

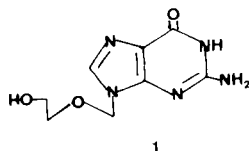
Fabienne Babin, Tam Huynh Dinh et Jean Igolen*

Unité de Chimie Organique, Institut Pasteur ERA/CNRS 927, 28, rue du Docteur Roux,
75724 Paris Cedex, France
Reçu le 17 Septembre 1982

Synthèse d'analogues acycliques de nucléosides où la chaîne est liée à la base hétérocyclique par une liaison carbone-carbone. Nous décrivons une méthode directe pour la préparation de dérivés de la guanine et de la *s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 1169 (1983).

Récemment, un nombre croissant de nucléosides, où le sucre est remplacé par une chaîne acyclique, ont été synthétisés. Parmi eux, quelques uns possèdent des activités antivirales [2,3] et, en particulier, l'[hydroxy-2 éthoxyméthyl]-9 guanine (acycloguanosine ou acyclovir) (**1**) [4] qui est un inhibiteur spécifique du virus de l'herpès simplex type I *in vivo* et *in vitro* et constitue un espoir du traitement de l'herpès chez l'homme.



Nous décrivons ici la synthèse d'une nouvelle classe de composés, les analogues de C-nucléosides, où la chaîne est liée à la base par une liaison carbone-carbone au lieu d'une liaison carbone-azote. L'objet de cet article est, d'une part, la préparation de la "C-acycloguanosine" **2** ayant la même chaîne que l'acyclovir branchée en 8 sur la guanine et, d'autre part, la synthèse de dérivés de la *s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine.

Notre schéma de synthèse s'inspire de la méthode mise au point pour la synthèse de C-nucléosides [1] qui permet de construire la base hétérocyclique désirée à partir d'un glycosylformimidate et d'un composé aliphatique ou aro-

matique approprié.

Le nitrile de départ: le benzoyloxy-1 cyanométhoxy-2 éthane (**4**) est préparé à partir du benzoyloxy-1 chlorométhoxy-2 éthane (**3**) non purifié [2] par action du cyanure de sodium, dans le diméthylformamide, avec 44% par rapport au monobenzoate d'éthanediol-1,2. L'absence de bande nitrile en infrarouge a déjà été observée pour des composés analogues [5,6]. L'intermédiaire clé, le chlorhydrate de thioimidate correspondant **5** est obtenu par réaction du composé **4** avec le benzylmercaptan dans l'éther anhydre à 0° (86%). La condensation de **5** avec l'aminocynoacétamide [7] dans la pyridine conduit à l'imidazole **6** (50%). Ce produit est fragile et au delà de 40 minutes de réaction le rendement est plus faible du fait de sa dégradation dans le milieu réactionnel. La débenzoylation du composé **6** par le méthanol ammoniacal donne **7** (79%). Plusieurs essais pour synthétiser directement l'[hydroxy-2 éthoxyméthyl]-8 guanine (**2**) à partir de l'imidazole **6** et de sels de guanidine ont échoué [8]. La préparation de la "C-acycloguanosine" **2** à partir du (benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-5 carboxamido-4 imidazole (**6**) est réalisée selon la méthode décrite par A. Yamazaki [9] pour la guanine et la guanosine. Le traitement de **6** avec le benzoyl isothiocyanate conduit au dérivé benzoylthioureido qui, après méthylation par le diméthylsulfate fournit le dérivé **9**. Celui-ci est alors cyclisé directement dans la

