

Note

Résolution des méthyl-3-amino-3,4-didésoxy- α -D- et -L-érythro-pentopyranosides. Détermination de leur configuration absolue

GENEVIÈVE CARRET, MOUNIR ABOU-ASSALI, MICHEL COTTIN, DANIEL ANKER ET HENRI PACHECO
*Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, F-69621
Villeurbanne (France)*

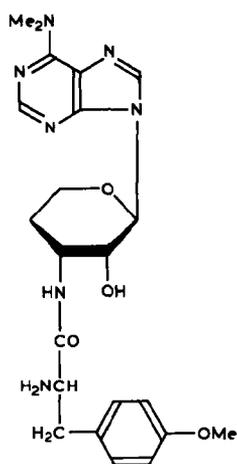
(Reçu le 26 juillet 1985; accepté le 18 septembre 1985)

Dans des travaux précédents^{1,2} nous avons montré que le 3-amino-3,4-didésoxy-D,L-érythro-pentopyranose peut constituer la partie sucre d'un analogue **1*** de la puromycine ou de pseudonucléosides antiviraux tels que **2**. Dans le cas du composé **1**, le couplage de l'acide aminé chiral et du nucléoside synthétisé à partir du sucre racémique conduit à deux diastéréoisomères **1a** et **1b** qui ont pu être séparés par chromatographie (**1a** élué en premier) et soumis à des tests antibiotiques préliminaires. D'après les travaux de Vince et Daluge^{3,4}, le produit actif doit correspondre au sucre D mais, dans notre cas, les deux diastéréoisomères possèdent, bien qu'à des degrés différents, des propriétés antibiotiques. Il était donc utile de déterminer la configuration absolue du sucre de ces deux isomères; il était également important de déterminer l'influence de la configuration absolue du sucre sur les propriétés antivirales de **2**, ce qui nécessite à la fois une bonne voie d'accès aux deux énantiomères de l'aminoglycoside **3** et la connaissance de leur configuration absolue.

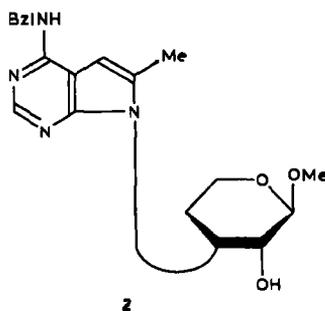
Le composé **3** est synthétisé selon Picq *et al.*⁵ par l'intermédiaire du *p*-toluènesulfonate **4** qu'on traite par de l'azote de sodium; le produit obtenu **5** est ensuite réduit. On peut, de la même façon qu'un groupement tosylé, introduire un groupement (+)-camphosulfonyle pour obtenir **6** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères qui peuvent être séparés et servir de sources chirales pour conduire aux deux énantiomères de **3**; malheureusement, la séparation par cristallisation des camphosulfonates diastéréoisomères est difficile à réaliser (peu reproductible, rendement faible) et cette voie a été abandonnée.

Nous avons montré, en accord avec Vince et Daluge³, que l'introduction de la *O*-méthyl-L-tyrosine permet une séparation commode des deux diastéréoisomères **1a** et **1b** par chromatographie. Il en est de même si l'acide aminé est fixé

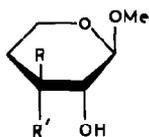
*Seule la forme D est illustrée dans les schémas.



1 (a et b)



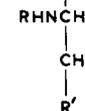
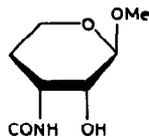
2

