

F. Dennin, O. Rousseaux, D. Blondeau et H. Sliwa*

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois,
59655 Villeneuve D'Ascq Cedex, France

Reçu le 18 Novembre 1988

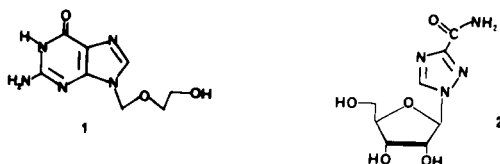
Les éthers et esters correspondant aux nouveaux C-nucléosides β -D-ribofuranosyl-2-hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine et (hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine ont été obtenus par condensation de la benzyloxy-5 hydrazino-4 pyrimidine avec le chlorhydrate de benzyloxy-5 β -D-ribofuranosyl formimide de thiobenzyle pour les premières et avec les chlorhydrates de (benzyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide d'éthyle ou de thiobenzyle pour les seconds. L'action du méthanol ammoniacal suivie d'hydrogénéolyse permet d'accéder à ces nouveaux C-nucléosides, dérivés de phénols hétérocycliques dont les structures ont été établies par uv, ir et rmn.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 991 (1989).

Introduction.

Si l'(hydroxy-2 éthoxy)méthyl-9 guanine ou acyclovir (**1**) est déjà utilisée en thérapeutique pour soigner certaines formes d'herpès [1] d'autres nucléosides modifiés font l'objet d'études en raison de leurs propriétés antivirales. On peut citer comme exemple le β -D-ribofuranosyl-1 carboxamido-3 (1,2,4)triazole (**2**), ou ribavirin qui inhibe la réplication virale [2a]. Cette substance a été récemment testée sur des patients présentant le syndrome d'immuno-déficience acquise (S.I.D.A.) [2b] (schéma 1).

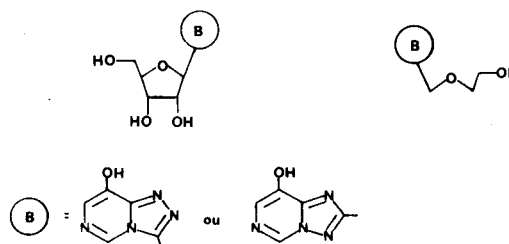
Schéma 1



Dans le but de développer d'autres antiviraux potentiels, des C-nucléosides ou analogues de C-nucléosides ont été préparés, dans lesquels la partie glycosylique est attachée à la base par une liaison carbone-carbone. Cette partie glycosylique peut être un β -D-ribofuranose (α et β) [3], un désoxyribofuranose [4], un hexopyranose [5,6] ou même une simple chaîne alcoyle avec un ou plusieurs groupes hydroxyles [7,1].

Aussi, suite à nos travaux sur les hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines [8,9], avons nous envisagé d'effectuer la synthèse de dérivés dont la base serait un des hétérocycles cités et le fragment glycosyle un motif β -D-ribofuranosyle ou (hydroxy-2 éthoxy) méthyle, ce dernier devant occuper la position 2 ou 3 suivant qu'il est condensé sur un hétérocycle de la famille [1,5-c] ou [4,3-c] (schéma 2). Le présent travail vient ainsi combler une lacune dans la série des analogues de la formicine, domaine dans lequel des C-nucléosides dérivés de triazolopyrimidines et de triazolopyrazines avaient été préparés par Igolen et coll. [3,10].

Schéma 2

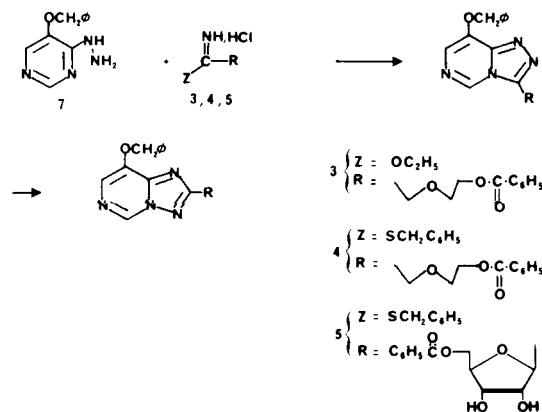


Résultats et Discussion.

Synthèse des C-nucléosides.