Schéma 1

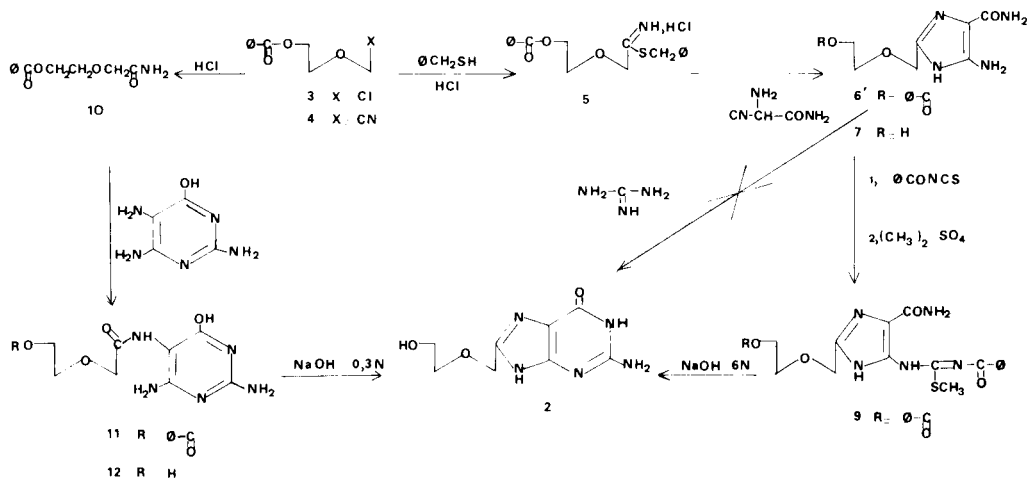
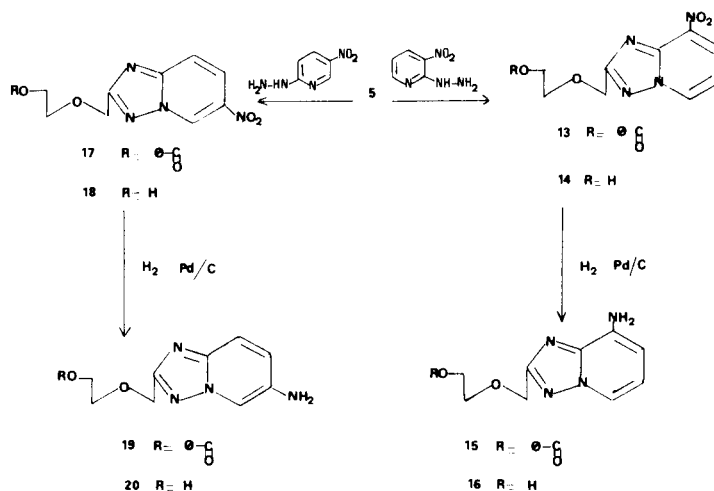


Schéma 2



soude 6*N* au reflux et donne la "C-acycloguanosine" **2** (schéma 1). Le rendement global est de 15% par rapport à l'imidazole **6** et reste inchangé si on isole les intermédiaires. La structure proposée **2** est en accord avec les résultats des analyses et des données spectrales (ir, uv, rmn ¹H et ¹³C).

La préparation de l'[hydroxy-2 éthoxyméthyl]-8 guanine (**2**) est aussi réalisée selon une méthode proche de la synthèse de Traube [10]. L'amide **10** (préparée par hydrolyse acide du nitrile **4**) réagit avec le sulfate de triamino-2,4,5 hydroxy-6 pyrimidine et nous obtenons un composé non cyclisé **11** avec un rendement de 35%. La débenzoylation de celui-ci par le méthanol ammoniacal donne la pyrimidine **12** (57%). Le produit "ouvert" **11** est cyclisé par la soude 0,3*N* au reflux et conduit à l'[hydroxy-2 éthoxyméthyl]-8 guanine (**2**) [11] avec un rendement de 36%. Nous disposons donc de deux méthodes pour préparer la "C-acycloguanosine" **2**, l'une à partir de l'imidazole **6** avec un rendement de 6,45% par rapport au nitrile **4** et l'autre, à partir de la pyrimidine **13**, avec un rendement global de 6,67% par rapport au nitrile **4**. Les rendements et la facilité de séparation des intermédiaires sont pratiquement identiques pour les deux méthodes.

Ces résultats encourageants nous ont conduits à synthétiser des composés ayant la même chaîne et un base différente: la *s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine a été choisie en raison des propriétés cytotoxiques et antivirales intéressantes du β-D-ribofuranosyl-2 nitro-8-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine [12]. La préparation de dérivés de la *s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine se fait aisément à partir du chlorhydrate de thioimidate **5**.

Ainsi, la réaction de **5** avec l'hydrazino-2 nitro-3 pyridine [13] dans la pyridine à 80°, conduit avec 75% de rendement, au produit de réarrangement de Dimroth attendu [14] **13** qui est déprotégé par le méthanol ammonia-

cal en l'analogue de C-nucléoside **14** (80%). La fonction nitro de **13** est réduite par hydrogénation catalytique et on obtient l'amine **15** (52%) qui est débenzoylée de manière identique en **16** (85%).

