

2 CMe₂); 4,02 (*d*, $J_{4a,4b}^1 = 2,9$, 1 H, H_a-C(4¹)); 4,32 (*d* × *d*, $J_{1',2'} = 5,0$, $J_{2',3'} = 2,7$, 1 H, H-C(2¹)); 4,13-4,47 (*m*, 4 H, H-C(4¹), H-C(5¹), 2 H-C(6¹)); 4,47 (*d*, 1 H, H_b-C(4¹)); 4,65 (*d* × *d*, $J_{3',4'} = 7,8$, 1 H, H-C(3¹)); 5,55 (*d*, 1 H, H-C(1¹)); 7,32-7,64 (*m*, 4 H, Arom.). - SM.: 130 (100), 43 (23), 100 (22), 103 (21), 85 (19), 87 (18), 387 (15, *M*⁺), 372 (14, *M*⁺ - Me⁺), 146 (14), 71 (13).

C₂₀H₂₅N₃O₅ (387,44) Calc. C 62,00 H 6,50 N 10,85% Tr. C 62,11 H 6,68 N 10,79%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Rachidzadeh, «Nouveaux types de sucres azotés», Thèse de Doctorat ès Sciences No 1877, Université de Genève 1978.
- [2] J. M. J. Tronchet & F. Rachidzadeh, *Helv.* 59, 2855 (1976).
- [3] O. Larm, K. Larsson & M. Wannong, *Acta chem. Scand. B* 31, 475 (1977).
- [4] R. Preussmann, A. von Hodenberg & H. Hengy, *Biochem. Pharmac.* 18, 1 (1969).
- [5] J. K. Carter & M. A. Friedman, *European J. Cancer* 8, 85 (1972).
- [6] W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.* 101, 3802 (1968).
- [7] K. Freudenberg, O. Burkhart & E. Braun, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 59, 714 (1926); B. Coxon & L. Hough, *J. chem. Soc.* 1961, 1643.
- [8] J. M. J. Tronchet & J. Poncet, *Carbohydr. Res.* 42, 347 (1975).
- [9] J. M. J. Tronchet & G. Moret, résultats non publiés.
- [10] J. M. J. Tronchet, B. Baehler & J.-B. Zumwald, *Helv.* 60, 1932 (1977).
- [11] J. M. J. Tronchet, F. Rachidzadeh & F. Barbalat-Rey, manuscrit en préparation.
- [12] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, F. Perret & J. Poncet, *Carbohydr. Res.* 34, 331 (1974).
- [13] R. J. W. Le Fèvre & T. H. Liddicoet, *J. chem. Soc.* 1951, 2743.
- [14] R. J. Le Blanc & K. Vaughan, *Canad. J. Chemistry* 50, 2544 (1972).
- [15] H. Fong & K. Vaughan, *Canad. J. Chemistry* 53, 3714 (1975).
- [16] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [17] E. B. Starkey, in 'Organic Syntheses', Coll. vol. II, A. H. Blatt (Ed.), Wiley, New York 1943, p. 225.

101. Analogues de la showdomycine à activité antitumorale¹⁾

par Jean M. J. Tronchet et Bernard Gentile

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

(27. II. 79)

Antitumor showdomycin analogues

Summary

A series of 3-glycosylidenesuccinimides (3) and 3-glycosylidene-1-phenylsuccinimides (5) have been prepared in good yields using a Wittig reaction. In each case, the preponderant, or even the exclusive, isomer formed was *E*. As expected

¹⁾ Dérivés C-glycosyliques XXXVII; 36e communication: [1]. Utilisation d'ylures de phosphore en chimie des sucres XXIX; 28e communication: [2]. La matière de cette communication constitue une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de M. Bernard Gentile [3].

from orbital considerations, the contribution to the conformational equilibrium of the rotamer whose H-C (γ) and H-C (δ) bonds were antiparallel was low. One of these succinimide derivatives **3a** showed interesting anticancer activity, similar to that of the sugar enone C. These compounds probably act as somewhat selective alkylating agents.

Le système énone conjugué réagit avec les nucléophiles mous, en particulier les groupements mercapto, et de ce fait peut interférer avec bon nombre de processus biologiques importants. Les composés comportant ce système constituent donc potentiellement des agents alkylants doués d'une certaine chimiosélectivité. La versicoline, l'acide pénicillique ou la sarcomycine, fonctionnant comme «pièges à cystéine» [4], peuvent ainsi agir comme poisons sélectifs vis-à-vis des cellules de la leucémie lymphoblastique humaine qui ont un besoin particulièrement marqué de L-cystéine [5]. Des lactones sesquiterpéniques naturelles, par exemple l'hélénaline, la ténuline et la plénoline, qui possèdent une fonction énone conjuguée, manifestent une activité anti-tumorale contre l'ascite d'Ehrlich et le sarcome de Walker 256. Dans le test leucémique P388, les pourcentages de survie obtenus sont respectivement de 127, 131 et 134 [6], proches de ceux obtenus avec les meilleurs des produits que nous avons préparés (*vide infra*). Ces lactones sont néanmoins trop toxiques pour être utilisables en clinique.

