

G. Cosselin, H. F. Loukil, A. Mathieu, A. Mesli*

Institut de Chimie, Université d'Oran, Es-Senia, Algérie

J.-L. Imbach*

Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Laboratoire de Chimie Bio-Organique,

Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 13 Juillet 1977

Nous avons effectué en série mercapto-2 benzoazole une étude comparative de la réaction de ribosylation de ces bases en utilisant trois techniques parmi les plus employées: la fusion acido-catalysée, la condensation des dérivés silylés des aglycones avec un acétoxy-1 et avec un halogéno-1 sucre.

Les N - β -nucléosides correspondants ont, dans tous les cas, été isolés et identifiés sans ambiguïté. On peut noter toutefois la réactivité particulière observée en série benzimidazole puisque nous avons pu mettre en évidence dans certaines de ces condensations la formation du N,N' -diriboside et d'un anhydro-2,2' nucléoside.

J. Heterocyclic Chem., 15, 657 (1978)

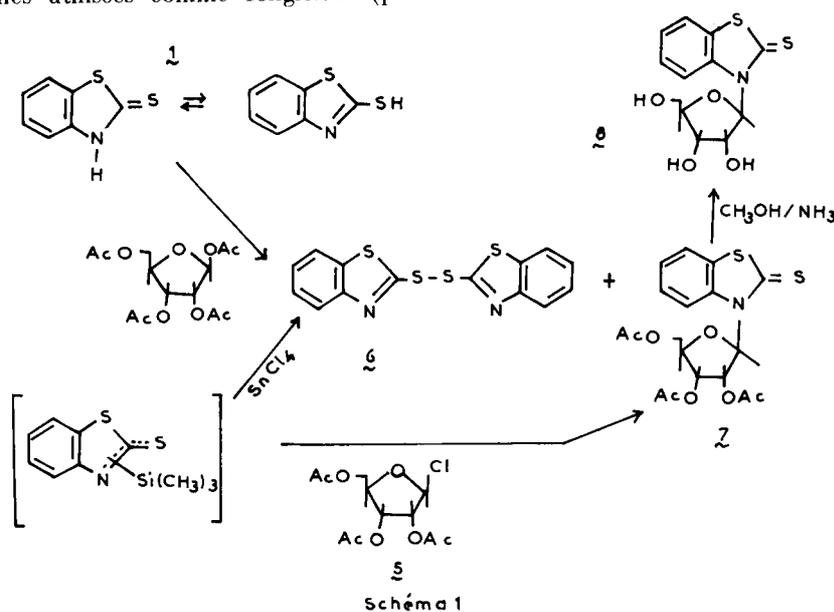
La finalité des recherches -dont nous présentons ici les approches préliminaires- est d'étudier l'influence de la glycosylation sur certains substrats en vue de leur éventuelle utilisation comme fongicides systémiques, en particulier contre le fusarium oxysporum responsable de la maladie blanche du palmier dattier.

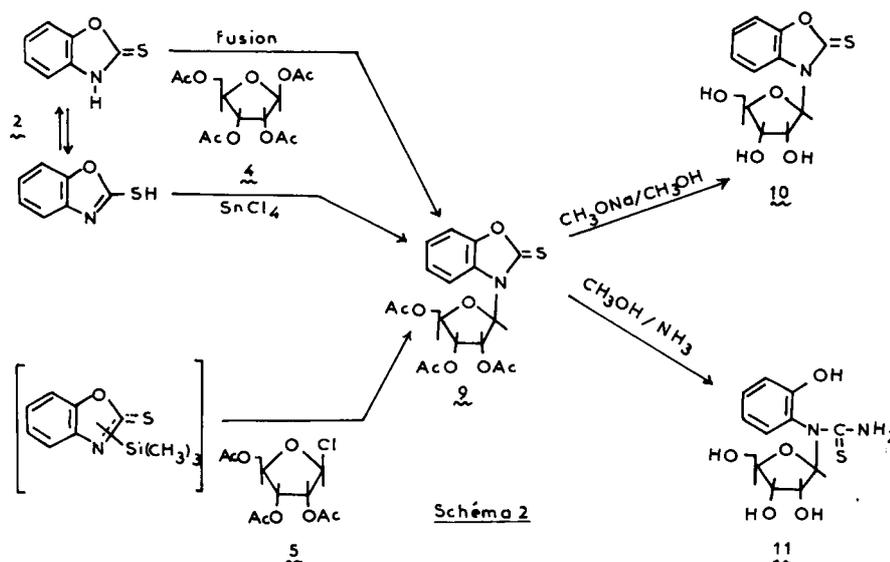
En effet, la pharmacomodulation de drogues diverses par des restes glycosylés est une hypothèse particulièrement séduisante puisque l'on peut s'attendre ainsi à faciliter la traversée des membranes et barrières (2); de plus, il est bien connu que les substances d'origine naturelle sont très souvent sous forme glycosylée (3) et qu'un certain nombre de molécules actives présentent une telle structure (2).

Parmi les très nombreuses molécules dont il était possible d'envisager la glycosylation, nous avons tout d'abord étudié la ribosylation de diverses thio-2 benzoazoles, car la structure $-N-C=S$ se retrouve dans de nombreuses molécules utilisées comme fongicides (par

exemple mercapto-2 benzothiazole) (4). De plus la série du benzimidazole est bien connue pour conduire à des composés fongitoxiques (benomyl, thiabendazole, fuberidazole. . .) (5).