Pour accéder aux produits désirés, nous nous sommes inspirés de la méthode mise au point par Igolen et Coll. dans le cas des dérivés cités précédemment [3,10]. Celle-ci consiste à condenser une hydrazinoazine avec le chlorhydrate d'un imide, dans la pyridine (schéma 3). Tout comme pour les synthèses d'alcoxy-8 triazolopyrimidines précédemment effectuées [8,9] nous avons utilisé l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (**7**) qui permet d'introduire la fonction phénol sous forme protégée en position 8 sur l'hétérocycle final.

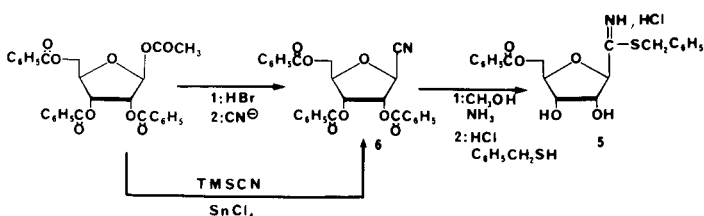
Schéma 3



Les chlorhydrates du (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide d'éthyle (**3**) et du (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide de thiobenzyle (**4**) ont été préparés suivant la méthode proposée par Igolen et Coll. [5].

Le chlorhydrate de benzoyloxy-5 β -D-ribofuranosyl formimide de thiobenzyle (**5**) a été préparé selon le schéma 4.

Schéma 4



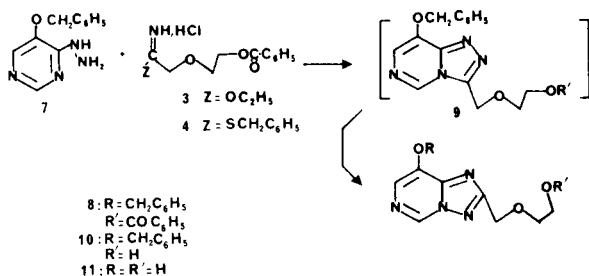
On accède au dérivé cyané intermédiaire **6** par la méthode de Bobek et Farkas [11] mais un procédé plus récent [12] permet de le préparer plus rapidement, en utilisant le cyanure de triméthylsilyle (TMS-CN) et le chlorure stannique.

La réaction de l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (**7**) avec l'acétimide de thiobenzyle **4** dans la pyridine à 80° conduit à la (benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**8**) avec un rendement de 32%. En utilisant l'imide **3** et en travaillant dans les mêmes conditions, nous obtenons un produit identique avec un rendement de 59% (schéma 5).

En vue d'obtenir l'isomère de la famille [4,3-c] **9** nous avons cherché à éviter le réarrangement de Dimroth observé dans les conditions précédentes mais celui-ci se produit qu'elles que soient les conditions employées.

La déprotection de la fonction alcool terminale de la chaîne éthoxyméthyle portée par le carbone 2 de l'hétérocycle est réalisée selon le mode opératoire classique avec le méthanol ammoniacal, l'hydrogénolyse de l'éther benzylique permet de libérer la fonction phénol et nous obtenons finalement l'(hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**11**) attendue (schéma 5).

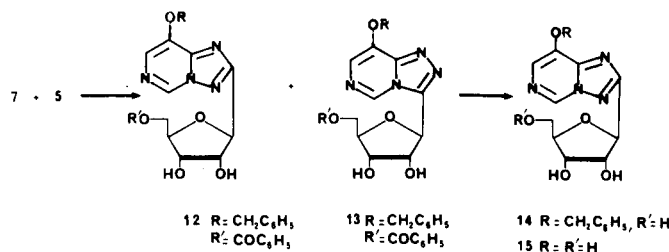
Schéma 5



Reprenant les conditions utilisées pour la synthèse des analogues acycliques précédemment décrits, nous avons condensé l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (**7**) avec le benzoyloxy-5 β -D-ribofuranosyl formimide de thioben-

zyle (**5**) en solution dans la pyridine à une température de 80°. Après passage du brut de réaction sur colonne de silice (chloroforme/éthanol), nous avons isolé les (benzoyloxy-5' β -D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**12**) et benzoyloxy-5' β -D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[4,3-c]pyrimidine (**13**). L'action du méthanol ammoniacal puis de l'hydrogène, en présence de palladium sur charbon, sur le composé de la famille [1,5-c] nous permet d'obtenir successivement la β -D-ribofuranosyl-2 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**14**) et la β -D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**15**). Dans le cas du dérivé de la série [4,3-c] **13**, la réaction de déprotection de l'hydroxyle 5' s'accompagne du processus de transposition de Dimroth de sorte que l'on aboutit aux mêmes produits **14** et **15** (schéma 6).

