

MODIFICATION DE LA POSITION 8 DES PURINES NUCLEOSIDES ET DE L'ADENOSINE
MONOPHOSPHATE CYCLIQUE-3',5'. REACTIONS DE COUPLAGE CATALYTIQUE DES ORGANO-
MAGNESIENS AVEC LES BROMO-8 PURINES RIBOSIDES ET BROMO-8 ADENOSINE MONOPHOSPHATE
CYCLIQUE-3',5' SILYLES EN PRESENCE DE DICHLORO-BIS-TRIPHENYLPHOSPHINE PALLADIUM

Nguyên 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 palladium catalysed condensation of Grignard reagents with silyl derivatives of 8-bromopurine nucleosides and 8-bromoadenosine-3',5' cyclic monophosphate is a convenient method for the preparation of free 8-alkylpurine nucleosides and 8-alkyladenosine-3',5' cyclic monophosphate.

La C-alcoylation de la position 8 des purines nucléosides a fait l'objet de publications récentes (1,2,3,4). Nous rapportons nos résultats concernant une nouvelle méthode d'obtention de purines ribosides libres substitués par divers groupes alcoyles sur cette même position.

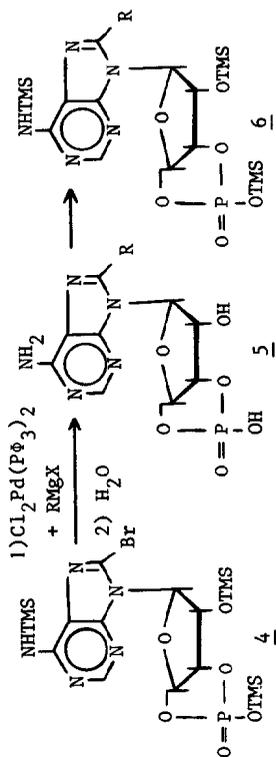
Nous avons étendu à quelques bromo-8 purines ribosides silylés 1 les réactions de couplage entre organomagnésiens ou lithiens et halogénures arylliques et vinyliques en présence de complexes du palladium (5,6,7). Le dérivé silylé 1 (1 mMole) et l'organomagnésien RMgX (1-3 mMole), le catalyseur $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_2$ (0,05 mMole) en solution dans le THF anhydre (15 mL) sont chauffés au reflux pendant 5 heures sous atmosphère d'azote. Après hydrolyse et purification chromatographique, on a isolé avec les rendements indiqués les dérivés nucléosidiques 2. Ce procédé est particulièrement intéressant car il permet un accès direct à des composés difficilement accessibles par des synthèses classiques.

Lors de la réaction de couplage de l'iodure de méthylmagnésium avec la bromo-8 adénosine silylée (1, $\text{R}'_1 = \text{H}$, $\text{R}'_2 = \text{NHTMS}$), nous avons observé que le tétrakis-triphénylphosphine palladium $\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$, le dichloro-bis triphényl phosphine palladium $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_2$ et le dichloro-bis-triphénylphosphine nickel $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{P}\phi_3)_2$ donnent pratiquement le même rendement en méthyl-8 adénosine.

Cette méthode de couplage catalytique nous a également permis d'obtenir quelques dérivés substitués en 8 de l'adénosine monophosphate cyclique-3',5' (Tableau II) avec des rendements comparables.

Dans les mêmes conditions opératoires, l'action du bromure d'éthylmagnésium sur la bromo-8 adénosine silylée en présence de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_2$ se traduit par la formation d'adénosine seule. Ce résultat est en accord avec la remarque de Fauvarque (5) concernant les organomagnésiens réducteurs.

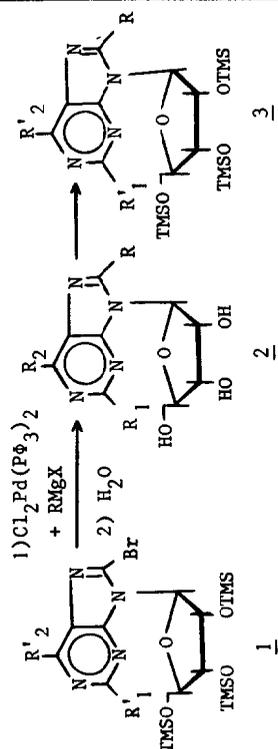
Les spectres de masse des composés 2 et 5 ont été mesurés sur leurs dérivés silylés correspondants 3 et 6.



