

SYNTHESE DE C-NUCLEOSIDES—IX

PURINES SUBSTITUEES EN POSITION 8 PAR LE DESOXY-2 RIBOSE

A. KOLB,* C. GOUYETTE, T. HUYNH DINH et J. IGOLEN

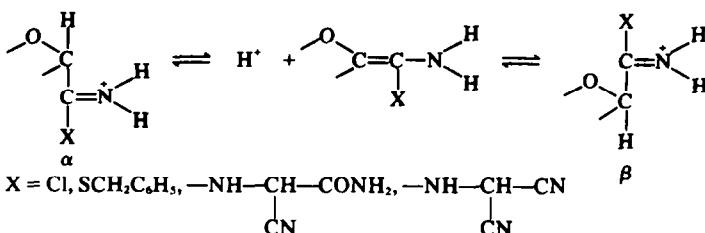
Laboratoire de Chimie Organique, Service de Chimie des Protéines, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015-Paris, France

(Received in France 29 May 1975; Received in the UK for publication 29 May 1975)

Abstract—Benzyl 2-deoxy-3,5-di-O-p-tolyl-D-*erythro*-pentofuranosyl thioformimidate 3, prepared from nitrile 1, reacts with α -aminocyanocetic acid derivatives to yield C-imidazole nucleosides which are further cyclized into purines. The 6-mercaptopurine 2 is obtained in two different ways.

Depuis quelques années, les C-nucléosides ont suscité un vif intérêt en raison de leur analogie structurale avec les N-nucléosides. Tous les C-nucléosides naturels et la plupart des C-nucléosides synthétisés jusqu'à présent sont des dérivés du ribose. Cependant dans les séries du désoxy-2 D-ribose,¹⁻³ du désoxy-3 D-ribose^{1,2,4} et du D-arabinose,⁵⁻⁷ de nouveaux composés possédant une liaison carbone-carbone entre le sucre et l'hétérocycle aromatique viennent d'être décrits. Nous avons reporté brièvement la synthèse des C-(désoxy-2 D-*érythro*-pentofuranosyl) imidazoles et purines³ à partir d'un mélange de cyano-1 désoxy-2 di-O-p-tolyl-3,5 D-*érythro*-pentofuranoses 1.⁸ Nous apportons aujourd'hui quelques précisions sur la stéréochimie de ces réactions et décrivons

thioiminoéthers 3, composés hydroscopiques et instables, n'est pas réalisable. La possibilité d'une anomérisation, au moins partielle au stade de la formation de 3, a pu être établie. En effet, le traitement de chaque anomère 1 α et 1 β par l'éther chlorhydrique anhydre saturé à 0° (dans les mêmes conditions que pour la préparation de 3, mais en l'absence de benzylmercaptop) fournit un mélange d'amides 6 α et 6 β . On a constaté, de plus, que chaque amide 6 α et 6 β remis dans les conditions précédentes reste inchangé. L'épimerisation pourrait donc déjà s'effectuer au stade du sel de nitrillium. La tautométrie imine-énamine de certains thioimidates a été démontrée.¹⁵ Plus généralement, on pourrait envisager la prototropie suivante: et le risque d'anomérisation déjà mis en évidence



la préparation des mercapto-6 purines 2 par deux voies différentes. La structure des C-nucléosides synthétisés sera établie par des méthodes spectroscopiques.

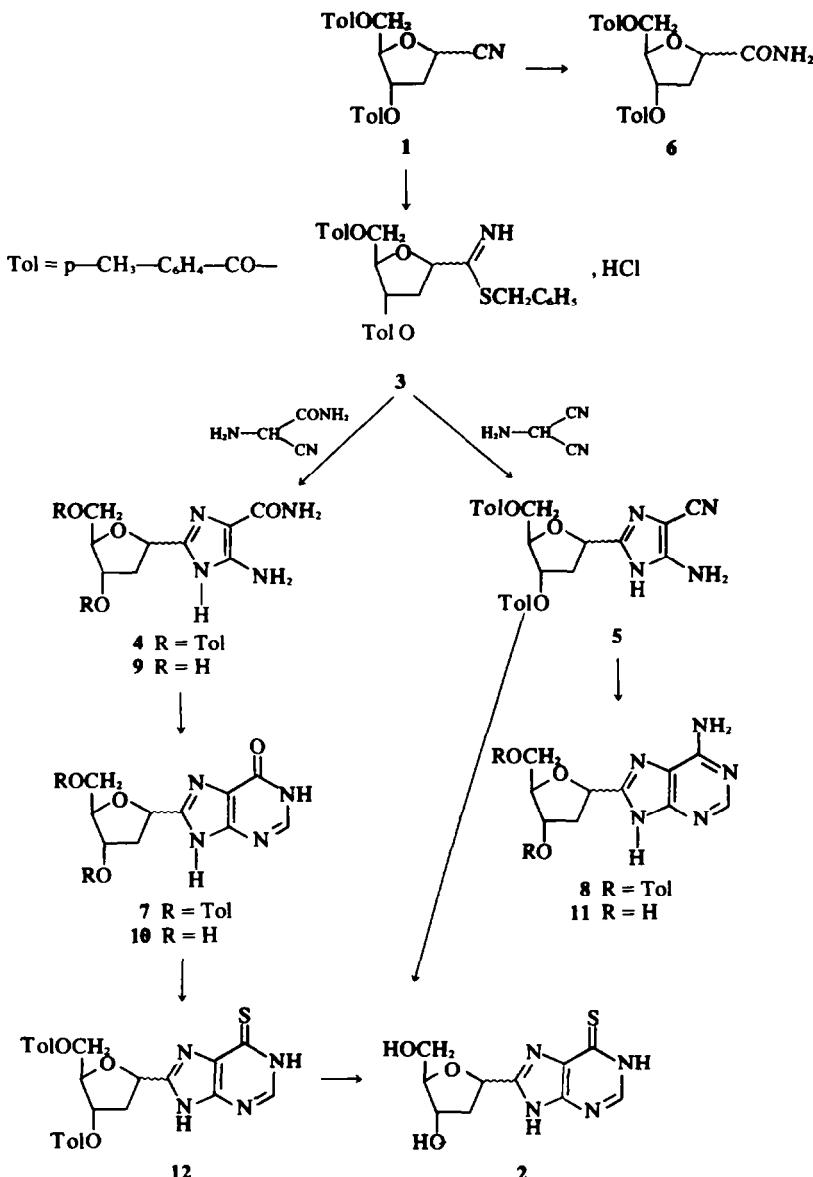
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les nitriles 1 α et 1 β ⁸ sont soumis séparément à l'action du benzylmercaptop en milieu éther chlorhydrique anhydre à 0°. Au bout de 7 jours les chlorhydrates de thioiminoéther 3, issus de chaque nitrile 1 α et 1 β sont essorés. La réaction de chacun d'entre eux avec l'aminocyanacétamide fournit un mélange d'aminocarboxamidoimidazoles 4 et 4 β qui sont séparés sur colonne de silice; dans les deux cas, le rapport 4 β /4 α est voisin de 2. Les condensations des deux thioimidates 3 sur l'aminomalonitrile ont également fourni un mélange d'aminocyanimidazoles 5 α et 5 β . Lors de la suite de réactions nitrile 1 → thioimidate 3 → aminoimidazole 4 ou 5, il se produit donc une épimerisation au niveau du carbone anomère. Quelques exemples d'anomérisation de dérivés C-glycosylés⁹⁻¹² et de C-nucléosides^{13,14} ont déjà été signalés.