C'est pourquoi nous avons, dans ce travail, étudié systématiquement la ribosylation des mercapto-2 benzo-thiazole (1), mercapto-2 benzoxazole (2) et mercapto-2 benzimidazole (3). Pour chacune de ces bases et compte tenu de nos résultats précédents (6), nous avons considéré l'influence de la technique utilisée sur le rendement et la répartition des produits car, outre la formation d'anomères, il était possible d'obtenir, a priori, une S ou une N substitution. Les trois techniques de ribosylation utilisées furent: - la réaction du dérivé silylé des benzoazoles avec le tétra-*O*-acétyl-1,2,3,5- β -D-ribofuranose (4) en quantité stoechiométrique dans le dichloroéthane anhydre comme solvant et en présence d'un équivalent de chlorure d'étain comme catalyseur. Cette approche a été extensivement étudiée par Vorbrüggen et Coll.(7). - la réaction du dérivé





silylé de ces benzozoles avec le chloro-1 tri-*O*-acétyl-2,3,5- β -D-ribofuranose (5) en quantité stoechiométrique, dans l'acétonitrile anhydre comme solvant. - la réaction de fusion des bases 1 à 3 avec 4 en présence de 7% d'iode comme catalyseur. Cette quantité de catalyseur nous ayant été dictée par nos résultats précédents sur la réaction de fusion (8).

Dans le cas du mercapto-2 benzothiazole (1), la réaction du dérivé silylé correspondant avec une quantité stoechiométrique de 4 et en présence d'un équivalent de tétrachlorure d'étain (Schéma I), nous a permis d'isoler après chromatographie deux produits 6 et 7 avec des rendements respectifs de 5 et 46%. Le premier de ces composés (par ordre d'éluion) ne présente pas de reste ribose en rmn et correspond par contre à la formule brute $C_{14}H_8N_2S_4$ (microanalyse et masse); d'autre part, l'ensemble des données physico-chimiques est en accord avec une structure de type dimère telle 6; ce composé est identique au 2,2'-dithiobis (benzothiazole) déjà décrit dans la littérature (9).

Le second produit 7 présente bien en rmn une structure nucléosidique; on constate en effet la présence d'un proton anomère à 7,22 ppm ($J_{1',2'} = 6,0$ Hz) et de tous les autres signaux attribuables au cycle ribofuranose et à l'hétérocycle. D'autre part, ce composé présente en uv des maxima d'absorption directement comparables à ceux du benzyl-1 mercapto-2 benzothiazole (10) et nettement différents de ceux de l'isomère *S*-substitué correspondant (Tableau I). Il s'agit du mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-3 benzothiazole. Le déblocage des fonctions alcools de 7 par action d'une solution d'ammoniac dans le méthanol conduit au nucléoside libre correspondant 8. La configuration anomérique de ce composé a été déterminée comme étant β sur la base du critère $\Delta\delta$ (11); on constate en effet pour son dérivé

isopropylidène une différence de déplacement chimique entre les deux groupements méthyles de 0,25 ppm (Tableau II).

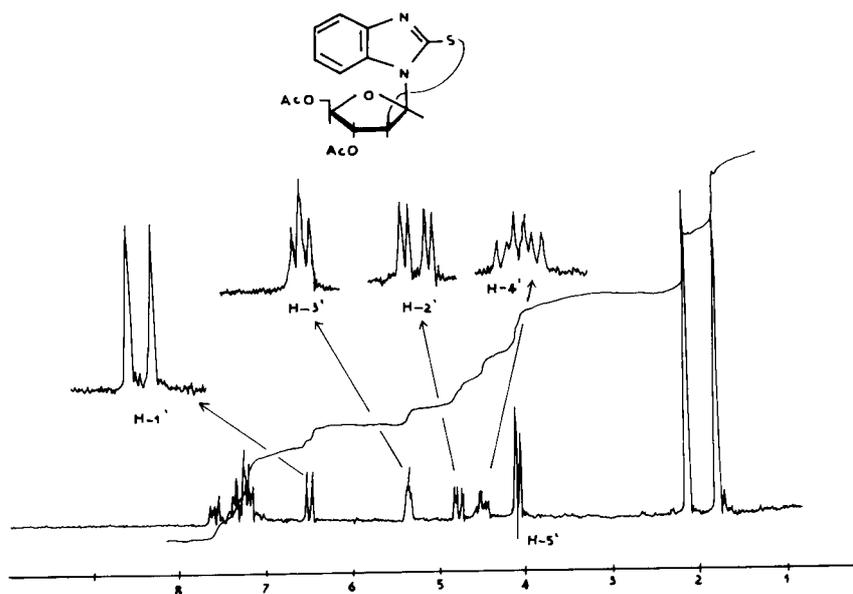
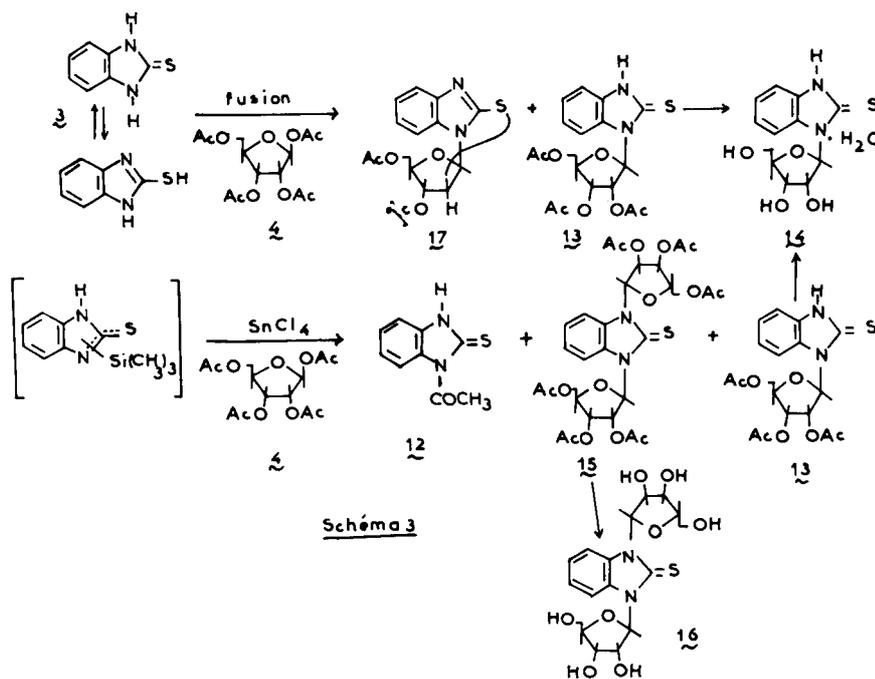
La réaction de fusion effectuée sur la même base 1 nous a permis de mettre en évidence la formation de ces deux mêmes dérivés avec toutefois des rendements globaux plus importants, soit respectivement 7,5% pour 6 et 75% pour 7.