En fait, dans une molécule à usage thérapeutique, le «pharmacophore principal» est nécessaire mais non suffisant. La molécule doit en outre présenter de bonnes caractéristiques de biodistribution et surtout pouvoir se lier à des sites accessoires du récepteur [7], ce dernier facteur conditionnant son activité. Un exemple particulièrement démonstratif de l'importance des sites accessoires du récepteur est fourni par l'acide éthacrynique [8] et ses analogues, cétones α,β -insaturées qui bloquent sélectivement le groupement mercapto de l'APTase et sont, de ce fait, des diurétiques dépourvus de cytotoxicité.

Ceci explique que les essais de corrélation entre, d'une part, la capacité d'un composé à bloquer le groupement mercapto de la cystéine et d'autre part, son activité *in vivo* se soient révélés décevants [9].

Le reste maléimidyle, susceptible d'alkyler le groupement mercapto des protéines, se rencontre dans 3 produits naturels, la showdomycine A [10], agent antibactérien et antitumoral, le pencolide [11] et la maléimycine [12]. Nous décrivons ci-dessous quelques «méthinologues» de la showdomycine dont un

Schéma 1

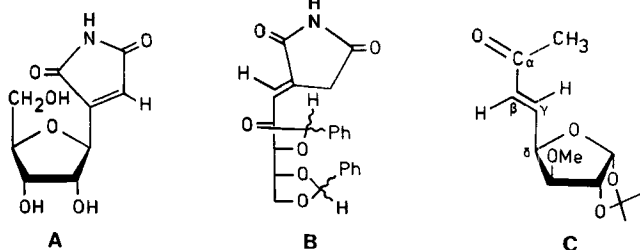
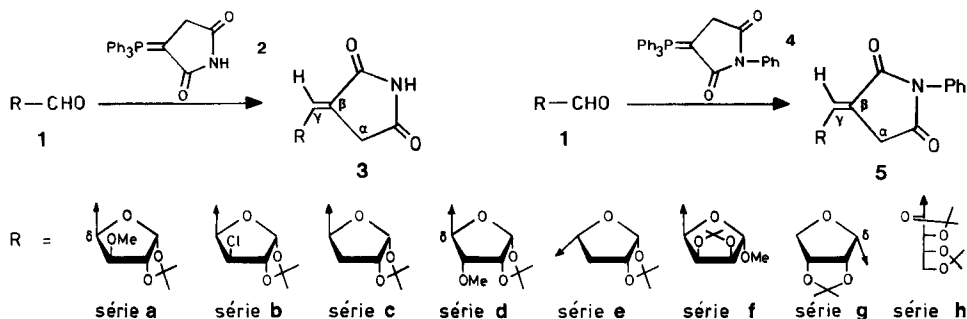


Schéma 2



exemple (**B** [13]) était déjà connu, mais dont les propriétés biologiques n'avaient pas été étudiées.

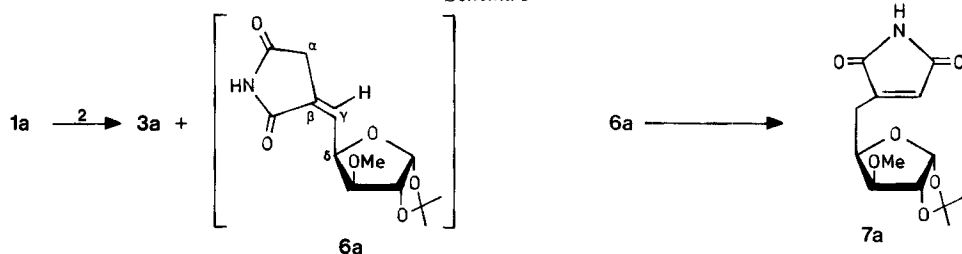
L'ylure **2** n'a pas été préparé selon la technique classique d'*Hedaya et al.* [14] mais par une méthode plus économique que nous avons développée à partir du *N*-aminocarbonylmaléimide [15]: ce dernier, traité par la triphénylphosphine, fournit **2** avec des rendements compris entre 50 et 60%. Opposé à l'un des aldéhydosucres **1a-1h**, l'ylure **2** conduit, avec des rendements supérieurs à 70%, au méthino-logue de *C*-glycoside correspondant **3a-3f** de configuration *E*. Cet isomère est le seul formé (**3d**, **3e**) lorsque l'aldéhydosucre ne porte pas, sur l'atome de carbone voisin de celui qui porte le groupement formyle, et en *cis* de ce groupement, de substituant possédant une paire d'électrons non-liants. Dans les autres cas (séries **a**, **b**, **f**, **g**, **h**) de faibles quantités de l'isomère *Z* env. 5%) sont formées. Ces observations confirment le rôle que joue le groupement glycosyle dans le déroulement des réactions de *Wittig* [16]. Ces isomères *Z* n'ont jamais été isolés purs. Le composé **6g** a néanmoins été obtenu presque pur et certaines données de son spectre de 1H -RMN. figurent dans le *Tableau 1*: les protons $H-C(\gamma)$ et $H-C(\delta)$ sont respectivement plus blindé et plus déblindé que les protons correspondants