Schéma 6



Etude structurale des C-nucléosides.

Ultraviolet.

Le composé **13** dont l'hétérocycle appartient à la famille des triazolo[4,3-c]pyrimidines présente un spectre uv dont la forme est en accord avec la structure proposée. Pour les dérivés de la famille [1,5-c], nous retrouvons des résultats semblables à ceux obtenus au cours de l'étude des alcoxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidines [8,9]. En effet, nous n'observons, sur les enregistrements relatifs à ces composés qu'un seul maximum à 264 nm et la déprotection de la fonction phénol provoque un déplacement bathochrome de cette bande d'absorption d'environ 20 nm.

Tableau 1

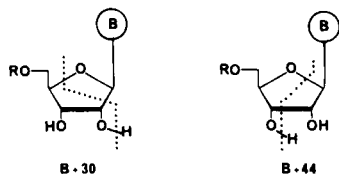
Maximum d'absorption et coefficient d'extinction molaire (C = 10⁻⁴M)

Composé	Solvant	λ max nm (ϵ)
12	Ethanol	264 (9110)
14	Ethanol	264 (8780)
15	Méthanol	283 (11100)
13	Ethanol	265 (10000) inflexion 283
8	Ethanol	264 (9685)
10	Ethanol	263 (8740)
11	Ethanol	282 (10570)

Spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse appliquée aux composés **8** et **10** montre que les principales fragmentations observées correspondent aux clivages des fonctions ester et éther benzylique présentes dans ces molécules. Pour le phénol **11**, les principales fragmentations correspondent à des ruptures des liaisons en α et α' du groupe hydroxyle. L'ion principal correspond alors à l'ion $(B-CH_3)^+$ issu d'un réarrangement de l'ion moléculaire avec élimination de deux molécules de méthanal. Nous retrouvons pour les composés **12** et **13** les coupures classiques observées pour **8** et **10**. En ce qui concerne les composés **14** et **15**, on notera que si les pics majoritaires, pour les *N*-nucléosides, sont ceux correspondant aux ions $B + H$ et $B + H_2$, issus de la rupture de la liaison *N*-glycosidique, la plus grande stabilité de la liaison carbone-carbone qui assure la jonction entre la base et le sucre dans les *C*-nucléosides limite le clivage des molécules à ce niveau [13]. Par contre, l'ion provenant de la rupture des liaisons $O-C_4'$ et C_1-C_2' , avec transfert d'un proton hydroxylique sur la base (BH^+-CHO soit $B + 30$) est caractéristique des *C*-ribonucléosides [14]. Nous l'observons effectivement à $m/e = 255$ (5,7%, **14**), $m/e = 165$ (9,1%, **15**), ainsi que le fragment $BH^+-CH_2-CH=O$ ($m/e = 269$ (11%, **14**), $m/e = 179$ (20%, **15**)) déjà mentionné, dans la littérature comme caractéristique de structures *C*-nucléosidiques [15] et qui s'obtient après coupure des liaisons $O-C_1'$ et C_2-C_3' .

Schéma 7



Les spectres $rmn\ ^1H$ des *C*-nucléosides étudiés ont été réalisés dans le $DMSO-d_6$ et/ou le méthanol- d_4 . Des expériences de découplage sélectif ou la réalisation de spectres à deux dimensions ($rmn-2D\ ^1H-^1H\ COSY$) nous ont permis d'attribuer l'ensemble des signaux observés aux protons correspondants qui figurent dans la partie expérimentale. Ces résultats ainsi que ceux relatifs à la rmn du carbone **13** feront l'objet d'une publication ultérieure [16]. Retenons simplement que pour la partie hétéroaromatique, les résultats sont en accord avec une étude précédente [8] et avec la littérature. Quant à la partie glycosidique, l'ensemble des valeurs de déplacements chimiques ainsi que les couplages en rmn du 1H ont pu être attribuées et sont en accord avec la structure proposée.

Conclusion.

Au cours du présent travail, ont été réalisées la synthèse et l'étude structurale d'analogues de *C*-nucléosides dont la

partie glycosylique est une chaîne β -hydroxyéthoxyméthylénique et la base un hétérocycle de la série (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine substitué sur le sommet 8. Ces composés ont été préparés par condensation d'un imidate ou thioimide avec l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine. Le composé résultant est alors soumis aux réactions classiques de déprotection des fonctions alcools et phénol pour conduire à l'((hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine. L'extension de la méthode précédente à la condensation du chlorhydrate de benzyloxy-5 β -D-ribofuranosyl formimide de thiobenzyle avec la benzyloxy-5 hydrazino-4 pyrimidine permet d'accéder à la β -D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine. La structure des composés a été principalement établie par spectrométrie uv et rmn . Ces analogues de *C*-nucléosides ont été testés pour leurs propriétés antivirales potentielles.

