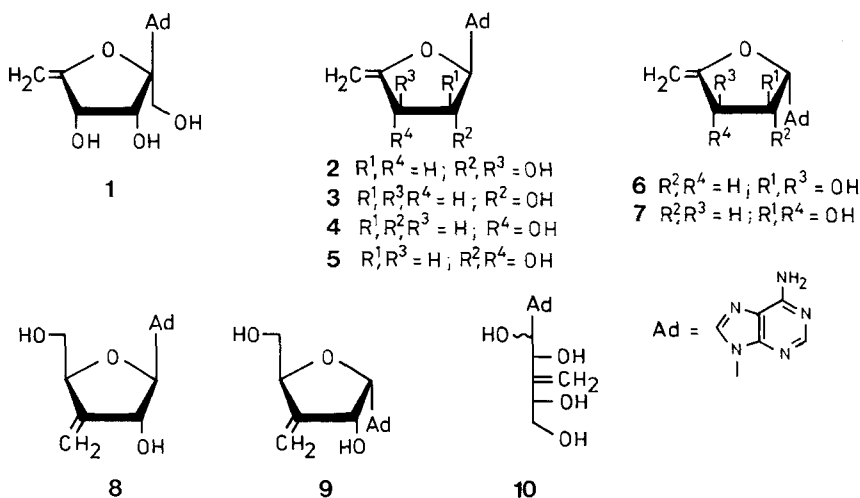
A Novel Example of Unsaturated Branched-chain Sugar Nucleoside: 3'-Deoxy-3'-methylidene-adenosine*Summary*

Starting from 5-*O*-benzoyl-3-*C*-methylidene-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-erythro-pentofuranose (**11**) the title compound **8** has been prepared. Its α -anomer (**9**) and the acyclic sugar nucleoside **10** have been obtained as by-products. Adenosine deaminase slowly deaminated **8**, **9** being not affected. Compound **8** exhibited no antiviral activity, whereas one of its saturated analogues (**13**) inhibited the multiplication of the herpes-1 (HF) virus.

Les analogues, synthétiques ou naturels, des nucléosides rencontrés dans les acides nucléiques possèdent des activités biologiques dont l'importance et surtout la variété sont de plus en plus reconnues (pour des revues cf. [1]). Néanmoins, les classes thérapeutiques dans lesquelles ces composés sont le plus souvent rencontrés sont encore les antibactériens, les antiviraux et les anticancéreux. C'est ainsi que Lerner *et al.* [2] ont préparé un certain nombre d'analogues de l'antibiotique décoyinine (**1**), doué également d'activité antitumorale. Parmi ces nombreux dérivés, seul **3** possédait une activité inhibitrice *in vitro* vis-à-vis de la leucémie L 1210, **5** étant un antibactérien. Ces résultats montrent l'intérêt thérapeutique potentiel de ces nucléosides synthétiques à sucre insaturé et mettent en évidence l'incidence importante de modifications de la structure du sucre sur l'activité biologique.

Nous avons nous-mêmes préparé le nucléoside à sucre ramifié insaturé **8**, principalement dans le but de déterminer s'il possédait l'activité antivirale manifestée par un de ses analogues saturés, également ramifié en C(3'), que nous avions antérieurement synthétisé. Les nucléosides **9** et **10** sont des produits secondaires de la réaction.