Dans notre cas, la comparaison des deux

lors de la formation de 3 peut également se présenter à nouveau lors de la cyclisation en imidazoles de l'intermédiaire de type amidine N-substituée. Après formation de l'hétérocycle aromatique, nous n'avons pas constaté d'épimerisation au niveau du carbone-1' dans la suite des réactions. Effectivement les imidazoles 4 α et 4 β remis dans l'éther chlorhydrique ne s'anomérisent pas.

Les aminoimidazoles sont des intermédiaires pour la synthèse des purines: chaque anomère de 4 a été cyclisé en hypoxanthine 7 par reflux dans l'acétate de diethoxyméthyle. De même, 5 α et 5 β , ont été transformés quantitativement en adénines 8 α et 8 β par chauffage dans la pyridine en présence d'acétate de formamidine. Le traitement des esters 4, 7 et 8 de configuration α et β dans le méthanol ammoniacal saturé à température ambiante conduit aux nucléosides 9, 10 et 11 de même configuration. L'enlèvement des esters p-toluiques protecteurs ne provoque pas d'anomérisation: 10 α et 10 β , obtenus respectivement à partir de 7 α et 7 β , sont soumis séparément à l'action du chlorure de p-tolyle dans la pyridine. Nous isolons dans chaque cas l'ester 7 identique au produit de départ.



Le traitement des hypoxanthines 7 par le pentasulfure de phosphore dans la pyridine à reflux fournit les mercaptopyurines 12 avec un rendement de 72%. La débenzoylation de 12 α et β par le méthylate de potassium conduit respectivement aux nucléosides 2 α et β . Ces mêmes composés peuvent être obtenus directement par chauffage des aminocyanoimidazoles 5 dans l'orthoformiate d'éthyle, suivi d'un traitement au monosulfure de sodium.¹⁶ Les esters p-toluiques protecteurs sont hydrolysés en milieu basique; après chromatographie, on isole les mercaptopyurines 2 α et β , identiques aux produits obtenus par la méthode précédente. L'activité immunosuppressive de ces composés est actuellement à l'étude.

Structure de la base

La spectroscopie ultraviolette permet d'identifier la base B par comparaison avec les analogues hydroxyméthylés ou méthylés (Tableau 1).

Structure du sucre

L'étude des spectres de RMN (Tableau 2) montre que le

sucre possède 7 protons non échangés par l'eau lourde, dont les déplacements chimiques (sauf celui de H-1') concordent avec ceux des N-nucléosides du désoxy-2 ribose. Les constantes de couplage (Tableau 3) de 2β sont peu différentes de celles de la désoxyadénosine²⁰ ou de la désoxycytosine.²¹

La présence d'un pic à M-30 dans les spectres de masse des nucléosides (Tableau 4) est en faveur d'une structure furannique pour le sucre.

