

PRÉPARATION DES 2'-DÉSOXY-5'-O-(2-HYDROXYÉTHYL)ADÉNOSINES PAR LA MÉTHODE DE FUSION

S. DAVID ET J. C. FISCHER

Laboratoire de Chimie des Composés Biologiques, Faculté des Sciences, 91-Orsay (France)

(Reçu le 20 novembre 1970; accepté le 22 décembre 1970)

ABSTRACT

Alkaline elimination, followed by Ruff degradation of 6-*O*-(2-hydroxyethyl)-3-*O*-methyl-D-glucose, readily obtained by epoxide ring opening of 5,6-anhydro-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- α -D-glucose with monosodium ethylene glycolate, gave a syrup containing almost 50% of 2-deoxy-5-*O*-(2-hydroxyethyl)-D-*erythro*-pentose. This crude product was acetylated and coupled directly by fusion to 6-benzamidopurine which, after deblocking, yielded 9-[2-deoxy-5-*O*-(2-hydroxyethyl)- α -D-*erythro*-pentofuranosyl]adenine and its β isomer, 2'-deoxy-5'-*O*-(2-hydroxyethyl)-adenosine. The n.m.r. spectra of some α -nucleosides in deuterium oxide solution have been compared and a similar pattern has been noted in the H-2' region. Attempts at selective tosylation of methyl 2-deoxy-D-*erythro*-pentofuranoside gave low yields of the 5-sulfonate. Its structure was confirmed by conversion to the *p*-nitrophenyl ether, which was independently obtained by periodate oxidation of 3-deoxy-6-*O*-*p*-nitrophenyl-D-*ribo*-hexose, followed by glycosidation.

SOMMAIRE

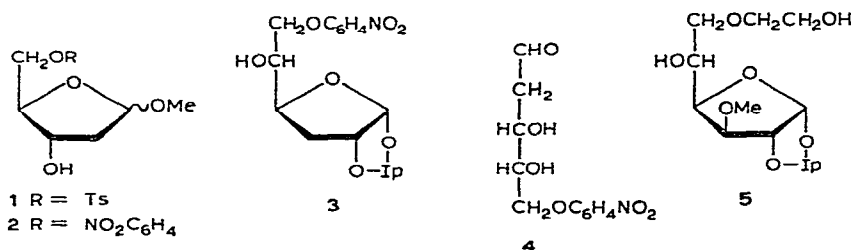
Le 6-*O*-(2-hydroxyéthyl)-3-*O*-méthyl-D-glucose, obtenu aisément par ouverture du cycle époxyde du 5,6-anhydro-1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-glucose par le 1,2-éthanediol monosodique, a été transformé par une élimination alcaline, suivie d'une dégradation de Ruff en un sirop qui contient près de 50% de 2-désoxy-5-*O*-(2-hydroxyéthyl)-D-*érythro*-pentose. Ce produit brut, acétylé et couplé directement par fusion à la 6-benzamidopurine, permet d'obtenir, après déblocage, la 9-[2-désoxy-5-*O*-(2-hydroxyéthyl)- α -D-*érythro*-pentofuranosyl]adénosine et son isomère β , 2'-désoxy-5'-*O*-(2-hydroxyéthyl)adénosine. On souligne les analogies du spectre r.m.n. des α -nucléosides dans la région des H-2'. Des essais de tosylation sélective du méthyl 2-désoxy-D-*érythro*-pentofuranoside n'ont donné le 5-tosylate qu'avec des rendements médiocres. La structure de ce composé est prouvée par conversion en *p*-nitrophényl éther, obtenu de façon indépendante par oxydation à l'ion periodate du 3-désoxy-6-*O*-*p*-nitrophényl-D-*ribo*-hexose, suivie de glycosidation.

On a décrit précédemment¹ la synthèse du mono-éther glycolique sur O-5' des quatre ribonucléosides habituels, à partir de l'éther correspondant du D-ribose. Ces composés représentent un nouveau type d'homologues de nucléosides. De plus, on

peut facilement les oxyder catalytiquement en dérivés 5'-*O*-carboxyméthyl. Nous rapportons ici une première extension de ce chemin à la série 2'-désoxy, la préparation de la 2'-désoxy-5'-*O*-(2-hydroxyéthyl)adénosine, et de son anomère α .

