

# 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

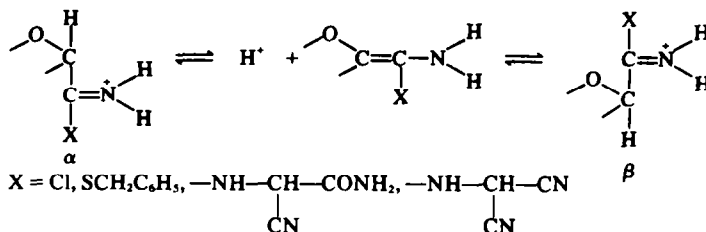
Laboratoire de Chimie Organique, Service de Chimie des Protéines, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015-Paris, France

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

**Abstract**—Benzyl 2-deoxy-3,5-di-O-p-toluyld-erythro-pentofuranosyl thioformimidate 3, prepared from nitrile 1, reacts with  $\alpha$ -aminocynoacetic acid derivatives to yield C-imidazole nucleosides which are further cyclized into purines. The 6-mercapto purine 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,<sup>1,3</sup> du désoxy-3 D-ribose<sup>1,2,4</sup> et du D-arabinose,<sup>5,7</sup> 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 purines<sup>3</sup> à partir d'un mélange de cyano-1 désoxy-2 di-O-p-toluyld-3,5 D-érythro-pentofuranoses 1.<sup>8</sup> Nous apportons aujourd'hui quelques précisions sur la stéréochimie de ces réactions et décrivons

thioiminoéthers 3, composés hydrosopiques 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 $\alpha$  et 1 $\beta$  par l'éther chlorhydrique anhydre saturé à 0° (dans les mêmes conditions que pour la préparation de 3, mais en l'absence de benzylmercaptan) fournit un mélange d'amides 6 $\alpha$  et 6 $\beta$ . On a constaté, de plus, que chaque amide 6 $\alpha$  et 6 $\beta$  remis dans les conditions précédentes reste inchangé. L'épimérisation pourrait donc déjà s'effectuer au stade du sel de nitrilium. La tautométrie imine-énamine de certains thioimidates a été démontrée.<sup>15</sup> 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.