Tableau 1. Quelques paramètres de 1H -RMN. de glycosylidènesuccinimides

Composé	$\delta H_2C(a)$	$\delta H-C(\gamma)$	$^3J_{\gamma,\delta^a}$	$^4J_{a,\gamma^a}$	$^5J_{a,\delta^a}$	$\delta H-C(\delta)$
3a	3,46	6,78	4,7	2,3	1,5	4,89
3b	3,50	6,72	5,0	2,4	1,2	5,12
3c	3,43	6,73	5,0	2,2	1,4	4,84
3d	3,48	6,75	6,2	2,3	1,3	4,62
3e	3,63 ^{b)}	6,97	5,5	2,4	1,8	$\approx 4,80$
	3,29			2,1	1,8	
3f	3,46	6,83	5,4	2,3	1,5	4,63
3g	3,46	6,82	5,1	2,4	1,4	$\approx 4,78$
3h	3,48	6,78	6,6	2,3	1,1	4,58
5a	3,64	6,91	4,9	2,3	1,8	4,96
5e	3,72 ^{c)}	7,11	6,0	2,5	1,8	4,80
	3,40			2,4	1,6	
5h	3,62	6,91	6,3	2,5	1,1	4,63
6g	3,39	6,36	7,0	1,7	0,6	5,72

a) Valeurs absolues en Hz. b) $J_{a,a'} = -22,0$. c) $J_{a,a'} = -21,8$.

Schéma 3



des composés **3a-3h**, ce qui prouve sa configuration *Z* et confirme celle *E* attribuée aux composés **3**. Dans la série **a**, l'isomère *Z* **6a** subit une prototropie conduisant à **7a**. Les composés **5a**, **5e** et **5h** ont été obtenus avec des rendements de 65 à 74% en opposant à l'ylure **4** [14] l'aldéhydosucre approprié. Quelques paramètres de ^1H -RMN. des composés **3** et **5** sont rassemblés dans le *Tableau 1*. L'examen de ce tableau appelle les observations suivantes. Bien que la conformation *a priori* la plus favorable, au niveau de la liaison $\text{C}(\gamma)\text{--C}(\delta)$, soit celle dans laquelle les liaisons $\text{H--C}(\gamma)$ et $\text{H--C}(\delta)$ sont antiparallèles, cette conformation est peu représentée à l'équilibre, du fait de facteurs orbitaux que nous avons antérieurement mis en évidence [17]. Ainsi, comme la double liaison $\text{C}(\beta)\text{--C}(\gamma)$ porte un substituant attracteur d'électrons par résonance, la valeur de $J_{\gamma,\delta}$ est toujours faible, variant néanmoins dans une certaine mesure avec la structure du reste glycosyle. Les deux protons sur $\text{C}(\alpha)$ sont isochrones sauf dans la série **e**, ce qui permet, dans ce cas, de mesurer les constantes de couplage géminales, particulièrement élevées en valeur absolue (de l'ordre de 22 Hz). Les valeurs des couplages géminaux constituent des données très utiles en analyse conformationnelle [18], indiquant dans le cas présent que le cycle azoté est probablement plan [19]. Ceci est également confirmé par le fait que les couplages à longue distance $^4J_{\alpha,\gamma}$ (2,1 à 2,5 Hz) et $^5J_{\alpha,\delta}$ (1,1 à 1,8 Hz)

Tableau 2. *Activité antitumorale (P 388) des composés 3a, 3f, 5a et C*

Composé	Dose quotidienne (mg/kg)	Différence de poids entre animaux traités et témoins (g)	Survie (en jours)		Pourcentage T/C	Toxicité A. survivants/ A. traités
			A. traités	A. témoins		
3a	200	-1,4	13,9	10,6	131	6/6
	100	-0,5	12,3	10,6	116	6/6
	50	-0,1	11,8	10,6	111	6/6
3f	200	-1,3	13,0	10,6	122	6/6
	100	-1,3	12,8	10,6	120	6/6
	50	-0,9	11,4	10,6	107	6/6
5a	400	0,0	11,8	11,7	100	4/6
	200	0,1	12,0	11,7	102	6/6
	100	0,1	11,4	11,7	97	6/6
C	200	-3,9	-	10,6	-	2/6
	100	-1,1	14,0	10,6	132	6/6
	50	-0,3	11,4	10,6	107	6/6

sont identiques ou très voisins pour chacun des deux protons géminaux. Les valeurs sont également indicatives de la configuration au niveau de la double liaison, des différences significatives existant entre les composés (*E*) **3** et **5** et (*Z*) **6g**.

Les analogues de la showdomycine **3a**, **3f** et **5a**, ainsi que l'énone **C** [16], susceptibles de bloquer les nucléophiles mous, ont été soumis à des tests d'activité anticancéreuse au *Battelle Memorial Institute* (E.-U.) sous l'égide du *National Cancer Institute* des Etats-Unis. Les résultats de tests préliminaires effectués sur des souris mâles porteurs de tumeurs P 388 (leucémie lymphocytaire) sont rapportés dans le *Tableau 2*. On estime qu'une valeur de T/C supérieure à 107% est déjà indicative d'une certaine activité antitumorale. L'Institut national du cancer des Etats-Unis considère que les composés pour lesquels le pourcentage T/C est supérieur à 125 sont intéressants. Aussi, les mesures relatives à **3a** et **C** ont-elles été répétées et les nouveaux résultats confirment l'activité anticancéreuse de ces corps qui ont ainsi passé avec succès les tests préliminaires. L'énone **C** est actuellement soumise à une série d'essais complémentaires.

