

9-(3-C-HYDROXYMÉTHYL- α -L-THRÉOFURANOSYL)ADÉNINE [9-(β -D-APIO-L-FURANOSYL)ADÉNINE]*

JEAN M. J. TRONCHET[†] ET JEANNINE TRONCHET

Institut de Chimie Pharmaceutique, 30, Quai Ernest Ansermet, 1211-Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 11 novembre 1973; accepté le 21 janvier 1974)

ABSTRACT

9-(β -D-Apio-L-furanosyl)adenine has been synthesized, and its properties were compared to those of the C-3' epimer, 9-(β -D-apio-D-furanosyl)adenine. The mass spectra of these two compounds are very similar, whereas the n.m.r. spectra indicate that these derivatives, in solution, adopt conformations that are approximately enantiomeric.

SOMMAIRE

La 9-(β -D-apio-L-furanosyl)adénine a été synthétisée et ses propriétés sont comparées à celles de son épimère en C-3', la 9-(β -D-apio-D-furanosyl)adénine. Les s.m. de ces deux composés sont très semblables mais leurs spectres de r.m.n. indiquent que les conformations adoptées par ces corps en solution sont approximativement énantiomériques.

INTRODUCTION

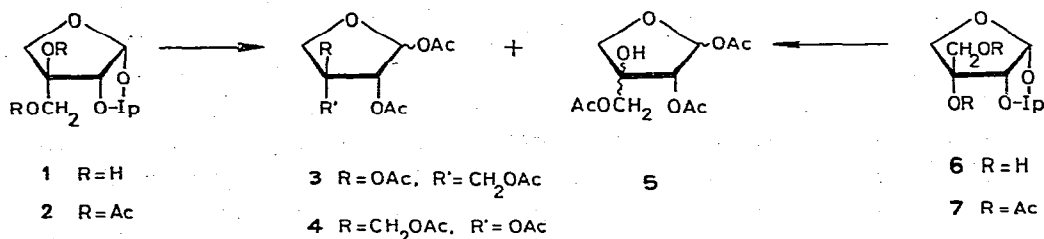
Nous avons antérieurement décrit²⁻⁴ la synthèse d'un analogue proche de l'adénosine, la 9-(β -D-apio-D-furanosyl)adénine et nous rapportons ci-dessous la préparation de l'épimère en C-3' de cet apionucléoside, la 9-(β -D-apio-L-furanosyl)-adénine. A notre connaissance, ceci constitue le premier exemple de la synthèse et de l'étude de deux nucléosides à sucre ramifié, épimères au niveau de la ramification. Il nous a donc paru important d'étudier l'influence de ce changement de configuration en C-3' sur la conformation de la molécule et nous comparerons, de ce point de vue, les deux nucléosides. L'incidence de cette différence de structure sur certaines propriétés biologiques des deux composés sera discutée ultérieurement.

*Chimie et pharmacologie de l'apiose. Partie VI. La réf. 1 constitue la 5^{me} communication de cette série. Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subsides n° 2123-69 et 2479-71). La matière de cette communication constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences de J.T.².

[†]Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'acétylation^{1-5,6} des 1,2-*O*-isopropylidèneapioses **1** et **6** fournit avec d'excellents rendements les dérivés di-*O*-acétylés correspondants^{4,5} **2** et **7**. Lorsque ces derniers composés sont soumis successivement à une hydrolyse acide du groupement *O*-isopropylidène puis à une acétylation, ils conduisent l'un et l'autre à un même mélange complexe de dérivés acétylés de l'apiose. Ce mélange est résolu par c.c.m. en deux fractions. La moins mobile (12%) correspond à un mélange de composés possédant un groupe hydroxyle et trois groupements acétyles (i.r., r.m.n.). Nous