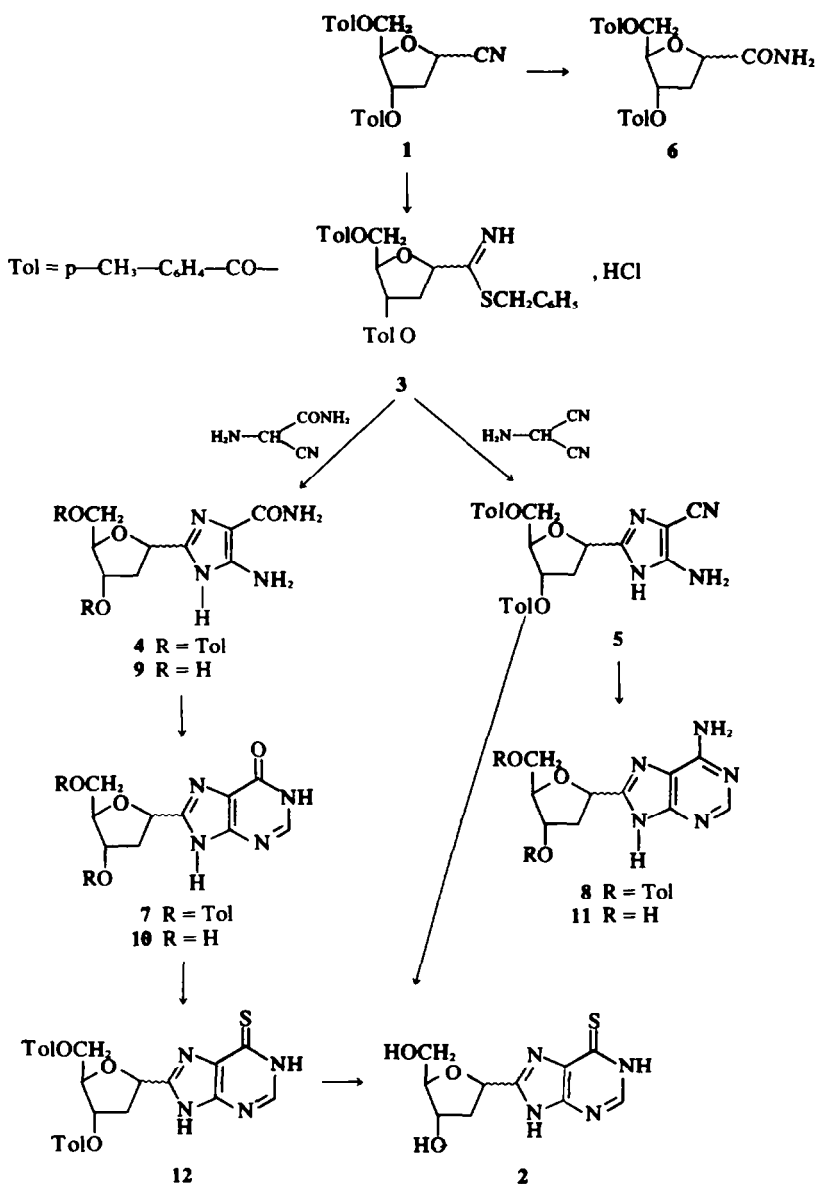
### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les nitriles 1 $\alpha$  et 1 $\beta$ <sup>8</sup> sont soumis séparément à l'action du benzylmercaptan en milieu éther chlorhydrique anhydre à 0°. Au bout de 7 jours les chlorhydrates de thioiminoéther 3, issus de chaque nitrile 1 $\alpha$  et 1 $\beta$  sont essorés. La réaction de chacun d'entre eux avec l'amino-cyanacétamide fournit un mélange d'aminocarboxamidoimidazoles 4 et 4 $\beta$  qui sont séparés sur colonne de silice; dans les deux cas, le rapport 4 $\beta$ /4 $\alpha$  est voisin de 2. Les condensations des deux thioimidates 3 sur l'aminomalononitrile ont également fourni un mélange d'aminocyanimidazoles 5 $\alpha$  et 5 $\beta$ . Lors de la suite de réactions nitrile 1  $\rightarrow$  thioimide 3  $\rightarrow$  aminoimidazoles 4 ou 5, il se produit donc une épimérisation au niveau du carbone anomère. Quelques exemples d'anomérisation de dérivés C-glycosylés<sup>9-12</sup> et de C-nucléosides<sup>13,14</sup> 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'épimérisation au niveau du carbone-1' dans la suite des réactions. Effectivement les imidazoles 4 $\alpha$  et 4 $\beta$  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 diéthoxyméthyle. De même, 5 $\alpha$  et 5 $\beta$ , ont été transformés quantitativement en adénines 8 $\alpha$  et 8 $\beta$  par chauffage dans la pyridine en présence d'acétate de formamidine. Le traitement des esters 4, 7 et 8 de configuration  $\alpha$  et  $\beta$  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 $\alpha$  et 10 $\beta$ , obtenus respectivement à partir de 7 $\alpha$  et 7 $\beta$ , sont soumis séparément à l'action du chlorure de p-toluyde 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 mercaptopurines 12 avec un rendement de 72%. La débenzoylation de 12α et β par le méthylate de potassium conduit respectivement aux nucléosides 2α et β. Ces mêmes composés peuvent être obtenus directement par chauffage des aminocyanimidazoles 5 dans l'orthoformiate d'éthyle, suivi d'un traitement au monosulfure de sodium.<sup>16</sup> Les esters p-toliques protecteurs sont hydrolysés en milieu basique; après chromatographie, on isole les mercaptopurines 2α 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

sucres 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 désoxyadénosine<sup>20</sup> ou de la désoxyinosine.<sup>21</sup>

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 purs, le pic d'intensité maximale apparaît à B+H.<sup>22</sup> L'intensité peu importante du signal à B+H (Tableau 4) est caractéristique des C-nucléosides.<sup>23</sup> Pour tous nos produits, le pic le plus important sort à B+28 (BH-CH=CH<sub>2</sub>). 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.<sup>1</sup>

(b) *Spectres de RMN.* Les déplacements chimiques de H-1' observés aux alentours de 5 ppm pour 2β, 10β et 11β