De la même manière, la réaction de **5** avec l'hydrazino-2 nitro-5 pyridine [13] donne le (benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-6-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine (**17**) qui ne peut être débenzoylé par le méthanol ammoniacal qu'avec un rendement très faible. Par contre, l'action du méthylate de sodium, dans le méthanol, sous azote, à l'abri de la lumière offre le composé **18** avec 50% de rendement. L'hydrogénation catalytique de **17** donne l'amine **19** avec 53% de rendement qui est déprotégée par le méthanol ammoniacal avec 58% de rendement en **20** (schéma 2).

La méthode décrite ici, simple et rapide, devrait faciliter le développement d'analogues de C-nucléosides ayant un intérêt pharmacologique potentiel.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires au moyen d'un Thomas-Hoover-Unimelt et ne sont pas corrigés. Les analyses centésimales ont été effectuées au Laboratoire de Microanalyses de l'Institut Pasteur et à l'Université de Paris VI. Les spectres infrarouges ont été enregistrés en pastille de bromure de potassium sur des appareils Perkin-Elmer 237 et 221; les spectres rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian 360 (60 MHz) et sur un Bruker WH (80 MHz) avec le tétraméthylsilane comme référence. Les spectres de masse en impact électronique ont été effectués à 220°, 70 eV, par le Centre d'analyses du CNRS de Lyon. Les spectres uv ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 550 S. Les valeurs des R_f sont mesurées sur des plaques de gel de silice Merck (60F254). Le méthanol Merck pour analyses a été utilisé pour les débenzoylations. L'éther éthylique a été séché par distillation sur sodium. La "flash chromatographie" est une séparation sur verre fritté et sous vide en employant une silice fine telle que la silice Merck 60 H. Les purifications par mpc (chromatographie liquide moyenne pression) ont été effectuées avec de la silice Merck 7729 à une pression d'environ 4 bars. Le sulfate de triamino-2,4,5 hydroxy-6 pyrimidine est le produit commercial Aldrich.

Benzoyloxy-1 cyanométhoxy-2 éthane (4).

A une suspension de 3,7 g (76 mmoles) de cyanure de sodium, dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 12,5 g (58 mmoles) de benzoyloxy-1 chlorométhoxy-2 éthane (3) [2] en maintenant la température vers 20°. Après une heure de réaction on ajoute de l'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté, lave la phase organique 3 fois à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié à l'aide de 2 mpc en utilisant un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle d'éthyle: 85/15 comme éluant. On obtient 5,43 g de produit pur (44% par rapport au monobenzoate d'éthanediol). Huile incolore; Rf 0,38 (éther de pétrole/acétate d'éthyle: 6/4); ir: ν cm⁻¹ 1720 (C=O), absence de bande nitrile; rmn ¹H (deutériorchloroforme): 60 MHz δ ppm 3,83 (multiplet), 4,23 (singulet), 4,42 (multiplet), 7,43 et 8,00 (multiplet, cycle benzénique).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁NO₃: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,84. Trouvé: C, 64,50; H, 5,60; N, 6,97.

Chlorhydrate de benzyl [benzoyloxy-1 (thioimide méthoxy)-2 éthane] (5).

A une solution de 6,78 g (33 mmoles) de nitrile 4 dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute 4,34 g soit 4,1 ml (35 mmoles) de benzylmercaptan et fait passer à 0° un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 45 minutes puis on laisse au repos 30 minutes. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé à l'éther anhydre, 10,4 g (86%), F = 104°.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₀ClNO₃S: C, 59,09; H, 5,51; N, 3,83. Trouvé: C, 58,70; H, 5,71; N, 3,73.

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-5 carboxamido-4 imidazole (6).