Par contre, la réaction du dérivé silylé de 1 avec une quantité stoechiométrique de chloro-1 tri-*O*-acétyl-2,3,5- β -D-ribofuranose (5), à température ambiante, ou à reflux, conduit uniquement à l'obtention de *N*-nucléoside 7 avec toutefois un rendement plus faible.

Pour ce qui concerne le mercapto-2 benzoxazole (2), la réaction de son dérivé silylé avec 4, nous a permis d'isoler après chromatographie, un mélange de deux composés qui présentent le même Rf dans les différents systèmes d'éluion et qui n'ont pas pu être séparés à ce stade par chromatographie.

Cependant, le composé 9 a pu être isolé par cristallisation fractionnée dans le toluène (Rdt = 30%). Ses données physicochimiques sont en accord avec celles d'un nucléoside puisqu'on observe en rmn outre les protons correspondants à l'aglycone, un signal à 6,67 ppm ($J_{1',2'} = 6,75$ Hz) attribuable à un proton anomère.

De plus, le spectre uv de ce composé ne correspond pas à celui d'un benzoxazole thiosubstitué en position 2 (Tableau I). Il s'agit donc du mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-3 benzoxazole (9). Le déblocage des fonctions alcools de 9 par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol conduit au dérivé libre correspondant 10 dont l'anomérie β a été déterminée à l'aide du critère $\Delta\delta$ (11). (Tableau II). Par contre l'action d'une solution de méthanol saturée d'ammoniac n'aboutit pas au composé désiré, mais à un nouveau glycoside 11



- Figure 1 -

que nous avons identifié comme étant le *N*-(hydroxy-2 phényl) *N*-(β-D-ribofuranosyl) thiocarbamide à l'aide de ses propriétés physicochimiques. Une telle ouverture n'est pas surprenante puisqu'elle a déjà été étudiée avec des amines secondaires sur le méthyl-3 mercapto-2 benzoxazole (12).

La réaction de fusion effectuée sur le même hétérocycle 2 nous a permis de mettre en évidence la formation de deux mêmes dérivés avec toutefois des rendements plus

élevés, pour 9.

Enfin, la réaction du dérivé silylé de 2 avec une quantité stoechiométrique de chloro sucre 5 conduit aux mêmes composés avec cependant un rendement global beaucoup plus faible.

Dans la série du mercapto-2 benzimidazole 3, l'étude par chromatographie sur couche mince du mélange brut de la réaction de son dérivé silylé avec 4 et en présence d'un équivalent de tétrachlorure d'étain met en évidence

Tableau I

Données uv

Composé	λ max nm	ϵ l.mole ⁻¹ cm ⁻¹	Solvant	Référence
6	271	20600	éthanol 95%	ce travail
6	271	20900	éthanol 95%	(9)
7	326	22600	éthanol 95%	ce travail
	238	10600		
	228	14000		
8	326	22900	éthanol 95%	ce travail
	239	11000		
	227	13400		
Benzyl-3 mercapto 2 benzothiazole	326	25700	éthanol 95%	(10)
	241	2900		
Benzylmercapto- 2 benzothiazole	300	10500	éthanol 95%	(10)
	289	12600		
	281	13500		
9	296	25000	éthanol 95%	ce travail
	260	7600		
	255	8100		
10	298	25700	éthanol 95%	ce travail
	262	7000		
	256	7600		
Méthylmercapto-2 benzoxazole	286	11500	éthanol 95%	(15)
	278	12300		
	249	11800		
11	276 ep	6600	éthanol 95%	ce travail
	250	13600		
12	306	27900	méthanol	ce travail
	298 ep	21100		et (19)
	246	19700		
13	306	25400	méthanol	ce travail
	294 ep	19000		
	249	7700		
14	306	24800	méthanol	ce travail
	296 ep	19000		
	249	9600		
Mercapto-2 (β -D- ribofuranosyl)-1 benzimidazole.	305	26800	méthanol	(14)
	248	9870		
15	313	29300	méthanol	ce travail
	302 ep	23800		
	253	10800		
16	311	20000	méthanol	ce travail
	302 ep	18200		
	252	16000		
Méthylmercapto- 2(β -D-ribofuranosyl)-1 benzimidazole	290	11550	méthanol	(14)
	282	11250		
	252 ep	8800		
17	290	10900	méthanol	ce travail
	282	10200		
	249	10400		

ep: épaulement.

la formation de trois produits qui ont pu être isolés par chromatographie sur colonne.