Tableau 1. Spectres ultraviolets des purines substituées en position 8

Composé	HCl 0.1 N		H <sub>2</sub> O		NaOH 0.1 N	
	$\lambda_{nm}$	$\epsilon$	$\lambda_{nm}$	$\epsilon$	$\lambda_{nm}$	$\epsilon$
Hydroxyméthyl-8 hypoxanthine <sup>17</sup>	249	12300	251	12100	261(pH = 11)	12800
10 $\alpha$	252	13500	254	13700	266	14500
10 $\beta$	252	13000	254	13700	266	13800
Hydroxyméthyl-8 adénine <sup>17</sup>	265	12500	262	12200	270(pH = 11)	11600
$\alpha$ -D-ribofuranosyl-8 adénine <sup>18</sup>			265	15500	272	15700
$\beta$ -D-ribofuranosyl-8 adénine <sup>12</sup>	266	13400	262	12500	270	11300
11 $\alpha$	267	14800	264	14900	272	14300
11 $\beta$	267	15500	264	14900	272	14300
Mercapto-6 méthyl-8 purine <sup>19</sup>	226	10300			234	13400
	328	17700			312	18000
2 $\alpha$	230	11450	233	11900	235	15500
	326	19950	328	23000	313	19800
2 $\beta$	230	10400	233	11500	235	17000
	326	19500	328	21700	313	19500

Tableau 2. Spectres de RMN des C-désoxyribonucléosides dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 100 MHz

Composé	$\delta$ ppm								$J_{1',2'}$ (Hz)	$J_{1',2''}$ (Hz)	$J_{1',2'} + J_{1',2''}$ (Hz)
	H-1'	H-2'	H-2''	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	H-2			
2 $\alpha$ *	5.19(dd)	2.56	2.24	4.22	3.97	3.50	3.45	8.18	7.6	5.8	13.4
2 $\beta$ *	5.20(dd)	2.28	2.18	4.25	3.84	3.55	3.47	8.17	8.6	6.6	15.2
10 $\alpha$	5.13(dd)	2.50	2.20	4.20	3.92		3.45	7.95	7.5	6	13.5
10 $\beta$	5.12(t)		2.15	4.24	3.82		3.45	7.95	7.7	7.7	15.4
11 $\alpha$	5.15(dd)	2.55	2.18	4.20	3.92		3.47	8.09	7.5	6	13.5
11 $\beta$	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 mercaptopurines 2 mesurées à 250 MHz dans le DMSO-d<sub>6</sub>

Composé	$J_{1',2'}$	$J_{1',2''}$	$J_{2',2''}$	$J_{2',3'}$	$J_{2',3''}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{4',5''}$	$J_{5',5''}$
2 $\alpha$	7.6	5.8	13	6.4	5	3.9	5	4.1	11.5
2 $\beta$	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;<sup>20,21,24</sup> 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.<sup>25</sup>

Etude de la configuration anomérique

Le R<sub>f</sub> de l'anomère  $\beta$  s'est toujours montré supérieur

ou égal à celui de l'anomère  $\alpha$  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 $\beta$  et l'adénine 11 $\beta$  présentent un effet Cotton positif (vers 250 et 260 nm); c'est le cas de différents C-nucléosides de configuration  $\beta$ .<sup>12,26,27</sup> L'introduction d'un atome de soufre dans la molécule modifie la courbe de dichroïsme circulaire<sup>28</sup> et la mercaptopurine 2 $\beta$  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'égèrement différente. On notera, en particulier, l'intensité du signal à M-30 légèrement supérieure pour

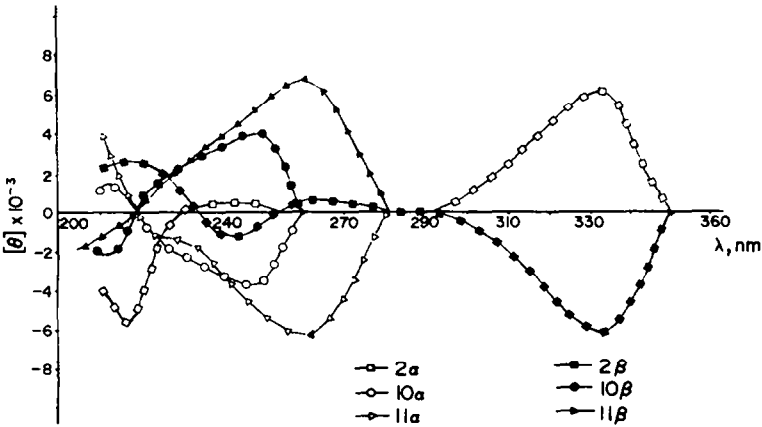


Fig. 1.

