

J. L. Montéro, A. Dhainaut et J. L. Imbach

Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Laboratoire de Chimie Bio-Organique,
Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France

Reçu le 18 Novembre 1977

Ce travail décrit une approche générale de synthèse permettant de parvenir aux D-ribofuranosyl-1-purines anomères par cyclisation de précurseurs imidazoliques correspondants. En particulier, les dérivés oxo-6 et mercapto-6 ont été décrits et leur structure confirmée par les méthodes physico-chimiques usuelles d'analyse.

J. Heterocyclic Chem., 15, 929 (1978)

Les ribofuranosyl-1 purines constituent la seule classe de nucléosides puriques non encore réellement décrite dans la littérature bien que quelques dérivés de ce type soient connus (1), mais les synthèses utilisées souffrent d'un manque de généralité et sont plutôt des approches ponctuelles.

Cependant, ces composés présentent un grand intérêt tant théorique que pratique, d'autant plus qu'un des intermédiaires clefs de la biosynthèse de l'histidine, le N-1 (phosphoribosyl-5') ATP présente une telle structure (2).

Or, parallèlement à nos travaux visant à obtenir la ribosyl-1 adénine (3), nous étions intéressés par la synthèse, selon une méthode générale, de la ribosyl-1 hypoxanthine ainsi que par la préparation de certains composés apparentés et, en particulier, des isomères correspondant à la mercapto-6 purine.

La seule approche univoque pour parvenir à ce type de nucléosides consiste à utiliser la "méthode de synthèse totale" (4) puisque la ribosylation de l'hypoxanthine s'effectue préférentiellement en position 9 (5).

Il nous a donc paru utile de prendre comme produit de départ le carbéthoxy-4(5) amino-5(4) imidazole **1a** (6). A partir de cet imidazole, plusieurs voies étaient envisageables pour introduire un groupement ribosylé en position 1 d'une purine: -soit faire réagir un imino-éther N-substitué; -soit former l'imino-éther de l'imidazole **1** et cycliser en purine à l'aide d'une amine primaire.

Le carbéthoxy-4(5) amino-5(4) imidazole **1a** a été préparé à partir de l' α -amino cyanacétate d'éthyle **2** (6). Cependant, le rendement assez faible de cette réaction (30%) nous a amenés à envisager la synthèse de l'imidazole **1a**, via le dérivé benzylé **1b**, ce qui avait le double avantage d'une part d'améliorer le rendement de la réaction, et, d'autre part d'obtenir un produit de départ modèle.

Ainsi, l'amine **2** et l'orthoformiate d'éthyle conduisent à l'imino-éther correspondant **3** (17) qui se cyclise, en imidazole **1b** avec un rendement de 70%, par action de la benzylamine. La débenzylation de l'imidazole **1b** par le sodium dans l'ammoniac liquide (7) permet d'obtenir l'imidazole **1a** avec un rendement global de 62%.

La condensation de l'imidazole **1b** avec l'orthoformiate

d'éthyle conduit, avec un rendement quantitatif, à l'imino-éther **4** qui, par reflux dans le xylène, en présence de benzylamine permet d'isoler l'amidine intermédiaire **5**. Ce dernier composé, par simple recristallisation dans l'éthanol, donne la dibenzyl-1,9 oxo-6 purine **6** avec un rendement global de 75%. Ce dérivé est identique à celui obtenu par la benzylation de la benzyl-1 hypoxanthine (8).

L'ensemble des spectres de rmn et uv des dérivés hétérocycliques modèles est présenté dans les Tableaux I et II.

Nous avons alors tenté, à partir des imidazoles **1a** et **1b** suivant les deux voies précédemment présentées de parvenir aux ribosyl-1 purines correspondantes.

Dans ce but, nous avons condensé l'imino-éther **4** avec l'*O*-isopropylidène-2,3-D-ribofuranosylamine (9). Un composé nucléosidique **7** a été isolé du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 6% et caractérisé comme étant l'anomère β du riboside **7**.

Afin d'améliorer les rendements, nous avons envisagé la réaction du *N*-(*O*-isopropylidène-2',3'-D-ribofuranosyl) formimide d'éthyle **8** (9) avec l'imidazole **1b**, sous catalyse basique. Une chromatographie sur colonne de silice permet de séparer trois composés: les anomères α et β du riboside **7** et l'amidine **9a** qui se cyclise, en milieu basique, en un mélange anomérique de nucléosides **7**.

Il était ensuite nécessaire d'éliminer le groupement benzyle de **7** par hydrogénéolyse afin de parvenir aux deux anomères de la ribosyl-1 hypoxanthine **10**. Or, tous les essais d'hydrogénéolyse en présence de palladium ont échoué. Cet échec est en accord avec les données de la littérature (7, 11 et 12). Et également la débenzylation de l'anomère β du riboside **7** par le sodium dans l'ammoniac liquide, technique plus adaptée (13) à l'élimination d'un tel substituant, a conduit à la dégradation de la molécule.

