

## Les nucléosides : synthèse et détermination de structure (1<sup>re</sup> partie)

par Gilles Gosselin, Jean-Louis Barascut et Jean-Louis Imbach

(Laboratoire de chimie bio-organique, Université des sciences et techniques du Languedoc, 34060 Montpellier Cedex)

G. Gosselin



### Introduction

Le terme de « nucléoside », introduit par Levene et Jacob en 1909 (1) était, à l'origine, intimement lié à celui d'acides nucléiques, puisque c'est par hydrolyse de ces derniers que furent initialement obtenus les dérivés ribosylés des purines et pyrimidines, comme par exemple l'uridine **1** et la désoxy-2 adénosine **2** (R = H) (Figure 1).

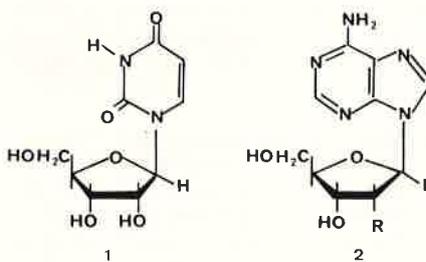


Figure 1.

Cependant, devant l'intérêt présenté par ces molécules, la notion de nucléoside a ensuite été étendue à l'ensemble des composés formés par l'union d'une base hétérocyclique et d'un résidu sucre, à l'aide d'une liaison N - C ou C - C; ainsi, l'antibiotique showdomycine **3** est un C-nucléoside (2) et la spongoadénosine (vidarabine ou Ara-A) **4** un arabinonucléoside (3). (Figure 2).

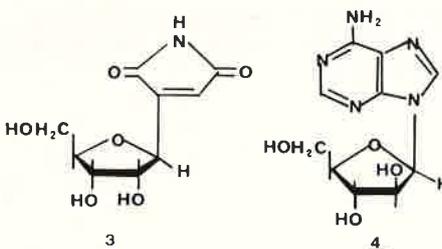


Figure 2.

Il existe *a priori* deux types de configuration possibles pour les nucléosides, notées  $\alpha$  et  $\beta$ . Ces configurations correspondent à la position de la liaison sucre-base par rapport au plan moyen du sucre, ce dernier étant représenté selon Haworth. La plupart des nucléosides « naturels » possèdent la configuration  $\beta$  (aglycone situé au-dessus du plan moyen du sucre, tel que représenté sur les formules **1** à **4**). Cependant quelques rares exceptions sont connues; il s'agit par exemple du diméthyl-5,6- $\alpha$ -D-ribofuranosyl benzimidazole **5** et de l' $\alpha$ -D-ribofuranosyl-7 adénine **6** constituants respectifs de la vitamine B<sub>12</sub> (**4**) et de la pseudovitamine B<sub>12</sub> (**5**), ainsi que de l' $\alpha$ -adénosine **7** isolée par hydrolyse du facteur corrinoïde Cx de *Propionibacterium shermanii* (**6**) (Figure 3); des  $\alpha$ -C-nucléosides naturels ont également été isolés, citons pour mémoire l' $\alpha$ -pseudouridine **8** obtenue à partir d'un hydrolysat de RNA de transfert d'*E. coli* (**7**) et l' $\alpha$ -pyrazomicine **9** obtenue à partir d'un filtrat de bouillon de *Streptomyces candidus* (**8**) (Figure 3).

La chimie des nucléosides a vu le jour au début du siècle lorsque les premiers composés de ce type ont été synthétisés par Fischer et

J.-L. Imbach



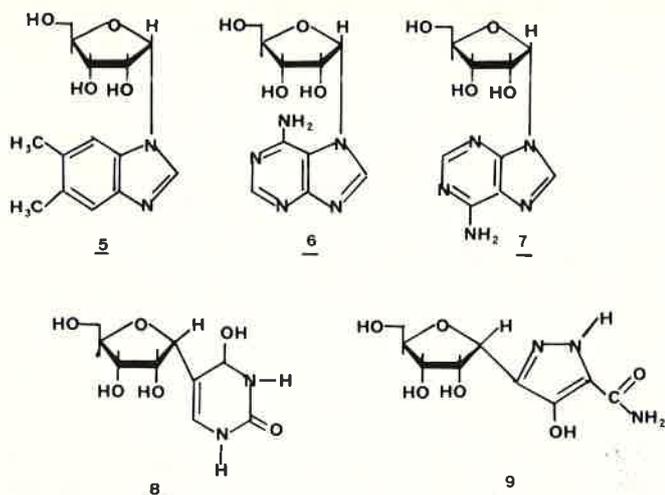


Figure 3.

Helferich (9), en faisant réagir la dichloro-2,6 purine avec l'acétobromoglucose. Mais ce n'est qu'une quarantaine d'années plus tard que Todd et Coll. obtiennent pour la première fois l'adénosine 2 (R = OH) (10).

Depuis lors, cette chimie a connu un développement rapide par suite de l'intérêt grandissant que présentent ces composés, soit en tant qu'« instruments » d'élucidation de certains mécanismes biochimiques fondamentaux, soit en tant qu'agents thérapeutiques; les nucléosides offrent, en effet, une gamme d'activité biologique recou-

vant pratiquement tous les grands axes de la chimiothérapie : activité cardiovasculaire (11), antivirale (12), antiparasitaire (13), antibiotique (14) anticancéreuse (15) et même cytokinine (16).

Les premiers médicaments de synthèse à structure nucléosidique viennent d'ailleurs de voir le jour ; c'est le cas de la thioinosine utilisée dans le traitement de certaines leucémies (17), de la ribavirine (12c) et de la spongoadénosine 4 (12d) employées comme agents antiviraux.

En raison du développement récent pris par ce type de composé, nous nous proposons, dans cette revue, de faire succinctement le point sur la synthèse et la détermination de structure des *N*-D-pentofuranonucléosides. Cependant dans le but de restreindre notre exposé, nous limiterons nos exemples aux *N*-ribofuranonucléosides, c'est-à-dire aux analogues structuraux des constituants naturels des acides ribonucléiques. En effet il s'agit là de la série, de loin, la plus étudiée; néanmoins, les approches synthétiques que nous allons décrire sont généralement applicables aux divers autres types de sucre, tels le désoxy-2 ribose 10, l'arabinose 11, le xylose 12 et le lyxose 13, qui sont ici représentés sous leur forme furanose (Figure 4).

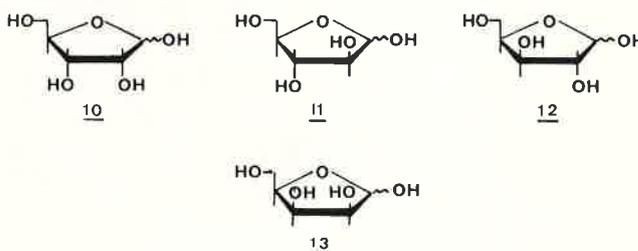


Figure 4.

## Synthèse des *N*-D-pentofuranonucléosides

Les principales approches de synthèse des pentofuranonucléosides peuvent être classées en deux grands groupes, d'importance inégale :

- les méthodes de « glycosylation », visant à créer la liaison sucre-aglycone à partir de composés convenablement substitués (Figure 5, voie a), les plus utilisées,
- la méthode dite de « synthèse totale » qui consiste, partant d'un synthon osidique ayant une liaison C - N préformée, à construire la base hétérocyclique (Figure 5, voie b).

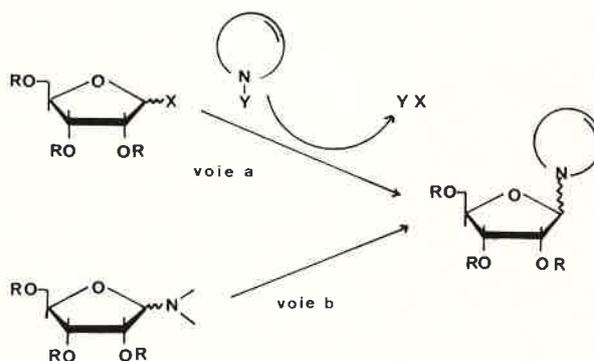


Figure 5.

### I. Méthodes de « glycosylation »

La création de la liaison C - N, dans ce type de réaction, se fait par condensation entre la base hétérocyclique, activée ou non, et un sucre convenablement substitué. Ce genre de synthèse s'effectue par substitution nucléophile, dont le caractère  $SN_1$  ou  $SN_2$  est très souvent difficile à préciser.

Contrairement à la méthode de « synthèse totale », ces approches ne sont pas régiosélectives, ni même stéréospécifiques. En effet, si l'on part d'une base ayant plusieurs sites de glycosylation possibles, on obtient souvent des mélanges d'isomères et parfois d'anomères.

Ces méthodes étant considérées comme des réactions de substitution nucléophile, elles seront donc conditionnées par deux facteurs principaux, à savoir :

- la facilité de rupture de la liaison  $C_1 - X$  du sucre : soit grâce à l'électronégativité du groupement X, soit à l'aide de solvants de forte constante diélectrique,

- la nucléophilicité de la base qui pourra être augmentée par l'activation de l'hétérocycle.

On augmente la facilité de rupture de la liaison  $C_1 - X$  du sucre en choisissant pour X des groupements fortement électronégatifs, tels que les halogènes.

Citons comme exemple de condensation directe, la synthèse des ribofuranonucléosides anomères 14 du diméthyl-5,6 benzimidazole 15 qui a été réalisée par Fletcher et Coll. (18) par réaction avec le bromo-1 tri-*O*-benzoyl-2,3,5-D-ribofuranose 16 (Figure 6). L'obtention du mélange anomérique 14 (R = OAc), dans une réaction semblable à partir du chloro-1 tri-*O*-acétyl-2,3,5-D-ribofuranose, avait déjà été signalée par Todd et Coll. (4d), mais les rendements étaient beaucoup plus faibles.