Remerciements.

Les auteurs remercient le Dr. Françoise Barre-Sinoussi de l'Institut Pasteur de Paris et le Dr. Jean Claude Chermann du laboratoire de recherche INSERM sur les Rétrovirus et Maladies associées de Luminy pour les tests de recherche d'activité antivirale réalisés *in vitro* sur les produits **11**, **14** et **15**. A l'exception du composé **14**, les composés **11** et **15** se sont révélés toxiques pour des lymphocytes T humains. Aux doses non toxiques utilisées en post-traitement aucune protection significative de l'effet cytopathogène du virus HIV 1 pour des cellules MT_4 n'a pu être observée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les températures de fusion sont déterminées à l'aide d'un appareil Buchi SMP 20 et ne sont pas corrigées. Les spectres infrarouges sont enregistrés en pastille en dispersion dans le bromure de potassium sur les appareils Perkin-Elmer 337 ou Perkin-Elmer 1420, les spectres ultra-violetes sur le spectrophotomètre Beckmann 5270. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur les appareils Bruker WP 60 (60 MHz, $rmn\ ^1H$), WP 80 ($rmn\ ^1H$ 80 MHz, $rmn\ ^{13}C$ 10 MHz) et AM 400WB ($rmn\ ^1H$ 400 MHz, ^{13}C 100 MHz, DEPT, COSY, $^2D\ ^1H-^{13}C$) avec le $DMSO-d_6$ ou le méthanol- d_4 comme solvant avec comme étalon interne le tétraméthylsilane. Pour les chromatographies en couches minces, on utilise les plaques Merck hptlc 60F254 silice 60, les plaques étant visualisées à la lampe uv à 254 nm. Pour la chromatographie sur colonne, nous avons utilisé le gel de silice 60 Fluka (35-70 mesh ASTM). Les chromatographies sur cartouches SEP-PAK (Waters) garnies de silice. La clhp a été réalisée sur un appareil Waters et colonne μ -Bondapak- C_{18} . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Riber-10-10 (70 eV).

Monobenzoate de l'éthylène glycol.

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par Schaeffer [17] avec un rendement de 56%: ir (liquide, bromure de potassium): $\nu\ cm^{-1}$ 3600-3200 (OH), 3080 (CH aromatique),

2970, 2900 (CH aliphatique), 1725 (CO ester); rmn^1H (deutériochloroforme): δ ppm 2,09 (s, large, 1H échangeable avec eau lourde, OH), 3,88-4,03 (m, 2H, CH_2), 4,41-4,56 (m, 2H, CH_2), 7,30-8,16 (m, 5H, aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 123 (30,2, M^+), 105 (100), 77 (42,3).

Benzoyloxy-1 chlorométhoxy-2 éthane.

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par Schaeffer [17] avec un rendement de 51%: ir (liquide, bromure de potassium): ν cm^{-1} 3070 (CH aromatique), 2960, 2940 (CH aliphatique), 1720 (CO ester); rmn^1H (deutériochloroforme): δ ppm 3,81-3,99 (m, 2H, CH_2), 4,41-4,58 (m, 2H, CH_2), 4,82 (s, 2H, OCH_2Cl), 7,40-8,15 (m, 5H, phényle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 123 (17,4, M^+), 105 (100), 77 (40,3).

Benzoyloxy-1 cyanométhoxy-2 éthane.

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite par Igoen et Coll. [5] avec un rendement de 73%: ir (liquide, bromure de potassium): ν cm^{-1} 3070 (CH aromatique), 2960, 2880 (CH aliphatique), 1720 (CO ester); rmn^1H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 3,83-3,98 (m, 2H, CH_2), 4,41-4,58 (m, 2H, CH_2), 4,59 (s, 2H, OCH_2CN), 7,62-8,10 (m, 5H, phényle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 205 (0,5, M^+), 122 (62), 105 (83,8), 77 (100).

Chlorhydrate de (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide de thiobenzyle (4).

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par Igoen et Coll. [5] avec un rendement de 40%: ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3500-2400 (NH, iminium), 1720, 1730 (C=O et C=N); spectre de masse: m/e (abondance relative) 105 (23), 91 (100), 77 (14,3).