	RMgX	Rdt % *
a	CH_3MgI	25
b	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{MgCl}$	30
c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CMgI}$	20
d	ϕMgBr	25

TABLEAU II

* : Rendement de 5 par rapport à 4 après purification



N°	1		RMgX	2			Rdt % *
	R'1	R'2		R1	R2	R	
a	H	NHTMS	CH_3MgI	H	NH_2	$-\text{CH}_3$	20
b	H	NHTMS	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{MgCl}$	H	NH_2	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	35
c	H	NHTMS	ϕMgBr	H	NH_2	ϕ	15
d	H	NHTMS	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{MgBr}$	H	NH_2	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$	10
e	H	NHTMS	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{MgBr}$	H	NH_2	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	25
f	H	OTMS	CH_3MgI	H	OH	$-\text{CH}_3$	10
g	NHTMS	OTMS	CH_3MgI	NH_2	OH	$-\text{CH}_3$	33

TABLEAU I

TMS = SiMe_3

* : Rendement de 2 par rapport à 1 après purification

Méthyl-8 adénosine 2a

δ (D_2O) : 7,85 (s,1H, H_2) ; 5,85 (d,1H, H'_1) ; 3,6-5 (m,H ribose) ; 2,50 (s,1H, CH_3)
 RMN ^{13}C , δ (TMS) : 15,7 (CH_3) ; 62,7 (C'_5) ; 72,7 (C'_3) ; 74,2 (C'_2) ; 88,2
 (C'_4) ; 90,7 (C'_1) ; 123,7 (C_5) ; 150,7 (C_4) ; 152,7 (C_8) ; 153,4 (C_2) ; 153,9
 (C_6) - CCM : Cellulose, CH_3CN-H_2O (8-2) , Rf = 0,33 - λ_{max} (H_2O) : 260,5 nm
 (ϵ : 15540) - SM 3a : m/e = 660 (M^+)

Allyl-8 adénosine 2b

δ (D_2O) : 7,90 (s,1H, H_2) ; 5,85 (d,1H, H'_1) ; 4,8-6,4 (m,H éthyléniques) ;
 3,7-4,8 (m,H ribose ; 3,65 (d,2H,H allyliques) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 32 ($-CH_2-$)
 62,7 (C'_5) ; 72 (C'_3) ; 73,3 (C'_2) ; 87,5 (C'_4) ; 90,5 (C'_1) ; 118 (C_5) ;
 119,5 ($-CH_2=$) ; 132 ($-CH=$) ; 150 (C_4) ; 152 (C_2) ; 153 (C_8) ; 155 (C_6) -
 CCM : cellulose, CH_3CN-H_2O (8-2) , Rf = 0,65 - SM 3b : m/e = 595 (M^+)

Phényl-8 adénosine 2c

δ (D_2O) : 8,20 (s,1H, H_2) ; 7,65 (s,5H,H aromatiques) ; 5,90 (d,1H, H'_1) ;
 3,7-4,7 (m,H ribose) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 62,7 (C'_5) ; 71,5 (C'_3) ; 72,7 (C'_2)
 87 (C'_4) ; 90 (C'_1) ; 118,5 (C_5) ; 128,3 (C aromatique para) ; 129,3-130 (C
 aromatiques ortho et méta) ; 131,2 ($C_8 - C$) ; 150,5 (C_8) ; 152,5 (C_2) ; 153,6
 (C_4) ; 156,3 (C_6) - CCM : cellulose, CH_3CN-H_2O (8-2) - Rf = 0,79 -
 SM 3c : m/e = 631 (M^+) ; 616 (M^+-15)

(p-Fluorophényl)-8 adénosine 2d

δ (D_2O) : 8,10 (s,1H, H_2) ; 6,8-7,8 (m,4H,H aromatiques) ; 5,75 (d,1H, H'_1) ;
 3,7-5,4 (m,H ribose) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 62,7 (C'_5) ; 71,5 (C'_3) ; 72,7
 (C'_2) ; 87 (C'_4) ; 90 (C'_1) ; 116 (C aromatique méta, $J_{13C-F} = 22,8$ Hz) ; 118,5
 (C_5) ; 129 ($C_8 - C$) ; 132,5 (C aromatique ortho, $J_{13C-F} = 9,1$ Hz) ; 150 (C_4) ;
 152 (C_8) ; 152,5 (C_2) ; 156 (C_6) ; 164,5 (C aromatique para, $J_{13C-F} = 245$ Hz) -
 CCM : cellulose, CH_3CN-H_2O (8-2) , Rf = 0,92 - SM 3d : m/e = 649 (M^+)

(p-Méthoxyphényl)-8 adénosine 2e

δ (D_2O) : 8,10 (s,1H, H_2) ; 6,9-7,7 (m,4H,H aromatiques) ; 5,80 (d,1H, H'_1) ;
 3,5-5,1 (m,H ribose + OCH_3) CCM : cellulose, CH_3CN-H_2O (8-2) , Rf = 0,70 -
 SM 3e : m/e = 661 (M^+)