Les propriétés électroniques de **3a** et **C**, en ce qui concerne leur aptitude à donner lieu à des additions nucléophiles conjuguées, sont assez sensiblement différentes si l'on en juge par leur spectre de ^{13}C -RMN., $\delta\text{C}(\gamma)$ valant respectivement 130,48 et 139,83 pour **3a** et **C**. Ceci confirme que l'électrophilicité de l'atome de carbone $\text{C}(\gamma)$ est un facteur nécessaire à l'activité biologique de ce type de composés sans qu'il existe de relation directe et univoque entre ces deux quantités.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM., au Dr. U. Burger et à M. J.-P. Saulnier pour les ^{13}C -RMN., au Dr. F. Barbalat pour certains ^1H -RMN. et au *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* pour un subside (n° 2.781.77).

Partie expérimentale

Généralités. Voir [20]. Les spectres ^1H -RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre *Perkin-Elmer* R 32 et les spectres ^{13}C -RMN. sur *Varian* XL 100.

Succinimidylidènetriphénylphosphorane (2). La *N*-aminocarbonylmaléimide [15] (5,0 g, 35,7 mmol) et la triphénylphosphine (12 g, 45,7 mmol) sont chauffées 30 min à 100° sous agitation dans 50 ml d'AcOH. On distille 25 ml d'AcOH, triture le résidu avec Et_2O ce qui fournit **2** (rendement moyen 57%) sous forme d'une poudre utilisée telle quelle, après séchage, pour les réactions suivantes. La recrystallisation (acétone) fournit un échantillon identique à celui décrit dans la littérature [14].

Technique générale de préparation des glycosylidènesuccinimides 3 et 5. A une solution d'aldéhydose fraîchement distillé (1 éq.) dans Me_2NCHO (20 ml/mmol) on ajoute l'ylure (**2** ou **4**, 1,6 éq.) et maintient à 25° pendant 48 h. Le solvant est alors éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu extrait 3 fois par $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 9:1 (50 ml/0,25 g d'aldéhydose) pour les composés **3**, et par Et_2O pour les composés **5**. Après évaporation du solvant, le résidu est soumis à une CCM. préparative ou à une chromatographie sur colonne sèche (Et_2O pour **3**, $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ 2:1 pour **5**) qui fournit le produit exclusif ou prépondérant de la réaction, de configuration *E*.

(*Désoxy-5'-O-isopropylidène-1', 2'-O-méthyl-3'-a-D-xylofurannosylidène-5'*)-3-succinimide-(*E*) (**3a**). Préparé comme décrit ci-dessus à partir de **1a** [21] (0,984 g, 4,87 mmol) et de l'ylure **2**. La CCM. préparative fournit 134,4 mg (9,7%) de **7a** et 985 mg (71,5%) de **3a**: Rf 0,65 (Et_2O), solide amorphe, $[\alpha]_D^{20} = -53,8^\circ$ ($c = 3,6$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 223 (16300). – IR. (CHCl_3): 3418 (NH), 1770, 1718 et 1688 (CO et C=C), 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe_2). – ^1H -RMN.: 1,34 et 1,50 (2s, 2×3 H, CMe_2); 3,38 (s, 3 H, OMe); 3,46 ($d \times d$, $J_{4,5} = 2,3$, $J_{4,4'} = 1,5$, 2 H, 2 H-C(4)); 3,81 (d , $J_{3,4'} = 3,1$, 1 H, H-C(3')); 4,61 (d , $J_{1',2'} = 3,8$, 1 H, H-C(2)); 4,89 (m , $J_{4,5'} = 4,7$, 1 H, H-C(4')); 5,93 (d , 1 H, H-C(1')); 6,78 (m , 1 H, H-C(5')); 9,32 (s él., 1 H, NH). – ^{13}C -RMN.: 26,14 et 26,74 (CMe_2); 34,11 (C(4)); 58,08 (OMe); 78,68,

81,69 et 85,68 (C(2'), C(3') et C(4')); 104,88 (C(1')); 111,84 (CMe₂); 129,83 (C(3)); 130,48 (C(5')); 170,24 (C(2)); 175,18 (C(5)). - SM.: 59 (100), 198 (70), 58 (69), 85 (55), 115 (46), 135 (43), 194 (31), 167 (31), 268 (29) (M⁺ - Me⁻), 168 (29).

C₁₃H₁₇NO₆ (283,28) Calc. C 55,12 H 6,05 N 4,94% Tr. C 55,10 H 6,24 N 4,89%

(Désoxy-5'-O-isopropylidène-1',2'-O-méthyl-3'-a-D-xylofurannosylidène-5')-3-maléimide (7a). Obtenu comme décrit pour 3a: Rf 0,9 (Et₂O), sirop, [α]_D²⁵ = -40,5° (c = 1,5, CHCl₃). - UV. (EtOH): 222 (12200). - IR. (CHCl₃): 3445 (NH), 1774 et 1722 (CO), 1387 et 1378 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,31 et 1,49 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 2,87 (d × d × d, J_{5'a,5'b} = 16,2, J_{5'a,4} ≈ 1,5, J_{4',5'a} = 7,2, 1 H, H_a-C(5')); 2,97 (d × d × d, J_{5'b,4} ≈ 1,5, J_{4',5'b} = 5,8, 1 H, H_b-C(5')); 3,41 (s, 3 H, OMe); 3,66 (d, J_{3',4'} = 3,2, 1 H, H-C(3')); 4,41 (m, 1 H, H-C(4')); 4,59 (d, J_{1',2'} = 3,9, 1 H, H-C(2')); 5,89 (d, 1 H, H-C(1')); 6,43 (t, 1 H, H-C(4)); 8,20 (s él., 1 H, NH). - SM.: 85 (100), 194 (75), 43 (72), 222 (63), 59 (59), 136 (41), 58 (40), 87 (39), 167 (38), 268 (31) (M⁺ - Me⁻).