Le premier de ces composés par ordre d'éluion **12** a été obtenu avec un rendement de 4%. Il n'est pas de nature nucléosidique mais présente par contre un signal s'intégrant comme trois protons à $\delta = 3,0$ ppm et pouvant être attribué à un groupement acétylé. Son spectre de masse ($M^+ = 192$) ainsi que l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques conduisent à lui attribuer la structure acétyl-1 mercapto-2 benzimidazole (**12**). La formation d'un tel dérivé n'est pas a priori surprenante, puisque nous avons déjà montré que la glycosylation d'hétérocycles avec **4** pouvait conduire à une *N*-acétylation (**13**).

Le second produit **13** isolé avec un rendement de 34%, est sans nul doute de nature nucléosidique comme le montre son spectre de rmn ainsi que la microanalyse; il s'agit du mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-1 benzimidazole.

Le déblocage de ses fonctions alcools par l'ammoniac dans le méthanol conduit au nucléoside libre **14** dont la configuration a été déterminée comme étant β sur la base du critère $\Delta\delta$ (**11**) (Tableau II); ce composé est identique à celui synthétisé par Townsend et Coll. par thiation du riboside chloro-2 correspondant (**14**).

Le dernier composé **15**, obtenu avec un rendement de 12% possède bien une structure nucléosidique comme le montre son spectre de rmn. Cependant, la symétrie observée ainsi que le rapport relatif des intégrations des signaux correspondants respectivement aux protons hétérocycliques et à ceux du groupement ribose nous conduisent à proposer une structure *NN'*-diriboside. De plus, le spectre uv de ce composé ne correspond pas à celui d'un mercapto-2 benzimidazole substitué à la fois sur l'atome de soufre exocyclique en position 2 et sur l'atome d'azote cyclique N1. (Tableau I).

Le déblocage de **15** conduit au diriboside correspondant **16** caractérisé par l'ensemble de ses propriétés physicochimiques.

La réaction de fusion de cette même base **3** avec **4** ne conduit pas aux composés **12** et **15**; on obtient par cette approche deux produits qui ont été séparés par chromatographie sur colonne; le premier obtenu avec un rendement de 44% n'est autre que le *N*-monoriboside **13**, déjà isolé

dans la réaction précédente. Le spectre uv du second produit **17** (Rdt = 3%) n'est en accord avec celui, ni d'un *N*, ni d'un *S* riboside; par contre, il correspond à celui d'un dérivé du mercapto-2 benzimidazole substitué à la fois sur l'atome d'azote cyclique et sur l'atome de soufre exocyclique (Tableau I).

La présence en spectrométrie de masse, d'un ion moléculaire à 348 et sa microanalyse nous ont permis d'attribuer à ce composé une structure d'anhydro-nucléoside; cette structure a été confirmée par l'étude de son spectre de rmn (Figure I). Ce dernier présente bien des signaux correspondant aux 4 protons de la partie base (7,10-7,70 ppm), un proton anomère à 6,49 ppm ($J_{1',2'} = 6,85$ Hz), ainsi que deux groupements acétylés à 2,13 et 1,78 ppm. Afin de déterminer la position de la liaison sucre-soufre, nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à attribuer par double irradiation chacun des signaux de la partie sucre. Ainsi l'irradiation du signal à 4,77 ppm transforme le doublet correspondant au proton anomère en un singulet et le signal situé à 5,35 ppm en un doublet, ce qui prouve que le signal irradié correspond à celui du proton H2' et le pseudo triplet situé à 5,35 ppm au proton H3' ($J_{3',4'} = 2,85$ Hz).

De même, si on irradie le signal à 4,51 ppm, les protons H1' et H2' ne sont pas modifiés, tandis que le signal situé à 4,08 ppm se transforme en un singulet correspondant aux deux protons H5' équivalents ($J_{4',5'} = 4,90$ Hz) et le pseudo triplet de H3' en un doublet ($J_{2',3'} = 2,15$ Hz).

Les constantes de couplage $J_{2',3'}$ et $J_{3',4'}$ étant chacune inférieure à 3,5 Hz, les protons 2' et 3', ainsi que 3' et 4' sont en trans l'un par rapport à l'autre, ce qui nous a permis, ainsi, d'identifier ce composé comme étant l'anhydro-2,2', mercapto-2 (di-*O*-acétyl-3',5'- β -D-ribofuranosyl)-1 benzimidazole (**17**).

Pour confirmer ces attributions, nous avons réalisé, à l'aide des déplacements chimiques et des constantes de couplage précédemment décrits, une simulation qui a conduit à un spectre directement superposable à celui trouvé expérimentalement.

Enfin, l'analyse immédiate par chromatographie sur couche mince du mélange réactionnel brut du dérivé silylé de **3** avec le chloro sucre **5**, dans l'acétonitrile à température ambiante ou à reflux montre la présence, outre de la base n'ayant pas réagi, d'une seule tache se révélant à la fois à l'uv et à l'acide sulfurique et dont le Rf ne correspond à aucun des produits déjà isolés dans les réactions précédentes.

Cependant, après coévaporation avec du méthanol, lors du traitement de cette réaction, cette tâche n'apparaît plus par chromatographie sur couche mince; on ne retrouve que de la base et des sucres de décomposition. Du fait de son instabilité, ce composé n'a donc pu être caractérisé et nous pensons toutefois qu'il s'agit du *S*-riboside correspondant à **3**.

Tableau II

Différence de déplacement chimique entre les groupements méthyles du cycle dioxolanne (solvant DMSO- d_6)

Derivés isopropylidène de:	δ CH ₃ ppm		$\Delta\delta$
8	1,33	1,58	0,25
10	1,35	1,60	0,25
14	1,33	1,58	0,25

Dans le but de parvenir, avec les meilleurs rendements possibles aux dérivés *N*-ribosylés des benzoazoles, nous avons systématiquement étudié leur ribosylation en utilisant les techniques les plus usuelles de couplage. Dans tous les cas, nous avons obtenu les *N*-nucléosides correspondants, les meilleurs rendements étant observés lors des réactions de fusion acido-catalysées.