Une solution contenant 10,35 g (28 mmoles) de thioimide 5 et 5,46 g (50 moles) d'aminocyclohexanone (7) dans 130 ml de pyridine anhydre est chauffée à 60°, pendant 40 minutes. On évapore sous pression réduite et coévapore deux fois avec du dichloro-1,2 éthane. L'huile brune est adsorbée sur silice et purifiée par mpc en employant le mélange dichlorométhane/méthanol: 97/3 comme éluant. L'addition d'acétone aux fractions pratiquement propres fournit un précipité blanc cassé. Après purification des eaux-mères, on obtient 4,31 g (50%), F = 114°; Rf 0,22 (dichlorométhane/méthanol: 90/10); ir: ν cm⁻¹ 1700 (C=O), 1650-1660 (-NHC=O); uv (éthanol 95%): max nm 230 (ϵ 19030), 261 (ϵ 14030); rmn ¹H (DMSO-d₆): 80 MHz δ ppm 3,81 (multiplet), 4,44 (multiplet), 5,53 (singulet), 6,62 (singulet), 7,59 et 7,99 (multiplet, cycle benzénique).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆N₄O₄: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41. Trouvé: C, 55,01; H, 5,35; N, 18,60.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-5 carboxamido-4 imidazole (7).

A une solution de 40 ml de méthanol saturée en ammoniac pendant 45 minutes, on ajoute 600 mg (1,97 mmole) d'imidazole 6 et laisse au repos 48 heures. On évapore sous pression réduite, triture avec de l'hexane, du toluène et de l'éther éthylique et on obtient un précipité jaune de 312 mg (79%), F = 124°; Rf 0,23 (dichlorométhane/méthanol: 75/25); ir: ν cm⁻¹ 1630-1650 (-NHC=O); uv (éthanol 95%): max nm 273 (ϵ , 11950), 243 (ϵ , 7700); rmn ¹H (DMSO-d₆): 60 MHz δ ppm 3,43 (singulet), 3,57 (singulet), 4,42 (singulet), 5,55 (singulet), 6,75 (singulet); spectre de masse: m/e (abondance relative) 200 (207, M⁺), 139 (27, 8), 138 (100).

Anal. Calculé pour C₇H₁₂N₄O₃: C, 41,99; H, 6,04; N, 27,99. Trouvé: C, 41,85; H, 6,24; N, 28,24.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-8 guanine (2). Méthode a.

L'imidazole 6 (400 mg, soit 1,3 mmole) est dissous dans 24 ml d'acétone Merck chaud. On laisse refroidir, ajoute goutte à goutte 0,18 ml de benzoylisothiocyanate, puis chauffe au reflux pendant une heure. On concentre sous pression réduite et on obtient une mousse jaune. Celle-ci est dissoute dans 12 ml de soude 0,2N, on ajoute 140 μ l de diméthylsulfate goutte à goutte et agite énergiquement le pâte jaune pendant 2 heures. On ajoute 2,8 g de soude en pastilles et amène rapidement au reflux. Après une heure, on refroidit et neutralise avec de l'acide chlorhydrique 2N et 0,2N. Le précipité obtenu et les eaux-mères sont

purifiés sur colonne de Sephadex G10. On obtient alors 42 mg (15%) de poudre blanche, F = 300°; Rf 0,34 (butanol/acide acétique/eau: 4/1/1); ir: ν cm⁻¹ 1690 (C=O); uv (eau pH = 5): max nm 273 (ϵ , 8130), 249 (ϵ , 11000); (eau pH = 1): 272 (ϵ , 8260), 251 (ϵ , 10280); (eau pH = 11): 278 (ϵ , 9000); rmn ¹H (DMSO-d₆): 250 MHz δ ppm 3,50 (multiplet), 4,46 (singulet), 6,36 (singulet), 7,25 (singulet), 7,85 (singlet); rmn ¹³C (DMSO-d₆): δ ppm 60,1, 65,8,71,9 (chaîne), 114,9 (C₂), 153,1 (C₆), 145-156,1 (C₂, C₄, C₆); spectre de masse: m/e (abondance relative) 225 (3, M⁺), 122 (19,5), 105 (22,1), 52 (70,2), 51 (100), 50 (15,8); spectre de masse: ionisation chimique avec NH₃, M⁺ + 1 = 226.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁N₅O₃: C, 42,66; H, 4,92; N, 31,10. Trouvé: C, 42,28; H, 5,18; N, 30,81.

Méthode b.

Une solution de 49 mg (0,12 mmole) de [(benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-1 carboxamido]-5 diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine (11) dans 10 ml de soude 0,3N est chauffée au reflux pendant 17 heures. La solution est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 2N et 0,2N, filtrée, concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de Sephadex G10 et on obtient 10 mg (36%) de poudre blanche.