Nature de la liaison entre le désoxyribose et la base

(a) *Spectres de masse*. Pour les N-nucléosides puriques, le pic d'intensité maximale apparaît à $B + H$.²² L'intensité peu importante du signal à $B + H$ (Tableau 4) est caractéristique des C-nucléosides.²³ Pour tous nos produits, le pic le plus important sort à $B + 28$

$$(BH-CH=CH_2)$$
. La présence du pic d'intensité maximale à $B + 28$ se retrouve pour tous les C-nucléosides du désoxy-2' ribose synthétisés dans notre laboratoire et aussi pour les désoxy-2' formycines.¹

(b) Spectres de RMN. Les déplacements chimiques de H-1' observés aux alentours de 5 ppm pour 28, 106 et 118

Tableau 1. Spectres ultraviolets des purines substituées en position 8

Composé	HCl 0·1 N		H ₂ O		NaOH 0·1 N		
	λ_{nm}	ϵ	λ_{nm}	ϵ	λ_{nm}	ϵ	
Hydroxyméthyl-8 hypoxanthine ¹⁷	249	12300	251	12100	261(pH = 11)	12800	
10 α	252	13500	254	13700	266	14500	
10 β	252	13000	254	13700	266	13800	
Hydroxyméthyl-8 adénine ¹⁷	265	12500	262	12200	270(pH = 11)	11600	
α -D-ribofuranosyl-8 adénine ¹⁸			265	15500	272	15700	
β -D-ribofuranosyl-8 adénine ¹²	266	13400	262	12500	270	11300	
11 α	267	14800	264	14900	272	14300	
11 β	267	15500	264	14900	272	14300	
Mercapto-6 méthyl-8 purine ¹⁹	226	10300			234	13400	
		328	17700		312	18000	
2 α	230	11450	233	11900	235	15500	
		326	19950	328	23000	313	19800
2 β	230	10400	233	11500	235	17000	
		326	19500	328	21700	313	19500

Tableau 2. Spectres de RMN des C-désoxyribonucléosides dans le DMSO-d₆ à 100 MHz

Composé	δ ppm								$J_{1',x}$ (Hz)	$J_{1',x}$ (Hz)	$J_{1',x} + J_{1',z}$ (Hz)
	H-1'	H-2'	H-2''	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	H-2			
2 α^*	5·19(dd)	2·56	2·24	4·22	3·97	3·50	3·45	8·18	7·6	5·8	13·4
2 β^*	5·20(dd)	2·28	2·18	4·25	3·84	3·55	3·47	8·17	8·6	6·6	15·2
10 α	5·13(dd)	2·50	2·20	4·20	3·92	3·45		7·95	7·5	6	13·5
10 β	5·12(t)	2·15		4·24	3·82	3·45		7·95	7·7	7·7	15·4
11 α	5·15(dd)	2·55	2·18	4·20	3·92	3·47		8·09	7·5	6	13·5
11 β	5·15(dd)	2·16		4·22	3·79	3·47		8·09	7·7	7·7	15·4

*Ces spectres ont été enregistrés à 250 MHz par M. Tran Dinh Son que nous tenons à remercier ici.

Tableau 3. Constantes de couplages en Hz des mercaptapurines 2 mesurées à 250 MHz dans le DMSO-d₆

Composé	$J_{1',x}$	$J_{1',x}$	$J_{2,x}$	$J_{2,x}$	$J_{2',x}$	$J_{2',x}$	$J_{3,x}$	$J_{3,x}$	$J_{4,x}$	$J_{4,x}$	$J_{5,x}$	$J_{5,x}$
2 α	7·6	5·8	13	6·4	5	3·9	5	4·1	11·5			
2 β	8·6	6·6	12·8	5·7	3	2·3	4·6	4·6	11·8			

(Tableau 2) sont inférieurs d'une valeur au moins égale à 1 ppm à ceux des N-nucléosides correspondants;^{20,21,24} le glissement d'environ 1 ppm vers les champs forts observé pour le proton anomère d'un C-nucléoside a déjà été mentionné dans la littérature.²⁵

Etude de la configuration anomérique

Le R_f de l'anomère β s'est toujours montré supérieur

ou égal à celui de l'anomère α en ccm sur plaque de silice. Les différentes méthodes employées pour distinguer deux anomères d'un même produit sont: (a) *les courbes de dichroïsme circulaire* (Fig. 1). Comme pour la plupart des N-nucléosides, les courbes de dichroïsme circulaire de deux anomères présentent des tracés de signe opposé. L'hypoxanthine 10 β et l'adénine 11 β présentent un effet Cotton positif (vers 250 et 260 nm); c'est le cas de différents C-nucléosides de configuration β .^{12,26,27} L'introduction d'un atome de soufre dans la molécule modifie la courbe de dichroïsme circulaire²⁸ et la mercaptapurine 2 β donne un effet négatif vers 330 nm. (b) *les spectres de masse* (Tableau 4). Deux anomères présentent les mêmes coupures, mais l'intensité des pics correspondants est parfois l'également différente. On notera, en particulier, l'intensité du signal à M-30 légèrement supérieure pour

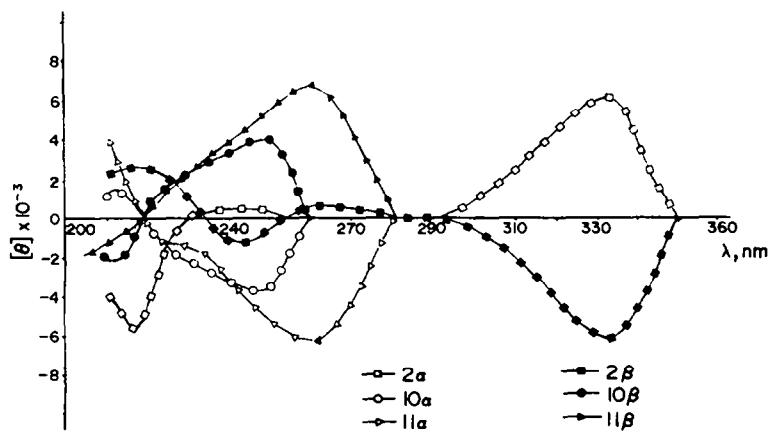


Fig. 1.

