

NUCLEOSIDES DE SYNTHESE. X. SUR UNE VOIE D'ACCES REGIOSELECTIVE AUX RIBOFURANOSYL-1 PURINES

A. DHAINAUT, J. -L. MONTERO, B. RAYNER, C. TAPIERO et J. -L. IMBACH

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

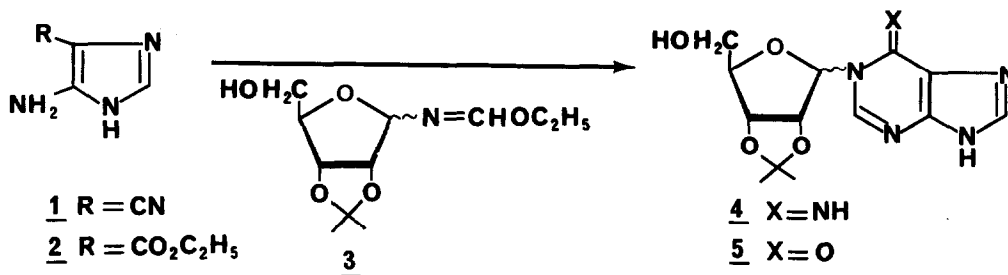
(Received in France 16 October 1975; received in UK for publication 24 November 1975)

Les ribofuranosyl-1 purines constituent la classe de nucléosides puriques la moins connue. En effet la  $\beta$ -D-ribofuranosyl-1 oxo-2 purine a été obtenue par Fox et coll.<sup>1</sup> à partir de l' amino-5 cytosine, et la tri-O-acétyl-2', 3', 5'  $\beta$ -D-ribofuranosyl-1 hypoxanthine a été citée par Montgomery<sup>2</sup> par réaction de l'halogénosucrose sur la diphenylméthyl-3 hypoxanthine ; cependant pour ce dernier composé, pratiquement aucune donnée physico-chimique n'est présentée. Aucune autre ribosyl-1 purine ne semble avoir été décrite dans la littérature.

Nous voudrions donc rapporter ici la synthèse, par voie générale, de divers composés de ce type, en particulier les adénosines  $\alpha$  et  $\beta$  correspondantes.

A cet effet, nous avons utilisé l'approche qui consiste à faire réagir un sucre ayant la liaison C1'-N préformée avec un hétérocycle convenablement substitué, de manière à introduire le reste glycosylé en une position pré-déterminée.

Nous avons donc employé comme produits de départ les imidazoles 1<sup>3</sup> et 2<sup>4</sup> qui par condensation avec le N-(O-isopropylidène-2, 3 D-ribofuranosyl)formimidate d'éthyle<sup>5</sup> nous ont conduits aux purines 4 et 5.



Ainsi la réaction de l'imidazole 1 et du riboside 3 en milieu acétonitrile nous a permis d'isoler, avec des rendements respectifs de 18 et 25 %, les deux anomères 4 $\alpha$  (F = 210-211 ; RMP (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6, 50, H<sub>1'</sub>, J<sub>1', 2'</sub> = 3, 8 Hz, 1, 20 et 1, 23, CMe<sub>2</sub>,  $\Delta\delta$  = 0, 03 ; UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH1}}$  259 nm,  $\epsilon$  = 10. 300) et 4 $\beta$  (F = 198-200 ; RMP (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6, 29,

$H_{1'}$ ,  $J_{1',2'}$  = 3,2 Hz, 1,31 et 1,56,  $CMe_2$ ,  $\Delta\delta$  = 0,25 ; UV :  $\lambda_{max}^{PHI}$  261 nm,  $\epsilon$  = 9500) qui ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice. De même 5a ( $F$  = 236-238° ; RMP (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,60,  $H_{1'}$ , triplet, 1,30,  $CMe_2$ ,  $\Delta\delta$  = 0 ; UV :  $\lambda_{max}^{PHI}$  248 nm,  $\epsilon$  = 9600) et 5b ( $F$  = 275-276° ; RMP (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,19,  $H_{1'}$ ,  $J_{1',2'}$  = 2,0 Hz, 1,32 et 1,55,  $CMe_2$ ,  $\Delta\delta$  = 0,25 ; UV :  $\lambda_{max}^{PHI}$  249 nm,  $\epsilon$  = 9800) ont été obtenus à partir de 2 avec des rendements de 13 et 36 %.

Les composés décrits ici présentent une analyse élémentaire correcte et des données physico-chimiques en accord avec leur structure. Dans le cas particulier des nucléosides 4a et 4b la comparaison de leurs spectres d'absorption ultraviolette avec ceux de la méthyl-1 adénine<sup>6</sup> et de la méthylamino-6-purine<sup>7</sup> montre qu'un réarrangement de type Dimroth<sup>8</sup> ne s'est pas produit au cours de la synthèse. L'anomérisation des ribofuranosides obtenus a été déterminée sans ambiguïté grâce à notre critère basé sur la différence de déplacement chimique  $\Delta\delta$  présentée par les méthyles du groupement bloquant Q-isopropylidène-2',3'<sup>9-12</sup>.

Nous avons donc ainsi ouvert une voie générale de synthèse pour la seule classe de dérivés ribosylés des purines non encore réellement connues. Un certain nombre d'autres ribosyl-1 purines sont en cours d'étude dans notre laboratoire et seront rapportées dans une publication ultérieure.

#### REFERENCES

1. J. J. FOX, D. VAN PRAAG, J. org. Chem., 26, 526 (1960).
2. J. A. MONTGOMERY, H. J. THOMAS, J. Heterocyclic Chem., 5, 741 (1968).
3. K. SUZUKI, T. SAITO, T. MEGURO, I. KUMASHIRO, T. TAKENISHI, Brevet japonais 6910 ('67) March 20, 1965 ; Chem. Abstr., 68, 68995n.
4. A. H. COOK, Sir I. HEILBRON et G. H. THOMAS, J. Chem. Soc., 1071 (1949).
5. N. J. CUSACK, B. J. HILDICK, D. H. ROBINSON, P. W. RUGG et G. SHAW, J. Chem. Soc., Perkin I, 1720 (1973).
6. J. A. MONTGOMERY, H. J. THOMAS, J. Org. Chem., 30, 3235 (1965).
7. G. B. ELION, E. BURGI et G. H. HITCHINGS, J. Amer. Chem. Soc., 74, 411 (1952).
8. P. BROOKES et P. D. LAWLEY, J. Chem. Soc., 539 (1960).
9. J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM, B. RAYNER, C. TAMBY, C. TAPIERO, J. Heterocyclic Chem., 10, 1069 (1973).
10. J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM, C. TAPIERO, Tetrahedron Letters, 129 (1974).
11. J. L. IMBACH et B. L. KAM, J. Carbohydrates. Nucleosides. Nucleotides, 1, 271 (1974).
12. J. L. IMBACH, Annals of the New York Academy of Sciences, "Chemistry, Biology and Clinical Uses of Nucleosides analogs", 255, 177 (1975).