Nous avons alors tenté d'obtenir les deux anomères de la ribosyl-1 hypoxanthine **10** en utilisant l'imino-éther **8** (9); cette méthode permettant d'obtenir de meilleurs rendements.

La condensation entre l'imidazole **1a** et l'imino-éther **8** a été effectuée en milieu basique pour favoriser la cyclisa-

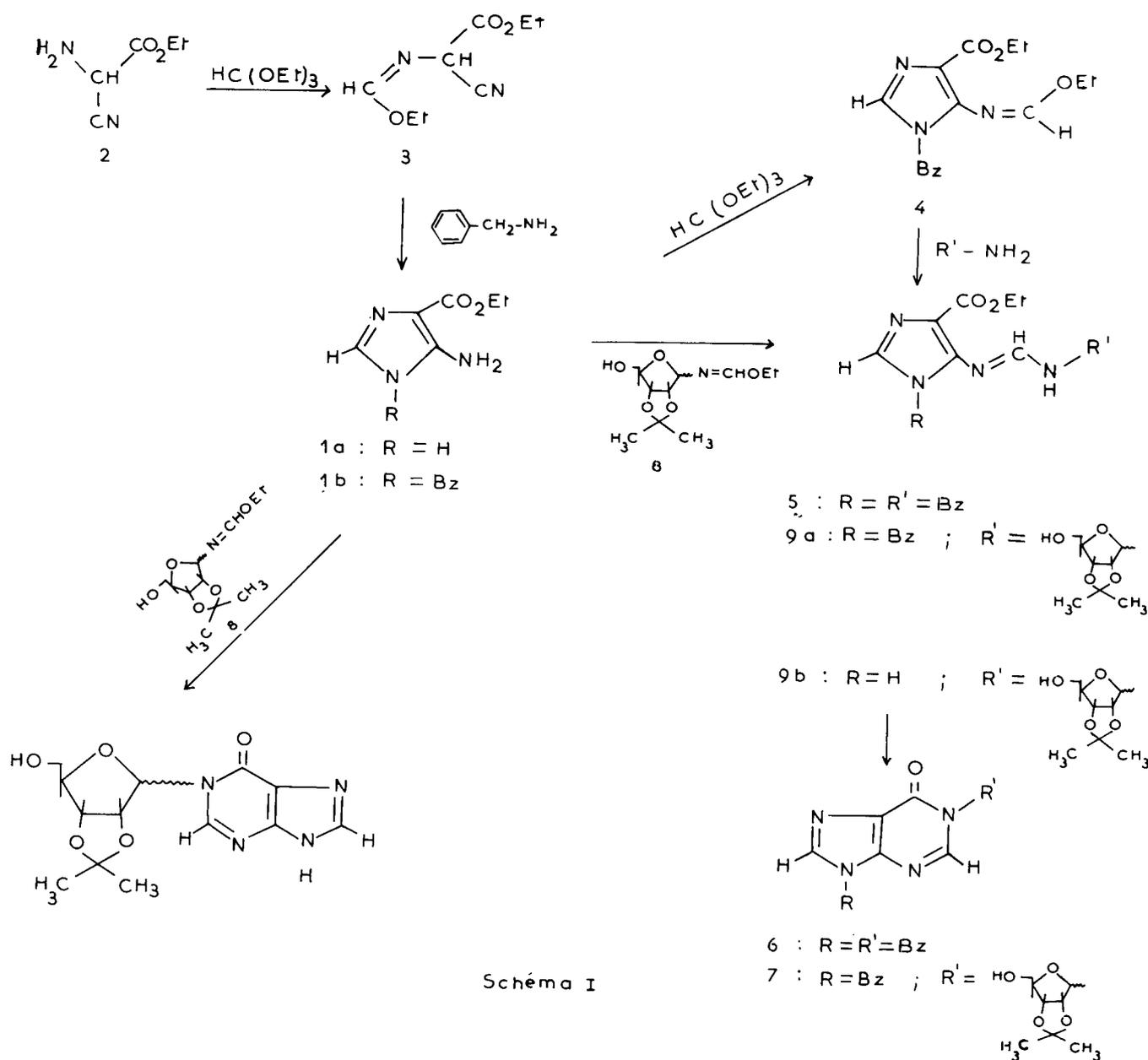


Schéma I

tion de l'amidine **9b** en dérivé purique. Dans ces conditions, nous avons isolé les anomères α et β de la ribosyl-1 hypoxanthine **10** avec des rendements respectifs de 13% et 36%.

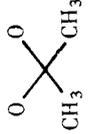
Les données physico-chimiques (Tableaux I et II) de ces composés sont en accord avec la structure attendue. L'anomérisation a été déterminée par rmn. Le proton C_1' -H résonne pour l'anomère α sous forme d'un pseudo triplet (14) à 6,60 et pour l'anomère β en un doublet à 6,19 ($J = 4$ Hz); nous pouvons noter que la différence de déplacement chimique des protons méthyliques de l'isopropylidène est nulle pour l'anomère α et de 0,23 pour l'autre anomère (10).