Les spectres uv, le temps de rétention en hplc, le Rf sont identiques au composé obtenu par la méthode a.

(Benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétamide (10).

On agite durant 2 heures, à 0°, 2,1 g (10,2 mmoles) de nitrile 4 et 25 ml d'acide chlorhydrique concentré (12N). La solution est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée 1 fois à l'eau, 1 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. On purifie sur une colonne de silice Merck 9385 en éluant avec du dichlorométhane/méthanol: 99/1. On obtient, 1,22 g (53%) de produit blanc cristallisé, F = 88°; Rf 0,30 (dichlorométhane/méthanol: 95/5); ir: ν cm⁻¹ 1635 (-NHC=O), 1715 (C=O); rmn ¹H (deutériorchloroforme): 60 MHz δ ppm 3,87 (multiplet), 4,23 (singulet), 4,54 (multiplet), 6,72 (singulet), 7,52 et 8,05 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃NO₄: C, 59,18; H, 5,87; N, 6,28. Trouvé: C, 59,13; H, 6,01; N, 6,14.

[(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-1 carboxamido]-5 diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine (11).

Une suspension de 900 mg (4,03 mmoles) d'amide 10 et de 1,93 g (8,06 mmoles) de sulfate de triamino-2,4,5 hydroxy-6 pyrimidine dans 75 ml d'eau est chauffée au reflux pendant 24 heures. On filtre, lave à l'eau. Le filtrat est adsorbé avec 4 g de silice Merck 7739. La colonne est éluée avec du dichlorométhane/méthanol: 90/10. On isole 290 mg (35%) de produit blanc, F = 200°; Rf 0,30 (dichlorométhane/méthanol: 70/30); ir: ν cm⁻¹ 1720 (-C(O)=O), 1640 (-NHC=O); uv (éthanol 95%): max nm 269 (ϵ , 14300); rmn ¹H (DMSO-d₆): 250 MHz δ ppm 3,91 (multiplet), 4,11 (singulet), 4,50 (multiplet), 5,93 (singulet), 7,58, 7,72 et 8,05 (multiplet, cycle benzénique), 8,11 (singulet), 10,15 (singulet).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₇N₅O₅, 0,5H₂O: C, 50,56; H, 5,05; N, 19,66. Trouvé: C, 50,25; H, 5,16; N, 19,58.

*Ce composé cristallise avec de l'eau et il n'est pas possible de le rendre anhydre.

[Hydroxy-2 éthoxyméthyl-1 carboxamido]-5 diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine (12).

A une solution de 50 ml de méthanol saturée en ammoniac pendant 45 minutes, on ajoute 230 mg (0,66 mmole) de composé 11 et agite très lentement pendant 48 heures. Après avoir concentré sous pression réduite, on triture avec de l'heptane, du toluène et de l'éther éthylique. Le précipité jaune obtenu est purifié sur colonne de Sephadex G10 et Biogel P₂ minus 400 Mesh. On obtient une poudre blanche de 90 mg (57%), F = 250°; Rf 0,19 (butanol/acide acétique/eau: 4/1/1); uv (eau pH = 5): max nm 267 (ϵ , 11880); (pH = 11): 267; (ϵ 12490); rmn ¹H (DMSO-d₆): 400 MHz δ ppm 3,37 (singulet), 3,53 (singulet), 3,95 (singulet), 4,94 (singulet), 5,86 (singulet), 6,18 (singulet), 8,12 (singulet); rmn ¹³C (DMSO-

d₂): δ ppm 62,15 (triplet), 72,30 (triplet), 81,03 (triplet), 90,65 (singulet), 155,34 (singulet), 161,76 (singulet), 162,55 (singulet), 171,34 (singulet); spectre de masse: m/e (abondance relative) 243 (11, 9, M⁺), 168 (20), 141 (100), 140 (30), 45 (31,2), 44 (40), 43 (89); spectre de masse: ionisation chimique avec NH₃ M⁺+1 = 244.

Anal. Calculé pour C₉H₁₃O₄N₅: C, 38,79; H, 5,49; N, 28,27. Trouvé: C, 38,78; H, 5,66; N, 28,67.

*Ce composé cristallise avec de l'eau et il n'est pas possible de le rendre anhydre.

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-8-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**13**).