Tableau 4. Intensité relative des principaux ions dans les spectres de masse des C-désoxyribonucléosides

	M <i>m/e</i>	M-30 B + 117	M-49 B + 87	M-49 B + 68	M-60 B + 57	M-73 B + 44	M-87 B + 30	M-89 B + 28	M-102 B + 15	M-116 B + 1
ion	M ⁺									
2 ^a	268	238	219	219	208	195	181	179	166	152
2 ^b	20	3	4	4	11	6	14	100	11	8
2 ^b	18	4	2	2	6	5	13	100	8	7
2 ^b	252	222	203	203	192	179	165	163	150	136
10 ^a	3	1	3	3	8.5	11	18	100	16	11
10 ^b	2.5	2	2	2	5	9	19	100	12	9
11 ^a	251	221	202	202	191	178	164	162	149	135
11 ^b	10	0.3	7	10	3	4	16	100	4	8
11 ^b	9	1	1	1	1	6	16	100	7	9

Tableau 5. Spectres de RMN des esters p-toluiques enregistrés à 60 MHz

Composé	Solvant	δ ppm											
		H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H _o	H _m *	H-2	CH ₃	ΔH _o			
4α	CDCl ₃	5.27	5.52	4.60	4.48	7.67	7.85	7.10	7.15	2.25	2.34	0.18	
4β		5.23	5.50	4.50	4.50	7.82	7.91	7.14	7.21	2.31	2.38	0.09	
5α	CDCl ₃	5.28	5.51	4.60	4.50	7.64	7.87	7.14	7.14	2.29	2.34	0.23	
5β		5.27	5.52	4.55	4.55	7.86	7.91	7.19	7.21	2.34	2.38	0.05	
7α	DMSO-d ₆	5.56	5.56	4.74	4.55	7.57	7.95	7.13	7.24	8.02	2.34	2.39	0.38
7β		5.39	5.63	4.55	4.55	7.87	7.95	7.29	7.37	8.02	2.38	2.41	0.08
8α	DMSO-d ₆	5.57	5.57	4.71	4.51	7.53	7.95	7.13	7.38	8.15	2.31	2.40	0.42
8β		5.41	5.62	4.50	4.50	7.81	7.96	7.26	7.38	8.15	2.36	2.40	0.15
12α	DMSO-d ₆	5.52	5.52	4.74	4.48	7.53	7.89	7.13	7.33	8.10	2.32	2.39	0.36
12β		5.39	5.63	4.50	4.50	7.82	7.91	7.26	7.36	8.14	2.38	2.41	0.09

*H_m désigne les protons aromatiques du groupement p-tolyl métà du groupement carbonyle.

l'anomère β ,²² celle du signal à M-60 est en revanche plus forte pour le composé de configuration α . (c) *les spectres de RMN*. Le proton anomère apparaît sous la forme du "pseudotriplet" pour les anomères β et du quartet classique²⁹ pour l'anomère α . La mercaptourine 2 β fait exception à cette règle avec un quartet pour 2 β mais dans tous les cas la largeur du signal de H-1' est plus faible pour l'anomère α que pour l'anomère β . On observe un effet de champ de l'hétérocycle aromatique qui déblinde H-4' dans la configuration α et plus faiblement H-3' dans la configuration β .³⁰ Ce critère reste valable pour les esters p-toluiques.³¹ (Tableau 5). Mais pour ces composés la différence la plus nette entre les spectres de deux anomères est l'aspect des protons aromatiques des groupements p-tolyles protecteurs; l'écart entre les doublets les plus déblindés ΔH_o , correspondant aux protons aromatiques H_o situés en position ortho du carbone est bien supérieur pour l'anomère α . Ce phénomène pourrait s'expliquer par la proximité de l'hétérocycle aromatique et du groupement p-tolyle en position 3' dans le cas de l'anomère α .

La détermination de la structure et de la configuration anomérique des produits précédents est confirmée par l'étude de diffraction aux rayons X du composé 10 α .³² La stéréochimie de la molécule de 10 α est représentée sur la Fig. 2.

Les cristaux appartiennent au système mono-clinique, groupe spatial P2₁; a = 4.84 Å, b = 9.30 Å, c = 12.20 Å, β = 92.5° et Z = 2. 1059 intensités ont été enregistrées sur un diffractomètre automatique Philips PW 1100. La structure, résolue par les méthodes directes, a établi la configuration du carbone C-1' (anomère α).

Conclusion

A partir du dérivé cyanoglycosyle 1, nous avons réussi à synthétiser différents C-désoxy-2' ribonucléosides purs. Le passage de 1 aux imidazoles 4 et 5 provoque une anomérisation. L'obtention de nombreux couples d'anomères nous a permis de dégager quelques propriétés physiques communes à l'ensemble de ces C-nucléosides et de mettre en lumière certaines différences caractéristiques entre composés α et β .

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur microscope Kofler et ne sont pas corrigés. Pour les chromatographies en couches minces (CCM) on utilise le gel de silice Merck HF 254 + 366, déposé en couches de 0.25 mm d'épaisseur, sur des plaques de verre. Les plaques sont séchées à l'étuve à 100° pendant 1 h avant utilisation. Les taches sont visualisées par fluorescence sous une lampe ultraviolette de longueur d'onde 254 nm. Les spectres ultraviolets ont été effectués sur un appareil Perkin Elmer 137 UV dans l'éthanol à 96% et les spectres infra-rouges sur un Perkin Elmer 237. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sauf précision contraire sur un Varian EM 360 avec le TMS comme référence. Les spectres de masse ont été réalisés sur un Varian MAT type CH 7, ou un appareil AEI-MS9. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre "Quick" de Jouan à 25° avec une cuve de 5 cm ou de 1 cm et les spectres de dichroïsme circulaire ont été enregistrés sur dichrographe Roussel-Jouan II-185 dans l'eau distillée, dans le Service de Biologie du Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Chlorhydrate de benzyl(désoxy-2 di-O-p-tolyl-3,5 α,β-d-érythropentofuranosyl) thioformimidate 3