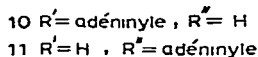
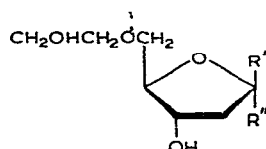
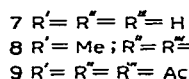
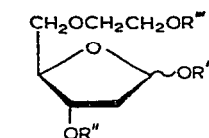
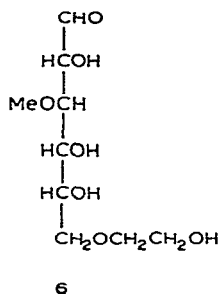
Comme intermédiaire dans la préparation d'éthers en position 5 du désoxy-ribose (2-désoxy-D-érythro-pentose), nous avons d'abord envisagé le méthyl 2-désoxy-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-érythro-pentoside (**1**), encore non décrit. Le traitement à -80° du méthyl 2-désoxy-D-érythro-pentofuranoside par un équivalent de chlorure de *p*-toluènesulfonyl donne trois produits séparables sur une colonne de gel de silice. Le composé le moins polaire (15% en poids) est un sirop qui noircit rapidement, probablement le dérivé 3,5-ditosylé, car il ne présente pas de bande ν_{OH} en spectre infrarouge. Le composé suivant (de 30 à 60%), également un sirop instable, pourrait être le dérivé 3-*O*-tosyl. Le composé élué finalement est cristallisé. Il a la composition et les propriétés spectrales correspondant à la structure **1**. En particulier, on observe en spectre r.m.n. le doublet δ 5,18, J 4,5 du proton de l'alcool secondaire. L'attaque par un nucléophile peu basique, le *p*-nitrophénolate de sodium en présence de *p*-nitrophénol conduit, avec 83% de rendement, à l'éther **2** dont la structure est prouvée indépendamment (voir le paragraphe suivant). Cependant, le faible rendement de la tosylation sur O-5 (16%) n'a pas pu être augmenté: il devient nul à grande dilution et température ambiante.

Pour explorer une autre voie, et simultanément confirmer la structure de l'éther **2**, nous avons cherché à adapter la méthode utilisée par Szabo *et al.*² dans leur synthèse du 2-désoxy-D-érythro-pentose 5-(dihydrogène-phosphate): l'intermédiaire, 3-désoxy-D-ribo-hexose 6-(dihydrogène-phosphate) est oxydé entre C-1 et C-2 par l'ion periodate, dans des conditions très douces. De la même façon, en traitant le 5,6-anhydro-3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-ribo-hexose par le *p*-nitrophénol à 125° , en présence de traces de pyridine, nous avons obtenu l'éther 3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-6-*O*-*p*-nitrophényl- α -D-ribo-hexopyranose (**3**) avec un rendement de 57% par ouverture du cycle époxyde. On hydrolyse le groupe acétal, et on oxyde par un équivalent de ion periodate: on obtient, avec un rendement presque quantitatif, un sirop homogène en c.c.m., sans doute le 2-désoxy-5-*O*-*p*-nitrophényl-D-érythro-pentose (**4**). La conversion en méthyl glycoside donne avec 66% de rendement le composé **2** déjà obtenu.



Kenner et Richards³ ont préparé le 2-désoxy-5-*O*-benzyl-D-érythro-pentose par dégradation de Ruff de l'acide 6-*O*-benzyl-D-*gluco*-méta-saccharinique, lui-même obtenu par élimination alcaline du 6-*O*-benzyl-3-*O*-méthyl-D-glucose. Nous avons

préparé le 6-O-(2-hydroxyéthyl)-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofuranose (5) par ouverture par le 1,2-éthanediol monosodique dans un excès de glycol, du 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofuranose (ce composé est nettement plus accessible que l'analogue 3-désoxy). L'hydrolyse du groupement acétal de 5 conduit au 6-O-(2-hydroxyéthyl)-3-O-méthyl-D-glucose (6) cristallisé (73 % par rapport à l'époxyde). Soumis à la séquence réactionnelle de Kenner et Richards, ce sucre donne un sirop dont nous n'avons pas pu séparer le composé recherché, le 2-désoxy-5'-O-(2-hydroxyéthyl)-D-ribose, à cause de son instabilité. Cependant, il en contient environ 50% (ce qui correspond à un rendement de la réaction, voisin de 35 %) : après glycosidation par le méthanol chlorhydrique, suivie de *p*-nitrobenzoylation, on obtient une huile assez stable pour être purifiée par chromatographie sur colonne. On recueille ainsi une fraction non cristallisée (46 %), probablement un mélange des anomères, dont la composition, le spectre u.v. et le spectre r.m.n. sont en accord avec la structure méthyl 2-désoxy-3-O-*p*-chlorobenzoyl-5-O-(2-O-*p*-chlorobenzoyléthyl)-D-érythro-pentoside (8). D'autre part, en traitant le produit brut de la dégradation de Ruff par le borohydrure de sodium, puis en *p*-nitrobenzoylant, on obtient un mélange assez difficile à séparer de poly-*p*-nitrobenzoates, dont on a pu extraire un composé cristallisé principal (42 %). Celui-ci doit être le tétra-*p*-nitrobenzoate du polyol de réduction du sucre 7, dont il a la composition et le spectre de r.m.n. On a également isolé environ 10 % de di-*p*-nitrobenzoate du glycol, qui provient vraisemblablement d'une coupure de l'éther pendant les dégradations.