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

$m/e$	M B + 117	M-30 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	$M^+$									
268	238	219	208	195	181	179	166	152		
2α	20	3	11	6	14	100	8	7		
2β	18	4	2	6	13	100	8			
252	222	203	192	179	165	163	150	136		
10α	3	1	3	8.5	18	100	16	11		
10β	2.5	2	2	5	19	100	12	9		
251	221	202	191	178	164	162	149	135		
11α	10	0.3	7	10	4	100	4	8		
11β	9	1	1	1	16	100	7	9		

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

Composé	Solvant	$\delta$ ppm											
		H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	H <sub>o</sub>	H <sub>m</sub> *	H-2	CH <sub>3</sub>	$\Delta H_o$			
4 $\alpha$	CDCl <sub>3</sub>	5.27	5.52	4.60	4.48	7.67	7.85	7.10	7.15	2.25	2.34	0.18	
4 $\beta$		5.23	5.50	4.50	4.50	7.82	7.91	7.14	7.21	2.31	2.38	0.09	
5 $\alpha$	CDCl <sub>3</sub>	5.28	5.51	4.60	4.50	7.64	7.87	7.14	7.14	2.29	2.34	0.23	
5 $\beta$		5.27	5.52	4.55	4.55	7.86	7.91	7.19	7.21	2.34	2.38	0.05	
7 $\alpha$	DMSO-d <sub>6</sub>	5.56	5.56	4.74	4.55	7.57	7.95	7.13	7.24	8.02	2.34	2.39	0.38
7 $\beta$		5.39	5.63	4.55	4.55	7.87	7.95	7.29	7.37	8.02	2.38	2.41	0.08
8 $\alpha$	DMSO-d <sub>6</sub>	5.57	5.57	4.71	4.51	7.53	7.95	7.13	7.38	8.15	2.31	2.40	0.42
8 $\beta$		5.41	5.62	4.50	4.50	7.81	7.96	7.26	7.38	8.15	2.36	2.40	0.15
12 $\alpha$	DMSO-d <sub>6</sub>	5.52	5.52	4.74	4.48	7.53	7.89	7.13	7.33	8.10	2.32	2.39	0.36
12 $\beta$		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<sub>m</sub> désigne les protons aromatiques du groupement p-toluyil méta du groupement carbonyle.

l'anomère  $\beta$ ,<sup>22</sup> celle du signal à M-60 est en revanche plus forte pour le composé de configuration  $\alpha$ . (c) *les spectres de RMN*. Le proton anomère apparaît sous la forme du "pseudotriplet" pour les anomères  $\beta$  et du quartet classique<sup>29</sup> pour l'anomère  $\alpha$ . La mercaptopurine 2 $\beta$  fait exception à cette règle avec un quartet pour 2 $\beta$  mais dans tous les cas la largeur du signal de H-1' est plus faible pour l'anomère  $\alpha$  que pour l'anomère  $\beta$ . On observe un effet de champ de l'hétérocycle aromatique qui déblinde H-4' dans la configuration  $\alpha$  et plus faiblement H-3' dans la configuration  $\beta$ .<sup>30</sup> Ce critère reste valable pour les esters p-toluiques.<sup>31</sup> (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-toluyles protecteurs; l'écart entre les doublets les plus déblindés  $\Delta H_o$ , correspondant aux protons aromatiques H<sub>o</sub> situés en position ortho du carbonyle est bien supérieur pour l'anomère  $\alpha$ . Ce phénomène pourrait s'expliquer par la proximité de l'hétérocycle aromatique et du groupement p-toluyle en position 3' dans le cas de l'anomère  $\alpha$ .

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 $\alpha$ .<sup>32</sup> La stéréochimie de la molécule de 10 $\alpha$  est représentée sur la Fig. 2.

Les cristaux appartiennent au système mono-clinique, groupe spatial P2<sub>1</sub>: a = 4.84 Å, b = 9.30 Å, c = 12.20 Å,  $\beta$  = 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  $\alpha$ ).

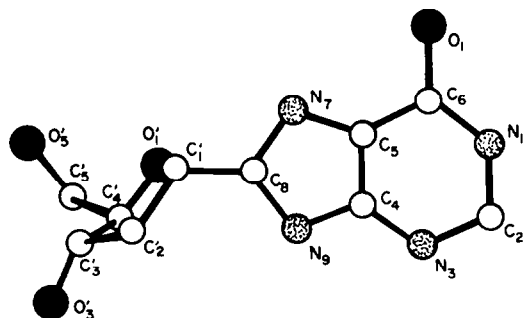


Fig. 2.