attribuons à ces corps la structure **5** du fait que leur spectre de r.m.n. dans le diméthyl sulfoxyde-*d*₆ ne présente pas de couplage intéressant le groupement hydroxyle; cette fraction n'a pas été analysée plus complètement. La fraction la plus mobile (88%) est un mélange des quatre tétra-*O*-acétylapioses (anomères α et β de **3** et **4**), mélange qui a pu être partiellement résolu par c.g.l. en deux fractions qui ont été analysées par r.m.n. (Fig. 1)*. L'examen des spectres indique la présence de deux composés (A et B) de configuration β (H-1 et H-2 *trans*, $J_{1,2}$ faible) et de deux isomères (C et D) de configuration α (H-1 et H-2 *cis*, $J_{1,2}$ élevé). Ceci montre que la configuration en C-3 a une moindre incidence que la configuration en C-1 sur l'équilibre conformationnel qui est régi par l'effet anomérique, le groupement acétyloxy porté par C-1 adoptant dans tous les cas une disposition axiale. Comme le traitement du mélange par de la *N*-benzoylchloromercuriadénine conduit à un dérivé acylé de la 9-(β -D-apio-D-furanosyl)adénine⁴, il est probable que l'isomère prépondérant (A) possède une configuration D-apio-D-furanosyle (β -**4**). Les configurations des anomères α n'ont pas été établies.

Du fait de cette rééquilibration thermodynamiquement contrôlée des quatre tétra-*O*-acétylapioses, il est impossible de préparer le composé **3** par cette technique et nous avons dû recourir au blocage des groupes hydroxyles en C-3 et C-3' par d'autres groupements. La benzylation de **1** fournit le dérivé dibenzylé **8**, à partir duquel on prépare le dérivé diacétylé **9**, obtenu sous la forme d'un mélange (environ 11:9) de ses anomères α (J 1,0 Hz) et β (J 4,7 Hz). Le traitement, selon une technique classique⁸, de **9** par de la *N*-benzoylchloromercuriadénine fournit **11**, qui est désacylé

*Une interprétation erronée du spectre de ces produits a été publiée par Mendicino et Hanna⁷.

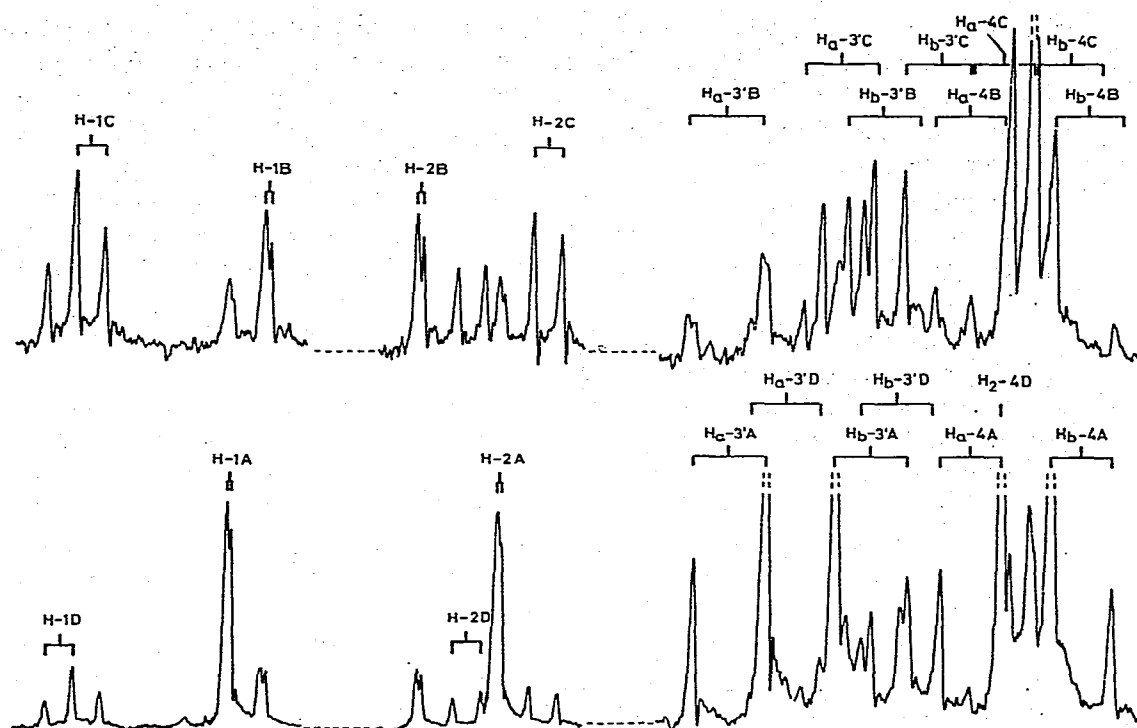
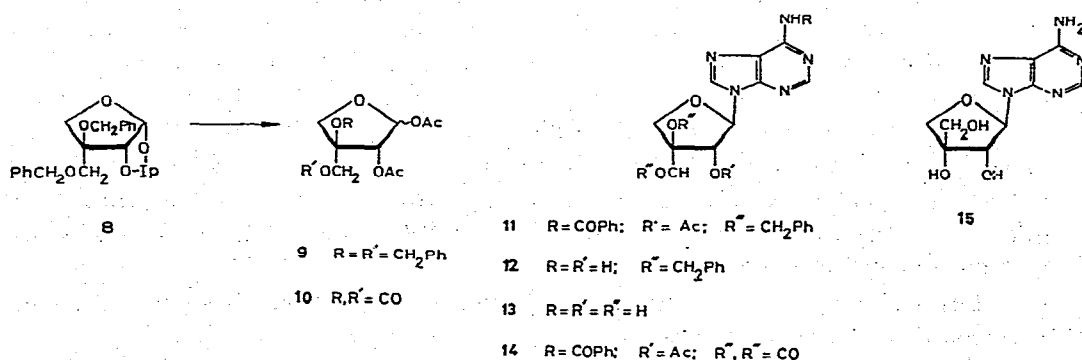