Le triacétate 9, présent dans le produit d'acétylation du sirop brut, est également trop instable pour supporter des essais de purification prolongés. Nous l'avons utilisé directement dans une réaction de fusion⁴. Ce mode de réaction a déjà été généralisé à la série 2-désoxy⁵. Après fusion avec la 6-benzamidopurine à 140°, on obtient le mélange de nucléosides protégés avec le même rendement (de l'ordre de 10 % par rapport au triacétate 9 réellement présent dans le mélange), qu'on opère en présence de traces d'acide (mono- ou di-chloracétique, sulfurique ou toluène-sulfonique) ou sans catalyseur. Après déblocage par le méthanol ammoniacal, les nucléosides sont séparés sur une colonne Dowex-1, X-2(OH⁻) par élution avec un gradient linéaire eau et méthanol-eau (3:2) (*cf.*⁶). L'anomère α , élué le premier (61 % du mélange), cristallise par évaporation du solvant. L'anomère β , qui vient ensuite (28 %), est un solide déliquescent, qui donne un picrate cristallisé.

Les deux nucléosides présentent l'absorption u.v., λ_{max} 260 nm (ϵ ca. 13.500)

d'une adénine substituée⁷ en position 9. L'attribution de la configuration α à l'anomère élué le premier repose sur les critères suivants : dans le même système, la 9-(2-désoxy- α -D-érythro-pentofuranosyl)adénine est éluée avant la désoxyadénosine⁶; la courbe de dispersion rotatoire optique de notre composé est monotone décroissante entre 365 et 589 nm, suggérant un effet Cotton positif (cf.⁸); le signal de H-1' est un quadruplet centré à 6,32 p.p.m., avec une largeur de pic de 10 Hz, correspondant aux couplages $J_{1'2'}$ de 3,6 et 7,5 Hz, avec les deux protons portés par C-2'. Réciproquement, la courbe de dispersion rotatoire de l'anomère élué en second est monotone croissante entre 365 et 589 nm, et le signal de H-1' est un « triplet », à 6,42 p.p.m., avec une largeur de pic de 13,5 Hz et un couplage $J_{1'2'}$ de 6,7 Hz.

Ces observations en r.m.n. s'accordent avec une systématique publiée⁹. Nous voudrions toutefois souligner ici une autre corrélation. Nous avons fait remarquer précédemment¹⁰ que les signaux des protons H-2' de quatre α -nucléosides pyrimidiques dissous dans l'oxyde de deutérium étaient presque superposables. On observe ainsi pour « 1'- α -désoxycytidine » : un doublet de triplets, δ 1,98 et 2,23, J 15 (2,6), (H-2'', en *cis* de la base) et un quintuplet, de δ 2,43 à 3,98, avec un espacement de 6,5 Hz et une largeur de pic de 27 Hz (H-2', en *trans*) (réf. DHO, δ 4,75). Dans les mêmes conditions, le spectre du nucléoside **11** se compose d'un doublet δ 2,33 et 2,55, J 15 (le petit couplage n'est pas discernable) et d'un quintuplet, de 2,75 à 3,20 p.p.m., avec une largeur de pic de 27 Hz et un espacement de 6,5 Hz. Il serait intéressant de voir si cette observation peut se généraliser aux autres α -nucléosides puriques du désoxyribose et, éventuellement, aux α -désoxyribosides dont l'aglycone est aromatique. Par contre, on observe avec la désoxyadénosine et son dérivé décrit ici, dans les mêmes conditions, un massif mal résolu entre 2,40 et 2,80 p.p.m.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — On évapore les solvants vers 30°. Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) sont faites sur gel de silice Prolabo, les mélanges irrigants sont indiqués entre parenthèses après R_F . Sauf indication contraire, on utilise, pour les chromatographies sur colonne, le gel de silice Mallinckrodt-2847 (100 mesh). Les spectres u.v. sont déterminés sur des solutions voisines de 10^{-4} M dans le méthanol; la valeur de ϵ , entre parenthèses, suit la longueur d'ondes. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (r.m.n.) sont déterminés sur des solutions dans le diméthylsulfoxyde- d_6 , sauf indication contraire, à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane en référence interne, les constantes de couplage sont données en Hz. On ne donne, en général, que les caractéristiques spectrales jugées importantes dans le contexte. Le reste est toujours compatible.