3 R = H, R' = NH₂

4 R = OTs, R' = H

5 R = H, R' = N₃

6 R = (+) camphorsulfonyl, R' = H

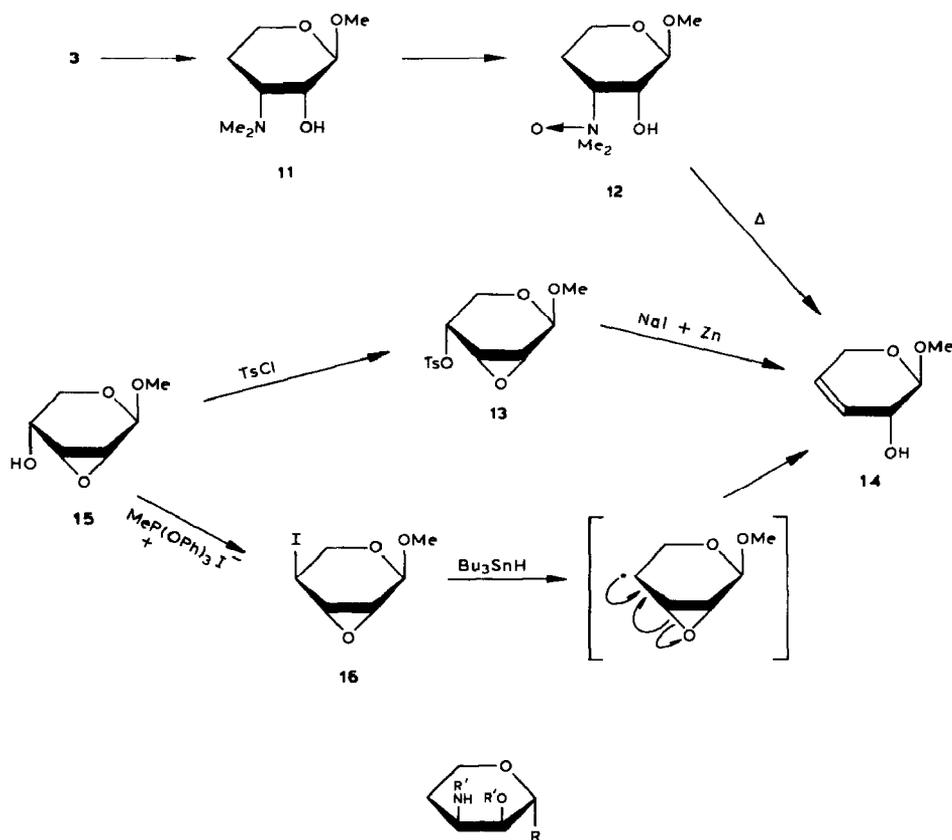
Z = C₆H₅CH₂OCO7 R = Z, R' = C₆H₄OMe(*p*)8 R = H, R' = C₆H₄OMe(*p*)

9 R = Z, R' = Ph

10 R = H, R' = Ph

sur **3** qu'il s'agisse de la *O*-méthyl-L-tyrosine ou de la L-phénylalanine qui conduisent respectivement à **8a** et **8b** d'une part et **10a** et **10b** d'autre part (**a** correspondant, dans chaque cas, à l'isomère élué en premier dans nos conditions expérimentales).

Le couplage de l'aminoglycoside **3** avec l'acide aminé *N*-protégé est réalisé avec l'oxalate de di-(1-benzotriazolyle) (DBTO)⁶ et conduit à **7a** et **7b** ou **9a** et **9b**; après déprotection de l'acide aminé, les diastéréoisomères **8a** et **8b** ou **10a** et **10b** sont séparés par chromatographie sur une colonne de gel de silice (le premier élué est celui qui correspond au sucre L quel que soit l'acide aminé utilisé) et la liaison amide est hydrolysée par de la baryte. Les deux énantiomères de **3** sont obtenus avec un rendement de 35% (rendement global 70%) et purifiés sous forme de leur oxalate; quel que soit l'acide aminé utilisé on n'observe pas de différence significative sur le rendement ou sur la pureté optique (voisine de 100%) des produits obtenus.



17 R = OMe, R' = Bz

18 R = 9-(6-diméthyladényle), R' = H

19 R = 9-(6-diméthyladényle), R' = Bz

La configuration absolue de **3** (D ou L) et sa pureté optique ont été déterminées par comparaison des pouvoirs rotatoires de l'alcool allylique **14** obtenu à partir de **3D** et à partir du méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranoside⁷ (**15**). En essayant, pour d'autres travaux, de remplacer l'atome d'iode de **16** par un atome d'hydrogène en utilisant l'hydruide de tributylétain, nous avons en effet remarqué qu'on n'isolait pas l'époxyde correspondant mais l'alcool allylique **14** à la suite d'un réarrangement radicalaire déjà observé en série terpénique et stéroïdique mais qui ne paraissait pas applicable aux glycosides⁸. Nous avons vérifié que ce réarrangement intervient également quand on traite le *p*-toluènesulfonate **13** par le couple iodure de sodium-zinc selon Fujimoto et Tatsuno⁹ (on obtient **14** avec un rendement de 77%).