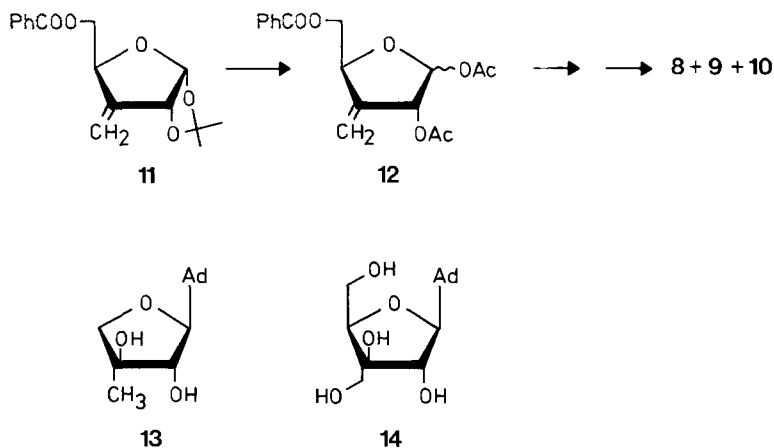
Le traitement de **11** [3] soit par AcOH/Ac₂O/H₂SO₄ (rendement 68%; $\alpha:\beta=1:2$), soit par HCl 0,01N puis par un mélange d'Ac₂O et de pyridine (rendement 69%; $\alpha:\beta=2:1$) conduit au mélange des deux anomères de **12** dont on cristallise l'isomère β . Copulé avec de la chloromercuri-*N*-benzoyladénine selon diverses modalités (en présence de TiCl₄ [4] ou après traitement préalable par



HCl/AcCl), **12** ($\alpha + \beta$) fournit un mélange impossible à résoudre, dont le spectre ^1H -RMN. indique qu'il contient comme constituant principal le dérivé *O*-acétylé-*N*, *O*-dibenzoylé de **8**. Le rendement est environ 38% dans le meilleur des cas. Après désacylation, on isole les composés **8**, **9** et **10** à l'état pur.

Comme indiqué par une absorption UV. à 258 nm, **8**, **9** et **10** sont bien des glycosyl-9-adenines. La structure de **10** est établie par l'analyse élémentaire de son picrate et son spectre ^1H -RMN., la configuration au niveau de C(1') étant toutefois inconnue. Les spectres ^1H -RMN. de **8** et **9** ne sont pas utilisables pour la détermination de la configuration au niveau de l'atome de carbone anomérique, les couplages vicinaux et allyliques étant très peu différents d'un composé à l'autre. Ces données seraient en accord avec l'existence d'une conformation (voisine de E_1) commune

Schéma 2



aux deux anomères, la base ne donnant pas lieu à un effet anomérique notable et la conformation étant imposée par le reste de la molécule. La configuration anomérique de **8** est établie sans ambiguïté par la capacité de son dérivé *O*-tosylé-5' à fournir, par attaque nucléophile de N(3), un cyclonucléoside caractérisé [5] soit par sa faible mobilité en CC. dans les conditions utilisées, soit par l'existence d'une bande caractéristique à 265 nm dans son spectre UV., soit par son spectre IR. Traité dans les mêmes conditions, **9** ne se cyclise pas. Cette attribution est également confirmée par les courbes de dichroïsme circulaire, symétriques dans la zone voisine de 260 nm (**8**: $\theta_{261} = -2660$; **9**: $\theta_{257} = +2630$). Ainsi, soumis à des réactions classiques de préparation de nucléosides, **12** se comporte de façon singulière: transgression de la «*règle trans*» de *Tipson* [6], formation d'un nucléoside à sucre acyclique, rendements médiocres.

Soumis à l'action de l'adénosine désaminase selon un protocole décrit en [7], **9** n'est pas désaminé alors que **8** l'est à une vitesse initiale, relative à celle de l'adénosine, de 0,014.

Les nucléosides **8**, **13** [8] et **14** [9] ont été soumis à des tests d'activité antivirale vis-à-vis des virus de la grippe (*A*₂/Scotland) et de l'herpès type 1 (HF) en cellules rénales de singe. Aucun de ces produits n'est actif contre le virus de la grippe, mais **13** inhibe la multiplication du virus de l'herpès [% d'inhibition (concentration en µg/ml)]: 40 (0,8), 70 (4), 80 (20).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (N° 2.781.77 et 2.277.79), le Prof. A. Buchs et Mlle O. Clerc de l'enregistrement des SM., le Dr. F. Barbalat-Rey des mesures de dichroïsme circulaire et du calcul de certains des spectres ¹H-RMN. et le Dr. K. Eder de la réalisation des analyses élémentaires. Nos chaleureux remerciements vont au Dr. G.H. Werner et à ses collaborateurs du *Centre Nicolas Grillet de Rhône-Poulenc S.A.* à Vitry-sur-Seine (France) qui ont effectué les mesures d'activité antivirale.