Méthyl 2-désoxy-5-O-p-tolylsulfonyle- α,β -D-érythro-pentofuranoside (1). — On refroidit à -80° une solution de méthyl 2-désoxy-D-érythro-pentofuranoside (8,88 g; 60 mmoles) et de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (11,43 g; 60 mmoles) dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute goutte à goutte, avec agitation, en maintenant à -80° , 13,5 ml de pyridine anhydre. On garde encore pendant 2 h à -80° , puis 24 h à -30° , et on laisse revenir à 20° . On verse dans 1 litre d'eau glacée, on sépare la

phase organique, et on extrait la phase aqueuse au chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées par l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux, puis à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Le résidu, après évaporation à sec (16,2 g) contient 4 constituants majeurs d'après la c.c.m. : R_F 0,30, 0,40, 0,80, 0,85 (chloroforme-éthanol, 95:5). Il est chromatographié sur une colonne (3,8 × 70 cm) de gel silice de avec élution par le chloroforme à 0,5 % d'éthanol et analysé à 260 nm de l'effluent. On recueille quatre fractions positives au réactif de Dische, dans l'ordre : (a) 2,373 g, R_F 0,80 et 0,85, qui décompose spontanément en 24 h et ne montre pas d'absorption de OH dans i.r.; (b) 5,034 g, R_F 0,40, instable; (c) 5,082 g, R_F 0,40 et 0,30; (d) 3,375 g, R_F 0,30. On recristallise la fraction (d) dans l'oxyde diisopropylique, pour obtenir le composé 1 (2,8 g; 16 %), p.f. 81°; $[\alpha]_D^{26} -43,7^\circ$ (c 1,13, chloroforme); i.r. : $\nu_{\max}$ 3400 cm^{-1} (OH) (dans le chloroforme); u.v. : $\lambda_{\max}$ 229 (8100), 261 (630) et $\lambda_{\min}$ 243 (250) nm; r.m.n. : δ 2,40 (Ar-Me), 3,03 (OMe), 4,80 (H-1, quadruplet, J 2,6 et 4,2), 5,18 (doublet J 4,5, OH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 51,65; H, 6,00; O, 31,75. Trouvé : C, 51,62; H, 6,00; O, 31,69.

Méthyl 2-désoxy-5-O-p-nitrophényl- α,β -D-érythro-pentofuranoside (2). — On chauffe pendant 4 h à l'abri de l'humidité une solution de 1 (1,477 g) avec 4 équivalents de *p*-nitrophénolate de sodium (3,091 g) et un équivalent de *p*-nitrophénol (0,667 g) dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. On se débarrasse du solvant par évaporations répétées avec addition d'eau. Le résidu, repris dans le chloroforme, est lavé quatre fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. On chromatographie le solide obtenu (1,654 g) sur une colonne de gel de silice (2,8 × 50 cm), avec élution par le mélange benzène-acétate d'éthyle (4:1), ce qui sépare (a) 0,480 g de *p*-nitrophénol, (b) 1,120 g (83 %) du composé 2, pur en c.c.m., R_F 0,25 (benzène-acétate d'éthyle, 8:3), p.f. 70° s'élevant à 72° par recristallisation dans oxyde diisopropylique-heptane; $[\alpha]_D^{26} -47,5^\circ$ (c 1,4, chloroforme); u.v. : $\lambda_{\max}$ 226 (6980), 305 (11500) nm et $\lambda_{\min}$ 248 (1100) nm; r.m.n. : δ 321 (OMe), 5,18 (quadruplet, J 2,7 et 4,5, (H-1), 5,32 (doublet, J 4,5, OH).

Méthyl 2-désoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-5-O-p-nitrophényl- α,β -D-érythro-pentoside. — Le composé est préparé de façon habituelle à 20° et recristallisé dans le méthanol, p.f. 135-6° (85 %).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 55,07; H, 4,34; N, 6,76. Trouvé : C, 55,31; H, 4,40; N, 6,76.