Le spectre r.m.n.-¹H du benzoate de **14** est identique à celui décrit antérieurement¹⁰ pour le produit racémique; signalons que l'alcool racémique **14** avait également été obtenu par Chmielewski et Zamojski¹¹ par dégradation de Cope de l'isomère α -thréo de **12**.

La configuration absolue et la pureté optique des diastéréoisomères séparés **1a** et **1b** a été déterminée par comparaison entre le dibenzoate **17D** obtenu par benzylation de **3D** et celui issu de la dégradation de **1a**: la liaison amide est coupée par la baryte pour conduire à **18** qui est benzoylé pour donner **19**; l'hydrolyse de la liaison *N*-glycosylique suivie par un traitement par du méthanol en milieu acide conduit à l'isomère **17L** dont le spectre r.m.n.-¹H est identique à celui de **17D** et dont le pouvoir rotatoire spécifique est très voisin en valeur absolue (*cf.* Tableau I).

La liaison amide de **1** avait été réalisée¹ par l'intermédiaire de l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium¹² (BOP), on constate donc que ni ce réactif ni le DBTO n'ont provoqué de racémisation notable lors du couplage. Le même échantillon de **3D** (obtenu en utilisant à partir de **3** la *O*-méthyl-*L*-tyrosine comme agent chiral) a été utilisé pour obtenir l'alcool allylique **14** et le dibenzoate **17D**; les différentes valeurs des pouvoirs rotatoires spécifiques des produits obtenus figurent sur le Tableau I.

L'énantiomère **3D** pourrait être également obtenu par désoxygénation en C-4 d'un dérivé *β*-*D*-*ribo* convenablement choisi, mais la voie que nous décrivons et qui s'inspire d'une méthode déjà connue¹³ permet d'obtenir les deux énantiomères avec des rendements corrects, ce qui est particulièrement intéressant pour l'étude ultérieure des propriétés biologiques des dérivés du type **2** par exemple. On peut également noter, en accord avec Vince et Daluge^{3,4}, que des deux diastéréoisomères **1a** et **1b** analogues de la puromycine, c'est l'isomère **1b** comportant un sucre *D* qui est le plus actif en tant qu'antibiotique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 241. Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 0,063–0,2mm) et les séparations des diastéréoisomères, sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 0,040–0,063mm). Les spectres r.m.n.-¹H (350 MHz) ont été enregistrés sur un spectrographe Cameca (Service de r.m.n. du C.N.R.S. à Solaize), les valeurs des déplace-

TABLEAU I

COMPARAISON DES POUVOIRS ROTATOIRES SPÉCIFIQUES^a DES DIFFÉRENTS PRODUITS OBTENUS

Composé 14	Oxalates de 3	Composé 17
–924° (D)	–208° (D) ^b +210° (L) ^b –205° (D) ^c	+365° (D)
–929° (D) ^d	+205° (L) ^c	–360° (L) ^e

^a[α]₃₆₅²⁵, degrés. ^bObtenu en utilisant la *O*-méthyl-*L*-tyrosine comme agent chiral. ^cObtenu en utilisant la *L*-phénylalanine comme agent chiral. ^dObtenu à partir du méthyl-2,3-anhydro-*β*-*D*-ribo-pyranoside (**15**). ^eObtenu par dégradation du diastéréoisomère de **1a**.

ments chimiques sont exprimés en δ par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence [solvant (^2H)chloroforme sauf indication contraire], les autres spectres sont enregistrés à 60 MHz.

Méthyl-3-amino-3,4-didésoxy- β -D- (**3D**) *et* *-L-érythro-pentopyranoside* (**3L**).