Partie expérimentale

Généralités: [10].

Di-O-acétyl-1,2-O-benzoyl-5-désoxy-3-méthylidène-3-β-D-érythro-pentofurannose (12). – *Protocole a:* Une solution de **11** [3] (1 g, 3,44 mmol) dans 20 ml de MeOH/HCl 0,01N 1:1 est maintenue 20 h à l'ébullition. Après évaporation des solvants le milieu réactionnel, additionné de pyridine (10 ml) et d'Ac₂O (5 ml) est maintenu 12 h à 20°. Après extraction selon les techniques habituelles, on obtient 0,8 g (69%) du mélange 1:2 des anomères β + α de **12**. – *Protocole b:* On maintient 16 h à 20° un mélange de **11** (430 mg, 1,48 mmol), AcOH glacial (30 ml), Ac₂O (2 ml) et acide sulfurique conc. (0,9 ml). Après extraction selon les techniques habituelles on obtient un sirop (445 mg) qui contient, outre le mélange 2:1 des anomères β et α de **12**, une impureté non identifiée qui est éliminée par un CC. préparative qui fournit 346 mg (68%) de **12** (α + β). Par recristallisation (Et₂O/hexane) on obtient **12** débarrassé de son anomère α: Rf 0,4 (AcOEt/hexane 1:2), F. 85,7–87,9°, $[\alpha]_D^{25} = -57,5^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃). – IR. (KBr): 1720 et 1745 (CO). – ¹H-RMN.: 2,01 et 2,11 (2s, 2×3 H, 2 OAc); 4,35–4,55 (m, 2 H, 2 H–C(5)); 5,00–5,18 (m, 1 H, H–C(4)); 5,48 (m, J(3'a,4) = 1,7, J(3'a,3'b) < 1, J(2,3'b) < 1, 1 H, H_a–C(3')); 5,56 (m, J(3'b,4) < 1, J(2,3'b) < 1, 1 H, H_b–C(3')), 5,71 (d él., J(2,4) = 2,3, J(1,2) ≈ 0, 1 H, H–C(2)); 6,23 (s, 1 H, H–C(1)), 7,38–7,56 et 7,99–8,10 (2m, 3 et 2 H, Ph). [¹H-RMN. de l'anomère α de **12**: 2,07 (s, 6 H, 2 OAc); 4,37–4,55 (m, 2 H, 2 H–C(5)); 4,95–5,10 (m, 1 H, H–C(4)); 5,30–5,40 (m, 2 H, 2 H–C(3')); 5,71 (m, 1 H, H–C(2)); 6,53 (d, J(1,2) = 4,5, 1 H, H–C(1)); 7,30–7,68 et 7,92–8,15 (2m, 3 et 2 H, Ph).] – SM.: 275 (10, M⁺ – MeCOO[–]), 212 (14), 152 (26), 139 (21), 110 (15), 105 (100), 97 (21), 82 (14), 77 (15), 43 (52).