En outre, afin d'augmenter les rendements de ces réactions de

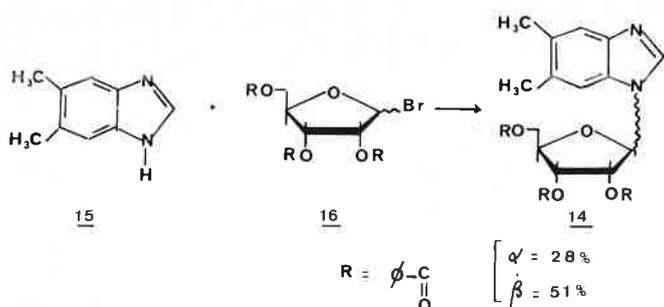


Figure 6.

condensation directe, de nombreux auteurs utilisent des solvants aprotiques de forte constante diélectrique : la condensation des purines et des halogénosucres donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est conduite dans de tels solvants (3b, 19-21). Ainsi, l'alkylation directe de l'adénine avec le bromo-1 tri-*O*-benzoyl-2,3,5-*D*-ribofuranose **16** dans l'acétonitrile conduit aux isomères correspondants en position 3 (25 %) et 9 (18 %) (20); de même, la condensation de la *N*<sup>2</sup>-acétylguanine avec le même sucre dans le diméthylformamide donne, après déacylation, un mélange des  $\beta$ -*D*-ribofuranosyl-7 et 9 guanine (21).

Cependant, la libération de HX dans ces réactions risque, outre d'hydrolyser les produits de condensation, de conduire à une protonation de la base hétérocyclique et de ce fait de diminuer sa réactivité. C'est pourquoi des accepteurs de protons sont très souvent utilisés. Par exemple (Figure 7) la condensation de la chloro-7 *v*-triazolo-pyridine **17** et du chloro-1 tri-*O*-benzoyl-2,3,5-*D*-ribofuranose **18** dans le nitrométhane, en présence de KCN comme accepteur d'acide chlorhydrique, conduit aux deux isomères de position **19** et **20** (22). L'utilisation d'autres accepteurs de protons conduit généralement à une amélioration des rendements (23).

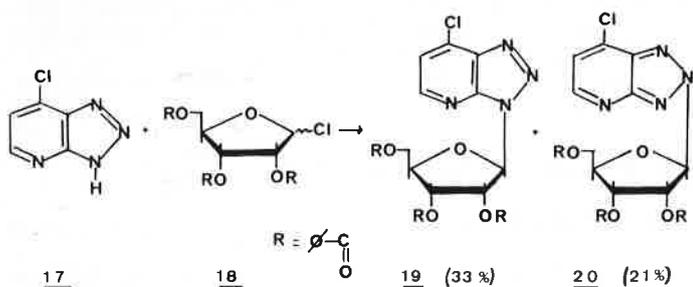


Figure 7.

Ainsi, dans de nombreux cas la condensation directe entre une base et un sucre convenablement substitué conduit aux produits désirés avec des rendements très variables. Cependant, de nombreux hétérocycles sont inactifs dans ces conditions ; il est alors nécessaire d'activer la base soit par formation de complexe avec des sels de métaux lourds, soit par silylation.

Nous allons maintenant étudier successivement ces méthodes sans trop insister sur leur mécanisme qui a d'ailleurs, récemment fait l'objet d'une excellente mise au point (24).

### I.1. Procédé « Koenigs-Knorr » aux sels de métaux lourds

C'est le premier procédé connu de synthèse des nucléosides. Dès 1914, Fischer et Helferich (9), obtinrent les  $\beta$ -*D*-glucopyranonucleosides **21** en traitant l'acétobromoglucose **22** avec les sels d'argent des dichloro-2,6 et trichloro-2,6,8 purines **23** dans le xylène bouillant (Figure 8).

Cependant, à l'exception de quelques exemples (25, 26), l'emploi des sels d'argent ne permet pas toujours d'obtenir de bons rendements en synthèse nucléosidique.

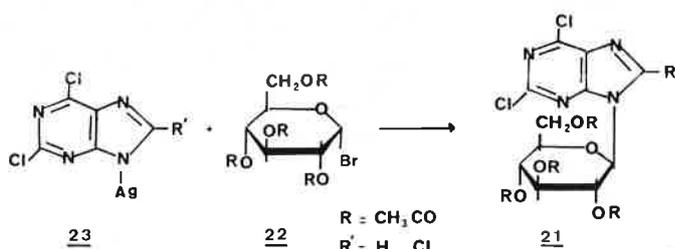


Figure 8.

Davoll et Lowy ont montré plus tard que les dérivés chloromercuriques des purines donnent de meilleurs résultats que les sels d'argent des bases correspondants (27). Ainsi (Figure 9) la condensation de la chloromercuri-9 benzamido-6 purine **24** avec **18**, au reflux dans le xylène, conduit au (tri-*O*-benzoyl-2',3',5'- $\beta$ -*D*-ribofuranosyl)-9 benzamido-6 purine **25**.

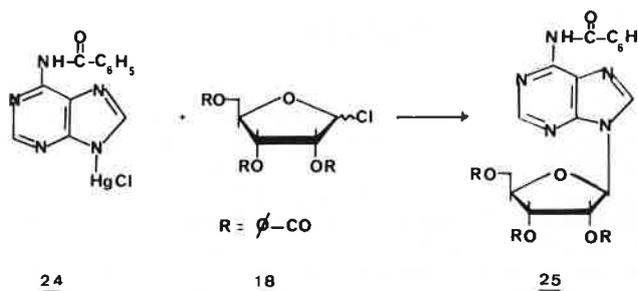


Figure 9.

Fox et Coll. généralisent l'utilisation des sels mercuriques aux bases pyrimidiques (28); ce procédé devient ainsi une méthode standard de synthèse des nucléosides (29); une illustration de cette approche est fournie par la réaction de la *S*-phénylmercurimercapto-2 uracile **26** avec **18**, qui donne le riboside **27** avec un bon rendement (30) (Figure 10).

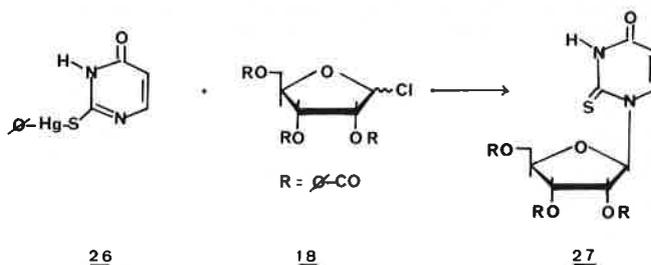


Figure 10.

De la même manière, la mercapto-2 uridine et la mercapto-2 cytidine sont obtenues par condensation des dérivés mercuriques des bases correspondantes et de **18** (31).

On admet actuellement (32) que la synthèse des nucléosides puriques s'effectue *via* une N-3 glycosylation, suivie d'un réarrangement intermoléculaire de la partie sucre sur le site préalable de fixation de l'atome de mercure : l'atome d'azote N-9 (33), correspondant au composé thermodynamiquement le plus stable (Figure 11).

Un mécanisme semblable peut être envisagé pour les oxo-2 pyrimidines, les produits initiaux étant dans ce cas des *O*-glycosides qui peuvent réagir avec une autre molécule de sucre pour former les *N*-ribosides (34).

On doit encore inclure dans cette approche le procédé utilisant le nitrométhane comme solvant et le cyanure mercurique comme catalyseur (23, 35, 36), qui présente l'avantage d'éliminer la préparation préalable du dérivé métallique de la base hétérocyclique; son mécanisme est cependant très proche du précédent.

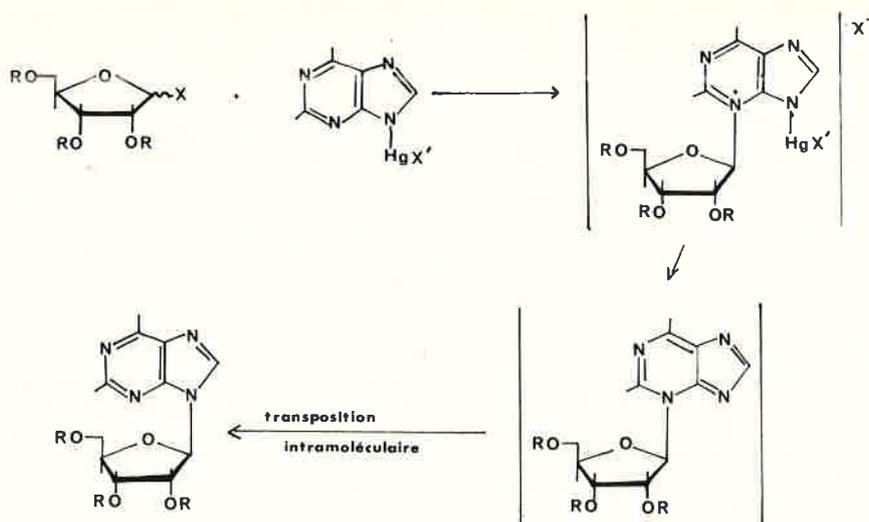


Figure 11.

Cette méthode conventionnelle au sels de métaux lourds est, comme nous le verrons plus loin, généralement stéréospécifique en ce sens qu'elle conduit préférentiellement aux anomères  $\beta$ ; par contre l'inconvénient majeur provient de la difficulté d'élimination complète des sels de métaux (37, 38); leur toxicité (37-39), risquant de fausser, même lorsqu'ils sont à l'état de traces, toute étude biochimique ultérieure des molécules obtenues. C'est une des raisons pour laquelle cette voie de synthèse est de moins en moins utilisée.