C₁₃H₁₇NO₆ (283,28) Calc. C 55,12 H 6,05 N 4,94% Tr. C 55,23 H 6,18 N 5,05%

(Chloro-3'-didésoxy-3',5'-O-isopropylidène-1',2'-a-D-xylofurannosylidène-5')-3-succinimide-(E) (3b). En traitant 1b [22] (310 mg, 1,5 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 327 mg (75,8%) de 3b: Rf 0,85 (Et₂O), F. 172-174°, [α]_D²⁵ = -37° (c = 0,7, CHCl₃). - UV. (EtOH): 221 (12700). - IR. (KBr): 3242 (NH), 1760-1710 (CO), 1380 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,33 et 1,51 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 3,50 (d × d, J_{4,4'} = 1,2, J_{4,5'} = 2,4, 2 H, 2 H-C(4)); 4,38 (d, J_{3',4'} = 3,0, 1 H, H-C(3')); 4,76 (d, J_{1',2'} = 3,6, 1 H, H-C(2')); 5,12 (m, J_{4',5'} = 5,0, 1 H, H-C(4')); 6,01 (d, 1 H, H-C(1')); 6,72 (m, 1 H, H-C(5')); 8,85 (s él., 1 H, NH). - SM.: 59 (100), 113 (82), 43 (73), 140 (69), 272 (42) (M⁺ - Me⁻), 176 (28), 112 (23), 148 (20), 58 (18) ... 274 (13) (M⁺ - Me⁻).

C₁₂H₁₄ClNO₅ Calc. C 50,10 H 4,91 Cl 12,32 N 4,87%
(287,70) Tr. ,, 50,22 ,, 4,98 ,, 12,42 ,, 4,82%

(Didésoxy-3',5'-O-isopropylidène-1',2'-a-D-érythro-pentofurannosylidène-5')-3-succinimide-(E) (3c). En traitant 1c [22] [23] (114 mg, 0,813 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 158 mg (76,8%) de 3c: Rf 0,6 (Et₂O), sirop, [α]_D²⁵ = -35° (c = 2,7, CHCl₃). - UV. (EtOH): 223 (13200). - IR. (CHCl₃): 3414 (NH), 1770, 1720 et 1686 (CO et C=C), 1383 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,34 et 1,53 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 1,68 (m, J_{2',3'exo} = 4,2, J_{3'exo,3'endo} = 13,2, J_{3'exo,4'} = 11,0, 1 H, H_{exo}-C(3')); 2,30 (d × d, J_{3'endo,4'} = 5,0, 1 H, H_{endo}-C(3')); 3,43 (d × d, J_{4,4'} = 1,4, J_{4,5'} = 2,2, 2 H, 2 H-C(4)); 4,78 (t, J_{1',2'} = 3,7, 1 H, H-C(2')); 4,84 (m, J_{4',5'} = 5,0, 1 H, H-C(4')); 5,88 (d, 1 H, H-C(1')); 6,73 (m, 1 H, H-C(5')); 9,00 (s él., 1 H, NH). - SM.: 43 (100), 238 (66) (M⁺ - Me⁻), 59 (47), 178 (34), 177 (26), 107 (25), 79 (23), 85 (22), 112 (14), 68 (14) ... 253 (0,2) (M⁺).

C₁₂H₁₅NO₅ (253,26) Calc. C 56,91 H 5,97 N 5,53% Tr. C 56,97 H 5,93 N 5,58%

(Désoxy-5'-O-isopropylidène-1',2'-O-méthyl-3'-a-D-ribofurannosylidène-5')-3-succinimide-(E) (3d). En traitant 1d [24] [25] (274 mg, 1,36 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 289 mg (75,3%) de 3d: Rf 0,55 (Et₂O), sirop, [α]_D²⁵ = +47,5° (c = 1,3, CHCl₃). - UV. (EtOH): 224 (13400). - IR. (CHCl₃): 3412 (NH), 1780, 1728 et 1687 (CO et C=C), 1386 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,38 et 1,60 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 3,48 (s, 3 H, OMe); 3,48 (d × d, J_{2',3'} = 4,2, J_{3',4'} = 8,8, 1 H, H-C(3')); ≈ 3,48 (m, 2 H, 2 H-C(4)); 4,62 (m, J_{4,4'} = 1,3, J_{4',5'} = 6,2, 1 H, H-C(4')); 4,69 (d × d, J_{1',2'} = 3,9, 1 H, H-C(2')); 5,82 (d, 1 H, H-C(1')); 6,75 (m, J_{4,5'} = 2,3, 1 H, H-C(5')); 9,20 (s él., 1 H, NH). - SM.: 85 (100), 59 (36), 115 (32), 268 (27) (M⁺ - Me⁻), 43 (27), 188 (21), 167 (21), 143 (21), 86 (21), 149 (19) ... 283 (2) (M⁺).