Dans une solution de 14 g (37×10^{-3} mole) des cyano-1 désoxy-2-di-O-p-tolyl-3,5 d-érythro-pentofuranoses 1 α et β , ($\beta/\alpha = 2$) et de 5.5 cm³ de benzylmercaptop dissous dans 400 cm³ d'éther anhydre et refroidis à 0°, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 40 min. On laisse 7 jours à 0° à l'abri de l'humidité et essore le précipité de 3 qui est lavé à l'éther anhydre et séché au dessiccateur (15.3 g, 77%) F = 135°. C₂₉H₃₂O₆NS, HCl Calc. C, 64.50; H, 5.57; N, 2.59; Tr. C, 64.08; H, 5.55; N, 2.82%. $[\alpha]_D = +5^\circ$ (c = 1, pyridine). Les chlorhydrates de thioiminoéthers ne peuvent être, par suite de leur hydroscopicité et instabilité thermique, ni recristallisés, ni chromatographiés; 3 α et 3 β n'ont donc pu être isolés. La même réaction a été effectuée à partir de chaque anomère 1 α et 1 β pur. On dissout 350 mg de 1 α dans la quantité minimale d'éther anhydre 120 cm³ et on obtient comme précédemment 60 mg de 3 (12%), F = 133–136°. C₂₉H₃₂O₆NS, HCl

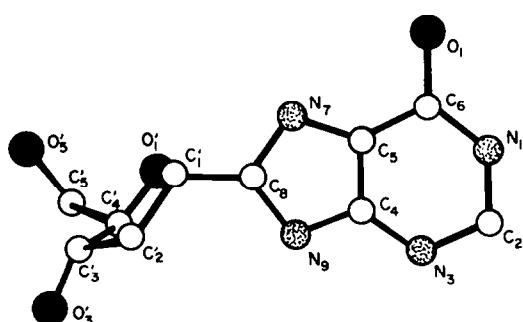


Fig. 2.

Calc. C, 64·50; H, 5·57; N, 2·59; Tr. C, 64·08; H, 5·55; N, 2·82%. $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0\cdot5$, pyridine). Le rendement en 3 est inférieur à celui de l'expérience conduite avec le mélange de $1\alpha + \beta$ par suite de la quantité d'éther utilisée. De même à partir de 350 mg de 1β dissous dans 120 cm³ d'éther anhydre, on obtient 50 mg de 3 (10%). F = 129–135°. C₂₅H₂₄O₆NS, HCl Calc. C, 64·50; H, 5·57; N, 2·59; Tr. C, 64·98; H, 6·09; N, 2·82%. $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 1$, pyridine). Le point de fusion du mélange des composés 3 issus de 1α et 1β n'est pas abaissé. F = 130–135°. Ces expériences ne permettent donc pas d'affirmer la pureté anomérique des composés 3 issus de 1α et de 1β .

(Désoxy-2'-di-O-p-tolyl-3',5'-D-érythro-pentofuranosyl)-2-carboxamido-4-amino-5-imidazoles 4

Une solution de 16·2 g (3×10^{-2} mole) de thioformimidate 3, obtenu à partir d'un mélange de 1α et β ($1\beta/1\alpha = 2$) dissous dans 250 cm³ de chloroforme anhydre, on ajoute 5·9 g (6×10^{-2} mole) d' α -amino-cyanacétamide en suspension dans 25 cm³ de pyridine redistillée. On chauffe à reflux 3 h sous agitation, on filtre alors la suspension, évapore le chloroforme à froid et triture le résidu en présence de pentane et d'éther jusqu'à cristallisation. Le précipité est redissous dans de l'éthanol aqueux et neutralisé par NaOH-N. Le solvant est évaporé et le résidu chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle-éthanol, 20:1, v/v). Après élution de différents produits encore contaminés par du benzylmercaptopan, on obtient 3·5 g d'imidazole 4 β (24%) pur. F = 100–105°. C₂₅H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 478. $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 0\cdot56$, CHCl₃). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 9:1, v/v): $R_f = 0\cdot4$. En continuant la chromatographie on obtient 2·4 g (17%) d'un mélange équimoléculaire 4 β et de 4 α qui est rechromatographié, puis 1·3 g (9%) de 4 α pur. F = 105–115°. C₂₅H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 478. $[\alpha]_D = +77^\circ$ ($c = 0\cdot63$, CHCl₃). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 9:1, v/v): $R_f = 0\cdot35$.

Dans cette expérience, le rapport 4 β /4 α est égal à 1·9. A partir de 162 mg de 3 issu de 1 α , on obtient après chromatographies 36 mg de 4 β (25%) et 21 mg de 4 α (15%). A partir de 1620 mg de 3 issu de 1 β , on obtient 490 mg de 4 β (35%) et 215 mg de 4 α (15%). La différence entre les rapports 4 β /4 α , égaux respectivement à 1·7 et 2·3 n'est pas significative, car les produits ont été isolés après plusieurs chromatographies.