### Conclusion

A partir du dérivé cyanoglycosyle 1, nous avons réussi à synthétiser différents C-désoxy-2' ribonucléosides purifiés. 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  $\alpha$  et  $\beta$ .

### 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 Biochimie 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-toluyil-3,5 $\alpha,\beta$ -D-érythropentofuranosyl) thioformimide 3

Dans une solution de 14 g ( $37 \times 10^{-3}$  mole) des cyano-1 désoxy-2-di-O-p-toluyil-3,5 D-érythro-pentofuranoses 1 $\alpha$  et  $\beta$ , (1 $\beta$ /1 $\alpha$  = 2) et de 5.5 cm<sup>3</sup> de benzylmercaptopurine dissous dans 400 cm<sup>3</sup> 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°. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>NS, HCl. Calc. C, 64.50; H, 5.57; N, 2.59; Tr. C, 64.08; H, 5.55; N, 2.82%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +5° (c = 1, pyridine). Les chlorhydrates de thioiminoéthères ne peuvent être, par suite de leur hygroscopicité et instabilité thermique, ni recristallisés, ni chromatographiés; 3 $\alpha$  et 3 $\beta$  n'ont donc pu être isolés. La même réaction a été effectuée à partir de chaque anomère 1 $\alpha$  et 1 $\beta$  pur. On dissout 350 mg de 1 $\alpha$  dans la quantité minimale d'éther anhydre 120 cm<sup>3</sup> et on obtient comme précédemment 60 mg de 3 (12%), F = 133–136°. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>NS, HCl

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 = 0-5, 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 1 $\beta$  dissous dans 120 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on obtient 50 mg de 3 (10%). F = 129–135°. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, 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 1 $\alpha$  et 1 $\beta$  n'est pas abaissé. F = 130–135°. Ces expériences ne permettent donc pas d'affirmer la pureté anomérique des composés 3 issus de 1 $\alpha$  et de 1 $\beta$ .

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

A une solution de 16-2 g (3  $\times$  10<sup>-2</sup> mole) de thioformimidate 3, obtenu à partir d'un mélange de 1 $\alpha$  et 1 $\beta$  (1 $\beta$ /1 $\alpha$  = 2) dissous dans 250 cm<sup>3</sup> de chloroforme anhydre, on ajoute 5-9 g (6  $\times$  10<sup>-2</sup> mole) d' $\alpha$ -amino-cyanacétamide en suspension dans 25 cm<sup>3</sup> 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 benzylmercaptan, on obtient 3-5 g d'imidazole 4 $\beta$  (24%) pur. F = 100–105°. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 478.  $[\alpha]_D = +5^\circ$  (c = 0-56, CHCl<sub>3</sub>). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 9:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-4. En continuant la chromatographie on obtient 2-4 g (17%) d'un mélange équimoléculaire 4 $\beta$  et de 4 $\alpha$  qui est rechromatographié, puis 1-3 g (9%) de 4 $\alpha$  pur. F = 105–115°. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 478.  $[\alpha]_D = +77^\circ$  (c = 0-63, CHCl<sub>3</sub>). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 9:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-35.

Dans cette expérience, le rapport 4 $\beta$ /4 $\alpha$  est égal à 1-9. A partir de 162 mg de 3 issu de 1 $\alpha$ , on obtient après chromatographies 36 mg de 4 $\beta$  (25%) et 21 mg de 4 $\alpha$  (15%). A partir de 1620 mg de 3 issu de 1 $\beta$ , on obtient 490 mg de 4 $\beta$  (35%) et 215 mg de 4 $\alpha$  (15%). La différence entre les rapports 4 $\beta$ /4 $\alpha$ , 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-toluy-3',5' D-érythro-pentofuranosyl)-2 cyano-4 amino-5 imidazoles 5

A un mélange de 14-6 g de 3 (2-7  $\times$  10<sup>-2</sup> mole) issu d'un mélange de nitriles 1 (1 $\beta$ /1 $\alpha$  = 2) et de 8-1 g (3-2  $\times$  10<sup>-2</sup> mole) de p-toluènesulfonate de l'aminomalonnitrile, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> 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 $\beta$  (21%). F = 85–90°. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 460. IR: 2210 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D = -7^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). CCM (acétate d'éthyle-benzène, 2:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-55. On obtient également 1-12 g de 5 $\alpha$  pur (9%) F = 95–100°. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 460. IR: 2210 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D = +94^\circ$  (c = 0-68, CHCl<sub>3</sub>). CCM (acétate d'éthyle-benzène, 2:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-4. Le rapport 5 $\beta$ /5 $\alpha$  est voisin de 2: il en est de même pour les réactions effectuées à partir de 3 issus respectivement de 1 $\alpha$  et de 1 $\beta$ .