C₁₃H₁₇NO₆ (283,28) Calc. C 55,12 H 6,05 N 4,94% Tr. C 55,05 H 6,16 N 4,86%

(Didésoxy-3',5'-O-isopropylidène-1',2'-β-L-thréo-pentofurannosylidène-5')-3-succinimide-(E) (3e). En traitant 1e [22] [23] (345 mg, 2,0 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 407 mg (80,2%) de 3e: Rf 0,45 (Et₂O), F. 169-170,5°, [α]_D²⁵ = -120,5° (c = 1,1, CHCl₃). - UV. (EtOH): 224 (14100). - IR. (KBr): 3180 (NH), 1745, 1740 et 1675 (CO et C=C), 1383 et 1371 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,30 et 1,48 (2s, 2 × 3 H, CMe₂); 2,28 (m, 2 H, 2 H-C(3)); 3,29 (≈ d × t, J_{4a,4b} = 22,0, J_{4a,4'} = 1,8, J_{4a,5'} = 2,4, 1 H, H_a-C(4)); 3,63 (≈ d × t, J_{4b,4'} = 1,8, J_{4b,5'} = 2,1, 1 H, H_b-C(4)); ≈ 4,80 (m, 2 H, H-C(2') et H-C(4')); 5,86

(*d*, $J_{1',2'} = 4,0$, 1 H, H-C(1')); 6,97 (*m*, $J_{4',5'} = 5,5$, 1 H, H-C(5')); 9,00 (*s* él., 1 H, NH). - SM.: 238 (100) ($M^+ - Me^-$), 178 (32), 85 (19), 43 (19), 59 (18), 173 (14), 239 (12), 143 (12), 189 (11), 107 (9).

$C_{12}H_{15}NO_5$ (253,26) Calc. C 56,91 H 5,97 N 5,53% Tr. C 56,93 H 6,06 N 5,52%

(*Désoxy-5'-O-isopropylidène-2',3'-O-méthyl-1'-α-D-lyxofurannosylidène-5')*-3-succinimide-(E) (3f). En traitant 1f [22] (133 mg, 0,658 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 139 mg (74,6%) de 3f. L'échantillon analytique est préparé par recristallisation (*i*-Pr₂O/hexane 4:1): Rf 0,7 (Et₂O), F. 129-132°, $[\alpha]_D^{25} = +29,5^\circ$ (*c* = 1,1, CHCl₃). - UV. (EtOH): 221 (15150). - IR. (CHCl₃): 3414 (NH), 1773, 1729 et 1686 (CO et C=C), 1384 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,30 et 1,43 (2*s*, 2×3 H, CMe₂); 3,34 (*s*, 3 H, OMe); 3,46 (*d*×*d*, $J_{4,4'} = 1,5$, $J_{4,5'} = 2,3$, 2 H, H₂C(4)); 4,58 (*d*, $J_{2,3'} = 5,8$, 1 H, H-C(2')); 4,63 (*m*, $J_{3,4'} = 3,6$, $J_{4,5'} = 5,4$, 1 H, H-C(4')); 4,79 (*d*×*d*, H-C(3')); 4,96 (*s*, 1 H, H-C(1')); 6,83 (*m*, 1 H, H-C(5')); 9,20 (*s* él., 1 H, NH). - SM.: 85 (100), 59 (47), 43 (40), 165 (29), 143 (18), 268 (17) ($M^+ - Me^-$), 58 (17), 57 (16), 94 (15), 115 (14).

$C_{13}H_{17}NO_6$ (283,28) Calc. C 55,12 H 6,05 N 4,94% Tr. C 55,11 H 6,04 N 4,90%

(*Anhydro-2',5'-O-isopropylidène-3',4'-trihydroxy-2',3',4'-D-arabinopentylidène-1')*-3-succinimide-(E) (3g). En traitant 1g [22] [26] (222 mg, 1,29 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 248 mg (76%) d'un mélange de 3g et de son isomère 6g d'où 3g, très largement prépondérant, est séparé par cristallisation (Et₂O/hexane 1:1) à -20°: Rf 0,3 (Et₂O), F. 161-163°, $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ$ (*c* = 0,8, CHCl₃). - UV. (EtOH): 219 (11050). - IR. (CHCl₃): 3415 (NH), 1774, 1720 et 1690 (CO et C=C), 1383 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,31 et 1,47 (2*s*, 2×3 H, CMe₂); 3,46 (*d*×*d*, $J_{4,1'} = 2,4$, $J_{4,2'} = 1,4$, 2 H, 2 H-C(4)); 3,52 (*d*×*d*, $J_{4,5'endo} = 3,0$, $J_{5'endo,5'exo} = 10,8$, 1 H, H_{endo}-C(5')); 4,15 (*m*, 1 H, H-C(4')); 4,18 (*d*, 1 H, H_{exo}-C(5')); 4,68-4,90 (*m*, 2 H, H-C(2')), H-C(3')); 6,82 (*m*, $J_{1',2'} = 5,1$, 1 H, H-C(1')); 8,89 (*s* él. 1 H, NH). - SM.: 43 (100), 95 (70), 113 (68), 178 (64), 59 (60), 195 (56), 238 (52) ($M^+ - Me^-$), 111 (52), 55 (48), 140 (40) ... 253 (7) (M^+).