## I.2. Procédé « Hilbert-Johnson » (40)

Cette approche concerne principalement la synthèse des nucléosides pyrimidiques **31** par condensation des dialkoxy-2,4 pyrimidines **29** avec des halogénosucres poly-*O*-acylés **28** selon le mécanisme présenté dans la figure 12.

Cette approche a été jusqu'à maintenant une des plus utilisées pour les couplages nucléosidiques en raison de sa facilité de mise en œuvre et des résultats satisfaisants généralement obtenus.

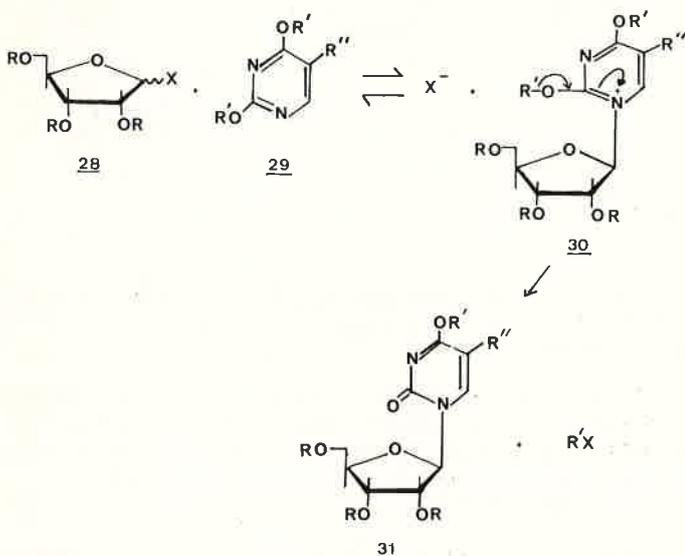


Figure 12.

Plusieurs facteurs influencent le rendement de cette réaction :

- la facilité de dissociation de l'halogénosucré qui est favorisée par l'utilisation de solvants polaires comme l'acétonitrile (41),
- l'aptitude que possèdent les groupements R' en position 2 du sel quaternaire **30** à subir l'attaque nucléophile de l'ion halogénure

$X^-$  (42). Dans certains cas, il est possible d'utiliser un catalyseur (43, 44); par exemple, le bromure mercurique qui forme alors un complexe avec le sel quaternaire intermédiaire **30** et favorise ainsi le départ du substituant R' en position 2,

- l'électronégativité du substituant R'' en position 5 : plus R'' sera électronégatif, plus le caractère nucléophile de l'atome d'azote sera faible et l'attaque sur le carbone anomère du sucre difficile (43-45).

Ce procédé, qui fut généralisé à la synthèse des nucléosides des amino-2 et mercapto-2 pyrimidines (46), ainsi qu'à celle d'autres nucléosides pyrimidiques (47), présente cependant quelques inconvénients ;

- les dialkoxypyrimidines doivent être préparées en plusieurs étapes,
- l'élimination des groupements *O*-alkylés peut être difficile (48),
- les rendements sont parfois faibles,
- la réaction n'est pas applicable aux pyrimidines substituées en position 6 (48).

## I.3. Procédé via les bases silylées

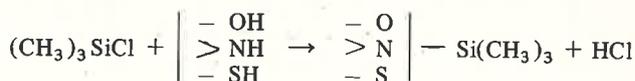
### I.3.a. Activation de la base

Le mécanisme probable de la réaction de triméthylsilylation est une substitution nucléophile qui s'effectue au niveau de l'atome de silicium (49). La fixation du groupement  $Si(CH_3)_3$  sur la molécule peut, cependant, se faire sur des atomes autres que des azotes cycliques. En effet, les bases utilisées présentent souvent plusieurs formes tautomères et donc plusieurs sites de silylation possibles, le cas le plus fréquent étant celui de la tautomérie lactame-lactime.

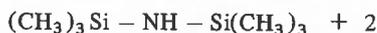
Les dérivés silylés des bases hétérocycliques s'obtiennent par des réactions faciles à réaliser d'autant plus que les produits secondaires s'éliminent aisément et n'interviennent pas dans les réactions ultérieures.

Les principaux agents silylants sont :

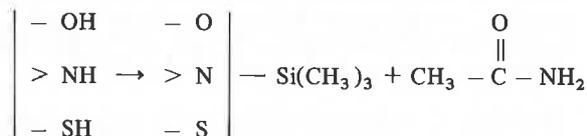
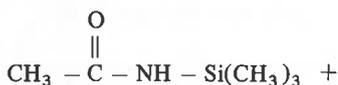
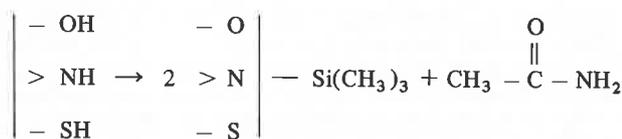
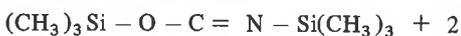
- le chlorure de triméthylsilane (TMSC) permettant de fixer le groupement  $Si(CH_3)_3$  sur les fonctions OH, NH, ou SH avec formation d'acide chlorhydrique comme produit secondaire (50). L'utilisation d'accepteurs de protons, tels que la pyridine ou la triméthylamine, peut parfois réduire le temps de réaction et augmenter les rendements en évitant l'hydrolyse éventuelle du dérivé silylé.



- l'hexaméthylidisilazane (HMDS), utilisé en présence d'une quantité catalytique de sulfate d'ammonium, généralement à reflux, conduit à la base silylée et à l'ammonium comme seul produit secondaire (51).



• le bis-triméthylsilylacétamide (BSA) (52) et le *N*-triméthylsilylacétamide (50) sont des agents silylants très efficaces. La silylation s'effectue dans ce cas généralement à température ambiante, rarement à reflux. L'acétamide, seul produit secondaire formé, s'élimine facilement par sublimation sous pression réduite.



Nous distinguerons dans ces approches utilisant des bases silylées deux procédés qui diffèrent essentiellement par la nature du sucre de départ.

### 1.3.b. Condensation de bases silylées et d'halogénosucres

La synthèse des nucléosides sera, ici, réalisée par condensation entre une base hétérocyclique silylée et un halogénoribofuranose convenablement substitué. Le mécanisme réactionnel est alors très proche de celui du procédé « Hilbert-Johnson » dans le cas des oxo-2 pyrimidines (Figure 12, R' remplacé par un groupement  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) et de celui aux sels de métaux lourds dans pratiquement tous les autres cas [Figure 11,  $\text{HgX}'$  remplacé par  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ].

Il n'est pas alors surprenant que les rendements en nucléosides *via* les bases silylées, dépendent des mêmes facteurs que ceux qui interviennent dans les deux méthodes précédemment citées. C'est ainsi que Wittenburg montra, lors d'une étude systématique de la réaction de la bis-triméthylsilyloxy-2,4 méthyl-5 pyrimidine avec des halogéno-

sucres, que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la condensation est réalisée dans un solvant non hydrolysé et anhydre, en présence de perchlorate d'argent (53) ou des sels mercuriques tels  $\text{HgBr}_2$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{HgO}$  (54). L'emploi de tels catalyseurs étant à déconseiller, comme nous l'avons déjà mentionné, la méthode classique de silylation consiste actuellement à effectuer la condensation dans un solvant polaire, généralement l'acétonitrile (55). C'est ainsi qu'a été réalisée, par exemple, la synthèse des nucléosides 33 et 34 en série *s*-triazolo (1,5*a*) et (4,3*a*) pyrimidine (56) (Figure 13).

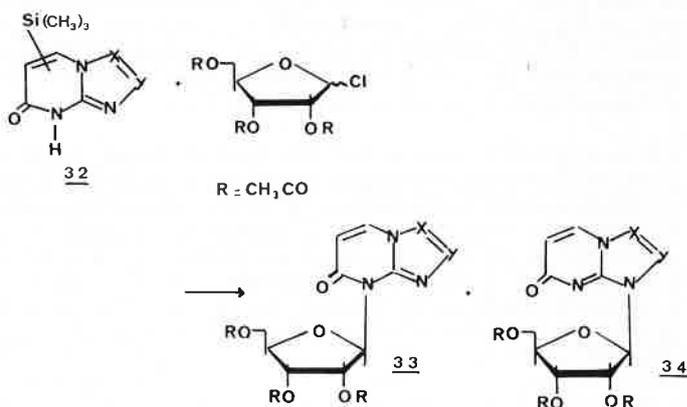


Figure 13.

Nous signalerons enfin que cette même réaction peut s'effectuer à chaud et sous vide, en absence (55*c*-57) ou en présence d'iodure de sodium (58) comme catalyseur.

### 1.3.c. Condensation de bases silylées et de sucres totalement acylés (59)

Cette approche, mise au point par Vorbruggen et Niedballa (59), élimine la préparation préliminaire des halogénures, composés parfois peu stables. Elle consiste à faire réagir des hydroxy, amino, ou mercapto pyrimidines silylées avec des *O*-acétyl-1 ou des *O*-méthyl-1 pentofuranoses convenablement substitués, dans un solvant anhydre, en présence de catalyseurs de type Friedel-Crafts; les meilleurs rendements sont obtenus dans le dichloro-1,2 éthane, en présence de tétrachlorure d'étain.

Le mécanisme de cette réaction peut être schématisé comme suit : l'acide de Lewis se complexe probablement avec le substituant *O*-acétyl-1 ou *O*-méthyl-1 du sucre pour donner un carbocation; ce dernier est attaqué par l'azote  $\text{N}_1$  de la pyrimidine; il en résulte la formation d'un sel quaternaire qui est converti en nucléoside (Figure 14).