Une solution de 2,02 g (5,5 mmol) de thioimide **5** et de 850 mg (5,5 mmol) d'hydrazino-2 nitro-3 pyridine [13] dans 25 ml de pyridine est agitée à 80° pendant 2 heures 30 minutes. La solution est filtrée et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le précipité obtenu est coévaporé plusieurs fois avec du dichloro-1,2 éthane, essoré, lavé au pentane puis recristallisé dans l'éthanol absolu. Les eaux-mères sont purifiées sur colonne de silice. On obtient 1,42 g (75%) d'une poudre jaune, F = 132°; Rf 0,48 (dichlorométhane/méthanol: 95/5); ir: ν cm⁻¹ 1710 (C=O), 1640, 1530, 710 (hétérocycle); uv (éthanol 95%): max nm 230 (ϵ 31350), 325 (ϵ , 5420); rmn ¹H (deutériochloroforme): 60 MHz δ ppm 4,07 (multiplet), 4,55 (multiplet), 5,06 (singulet), 7,20 (doublet de doublet, H en méta de NO₂, J = 8 Hz, J' = 7 Hz), 8,53 (doublet, H en ortho de NO₂, J = 8 Hz), 8,87 (doublet, H en para de NO₂, J' = 7 Hz), 7,43 et 8,02 (multiplet, cycle benzénique).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄N₄O₅: C, 56,14; H, 4,12; N, 16,37. Trouvé: C, 56,37; H, 4,37; N, 16,04.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-8-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**14**).

Une solution de 40 ml de méthanol est saturée en ammoniac pendant 45 minutes, on ajoute 680 mg (1,99 mmol) de (benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-8-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**13**) et agit très lentement pendant 48 heures. Après avoir évaporé à sec, on triture à l'hexane, au toluène et à l'éther éthylique. Le produit est purifié par "flash chromatographie" en éluant à l'acétate d'éthyle pur puis par un gradient dichlorométhane, dichlorométhane/méthanol: 95/5 On obtient une poudre beige de 380 mg (80%), F = 130°; Rf 0,28 (dichlorométhane/méthanol: 93/7); ir: ν cm⁻¹ 1640, 1530; uv (éthanol, 95%): max nm 230 (ϵ , 16820), 325 (ϵ , 5280); rmn ¹H (deutériochloroforme): 80 MHz δ ppm 3,04 (singulet), 3,89 (singlet), 5,03 (singulet), 7,30 (doublet de doublet, H en méta de NO₂, J = 6 Hz, J' = 8 Hz), 8,62 (doublet, H en ortho de NO₂, J = 6 Hz), 8,99 (doublet, H en para de NO₂, J' = 8 Hz); spectre de masse: m/e (abondance relative) 178 (100), 177 (58,8), 132 (26,9), 131 (29,4), 92 (20,1), 91 (30,7), 45 (11,2), 44 (7,3).

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₄O₅: C, 45,38; H, 4,23; N, 23,52. Trouvé: C, 45,44; H, 4,46; N, 23,44.

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-8-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**15**).

Une solution de 200 mg (0,64 mmol) de composé **13** dans 80 ml d'acétone est hydrogénée sous 3 atmosphères d'hydrogène en présence de 150 mg de charbon palladié 10% pendant 8 heures. On filtre sur celite, lave à l'acétone et au dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec, dissous dans le minimum de dichlorométhane et chromatographié sur colonne de silice, éluant: dichlorométhane/méthanol: 99/1. Le produit cristallise dans l'éther de pétrole et on obtient 94 mg (52%) de cristaux blancs à trace verte, F = 95°; Rf 0,43 (dichlorométhane/méthanol: 93/7); ir: ν cm⁻¹ 1720 (C=O), 1630 (NH₂); uv (éthanol 95%): max nm 216 (ϵ 24200), 277 (ϵ , 10960); rmn ¹H (DMSO-d₆): 80 MHz δ ppm 3,96 (multiplet), 4,52 (multiplet), 4,82 (singulet), 6,01 (singulet), 6,69 (doublet, H, en ortho NH₂, J = 7 Hz), 6,95 (doublet de doublet, H en méta de NH₂, J = J' = 7 Hz), 7,60 et 7,99 (multiplet, cycle benzénique), 8,15 (doublet, H en ortho de l'azote, J' = 7 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₄O₃: C, 61,53; H, 5,16; N, 17,94. Trouvé: C, 61,27; H, 5,08; N, 17,99.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-8-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**16**).