C₁₀H₁₈O₇ (334,33) Calc. C 61,07 H 5,43% Tr. C 61,31 H 5,69%

Copulation de 12 avec des dérivés de l'adénine. – Protocole 1: Le traitement de **12** ($\alpha + \beta$) (1 g, 2 mmol) par de la chloromercuri-*N*-benzoyladénine en présence de TiCl_4 selon [4] fournit après 40 h de réaction et CC. préparative (AcOEt) 280 mg (18%) d'un mélange de nucléosides bloqués. – **Protocole 2:** A une solution de **12** ($\alpha + \beta$) (480 mg, 1,43 mmol) dans Et_2O (30 ml) saturé d' HCl , on ajoute à 0° AcCl (1 ml) puis maintient 4 j à 4°. Après évaporation des solvants et coévaporation de leurs dernières traces avec C_6H_6 (3×5 ml), le résidu repris par du xylène (10 ml) est ajouté à une suspension de chloromercuri-9-benzamido-6-purine (663 mg, 1,43 mmol) et de *celite* (1 g) dans du xylène (100 ml) dont on a préalablement distillé 25 ml. Après 4 h d'ébullition, la solution chaude est filtrée, évaporée à sec, le résidu, repris par CHCl_3 (25 ml) et la solution chloroformique lavée (50 ml d'une solution aqueuse de KI à 30% puis H_2O (50 ml)), séchée (MgSO_4), évaporée à sec et le résidu soumis à une CC. préparative qui fournit 275 mg (environ 38%) d'un mélange de nucléosides bloqués. – **Protocole 3:** Le composé **12** ($\alpha + \beta$) (1,4 g, 4,19 mmol) est traité par HCl et AcCl comme décrit dans le protocole 2, mais le résidu obtenu est repris par CH_2Cl_2 (50 ml). A cette solution, on ajoute de la benzamido-6-purine (1,8 g, 7,5 mmol) et du tamis moléculaire (4 Å, 5 g). Après 8 j à 20°, on évapore à sec, reprend par CHCl_3 (50 ml) et la solution chloroformique lavée (H_2O , 30 ml), séchée (MgSO_4), et évaporée à sec; le résidu, soumis à une CC. préparative (AcOEt), fournit 300 mg (14%) du mélange de nucléosides bloqués cité précédemment dans lequel prédomine la (*O*-acétyl-2'-*O*-benzoyl-5'-désoxy-3'-méthylidène-3'- β -D-érythro-pentofurannosyl)-9-benzamido-6-purine dont le spectre ^1H -RMN. est le suivant: 2,09 (s, 3 H, OAc); 4,52 ($d \times d$, $J(5'a, 5'b) = 12,7$, $J(4', 5'a) = 5,0$, 1 H, $\text{H}_a - \text{C}(5')$); 4,69 ($d \times d$, $J(4', 5'b) = 3,7$, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(5')$); 5,23 (m, $J(3'a, 4') = J(3'b, 4') \approx 1,6$, $J(2', 4') = 1,8$, 1 H, $\text{H} - \text{C}(4')$); 5,46 (m, $J(3'a, 3'b) \approx 1,6$, $J(2', 3'a) \approx 0,5$, 1 H, $\text{H}_a - \text{C}(3'')$); 5,56 (m, $J(2, 3'b) \approx 0,5$, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(3'')$); 6,18 (d, $J(1', 2') = 4,5$, 1 H, $\text{H} - \text{C}(1')$); 6,39 (m, 1 H, $\text{H} - \text{C}(2'')$); 7,3–7,6 et 7,9–8,05 (2m, 6 et 4 H, Ph); 8,68 et 9,18 (2s, 2×1 H, $\text{H} - \text{C}(2)$ et $\text{H} - \text{C}(8)$).

Désacylation du mélange de nucléosides bloqués. A une solution du mélange des nucléosides bloqués décrit ci-dessus (1 g, 1,95 mmol) dans MeOH anhydre (50 ml), on ajoute NaOMe (105 mg, 1,95 mmol) et maintient 1 h à ébullition à l'abri de l'humidité. Après refroidissement et neutralisation (AcOH 10%), on évapore MeOH , reprend par H_2O (30 ml), lave (Et_2O , 2×20 ml), évapore le solvant et soumet à une chromatographie sur colonne (Bio-Rad AG 1- X_2 [OH^-], 300×15 mm, détecteur UV.). Après lavage de la colonne par $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:9 puis 3:7, ce qui élimine des impuretés, l'élution par $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 fournit **10** (28 mg), **8** (130 mg) et **9** (41 mg) (rendement global 60%).