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

Dans 42 cm<sup>3</sup> d'une solution étherée de 1 $\beta$  420 mg (1-1  $\times$  10<sup>-3</sup> 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 dessiccateur, puis chromatographié sur colonne de silice (benzène-acétate d'éthyle, 1:1, v/v). En tête, on recueille 200 mg de 6 $\beta$ . F = 199–200° (éthanol). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 397. RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2-42 (s, 6, 2 CH<sub>3</sub>); 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, NH<sub>2</sub>); 7-38 et 7-41 (d, 4, H aromatiques); 7-97 (d, 4, H aromatiques). CCM (acétate d'éthyle): R<sub>f</sub> = 0-5.  $[\alpha]_D = +36^\circ$  (c = 0-53, DMF). En continuant la chromatographie, on isole 100 mg d'un mélange équimoléculaire de 6 $\beta$  et de 6 $\alpha$  qu'on rechromatographie dans les mêmes conditions, puis 30 mg de 6 $\alpha$  pur, F = 139° (éthanol). (75% de 6; 6 $\beta$ /6 $\alpha$  = 3). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, (C, H, N), M.<sup>+</sup> = 397. RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2-42 (s, 6, CH<sub>3</sub>); 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<sub>1,2</sub> = 9-3 Hz; J<sub>1,2</sub> = 2-5 Hz; 4-66 (t, 1, H-4); 7-36 et 7-40 (d, 4, H aromatiques); 7-56 (2, NH<sub>2</sub>); 7-88 et 7-95 (d, 4, H aromatiques).  $[\alpha]_D = +37^\circ$  (c = 0-21, DMF). CCM (acétate d'éthyle): R<sub>f</sub> = 0-45. La même réaction effectuée sur 420 mg de 1 $\alpha$  a fourni après chromatographies 100 mg de 6 $\beta$  et 220 mg de 6 $\alpha$  (73%, 6 $\beta$ /6 $\alpha$  = 0-5).

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

On chauffe 2-9 g de 4 $\beta$  (6  $\times$  10<sup>-3</sup> mole) dans 14 cm<sup>3</sup> 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 $\beta$  (54%). F = 186° (isopropanol). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 488.  $[\alpha]_D = -34^\circ$  (c = 1-2, DMF). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 4:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-35. A partir de 1-5 g de 4 $\alpha$  (3-1  $\times$  10<sup>-3</sup> mole), on obtient de même 0-8 g de 7 $\alpha$  (52%), F = 220–222°. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 488.  $[\alpha]_D = +74^\circ$  (c = 1, DMF). CCM (acétate d'éthyle-éthanol, 14:1, v/v); R<sub>f</sub> = 0-3.

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

1-15 g (2-5  $\times$  10<sup>-3</sup> mole) de 5 $\beta$  sont chauffés à reflux avec 1-15 g d'acétate de formamidine dans 20 cm<sup>3</sup> 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'élution à l'acétone fournit 1 g de 8 $\beta$  (82%), F = 222°. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>, (C, H, N).  $[\alpha]_D = -17^\circ$  (c = 0-8, DMF). CCM (acétone): R<sub>f</sub> = 0-4. A partir de 0-46 g (10<sup>-3</sup> mole) de 5 $\alpha$ , on obtient de même 0-42 g de 8 $\alpha$  (86%), F = 160°. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>, (C, H, N). M.<sup>+</sup> = 487.  $[\alpha]_D = +17^\circ$  (c = 0-8, DMF). CCM (acétone): R<sub>f</sub> = 0-3.