Chlorhydrate de (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide d'éthyle (3).

Le nitrile précédent 8,2 g (0,040 mole) et 2,6 ml d'éthanol anhydre (0,044 mole) sont dissous dans 150 ml d'éther éthylique sec. On fait barboter de l'acide chlorhydrique sec dans la solution durant 3 heures, la température du réacteur étant maintenue à 0° par un bain de glace. Le mélange est ensuite placé deux heures à 0° et l'éther est évaporé sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on rince à l'éther sec jusqu'à apparition d'un précipité blanc. Le solide ainsi obtenu est filtré, rincé abondamment à l'éther et séché sous pression réduite. Le rendement est de 67%: F = 93-95°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3500-2500 (NH iminium), 1715 (CO ester), 1660 (C=N iminium); spectre de masse: m/e (abondance relative) 122 (12), 105 (100), 77 (39,1), 45 (5,5).

(Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (8).

Première méthode.

Un mélange de 1,5 g (0,00694 mole) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (7) et de 2 g de chlorhydrate d'imide 3 dans 25 ml de pyridine anhydre est porté à 80° durant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est traitée par une petite quantité d'éthanol ou d'éther éthylique. Après quelques minutes, ce mélange soigneusement trituré laisse déposer un solide brun (1,6 g, rendement 53%) que l'on recristallise dans l'éthanol; F (éthanol) = 102-103°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3070, 3040 (CH aromatique), 2950, 2890 (CH aliphatique), 1715 (C=O ester), 1620, 1550, 1500, 1450 (C=C et

C=N aromatique); uv: λ max (nm) (ϵ) éthanol 10^{-4}M 264 (9685); rmn^1H (DMSO- d_6): δ ppm 3,85-3,90 (m, 2H, H-2'), 4,38-4,53 (m, 2H, H-3'), 4,83 (s, 2H, H-1'), 5,42 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 7,47-8,0 (m, 10H, phényles), 8,05 (s, 1H, H-7), 9,43 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 404 (1,9, M^+), 405 (0,5), 105 (30,4), 91 (100), 77 (26,8).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 65,33; H, 4,98; N, 13,85. Trouvé: C, 65,22; H, 5,05; N, 13,79.

Deuxième méthode.

Un mélange de 1,5 g (0,00694 mole) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (7) et de 2,5 g de chlorhydrate de thioimide 4 dans 25 ml de pyridine anhydre est porté à 80° durant 2 heures. La pyridine est évaporée et l'huile résiduelle est traitée par un peu de méthanol. On obtient alors un précipité (0,9 g, rendement 32%) que l'on filtre et recristallise dans l'éthanol. Ce composé présente des caractéristiques identiques à celles décrites précédemment.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyle-2 benzyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (10).

A une solution de méthanol saturée en ammoniac, (la solution étant refroidie par un bain de glace) on ajoute 2,5 g (0,00618 mole) d'ester benzoïque 8. Cette solution est agitée 48 heures à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est rincée avec de l'éther de pétrole (Eb = 35-50°), séchée sous pression réduite et le résidu dissous dans l'acétone. Un insoluble est séparé par filtration et le solvant est évaporé pour obtenir un solide brun que l'on recristallise dans le tétrahydrofurane (rendement 60%); F (tétrahydrofurane) = 110°; ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} 3500-3100 (OH large), 3070 (CH aromatique), 2960, 2910, 2860 (CH aliphatique), 1630, 1560, 1510 1450 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (ϵ) éthanol 10^{-4}M 263 (8740); rmn^1H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 3,57 (s, 4H, H-2', H-3'), 4,70 (s, 3H, H-1', OH échangeable avec eau lourde), 5,41 (s, 2H, OCH_2-O), 7,46 (m, 5H, phényle), 8,06 (s, 1H, H-7), 9,45 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 300 (8, M^+), 301 (1,5), 240 (26,4), 91 (100), 77 (5,2).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 59,99; H, 5,37; N, 18,65. Trouvé: C, 59,86; H, 5,38; N, 18,36.

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (11).