$C_{12}H_{15}NO_5$ (253,26) Calc. C 56,91 H 5,97 N 5,53% Tr. C 56,97 H 6,10 N 5,68%

(*Tétrahydroxy-2',3',4',5'-di-O-isopropylidène-2',3':4',5'-D-arabinopentylidène-1')*-3-succinimide-(E) (3h). - En traitant 1h [27] (550 mg, 2,39 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 586 mg (78,8%) de 3h: Rf 0,85 (Et₂O), F. 156,5-158°, $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (*c* = 3,1, CHCl₃). - UV. (EtOH): 224 (15700). - IR. (KBr): 3253 (NH), 1755, 1721 et 1690 (CO et C=C), 1380 et 1371 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,36 et 1,44 (2*s*, 2×6 H, CMe₂); 3,48 (*d*×*d*, $J_{4,1'} = 2,3$, $J_{4,2'} = 1,1$, 2 H, 2 H-C(4)); 3,73 (*s*, $J_{2,3'} = 7,5$, $J_{3,4'} = 7,2$, 1 H, H-C(3')); 3,88-4,22 (*m*, 3 H, H-C(4')), 2 H-C(5')); 4,58 (*d*×*d*, $J_{1',2'} = 6,6$, 1 H, H-C(2')); 6,78 (*m*, 1 H, H-C(1')); 9,31 (*s* él., 1 H, NH). - SM.: 101 (100), 181 (82), 294 (46) ($M^+ - Me^-$), 43 (43), 59 (22), 123 (16), 138 (11), 196 (11), 72 (9) ... 311 (0,3) (M^+).

$C_{15}H_{21}NO_6$ (311,38) Calc. C 57,87 H 6,80 N 4,50% Tr. C 57,95 H 6,95 N 4,50%

(*Désoxy-5'-O-isopropylidène-1',2'-O-méthyl-3'-α-D-xylofurannosylidène-5')*-3-phényl-1-succinimide-(E) (5a). En traitant 1a (580 mg, 2,87 mmol) par l'y lure 4 comme décrit ci-dessus, on obtient 764 mg (74%) de 5a: Rf 0,35 (Et₂O/hexane 2:1), sirop, $[\alpha]_D^{25} = -44,5^\circ$ (*c* = 1,1, CHCl₃). - UV. (EtOH): 225 (16600). - IR. (film): 1770, 1713 et 1677 (CO et C=C), 1597 (Ar), 1383 et 1373 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,36 et 1,52 (2*s*, 2×3 H, CMe₂); 3,40 (*s*, 3 H, OMe); 3,64 (*d*×*d*, $J_{4,4'} = 1,8$, $J_{4,5'} = 2,3$, 2 H, 2 H-C(4)); 3,85 (*d*, $J_{3,4'} = 3,2$, 1 H, H-C(3')); 4,64 (*d*, $J_{1',2'} = 3,8$, 1 H, H-C(2')); 4,96 (*m*, $J_{4,5'} = 4,9$, 1 H, H-C(4')); 5,98 (*d*, 1 H, H-C(1')); 6,91 (*m*, 1 H, H-C(5')); 7,39 (*m*, 5 H, Ar). - SM.: 215 (100), 85 (69), 359 (45) (M^+), 216 (44), 187 (32), 59 (26), 115 (25), 86 (20), 76 (16), 212 (14) ... 344 (10) ($M^+ - Me^-$).

$C_{19}H_{21}NO_6$ (359,38) Calc. C 63,50 H 5,89 N 3,90% Tr. C 63,35 H 5,79 N 4,05%

(*Didésoxy-3',5'-O-isopropylidène-1',2'-β-L-thréopentofurannosylidène-5')*-3-phényl-1-succinimide-(E) (5e). En traitant 1e (164 mg, 0,95 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 205 mg (65,5%) de 5e: Rf 0,55 (Et₂O), Rf 0,15 (Et₂O/hexane 2:1), solide amorphe, $[\alpha]_D^{25} = -91^\circ$ (*c* = 1,2, CHCl₃). - UV.: 227 (14600). - IR. (KBr): 1762, 1710 et 1680 (CO et C=C), 1592 (Ar), 1383 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,30 et 1,50 (2*s*, 2×3 H, CMe₂); 2,27 (*m*, 2 H, H₂C(3')); 3,40 (*m*, $J_{4a,4b} = 21,8$, $J_{4a,4'} = 1,6$, $J_{4a,5'} = 2,4$, 1 H, H_a-C(4)); 3,72 (*m*, $J_{4b,4'} = 1,8$, $J_{4b,5'} = 2,5$, 1 H, H_b-C(4)); 4,72-4,98 (*m*, 2 H, H-C(2') et H-C(4')); 5,86 (*d*, $J_{1',2'} = 3,9$, 1 H, H-C(1')); 7,11 (*m*, $J_{4,5'} = 6,0$, 1 H, H-C(5')); 7,38 (*m*, 5 H, Ar). -

SM.: 329 (100) (M^+), 314 (57) ($M^+ - Me^+$), 188 (40), 254 (38), 135 (34), 43 (29), 107 (26), 187 (21), 330 (19), 214 (19).