Méthyl-8 inosine 2f

δ (D_2O) : 8,10 (s,1H, H_2) ; 5,95 (d,1H, H'_1) ; 3,3-5,3 (m,H ribose) ; 2,58 (s,3H,
 CH_3) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 14,2 (CH_3) ; 62,3 (C'_5) ; 71,5 (C'_3) ; 73,5 (C'_2)
 87 (C'_4) ; 89,7 (C'_1) ; 123,5 (C_5) ; 144 (C_8) ; 152,3 (C_4) ; 145,7 (C_2) ;
 159,8 (C_6) - CCM : cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (3-1-1) , Rf = 0,34 -
 SM 3f : m/e = 570 (M^+)

Méthyl-8 guanosine 2g

δ (D_2O) : 5,80 (d,1H, H'_1) ; 3,7-4,5 (m,H ribose) ; 2,50 (s,3H, CH_3) - CCM :
 cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (1-1-1) , Rf = 0,52 - SM 3g : m/e = 657 (M^+)

Méthyl-8 adénosine monophosphate cyclique-3',5' 5a

δ (D_2O) : 8,30 (s,1H, H_2) ; 6,15 (s,1H, H'_1) ; 3,9-5 (m,H ribose) ; 2,65 (s,1H, CH_3) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 15 (CH_3) ; 68,5 (C'_5) ; 72,5 (C'_3) ; 73 (C'_2) ; 78 (C'_4) ; 93,5 (C'_1) ; 118 (C_5) ; 150,5 (C_8) ; 152 (C_2) ; 153 (C_4) ; 154 (C_6)
CCM : cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (1-1-1) , Rf = 0,45 - SM 6a : m/e = 472 ($M^+-TMS-15$)

Allyl-8 adénosine monophosphate cyclique-3',5' 5b

δ (D_2O) : 8,35 (s,1H, H_2) ; 6,05 (s,1H, H'_1) ; 4,2-6,3 (H ribose + H vinyliques) ; 3,8 (d,2H,H allyliques) - RMN ^{13}C , δ (TMS) : 32,9 ($-CH_2-$) ; 68,54 (C'_5) ; 72,8 (C'_3) ; 73,3 (C'_2) ; 78,2 (C'_4) ; 93,7 (C'_1) ; 120,5 ($-CH_2=$) ; 132,8 ($-CH=$) 149,4 (C_2) ; 151 (C_8) ; 155,2 (C_6) - CCM : cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (1-1-1) Rf = 0,61 - SM 6b : m/e = 570 (M^+-15)

(n-Hexynyl-1)-8 adénosine monophosphate cyclique-3',5' 5c

δ (D_2O) : 8,20 (s,1H, H_2) ; 6,15 (s,1H, H'_1) ; 4,10-5,40 (m,H ribose) ; 0,80-2,80 (m,9H,n-butyle) - CCM : cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (1-1-1) , Rf = 0,65 - SM 6c : m/e = 553 (M^+-TMS) ; 538 ($M^+-TMS-15$)

Phényl-8 adénosine monophosphate cyclique-3',5' 5d

δ (D_2O) : 8,30 (s,1H, H_2) ; 7,5 (s,5H,H aromatiques) ; 5,90 (s,1H, H'_1) ; 4-5,20 (m,H ribose) - CCM : cellulose, n-BuOH- CH_3CN-H_2O (3-1-1) , Rf = 0,33 - SM 6d : m/e = 621 (M^+) ; 549 (M^+-TMS) ; 534 ($M^+-TMS-15$)

REFERENCES

- 1 - D.H.R. Barton, J.R. Hedgecock, E. Lederer, W.B. Motherwell
Tetrahedron Letters, 279-280 (1979)
- 2 - Nguyễn Công-Danh, J.P. Beaucourt, L. Pichat
Tetrahedron Letters (accepté pour publication)
- 3 - A. Yamane, Y. Nomoto, A. Matsuda, T. Ueda
Nucleic Acids Research Special Publication, n°5, s 309 (1978)
- 4 - M. Ikehara, W. Limn, T. Fukui
Chem. Pharm. Bull. 25, 2702 (1977)
- 5 - J.F. Fauvarque et A. Jutand
Bull. Soc. Chim., 765 (1976)
- 6 - A. Sekiya et N. Ishikawa
J. Organometallic Chem., 118, 349 (1976)
- 7 - M. Yamamura, I. Moritani, S.I. Murahashi
J. Organometallic Chem., 91, C39 (1975)

(Received in France 6 June 1979)