

## Recherche sur les Nucleosides de Synthèse: II Obtention d'Anomeres $\alpha$ en Serie Purinique

B. Rayner, C. Tapiero et J.-L. Imbach\*

Laboratoire de Chimie Bio-Organique  
Université des Sciences et Techniques du Languedoc Place Eugène Bataillon  
34060 Montpellier, Cedex, France

Reçu le 28 Avril, 1973

### Monsieur:

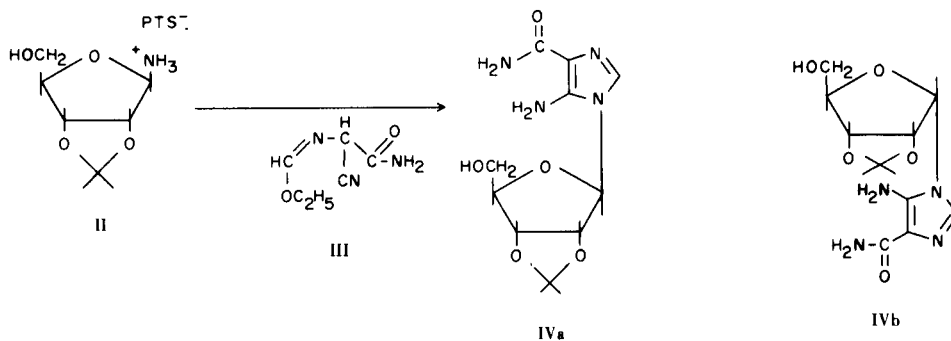
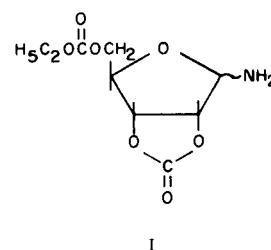
Lors de la synthèse de ribonucléosides l'attention a été essentiellement portée sur les anomères de configuration naturelle  $\beta$ ; et ce d'autant plus que les voies de synthèses chimiques classiques *via* l'aglycone et l'halogénosucrose conduisent préférentiellement aux dérivés  $\beta$ ; de ce fait peu d'anomères  $\alpha$  ont été décrits. Cependant, des travaux récents dans le domaine de l'activité cytotoxique des nucléosides ont montré que les anomères  $\alpha$  présentent dans certains cas une toxicité beaucoup moins grande que leurs isomères  $\beta$  (1 à 3).

Un des moyens d'obtention des dérivés  $\alpha$ -ribopuriques consiste à partir d' $\alpha$ -AICAR et de cycliser ce composé par des méthodes classiques (4,5). Or récemment, l'anomère  $\alpha$  de l'AICAR a été décrit dans la littérature par action du riboside bloqué I sur l'iminoéther III (6).

Nous avons effectué la réaction du riboside II (7) sur le même iminoéther III et obtenu un mélange des anomères IVa [Ce composé a été obtenu précédemment par action de l'ammoniaque sur l'ester correspondant; cependant ses constantes physiques ne sont pas mentionnées (8,11). Un brevet rapporte aussi sa préparation par blocage du  $\beta$ -AICAR (12).] et IVb qui ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice.

Nous avons ensuite à partir du composé IVb (Ip  $\alpha$ -AICAR) synthétisé l' $\alpha$ -inosine (Vb) et l' $\alpha$ -aza-2 inosine (Va); l'anomère  $\beta$  de ce dernier composé, venant d'être obtenu récemment par R. K. Robins, présente une activité cytotoxique et antivirale intéressante (4).

La cyclisation de IVb en Va a été aisément effectuée dans les conditions décrites précédemment (4); notons au passage que de telles conditions de réactions ne sont pas défavorables au maintien du groupe *O*-isopropylidène. [Ce groupement *O*-isopropylidène paraît donc assez stable, ce qui est en accord avec les constatations de Shaw (8) sur des produits très proches].



L'action du formiate d'éthyle en milieu basique (5) a de même conduit au composé cyclisé correspondant Vb.

Le Tableau I rassemble les données de rmn à 100 MHz des composés anomères obtenus sous forme des dérivés *O*-isopropylidene-2',3' (I<sub>p</sub>).