Une solution de 50 ml de méthanol est saturée en ammoniac pendant 45 minutes, et on ajoute 210 mg (0,67 mmol) de composé **15**. Après 48

heures, on concentre à sec, lave l'huile à l'heptane, purifie sur colonne de Sephadex G10. Les fractions pures sont lyophilisées et cristallisent par deux coévaporations avec du dichloro-1,2 éthane et on obtient 108 mg (85%) de cristaux blancs, F = 90°; Rf 0,30 (dichlorométhane/méthanol: 90/10); ir: ν cm⁻¹ 1630 (NH₂); uv (éthanol 95%): max nm 212 (ϵ , 23290), 276 (ϵ , 1120); rmn ¹H (acétone-d₆): 60 MHz δ ppm 3,65 (singulet), 4,02 (singulet), 4,70 (singulet), 5,48 (singulet), 6,63 (doublet, H, en ortho de NH₂, J = 7 Hz), 6,87 (doublet de doublet, H en méta de NH₂, J = 7 Hz, J' = 6 Hz), 7,95 (doublet, H en ortho de l'azote, J' = 6 Hz); spectre de masse: m/e (abondance relative) 208 (22, M⁺), 164 (26,8), 163 (25,2), 148 (100), 147 (57,2).

Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₄O₂: C, 51,91; H, 5,81; N, 26,91. Trouvé: C, 51,53; H, 5,90; N, 26,90.

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-6-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**17**).

Une solution de 575 mg (3,7 mmol) de composé **13** et de 1,36 g (3,7 mmol) de thioimide **5** dans un mélange de 16 ml de dichlorométhane et 16 ml de pyridine est agitée pendant une heure à 80°. On laisse refroidir, filtre, concentre à sec, coévapore plusieurs fois avec du dichloro-1,2 éthane. Le précipité obtenu par addition d'éther de pétrole est recristallisé dans l'éthanol absolu. Les eaux-mères sont chromatographiées sur une colonne de silice Merck 9385. On obtient 950 mg (74%) de produit pur, jaune pâle, F = 153°; Rf 0,32 (dichlorométhane/méthanol: 93/7); ir: ν cm⁻¹ 1720 (C=O); 1640, 710 (hétérocycle); uv (éthanol 95%): max nm 228 (ϵ , 24780), 325 (ϵ , 2230).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄N₄O₅: C, 56,14; H, 4,12; N, 16,37. Trouvé: C, 56,12; H, 4,16; N, 16,78.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 nitro-6-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**18**).

Une suspension de 250 mg (0,73 mmol) de produit benzoylé **17** et de 96 mg (4,2 mmol) de sodium dans 60 ml de méthanol est agitée sous azote, à l'abri de la lumière durant 20 heures. On ajoute 1,09 g de résine amberlite CG 50 (H⁺) et laisse sous agitation lente la nuit. Ayant atteint la neutralisation, on filtre, concentre à sec, triture avec de l'heptane et de l'éther éthylique, concentre à sec. Après dissolution dans un minimum d'eau, on chromatographie deux fois sur Biogel P₂ (200-400 Mesh). On obtient 87 mg (50%) de poudre jaune, F = 83°; Rf 0,44 (dichlorométhane/méthanol: 90/10); ir: ν cm⁻¹ 1640 (hétérocyclique); uv (éthanol 95%): max nm 247 (ϵ 19680), 310 (ϵ , 3400); spectre de masse: m/e (abondance relative) 178 (100), 177 (68,7), 132 (14,5), 131 (17,3), 44 (12,5).

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₄O₄: C, 45,38; H, 4,23; N, 23,52. Trouvé: C, 45,25; H, 4,26; N, 23,75.

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-6-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**19**).