Fig. 1. Spectres de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*) de deux mélanges comportant des concentrations relatives différentes des quatre (A, B, C, D) tétra-*O*-acétylapiosides (3 et 4).

en 12; la débenzylation par hydrogénolyse fournit 13, composé qui peut également être obtenu par désacylation de 14 préparé⁹ à partir de 10. Depuis notre communication³ rapportant la synthèse de 8 et 9, Overend et coll.¹⁰ ont décrit à nouveau ces composés.

La configuration β (H-1 et H-2 *trans*) des apionucléosides obtenus est prouvée par la faible valeur (1,8–3,7 Hz) de leur constante de couplage $J_{1,2}$. Quant à leur



configuration en C-3', nous avons établi de la façon suivante que les groupements adéninyle et hydroxyméthyle se trouvaient en *trans* par rapport au cycle furanique. Lorsqu'on traite l'un des composés **13** et **15** ou l'adénosine par un équivalent de chlorure de *p*-toluènesulfonyle, on tosylo sélectivement la fonction alcool primaire. Le chauffage à reflux pendant 24 heures dans le méthanol des dérivés monotosylés de l'adénosine¹¹ et de **15** (Réf. 2) fournissent les cyclonucléosides correspondants formés par le déplacement intramoléculaire du groupement tosyloxy par le N-3 de l'hétérocycle. Traité dans les mêmes conditions, le dérivé monotosylé de **13** ne réagit pas.