L'hydrolyse acide du groupement isopropylidène nous a conduits aux deux anomères de la D-ribofuranosyl-1 hypoxanthine **11**. L'anomère β est en tout point identique au composé obtenu par Thomas et Montgomery (15), par action du ribofuranosyl chloré et du dérivé mercurique d'une hypoxanthine substituée. Ces auteurs avaient tout d'abord décrit ce nucléoside comme étant la β -D-ribofuranosyl-7 hypoxanthine (16).

A partir des deux anomères de la D-ribofuranosyl-1 hypoxanthine **11**, il était intéressant de parvenir aux dérivés correspondants à la mercapto-6 purine à cause de l'intérêt biologique de cette série.

Dans ce but, les deux anomères des nucléosides **11** ont

Tableau I
Paramètres rnm relatifs aux dérivés hétérocycliques et nucléosidiques.

Dérivés hétérocycliques No.	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -O	-CH ₆ H ₅	-H ₂	-N=C-H OET	-H ₈	N-CH ₃
4 Deutérioroforme	1,33 (t)	4,32 (q)	5,05	7,27	7,36	8,47		
6 DMSO-d ₆			5,23 5,27	7,37	8,08		7,81	
Dérivés nucléosidiques No.	H ₁ '	H ₂ ', H ₃ '	H ₄ '	H ₅ '	 ou -C-CH ₃ O	H ₂	H ₈	-C ₆ H ₅
7α Deutérioroforme	6,80 (d) J = 4 Hz	5,0 (m)	4,46 (t)	3,95	1,28 1,38	8,29	7,73	7,30
7β Deutérioroforme	5,78 (d) J = 3 Hz	5,15 (m)	4,36	3,90	1,34 1,59	8,08	7,73	7,29
9β Deutérioroforme		4,74 (m)	4,24 (m)	3,74	1,29 1,50	8,19		7,23
10α DMSO-d ₆	6,60 (t)	4,97 4,94	3,72	3,72	1,30	8,22	8,22	
10β DMSO-d ₆	6,19 (d) J = 2 Hz	5,0 (m)	4,20	3,77	1,32 1,55	3,46	7,77	
11α DMSO-d ₆	6,42 (d) J = 3 Hz					8,21	8,12	
11β DMSO-d ₆	6,18 (d) J = 4 Hz					8,63	8,17	
13α Deutérioroforme	J,42 (d) J = 4 Hz	5,84 (m)	4,80	4,46	1,90 2,09 2,19	8,68	8,62	
13β Deutérioroforme	7,07 (d) J = 2,5 Hz	5,55 (m)	4,60	4,48	2,09 2,17 2,22	8,84	8,46	
14α DMSO-d ₆	7,12 (d) J = 4 Hz	4,29 (m)	4,29 (m)	3,72 (m)		9,00	8,54	
14β DMSO-d ₆	6,95 (d) J = 2 Hz	4,13 (m)	4,13 (m)	3,78 (m)		9,10	8,38	