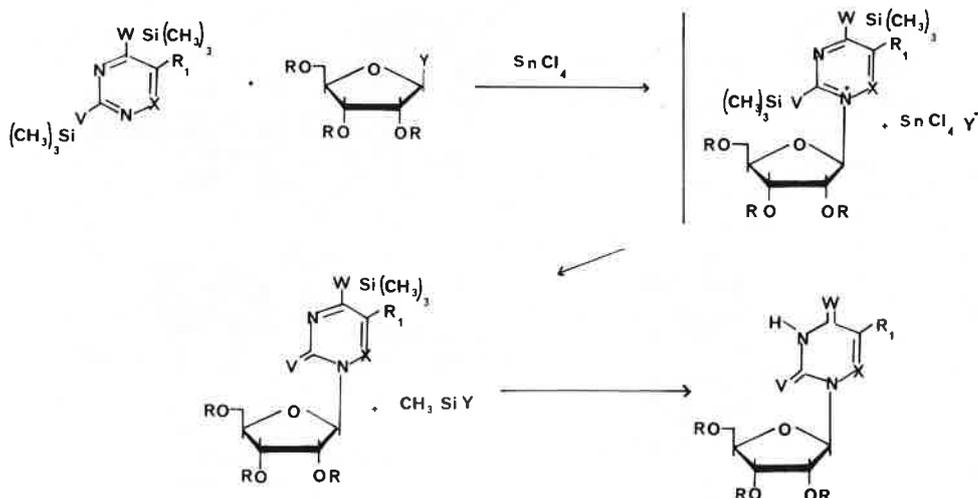


Figure 14.

Actuellement ce procédé a été appliqué non seulement à la synthèse des nucléosides pyrimidiques diversément substitués (60), mais a été également étendu à l'obtention des nucléosides d'autres bases hétérocycliques (55d, 61), en particulier à celles des bases puriques (62).

Malgré des rendements habituellement assez élevés, l'inconvénient majeur de cette réaction réside dans la formation d'émulsions et de colloïdes qui compliquent son traitement final; récemment, Vorbruggen (63, 64b) montra que ces derniers pouvaient être supprimés en remplaçant le tétrachlorure d'étain par le perchlorate de triméthylsilyl  $(\text{CH}_3)_3\text{SiClO}_4$  ou le trifluorométhane sulfonate de triméthylsilyl  $(\text{CH}_3)_3\text{Si} - \text{OSO}_2\text{CF}_3$ ; l'utilisation de ce dernier catalyseur devant probablement résulter en la formation d'un triflate de tri-O-acyl- $\beta$ -D-pentofuranose comme intermédiaire (64).

Ces deux méthodes *via* les bases silylées que nous venons d'exposer, présentent de nombreux avantages, notamment la facilité de fixation et d'élimination du groupement triméthylsilyl et surtout l'obtention de rendements assez élevés, grâce à l'importante susceptibilité du groupement activant à une attaque nucléophile, due à la faible électronégativité de l'atome de silicium ( $\text{Si} = 1,8$ ;  $\text{C} = 2,5$ ). Il a toutefois été signalé la formation de dérivés acétylés de la base hétérocyclique comme produits secondaires lors de ces réactions (65).

#### I.4. Procédé de fusion

Cette méthode consiste à fondre conjointement sous vide l'aglycone non activé et un sucre acétylé (en général précurseur des sucres halogénés précédemment utilisés) en position anomère, en présence le plus souvent d'un catalyseur acide.

Sato et Coll. furent les premiers à appliquer la réaction de fusion à la synthèse de divers ribofuranonucléosides puriques (66); ainsi, la condensation de purines différemment substituées **35** avec le tétra-O-acétyl-1,2,3,5- $\beta$ -D-ribofuranose **36**, sous vide, à 120-150 °C, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique conduit aux  $\beta$ -D-ribosides correspondants **37** (66-67) (Figure 15).

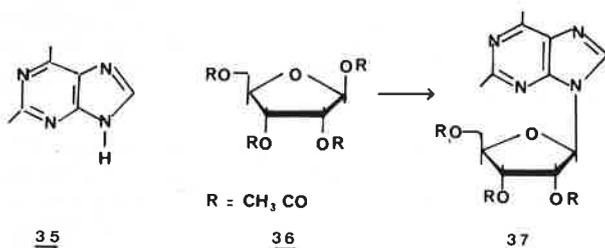


Figure 15.

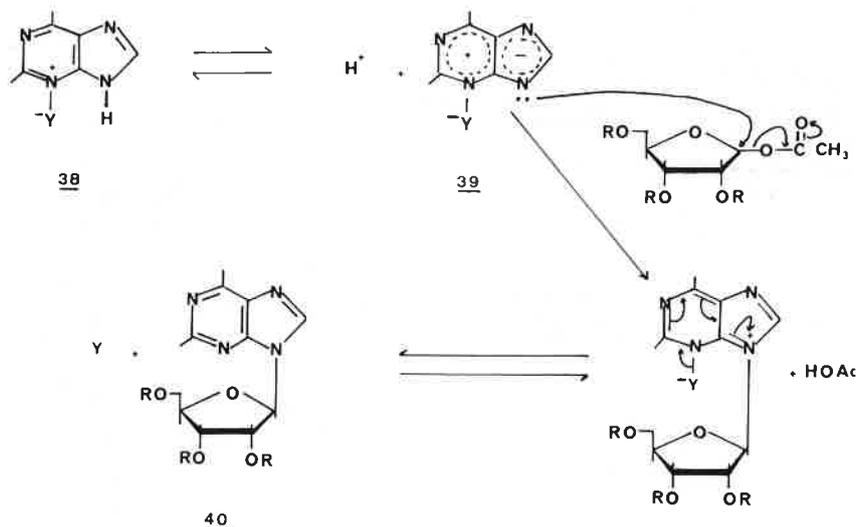


Figure 16.

Parmi les catalyseurs les plus couramment utilisés, citons : l'acide *para*-toluènesulfonique (68), le bis(*para*-nitrophényl) hydrogénéphosphate (69), l'acide dichloroacétique (70), le dichlorure de zinc et le tétrachlorure de titane (71), et enfin l'iode (72).

Les rendements de cette réaction semblent être fonction de la fusibilité de la base; par exemple, tandis que l'adénine et la guanine ne réagissent pas dans les conditions de la fusion (73), leurs dérivés acétylés, qui ont des points de fusion plus faibles, conduisent aux nucléosides attendus (74). Un autre moyen permettant d'abaisser le point de fusion de l'aglycone est d'introduire des groupements triméthylsilylés sur l'hétérocycle (75).

Du point de vue mécanistique, la première étape de cette réaction doit consister en la formation d'un complexe **38** entre l'aglycone et le catalyseur, l'acide de Lewis Y se fixant sur l'atome d'azote de plus grande densité électronique, à savoir N - 3 (24); l'entité **38** en équilibre avec **39**, attaquerait ensuite le sucre acétylé pour donner le nucléoside correspondant **40** avec régénération du catalyseur (Figure 16); si la catalyse est effectuée par des acides organiques, un mécanisme semblable peut être envisagé, avec protonation de l'atome d'azote N - 3 pour donner un cation analogue à **38**.

Un autre facteur intervenant lors de la réaction de fusion semble être en relation avec l'acidité de l'aglycone; en effet la fusion des purines possédant des groupements attracteurs d'électrons, telles que les cyano-6, chloro-6 ou dichloro-2,6 purines, se fait avec de bons rendements, même en l'absence de catalyseur (76).

Cette méthode appliquée initialement à la synthèse des nucléosides puriques présente le principal avantage d'être simple, puisqu'elle ne nécessite ni la préparation d'halogénosucres, ni celle de bases activées; elle a été depuis étendue aux pyrimidines (77), ainsi qu'à un très grand nombre d'hétérocycles de type imidazole (78), pyrazole (79), triazole (55c) ou benzoazole (80).

On doit encore noter que des synthèses semblables, à partir de réactions acido ou autocatalysées, entre des sucres totalement acétylés et certains dérivés puriques ont été réalisées au reflux dans le nitrométhane (81); de même la condensation de purines diversément substituées en position 2 ou 6 et d'O-acétyl-1 pentoses acétylés, à reflux dans le chlorobenzène et en présence de catalyseurs de type Friedel-Crafts, conduit aux nucléosides correspondants (82).

#### I.5. Régiosélectivité des réactions de glycosylation

Lorsque l'aglycone possède plusieurs sites de substitution, (ce qui est en général le cas) l'absence de sélectivité constitue un des principaux inconvénients pour ces différentes approches; en fait, si l'on examine les exemples de la littérature, on constate que la technique de glycosylation, ainsi que les conditions opératoires, employées pour

parvenir aux nucléosides désirés d'un aglycone quelconque; étaient choisies jusqu'à ce jour de manière empirique; seules quelques données éparses concernant la distribution des produits dans certaines de ces réactions avaient été publiées (80a, 83). Récemment, des investigations plus systématiques sur la distribution des produits ont été entreprises, dans la réaction de fusion par exemple (84) ou dans celles utilisant les bases silylées (59c, 65, 85). Ainsi, il a été montré que lors de la réaction de fusion la distribution des produits est intimement liée aux conditions opératoires (temps de réaction, température) et en particulier au pourcentage de catalyseur utilisé, facteur pratiquement négligé jusqu'ici.