Nous avons comparé les s.m. de **13** et **15** (Réf. 4) ainsi que celui de l'adénosine¹² et utilisé pour désigner les ions importants les lettres proposées par McCloskey et coll.¹² dans leur schéma de dégradation sous impact électronique de l'adénosine. La grande similitude des trois spectres est immédiatement apparente et tout à fait en accord avec le fait que les fragments chargés les plus abondants comportent la base et de l'hydrogène ($b+H$, $b+2H$), la base et C-1' (h , e , f), la base, C-1' et C-2' (d) où dérivent des fragments précédents par perte d'une molécule d'acide cyanhydrique (g , k , l , m). Les seules différences notables entre les s.m. des trois composés examinés apparaissent au niveau des pics de m/e 236 et 237. Le fragment 237 ($M^+ - CH_2O$) rencontré dans l'adénosine est très faible dans le spectre de **15** et absent de celui de **13**. Le mécanisme proposé¹² pour la formation de ce fragment rendrait compte de ce phénomène. Le fragment de m/e 236, absent du spectre de l'adénosine et présent dans ceux de **13** et **15**, ainsi d'ailleurs que dans ceux de la plupart des nucléosides portant un groupement hydroxyméthyle, est attribué à $M^+ - CH_2OH$. Il est admis¹² que la formation de l'ion de m/e 178 fasse intervenir dans le cas de l'adénosine le transfert de l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle fixé sur C-3'. Le fait que cet ion (d) soit présent non seulement dans les s.m. de **13** et **15** mais également dans celui de **12** implique que le transfert d'hydrogène est moins sélectif qu'indiqué.

Contrairement à leurs s.m., les spectres de r.m.n. des apionucléosides **13** et **15** sont très différents, la valeur de $J_{1,2}$ étant élevée (7,5 Hz) dans le cas de **15** et faible (1,8–3,7 Hz) pour **13** et ses dérivés. Nous avons attribué⁴ à **15** et à ses dérivés une conformation dans laquelle C-3' est en dessous du plan des quatre autres atomes du cycle de la copule glucidique (E_3 , ou 2T_3). La faible valeur de $J_{1,2}$ dans les spectres de r.m.n. de **13** et de ses dérivés et l'existence d'une faible constante de couplage ${}^4J_{2,4}$ indique que leur conformation est voisine de ${}^3'E$. On voit donc qu'une inversion de configuration en C-3' fait passer le cycle furanosique d'une conformation à une autre qui est sensiblement l'énantiomère de la première. Dans ces composés c'est donc la configuration au niveau du carbone portant la chaîne latérale qui impose au cycle sa conformation. Cette situation est donc fondamentalement différente de celle rencontrée dans les tétra-*O*-acétylapioses où la conformation est régie par la configuration en C-1.

Les effets de **13** et **15** sur certains systèmes biologiques sont également différents. Ils seront décrits ultérieurement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales*¹. — Les électrophorèses ont été effectuées à 4000 V sur appareil Camag HVE en tampon borate 25mm, pH 6. Le support était constitué d'une feuille (40 $\times$ 20 cm) de papier Schleicher et Schüll 2043 b. Les mobilités sont exprimées relativement à celle de l'adénosine (M_{Ade} 1,00).

1,2,3,3'-Tétra-O-acétylapioses. — Une solution de 3,5-diacétyl-1,2-O-isopropylidène-D-apiose⁵ (2) (650 mg, 2,37 mmoles) dans l'acide acétique à 70 % (15 ml) est maintenue à 70° pendant 12 h. Les solvants sont alors évaporés et le résidu traité pendant 14 h à 25° par un mélange de pyridine (10 ml) et d'anhydride acétique (5 ml). Le milieu réactionnel est additionné de 100 g de glace et extrait au chloroforme (3 $\times$ 25 ml). Les extraits chloroformiques lavés (25 ml d'acide chlorhydrique 0,1M puis 25 ml d'eau), séchés (sulfate de magnésium) fournissent après évaporation des solvants un sirop qui, soumis à une c.c.p. (éther), fournit deux fractions. La fraction I, R_F 0,4 (48 mg), est composée de 4 produits (r.m.n.) porteurs d'un groupe hydroxyle (i.r.). La fraction II, R_F 0,75 (355 mg, 48 %), possède les propriétés suivantes : $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,96 (β -4) et 2,16 (α -4, ($\alpha + \beta$)-3); spectre i.r. : λ_{max}^{film} 5,70 (C=O), 8,20 μ m (C-O-C); données de r.m.n. : cf. Fig. 1.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{18}O_9$ (318,29) : C, 49,05; H, 5,71. Trouvé : C, 49,14; H, 5,69.