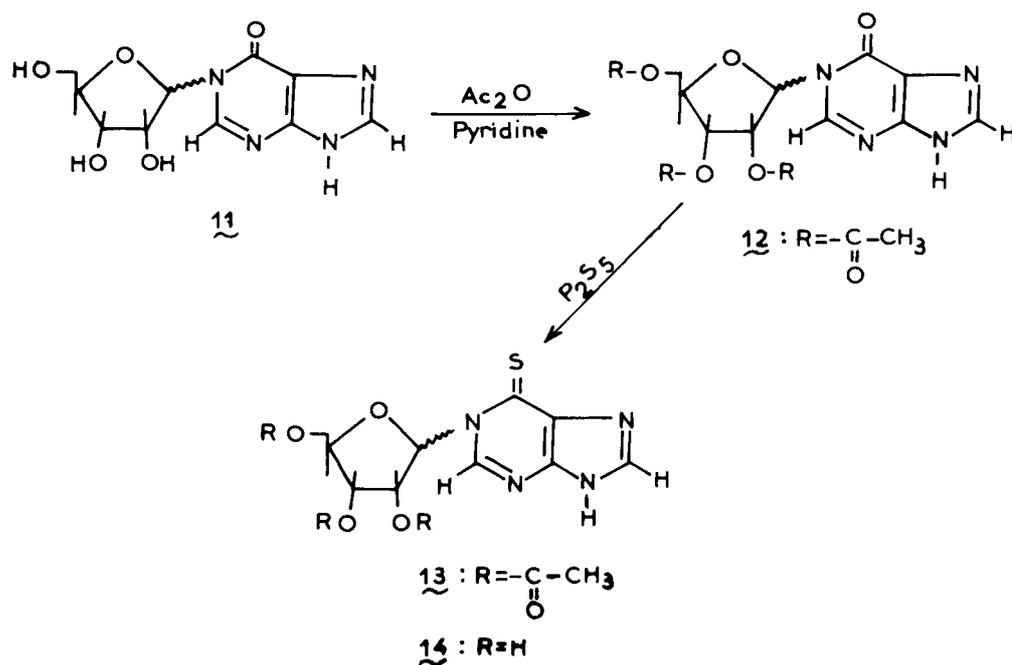


Schéma II

été acétylés et les ribosides acétylés correspondants **12** ont été directement transformés en leurs analogues soufrés par chauffage dans la β -picoline (17) avec du pentasulfure de phosphore. L'anomère α de la ribosyl-1 mercapto-6 purine **13** est obtenu avec un rendement de 19% et l'anomère β avec un rendement de 35%.

Les spectres de rmn de ces composés (Tableau I) et les données uv correspondantes (Tableau II) sont en accord avec les structures proposées: en particulier, l'absorption uv de la méthyl-1 mercapto-6 purine (12) est comparable à celles des nucléosides **13** et **14**.

Il est à noter que la thionation s'est bien effectuée en position 6 et que l'hypothèse d'un encombrement stérique induit par un groupement ribofuranosyl adjacent ne peut pas être considérée dans ce cas (18).

Enfin, les D-ribofuranosyl-1 mercapto-6 purines **14 α** et **14 β** ont été isolés après élimination des groupements acétates par le méthanol saturé d'ammoniac. On peut constater (Tableau I) que le proton anomère de ces composés résonne à des champs plus faibles que celui des analogues oxygénés correspondants **11**. Ce fait confirme bien la structure proposée puisqu'il a été montré que l'anisotropie d'un groupement thio, adjacent à un reste ribosylé, conduit à un fort déblindage du proton anomère du sucre (19).

Nous avons donc dans ce travail présenté une méthode de synthèse permettant de parvenir aux ribofuranosyl-1 hypoxanthine correspondants à la 6 mercaptopurine dont le ribosyl-9 est synthétisé industriellement comme agent cytostatique (20).

Tableau II

Absorptions uv des dérivés hétérocycliques et nucléosidiques.

No.	pH 1		pH 7		pH 13	
	λ max	ϵ	λ max	ϵ	λ max	ϵ
7α	252	11500	253	11500	272	11400
7β	252	11500	252	11000	271	11400
10α	249	9600	249	10000	260	10500
10β	249	9800	250	10400	250	10800
13α	229	9800	235	10400	238	12100
	321	17500	321	21400	321	21900
13β	230	11500	237	10900	238	8900
	320	18900	321	23000	321	20800
14α	324	7400	325	7100	328	8300
			237	4400	239	4100
14β	323	7500	325	7400	328	8500
			236	4200	238	4000

PARTIE EXPERIMENTALE (21)

Généralités: 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 polimètre Roussel-Jouan. Les spectres de rmn sont enregistrés sur appareil Varian HA-100, T-60. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil Jéol 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'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

Amino-5 carbéthoxy-4 benzyl-1 imidazole (**1b**).

A une solution de 9,94 g (0,008 mole) d' α -aminocyanacétate d'éthyle (**2**) dans 150 ml d'acétonitrile anhydre sont ajoutés 12,7 g (0,086 mole) d'orthoformiate d'éthyle. Après une heure de reflux, le mélange est refroidi et 8,6 g (0,08 mole) de benzylamine sont ajoutés. Le mélange est à nouveau porté à reflux pendant 20 mn puis concentré sous vide à un volume de 60 ml. La solution est abandonnée 12 heures à 0° et un précipité apparaît qui est filtré et séché (13,2 g, 0,054 mole). L' amino-5 carbéthoxy-4 benzyl-1 imidazole (**1b**) est recueillie et cristallisée dans l'acétonitrile; rendement 68%; F = 167-169°; uv (éthanol 95%) λ max nm: 265 (ϵ , 18400); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,37 (triplet CH₂-CH₃), 4,33 (quartet, CH₂-CH₃), 5,00 (singulet, C₂H), 7,33 (singulet, CH₂-C₆H₅).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₅N₃O₂: C, 63,67; H, 6,12; N, 17,14. Trouvé: C, 63,56; H, 6,16; N, 17,42.

Amino-5 carbéthoxy- imidazole (**1a**).