Si l'on utilise des « conditions dures » c'est-à-dire : température élevée, temps de réaction supérieur à 15 minutes et pourcentage de catalyseur important (au delà de 7 %) on obtient préférentiellement les isomères thermodynamiquement les plus stables; par contre, si des « conditions douces » sont employées (température peu élevée, temps de réaction inférieur ou égal à 15 minutes et pourcentage de catalyseur faible, inférieur à 4 %) les produits cinétiques peuvent être prépondérants. De l'ensemble des résultats rapportés, il semble possible de dégager certaines remarques visant à rationaliser les techniques à utiliser pour parvenir à des nucléosides de structure déterminée; celles-ci peuvent être énoncées de la manière suivante (86) :

a) la sélectivité de ces réactions de substitution ne doit pas être uniquement recherchée dans les effets électroniques ou stériques des substituants (87), mais dans les stabilités relatives des produits finals.

b) les produits cinétiques sont obtenus préférentiellement soit par glycosylation à température ambiante, soit par réaction de fusion dans des « conditions douces ». Ils peuvent être seuls ou en mélange avec les isomères thermodynamiques, leur pourcentage étant fonction de la différence d'énergie entre les deux formes.

c) les produits thermodynamiques sont obtenus préférentiellement soit par réaction de fusion dans des « conditions dures » soit par glycosylation à température ambiante en présence d'un excès de catalyseur.

Une telle rationalisation doit être abordée avec discernement. Cependant elle permet d'expliquer de façon satisfaisante certains résultats, par exemple en particulier, ceux obtenus par Cook et Coll. (88) dans la série de l'imidazole.

## 1.6. Stéréochimie des réactions de glycosylation

L'emploi usuel, dans ces différentes méthodes, d'halogéno-1 ou d'acyl-1 pentofuranose ayant des groupements participants acétyles ou benzoyles en position 2 conduit la plupart du temps aux seuls nucléosides 1'-2' *trans* (configuration  $\beta$  dans la série du ribofuranose) et plus rarement à un mélange de composés *cis* et *trans*, ceci quelles que soient la nature et l'anomérie du sucre de départ.

Si l'obtention de mélange anomérique peut paraître surprenante dans les réactions de condensation directe (4d, 18, 89), il semblerait cependant que la méthode conventionnelle aux sels de métaux lourds soit plus stéréospécifique, puisque à l'exception de quelques rares exemples (90), seuls les nucléosides *trans* ont été obtenus avec des halogénosucres portant un substituant participant en position 2; cette stéréospécificité est d'ailleurs à l'origine de la règle « *trans* » de Baker (91), énoncée comme suit : « Condensation of a heavy metal salt of a purine or pyrimidine with an acylated glycosyl halide will form a nucleoside with  $C_1 - C_2$  *trans* configuration in the sugar moiety regardless of the original configuration at  $C_1 - C_2$  ».

Par contre des mélanges anomériques ont été mis en évidence dans le procédé de fusion (72, 76b, 92), ainsi que dans des réactions apparentées (82); par exemple (Figure 17), la fusion de 36 avec l'acétamido-6 purine 41a, en présence d'acide *para*-toluène-sulfonique, conduit, après déblocage, aux deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  de l'adénosine 42c dans le rapport  $\alpha, \beta = 42/58$  (92c) (notons ici le pourcentage exceptionnellement élevé d'anomère  $\alpha$ ); on peut également citer la fusion de 36 avec, soit la  $N^2$ -acétyl guanine 41b (92j), soit

la diacétyl- $N^6$ -9 adénine ou l'acétyl-9 hypoxanthine (72), qui donne encore en présence de divers catalyseurs des mélanges d'anomères mais dans lesquels le composé  $\beta$  prédomine.

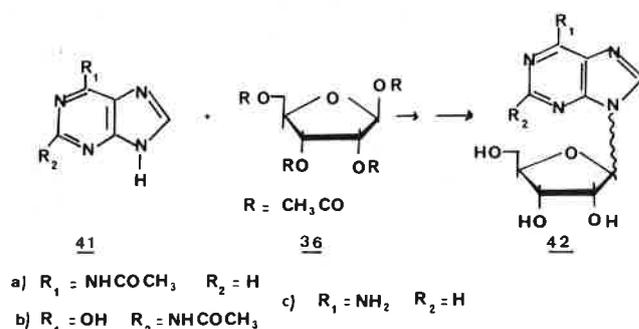


Figure 17.

De même la formation des deux anomères à partir de ribofuranoses portant en position 2 un groupement participant a été étudiée dans le procédé d'« Hilbert-Johnson » (42, 43b, 93), ainsi que dans les approches *via* les bases silylées, qu'il s'agisse dans ce dernier cas des réactions de condensation avec des halogénosucres (60a, 85a, 94) ou de celles utilisant comme produit de départ des sucres totalement acylés (57a, 85b, 95); ainsi, la condensation de la *O*-bis(triméthylsilyl)-2,4 uracile 42 avec le chloro-1 tri-*O*-benzoyl-2,3,5-D-ribofuranose 18 fournit un mélange de  $\alpha$  et  $\beta$  uridine 44 dans le rapport 1/7 (95b) (Figure 18).

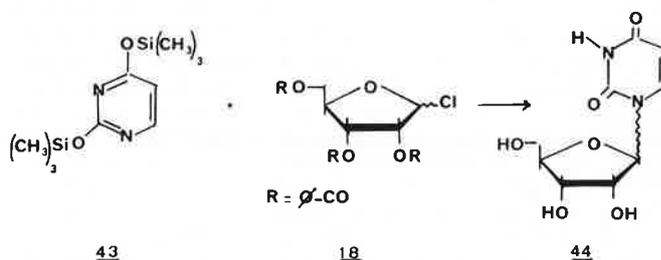


Figure 18.

A travers les données de la littérature, il apparaît donc que, quelle que soit l'approche de glycosylation utilisée et quelles que soient l'anomérie et la nature du tri-*O*-acyl-2,3,5-D-pentofuranose de départ, des mélanges d'anomères sont très souvent obtenus; cependant l'anomère *trans* est de beaucoup prépondérant et a été souvent isolé seul.

L'obtention de mélanges anomériques à partir de sucres possédant un groupement acyloxy en position 2, peut s'expliquer par le mécanisme désormais classique proposé dans la figure 19.

Si le ribofuranose 45 a ses deux substituants 1 et 2 en position *trans* la réaction procèdera par l'intermédiaire de l'ion acyloxonium 47 formé par attaque nucléophile intramoléculaire du groupement acyloxy-2 sur le carbone anomère; le nucléoside 49 obtenu par ce mécanisme aura obligatoirement la configuration  $\beta$ . Lorsque le sucre 46 a ses deux substituants 1 et 2 en position *cis*, la dissociation se produira directement grâce à la participation de la paire d'électrons libres de l'oxygène du cycle pour former l'ion carboxonium 48; ce dernier peut, soit se réarranger en donnant l'ion cyclique acyloxonium 47 et aboutir à l'anomère  $\beta$  49, soit réagir directement avec l'hétérocycle pour former un mélange d'anomères  $\alpha$  50 et  $\beta$  49. En outre dans la méthode aux sels de métaux lourds ou lors d'emploi d'acides de Lewis comme catalyseur, l'attraction électrophile de l'atome métallique peut aider à la dissociation du substituant 1 du sucre pour former soit l'ion acyloxonium 47, soit l'ion carboxonium 48, la contribution relative de ce dernier devant déterminer la proportion d'anomère  $\alpha$  dans le produit final.

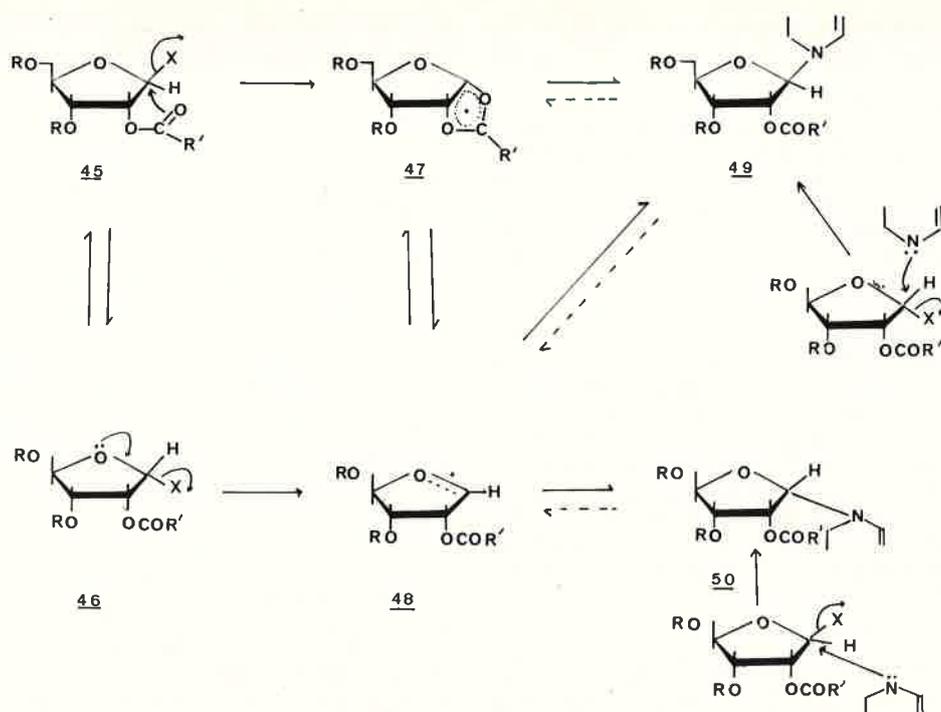


Figure 19.

Il est également possible que suivant les conditions expérimentales (catalyseur acide par exemple) la conversion d'un nucléoside  $\beta$  en son anomère  $\alpha$ , et inversement, puisse se produire; ainsi, Hosono et Coll. (76b) montrèrent que la (tri-*O*-acétyl-2,3,5- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-9 dichloro-2,6 purine, traitée durant dix minutes à 150 °C en présence d'acide sulfonique, conduit à la production d'un mélange anomérique; de même l'obtention simultanée des anomères *cis* et *trans* dans des réactions impliquant la condensation de divers *O*-acyl-1 pentofuranoses avec des chloromercure-9 purines, au reflux dans le dichlorométhane en présence de tétrachlorure de titane (96, 97) peut être expliquée sur la base d'une anomérisation en milieu acide; enfin on peut citer quelques rares exemples d'anomérisation d'un certain nombre de ribo et désoxyribofuranonucléosides lorsqu'ils sont exposés à des conditions d'hydrolyse basique (98) ou acide (99).