3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-6-O-p-nitrophényl- α -D-glucofuranose (3). — On chauffe pendant 1 h à l'abri de l'humidité un mélange de 5,6-anhydro-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (5,393 g; 29,5 mmoles) et de *p*-nitrophénol (4,10 g; 29,5 mmoles). On ajoute au mélange homogène 2 gouttes de pyridine et on chauffe pendant 2 h à 125-130° avec agitation intermittente. La masse noire très dure refroidie, dissoute dans le minimum de méthanol, et maintenue quelques heures à -10°. On recueille alors 5,5 g, puis après concentration du filtrat, 0,5 g de cristaux impurs. On réunit, dissout dans le chloroforme et fait passer la solution sur une colonne de 150 g d'alumine neutre. L'élution par le chloroforme donne le composé 3

(5,50 g, 57 %), p.f. 154°, recristallisé dans le méthanol, p.f. 155–6°; i.r.: $\nu_{\max}$ 3485 (OH); 1510, 1350, 1330, 850 (NO_2) cm^{-1} ; u.v.: $\lambda_{\max}$ 225 (8000), 304 (11200) nm et $\lambda_{\min}$ 250 (1140) nm; r.m.n.: δ 5,38 (doublet, J 5,2 (OH)).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: C, 55,38; H, 5,89; N, 4,31. Trouvé: C, 55,29; H, 5,95; N, 4,32.

2-Désoxy-5-O-p-nitrophényl-D-ribose (4). — On dissout 3 (4,85 g; 14,9 mmoles) dans 35 ml d'acétonitrile, et on verse la solution dans une suspension de 12,5 g de Dowex-50 (H^+ , X8, 200–400 mesh) dans 350 ml d'eau. On agite pendant 24 h à 20°, puis 90 min à 70–80°, on filtre et évapore à sec pour obtenir le composé brut 3-désoxy-6-O-p-nitrophényl-D-glucose (0,4 g; 94 %), solide hygroscopique.

On le dissout dans 300 ml d'eau à 0° et on ajoute le métaperiodate de sodium (2,99 g; 14 mmoles) dans 25 ml d'eau. Après une nuit à 0°, le produit cherché peut avoir précipité partiellement comme une gomme. On décante alors, et traite le surnageant par 3,420 g de chlorure de baryum dihydraté. On filtre l'iodate de baryum après quelques minutes, et évapore à sec le filtrat. Le résidu, joint éventuellement au premier précipité (4,00 g en tout) est absorbé sur une colonne de gel de silice (2,5 $\times$ 40 cm) et élué par le chloroforme à 0,5 % d'alcool, par fractions de 9 ml, avec analyse de l'effluent à 280 nm. On recueille la bande 88–200, la seule qui donne un test de Dische positif (3,5 g; 93 %); c.c.m.: une seule tache de R_F 0,20 (chloroforme–éthanol, 9:1), u.v.: $\lambda_{\max}$ 224 (6400), 303 (9650) nm et $\lambda_{\min}$ 250 (1040) nm.

Méthyl 2-désoxy-5-O-p-nitrophényl- α,β -D-érythro-pentofuranoside (2). — On maintient pendant 30 min à 20° une solution de 4 (2,15 g) dans 11 ml de méthanol chlorhydrique anhydre à 3 %, puis on neutralise par 300 mg de carbonate d'argent. On filtre sur charbon-Célite et évapore à sec le filtrat, qui est recristallisé dans 2-isopropoxypropane-heptane (1,4 g), p.f. 70°; $[\alpha]_D^{26}$ $-47,5^\circ$ (c 1,3 chloroforme)

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 53,53, H, 5,62; N, 5,20. Trouvé: C, 53,40; H, 5,50; N, 5,33.

6-O-(2-Hydroxyéthyl)-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofuranose (5). — On ajoute à une dissolution de 20,0 g de sodium dans 300 ml de 1,2-éthanediol refroidie à 20°, le 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucofuranose (37,0 g). On agite jusqu'à ce que le mélange soit homogène et on laisse pendant 3 jours à 20° à l'abri de l'humidité. On amène au pH 7 avec l'acide acétique aqueux à 20 % et on extrait au chloroforme (4 $\times$ 200 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec et maintenue à 100°/0,02 mm pour éliminer les dernières traces de glycol. On obtient ainsi 35,85 g, homogènes en c.c.m.

6-O-(2-Hydroxyéthyl)-3-O-méthyl-D-glucose (6). — On dissout 5 (31,85 g) dans 150 ml d'eau, ajoute 50 g de résine Dowex-50 (H^+) et maintient pendant 4 h à 100° avec agitation. La solution est filtrée, évaporée à sec, et l'huile résiduelle se solidifie (26,00 g; 100 %) et est utilisée directement pour le traitement suivant. On la recristallise dans le méthanol et le 2-isopropoxypropane, p.f. 119°, $[\alpha]_D^{26}$ 85,2 $\rightarrow$ 54,6° (c 1, eau).

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_7$: C, 45,37; H, 7,62; O, 47,01. Trouvé: C, 45,60; H, 7,71; O, 46,85.