$C_{18}H_{19}NO_5$ (329,36) Calc. C 65,64 H 5,81 N 4,25% Tr. C 65,74 H 5,86 N 4,31%

(*Tétrahydroxy-2', 3', 4', 5'-di-O-isopropylidène-2', 3': 4', 5'-D-arabinopentylidène-1')-3-phényl-1-succinimide-(E)* (**5h**). En traitant **1h** (233 mg, 1,01 mmol) comme décrit ci-dessus, on obtient 269 mg (68,5%) de **5h**: Rf 0,5 (Et_2O /hexane 2:1), F. 65,5-66,5°, $[\alpha]_D^{24} = -3,0^\circ$ ($c = 1,1$, $CHCl_3$). - UV. ($EtOH$): 226 (14100). - IR. ($CHCl_3$): 1768, 1713 et 1681 (CO et C=C), 1593 (Ar), 1383 et 1372 cm^{-1} (CMe_2). - 1H -RMN.: 1,32, 1,37 et 1,43 (3s, 3,3, et 6 H, CMe_2); 3,62 ($d \times d$, $J_{4,1'} = 2,5$, $J_{4,2'} = 1,1$, 2 H, 2 H-C(4)); 3,75 ($\approx t$, $J_{2,3'} = 7,5$, $J_{3',4'} = 7,8$, 1 H, H-C(3')); 3,87-4,23 (m , 3 H, H-C(4'), 2 H-C(5')); 4,63 ($d \times d$, $J_{1,2'} = 6,3$, 1 H, H-C(2')); 6,91 (m , 1 H, H-C(1')); 7,38 (m , 5 H, Ar). - SM.: 257 (100), 228 (32), 101 (29), 329 (27), 372 (24) ($M^+ - Me^+$), 258 (19), 272 (16), 314 (15), 271 (14), 387 (13) (M^+).

$C_{21}H_{25}NO_6$ (387,44) Calc. C 65,10 H 6,50 N 3,62% Tr. C 65,00 H 6,68 N 3,78%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, A. Grouiller & N. Sarda, *Helv.* 62, 833 (1979).
- [2] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 60, 1984 (1977).
- [3] B. Gentile, Thèse de Doctorat ès Sciences n° 1903, Université de Genève 1979.
- [4] A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G. E. Faley & E. J. Modest, *J. med. Chemistry* 17, 672 (1974).
- [5] G. E. Faley, E. F. Barell, R. A. Adams & H. Lazarus, *Exp. cell. Res.* 57, 129 (1969).
- [6] I. H. Hall, K. H. Lee, E. C. Mar & C. O. Starnes, *J. med. Chemistry* 20, 333 (1977).
- [7] E. J. Ariens in J. A. Keverling Buisman, 'Biological activity and Chemical structure', Elsevier Amsterdam 1977, p. 1.
- [8] E. M. Schultz, E. J. Cragoe jr., J. B. Bicking, W. A. Bolhofer & J. M. Sprague, *J. med. pharm. Chemistry* 5, 660 (1962).
- [9] F. Dickens & J. Cooke, *Brit. J. Cancer* 19, 404 (1965); J. B. Jones & J. M. Young, *J. med. Chemistry* 11, 1176 (1968).
- [10] H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka & Y. Tanaka, *J. Antibiot. Ser. A* 17, 148 (1964).
- [11] J. H. Birkinshaw, M. G. Kalyanpur & C. E. Stikings, *Biochem. J.* 86, 237 (1963).
- [12] E. F. Elstner, D. M. Carnes, R. J. Suhadolnik, G. P. Kreishman, M. P. Schweizer & R. K. Robins, *Biochemistry* 12, 4992 (1973); P. Singh & S. M. Weinreb, *Tetrahedron* 32, 2379 (1976).
- [13] R. E. Harmon, G. Wellman & S. K. Gupta, *Carbohydr. Res.* 11, 574 (1969); *idem, ibid.* 14, 123 (1970).
- [14] E. Hedaya & S. Theodoropoulos, *Tetrahedron* 24, 2241 (1968).
- [15] P. O. Tawney, R. H. Snyder, C. E. Bryan, R. P. Conger, F. S. Dovell, R. J. Kelly & C. H. Stiteler, *J. org. Chemistry* 25, 56 (1960).
- [16] J. M. J. Tronchet, B. Gentile & T. Nguyen Xuan, *Helv.* 62, 110 (1979).
- [17] J. M. J. Tronchet & T. Nguyen-Xuan, *Carbohydr. Res.* 67, 469 (1978); J. M. J. Tronchet & B. Baehler, *Helv.* 54, 546 (1971).
- [18] J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 41, 1 (1975).
- [19] M. Barfield & D. M. Grent, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1899 (1963).
- [20] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [21] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald, *Helv.* 56, 1310 (1973).
- [22] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, A. P. Bonenfant & O. R. Martin, *Helv.* 62, 696 (1979).
- [23] D. M. Brown & G. H. Jones, *J. chem. Soc. C* 1967, 249; D. H. Murray & J. Prokop, *J. pharm. Sci.* 54, 1468 (1965).
- [24] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 59, 87 (1977).
- [25] B. M. Kapur & H. Allgeier, *Helv.* 51, 89 (1968).
- [26] A. B. Foster & W. G. Overend, *J. chem. Soc.* 1951, 680.
- [27] H. Zinner, E. Wittenburg & G. Rembarz, *Chem. Ber.* 92, 1614 (1959).