(Désoxy-3'-méthylidène-3'- β -D-érythro-pentofurannosyl)-9-adénine (**8**). Obtenu comme décrit ci-dessus: Rf 0,35 (AcOEt/MeOH 5:1), F. 233,5–235,0° ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$), $[\alpha]_D^{25} = -63^\circ$ ($c = 0,5$, pyridine); DC. (H_2O): $\theta_{207} = +36500$, $\theta_{261} = -2660$. – UV. (H_2O): 258 (14400). – IR. (KBr): 3220 (NH_2), 3180 (OH), 1660, 1620, 1580 (purine). – ^1H -RMN. (D_2O): 3,70 ($d \times d$, $J(4', 5'a) = 2,8$, $J(5'a, 5'b) \approx 12$, 1 H, $\text{H}_a - \text{C}(5')$); 3,87 ($d \times d$, $J(4', 5'b) = 3$, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(5')$); 4,89 (m, $J(2', 4') \approx 1,3$, $J(4', 3'a) \approx 1,5$, $J(4', 3'b) \approx 1,5$, 1 H, $\text{H} - \text{C}(4')$); 5,10 (m, $J(1', 2') = 6,1$, 1 H, $\text{H} - \text{C}(2'')$); 5,39 (m, 1 H, $\text{H}_a - \text{C}(3'')$); 5,49 (m, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(3'')$); 5,80 (d, 1 H, $\text{H} - \text{C}(1')$); 7,98 et 8,17 (2s, 2×1 H, $\text{H} - \text{C}(2)$ et $\text{H} - \text{C}(8)$). – SM.: 263 (6, M^+), 233 (12), 232 (8), 164 (78), 148 (7), 136 (100, $\text{Ad} + 2$ H), 135 (65, $\text{Ad} + \text{H}$), 119 (8), 108 (26), 82 (12).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ (263,25) Calc. C 50,19 H 4,98 N 26,61% Tr. C 50,31 H 5,12 N 26,56%

Picrate de **8**: F. 200–202° (déc.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (492,37) Calc. C 41,47 H 3,28 N 22,76% Tr. C 41,36 H 3,31 N 22,60%

(Désoxy-3'-méthylidène-3'- α -D-érythro-pentofurannosyl)-9-adénine (**9**). Obtenu comme décrit ci-dessus: Rf 0,25 (AcOEt/MeOH 5:1), F. 211,5–213,0° ($\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$), $[\alpha]_D^{25} = +93,8^\circ$ ($c = 0,25$, pyridine), DC. (H_2O): $\theta_{206} = +6450$, $\theta_{257} = +2630$. – UV. (H_2O): 258 (12400). – IR. (KBr): 3300 (NH_2), 3140 (OH), 1680, 1640, 1610, 1582 (purine). – ^1H -RMN. ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$): 3,18 ($d \times d$, $J(5'a, 5'b) = 2,8$, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(5')$); 4,96 (m, 1 H, $\text{H} - \text{C}(4')$); 5,08 (m, $J(2', 3'a) \approx J(2', 3'b) \approx 2$, $J(1', 2') = 5,9$, $\text{H} - \text{C}(2'')$); 5,38 (m, $J(3'a, 4') \approx 2$, $J(3'a, 3'b) \approx 0$, 1 H, $\text{H}_a - \text{C}(3'')$); 5,53 (m, $J(3'b, 4') = 2$, 1 H, $\text{H}_b - \text{C}(3'')$); 6,00 (d, 1 H, $\text{H} - \text{C}(1')$); 8,13 (s, 2 H, $\text{H} - \text{C}(2)$ et $\text{H} - \text{C}(8)$). – SM.: 263 (4, M^+), 233 (10), 232 (8), 186 (5), 164 (79), 148 (9), 136 (100, $\text{Ad} + 2$ H), 135 (71, $\text{Ad} + \text{H}$), 119 (10), 82 (15), 81 (15).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ (263,25) Calc. C 50,19 H 4,98 N 26,61% Tr. C 50,24 H 4,94 N 26,57%