— Les composés **8b** (1,96 g), **8a** (1,89 g), **10b** (1,5 g), **10a** (1,68 g) sont saponifiés par ébullition 8 h dans une solution aqueuse saturée de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (10 mL); après évaporation sous vide de l'eau, le produit est extrait des sels par du chloroforme chaud; l'huile obtenue après évaporation du chloroforme cristallise et a les mêmes caractéristiques physiques que le produit **3** racémique témoin (i.r., c.c.m., r.m.n.). On obtient **3D** (0,798 g à partir de **8b** et 0,675 g à partir de **10b**) et **3L** (0,77 g à partir de **8a** et 0,76 g à partir de **10a**) (90%), qui sont purifiés sous forme de leur oxalate (rdt. 80%), p.f. 262° (propanol); r.m.n.- ^1H (D_2O et anhydride trifluoracétique): δ 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 4,82 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2 Hz, H-1); $[\alpha]_{365}^{22}$ (c 1, eau) des oxalates obtenus respectivement à partir de **8b**, **10b**, **8a**, **10a**: -208 ; -205 ; $+210$; $+205^\circ$.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 43,75; H, 7,29; N, 7,29. Trouvé: C, 43,55; H, 7,31; N, 7,15.

Méthyl 3,4-didésoxy-3-(O-méthyl-L-tyrosylamino)- β -D- (**8b**) *et* *-L-érythro-pentopyranoside* (**8a**). — À une suspension d'oxalate de DBTO (8,1 g) dans l'acétonitrile (400 mL) on ajoute une solution de *N*-carbobenzyloxy-*O*-méthyl-L-tyrosine (5 g) et de la pyridine (1,2 mL) dans l'acétonitrile (150 mL). On agite pendant 5 h puis on ajoute une solution de **3** (2,23 g) et de triéthylamine (2,1 mL) dans de l'eau (45 mL); après 0,5 h on concentre sous vide jusqu'à un volume de ~ 40 mL, on ajoute 40 mL d'eau, 100 mL d'éther et 10 mL d'HCl 6M. La phase aqueuse est extraite 3 fois par de l'éther et la phase étherée est lavée avec de l'eau; elle est séchée et concentrée. Le solide blanc obtenu (8 g) est purifié sur colonne de gel de silice (30 g) (acétate d'éthyle-hexane 3:1, v/v), on obtient 6,8 g (98%) du mélange de **7a** et **7b**. Ce mélange est dissous dans l'acide acétique glacial (50 mL) contenant du Pd-C à 10% (1 g). L'hydrogénolyse à température ambiante et pression atmosphérique est conduite pendant 5 h. L'acide est évaporé sous vide; au sirop obtenu on ajoute un peu d'éthanol et la solution est versée sur une colonne de résine Amberlite IRA-400 (OH^- ; 100 mL); l'éthanol est évaporé et le résidu épais obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (40 g; chloroforme-méthanol 9:1, v/v). On obtient 4,71 g (98%) des diastéréoisomères **8a** et **8b** qui sont séparés sur colonne de gel de silice (250 g; chloroforme-méthanol 10:1, v/v). On obtient 1,89 g de **8a** (premier élué) (40%) et 1,96 g de **8b** (42%) après évaporation des solvants, les produits sont solides.

8a. P.f. 178° , $[\alpha]_{365}^{22}$ $-68,2^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $-5,6^\circ$ (c 1,1, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1666 cm^{-1} (amide); r.m.n.- ^1H : δ 7,5 (d, 1 H, $J_{\text{NH,CH}}$ 8,67 Hz, NH), 7 (q, 4 H, J_{ortho} 8,67 Hz, Ar), 4,6 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1,67 Hz, H-1), 4,5-3,3 (m, 5 H, H-2,3,5e,5a, CH), 3,8 (s, 3 H, OCH_3), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 3,2 (q, 1 H, $J_{\text{HA,HB}}$ 14 Hz, $J_{\text{HA,CH}}$ 4,17 Hz, CHA-HB), 2,7 (q, 1 H, $J_{\text{HB,CH}}$ 8,83 Hz, CHA-HB), 2,3 (s large, 3 H, NH_2 et OH), 1,7 (m, 2 H, H-4a,4e).