Désoxy-2'-di-O-p-tolyl-3',5'-D-érythro-pentofuranosyl)-2-cyano-4-amino-5-imidazoles 5

A un mélange de 14·6 g de 3 ($2\cdot7 \times 10^{-2}$ mole) issu d'un mélange de nitriles 1 ($1\beta/1\alpha = 2$) et de 8·1 g ($3\cdot2 \times 10^{-2}$ mole) de p-toluenesulfonate de l'aminomalonitrile, on ajoute 50 cm³ de pyridine redistillée; la solution noire est portée 30 min au reflux et versée après refroidissement dans 2 l de pentane. Après trituration, le pentane est décanté. L'huile est alors dissoute dans 2 l d'éthanol et neutralisée par NaOH-N. Le solvant est évaporé et le résidu chromatographié sur colonne de silice (benzène-acétate d'éthyle, 3:2 v/v). La séparation complète des produits n'est réalisée qu'après plusieurs chromatographies avec le même éluant. Finalement on obtient 2·61 g de 5 β (21%). F = 85–90°. C₂₅H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 460. IR: 2210 cm⁻¹. $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). CCM (acétate d'éthyle-benzène, 2:1, v/v): $R_f = 0\cdot55$. On obtient également 1·12 g de 5 α pur (9%) F = 95–100°. C₂₅H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 460. IR: 2210 cm⁻¹. $[\alpha]_D = +94^\circ$ ($c = 0\cdot68$, CHCl₃). CCM (acétate d'éthyle-benzène, 2:1, v/v): $R_f = 0\cdot4$. Le rapport 5 β /5 α est voisin de 2: Il en est de même pour les réactions effectuées à partir de 3 issus respectivement de 1 α et de 1 β .

Carboxamido-1-désoxy-2-di-O-p-tolyl-3,5-D-érythro-pentofuranose 6

Dans 42 cm³ d'une solution éthérrée de 1 β 420 mg ($1\cdot1 \times 10^{-3}$ mole) on fait barboter l'acide chlorhydrique pendant 10 min à 0°. La solution est maintenue à l'abri de l'humidité pendant 7 jours à 0°, puis l'éther est évaporé à froid. Le résidu est séché au dessicateur, puis chromatographié sur colonne de silice (benzène-acétate d'éthyle, 1:1, v/v). En tête, on recueille 200 mg de 6 β . F = 199–200° (éthanol). C₂₅H₂₄O₆N (C, H, N). M. ⁺ = 397. RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 8·24 (s, 6, 2 CH₃); 2·3 à 2·6 (m, 2, 2 H-2); 4·44 à 4·62 (m, 4, H-1, H-4 et 2 H-5); 5·52 (d, 1, H-3); 7·32

(2, NH₂); 7·38 et 7·41 (d, 4, H aromatiques); 7·97 (d, 4, H aromatiques). CCM (acétate d'éthyle): $R_f = 0\cdot5$. $[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 0\cdot53$, DMF). En continuant la chromatographie, on isole 100 mg d'un mélange équimoléculaire de 6 β et de 6 α qui sont rechromatographiés dans les mêmes conditions, puis 30 mg de 6 α pur, F = 139° (éthanol). (75% de 6; 6 β /6 α = 3). C₂₅H₂₄O₆N (C, H, N), M. ⁺ = 397. RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 8·24 (s, 6, CH₃); 2·35 (m, 1, H-2'); 2·64 (m, 1, H-2); 4·40 (d, 2, 2 H-5); 4·56 (dd, 1, H-1) J_{1,2} = 9·3 Hz; J_{1,2} = 2·5 Hz; 4·66 (t, 1, H-4); 7·36 et 7·40 (d, 4, H aromatiques). $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0\cdot21$, DMF). CCM (acétate d'éthyle): $R_f = 0\cdot45$. La même réaction effectuée sur 420 mg de 1 α a fourni après chromatographies 100 mg de 6 β et 220 mg de 6 α (73%, 6 β /6 α = 0·5).

(Désoxy-2'-di-O-p-tolyl-3',5'-D-érythro-pentofuranosyl)-8-hypoxanthines 7

On chauffe 2·9 g de 4 β (6×10^{-3} mole) dans 14 cm³ d'acétate de diéthoxy méthyle à 70°C pendant 2 h. On évapore le solvant et triture le résidu par de l'eau glacée jusqu'à cristallisation; l'eau est décantée et le solide chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle-chloroforme-éthanol, 15:4:1, v/v/v), on obtient 1·6 g de 7 β (54%), F = 186° (isopropanol). C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 488. $[\alpha]_D = -34^\circ$ ($c = 1\cdot2$, DMF). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 4:1, v/v): $R_f = 0\cdot35$. A partir de 1·5 g de 4 α (3×10^{-3} mole), on obtient de même 0·8 g de 7 α (52%), F = 220–222°. C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 488. $[\alpha]_D = +74^\circ$ ($c = 1$, DMF). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 14:1, v/v): $R_f = 0\cdot3$.

(Désoxy-2'-di-O-p-tolyl-3',5'-D-érythro-pentofuranosyl)-8-adénines 8

1·15 g ($2\cdot5 \times 10^{-3}$ mole) de 5 β sont chauffés à reflux avec 1·15 g d'acétate de formamidine dans 20 cm³ de pyridine pendant une heure. Le solvant est évaporé en ajoutant plusieurs fois de petits volumes d'éthanol aqueux et le résidu adsorbé sur une colonne de Florisil. Après lavage de la colonne à l'acétate d'éthyle, l'éluant à l'acétone fournit 1 g de 8 β (82%), F = 222°. C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). $[\alpha]_D = -17^\circ$ ($c = 0\cdot8$, DMF). CCM (acétone): $R_f = 0\cdot4$. A partir de 0·46 g (10^{-3} mole) de 5 α , on obtient de même 0·42 g de 8 α (86%), F = 160°. C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). M. ⁺ = 487. $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 0\cdot8$, DMF). CCM (acétone): $R_f = 0\cdot3$.