Quelques remarques complémentaires peuvent de plus être faites concernant les produits secondaires isolés et caractérisés au cours de ces réactions. En série du benzothiazole, la formation du produit de duplication **6** n'est pas surprenante (9); cependant, il est à noter que nous n'avons pas isolé de tels produits à partir des autres benzo-azoles, ce qui semble montrer une plus grande facilité d'oxydation de cette molécule. L'ouverture du cycle benzoxazole par attaque nucléophile de l'ammoniac (composé **11**) est une réaction bien connue en chimie hétérocyclique. Par contre, alors que nous avons déjà observé la formation de dérivés acétylés lors de réactions de fusion (13), c'est la première fois que nous constatons une telle acétylation (composé **12**) en utilisant la technique de Niedballa et Vorbruggen (7). Enfin, il nous faut signaler que l'isolement, lors d'une réaction de fusion d'une faible quantité, d'un dérivé anhydro-2,2' est assez surprenante et ne semble pas, jusqu'à présent, avoir été rapporté dans la littérature; une telle réaction pourrait ouvrir une voie nouvelle et directe de synthèse de cette importante classe de dérivés nucléosidiques.

Les nucléosides synthétisés dans le cadre de ce travail ont fait l'objet d'une étude d'activité biologique dans le domaine végétal au laboratoire du Professeur D. Bounaga (Laboratoire de botanique, Faculté des Sciences, Université d'Alger-Algérie). Des résultats prometteurs ont été obtenus, qui feront l'objet d'une publication dans une revue spécialisée.

PARTIE EXPERIMENTALE (16)

Silylation des hétérocycles.

Un mélange de 15,72 mmoles de mercapto-2 benzothiazole (2,63 g), benzoxazole (2,38 g) ou benzimidazole (2,36 g) et de 11,6 g (15 ml) d'hexaméthylidisilazane, en présence de quelques cristaux de sulfate d'ammonium, est porté au reflux (130°), sous agitation et dans des conditions anhydres jusqu'à dissolution complète de la base. L'excès d'hexaméthylidisilazane est éliminé par distillation sous vide. Les dérivés silylés ne sont pas isolés mais mis directement en réaction, en raison de leur sensibilité à l'humidité.

Méthode A de ribosylation.

Un mélange de 14,98 mmoles de chacune des bases **1**, **2**, **3**, et de 15,72 mmoles (5 g) de tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose (**4**) est soumis à une fusion (8) (17), pendant 20 mn, à 160° pour **1** et **2** et 200° pour **3**, sous un vide de 12 mm de mercure en présence de 0,266 g d'iode bisublimé comme catalyseur (7% en mole par rapport à la base). Chaque mélange réactionnel est dissous dans l'éthanol, traité au charbon animal, filtré et évaporé sous pression réduite.

Méthode B de ribosylation.

Selon Niedballa et Vorbruggen (7), une solution de chacun des dérivés silylés, obtenus à partir de 15,72 mmoles des trois bases **1**, **2** et **3** dans 30 ml de dichloro-1,2 éthane, est ajoutée à un mélange de 15,72 mmoles (5 g) de **4** dans 20 ml de dichloro-éthane. La solution ainsi obtenue est additionnée de 15,72 mmoles (1,84 ml) de tétrachlorure d'étain dans 5 ml de dichloro-éthane. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation, à l'abri de l'humidité et à température ambiante durant sept jours. Après dilution avec 60 ml de dichloro-éthane, on neutralise par 100 ml d'une solution saturée et glacée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration sur célite et lavage de celle-ci avec du dichloro-éthane, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite.

Les mélanges réactionnels de chacune des méthodes A et B sont chromatographiés sur colonne de silice Merck (70-230 Mesh; 250 g). Les éluants choisis, pour chaque hétérocycle de départ sont respectivement: tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle (17:3, v/v) pour le mercapto-2 benzothiazole; cyclohexane-acétate d'éthyle (7:3, v/v) pour le mercapto-2 benzoxazole et tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle (6:4, v/v) pour le mercapto-2 benzimidazole.

Méthode C de ribosylation.

A une solution des dérivés silylés obtenus à partir de 3,40 mmoles de chacune des bases **1**, **2** et **3**, dans 30 ml d'acétonitrile anhydre, sont ajoutés 3,40 mmoles (1 g) de chloro-1 tri-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose cristallisé (**5**) (18), ainsi que quelques grains de tamis moléculaire 3 Å. Le mélange est, soit porté au reflux durant 1h 30 mn, soit laissé sous agitation à l'abri de l'humidité durant six jours. Après addition de méthanol, la solution est filtrée, puis évaporée sous pression réduite. Les mélanges réactionnels sont étudiés uniquement par chromatographie sur couche mince, avec comme références les bruts et composés isolés dans les deux méthodes précédentes.

Dithiobis-2,2' benzothiazole (**6**).

Ce premier composé d'éluion est obtenu avec un rendement de 0,26 g (5%) dans la méthode B et de 0,37 g (7,5%) dans la méthode A. Il est cristallisé dans le benzène; $F = 168^\circ$; spectre de masse: m/e (abondance relative) = 332 (100, M^+), 268 (25), 170 (85), 167 (90), 166 (61).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_8N_2S_4$: C, 50,57; H, 2,43; N, 8,43. Trouvé: C, 51,11; H, 2,73; N, 8,23.

Mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2,3,5'- β -D-ribofuranosyl)-3 benzothiazole (**7**).

Après chromatographie, ce composé est obtenu avec un rendement de 4,77 g (75%) dans la méthode A et de 3,07 g (46%) dans la méthode B. Il cristallise dans un mélange tétrachlorure de carbone-éther de pétrole; $F = 134-136^\circ$; ^{13}C (deutériorchloroforme, Varian HA-100) δ ppm: 7,76-7,26 (massifs, H_4 , H_5 , H_6 , H_7); 7,22 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1',2'} = 6$ Hz), 5,78 (pseudo triplet, $H_{3'}$), 5,50 (pseudo triplet, $H_{2'}$), 4,46 (massif, $H_{4'}$, H_5 , $H_{5'}$), 2,03 2,14 2,19 (singulets, acétyles); $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$ (c 1,65, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{19}NO_7S_2$: C, 50,82; H, 4,47; N, 3,29. Trouvé: C, 50,80; H, 4,51; N, 3,11.

Mercapto-2 β -D-ribofuranosyl-3 benzothiazole (**8**).

On dissout 1,18 mmole (0,5 g) du composé **7** dans 15 ml de méthanol saturé d'ammoniac et la solution est abandonnée durant 24 heures à température ambiante. Après filtration, le solvant est chassé par évaporation sous pression réduite; l'huile obtenue est coévaporée deux fois avec du méthanol: le composé désiré **8**

crystallise dans l'eau: rdt. 0,32 g (91%); $F = 153-154^\circ$; rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100) δ ppm: 8,06 (massif, H_4), 7,74 (massif, H_7), 7,38 (massif, H_5 , H_6), 6,84 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 7,5$ Hz), 5,22 (massif, OH_2' , OH_3' et OH_5'), 4,56 (quartet, H_3'), 4,20 (quartet, H_2'), 3,94 (quartet, H_4'), 3,73 (quartet, H_5' , H_5'); $[\alpha]_D^{20^\circ} -54^\circ$ (c 1,89, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_4S_2$: C, 48,16; H, 4,35; N, 4,68. Trouvé: C, 48,14; H, 4,39; N, 4,64.

Mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-3 benzoxazole (9).

Par chromatographie on recueille 5,97 g (méthode A) ou 4,02 g (méthode B) d'une huile jaune; son spectre rmn montre qu'il s'agit d'un mélange de deux composés dans le rapport 1/6. Par cristallisation fractionnée dans le toluène, on isole 2,9 g (47%) (méthode A) et 1,9 g (30%) (méthode B) du dérivé 9. Le second composé, en plus faible quantité, ne peut être isolé à l'état pur et n'a de ce fait pas été étudié; $F = 107-108^\circ$; rmn (deutériochloroforme, Varian HA-100) δ ppm: 7,33 (massif, H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 6,67 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 6,75$ Hz), 5,70 (pseudo triplet, H_3'), 5,46 (quartet, H_2'), 4,45 (massif, H_4' , H_5' , H_5'), 2,06 2,16 et 2,19 (singulets, acétyles); $[\alpha]_D^{20^\circ} +19^\circ$ (c 2, 14, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{19}NO_8S$: C, 52,81; H, 4,65; N, 3,42. Trouvé: C, 52,57; H, 4,65; N, 3,58.

Mercapto-2 β -D-ribofuranosyl-3 benzoxazole (10).

On dissout 0,5 g du nucléoside acétylé 9 dans 50 ml de méthanol anhydre en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium, à température ambiante. Après 5 heures d'agitation, la solution est neutralisée avec de la résine duolite C 20 (forme H^+), filtrée et évaporée à sec. Par cristallisation dans l'éthanol 100% on obtient 0,32 g (93%) du composé désiré 10; $F = 183-185^\circ$; rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100) δ ppm: 7,92 (massif, H_4), 7,54 (massif, H_7), 7,32 (massif, H_5 , H_6), 6,30 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 7,5$ Hz), 5,43 (doublet, OH), 5,22 (massif, OH, OH), 4,50 (quartet, H_3'), 4,14 (massif, H_2'), 3,97 (massif, H_4'), 3,70 (massif, H_5' , H_5'); spectre de masse m/e (abondance relative): 283 (6, M^+), 191 (6), 152 (100), 151 (74), 133 (7), 132 (7); $[\alpha]_D^{20^\circ} -2^\circ$ (c 1,93, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_5S$: C, 50,88; H, 4,59; N, 4,95. Trouvé: C, 50,60; H, 4,61; N, 5,07.

N-(hydroxy-2 phényl) *N*-(β -D-ribofuranosyl) thiocarbamide (11).

On dissout 1,22 mmoles (0,5 g) du composé 9 dans 30 ml de méthanol saturé d'ammoniac et la solution est abandonnée durant 80 heures à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite; l'huile obtenue est coévaporée deux fois avec du méthanol. Le composé désiré 11 cristallise dans l'éthanol 100%; rdt. 0,29 g (70%); $F = 164^\circ$; rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100) δ ppm: 7,00 (massif, cycle benzénique disubstitué), 4,58 (singulet large, NH_2), 3,80-2,60 (massifs, protons de la partie carbohydrate); spectre de masse m/e (abondance relative): 300 (2, M^+), 283 (4), 267 (5), 250 (13), 226 (8), 176 (7), 151 (59), 150 (59), 134 (100), 133 (100); $[\alpha]_D^{20^\circ} +6^\circ$ (c 1,00, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{16}N_2O_5S$: C, 48,00; H, 5,33; N, 9,33. Trouvé: C, 48,00; H, 5,32; N, 9,21.