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

On laisse 15 cm<sup>3</sup> d'une solution de méthanol ammoniacal saturé à 0° contenant 260 mg de 4 $\beta$  (5-4  $\times$  10<sup>-4</sup> mole) pendant 3 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le résidu triture avec de l'heptane, puis adsorbé sur Florisil. L'élution à l'acétone contenant 8% de méthanol fournit 80 mg de 9 $\beta$  (54%) qui sont décolorés sur charbon animal. L'évaporation du solvant fournit un solide amorphe. Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 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 = 0-9, MeOH). UV:  $\lambda$  = 270 nm,  $\epsilon$  = 14000. CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v); R<sub>f</sub> = 0-35. Le produit rougit à l'air et donne un picrate, F = 146°. A partir de 175 mg de 4 $\alpha$ , on obtient comme précédemment 27 mg de 9 $\alpha$  (27%). Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH, Trouvé C, 44-13; H, 6-42; N, 20-52%.  $[\alpha]_D = +21^\circ$  (c = 0-6, MeOH). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v); R<sub>f</sub> = 0-30.

(Désoxy-2'  $\beta$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 hypoxanthine 10 $\beta$

On laisse 185 mg de 7 $\beta$  (0-38  $\times$  10<sup>-3</sup> mole) dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal pendant 15 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé et le résidu triture 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°. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N),  $[\alpha]_D = +35^\circ$  (c = 1, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v); R<sub>f</sub> = 0-38.

(Désoxy-2'  $\alpha$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 hypoxanthine 10 $\alpha$

A partir de 453 mg (9-3  $\times$  10<sup>-4</sup> mole) de 7 $\alpha$  traité comme précédemment, on obtient 180 mg (77%) de 10 $\alpha$ . F = 276–278° (méthanol aqueux). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>, (C, H, N),  $[\alpha]_D = -21^\circ$  (c = 0-1, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v); R<sub>f</sub> = 0-30.

**(Désoxy-2'  $\beta$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 adénine 11 $\beta$** 

1 g de 8 $\beta$  ( $2.05 \times 10^{-3}$  mole) dissous dans 120 cm<sup>3</sup> de méthanol ammoniacal saturé est laissé 15 jours à température ambiante. Le méthanol est évaporé et le résidu trituré en présence de chloroforme et d'acétate d'éthyle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol aqueux 0.36 g de 11 $\beta$  (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. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (C, H, N).  $[\alpha]_D = +70^\circ$  (c = 0.3, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R<sub>f</sub> = 0.35.

**(Désoxy-2'  $\alpha$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 adénine 11 $\alpha$** 

A partir de 103 mg ( $0.21 \times 10^{-3}$  mole) de 8 $\alpha$  traités comme précédemment, on obtient 35 mg (66%) de 11 $\alpha$ , F = 232-235°. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (C, H, N).  $[\alpha]_D = +30^\circ$  (c = 0.09, DMF). CCM (acétate d'éthyle-isopropanol-eau, 11:4:2, v/v/v): R<sub>f</sub> = 0.30.

**Mercapto-6 (désoxy-2' di-O-p-toluy-3',5' D-érythro-pentofuranosyl)-8 purines 12**

On chauffe à reflux 762 mg de 7 $\beta$  ( $1.56 \times 10^{-3}$  mole) et 1393 mg ( $1.56 \times 10^{-3}$  mole) de pentasulfure de phosphore dans 31.3 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 $\beta$  pur, (72%), F = 147-149°. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S (C, H, N).  $[\alpha]_D = -53^\circ$  (c = 0.8, DMF). CCM (acétate d'éthyle): R<sub>f</sub> = 0.55. A partir de 545 mg de 7 $\alpha$ , on obtient de même 405 mg (72%) de 12 $\alpha$ , F = 141°. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S (C, H, N).  $[\alpha]_D = +99^\circ$  (c = 0.04, DMF). CCM (acétate d'éthyle): R<sub>f</sub> = 0.45.

**Mercapto-6 (désoxy-2'  $\beta$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 purine 2 $\beta$** 

(a) A 186 mg de 12 $\beta$  ( $3.4 \times 10^{-4}$  mole) dissous dans 22 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 1.7 cm<sup>3</sup> 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 $\beta$  (Rdt = 46%), F = 256°. Analyse: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S, 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<sub>f</sub> = 0.65.  $[\alpha]_D = -61^\circ$  (c = 0.21, DMF). (b) 42 mg de 5 $\beta$  ( $9.1 \times 10^{-5}$  mole) sont chauffés 3 h dans 5 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle. On évapore la solution, et le résidu est dissous dans 2 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute alors 170 mg de monosulfure de sodium anhydre et porte à 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 $\beta$  (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'  $\alpha$ -D-érythro-pentofuranosyl)-8 purine 2 $\alpha$** 

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

obtient dans les mêmes conditions que pour 2 $\beta$ , 110 mg de 2 $\alpha$  (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**

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