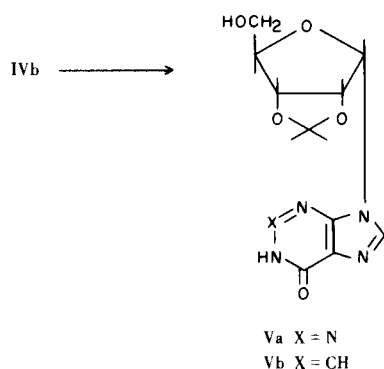


TABLEAU I (a)

	Proton anomère H'		Groupements méthyle	Protons hétérocycliques
	δ	JHz		
I <sub>p</sub> - α-AICAR	5,89	(b)	1,27 1,36	7,12
I <sub>p</sub> - β-AICAR	5,76	3,0	1,33 1,55	7,37
I <sub>p</sub> - α inosine	6,45	3,5	1,27 1,37	8,03 8,06
I <sub>p</sub> - β inosine	6,11	2,5	1,35 1,56	8,09 8,31
I <sub>p</sub> - α aza-2 inosine	6,65	3,5	1,24	8,41
I <sub>p</sub> - β aza-2 inosine	6,33	2,5	1,36 1,57	8,65

(a) Appareil Varian HA 100; solvant: DMSd<sub>6</sub> (15 mg/0,3 cc).  
(b) La constante de couplage ne peut pas être déterminée par suite de la proximité du groupement NH<sub>2</sub>.

On peut remarquer que le proton imidazolique des anomères α se trouve à des champs plus bas que celui des anomères β - la différence de glissement chimique étant d'environ 0,25 ppm. D'où une attribution possible pour ces protons dans le cas des anomères de l'inosine;

l'hydrogène en position 8 donnant vraisemblablement les signaux à δ = 8,09 et δ = 8,03.

La différence de glissement chimique entre les méthyles du groupement isopropylidène est d'environ Δδ = 0,21 pour les anomères β; valeur en accord avec les données de la littérature (9,10); par contre, cette différence est nettement moins élevée pour les anomères α; 0,09 pour IVb; 0,10 pour Vb - s'annulant même pour Va. Un tel comportement, qui a été interprété en terme d'effet stérique (10), pourrait offrir en série ribosidique un moyen pour déterminer la configuration anomérique. [Une étude systématique est d'ailleurs en cours dans notre laboratoire].

Les constantes physiques des composés Va et Vb sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II

D'autres nucléosides α sont en cours de synthèse dans notre groupe; l'activité sur culture de tissus cellulaires [Effectué par le Dr. B. Serrou dans le cadre du Groupement d'études et de recherches biologiques sur le cancer de Montpellier.] de ces divers composés sera rapportée ultérieurement.

## REFERENCES

- (1) G. H. Milne et L. B. Townsend, *Biochim. Biophys. Acta*, **269**, 344 (1972).
- (2) L. F. Christensen, A. D. Broom, M. J. Robins, et A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **15**, 735 (1972).
- (3) A. Perry et G. A. Lepage, *Cancer Res.*, **29**, 617 (1969).
- (4) M. Kawana, G. A. Ivanovics, R. J. Rousseau, et R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **15**, 841 (1972).
- (5) A. Yamazaki, I. Kumashiro, et R. Takenishi, *J. Org. Chem.*, **32**, 3258 (1967).
- (6) C. G. Beddows et D. V. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1773 (1972).
- (7) N. J. Cusack et G. Shaw, *Chem. Commun.*, 1114 (1970).
- (8) D. H. Robinson et G. Shaw, *Experientia*, **28**, 763 (1972).
- (9) L. B. Townsend, dans "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry," Vol. 2, W. Zorbach et R. S. Tipson, Eds., Wiley 1973, p. 328, 362, 371.
- (10) E. J. Reist, D. F. Calkins et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **32**, 169 (1967).
- (11) G. Shaw, D. V. Wilson et C. P. Green, *J. Chem. Soc.*, 2650 (1964).
- (12) Ajinomoto Co., Netherlands Patent, 6,409,142 (1965); *Chem. Abstr.*, **63**, 5731 (1965).

TABLEAU II

Composé	F°C	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	Formules (b)	UV nm	
				pH 1	pH 11
V <sub>a</sub>	175 (a)	-13,2 (OH <sub>2</sub> )	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	286 (4600)	292 (5800)
V <sub>b</sub>	183 (a)	-21,0 (OH <sub>2</sub> )	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	249 (12500)	253 (12800)

(a) Fusion avec décomposition. (b) Micro-analyse: C, H, N conformes.