A travers ces mécanismes, il est clair que le contrôle stéréochimique exercé par l'ion acyloxonium 47 ne peut plus être mis en cause lors de l'utilisation de désoxy-2 ribofuranoses ou de pentofuranoses possédant en position 2 un groupement non participant comme les substituants isopropylidène, carbonate ou benzyle; en effet l'existence de l'ion cyclique 47 est alors exclue.

Effectivement des mélanges d'anomères, dans un rapport généralement voisin de 1, sont obtenus à partir de désoxy-2 ribofuranoses, que ce soit dans la méthode aux sels de métaux lourds (100), dans la réaction de fusion (101), dans le procédé d'Hilbert-Johnson (44, 45, 102), ainsi que lors de la condensation des bases silylées, en l'absence de tout catalyseur (51, 55b, 57c, 103) ou en présence de tétrachlorure d'étain (59b). De même l'emploi, dans les différentes méthodes de glycosylation, de pentofuranoses possédant en 2 un hydroxyle libre (104) ou un groupement non participant aboutit en général à un mélange anomérique; par exemple (Figure 20) la réaction du ribofu-

ranose 51 avec diverses bases puriques conduit aux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  des nucléosides correspondants, que la condensation soit effectuée directement (89) ou selon le procédé mercurique (5, 105). Enfin des halogénopentofuranoses tri-*O*-benzylés furent très souvent utilisés dans les différentes méthodes de glycosylation; ces derniers aboutissent de façon surprenante à la formation apparemment exclusive des nucléosides *cis*, tant dans la série de l'arabose (3b, 106) que du ribose (18, 107), ceci quel que soit le procédé mis en œuvre, à la condition toutefois qu'aucun catalyseur ne soit présent (59b, 103d).

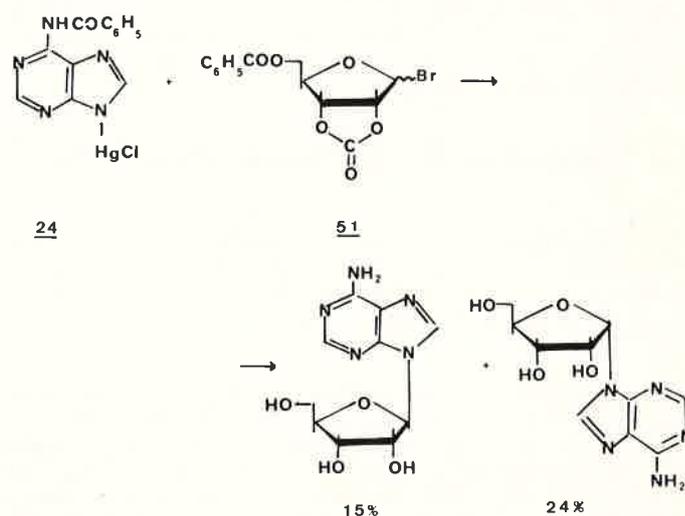


Figure 20.

## II. Méthode de « synthèse totale »

Cette approche générale d'obtention des nucléosides, nécessite comme produits de départ des synthonsosidiques convenablement substitués et possédant en position anomère une liaison C - N préformée (Figure 5, voie b). Bien que comportant un grand nombre d'étapes qui tendent à diminuer les rendements finals, la méthode de « synthèse totale » est régiosélective car elle permet de connaître avec exactitude le site de glycosylation, et parfois, comme nous le verrons plus loin, l'anomérisation du nucléoside obtenu. Nous distinguerons ici, comme nous l'avons fait dans les approches de glycosylation, divers

procédés se différenciant essentiellement par la nature des composés de départ.

**II.1.** L'utilisation par exemple d'isocyano- et isothiocyano-ribofuranoses conduit à divers ribosides pyrimidiques de configuration  $\beta$ ; ainsi (108), la condensation de 52 avec la *O*-méthylpseudourée donne le dérivé linéaire 53 qui se cyclise avec l'orthoformiate d'éthyle en méthoxytriazine correspondante 54; cette dernière traitée par l'ammoniac conduit à l'aza-5 cytidine 55 (Figure 21).

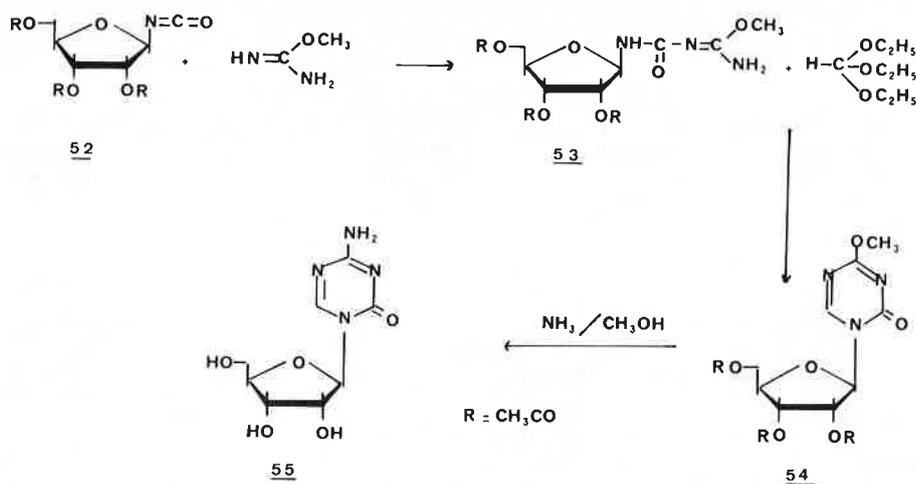


Figure 21.

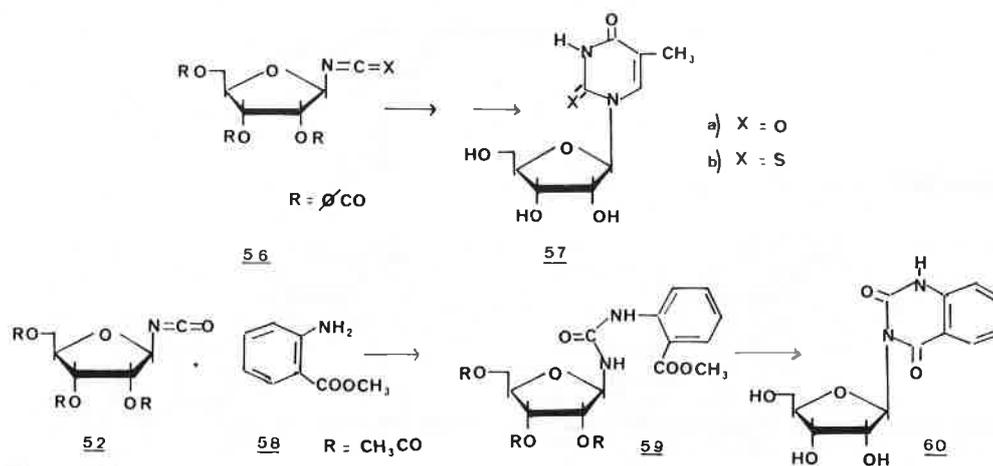


Figure 22.

Des réactions analogues appliquées aux isocyanates et isothiocyanates-1 tri-*O*-benzoyl-2,3,5- $\beta$ -D-ribofuranoses **56** ont permis de préparer l'hydroxy-2' thymidine **57a** (109) et l'hydroxy-2' thiothymidine **57b** (110); de même, l'isocyanate **52** conduit *via* l'urée intermédiaire **59** à la quinazoline **60** (111) (Figure 22).

Il est intéressant de remarquer, à travers ces exemples, que la configuration bien déterminée  $\beta$  de ces différents sucres de départ est conservée au cours des diverses étapes de la cyclisation, conduisant ainsi à l'obtention exclusive des nucléosides *trans*.

**II.2.** Une autre classe de composés de choix, en vue de la synthèse des nucléosides pyrimidiques, imidazoles et puriques, est celle des glycofuranosylamines; cependant ces dernières présentent toutes un phénomène de mutarotation, qui résulte en l'obtention de mélanges anomériques, sauf lorsque le sucre de départ possède en position 2 un groupement acyle participant. Par exemple (Figure 23), la réaction entre la ribosyl-amine **61** et l'imidate d'éthyle **62** conduit après cyclisation spontanée de l'intermédiaire **63** aux seuls ribosides  $\beta$  **64** des amino-5 imidazoles (112); par contre la même réaction réalisée à partir des ribosylamines **66** (113) et **67** (114) aboutit à un mélange des deux anomères  $\alpha$  **65** et  $\beta$  **64**. Des mélanges anomériques de divers nucléosides pyrimidiques **68** ont été également synthétisés à partir de l'*O*-isopropylidène-2,3 ribofuranosylamine **67** (114b, 115), alors que seuls les anomères  $\beta$  de ces mêmes nucléosides avaient été obtenus au moyen de la ribosylamine **61** (116).

La synthèse, à partir de ribosylamines substituées par des groupes non participants, d'un nucléoside anomériquement bien défini nécessite donc :

- soit une séparation des sucres anomères de départ, quoique dans

les conditions expérimentales de cyclisation (milieu basique par exemple) il puisse y avoir mutarotation conduisant à nouveau à un mélange de nucléosides de configuration *cis* et *trans*,

- soit la réaction sur le mélange anomérique du sucre, avec la formation d'un mélange de nucléosides à isoler; c'est ainsi que le (*O*-isopropylidène-2',3'- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-1-carboxamido-4-amino-5-imidazole **69** peut être facilement séparé de son anomère  $\beta$  par chromatographie; partant de ce composé, il est alors possible de parvenir spécifiquement à divers ribofuranonucleosides purifiés de configuration  $\alpha$  **70** (117); de même, la condensation de l'iminoéther **71** avec les cyano-4-amino-5-imidazoles **72** permet de synthétiser les  $\alpha$  et  $\beta$  ribosyl-1 adénine **73a** (118) et les diribosyl-1,9 adénine **73b** (119) (Figure 24).