Dans un ballon de 250 ml contenant 150 ml d'ammoniac liquide sous agitation magnétique et refroidi à -60° par un bain d'acétone et de carboglace, on ajoute 1,5 g (6,1 mmoles) de carbéthoxy-4 amino-5 benzyl-1 imidazole (**1b**). De petits morceaux de sodium sont introduits jusqu'à persistance de la coloration bleue intense. Le chlorure d'ammonium en poudre est alors ajouté à la solution jusqu'à disparition de la coloration bleue. L'ammoniac est évaporé sous vide à température ambiante et le résidu brun est dissous dans 50 ml d'eau, puis amené à pH 7 avec une solution d'acide chlorhydrique 2N. Après extraction du composé au chloroforme (3 x 150 ml), séchage sur sulfate de sodium et évaporation sous vide, une gomme brune est obtenue qui, dissoute dans 50 ml de méthanol, est décolorée au noir animal, puis cristallisée dans un mélange ethanol/ether isopropylique: 1/1 (v/v). Des cristaux blancs en aiguilles (0,59 g, 3,8 mmoles) sont recueillis. Le composé obtenu présente toutes les caractéristiques physico-chimiques de l' amino-5 carbéthoxy-4 imidazole obtenue par Cook et Coll. (6).

Ethylformimidate-5 carbéthoxy-4 benzyl-1 imidazole (**4**).

L'imidazole **1b** (2 g, 8,16 mmoles) est portée à reflux pendant 4 heures dans 30 ml de diméthylformamide contenant 15 ml d'orthoformiate d'éthyle. La solution, évaporée sous vide, à sec, donne une gomme brune qui cristallise dans l'éther (2,11 g, 7,02 mmoles); rendement 86%; F = 74-76°; rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,33 (triplet, CH₂-CH₃), 4,32 (quartet, CH₂-CH₃), 5,05 (singulet, C₂H), 7,27 (singulet, C₆H₅), 7,36 (singulet, CH₂-O), 8,47 (singulet, N=C-H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₉N₃O₃: C, 63,78; H, 6,31; N, 13,95. Trouvé: C, 63,76; H, 6,30; N, 14,03.

Dibenzyl-1,9 oxo-6 purine (**6**).

L'éthylformimidate-5 carbéthoxy-4 benzyl-1 imidazole (**4**) (0,5 g, 1,66 mmole) et 0,2 ml (1,66 mmole) de benzylamine sont portées à reflux dans le xylène (25 ml) pendant sept heures. Le mélange est évaporé à sec sous vide et cristallisé dans l'éthanol. Des cristaux blancs (0,396 g, 1,25 mmoles) sont recueillis; rendement 75%; F = 210-211° (F. Litt. (8) = 208°); rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 5,23 (singulet, protons benzyliques), 5,27 (singulet, protons benzyliques), 7,37 (massif, protons benzéniques), 7,81 (singulet, C₂H), 7,81 (singulet, C₈H).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₆N₄O: C, 72,14; H, 5,06; N, 17,72. Trouvé: C, 72,18; H, 5,25; N, 17,97.

(O-Isopropylidène-2',3'- β -D-ribofuranosyl)-1 benzyl-9 oxo-6 purine (**7**).

-Voie A- Le paratoluènesulfonate de la O-isopropylidène-2,3-

D-ribofuranosylamine (3 g, 8,31 mmoles) est dissous dans 20 ml d'une solution de carbonate de sodium sous agitation. La ribofuranosylamine, libérée de son sel, est extraite avec 3 x 20 ml de chloroforme; les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. On recueille 1,47 g (7,81 mmoles) de produit sous forme d'huile claire. Cette huile est versée dans une solution de xylène (25 ml) contenant 1,35 g (4,5 mmoles) d'imidazole **4** et 50 mg de sodium dans 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant trois heures. La solution est ensuite évaporée à sec sous vide, reprise dans 50 ml de méthanol, décolorée au noir animal. L'huile brune obtenue après évaporation à sec sous vide, est chromatographiée sur colonne de gel de silice (250 g; éluant: méthanol/chloroforme: 3/97 (v/v). Des cristaux blancs (0,107 g, 0,77 mmole) du nucléoside **9 β** sont recueillis; rendement 6%; F = 197-198°; rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,34 et 1,59 (singulets, CH₃); 5,78 (doublet, C_{1'}H); 8,08 (singulet, C₂H); 7,73 (singulet, C₈H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -17,8 (c 0,7, méthanol).

Anal. Calculé pour C₂₀H₂₂N₄O₅: C, 60,30; H, 5,52; N, 14,07. Trouvé: C, 60,41; H, 5,53; N, 14,01.

-Voie B- A une solution de 0,8 g (3,3 mmoles) de benzyl-1 carbéthoxy-4 amino-5 imidazole (**1**) dissous à chaud dans 20 ml de xylène anhydre, est ajouté 1,15 g (4,7 mmoles) de formimidate **8** (**9**). Après addition de 0,045 g de sodium (2 x 10⁻³ at. g) dans 2 ml d'éthanol anhydre, au milieu réactionnel, le mélange est porté à reflux pendant trois heures. L'huile brune obtenue, après évaporation sous vide du xylène, est dissoute dans 50 ml de méthanol et décolorée au noir animal puis chromatographiée sur une colonne de gel de silice (150 g). Avec le système d'éluant chloroforme/méthanol: 98/2 (v/v) on recueille 0,255 g de nucléoside **7 β** (0,64 mmole) qui cristallise dans un mélange méthanol/ether isopropylique: 1/5 (v/v); rendement 19%. L'anomère **7 α** 0,130 g (0,33 mmole) est élué (chloroforme/méthanol 95/5 (v/v) et cristallisé dans le même solvant que l'anomère β ; rendement 10%; F = 159-161°; rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 1,28; 1,38 (singulets, CH₃); 6,80 (doublet, C_{1'}H); 5,31 (singulet, protons benzyliques); 7,30 (multiplet, protons benzéniques); 8,29 (singulet, C₂H); 7,73 (singulet, C₈H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9,1 (c 0,39, méthanol).