Dégradation en 2-désoxy-5-O-(2-hydroxyéthyl)-D-érythro-pentose (7). — On traite pendant 80 h à 37°, avec agitation intermittente, une solution de 90 g (0,378 mole) de **6** dans 2,7 l. d'eau désoxygénée par 100 g d'hydroxyde de calcium en poudre fine. On filtre, sature de gaz carbonique, et on filtre à nouveau après une brève ébullition. On concentre à 1 litre et on ajoute de l'acétate de baryum (9,36 g) et du sulfate ferrique (4,68 g). On fait bouillir pendant quelques minutes, filtre, et refroidit à 40°. On ajoute 58 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% et on provoque le démarrage de la réaction en chauffant doucement à 55–60°. On abandonne le mélange jusqu'à ce que la température soit redescendue à 40°, puis on chauffe à nouveau à 60°. Après refroidissement, on filtre, concentre à 400 ml à une température inférieure à 30°. On fait passer la solution sur une colonne constituée par une couche de 60 g d'Amberlite IR-50 (OH⁻) surmontée d'un mélange de 100 g d'Amberlite IR-50 (OH⁻) et de 150 g de Dowex-50 (H⁺). On lave à l'eau, on concentre à 300 ml et lyophilise. On a considéré que l'huile jaune obtenue (45,2 g) contenait le composé **7** comme constituant majeur; c.c.m. : une tache largement prépondérante de R_F 0,41 (acétate d'éthyle-méthanol, 3:1) et 0,45 (2-propanol-eau, 2:1).

2-Désoxy-5-O-1,3,4-tri-O-p-nitrobenzoyl-(2-O-p-nitrobenzoyléthyl)-D-érythro-pentitol. — À l'huile **7** (3,15 g) dans l'eau (50 ml) on ajoute le borohydrure de sodium (4,30 g). Après 24 h, on acidifie à l'acide acétique, et on élimine le cation par traitement par Dowex-50 (H⁺), et l'acide borique par coévaporation répétée avec du méthanol. Au résidu (3,3 g) dans la pyridine (100 ml), on ajoute du chlorure de *p*-nitrobenzoyle (18,5 g), et après 8 h à 20°, on chauffe pendant 1 h à 100°. On refroidit et verse dans 2 l d'eau saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On filtre et sèche le précipité (18,0 g). Par chromatographie d'une portion, avec élution par le chloroforme et le mélange chloroforme-acétate d'éthyle, on sépare environ 10% de di-*p*-nitrobenzoate de glycol, p.f. 143°, avec la composition centésimale attendue. Une autre portion (1,8 g) est purifiée par deux chromatographies sur plaque épaisse (chloroforme-acétate d'éthyle, 17:3). On recueille une mousse (0,61 g, 42%), homogène en c.c.m., R_F 0,32 (benzène-acétate d'éthyle, 17:3), recristallisée dans l'acétonitrile, p.f. 148–152°; u.v. : $\lambda_{\max}$ 259 nm (49000); r.m.n. : rapport des protons aromatiques aux protons aliphatiques : 1,34 (calc. 1,33).

Anal. Calc. pour C₃₅H₂₈O₁₇N₄ : C, 54,08; H, 3,60; N, 7,21. Trouvé : C, 54,29; H, 3,60; N, 7,26.

Méthyl 3-O-p-chlorobenzoyl-5-O-(2-O-p-chlorobenzoyléthyl)-2-désoxy- α,β -D-érythro-pentoside (8). — À une solution du composé **7** non purifié (14,6 g) dans le méthanol anhydre (220 ml) on ajoute 4,00 ml de méthanol contenant 3% de chlorure d'hydrogène et on abandonne pendant 25 min à 20°. On neutralise par le carbonate d'argent, filtre sur Célite et charbon activé, et évapore à sec (15,0 g). On dissout dans la pyridine (400 ml), refroidit à 0° et ajoute 43 g de chlorure de *p*-nitrobenzoyle dans 60 ml de pyridine anhydre à 0°. Après 24 h à 0°, on verse dans 2 l d'eau glacée saturée en hydrogénocarbonate de sodium, extrait au chloroforme (3 × 200 ml), lave à l'eau et sèche sur un mélange de sulfate de sodium et de charbon activé. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans l'alcool chaud. On élimine les cristaux qui