La méthode de « synthèse totale » des nucléosides pyrimidiques et imidazoliques a été également appliquée avec succès à d'autres glycofuranosylamines, telles celles du D-xylose (115, 120), du D-glucose, (120a), du D-mannose (120a) et du L-rhamnose (120a) mais s'est montré inopérante dans la série de l'arabinose (121).

**II.3.** D'autres pentofuranoses possédant une liaison C - N préformée ont été utilisés dans cette approche de « synthèse totale ». Citons par exemple, le mélange anomérique d'uréidosucres obtenu par condensation de l'urée avec le di-*O*-benzoyl-3,5-désoxy-2-D-ribofuranose; après séparation, la réaction de l'anomère  $\beta$  avec le chlorure d'éthoxy-3 acryloïque, suivie d'un traitement à l'ammoniac et d'une hydrogénolyse, conduit à la désoxy-2' uridine  $\beta$  avec un rendement de 25 % (112); de même, une cycloaddition dipolaire-1,3 sur l'azido-1 tri-*O*-benzyl-2,3,5-D-arabinofuranose permet d'obtenir les nucléosides triazoliques correspondants (123); enfin, la préparation des nucléosides du pyrazole peut être réalisée à partir de l'hydrazino-1 *O*-isopropylidène-2,3-D-ribofuranose (124).

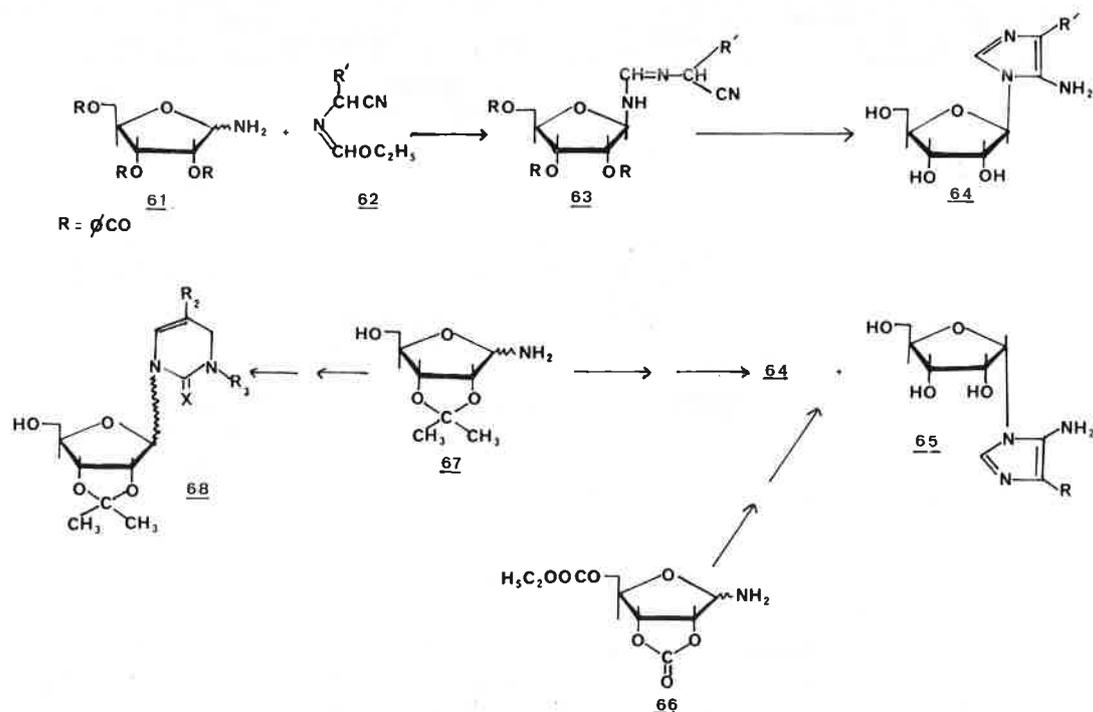


Figure 23.

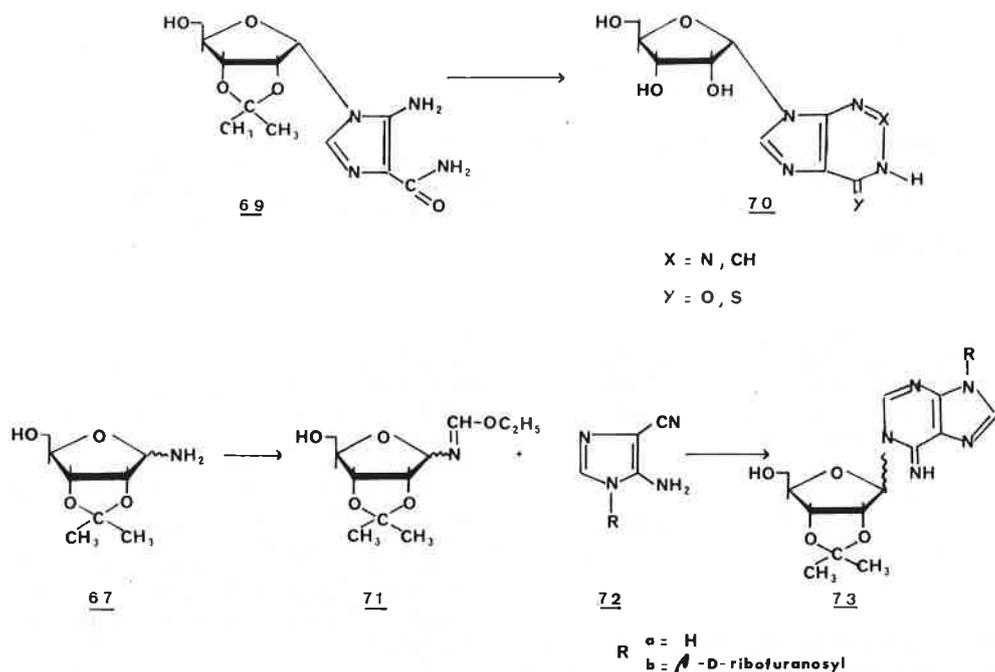


Figure 24.

**II.4.** Récemment, Sanchez et Orgel ont décrit une nouvelle méthode stéréospécifique de synthèse de divers  $\alpha$  ribosyl et  $\beta$  arabinosyl oxo-2 pyrimidines (125); ces auteurs montrèrent que la réaction de la cyanamide avec le ribose ou l'arabinose conduit respectivement, et avec de bons rendements, aux amino- 2-  $\alpha$ - D- ribofurano-[1',2' : 4,5]- oxazoline-2 **74** et amino- 2-  $\beta$ - D- arabino- furano-[1',2' : 4,5]- oxazoline-2 **75**; ces dernières sont à leur tour condensées avec le cyanoacétyle ou le propionate d'éthyle pour conduire aux dérivés anhydro-0<sup>2'</sup>,0<sup>2</sup> correspondants **76** et **77**, qui peuvent être facilement hydrolysés pour donner les nucléosides **78** et **79** de configuration *cis* (125) (Figure 25). Il est à noter que l'utilisation de ces amino-oxazolines **74** et **75** comme produits de départ dans des réactions de synthèse totale a été depuis généralisée, tant en série du ribose que de l'arabinose (126, 127), en vue de l'obtention des nucléosides *cis* correspondants.

**II.5.** On doit enfin inclure dans cette approche de « synthèse totale » le procédé qui consiste à construire la base hétérocyclique à partir d'un intermédiaire nucléosidique obtenu par une réaction de glycosylation; ainsi le nucléoside imidazolique **80** est converti en l'*O*-isopropylidène-2',3' guanosine **81** par traitement avec l'isothiocyanate de benzoyle, suivi d'une méthylation et d'une ammoniolyse avant fermeture alcaline du cycle (128) (Figure 26); de même la réaction de **80** avec le formiate d'éthyle, en milieu basique, conduit à l'*O*-isopropylidène-2',3' inosine **82** (129).

L'utilisation de façon similaire d'un intermédiaire imidazolique représente le mode de synthèse le plus satisfaisant pour parvenir aux ribosyl-7 purines (130); par exemple (Figure 27) la réaction de fusion acido catalysée du D-ribofuranose tétraacétylé **36** avec le bromo-4(5) nitro-5(4) imidazole conduit, avec de bons rendements, au dérivé

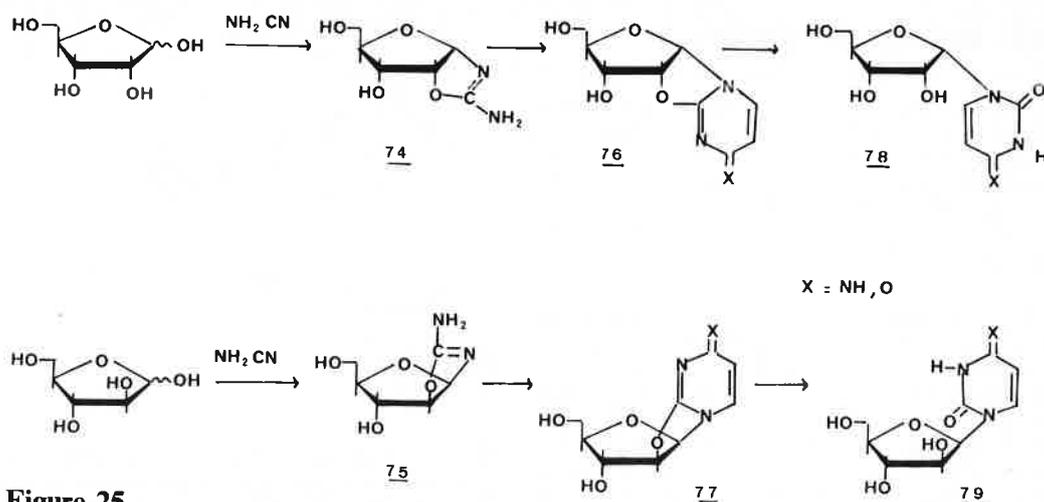


Figure 25.