Acétyl-1 mercapto-2 benzimidazole (12).

Après chromatographie, ce premier composé d'élution est

obtenu uniquement dans la méthode B avec un rendement de 0,12 g (4%); $F = 191-192^\circ$ (acétate d'éthyle-éther de pétrole); rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100) δ ppm: 12,50 (singulet large, NH), 7,24 (massif, H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 3,00 (singulet, acétyle); spectre de masse m/e (abondance relative): 192 (25, M^+), 149 (100).

Anal. Calculé pour $C_9H_8N_2OS$: C, 56,25; H, 4,17; N, 14,58. Trouvé: C, 56,12; H, 4,05; N, 14,13.

Mercapto-2 (tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-1 benzimidazole (13).

Ce composé est obtenu comme premier produit d'élution dans la méthode A, avec un rendement de 2,7 g (44%), ou comme second produit d'élution dans la méthode B, avec un rendement de 2,2 g (34%) 13 cristallise dans le benzène; $F = 151-152^\circ$; rmn (deutériochloroforme, Varian HA-100) δ ppm: 11,63 (singulet large, NH), 7,52 (massif, H_4), 7,20 (massif, H_5 , H_6 , H_7), 6,92 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 6,75$ Hz), 5,78 (pseudo triplet, H_3'), 5,51 (massif, H_2'), 4,47 (massif, H_4' , H_5' , H_5'), 2,20, 2,16 et 2,06 (singulets, acétyles); spectre de masse m/e (abondance relative): 408 (32, M^+), 348 (9,1), 259 (65,9), 190 (54,5), 151 (47,7), 150 (47,7), 139 (100); $[\alpha]_D^{20^\circ} +4^\circ$ (c 1,96, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{20}N_2O_7S$: C, 52,94; H, 4,90; N, 6,86. Trouvé: C, 53,07; H, 4,89; N, 6,85.

Mercapto-2- β -D-ribofuranosyl-1 benzimidazole (14).

On dissout 1,23 mmoles (0,5 g) du composé 13 dans 15 ml de méthanol saturé d'ammoniac et la solution est abandonnée durant 24 heures à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite; l'huile obtenue est coévaporée deux fois avec du méthanol; le composé désiré 14 cristallise avec une molécule d'eau dans un mélange eau-éthanol; rdt. = 0,31 g (91%); $F = 116^\circ$; rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100) δ ppm: 12,88 (singulet large, NH), 7,78 (massif, H_4), 7,18 (massif, H_5 , H_6 , H_7), 6,49 (doublet, $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 7,25$ Hz), 5,14 (massif, OH, OH, OH), 4,52 (quartet, H_3'), 4,14 (massif, H_2'), 3,89 (massif, H_4'), 3,68 (massif, H_5' , H_5'); $[\alpha]_D^{20^\circ} 0^\circ$ (c 1,72, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{14}N_2O_4S$, H_2O : C, 48,00; H, 5,33; N, 9,33. Trouvé: C, 47,90; H, 5,32; N, 9,55.

Mercapto-2 di(tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-1,3 benzimidazole (15).

Après chromatographie, ce composé est obtenu uniquement dans la méthode B, comme dernier produit d'élution, avec un rendement de 1,2 g (12%); $F = 70-71^\circ$ (mousse); rmn (deutériochloroforme, Bruker-80 MHz) δ ppm: 7,50 (massif, H_4 , H_7), 7,20 (massif, H_5 , H_6), 7,08 (doublet, $2H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 7,0$ Hz), 5,8-5,4 (massifs, $2H_2'$, $2H_3'$), 4,44 (massif, $2H_4'$, $2H_5'$, ($2H_5'$), 2,20 (singulet, 2 acétyles), 2,15 (singulet, 2 acétyles), 2,03 (singulet, 2 acétyles); spectre de masse m/e (abondance relative): 666 (11, M^+), 448 (13), 408 (4), 348 (23), 259 (100); $[\alpha]_D^{20^\circ} -8^\circ$ (c, 1,0, chloroforme).

Anal. Calculé pour $C_{29}H_{34}N_2O_{14}S$: C, 52,25; H, 5,11; N, 4,20. Trouvé: C, 52,80; H, 5,40; N, 4,08.

Mercapto-2 di(β -D-ribofuranosyl)-1,3 benzimidazole (16).

On dissout 0,75 mmole (0,5 g) du composé 15 dans 30 ml de méthanol saturé d'ammoniac et la solution est abandonnée durant 24 heures à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite; l'huile obtenue est coévaporée deux fois avec du méthanol; le composé 16 est obtenu sous forme de mousse; rdt. = 0,26 g (79%); rmn (DMSO- d_6 , Varian HA-100): 7,75 et 7,21 (massif, H_4 , H_5 , H_6 , H_7), 6,65 (doublet $H_{1'}$, $J_{1'-2'} = 7,0$ Hz) 5,10 (massif, OH), 4,62 (quartet, H_3'), 4,18 (massif, H_2'),

3,92 (massif, H₄'), 3,68 (massif, H₅').

Anal. Calculé pour C₁₇H₂₂N₂O₈S: C, 49,28; H, 5,31; N, 6,76. Trouvé: C, 49,32; H, 5,50; N, 6,55.

Anhydro-2,2' mercapto-2 (di-O-acétyl-3',5'-β-D-ribofuranosyl)-1 benzimidazole (17).