(Désoxy-2'-D-érythro-pentofuranosyl)-2-carboxamido-4-amino-5-imidazoles 9

On laisse 15 cm³ d'une solution de méthanol ammoniacal saturé à 0° contenant 260 mg de 4 β ($5\cdot4 \times 10^{-4}$ mole) pendant 3 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le résidu trituré avec de l'heptane, puis adsorbé sur Florisil. L'éluant à l'acétone contenant 8% de méthanol fournit 80 mg de 9 β (54%) qui sont décolorés sur charbon animal. L'évaporation du solvant fournit un solide amorphe. Analyse: C₂₅H₂₄O₆N₄, CH₃OH, Calc. C, 43·79; H, 6·62; N, 20·43; Tr. C, 43·67; H, 6·93; N, 20·46%. $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 0\cdot9$, MeOH). UV: $\lambda = 270$ nm, $\epsilon = 14000$. CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): $R_f = 0\cdot35$. Le produit rougit à l'air et donne un picrate, F = 146°. A partir de 175 mg de 4 α , on obtient comme précédemment 27 mg de 9 α (27%). Analyse: C₂₅H₂₄O₆N₄, CH₃OH, Trouvé C, 44·13; H, 6·42; N, 20·52%. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0\cdot6$, MeOH). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): $R_f = 0\cdot30$.

(Désoxy-2'- β -D-érythro-pentofuranosyl)-8-hypoxanthine 10 β

On laisse 185 mg de 7 β ($0\cdot38 \times 10^{-3}$ mole) dissous dans 15 cm³ de méthanol ammoniacal pendant 15 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé et le résidu trituré en présence de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Le précipité est recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau, (3:1); 75 mg (80%), F = 266°. C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 1$, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): $R_f = 0\cdot38$.

(Désoxy-2'- α -D-érythro-pentofuranosyl)-8-hypoxanthine 10 α

A partir de 453 mg ($9\cdot3 \times 10^{-4}$ mole) de 7 α traité comme précédemment, on obtient 180 mg (77%) de 10 α . F = 276–278° (méthanol aqueux). C₂₆H₂₄O₆N₄ (C, H, N). $[\alpha]_D = -21^\circ$ ($c = 0\cdot1$, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): $R_f = 0\cdot30$.

(Désoxy-2' β -D-érythro-pentofuranosyl)-8 adénine 11 β

1 g de 8 β (2.05×10^{-3} mole) dissous dans 120 cm³ de méthanol ammoniacal saturé est laissé 15 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé et le résidu trittré en présence de chloroforme et d'acétate d'éthyle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol aqueux 0.36 g de 11 β (Rdt = 70%), F = 192°. Le produit hygroscopique est obtenu anhydre par chauffage à 138° pendant 48 h sur anhydride phosphorique sous 0.5 mm de mercure. C₁₀H₁₁O₄N₅ (C, H, N). [α]_D = +70° (c = 0.3, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R_f = 0.35.

(Désoxy-2' α -D-érythro-pentofuranosyl)-8 adénine 11 α

A partir de 103 mg (0.21×10^{-3} mole) de 8 α traités comme précédemment, on obtient 35 mg (66%) de 11 α , F = 232–235°. C₁₀H₁₁O₄N₅ (C, H, N). [α]_D = +30° (c = 0.09, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R_f = 0.30.

Mercapto-6 (désoxy-2' di-O-p-tolyl-3',5' D-érythro-pentofuranosyl)-8 purine 12

On chauffe à reflux 762 mg de 7 β (1.56×10^{-3} mole) et 1393 mg ($1.56 \times 4 \times 10^{-3}$ mole) de pentasulfure de phosphore dans 31.3 cm³ de pyridine redistillée; on ajoute la quantité minimale d'eau pour que la solution reste trouble. On maintient le reflux pendant 7 h et laisse une nuit à température ambiante; on ajoute 40 cm³ d'eau et fait bouillir pendant 1 h. On laisse refroidir et essore le précipité qu'on lave par de l'eau chaude jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores. Le résidu est dissous dans du chloroforme, séché et chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle-chloroforme, 2:1, v/v). En tête, on obtient 567 mg de 12 β pur, (72%), F = 147–149°. C₂₈H₂₄O₄N₄S (C, H, N). [α]_D = -53° (c = 0.8, DMF). CCM (acétate d'éthyle): R_f = 0.55. A partir de 545 mg de 7 α , on obtient de même 405 mg (72%) de 12 α , F = 141°. C₂₈H₂₄O₄N₄S (C, H, N). [α]_D = +99° (c = 0.04, DMF). CCM (acétate d'éthyle): R_f = 0.45.