Une solution de 300 mg (0,88 mmol) du composé **17** dans 50 ml d'acétone Merck est hydrogénée sous 1 atmosphère d'hydrogène, en présence de 220 mg de charbon palladié 10%, pendant 4 heures. On filtre sur celite, lave à l'éther, au dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec. Le résidu verdâtre est adsorbé sur silice Merck 9385. Après chromatographie, éluant: (dichlorométhane/méthanol: 98/2) on obtient 150 mg (50%) de cristaux verts que l'on coévapore 4 fois avec du dichloro-1,2 éthane, F = 116°; Rf 0,30 (dichlorométhane/méthanol: 90/10); ir: ν cm⁻¹ 1700 (C=O), uv (éthanol 95%): max nm 239 (ϵ , 37790), 257 (ϵ , 5270), 280 (ϵ , 1930); rmn ¹H (DMSO-d₆): 80 MHz δ ppm 3,86 (multiplet), 4,47 (multiplet), 4,86 (singulet), 5,16 (singulet), 6,69 (doublet, H en ortho de NH₂, J = 10 Hz), 6,96 (doublet, H en méta de NH₂, J = 10 Hz), 7,61 et 7,99 (multiplet cyclique benzénique et H en ortho de l'azote).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₄O₃: C, 61,53; H, 5,16; N, 17,94. Trouvé: C, 61,69; H, 5,55; N, 17,97.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-6-s-triazolo[1,5-a]pyridine (**20**).

Le composé **19** est débénylé selon la même méthode que le composé **16**. Le produit est purifié sur colonne Biogel P₂ (200-400 Mesh). On obtient 46 mg (58%) de poudre verte après addition d'éther de pétrole, F = 120°; Rf 0,29 (dichlorométhane/méthanol: 70/30); ir: ν cm⁻¹ 1610 (hétérocycle); uv (éthanol 95%): max nm 232 (ϵ , 24840), 265 (ϵ , 7320), 321 (ϵ , 1870); rmn ¹H (eau deutériée): 60 MHz 3,58 (singulet), 4,83 (singulet),

6,93 (doublet de doublet, H en ortho de NH_2 , $J = 10 \text{ Hz}$, $J' = 1,5 \text{ Hz}$), 7,28 (doublet, H en méta de NH_2 , $J = 10 \text{ Hz}$), 7,45 (doublet, H en ortho de l'azote, $J' = 1,5 \text{ Hz}$); spectre de masse: m/e (abondance relative) 280 (36,5, M^+), 164 (7,7), 163 (42,2), 148 (92,3), 147 (100), 80 (61,5), 45 (15,4), 44 (27,4).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 51,91; H, 5,81; N, 26,91. Trouvé: C, 51,67; H, 6,02; N, 26,78.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] Synthèse de C-nucléosides 20, pour partie 19 voir P. Allard, T. Huynh-Dinh, C. Gouyette et J. Igolen, *J. Med. Chem.*, **24**, 1291 (1981).

[2] H. J. Schaeffer, U. S. Patent 4027025 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 85045n (1977).

[3] H. J. Schaeffer, German Patent 2708827 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 6941w (1978).

[4] H. J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G. B. Elion, D. J. Bauer et P. Collins, *Nature*, **272**, 583 (1978).

[5] L. J. Bellamy in "The Infra-red Complex Molecules" 2nd Ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1958, p 266.

[6] P. A. Argabright et D. W. Hall, *Chem. Ind. (London)*, 1365 (1964).

[7] F. I. Logeman et G. Shaw, *ibid.*, 541 (1980).

[8] Sagami Chemical Research Center German Offen 2160674, 1972; *Chem. Abstr.*, **77**, 88544d (1972).

[9] A. Yamazaki, M. Okutsu et Y. Yamada, *Nucleic Acid Res.*, **3**, 251 (1976).

[10a] W. Traube, *Ber.*, **33**, 1371 (1900); [b] R. K. Robins, K. J. Dille, C. H. Willits et B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 263 (1953).

[11] H. Fürst et I. Ebert, *Chem. Ber.*, **93**, 99 (1960).

[12] G. Doukhan, T. Huynh-Dinh, E. Bisagni, J.-C. Chermann et J. Igolen, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 375 (1979).

[13] K. T. Potts et C. R. Surapeni, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1019 (1970).

[14] T. Huynh-Dinh et J. Igolen, J.-P. Marquet, E. Bisagni et J.-M. Lhoste, *J. Org. Chem.*, **41**, 3124 (1976).

English Summary.

A direct method for the preparation of 2-hydroxyethoxymethyl derivatives of guanine and *s*-triazolo[1,5-*a*]pyridine in which the chain is joined into the heterocyclic base by a carbon-carbon bond is described.