

MODIFICATIONS DE LA POSITION C-8 DE PURINES NUCLEOSIDES PAR ACTION DE
REACTIFS ELECTROPHILES SUR LEURS DERIVES SILYLES ET LITHIES

Nguyễn Công-Danh, Jean-Pierre Beaucourt et Louis Pichat*
Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY B.P. No 2 - F91190 GIF-SUR-YVETTE

Abstract : The alkylation of 8-lithiopurine trimethylsilyl nucleosides at carbon 8
can be carried out conveniently by reaction with various electrophilic reagents.

Les purines nucléosides porteurs d'un groupement carboné en C-8 sont peu connus. Une récente publication (1) décrivant une méthode directe d'alcoylation en C-8 de dérivés lithiés d'une adénosine entièrement protégée nous incite à rapporter nos propres résultats à ce sujet.

En effet, nous avons étendu aux purines nucléosides nos travaux antérieurs (2,3,4,5,6,7) sur les dérivés lithiés des pyrimidines nucléosides lithiés et montré qu'au départ de bromo-8 purines nucléosides protégés par silylation, on forme aisément divers nucléosides pures C-8 substitués.

Les bromo-8 purines ribosides 1 ont été silylés avec un rendement quantitatif, par le mélange d'hexaméthylidisilazane (HMDS) et de triméthylchlorosilane (TMCS) à reflux dans l'acétonitrile en présence de pyridine. Ces dérivés 2 (1 mMole) sont ensuite lithiés par échange brome-lithium à l'aide du n-butyllithium (2 à 3 mmoles) dans le THF à - 45° C pendant 1 h 30 - 2 h. L'hydrolyse de ces dérivés lithiés 3 a montré que le rendement de lithiation est quantitatif.

Les dérivés lithiés ainsi obtenus ont été opposés à divers électrophiles avec formation des nucléosides 4.

La méthylation des dérivés silylés et lithiés de l'inosine et de la xanthosine n'ont pas posé de problèmes particuliers lorsque les solvants étaient rigoureusement anhydres. Au contraire, les dérivés lithiés et silylés de l'adénosine et de la guanosine ont donné lieu à la formation simultanée des dérivés N₆-méthylés et carbéthoxylés. Les rendements en nucléosides 4 par rapport à 2 sont variables. La méthode nous paraît néanmoins intéressante car elle donne un accès rapide à des composés difficilement accessibles par les synthèses classiques.

Les spectres de masse (Varian CH 7) ont été mesurés sur les dérivés persilylés : 5.

Carbéthoxy-8 adénosine 4a

δ (D₂O) : 8,45 (s, 1H, H₂) ; 6,05 (d, 1H, H'₁) ; 3,5-5 (m, H-ribose + CH₂-CH₃) ;
1,33 (t, 3H, CH₂-CH₃) - SM : 5a, m/e : 627 (M⁺), 555 (M⁺-CO₂Et) -
CCM : CH₃CN-H₂O (8-2), Rf = 0,72.

Méthyl-8 adénosine 4b

δ (D₂O) : 8,15 (s,1H,H₂) ; 5,9 (d,1H,H'₁) ; 3,7-5,2 (m,H ribose) ; 2,5 (s,3H,CH₃) SM : 5b, m/e : 569 (M⁺) - RMN ¹³C, δ (TMS) : 15,7 (CH₃) ; 62,7 (C'₅) ; 72,7 (C'₂) ; 74,2 (C'₃) ; 88,2 (C'₄) ; 90,7 (C'₁) ; 123,7 (C₅) ; 150,7 (C₄) ; 152,7 (C₈) ; 153,4 (C₂) ; 153,9 (C₆) - CCM : Cellulose, CH₃CN-H₂O (8-2) - Rf = 0,33 - λ_{\max} (H₂O) : 260,5 nm (ϵ : 15540).

Méthyl-8 xanthosine 4c

δ (D₂O) : 6,0 (d,1H,H'₁) ; 3,8-5,4 (m,H ribose) ; 2,55 (s,3H,CH₃) - SM : 5c, m/e : 514 (M⁺ - 2 TMS) - CCM : cellulose, CH₃CN-H₂O (8-2), Rf = 0,28 - λ_{\max} (H₂O) : 272 nm (ϵ : 8046).

Carboxy-8 adénosine 4d

δ (D₂O) : 8,5 (s,1H,H₂) ; 7,5 (d,1H,H'₁) ; 3,9-5,6 (m,H ribose) - SM : 5d, m/e : 555 (M⁺ - CO₂TMS) - CCM : cellulose, tBuOH-MeCOEt-H₂O-NH₄OH 20 % (4-3-2-1), Rf = 0,43 - λ_{\max} (H₂O) : 275 nm (ϵ : 12111).

Carboxy-8 inosine 4e

δ (D₂O) : 8,25 (s,1H,H₂) ; 7,10 (d,1H,H'₁) ; 3,8-5,7 (m,H ribose) - SM : 5e, m/e : 556 (M⁺ - CO₂TMS) - RMN ¹³C, δ (TMS) : 62,3 (C'₅) ; 71,3 (C'₃) ; 73,3 (C'₂) ; 86,8 (C'₄) ; 89,8 (C'₁) ; 123,3 (C₅) ; 145,8 (C₈) ; 149,8 (C₂) ; 151,8 (C₄) ; 163,3 (C₆) ; 184,8 (CO₂H) - CCM : cellulose, tBuOH-MeCOEt-H₂O-NH₄OH 20 % (4-3-2-1), Rf = 0,24 - λ_{\max} (H₂O) : 264,5 nm (ϵ : 10258).