se séparent au refroidissement, on évapore à sec et reprend le résidu dans le benzène chaud, et on élimine encore les cristaux qui se séparent au refroidissement. Les eaux mères, évaporées à sec (35 g) sont chromatographiées sur une colonne de gel de silice (4 × 90 cm) avec élution par le chloroforme, puis le chloroforme à 2 % d'éthanol. On sépare trois fractions par examen en c.c.m. (benzène-acétate d'éthyle, 3:2) et mesure de pouvoir rotatoire (*c* 1,00, chloroforme) : (a) R_F 0,73, $[\alpha]_D -13^\circ$; (b) R_F 0,67 et 0,73, $[\alpha]_D 49^\circ$; (c) un échantillon moins pur, $[\alpha]_D 25^\circ$, avec un constituant principal de R_F 0,67. On réunit a, b et c (20 g; 51 %). Un échantillon (1 g) du mélange est purifié par chromatographie sur couche de 5 mm de gel de silice fluorescent Prolabo, deux fois par irrigation au benzène et deux fois par le benzène-acétate d'éthyle (9:1), en recueillant chaque fois le mélange d'anomères. On obtient une gomme incolore, 0,90 g (46 %) $[\alpha]_D^{26} 41^\circ$ (*c* 1,08, chloroforme); u.v. : $\lambda_{\max}$ 240 nm (42400); r.m.n. (chloroforme-*d*) : δ 2,35 (massif, 2 H-2), 3,42 (OMe), 3,90 (multiplet, 2 H-5 et 2 H-1', $J_{1',2}$ 4,7), 4,50 (multiplet, 2 H-2' et 2 H-4, $J_{1,2}$ 4,7 et $J_{4,5}$ 3,7), 5,20 (multiplet, H-3, $J_{3,4}$ 9 et $J_{2,3}$ 4,5 et 1,5), 5,48 (multiplet, H-1), 7,42 et 8,00 (protons aromatiques, J 8,7).

Anal. Calc. pour $C_{22}H_{22}O_7Cl_2$: C, 56,28; H, 4,69. Trouvé : C, 56,06; H, 4,86.

5-O-(2-O-Acétoxyléthyl)-1,3-di-O-acétyl-D-érythro-pentofuranose (9). — À une solution, refroidie à 0°, de l'huile 8 (27,0 g) dans la pyridine (150 ml), on ajoute à 0°, en 1 h, avec agitation, une solution de chlorure d'acétyle (43 ml) dans la pyridine (100 ml). On abandonne pendant 20 h à 0°, puis on verse dans 3 l d'eau glacée saturée en hydrogénocarbonate de potassium. L'extrait chloroformique (35 g) est chromatographié rapidement sur une colonne de gel Davison (4 × 90 cm, 65–325 mesh, grade 950), avec élution au benzène additionné de quantité croissante d'acétate d'éthyle, par fraction de 300 ml. On réunit les fractions qui donnent une seule tache en c.c.m.; R_F 0,43 (benzène-acétate d'éthyle, 2.1); on obtient par évaporation un sirop (20,0 g; 43 %), qui a été employé à l'étape suivante.

Pour les mesures spectrales, l'extrait chloroformique ci-dessus (0,59 g) est purifié sur le même gel (50 g; colonne 1,5 × 50 cm) par élution avec les mélanges benzène-éther, par fraction de 40 ml. On obtient un liquide (0,30 g); i.r. : $\nu_{\max}$ 1790 (AcO anomère), 1840, 1860 cm^{-1} (AcO en 3 et 2') (liquide pur); r.m.n. (chloroforme-*d*) : δ 6,30 (H-1), 5,20 (H-3), 4,45 (H-4), 4,15 (2 H-2'), 3,65 (2 H-5, 2 H-1'), 2,10 (3 Me, 2 H-2).

Après quelques jours à 20°, on observe l'apparition, dans le spectre i.r. d'une large bande $\nu_{\max}$ 3470 (OH) et la disparition de la bande acétate anomère, $\nu_{\max}$ 1790 cm^{-1} .

9-[2-Désoxy-5-O-(2-hydroxyéthyl)- α -D-érythro-pentofuranosyl]adénine (11). — Un mélange intime du produit 9 (1,51 g) et de 6-benzamidopurine (0,48 g) est chauffé dans un bain d'huile à 140°, et maintenu à 140° en agitant jusqu'à dissolution. On ajoute de l'acide monochloroacétique (10 mg), et on chauffe encore pendant 10 min à 140°. On élimine l'acide acétique sous vide, et après refroidissement, on triture le résidu avec de l'acétate d'éthyle et filtre la benzamidopurine qui n'a pas réagi. On sépare sur couche de 5 mm deux bandes fluorescentes, R_F 0,33 et 0,41 (acétate

d'éthyle-éthanol, 19:1) qui sont éluées au méthanol. Après évaporation du solvant, le résidu (0,40 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (2 x 50 cm). On élue par le chloroforme pur, puis additionné d'éthanol (5 %), le mélange de nucléosides protégés, à l'état de verre solide (0,10 g; 10 % par rapport à la benzamidopurine).