3-O-Benzyl-3-C-benzyloxyméthyl-1,2-O-isopropylidène- β -L-thréofuranose (8). — Une solution de 1,2-O-isopropylidène-D-apiose^{1,5} (1) (2,41 g, 12,6 mmoles) dans le *N,N*-diméthylformamide (15 ml) est ajoutée goutte à goutte à 3 g (125 mmoles) d'hydrure de sodium. On ajoute ensuite goutte à goutte 15,8 g (125 mmoles) de chlorure de benzyle puis, après 4 h d'agitation à 25°, 40 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu extrait au chloroforme (2 $\times$ 75 ml). Les extraits chloroformiques lavés (50 ml d'eau), séchés (sulfate de magnésium) fournissent par évaporation un sirop qui cristallise à froid. Par recristallisation (éther-éther de pétrole) on obtient 2,8 g (59 %) de 8, p.f. 38,5–39,5° (litt.¹⁰ : sirop), $[\alpha]_D^{22} + 54,5^\circ$ (c 1,2, chloroforme) (litt.¹⁰ : + 52,5°); c.c.m. (éther-tétrachlorométhane 1:2) : R_F 0,65; $V_{RR}^{170^\circ}$ 0,92; spectre i.r. : λ_{max}^{KBr} 3,30 (CH aromatique), 6,70 et 6,90 (Ph), 7,25 et 7,30 μ m (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 2,60 (s, 10 p, Ph), 3,98 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 5,30 et 5,38 (2 s, 2 $\times$ 2 p, CH₂ benzylo), 5,52 (d él., 1 p, H-2), 5,72 (d él., 1 p, $J_{4endo,4exo}$ 11,2 Hz, H_{exo}-4), 6,11 (d, 1 p, H_{endo}-4), 6,14 (s, 2 p, H₂-3'), 8,47 et 8,66 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe₂); s.m. : 44 (100), 77 (88), 105 (85), 106 (85), 43 (44), 51 (42), 78 (23), 79 (23), 107 (22), 50 (21) ... 91 (10) (CH₂Ph).

Anal. Calc. pour $C_{22}H_{26}O_5$ (370,45) : C, 71,34; H, 7,07. Trouvé : C, 71,43; H, 7,10.

1,2-Di-O-acétyl-3-O-benzyl-3-C-benzyloxyméthyl- β (et α)-L-thréofuranose (9). — Une solution de 8 (500 mg, 1,35 mmole) dans un mélange d'acide acétique (20 ml) et d'eau (4 ml) est maintenue 24 h à 70°. Les solvants sont alors évaporés et le résidu traité pendant 14 h à 25° par un mélange de pyridine (10 ml) et d'anhydride acétique (5 ml), puis additionné de 100 g de glace et extrait au chloroforme (3 $\times$ 25 ml). Les

extraits chloroformiques lavés (25 ml d'acide chlorhydrique 0,1M) et séchés (sulfate de magnésium) donnent après évaporation du solvant un sirop qui est soumis à une c.c.p. (hexane-acétate d'éthyle 2:1). La bande principale (R_F 0,45) éluée fournit 320 mg (58 %) de **9**, sirop; i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 3,30 (CH aromatique), 5,72 μm (CO); données de r.m.n. : (60 MHz) : τ 2,65 (s, 10 p, Ph), 3,52 (d, 0,45 p, $J_{1,2}$ 4,7 Hz, H-1 β), 3,90 (d, 0,55 p, $J_{1,2}$ 1,0 Hz, H-1 α), 4,52 (d, 0,55 p, H-2 α), 4,60 (d, 0,45 p, H-2 β), 5,35–6,38 (m, 8 p, 4 $\times$ CH₂), 7,83, 7,94 et 7,99 (3 s, 6 p, Ac); s.m. : 43 (100), 77 (81), 91 (80) (CH₂Ph), 105 (71), 106 (60), 79 (37), 51 (35), 108 (35), 107 (33), 45 (29).

Anal. Calc. pour C₂₃H₂₆O₇ (414,46) : C, 66,66; H, 6,32. Trouvé : C, 66,61; H, 6,32.