8b. P.f. 136° , $[\alpha]_{365}^{22}$ $-287,5^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $-82,5^\circ$ (c 1,28, chloroforme); r.m.n.- ^1H :

δ 7,3 (d, 1 H, $J_{\text{NH,CH}}$ 8,67 Hz, NH), 7 (q, 4 H, J_{ortho} 8,83 Hz, Ar), 4,6 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1,67 Hz, H-1), 4,5–3,3 (m, 5 H, H-2,3,5e,5a, CH), 3,8 (s, 3 H, OCH₃), 3,4 (s, 3 H, OCH₃), 3,1 (q, 1 H, $J_{\text{HA,HB}}$ 14 Hz, CHA–HB), 2,6 (q, 1 H, $J_{\text{HA,CH}}$ 8,8, $J_{\text{HB,CH}}$ 4,67 Hz, CHA–HB), 2,3 (s large, 3 H, NH₂ et OH), 1,6 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₄N₂O₅ · 0,25 H₂O: C, 58,44; H, 7,30; N, 8,52. Trouvé: C, 58,36; H, 7,31; N, 8,40 (produit hygroscopique).

Méthyl-3,4-didésoxy-3-(L-phénylalaninylamino)- β -D- (10b) et -L-érythro-pentopyranoside (10a). — Les conditions de réactions sont identiques à celles décrites pour l'obtention du mélange de **7a** et **7b**. À partir de 4,8 g de *N*-benzyloxycarbonyl-phénylalanine, on obtient 6,3 g du mélange de **9a** et **9b**. Ce mélange est traité dans des conditions de réaction identiques à celles utilisées pour l'obtention de **8a** et **8b**; on obtient 3,8 g (88%) de mélange **10a** et **10b** qui sont séparés sur colonne de gel de silice comme précédemment; on obtient 1,68 g de **10a** (44%) (premier élué) et 1,5 g de **10b** (40%).

10a. P.f. 143°; $[\alpha]_{365}^{22}$ –48° (c 1,07, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1660 cm⁻¹ (amide); r.m.n.-¹H (350 MHz): δ 7,5 (d, 1 H, $J_{\text{NH,H}}$ 8,6 Hz, NH), 7,3 (m, 5 H, Ar), 4,6 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1,7 Hz, H-1), 4,2 (m, 1 H, H-3 largeur 28 Hz), 3,8 (sex, 1 H, $J_{5a,5e} = J_{5a,4a}$ 12,2, $J_{5a,4e}$ 2,8 Hz, H-5a), 3,7 (q, 1 H, CH), 3,6 (oct, 1 H, $J_{5e,4a}$ 5, $J_{5e,4e}$ 1,7 Hz, H-5e), 3,55 (m, 1 H, H-2), 3,4 (s, 3 H, OCH₃), 3,2 (q, 1 H, $J_{\text{HA,HB}}$ 13,7, $J_{\text{HA,CH}}$ 5 Hz, CHA–HB), 2,9 (q, 1 H, $J_{\text{HB,CH}}$ 8,4 Hz, CHA–HB), 2,7 (s large, 3 H, NH₂ et OH), 1,8 (oct, 1 H, $J_{4a,4e} = J_{4a,3a} = J_{4a,5a}$ 12,6, $J_{4a,5e}$ 5 Hz, H-4a), 1,6 (m, 1 H, H-4e).

10b. P.f. 195°, $[\alpha]_{365}^{22}$ –293° (c 0,84, chloroforme); r.m.n.-¹H: ne se différencie que par 3,34 (s, 3 H, OCH₃), 1,5 (m, 1 H, H-4e).

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₂N₂O₄: C, 61,22; H, 7,48; N, 9,52. Trouvé: C, 60,67; H, 7,56; N, 9,37.

Méthyl-3,4-didésoxy-3-N-diméthylamino- β -D-érythro-pentopyranoside (11). — Une solution aqueuse d'oxalate de **3D** (0,82 g) est versée sur une colonne de résine Amberlite IRA-400 (OH⁻) pour récupérer **3D** libre, le méthanol ayant servi d'éluant est évaporé, on ajoute de l'acide formique 99% (1,26 mL), du formol (40%, dans l'eau; 2,52 mL) et porte à reflux pendant 2 h. On ajoute la quantité nécessaire de solution de KOH diluée pour amener à pH alcalin. Le produit **11** est extrait par du chloroforme, la phase organique est séchée et concentrée, le résidu est repris par du pentane bouillant, on filtre et concentre à 8 mL environ, puis abandonne à –20°; 0,58 g de produit **11** cristallise (79%); p.f. ~25°, $[\alpha]_{365}^{22}$ –433°, $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ –137° (c 1,1, chloroforme); les données de r.m.n.-¹H sont identiques à celles du produit racémique témoin¹⁴.