Ce mélange (0,48 g; 1 mmole), dans 20 ml de méthanol anhydre est saturé d'ammoniac à 0°. On laisse pendant 24 h en tube scellé à 20°, puis on évapore à sec. Alternativement, on chauffe pendant 90 min à reflux la solution méthanolique de nucléosides protégés additionnée de 1 ml de méthanolate de sodium M dans le méthanol, et on évapore à sec. Le résidu, dissous dans un peu d'eau, est déposé au sommet d'une colonne de Dowex-1 (x-2, 4,4 x 90 cm, 100-200 mesh, OH⁻) et élué par un gradient linéaire eau (5 l) et méthanol-eau (3:2, 5 l) par fraction de 25 ml. Les fractions 170-210 contiennent le composé **11** obtenu par évaporation à sec sous forme d'un solide blanc (0,180 g; 61 %), qui devient pâteux à 156-158° et se décompose à 200°; c.c.m. : R_F 0,50 (chloroforme-méthanol, 7:3); dispersion rotatoire optique : courbe monotone de $[\alpha]_{365}^{22} + 161,6^\circ$ à $[\alpha]_{589}^{22} + 54,4^\circ$ (c 0,23, eau); u.v. : $\lambda_{\min}$ 227 (2000) et $\lambda_{\max}$ 270 (13850) nm; r.m.n. : δ ca. 2,70 (2 H-2'); 3,48 (2 H-5', 2 H-1'', 2 H-2''), 4,28 (H-3', H-4'); 4,65 (OH-2''); 5,85 (OH-3'), 6,32 (quadruplet, H-1, $J_{1,2}$ 3,6 et 7,5, largeur du signal 10 Hz); 7,30 (NH₂); 8,14 (H-2); 8,35 (H-8).

Anal. Calc. pour C₁₂H₁₇N₅O₄ : C, 48,80; H, 5,80; N, 22,64; O, 21,67. Trouvé : C, 48,93; H, 5,97; N, 22,91; O, 21,63.

9-[2-Désoxy-5-O-(2-hydroxyéthyl)-β-D-érythro-pentofuranosyl]adénine (**10**). — On rassemble les fractions 222-243 de la chromatographie précédente et on les évapore à sec. On obtient le composé **10** sous forme de solide déliquescent (0,085 g; 28 %); dispersion rotatoire optique monotone décroissante de $[\alpha]_{365}^{22} - 45,5^\circ$ à $[\alpha]_{589}^{22} - 13,5^\circ$; u.v. : $\lambda_{\min}$ 226 (1100) et $\lambda_{\max}$ 260 (13500) nm; r.m.n. : δ ca. 2,7 (2 H-2'), 3,55 (2 H-5', 2 H-1'', 2 H-2''), 4,02 (H-4'), 4,5 (H-3', OH-2''), 5,0 (OH-3'), 6,42 « triplet », J 6,7, H-1'), 7,32 (NH₂), 8,18 (H-2), 8,42 (H-8).

Picrate. — On ajoute 45 mg d'acide picrique dans 4 ml d'eau à 0° à une solution de 60 mg du nucléoside dans 1 ml d'eau à 0°. Après 1 h, on filtre le précipité, lave à l'eau et sèche sous vide (60 mg, 55 %), p.f. indéterminé.

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₀N₈O₁₁ : C, 41,22; H, 3,81; N, 21,37. Trouvé : C, 41,26; H, 3,63; N, 21,58.

RÉFÉRENCES

- 1 J. P. COAT ET S. DAVID, *Carbohydr. Res.*, **12** (1970) 335.
- 2 P. SZABO ET L. SZABO, *J. Chem. Soc.*, (1964) 5139.
- 3 J. KENNER ET G. N. RICHARDS, *J. Chem. Soc.*, (1954) 3277.
- 4 S. T. ISHIDO ET T. SATO, *Nippon Kagaku Zasshi*, **82** (1961) 938; *Chem. Abstr.*, **57** (1962) 15216
- 5 M. J. ROBINS, W. A. BOWLES ET R. K. ROBINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86** (1964) 1251.
- 6 C. A. DEKKER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87** (1965) 4027.
- 7 L. B. TOWNSEND, R. K. ROBINS, R. N. LOEPPKY ET N. J. LÉONARD, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86** (1964) 5320
- 8 T. L. V. ULBRICHT, J. P. JENNINGS, P. M. SCOPES ET W. KLYNE, *Tetrahedron Lett.*, (1964) 695.
- 9 H. J. ROBINS ET R. K. ROBINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87** (1965) 4934.
- 10 S. DAVID ET J. EUSTACHE, *Carbohydr. Res.*, **16** (1971) 469.