Mercapto-6 (désoxy-2' β -D-érythro-pentofuranosyl)-8 purine 2 β

(a) A 186 mg de 12 β (3.4×10^{-4} mole) dissous dans 22 cm³ de méthanol, on ajoute 1.7 cm³ d'une solution méthanolique de méthylate de potassium molaire et porte au reflux pendant une heure. Après refroidissement, la solution est neutralisée par de l'acide acétique et évaporée. Le solide restant est dissous dans l'eau et appliqué sur une colonne de Biogel P-2. Les fractions absorbant à 330 nm sont réunies et lyophilisées. Le solide blanc obtenu cristallise par addition de méthanol froid: 45 mg de 2 β (Rdt = 46%), F = 256°. Analyse: C₁₀H₁₂O₄N₄S. Calc. C, 44.78; H, 4.48; N, 20.81; Tr. C, 44.49; H, 4.88; N, 20.71%. CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R_f = 0.65. [α]_D = -61° (c = 0.21, DMF). (b) 42 mg de 5 β (9.1×10^{-5} mole) sont chauffés 3 h dans 5 cm³ d'orthoformate d'éthyle. On évapore la solution, et le résidu est dissous dans 2 cm³ d'éthanol. On ajoute alors 170 mg de monosulfure de sodium anhydre et porte au reflux pendant une nuit. L'éthanol est évaporé, le résidu hydrolysé par de l'eau bouillante pendant 90 min, la fraction soluble dans l'eau est filtrée sur Biogel P-2; on recueille les fractions absorbant à 330 nm qui sont réunies et lyophilisées. 2 β (13 mg) est cristallisé par addition de méthanol froid (Rdt = 53%). Le produit a les mêmes caractéristiques physiques que l'échantillon obtenu précédemment (CCM, masse, UV).

Mercapto-6 (désoxy-2' α -D-érythro-pentofuranosyl)-8 purine 2 α

(a) A partir de 248 mg de 12 α , on obtient dans les mêmes conditions opératoires que pour l'anomère 2 β , 70 mg de 2 α (Rdt = 54%). F = 264°. Analyse: C₁₀H₁₂O₄N₄S. Calc. C, 44.78; H, 4.48; N, 20.81; Tr. C, 44.40; H, 4.77; N, 21.11%. [α]_D = +37° (c = 0.34, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R_f = 0.55. (b) A partir de 687 mg de 5 α (1.49×10^{-3} mole), on

obtient dans les mêmes conditions que pour 2 β , 110 mg de 2 α (Rdt = 28%) identique à l'échantillon obtenu précédemment (CCM, UV).

Remerciements—Nous remercions la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique pour une subvention (ASCO 72.7.0405).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. J. Robins, J. R. McCarthy, R. A. Jones et R. Mengel, *Can. J. Chem.* **51**, 1313 (1973).
- ²T. C. Jain, A. F. Russel et J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **38**, 3179 (1973).
- ³A. Kolb, C. Gouyette, T. Huynh Dinh et J. Igolen, *Tetrahedron Letters* 2971 (1973).
- ⁴H. S. El Khadem et E. S. H. El Ashry, *Carbohydr. Res.* **32**, 339 (1974).
- ⁵G. Barnathan, T. Huynh Dinh, A. Kolb et J. Igolen, *C.R. Acad. Sci. Série C* **274**, 2192 (1972).
- ⁶H. S. El Khadem et D. L. Swartz, *Carbohydr. Res.* **32**, C-1 (1974).
- ⁷E. M. Acton, A. N. Fujiwara, L. Goodman et D. W. Henry, *Ibid.* **33**, 135 (1974).
- ⁸A. Kolb, T. Huynh Dinh et J. Igolen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3447 (1973).
- ⁹A. G. Pernet, T. Ogawa et S. Hanessian, *Tetrahedron Letters* 3547 (1973).
- ¹⁰J. A. Montgomery, K. Hewson et A. G. Laseter, *Carbohydr. Res.* **27**, 303 (1973).
- ¹¹S. Hanessian et A. G. Pernet, *Can. J. Chem.* **52**, 1280 (1974).
- ¹²T. Huynh Dinh, A. Kolb, C. Gouyette et J. Igolen, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 111 (1975).
- ¹³R. W. Chambers, V. Kurkov et R. Shapiro, *Biochemistry* **2**, 1192 (1963).
- ¹⁴E. M. Acton, K. J. Ryan et D. W. Henry, *VII International Symposium on Carbohydrate Chemistry*, Bratislava (1974). Abstracts p. 70.
- ¹⁵W. Walter et J. Krohn, *Ann. Chem.* 443 (1973).
- ¹⁶E. C. Taylor, A. McKillop et S. Vromen, *Tetrahedron* **23**, 885 (1967).
- ¹⁷C. V. Z. Smith, R. K. Robins et R. L. Tolman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1855 (1973).
- ¹⁸M. Bobek et J. Farkaš, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **34**, 247 (1969).
- ¹⁹H. C. Koppel et R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **23**, 1457 (1958).
- ²⁰T. J. Batterham, R. K. Chamberlain, R. L. Blakley et C. Brownson, *Biochemistry* **6**, 1203 (1967).
- ²¹K. N. Slessor et A. S. Tracey, *Carbohydr. Res.* **27**, 407 (1973).
- ²²S. J. Shaw, D. M. Desiderio, K. Tsuboyama et J. A. Mc Closkey, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2510 (1970).
- ²³L. B. Townsend et R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 459 (1969).
- ²⁴M. J. Robins et G. L. Basom, *Can. J. Chem.* **51**, 3161 (1973).
- ²⁵*Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, W. W. Zorbach et R. S. Tipson, 2, 344 Wiley-Interscience (1973).
- ²⁶W. Guschlbauer, *The Purines—Theory and Experiment. The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry* 4, 297 (1972).
- ²⁷H. Ogura et H. Takahashi, *J. Org. Chem.* **39**, 1374 (1974).
- ²⁸G. Cleve, G. A. Hoyer, G. Schulz et H. Vorbruggen, *Ber.* **106**, 3062 (1973).
- ²⁹M. J. Robins et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4934 (1965); cf. référence 25, p. 336.
- ³⁰U. Sequin et C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **55**, 1196 (1972).
- ³¹A. Zschunke, P. Nuhn, D. Heller et G. Wagner, *Z. Chem.* **11**, 68 (1971).
- ³²A. Ducruix et C. Pascard-Billy, *Acta Cryst.* (1975) sous presse.