Picrate de **9**: F. 201–204° (déc.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (492,37) Calc. C 41,47 H 3,28 N 22,76% Tr. C 41,56 H 3,32 N 22,59%

(1R ou 1S)-(Adéninyl-9')-désoxy-3-méthylidène-3-D-érythro-pentitol (10). Obtenu comme décrit ci-dessus: Rf 0,3 (AcOEt/MeOH 5:1), F. 97–103°. – UV. (H₂O): 258. – IR. (KBr): 3330 (NH₂), 3200 (OH), 1670, 1640, 1600, 1585 (purine). – ¹H-RMN. (Me₂SO-*d*₆): 3,50 (*m*, 2 H, 2 H–C(5)); 4,75 (*m*, *J*(4,5a) + *J*(4,5b) = 4,8, 1 H, H–C(4)); 4,98 (*m*, *J*(2,4) + *J*(3'a,4) + *J*(3'b,4) = 6,6, 1 H, H–C(2)); 5,32 (*m*, 2 H, 2 H–C(3')); 6,34 (*d*, *J*(1,2) = 6,2, 1 H, H–C(1)); 7,20 (*s* él., 2 H, NH₂); 7,92 et 8,18 (2*s*, 2 × 1 H, H–C(2') et H–C(8')). – SM.: 279 (8, *M*⁺ – 2 H), 263 (13, *M*⁺ – H₂O), 233 (13), 186 (19), 164 (100), 149 (29), 148 (13), 136 (51, Ad + 2 H), 135 (46, Ad + H), 108 (16), 105 (21).

Picrate de 10: F. 196,2–198,4° (déc.).

C₁₇H₁₈N₈O₁₁ (510,48) Calc. C 40,01 H 3,56 N 21,96% Tr. C 40,25 H 3,61 N 21,86%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. J. Suhadolnik, 'Nucleosides as biological probes', Wiley-Interscience, New-York 1979; *eusdem* 'Nucleoside antibiotics' Wiley-Science, New-York 1970; R. T. Walker, E. de Clercq & F. Eckstein, 'Nucleoside analogues' Plenum Press, New-York 1979; R. E. Harmon, R. K. Robins & L. B. Townsend, 'Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides' Academic Press, New-York 1978.
- [2] V. K. Srivastava & L. M. Lerner, J. Med. Chem. 22, 24 (1979); L. M. Lerner, Carbohydr. Res. 53, 177 (1977); N. Sucin & L. M. Lerner, *ibid.* 44, 112 (1975).
- [3] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 60, 1984 (1977).
- [4] D. H. Murray & J. Prokop in W. W. Zorback & R. S. Tipson Ed., 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry', Wiley Interscience, New-York, vol. 1, 1968, p. 193; J. Prokop & D. H. Murray, J. pharm. Sci. 54, 359 (1965).
- [5] E. J. Reist, Chem. and Ind. 1967, 157; E. J. Reist, D. F. Calkins & L. Goodman, J. Am. Chem. Soc. 90, 3852 (1968).
- [6] R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 130, 55 (1959).
- [7] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf, J. Med. Chem. 17, 1055 (1974); A. Bloch, M. J. Robins & J. R. MacCarthy, *ibid.* 10, 908 (1967).
- [8] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, Carbohydr. Res. 59, 594 (1977).
- [9] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 62, 689 (1979).
- [10] J. M. J. Tronchet & M. A. M. Massoud, *Helv.* 62, 1632 (1979).