Anal. Calculé pour C₂₀H₂₂N₄O₅: C, 69,30; H, 5,52; N, 14,07. Trouvé: C, 69,79; H, 5,54; N, 13,86.

L'amidine intermédiaire **9b** est portée à reflux dans une solution d'éthanol contenant de l'éthylate de sodium (0,150 g de sodium dans 20 ml d'éthanol) pendant une demi-heure. Après filtration, la solution est évaporée à sec sous vide et chromatographiée sur colonne de gel de silice (50 g) ce qui permet d'obtenir 0,362 g (0,91 mmole) d'anomère **7 β** et 0,127 g (0,32 mmole) d'anomère **7 α** . Le rendement global de la réaction est donc de 47% pour **7 β** et 19% pour **7 α** .

4-Carbéthoxy-5-(2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranosylimino-méthylamino-1-benzylimidazole (**9a**).

Au cours de la réaction précédente 0,598 g (1,27 mmole) d'amidine (**9a**) est isolé par chromatographie (chloroforme/méthanol: 96/4, v/v); rendement 38%; F = 158-160°; uv (éthanol 95%) λ max nm: 280 (ϵ , 6800).

Anal. Calculé pour C₂₂H₂₈N₄O₆: C, 59,45; H, 6,30; N, 12,61. Trouvé: C, 59,14; H, 6,27; N, 12,43.

(O-Isopropylidène-2',3'-D-ribofuranosyl)-1 oxo-6 purines (**10 α**) et (**10 β**).

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de brome, contenant 5 g (32,3 mmoles) d' amino-5 carbéthoxy-4 imidazole (**1a**) dans 60 ml d'acétonitrile et 30 mg

de sodium dans 2 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte 25 g (0,102 mole) de *N*-(*O*-isopropylidène-2',3' α et β -D-ribofuranosyl)-formimidate d'éthyle (**8**) dissous dans 15 ml d'acétonitrile. L'addition de **8** est effectuée en 20 heures pendant lesquelles le milieu réactionnel est porté à reflux. Le mélange est ensuite refroidi, évaporé à sec sous vide, dissous dans 50 ml de méthanol et décoloré au noir animal, puis filtré et évaporé de nouveau. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (500 g) éluée avec un mélange chloroforme/méthanol: 95/5 (v/v). Les fractions (25 ml) 85 à 105 contiennent la ribosyl-1 hypoxanthine **10 β** pure (3,57 g, 11,6 mmoles) qui cristallise dans le mélange éthanol/éther isopropylique: 1/1 (v/v); rendement 36%; $F = 275-276^\circ$; rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 1,32; 1,55 (singulets, CH_3), 6,19 (doublet, C_1H), 8,46 (singulet, C_2H), 7,77 (singulet, C_8H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,8$ (c 1,0, acide acétique aqueux 25%).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 50,64; H, 5,19; N, 18,18. Trouvé: C, 50,58; H, 5,20; N, 18,18.

Les fractions 108 et 115 éluées avec un mélange chloroforme/méthanol: 93/7 (v/v), contiennent la ribosyl-1 hypoxanthine **10 α** (1,29 g, 4,2 mmoles) qui cristallise dans le système de solvant éthanol/éther de pétrole: 3/2 (v/v), rendement 13%; $F = 236-238^\circ$; rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 1,30; 1,30 (singulets, CH_3), 6,60 (pseudotriplet, C_1H), 8,22 (singulet, C_2H et C_8H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6$ (c 0,75, acide acétique aqueux 25%).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 50,64; H, 5,23; N, 18,18. Trouvé: C, 51,02; H, 5,29; N, 18,71.

β -D-Ribofuranosyl-1 oxo-6 purine (**11 β**).

Dans un ballon de 250 ml contenant 60 ml d'eau, 60 ml d'éthanol et 35 ml d'acide acétique, sont ajoutés 3,57 g (11,6 mmoles) de (*O*-isopropylidène) 2',3' β -D-ribofuranosyl-1 oxo-6 purine (**10 β**). Le mélange est porté 20 heures à reflux et la réaction est complète. La solution est ensuite évaporée à sec sous vide, reprise avec de l'éthanol (3 x 30 ml) puis séchée sous vide une nuit sur anhydride phosphorique. On obtient une poudre blanche (2,65 g, 9,86 mmoles) qui cristallise dans l'eau; rendement 85%; $F = 217-218^\circ$ (F . Litt. (17) = $218-220^\circ$) rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 6,18 (doublet, C_1H), 8,63 (singulet, C_2H), 8,17 (singulet, C_8H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 55$ (c 0,95, eau).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 44,77; H, 4,47; N, 20,89. Trouvé: C, 44,61; H, 4,62; N, 20,78.