L'éther benzylique 10 (0,29 g, 0,000965 mole) est dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre. On ajoute à ce mélange, 0,2 g de palladium sur charbon à 10% et procède à l'hydrogénation durant 5 heures à 30 minutes à 45° sous une pression de 2 bars d'hydrogène. La solution est ensuite filtrée sur célite et évaporée pour récupérer un solide blanc (rendement 71%) que l'on recristallise dans l'éthanol: F (éthanol) = 165°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3500-2500 (OH), 3050 (CH aromatique), 2920, 2840 (CH aliphatique), 1620, 1550, 1500 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (ϵ) éthanol 10^{-4}M , 282 (10570); rmn^1H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 3,58 (s, 4H, H-2', H-3'), 4,75 (s, 2H, H-1'), 7,76 (s, 1H, H-7), 9,32 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 210 (20, M^+), 211 (5), 179 (4), 165 (12), 149 (60), 150 (100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 45,71; H, 4,79; N, 26,65. Trouvé: C, 45,87; H, 4,86; N, 26,45.

Cyano-1 tribenzoyloxy-2,3,5- β -D-ribofuranose (6).

Première méthode.

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par Bobek et Farkas [11]. Le produit brut obtenu, dont la pureté a été contrôlée par chromatographie liquide haute performance (μ bondapak-C₁₈, méthanol/eau) est mis directement en réaction afin de préparer le composé **16**.

Deuxième méthode.

Nous avons également utilisée la méthode décrite par Cook et McNamara [12]. Le produit de cette réaction est utilisé directement pour la préparation du composé **16**; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3070 (CH aromatique), 2960 (CH aliphatique), 1730 (CO ester), 1600, 1490, 1450 (C=C aromatique).

Cyano-1 benzoyloxy-5 β -D-ribofuranose (**16**).

Ce composé a été préparé selon la méthode préconisée par Albrecht et Coll. [18] avec un rendement de 54% par rapport au dérivé O-acétylé de départ; F = 85-90°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3600, 3200 (OH), 2880 (CH aliphatique), 2240 (C=N), 1710 (C=O ester); rmn¹H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 4,17 (m, 2H, H-3, H-4), 4,35 (m, 2H, H-2, H-5'), 4,50 (dd, 1H, H-5''), 4,65-4,66 (d, 1H, H-1), 7,6-8,1 (m, 5H, phényle); rmn¹³C (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 165,72 (C=O), 133,70 (carbone phényle en para du carbonyle), 128,92, 129,37, 129,47 (carbones phényles respectivement en ipso, ortho, méta), 118,67 (C=N), 81,87 (C-4), 74,75 (C-2), 71,12 (C-3), 70,46 (C-1), 63,85 (C-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 263 (0,2 M⁺), 105 (100), 77 (77,7).

Chlorhydrate du (benzoyloxy-5 β -D-ribofuranosyl) thioformimide de benzyle (**5**).

En appliquant la méthode décrite par Igolen et Coll. [15] nous obtenons le produit attendu **5** avec un rendement de 70%; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3500-2500 (OH et NH iminium), 1720 (C=O ester).

(Benzoyloxy-5' β -D-ribofuranosyl)-2 benzoyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**12**) et (benzoyloxy-5' β -D-ribofuranosyl)-3 benzoyloxy-8 (1,2,4)triazolo[4,3-c]pyrimidine (**13**).

A une solution de 0,25 g (0,00115 mole) d'hydrazino-4 benzoyloxy-5 pyrimidine (**7**) dans 5 ml de pyridine anhydre, on ajoute 0,5 g (0,00118 mole) de chlorhydrate de (benzoyloxy-5 β -D-ribofuranosyl) thioformimide de benzyle (**5**) et 2 ml de pyridine. Le mélange est alors chauffé à 80° jusqu'à apparition d'un léger précipité blanc. La solution chaude est filtrée puis encore portée à 80° pendant 5 minutes; on filtre à nouveau la solution, si cela est nécessaire et évapore le solvant sous pression réduite (évaporateur rotatif, 50° maximum). On lave ensuite l'huile obtenue avec 20 ml de dichloro-1,2 éthane. Le résidu obtenu est dissous dans l'alcool éthylique, neutralisé par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et rincé à l'eau. Après ce traitement, on récupère une huile brune que l'on dissout dans le chloroforme; on sèche et évapore le solvant. Une chromatographie sur silice (20 g, 35-70 mesh) nous permet de séparer et purifier les produits (élution: 100 ml de chloroforme/alcool éthylique à 2% en volume puis 150 ml de chloroforme/alcool éthylique à 4% en volume). En premier lieu, on récupère un produit présentant un rf = 0,23 que l'on recristallise dans un peu d'éthanol tiède additionné de quelques gouttes d'eau. Le second produit présente un rf = 0,12 et est recristallisé dans les mêmes conditions. On récupère, au total, 190 mg de produit dont

110 mg de **12** sous forme de monohydrate et 80 mg de **13**. Le rendement global est de 35%. Un échantillon, de produit **12** ou **13** (0,100 g max) peut être purifié en effectuant une chromatographie sur cartouche SEP-PAK (Waters) garnie de silice; l'éluant utilisé est en mélange chloroforme/éthanol à 2% en volume (volume total = 10 ml maximum).