Anal. Calc. pour C₈H₁₇NO₃: C, 54,85; H, 9,71; N, 8,00: Trouvé: C, 54,78; H, 9,78; N, 7,95.

Méthyl-2,3-anhydro-4-désoxy-4-iodo- α -L-lyxopyranoside (16). — Le méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranoside⁷ (**15**; 5 g) et l'iodure de triphénoxyéthylphosphonium (17 g) sont dissous dans du benzène (100 mL), la solution est abandonnée pendant 3 h à température ambiante, puis la phase benzénique est lavée par une solution de NaOH diluée, séchée, concentrée et le résidu est purifié sur une colonne

de gel de silice (acétate d'éthyle-hexane 1:3, v/v). On récupère 7,1 g de **16** (81%) qui est distillé sous 133 Pa à 85°; $[\alpha]_{365}^{20}$ -141° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -68° (c 0,37, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 840–810 (cycle époxyde), 680 cm^{-1} (C-I); r.m.n.⁻¹H: δ 3,2 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 4 Hz, H-2), 3,5 (s, 3 H, OCH₃), 3,6–4,4 (m, 4 H, H-3,4,5e,5a), 4,9 (s, 1 H, H-1).

Anal. Calc. pour: C₆H₉IO₃: C, 28,12; H, 3,51; I, 49,60. Trouvé: C, 20,08; H, 3,30; I, 49,85.

Méthyl-2,3-anhydro-4-désoxy-4-O-p-toluènesulfonyl-β-D-ribofuranoside (13). — À une suspension de NaH (500 mg) dans l'éther (50 mL), on ajoute par portions le méthyl 2,3-anhydro-β-D-ribofuranoside (1,46 g). Après 10 min on ajoute par portions le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (1,9 g), la solution s'échauffe jusqu'à l'ébullition, on agite pendant 15 min, puis on ajoute 200 mL d'éther et 20 mL d'eau; la phase étherée est lavée par l'eau, séchée et concentrée; on récupère **13** (3,1 g) qui se solidifie à froid et est recristallisé. On obtient 2,6 g de **13** (87%), p.f. 89° (cyclohexane), $[\alpha]_{365}^{20}$ $-9,0^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $-5,1^\circ$ (c 0,68, chloroforme); r.m.n.⁻¹H: δ (C₆D₆) 7,7 et 6,8 (m, 4 H, Ar), 4,6 (q, 1 H, $J_{4,3} = J_{4,5e} = J_{4,5a}$ 4,5 Hz, H-4), 4,4 (s, 1 H, H-1), 3,5 (q, 1 H, H-5e), 3,3 (q, 1 H, $J_{5e,5a}$ 12,7 Hz, H-5a), 3,1 (s, 3 H, OCH₃), 3 (m, 1 H, H-3), 2,8 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 4 Hz, H-2), 1,9 (s, 3 H, CH₃ du tosyl).

Anal. Calc. pour: C₁₃H₁₆O₆S: C, 52,00; H, 5,33; S, 10,67. Trouvé: C, 51,59; H, 5,46; S, 10,68.

Méthyl-3,4-didésoxy-β-D-glycero-pent-3-énofuranoside (14). — *Méthode A.* Le composé **11** (0,55 g) est dissous dans de l'acétone (5 mL) et on ajoute de l'eau (2 mL) et H₂O₂ à 30% (1 mL). On abandonne à température ambiante pendant 5 jours (c.c.m.: acétone-méthanol 10:1, v/v) puis on ajoute un peu de Pd-C à 10% et agite jusqu'à destruction de H₂O₂ en excès (24 h). On filtre, lave Pd à l'acétone, concentre le filtrat et le produit obtenu **12** est pyrolysé de 120 à 200° en 0,5 h, puis à 200° encore pendant 0,5 h sous 133 Pa. Le distillat est recueilli dans un piège refroidi par N₂ liquide; il est purifié sur une colonne de gel de silice (éther-pentane 1:1, v/v), puis distillé sous 27 Pa (120°); on obtient 200 mg de **14** (49% à partir de **11**); $[\alpha]_{365}^{22}$ -924° (c 1,68, chloroforme); les caractéristiques physiques i.r., r.m.n., c.c.m. du benzoate de **14** sont en accord avec celles obtenues par Gryniewicz et Burzyska¹⁰ sur le produit racémique.