α -D-Ribofuranosyl-1 oxo-6 purine (**11 α**).

Le déblocage du riboside **10 α** se fait dans les mêmes conditions que son homologue **10 β** . Le produit de départ 1,29 g (4,2 mmoles) donne 0,80 g (2,98 mmoles) de α -D-ribofuranosyl-1 oxo-6 purine (**11 α**) sous forme d'huile incristallisable; rendement 71%; rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 6,42 (doublet, C_1H), 8,21 (singulet, C_2H), 8,12 (singulet, C_8H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -140$ (c 1,05, eau).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 44,77; H, 4,47; N, 20,89. Trouvé: C, 44,18; H, 4,79; N, 20,89.

(Tri-*O*-acétyl-2',3',5' α et β -D-ribofuranosyl)-1 oxo-6 purines (**12**).

A une solution agitée de 2,65 g (9,86 mmoles) de riboside déblocué **11 β** dans 15 ml de pyridine, on ajoute 6 ml d'anhydride acétique. On laisse agiter à température ambiante pendant 2,5 heures. La solution est évaporée à sec sous vide et la gomme obtenue est dissoute dans 10 ml de chloroforme. Cette solution chloroformique est lavée une fois avec une solution d'acide chlorhydrique 10% (10 ml), avec de l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de

sodium, filtrée et évaporée à sec sous vide. On obtient le triacétate sous forme d'une mousse blanche 2,91 g (7,39 mmoles) rendement 75%.

L'acétylation de l' α -D-ribofuranosyl-1 oxo-6 purine est menée d'une façon analogue. A partir de 0,8 g (2,98 mmoles) de composé **11 α** , nous obtenons 0,77 g (1,94 mmoles) de produit acétylé sous forme de mousse claire; rendement 65%.

(Tri-*O*-acétyl-2',3',5'- β -D-ribofuranosyl)-1 purine thione-6 (**13**).

Dans un ballon de 100 ml contenant 75 ml de β -picoline et 15 g de pentasulfure de phosphore, sont ajoutés 2,91 g (7,39 mmoles) de (tri-*O*-acétyl-2',3',5' β -D-ribofuranosyl)-1 oxo-6 purine. Le mélange agité est porté à reflux au bain d'huile (165°) pendant 4,5 heures. La réaction est suivie par CCM (chloroforme/méthanol: 9/1 (v/v) sur lesquelles, on peut observer la coloration jaune (après pulvérisation d'acide sulfurique à 10% et chauffage) du produit soufré qui se forme (R_f : 0,35). Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous vide co-évaporé avec 3 x 20 ml d'éthanol. L'huile noire obtenue, dissoute dans 100 ml d'eau, est portée à reflux pendant une heure. Le précipité noir charbonneux qui se forme est éliminé par filtration. Les eaux mères sont concentrées en un volume de 20 ml environ, puis extraites avec 5 x 30 ml de chloroforme chaud. Les phases organiques sont regroupées, concentrées à mi-volume, lavées au bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité et séchées sur sulfate de sodium. La solution brune résultante est alors évaporée à sec sous vide puis dissoute dans 30 ml de méthanol et décolorée au noir animal. Après filtration et évaporation à sec sous vide, on recueille la (tri-*O*-acétyl-2',3',5' β -D-ribofuranosyl)-1 purine thione-6 qui cristallise en aiguilles dans le méthanol (1,06 g, 2,59 mmoles); rendement 35%; $F = 227-228^\circ$; rnm (deutériochloroforme) δ ppm: 2,09; 2,17; 2,22 (singulets, CH_3), 7,07 (doublet, C_1H), 8,84 (singulet, C_2H), 8,46 (singulet, C_8H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 75$ (c 1,0, chloroforme).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: C, 46,82; H, 4,39; N, 13,65. Trouvé: C, 46,53; H, 4,40; N, 13,51;

(Tri-*O*-acétyl-2',3',5' α -D-ribofuranosyl)-1 purine thione-6 (**13 α**).

La même série d'opérations que celles effectuées pour l'anomère **13 β** , à partir des 0,80 g (2,98 mmoles) de (tri-*O*-acétyl-2',3',5' α -D-ribofuranosyl)-1 oxo-6 purine, nous permet d'obtenir la (tri-*O*-acétyl-2',3',5' α -D-ribofuranosyl)-1 purine thione-6 (0,232 g, 0,57 mmole); rendement 19%; $F = 182-184^\circ$; rnm (deutériochloroforme) δ ppm: 1,90; 2,09, 2,19 (singulets, CH_3), 7,42 (doublet, C_1H), 8,68 (singulet, C_2H), 8,62 (singulet, C_2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3,4$ (c 0,65, chloroforme).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$: C, 46,82; H, 4,39; N, 13,65. Trouvé: C, 46,39; H, 4,48; N, 13,87.