Après chromatographie, ce composé est obtenu, comme dernier produit d'éluion, uniquement dans la méthode A, avec un rendement de 0,14 g (3%); ce composé cristallise dans le benzène; F = 161°, *rmn* (deutériochloroforme, Varian HA-100) δ ppm: 7,60 (massif, H₄), 7,38 (massif, H₇), 7,20 (massif, H₅, H₆), 6,49 (doublet, H₁', J_{1',2'} = 6,85 Hz), 5,35 (pseudo triplet, H₃'), 4,77 (quartet, H₂'), 4,51 (massif, H₄'), 4,08 (doublet, H₅', H₅'), 2,13 et 1,78 (singulets, acétyles); spectre de masse *m/e* (abondance relative): 348 (100, M⁺), 215 (56), 200 (75); [α]_D²⁰ +220° (c 1,0, diméthylsulfoxyde).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₂O₅S: C, 55,17; H, 4,60; N, 8,05. Trouvé: C, 55,20; H, 4,68; N, 8,12.

Synthèse des dérivés isopropylidènes.

On dissout 60 mg de chacun des nucléosides libres **8**, **10**, et **14** dans 1,5 ml d'acétone et 0,5 ml de diméthoxypropane; on ajoute deux gouttes d'une solution diluée d'acide perchlorique dans l'acétone pour **8** et **10** ou quelques grains de résine duolite C20 (forme H⁺) pour **14**. Les réactions sont complètes après deux heures d'agitation à température ambiante. Les produits bruts réactionnels sont neutralisés par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium; après adjonction de sulfate de sodium, on filtre sur célite et on évapore à sec. Les huiles obtenues sont directement étudiées par *rmn*.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet O.N.R.S.-Bayoud No. 75 B-031. De plus il s'insère dans le cadre des accords inter-universitaires Université d'Oran-Université des Sciences et Techniques du Languedoc. Ces recherches font partie de la thèse de spécialité de Mlle Loukil-Université d'Oran, 1977.

(2) C. Chavis et J-L. Imbach, dans "Actualités de Chimie Thérapeutique", Ed. Société de Chimie Thérapeutique. Paris, 5th Série, 1977, p. 3.

(3) Citons par exemple parmi les séries les plus connues les phénols, les flavones, les sapogénines, les bases puriques et pyrimidiques les génines cardiotoniques. . .

(4) A. E. Dimond et D. Davis, *Phytopathology*, **42**, 7 (1952) et **43**, 43 (1953).

(5) Voir par exemple: "Systemic fungicides", R. W. Marsh, Longman, London, 1972.

(6) J. L. Barascut et J-L. Imbach, dans "Synthesis, structure and chemistry of transfer ribonucleic acids and their components", Polish Academy of Sciences Ed., Poznan 1976, p. 408.

(7) Voir par exemple U. Niedballa et H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.*, **41**, 2084 (1976) et références citées.

(8) J. L. Barascut, B. L. Kam et J-L. Imbach, *Bull. Soc. Chim. France*, 1983 (1976).

(9) H. P. Koch, *J. Chem. Soc.*, 401 (1949).

(10) C. G. Moore et E. S. Waight, *ibid.*, 4237 (1952).

(11a) J-L. Imbach, J. L. Barascut, B. L. Kam et C. Tapiero, *Tetrahedron Letters*, 129 (1974); (b) J-L. Imbach, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **255**, 177 (1975).

(12) D. Simow et K. Davidkow, *C.R. Acad. Bulg. Sci.*, **23**, 1361 (1970).

(13) C. Chavis, F. Dumont, G. Gosselin et J-L. Imbach, *Carbohydr. Res.*, **46**, 43 (1976).

(14) G. R. Revankar et L. B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 477 (1968). Le point de fusion de ce composé diffère de 4° de celui décrit par Townsend (116° et 120°); cependant, notre échantillon cristallise avec une molécule d'eau d'hydratation ce qui n'est pas le cas du produit de la littérature.

(15) R. Passerini, *J. Chem. Soc.*, 2256 (1954).

(16) Les points de fusion sont mesurés en tube capillaire au moyen d'un appareil Gallenkamp et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre

Roussel-Jouan. Les spectres de *rmn* sont enregistrés sur appareil Varian HA-100, T-60 ou Bruker-80 MH. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil Jeol JMS D 100. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie sur couche mince (silice Merck GF 254). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de Microanalyse du C.N.R.S. à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

(17) K. I. Imai, A. Mohara, M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1377 (1966).

(18) R. A. Earl et L. B. Townsend, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, **1**, 177 (1974).

(19) Ce composé a déjà été décrit par P. F. Nelson et Co. [*Aust. J. Chem.*, **15**, 792 (1962) et *ibid.*, **16**, 729 (1963)] et obtenu par action de l'anhydride acétique sur le thio-2 benzimidazole. Ce dérivé est identique au composé **12** synthétisé dans ce travail (points de fusion mélangé, Rf, *rmn*, ir) sauf que l'on constate un spectre uv complètement différent de celui décrit par les auteurs précédents. En fait le composé synthétisé selon P.F. Nelson présente bien en uv un maximum à 315 nm (méthanol ou hexane) et non à 234,5 nm comme l'indiquent ces auteurs. La seule explication à cette disparité est une erreur matérielle de P. F. Nelson car ces deux composés sont en tout point identiques. Nous remercions particulièrement le rapporteur No. 2 pour ses remarques concernant ce problème.

English Summary.

A comparative study of the ribosylation reaction of various 2-mercaptobenzazoles using the three more usual techniques was performed: acid-catalyzed fusion, reaction of the silylated aglycones with 1-acetoxy and 1-halogeno sugars, respectively. For all the various 2-mercaptobenzazoles the *N*-nucleosides were obtained and fully characterized. The reactivity of 2-mercaptobenzimidazole is quite particular as we have noticed the formation of the corresponding *N*₁,*N*₃-diriboside and of an unusual 2-2'-anhydro nucleoside.