Méthode B. Le produit **16** (512 mg) est dissous dans du benzène (1 mL) et on ajoute de l'hydruure de tributylétain (700 mg). La solution est maintenue à 70° pendant 22 h. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (10 g) (éther-pentane 2:1, v/v). On obtient 175 mg d'alcool **14** (67%).

Méthode C. On porte à reflux un mélange de **13** (3 g), de NaI (7,5 g) et de poudre de Zn (8 g) dans du 1,2-diméthoxyéthane (30 mL) pendant 40 min. On jette dans l'eau (50 mL), filtre et lave Zn à l'eau puis au méthanol et à l'éther. Les solvants sont évaporés et la phase aqueuse obtenue est extraite en continu par de l'éther. On obtient une huile (1,18 g) qui est purifiée sur colonne de gel de silice (45 g; éther-pentane 2:1, v/v). On obtient 1 g de **14** (77%).

Méthyl-3-benzamido-2-O-benzoyl-3,4-didésoxy-β-D-érythro-pentofuranoside (17D). — Le produit **3D** (85 mg) est dissous dans de la pyridine (0,7 mL), le chlorure

de benzoyle (0,2 mL) est ajouté lentement à -20° , on laisse revenir progressivement la température vers 0° et maintient encore pendant 1 h. On ajoute 5 mL d'eau glacée et 0,9 mL d'HCl 37%; le produit est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique obtenue est lavée à l'eau puis par une solution aqueuse de NaHCO_3 , puis à l'eau; elle est séchée et concentrée. Le produit obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice: on obtient 164 mg (80%) d'une huile qui est reprise par de l'éther. Le produit **16D** cristallise (154 mg, 75%), p.f. $165\text{--}166^{\circ}$ [$\alpha_{365}^{22} + 365^{\circ}$ (*c* 0,53, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440 (NH), 1720 (OCOPh), 1650 cm^{-1} (NHCOPh); r.m.n.- ^1H : δ 7,7 (m, 10 H, Ar), 6,6 (d, 1 H, $J_{\text{NH,H-3}}$ 8 Hz, NH), 5,2 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 2,6 Hz, H-2), 4,8 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1,67 Hz, H-1), 4,8 (m, 1 H, $J_{3,4e}$ 2,6, $J_{3,4a}$ 14 Hz, H-3), 3,8 (m, 2 H, H-5e,5a), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 2 (m, 2 H, H-4e,4a).

Anal. Calc. pour: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 67,61; H, 5,92; N, 3,94. Trouvé: C, 67,81; H, 6,06; N, 3,85.

Méthyl-3-benzamido-2-O-benzoyl-3,4-didésoxy- β -L-érythro-pentopyranoside (17L). — Le produit **19a** (100 mg) est dissous dans du 1,2-diméthoxyéthane (1,1 mL), on ajoute HCl 3M (0,5 mL), la solution est maintenue à 70° pendant 2 h, on ajoute 10 mL d'eau et évapore le diméthoxyéthane sous vide; lorsqu'il ne reste plus que 5 mL de solvant, on extrait la phase aqueuse par de l'éther et lave l'éther à l'eau, sèche et évapore. On obtient 66 mg d'huile (94%). Cette huile est dissoute dans 0,7 mL d'une solution de HCl dans du méthanol à 2%; on maintient au bain marie à 70° pendant 1,5 h. On ajoute NaHCO_3 (25 mg) et évapore à sec. Le résidu est repris par du chloroforme et la suspension est filtrée, on concentre et on obtient 80 mg d'un produit qui est purifié sur une colonne de gel silice (25 g) (acétate d'éthyle-hexane 1:1, v/v); le spectre r.m.n.- ^1H est identique à celui du produit **17D**, [$\alpha_{365}^{20} - 360^{\circ}$ (*c* 0,162, chloroforme).