Carboxy-8 guanosine 4f

δ (D₂O) : 7,0 (d,1H,H'₁) ; 3,8-5,8 (m,H ribose) - SM : 5f, m/e : 643 (M⁺ - CO₂TMS) - CCM : cellulose, EtOH-H₂O-NH₄OH 20 % (80-16-4), Rf = 0,05 - λ_{\max} (H₂O) : 273 nm (ϵ : 12453).

(α -Hydroxybenzyl)-8 adénosine 4g

δ (D₂O) : 8,45 (s,1H,H₂) ; 7,73 (s,5H,H aromatiques) ; 6,5 (s,1H,H benzylique) ; 6,35 (d,1H,H'₁) ; 3,8-5,4 (m,H ribose) - SM : 5g, m/e : 734 (M⁺) ; 661 (M⁺ - TMS) - CCM : cellulose, CH₃CN-H₂O (8-2), Rf = 0,77 - λ_{\max} (H₂O) : 263,5 nm (ϵ : 11754).

(α -Hydroxybenzyl)-8 inosine 4h

δ (D₂O) : 8,3 (s,1H,H₂) ; 7,65 (s,5H,H aromatiques) ; 6,5 (s,1H,H benzylique) ; 6,3 (d,1H,H'₁) ; 3,9-5 (m,H ribose) - SM : 5h, m/e : 734 (M⁺) - RMN ¹³C, δ (TMS) : 62,3 (C'₅) ; 69,3 (C benzylique) ; 70,8 (C'₃) ; 73,3 (C'₂) ; 86,3 (C'₄) ; 89,3 (C'₁) ; 126,8 (C₅) ; 127,3 (C aromatique ortho) ; 129,3 (C aromatiques méta, para) ; 139,3 (C₈) ; 146,2 (C₂) ; 153,8 (C₄) ; 158,9 (C₆) - CCM : cellulose, CH₃COCH₃-nBuOH-iPrOH-NH₄HCO₃ 0,03 M (2-2-3-2), Rf = 0,56 - λ_{\max} (H₂O) : 251,5 nm (ϵ : 14757).

Benzoyl-8 inosine 4i

δ (D₂O) : 9,4 (s, 1H, H₂) ; 8,5-9,35 (m, 5H, H aromatiques) ; 7,7 (d, 1H, H'₁) ; 4,3-6,3 (m, H ribose) - SM : 5i, m/e : 660 (M⁺) - RMN ¹³C, δ (TMS) : 62,3 (C'₅) 70,8 (C'₃) ; 73,3 (C'₂) ; 86,2 (C'₄) ; 90,2 (C'₁) , 124,4 (C₅) ; 128,3-130,8 (C ortho et méta) ; 134,8 (C para) ; 135,3 (C₈-CO-C) ; 145,2 (C₈) ; 147,8 (C₂) ; 149,8 (C₄) ; 158,3 (C₆) ; 186,3 (C benzylique) - CCM : cellulose, CH₃CN-H₂O (8-2), Rf = 0,96 - λ_{\max} (H₂O) : 306 nm (ϵ : 10719).

(Diméthylhydroxyméthyl)-8 inosine 4j

δ (D₂O) : 8,3 (s, 1H, H₂) ; δ : 7,05 (d, 1H, H'₁) ; 4-5,5 (m, H ribose) ; 1,95 (s, 6H, gem diméthyle) - SM : 5j, m/e : 686 (M⁺) - RMN ¹³C,

δ (TMS) : 29,3-29,8 (-COH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$) ; 62,3 (C'₅) ; 71,3 (C'₃ et COH(CH₃)₂) ; 73,3 (C'₂) ; 86,2 (C'₄) ; 90,2 (C'₁) ; 123,3 (C₅) ; 137,4 (C₈) ; 146,3 (C₂) 150,4 (C₄) ; 158,2 (C₆) - CCM : cellulose, CH₃COCH₃-nBuOH-1PrOH-NH₄HCO₃ 0,03 M (2-2-3-2), Rf = 0,53 - λ_{\max} (H₂O) : 251 nm (ϵ : 11904).

(Carbéthoxy-3 n-propyl)-8 inosine 4k

δ (D₂O) : 8,45 (s, 1H, H₂) ; 6,6 (d, 1H, H'₁) ; 2-5,5 (m, H ribose + -(CH₂)₃- + CH₂-CH₃) ; 1,45 (t, 3H, CH₂-CH₃) - RMN ¹³C, δ (TMS) : 14,8 (CH₃) ; 24,3-37,4-38,2 (-CH₂-CH₂-CH₂) ; 60,3 (-CO₂-CH₂) ; 62,3 (C'₅) ; 69,4 (C'₃) ; 72,8 (C'₂) ; 86,3 (C'₄) ; 90,4 (C'₁) ; 123,3 (C₅) ; 143,3 (C₈) ; 146,2 (C₂) ; 150,4 (C₄) ; 158,3 (C₆).

Références

- 1 - D.H.R. Barton, C.J.R. Hedgecock, E. Lederer and W.B. Motherwell - Tetrahedron Letters, 279-80 (1979)
- 2 - B. Massé - Thèse Docteur ès-Sciences - Lyon (1970)
- 3 - L. Pichat, B. Massé, J. Deschamps et P. Dufay - Bull. Soc. Chim., 2102-9 (1971)
- 4 - J. Godbillon - Thèse Docteur ès-Sciences - Paris VI (1972)
- 5 - L. Pichat, J. Godbillon et M. Herbert - Bull. Soc. Chim., 2709-19 (1973)
- 6 - J.-P. Guilbert - Thèse Docteur ès-Sciences - Paris VI (1975)
- 7 - L. Pichat et J.-P. Guilbert - C.R. Acad. Sciences, 277 C, 1157 (1973).

(Received in France 24 March 1979)