

SYNTHÈSE DE C-NUCLEOSIDES. IV
 C-(2-DESOXY-D-ERYTHRO-PENTOFURANNOYL) IMIDAZOLES ET PURINES

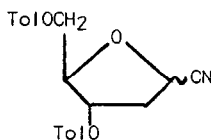
Annie Kolb, Catherine Gouyette, Huynh Dinh Tam et Jean Igolen

Laboratoire de Chimie Organique, Service de Chimie des Protéines, Institut Pasteur, 75015-Paris

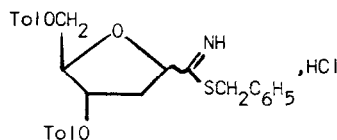
(Received in France 18 June 1973; received in UK for publication 25 June 1973)

L'intérêt croissant porté aux C-nucléosides tient surtout à leurs remarquables propriétés pharmacologiques (1) ; ce sont aussi de précieux outils pour l'étude de la biosynthèse des acides nucléiques (2). Tous les C-nucléosides naturels isolés jusqu'à présent possèdent la même partie hydrate de carbone, le ribose. Connaissant le rôle primordial des acides désoxyribonucléiques dans la lecture du code génétique, nous avons voulu réaliser la synthèse de quelques C-nucléosides du désoxy-2 ribose, composés jusqu'ici peu connus (3).

Nous avons utilisé la méthode précédemment décrite dans notre Laboratoire pour la préparation des (tri-O-benzoyl 2',3',5' D arabinofurannosyl) imidazoles (4) et l'avons appliquée aux cyano-1 désoxy-2 di-O-p.toluyl 3,5 α et β D ribofurannoses (5). Le mélange d'anomères 1 réagit dans l'éther chlorhydrique anhydre à 0°C avec le benzylmercaptan pour donner le chlorhydrate du benzyl (désoxy-2 di-O-p.toluyl 3,5 D ribofurannosyl)-thioformimidate 2 (F = 135°)



1



2

La cyclisation de 2 en aminoimidazoles 5 et 6 s'effectue par réaction avec un α -aminonitrile (6). L'aminocyanacétamide 3 (7) est condensé sur le thioformimidate 2 dans le chloroforme anhydre à reflux contenant 10 % de pyridine. Les désoxyribofurannosyl imidazoles 5 (λ_{\max} (EtOH): 242 et 272 nm, log ϵ : 4,56 et 4,18) précipitent dans l'éther anhydre avec un rendement de 50% et sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice :

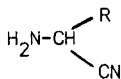
5 β (67 %) [F = 100-105°, (α)_D = + 5° c : 0,56 (CHCl₃)]

5 α (33 %) $\bar{L}F = 105-115^\circ$, $(\alpha)_D = +77^\circ$, $c : 0,63$ (CHCl_3) \bar{J} .

De même la condensation de 2 avec le tosylate de l'aminomalonnitrile 4 (8) dans la pyridine à reflux 30 mn conduit aux aminocyanimidazoles 6 [$\bar{L}R$ (KBr) : 2210 cm^{-1}] dont les anomères sont séparés par chromatographie sur silice :

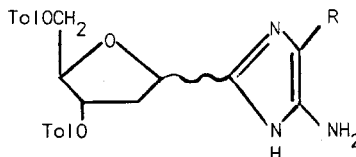
6 β (67 %) $\bar{L}F = 85-90^\circ$, $(\alpha)_D = -7^\circ$, $c : 1$ (CHCl_3) \bar{J}

6 α (33 %) $\bar{L}F = 95-100^\circ$, $(\alpha)_D = +94^\circ$, $c : 0,68$ (CHCl_3) \bar{J} .



3 $R = \text{CONH}_2$

4 $R = \text{CN}$



5 $R = \text{CONH}_2$

6 $R = \text{CN}$

Chaque anomère de 5 et de 6 a été cyclisé en purine : le reflux dans l'acétate de diéthoxy-méthyle (9) des amino-carboxamidoimidazoles 5 conduit aux hypoxanthines 7 avec un rendement de 52 % :

7 β $\bar{L}F = 186^\circ$, $(\alpha)_D = -34^\circ$, $c : 1,2$ (DMF) \bar{J}

7 α $\bar{L}F = 220-222^\circ$, $(\alpha)_D = +74^\circ$, $c : 1$ (DMF) \bar{J} .

Par action du pentasulfure de phosphore sur les composés 7 dans la pyridine (10), on obtient les mercaptopurines 9 [$\bar{\lambda}_{\text{max}}$ (EtOH) : 241 et 332 nm; $\log \epsilon = 4,53$ et $4,20$]:

9 β $\bar{L}F = 147-149^\circ$, $(\alpha)_D = -53^\circ$, $c : 0,8$ (DMF) \bar{J}

9 α $\bar{L}F = 141^\circ$, $(\alpha)_D = +99^\circ$, $c : 0,04$ (DMF) \bar{J} .