β -D-Ribofuranosyl-1 thione-6 purine (**14 β**).

A une solution de méthanol saturé d'ammoniac est ajouté 0,53 g (1,30 mmoles) de riboside **13 β** . Après 12 heures à température ambiante le méthanol est évaporé sous vide et le résidu est co-évaporé 3 fois avec 30 ml de méthanol. Le nucléoside **14 β** cristallise dans l'éthanol (0,355 g, 1,25 mmoles); rendement 96%; $F = 212-213^\circ$; rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 9,10 et 8,38 (singulets, C_2H et C_8H), 6,95 (doublet, C_1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 42,25; H, 4,22; N, 19,71. Trouvé: C, 42,20; H, 4,30; N, 19,69.

α -D-Ribofuranosyl-1 thione-6 purine (**14 α**).

En utilisant le même processus que pour l'obtention de l'anomère β , à partir de 0,116 g (0,285 mmole) de riboside **13 α** , 0,080 g (0,280 mmole) d'anomère **14 α** cristallise dans l'éthanol;

rendement 98%; $F = 180-181^\circ$; $\text{rmn (DMSO-d}_6\text{)} \delta$ ppm: 9,00 et 8,54 (singulets, C_2H et C_8H), 7,12 (doublet, $\text{C}_1'\text{H}$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 42,25; H, 4,22; N, 19,71. Trouvé: C, 42,28; H, 4,20; N, 19,75.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. J. Fox et D. Van Praag, *J. Org. Chem.*, **26**, 526 (1961); J. A. Montgomery et H. J. Thomas, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 741 (1968); J. A. Eldvidge, G. T. Rogers et T. L. Ulbricht, *ibid.*, **8**, 1039 (1971).
- (2) B. N. Ames, R. G. Martin et B. J. Garry, *J. Biol. Chem.*, **236**, 2019 (1961).
- (3) B. Rayner, C. Tapiero et J. L. Imbach, *Carbohydr. Research*, **59**, 111 (1977).
- (4) J. L. Barascut et J. L. Imbach dans "Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and their Components", Polish Academy of Sciences, Poznan, 1976, p. 408.
- (5) W. W. Zorbach et R. S. Tipson dans "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Interscience Publishers, Vol. 1, 1968, p. 135.
- (6) A. H. Cook, I. Heilbron et G. H. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1071 (1949).
- (7) V. du Vigneaud et O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **117**, 27 (1937); R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 383 (1949).
- (8) J. A. Montgomery et M. J. Thomas, *J. Org. Chem.*, **28**, 2304 (1963).
- (9) N. J. Cusak, B. J. Hildick, D. H. Robinson, P. W. Rugg et G. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1720 (1973).
- (10) J. L. Imbach, J. L. Barascut, B. L. Kam. B. Rayner, C. Tamby et C. Tapiero, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1069 (1973).
- (11) N. J. Leonard et T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3719 (1963); N. J. Leonard et T. Fujii, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **51**, 73 (1964); J. A. Montgomery et H. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5442 (1965).
- (12) L. B. Townsend et R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **27**, 990 (1962).
- (13) N. L. Leonard et K. L. Carraway, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 485 (1966); R. A. Boissonas, *Adv. Org. Chem.*, **3**, 159 (1963).
- (14) B. Rayner, C. Tapiero et J. L. Imbach, *J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides*, **3**, 1 (1976).
- (15) H. J. Thomas et J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **31**, 1413 (1966).
- (16) J. A. Montgomery et H. J. Thomas, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 741 (1968).
- (17) A. D. Broom et G. H. Milne, *ibid.*, **12**, 171 (1975).
- (18) C. L. Schmid et L. B. Townsend, *J. Org. Chem.*, **40**, 2476 (1975).
- (19) R. A. Long et L. B. Townsend, *Chem. Commun.*, 1087 (1970).
- (20) Japan Medicinal Gazette, Vol. 10, No. 10, (Oct. 1973).
- (21) Une communication sur ce travail a été présentée au Ve Congrès International de Chimie Hétérocyclique, à Ljubljana, Yougoslavie, 13-18 Juillet 1975, p. 109. Nous remercions Melle Aboucaya, Maître ès Sciences, pour avoir répété certaines phases de ces recherches. L'un d'entre nous dédie cette publication à M. le Docteur Ph. F. Winternitz, Directeur au C.N.R.S., à l'occasion de son 65e anniversaire. Ce travail a bénéficié de l'aide de l'I.N.S.E.R.M. (contrat libre No. 76.1.132.3.).