9-(2-O-Acétyle-3-O-benzyle-3-C-benzylloxyméthyl- α -L-thréofuranosyl)-6-benzamidopurine (11). — À un mélange de **9** (1,5 g, 3,6 mmoles), de chloromercure-6-benzamidopurine¹³ (2,13 g, 4,51 mmoles) et de Célite (2,7 g), on ajoute 270 ml de dichloroéthane. Le mélange est rendu anhydre par distillation de 67 ml de solvant. On ajoute alors 6 g de tamis moléculaire 4 Å puis une solution de 0,53 ml (4,8 mmoles) de tétrachlorure de titane dans 13 ml de dichloroéthane. Après 22 h de chauffage à reflux à l'abri de l'humidité, on refroidit à 50°, ajoute 80 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, agite pendant 2 h, filtre sur Célite et lave le précipité sur le filtre au chloroforme bouillant (3 $\times$ 50 ml). Le filtrat est décanté et la phase organique évaporée à sec. Le résidu est repris par 250 ml de chloroforme et la solution lavée successivement avec une solution d'iodure de potassium à 30 % (50 ml) puis de l'eau (50 ml), séchée (sulfate de magnésium) et évaporée à sec. On obtient ainsi 2 g (90 %) d'un solide jaunâtre, qui est soumis à une c.c.p. (acétate d'éthyle), et qui fournit 1,55 g (70 %) de **11** pur, solide vitreux, $[\alpha]_D^{22}$ ca. 0, c.c.m. (acétate d'éthyle) : R_F 0,45; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 279 (18 100), épaulement à 260 et 230 nm; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3,0 (NH), 3,30 (CH aromatique), 5,73 (CO Ac), 5,78 μm (CO amide); données de r.m.n. (100 MHz) : τ 0,87 (s, 1 p, NH), 1,22 et 1,78 (2 s, 2 $\times$ 1 p, H-2 et H-8), 1,90–2,05 (m, 2 p, H ortho du groupement benzoyle), 2,35–2,85 (m, 3 p, H meta et para du groupement benzoyle), 2,66 et 2,74 (2 s, 2 + 5 p, Ph benzyles), 3,76 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 1,8 Hz, H-1'), 4,26 (d él, 1 p, H-2'), 5,38 et 5,48 (2 s, 2 $\times$ 2 p, CH₂ benzyles), 5,40 et 5,85 (2 d, 2 $\times$ 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 10,0 Hz, H_a-4' et H_b-4'), 6,12 (d, 1 p, $J_{3'a,3'b}$ 10,0 Hz, H_a-3'), 6,28 (d, 1 p, H_b-3'), 7,92 (s, 3 p, OAc).

Anal. Calc. pour C₃₃H₃₁N₅O₆ (593,64) : C, 66,77; H, 5,26; N, 11,80. Trouvé : C, 66,99; H, 5,32; N, 11,70.

9-(3-O-Benzyle-3-C-benzylloxyméthyl- α -L-thréofuranosyl)adénine (12) et son picrate. — À une solution de **11** brut (non purifié par c.c.p.) (890 mg, 1,5 mmole) dans 20 ml de méthanol on ajoute sous azote 1 g de tamis moléculaire 4 Å, puis 112 mg (3 mmoles) de méthylate de sodium et maintient à reflux pendant 1 h. On neutralise ensuite la solution (acide acétique 10 %), concentre puis reprend par 70 ml de dichlorométhane. La phase organique lavée (50 ml d'eau), séchée (sulfate de magnésium) donne après évaporation du solvant un solide, qui est trituré avec 15 ml d'éther. On obtient par filtration 563 mg (84 %) de **12**. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (éther-eau), p.f. 167–168°; $[\alpha]_D^{22}$ –24,5° (c, 1,5, pyridine);