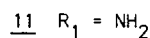
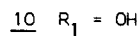
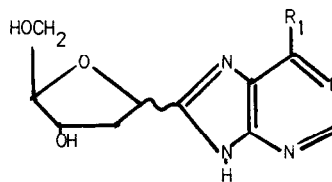
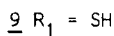
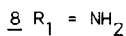
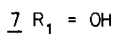
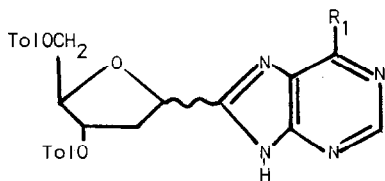
Par chauffage avec l'acétate de formamide (11) dans la pyridine à reflux, les aminocyanimidazoles 6 sont cyclisés quantitativement en adénines 8 :

$\bar{\lambda}_{\text{max}}$ (EtOH) : 241 et 265 nm, $\log \epsilon : 4,56$ et $4,27$ \bar{J}

8 β $\bar{L}F = 222^\circ$, $(\alpha)_D = -17^\circ$, $c : 0,8$ (DMF) \bar{J}

8 α $\bar{L}F = 160^\circ$, $(\alpha)_D = +17^\circ$, $c : 0,8$ (DMF) \bar{J} .

L'action du méthanol ammoniacal à température ambiante pendant 2 semaines sur chaque anomère



de 7 et de 8 permet d'enlever les esters protecteurs et d'obtenir les hypoxanthines 10

λ_{max} (HCl 0,1 N) = 252 nm, $\log \epsilon = 4,12$; λ_{max} (NaOH 0,1 N) = 267 nm, $\log \epsilon = 4,15$ 7 :

10 β $\angle F = 266^\circ$ (α)_D = + 35°, c : 1 (DMF) 7

10 α $\angle F = 276-278^\circ$ (α)_D = -21°, c : 0,1 (DMF) 7

et les adénines 11 $\angle \lambda_{\text{max}}$ (HCl 0,1 N) = 267 nm, $\log \epsilon = 4,18$; λ_{max} (NaOH 0,1 N) = 272 nm, $\log \epsilon = 4,15$ 7 :

11 β $\angle F = 192^\circ$ (α)_D = + 70°, c : 0,3 (DMF) 7

11 α $\angle F = 232-235^\circ$ (α)_D = + 30°, c : 0,09 (DMF) 7.

Tous nos produits ont des analyses élémentaires et des spectres de masse en accord avec la structure proposée. La configuration du désoxyribose a été déterminée par RMN (Tableau) (12) : pour le proton 1' les anomères β présentent un pseudo triplet plus large (~ 4 Hz) que le doublet de doublet caractéristique des anomères α (13).

	H 1', (δ ppm)	J 1'2', Hz	2 H 2', (δ ppm)	H 3',	H 4',	2 H 5',	H 2
<u>10</u> β	+ 5,12	7,7	2,15	4,24	3,82	3,47	7,95
<u>10</u> α	dd 5,13	7,5 et 6	2,2 et 2,5	4,20	3,92	3,47	7,95
<u>11</u> β	+ 5,15	7,7	2,16	4,22	3,79	3,45	8,09
<u>11</u> α	dd 5,15	7,5 et 6	2,18 et 2,55	4,20	3,92	3,45	8,09

Bibliographie

- 1) R.J. Suhadolnik, Nucleoside antibiotics, Wiley Interscience, (1970).
- 2) D.C. Ward et E.C. Reich, Ann. Rep. in Med. Chem., 272, (1969).
====
- 3) M.P. Mertes, J. Zielinski et C. Pillar, J. Med. Chem., 10, 320, (1967).
==
- 4) G. Barnathan, T. Huynh Dinh, A. Kolb et J. Igolen, C.R. Acad. Sci., Série C, 274, 2192, (1972)
===
- 5) Demande de Brevet n° 73.04958.
- 6) H. Bader, J.D. Downer, P. Driver, J. Chem. Soc., 2775, (1950).
- 7) J. Igolen, T. Huynh Dinh, A. Kolb et C. Perreur, Chimie Thérapeutique, 3, 207, (1972).
- 8) Organic Syntheses, 48, 1, (1968), John Wiley.
==
- 9) R.J. Rousseau, R.K. Robins et L.B. Townsend, J. Amer. Chem. Soc., 90, 2661, (1968);
==
- 10) M. Ikehara et M. Muraoka, Chem. Pharm. Bull., 20, 550, (1972).
==
- 11) E.C. Taylor et R.W. Hendess, J. amer. chem. Soc., 87, 1995, (1965).
==
- 12) Les spectres de RMN ont été enregistrés à 100 Mz dans le DMSO-d₆ en présence de TMS.
- 13) W.W. Zorbach et R.S. Tipson, Synthetic Procedures in nucleic acid Chemistry, Volume 2, 336, 1973.