(Benzoyloxy-5' β -D-ribofuranosyl)-2 benzoyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**12**).

Ce composé a un F (éthanol, eau) = 68°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3500-3100 (OH, alcool et eau d'hydratation) 3070 (CH aromatique), 2940, 2900 (CH aliphatique), 1700 (C=O ester), 1620, 1555, 1510, 1450 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (é) éthanol 10⁻⁴M, 264 (9110); rmn¹H (diméthylsulfoxyde hexadéutérié) δ ppm: 4,22 (m, 1H, H-4'), 4,28 (t, 1H, H-3'), 4,38 (dd, 1H, H-5'), 4,44 (t, 1H, H-2'), 4,52 (dd, 1H, H-5'), 5,0 (d, 1H, H-1'), 5,42 (s, 2H, O-CH₂-O), 7,40-8,0 (m, 10H, noyaux phényles), 8,09 (s, 1H, H-7), 9,35 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 462 (0,5, M⁺), 122 (27,4), 105 (96,7), 91 (100), 77 (50,2).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₂N₄O₆. H₂O: C, 59,99; H, 5,03; N, 11,66. Trouvé: C, 59,63; H, 5,11; N, 11,58.

Benzoyloxy-5'- β -D-ribofuranosyl)-3 benzoyloxy-8 (1,2,4)triazolo[4,3-c]pyrimidine (**13**).

Ce composé a un F (éthanol, eau) = 138°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3520, 3500-3000 (OH, alcools), 3060 (CH aromatique), 2940, 2870 (CH aliphatique), 1700 (C=O ester), 1620, 1540, 1500, 1450 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (é) éthanol 10⁻⁴M, 265 (10000), 282 inflexion; rmn¹H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 4,25-4,27 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 4,63 (d, 1H, H-5''), 4,89 (dd, 1H, H-2'), 5,26, 5,32 (1 paire de doublet, 2H, H_a et H_b OCH₂O), 7,36-7,58 (m, 11H, H-7, noyaux phényles), 8,91 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 462 (0,5, M⁺), 105 (38,3), 91 (100), 77 (37,9).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₂N₄O₆: C, 62,33; H, 4,79; N, 12,11. Trouvé: C, 62,09; H, 4,88; N, 12,14.

β -D-ribofuranosyl-2 benzoyloxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**14**).

A une solution de méthanol (100 ml) saturée en ammoniac, on ajoute 0,25 g (0,00052 mole) d'ester benzoïque **12** ou **13**. Le mélange est agité trois jours à température ambiante. On évapore ensuite le solvant (évaporateur rotatif, bain-marie 40-50° maximum) et on récupère un solide brun que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 0,08 g de produit recristallisé (rendement 40%); F (méthanol) = 155-156°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3600-3100 (OH alcools), 3060 (CH aromatique), 2920 (CH aliphatique), 1625, 1555, 1500, 1450 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (é) éthanol 10⁻⁴M; 264 (8780); rmn¹H (diméthyl sulfoxyde hexadéutérié): δ ppm 3,45 (dd, 1H, H-5'), 3,55 (dd, 1H, H-5''), 3,90 (q, 1H, H-4'), 4,05 (t, 1H, H-3'), 4,30 (t, 1H, H-2'), 4,88 (d, 1H, H-1'), 5,42 (s, 2H, O-CH₂-O), 7,35-7,55 (m, 5H, phényle), 8,05 (s, 1H, H-7), 9,45 (s, 1H, H-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 358 (0,3, M⁺), 289 (11), 255 (5,7), 91 (100).

Anal. Calculé pour C₁₇N₁₆N₄O₅: C, 56,97; H, 5,06; N, 15,63. Trouvé: C, 56,28; H, 5,06; N, 15,78.

β -D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8 (1,2,4)triazolo[1,5-c]pyrimidine (**15**).