c.c.m. (acétate d'éthyle-méthanol 8:1) : R_F 0,70; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 258 (12 200); spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3,03 (NH) 3,20 (OH), 6,10, 6,24, 6,34, 6,90 et 14,32 μm (Ar); données de r.m.n. (100 MHz, acétone- d_6 + diméthyl sulfoxyde- d_6) : τ 1,81 et 1,90 (2 s, 2×1 p, H-2 et H-8), 2,50–2,80 (m, 10 p, Ph benzyles), 3,15 (s, 1 p, OH), 3,94 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 3,0 Hz, H-1'), 5,16 (d él, 1 p, H-2'), 5,31 et 5,38 (2 s, 2×2 p, CH_2 benzyles), 5,48 (d, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 9,9 Hz, H_a -4'), 5,81 (d, 1 p, H_b -4'), 5,91 (d, 1 p, $J_{3'a,3'b}$ 10,0 Hz, H_a -3'), 6,08 (d, 1 p, H_b -3'); s.m. : 91 (100) (CH_2Ph), 136 (55) (b+2H), 234 (52), 164 (33) (h), 135 (18) (b+H), 235 (13), 108 (7) (k), 226 (6), 79 (3), 224 (3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ (447,50) : C, 64,42; H, 5,63; N, 15,65. Trouvé : C, 64,60; H, 5,52; N, 15,49.

À une solution de **12** (805 mg, 1,79 mmole) dans l'éthanol (20 ml), on ajoute 8,2 ml d'une solution à 5 % d'acide picrique dans l'éthanol et porte pendant 1 min à ébullition. Après refroidissement à 0°, on recueille 815 mg (67 %) de cristaux qui par recristallisation (acétate d'éthyle-éthanol) fournissent l'échantillon analytique du picrate de **12**, p.f. 180–183°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (676,60) : C, 53,25; H, 4,17; N, 16,57. Trouvé : C, 53,34; H, 4,32; N, 16,67.

Le composé **12** peut être régénéré de son picrate selon la Réf. 14. À 287 mg (0,42 mmole) de **12** on ajoute 40 ml d'un mélange (1:1) d'acétone et d'eau. On porte à ébullition et ajoute de la résine Dowex 2 (CO_3^{2-}) jusqu'à ce que le liquide devienne incolore. Après filtration, lavage de la résine (acétone-eau) et évaporation des solvants on obtient 165 mg (88 %) de **12**.

9-(3-C-Hydroxyméthyl- α -L-thréofuranosyl)adénine [9-(β -D-apio-L-furanosyl)-adénine] (**13**) et son picrate. — À partir de **10**. Le traitement de **10** (Réf. 9, 283 mg, 0,97 mmole) dans les conditions décrites pour la préparation de **11** fournit 157 mg (37 %) de **14** pratiquement homogène par c.c.m. (R_F 0,45, acétate d'éthyle-méthanol 8:1), qui est immédiatement soumis à une désacylation (19 mg, 0,6 mmole) par le méthylate de sodium dans le méthanol (20 ml). Le milieu réactionnel traité comme décrit pour **12** fournit 72,5 mg (75 % à partir de **14**) de **13**.

À partir de **12**. Une solution de 400 mg de chlorure de palladium dans 80 ml de méthanol est maintenue pendant 1 h sous 3 atm d'hydrogène. On ajoute à la suspension de palladium obtenue une solution de **12** (456 mg, 1 mmole) dans 40 ml de méthanol. Après 4 h à 25° sous 3 atm d'hydrogène le milieu réactionnel est filtré et le filtrat neutralisé par passage sur une colonne de Dowex 2 (HCO_3^-), puis évaporé à sec. On obtient 110 mg (40 %) de **13** qui est purifié par recristallisation (méthanol-eau) ou cristallisation de son picrate (*vide infra*), à partir duquel **13** peut être réobtenu, comme décrit pour **12**, p.f. 232–235° (après une transition à 125° et une recristallisation à 170°); $[\alpha]_D^{24}$ –58,7° (c 0,3, pyridine); c.c.m. (2-isopropoxypropane-méthanol 1:1) : R_F 0,42; électrophorèse : M_{Ade} 0,48; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 259 (12 200), $\lambda_{\max}^{\text{HClO}_4, 1\text{M}}$ 257 (12 400), $\lambda_{\max}^{\text{NaOH } 0,5\text{M}}$ 258 (12 900); spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3,00 (NH), 3,15 (OH), 6,05, 6,24, 6,32 μm (purine); données de r.m.n. (100 MHz, diméthyl sulfoxyde- d_6) : τ 1,82 et 1,97 (2 s, 2×1 p, H-2 et H-8), 2,94 (s échangeable, 2 p, NH_2), 4,22 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 2,9 Hz, H-1'), 5,75 (d él, 1 p, H-2'), 6,12 (s, 2 p, H_2 -4'), 6,52 (s, 2 p, H_2 -3'); (diméthyl