9-(3-Amino-3,4-didésoxy- β -L-érythro-pentopyranosyl)-6-diméthylaminopurine (18a). — Le produit **1a** (ref. 1, 1,5 g) est saponifié par une solution aqueuse saturée de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (50 mL) à reflux pendant 8 h. On évapore l'eau et sèche le solide, on reprend par le minimum de méthanol et verse la suspension sur une colonne de gel de silice (300 g) (chloroforme-méthanol 1:2, v/v); on récupère 230 mg de solide beige pur en c.c.m. (25%). Le produit **18a** a les mêmes caractéristiques physiques (i.r., r.m.n., c.c.m.) que le produit racémique déjà décrit¹, [$\alpha_{365}^{22} + 78^{\circ}$ (*c* 0,45, méthanol).

9-(3-Benzamido-2-O-benzoyl-3,4-didésoxy- β -L-érythro-pentopyranosyl)-6-diméthylaminopurine (19a). — L'aminonucléoside **18a** (224 mg) est dissous dans la pyridine (3 mL) et on ajoute à -20° du chlorure de benzoyle (0,23 mL) et agite pendant 30 min à -20° , puis 20 h à 0° . On ajoute de l'eau glacée (10 mL) et de l'HCl 37% (3,5 mL). Le produit est extrait par du chloroforme; on lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaHCO_3 , puis à l'eau, sèche et évapore. Le produit obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (100 g) (acétate d'éthyle-hexane 3:1, v/v). On obtient 200 mg de produit **19a** (51%), p.f. $110\text{--}111^{\circ}$, [$\alpha_{365}^{20} + 519^{\circ}$ (*c* 0,85, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3000 (NH), 1730 (OCOPh), 1650 cm^{-1} (NHCOPh); r.m.n.- ^1H : δ 8,3 et 8,0 (2 s, 2 H, H-2,8), 7,3 (m, 10 H, Ar), 7,0 (d, 1

H, NH), 6,3 (d, 1 H, $J_{1',2'}$, 8,8 Hz, H-1'), 5,8 (q, 1 H, $J_{2',3'}$, 4,3 Hz, H-2'), 5 (m, 1 H, H-3'), 4,1 (m, 2 H, H-5'e,5'a), 3,5 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2,3 (m, 2 H, H-4'e,4'a).

Anal. Calc. pour C₂₆H₂₆N₆O₄: C, 64,19; H, 5,35; N, 17,28. Trouvé: C, 63,89; H, 5,51; N, 16,79.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique (UA 0495) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (U 205) pour leur aide financière.

RÉFÉRENCES

- 1 G. CARRET, N. SARDA, M. ABOU-ASSALI, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (1983) 697-702.
- 2 H. LEGRAVEREND, E. BISAGNI, J. M. LHOSTE, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (1983) 925-929.
- 3 R. VINCE ET S. DALUGE, *J. Med. Chem.*, 20 (1977) 930-934.
- 4 R. VINCE ET S. DALUGE, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 171-177.
- 5 D. PICO, D. ANKER ET H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 4517-4520.
- 6 K. TAKEDA, I. Z. SAWADA, A. SUZUKI ET H. OGURA, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 4451-4454.
- 7 P. W. KENT, M. STACEY ET L. F. WIGGINS, *J. Chem. Soc.*, (1949) 1232-1235.
- 8 D. H. R. BARTON, R. S. HAY-MOTHERWELL ET W. B. MOTHERWELL, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1981) 2363-2367.
- 9 Y. FUJIMOTO ET T. TATSUNO, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 3325-3326.
- 10 G. GRYNKIEWICZ ET H. BURZYNSKA, *Tetrahedron*, 32 (1976) 2109-2111.
- 11 M. CHMIELEWSKI ET A. ZAMOJSKI, *Rocz. Chem.*, 46 (1972) 1767-1776.
- 12 J. R. DORMOY ET B. CASTRO, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 3321-3322.
- 13 J. JACQUES, A. COLLET ET S. H. WILEN, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, 1981, pp. 328-358.
- 14 D. DESCOURS, D. ANKER, J. Y. SOLLAUD, J. LEGHEAND ET H. PACHECO, *Eur. J. Med. Chem.*, 14 (1979) 67-76.