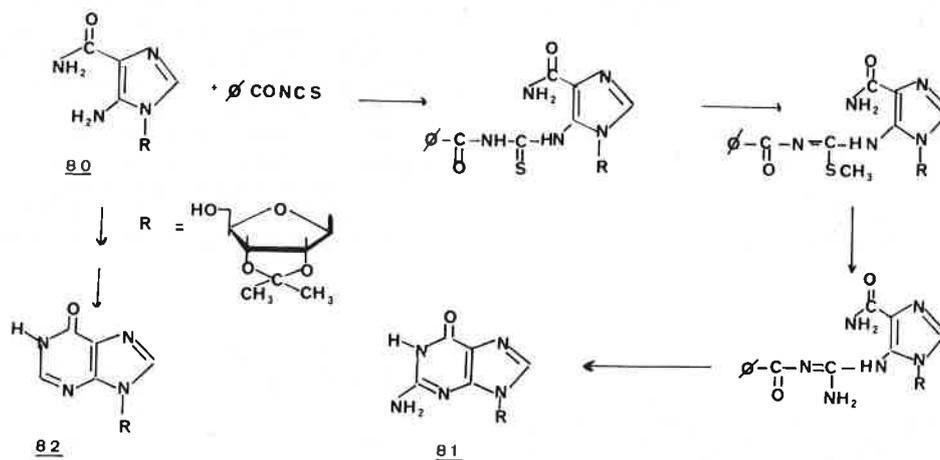


Figure 26.

ribosylé **83** qui est converti au moyen de cyanure de potassium en **84**; ce dernier est transformé par réduction en riboside **85** dont le traitement au moyen d'orthoformiate d'éthyle et d'anhydride acétique, suivi d'une ammoniolyse, fournit la  $\beta$ -D-ribofuranosyl-7 adénine **86** (130).

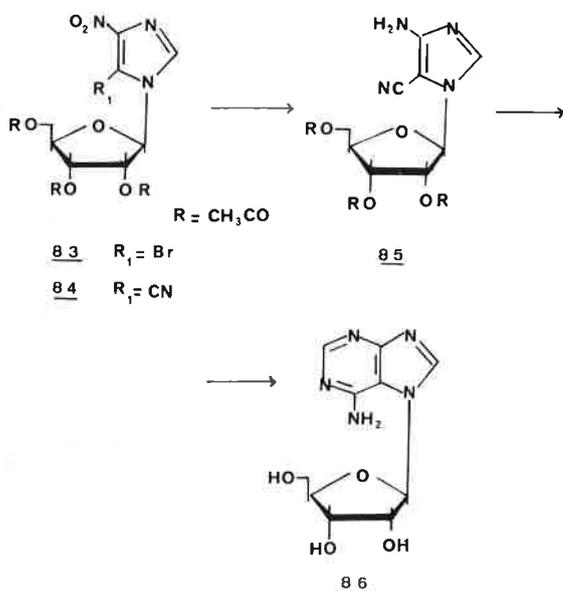


Figure 27.

De manière semblable, un mélange anomérique des dérivés ribosylaminés **87** est formé dans la réaction de fusion des amino-4 nitro-5 pyrimidine avec l'acétyl-1 tri-O-benzoyl-2,3,5- $\beta$ -D-ribofuranose (131); après séparation, le groupement nitro de chacun des anomères est réduit catalytiquement et la fermeture du cycle imidazolique avec le disulfure de carbone conduit aux ribosides  $\alpha$  et  $\beta$  des mercapto-8 purines **88** (132) (Figure 28).

A travers tous ces exemples, il apparaît que la méthode de « synthèse totale », outre de permettre éventuellement l'introduction d'atomes marqués à l'intérieur des molécules, présente l'avantage d'être régiosélective, puisque le site de glycosylation du nucléoside obtenu est toujours parfaitement connu, et d'être stéréospécifique lorsque la stéréochimie du sucre est conservée durant les différentes étapes de la cyclisation; cependant cette méthode est laborieuse car elle nécessite la synthèse de nombreux intermédiaires, ce qui a pour conséquence un rendement final faible.

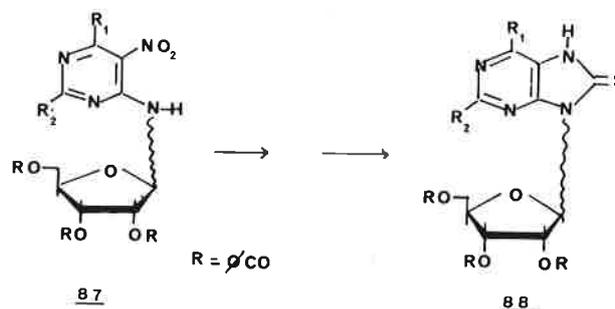


Figure 28.

### III. Méthodes directes de synthèse

Comme nous venons de le voir, les différentes approches de « glycosylation » et de « synthèse totale » sont généralement longues et fastidieuses, en raison tout d'abord de la nécessité d'introduction et d'élimination des groupements protecteurs, ensuite des difficultés inhérentes à la purification des produits intermédiaires, et enfin de l'obtention de mélanges d'isomères et parfois d'anomères. C'est pourquoi certains auteurs cherchèrent à développer une méthode de synthèse plus simple et plus directe.

**III.1.** Ainsi, dès 1961, Schramm et Coll. (133) décrivent, sans aucun détail expérimental, une approche dans laquelle des sucres non substitués sont combinés à des bases libres au moyen d'esters polyphosphoriques; ce procédé fut également appliqué, par d'autres équipes, à la préparation de la désoxy-2' adénosine (134) et de l'arabinosyladénine (135); les résultats obtenus s'avèrent toutefois difficiles à reproduire et les rendements faibles. Citons encore la réaction, à 100 °C, de l'adénine, de la diméthyl-amino-6 purine et de la méthylthio-6 purine avec le désoxy-2 ribose en solution aqueuse, dans le diméthylformamide ou dans le diméthylsulfoxyde, qui conduit à un mélange des dérivés pyranosiques **89** et **90** (136) (Figure 29).

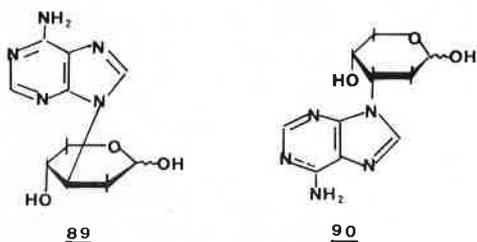


Figure 29.

Après des études extensives, Schramm (137) parvint cependant à modifier et améliorer le procédé qu'il avait précédemment décrit : en portant à 100 °C un mélange d'adénine, de D-ribose et de polyphosphate de phényle dans le diméthylformamide et en présence de protons, il obtint 10 % d' $\alpha$  et 10 % de  $\beta$  adénosine, accompagnés d'une petite quantité de nucléosides sous forme pyranose; une réaction similaire, réalisée à partir de désoxy-2 ribose, fournit l' $\alpha$  et  $\beta$  désoxy-2' adénosine avec un rendement total de 40 %; le mécanisme proposé par ces auteurs (137) est présenté dans la figure 30.

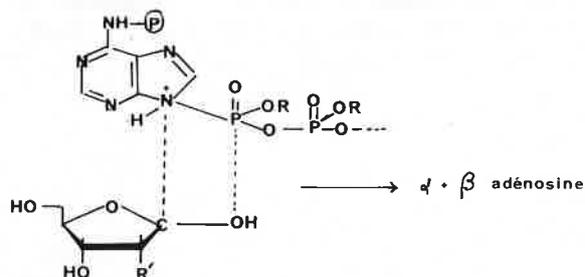


Figure 30.

**III.2.** Furakawa et Coll. (138) développèrent quant à eux la seule méthode de glycosylation stéréospécifique connue à ce jour permettant l'obtention de ribofuranonucléosides de configuration  $\alpha$ . Ces auteurs, faisant réagir le complexe trichlorure de bore-O-méthyl-1-D-ribofuranose **91** avec diverses bases puriques **92**, isolèrent les nucléosides  $\alpha$  correspondants **93** avec des rendements variant de 15 à 53 % (Figure 31). Cette synthèse ne présente, *a priori*, que des avantages puisque le méthyl-D-ribofuranose peut être obtenu en une seule étape à partir du D-ribose. De plus, il n'est pas nécessaire de protéger les groupes hydroxylés et il y a formation exclusive d'anomères  $\alpha$ . Néanmoins, nous voudrions signaler qu'aucune réaction de ce type n'a été depuis rapportée dans la littérature et qu'en raison du peu de données expérimentales fournies dans la note correspondante la répétition de cette synthèse paraît très délicate (139).

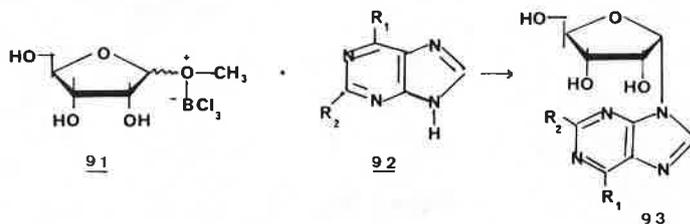


Figure 31.

La bibliographie sera publiée à la fin de la seconde partie.