sulfoxyde- d_6 + D_2O + acide trifluoroacétique- d) : τ 1,54 et 1,64 (2 s, 2×1 p, H-2 et H-8), 4,10 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 1,35 Hz, H-1'), 5,71 (d él, 1 p, H-2'), 5,99 (d, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 9,6 Hz, H_a -4'), 6,12 (d, 1 p, H_b -4'), 6,43 (d, 1 p, $J_{3'a,3'b}$ ca. 11 Hz, H_a -3''), 6,56 (d, 1 p, H_b -3''); s.m. : 136 (100) (b+2H), 135 (86) (b+H), 164 (27) (h), 108 (22) (k), 178 (13) (d), 267 (6,6) (M^+), 194 (5), 119 (5), 81(5), 148 (3,3).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{13}N_5O_4$ (267,24) : C, 44,95; H, 4,90; N, 26,21. Trouvé : C, 44,71; H, 5,27; N, 25,99.

À une solution de 13 (96 mg, 0,36 mmole) dans le méthanol (4 ml), on ajoute une solution de 82 mg (0,36 mmole) d'acide picrique dans 6 ml de méthanol. Après 1 min d'ébullition puis refroidissement à 0° on obtient 175 mg (98 %) du picrate de 13, p.f. 191° (déc.).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{13}N_5O_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (496,35) : C, 38,69; H, 3,26; N, 22,56. Trouvé : C, 38,78; H, 3,59; N, 22,56.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A. Buchs et M. A. Glangetas pour les s.m., les Drs. U. Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les r.m.n. à 100 MHz et le Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 237.
- 2 J. TRONCHET, Thèse de Doctorat ès Sciences n° 79, Université de Besançon (France) 1973; n° d'enregistrement au CNRS AO 8600.
- 3 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 853.
- 4 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 1466.
- 5 F. A. CAREY, D. H. BALL, ET L. LONG JR., *Carbohydr. Res.*, 3 (1966) 205.
- 6 J. M. J. TRONCHET ET J. TRONCHET, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, 267 (1968) 626.
- 7 J. MENDICINO ET R. HANNA, *J. Biol. Chem.*, 245 (1970) 6113.
- 8 J. PROKOP ET D. H. MURRAY, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 359.
- 9 F. PERINI, F. A. CAREY ET L. LONG, JR., *Carbohydr. Res.*, 11 (1969) 159.
- 10 A. D. EZEKIEL, W. G. OVEREND ET N. R. WILLIAMS, *J. Chem. Soc., C*, (1971) 2907.
- 11 E. J. REIST, *Chem. Ind. (London)*, (1967) 1957; E. J. REIST, D. F. CALKINS ET L. GOODMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 3852.
- 12 S. J. SHAW, D. M. DESIDERIO, K. TSUBOYAMA ET J. A. MCCLOSKEY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92 (1970) 2510.
- 13 P. KOHN, R. H. SAMENTANO ET L. M. LERNER, dans W. W. ZORBACH ET R. S. TIPSON (Eds.), *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Vol. 1, Interscience, New-York, 1968, p. 120; J. DAVOLL ET B. A. LOWY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73 (1951) 1650; M. W. BULLOCK, J. J. HAND ET E. L. R. STOKSTAD, *J. Org. Chem.*, 22 (1957) 568.
- 14 M. L. WOLFROM, P. MCWAIN ET A. THOMPSON, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 3549.