L'éther benzylique **14** 0,08 g (0,000223 mole) est dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre tiède (40°). La solution est transvasée

dans l'autoclave et on y ajoute 0,050 g de palladium sur charbon à 10%. Le mélange est alors agité 5 heures 30 minutes à 45° sous une pression d'hydrogène de 2 bars. Après filtration de la solution sur célite et évaporation du solvant sous pression réduite (bain à 40°), on récupère 0,050 g d'un solide blanc que l'on rince abondamment avec de l'éther éthylique anhydre par décantation. Le produit est ensuite séché sous pression réduite. Le rendement est de 83%. Afin de purifier ce produit, on effectue une chromatographie sur cartouche SEP-PAK C-18 (Waters). L'éluant utilisé est un mélange méthanol/eau dans la proportion 80/20 en volume (10 ml maximum); $F = 151^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3600-2500 (OH, phénol et alcool), 2920 (CH aliphatique), 1640, 1560, 1500 (C=C et C=N aromatique); uv: λ max (nm) (ϵ) méthanol $10^{-4}M$, 283 (11100); rmn^1H (méthanol- d_4): δ ppm 3,69 (dd, 1H, H-5'), 3,85 (dd, 1H, H-5''), 4,06 (m, 1H, H-4'), 4,23 (t, 1H, H-3'), 4,36 (t, 1H, H-2'), 5,04 (d, 1H, H-1'), 7,65 (s, 1H, H-7), 8,98 (s, 1H, H-5); spectre de masse; m/e (abondance relative) 268 (4,6, M^+), 179 (20), 165 (9,1), 57 (100).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{12}N_4O_5$: C, 44,77; H, 4,40; N, 20,88. Trouvé: C, 44,70; H, 4,45; N, 20,68.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. K. Chu et S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 289 (1986).
- [2a] R. K. Robins, *Chem. Eng. News*, **64**, 28 (1986); [b] R. Dagani, *Chem. Eng. News*, **64**, 7 (1986).
- [3] T. Huynh Dinh, J. Igolen, J. P. Marquet, E. Bisagni, et J. M. Lhoste, *J. Org. Chem.*, **41**, 3124 (1976).
- [4] A. Kolb, C. Gouyette, T. Huynh Dinh, et J. Igolen, *Tetrahedron*, **31**, 2914 (1975).
- [5] F. Babin, T. Huynh Dinh, et J. Igolen, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 1169 (1983).
- [6] C. K. Chu, J. J. Suh, M. Mesbah, et S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 349 (1986).
- [7] W. L. Mitchell, M. L. Hill, R. F. Newton, P. Ravenscroft et D. I. C. Scopes, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 697 (1984).
- [8] H. Sliwa, D. Blondeau et O. Rousseaux, *J. Heterocyclic Chem.*, soumis à publication.
- [9] O. Rousseaux, D. Blondeau et H. Sliwa, *Tetrahedron Letters*, 3127 (1986).
- [10] T. Huynh Dinh, R. Simon Sarfati, C. Gouyette, J. Igolen, E. Bisagni, J. M. Lhoste, et A. Civier, *J. Org. Chem.*, **44**, 1028 (1979).
- [11] M. Bobek, et J. Farkas, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 247 (1969).
- [12] P. D. Cook et D. J. McNamara, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 155 (1986).
- [13] J. M. Rice et G. O. Dudek, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **35**, 383 (1969).
- [14] L. B. Townsend et R. K. Robins, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 459 (1969).
- [15] T. Huynh Dinh, A. Kolb, C. Gouyette, et J. Igolen, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 111 (1975).
- [16] F. Dennin, O. Rousseaux, D. Blondeau et H. Sliwa, *Magn. Reson. Chem.*, en préparation.
- [17] H. J. Schaeffer, Burroughs Wellcome Co., U. S. Patent No. 4,027,025 (1977).
- [18] H. P. Albrecht, D. B. Repka, et J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **38**, 1836 (1973).

English Summary.

Ether and ester derivatives corresponding to the novel C-nucleosides 2- β -D-ribofuranosyl-8-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine and 2-(2-hydroxyethoxymethyl)-8-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine were obtained by condensation of 5-benzoyloxy-4-hydrazinopyrimidine respectively with thiobenzyl-5-benzoyloxy- β -D-ribofuranosylformimidate and ethyl or thiobenzyl 2-(2-benzoyloxyethoxy)acetimidate hydrochloride. Cleavage of the ester group by ammonia in methanol followed by hydrogenolysis of the benzylic ether afforded the above C-nucleosides derived from heterocyclic phenols. Unambiguous structural assignment were made by uv and ^1H and ^{13}C nmr studies.