

II- Les purines

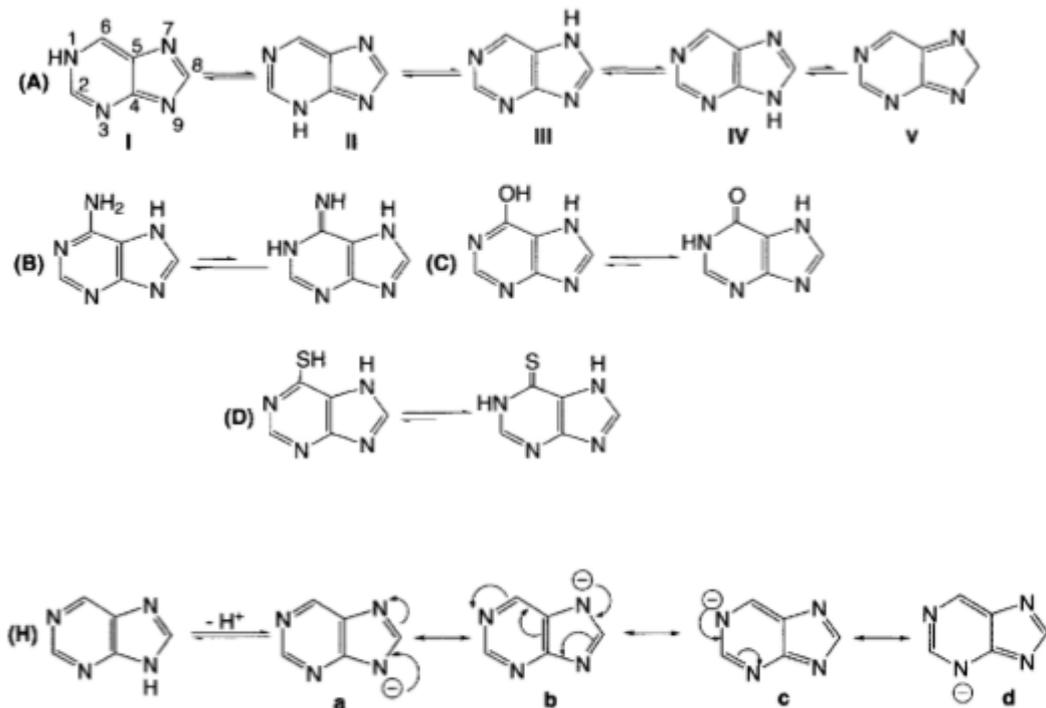
La purine et ses dérivés biologiques font partie des molécules qui ont sans doute existé dans la période prébiotique, avant l'apparition de la vie sur la Terre.



II-1. Aromaticité des purines

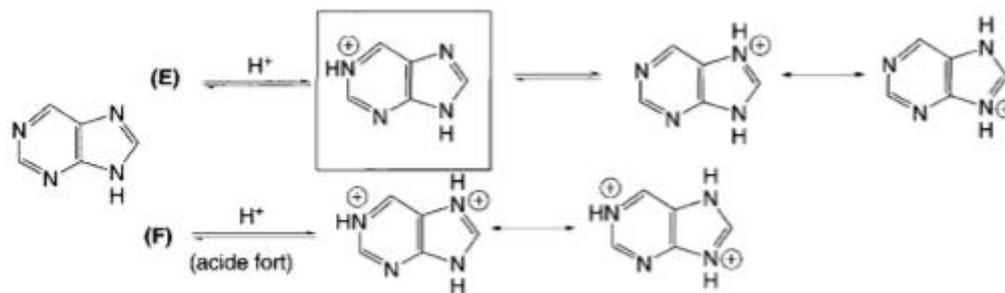
La purine est un composé aromatique constitué d'un hétérocycle π -déficient, la pyrimidine, et d'un hétérocycle π -excédentaire, l'imidazole. L'ensemble a un caractère π -déficient. La délocalisation électronique est donc dirigée de l'imidazole vers la pyrimidine avec la densité électronique la plus faible pour C-8, qui est suivi par C-6 puis C-2 pour la purine non ionisée, ce qui oriente les réactions des réactifs nucléophiles. Bien que sa densité électronique soit la plus faible, C-8 peut être attaqué par des réactifs électrophiles dans la mesure où il existe plusieurs groupes électrodonneurs sur le cycle.

La purine existe sous quatre formes tautomères I, II, III, IV en équilibre, si l'on néglige la forme V quasi inexistante (A). Elles sont le résultat de la prototropie du proton lié à l'un des quatre atomes d'azote.



Caractère basique de la purine

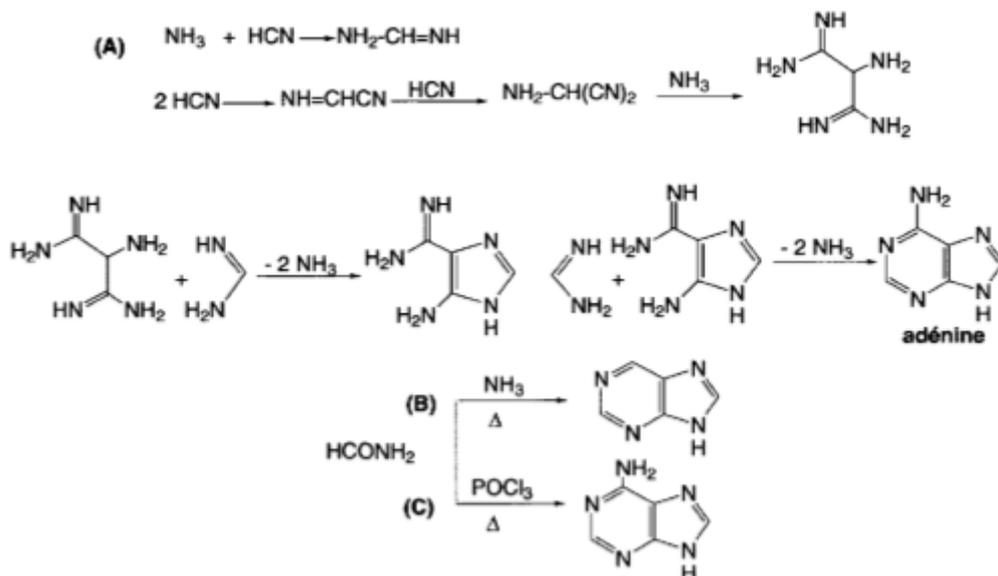
La pyrimidine (pKa basique = 1,31, couple N/NH⁺) est moins basique que l'imidazole (pKa basique = 7,00). L'association des deux cycles dans la purine conduit à un pKa basique de 2,39. La protonation s'effectue majoritairement en position 1, mais elle peut s'orienter aussi en position 7 ou 9 (E).



II-2 Méthodes de synthèse

1. A partir d'acide cyanhydrique et d'ammoniac

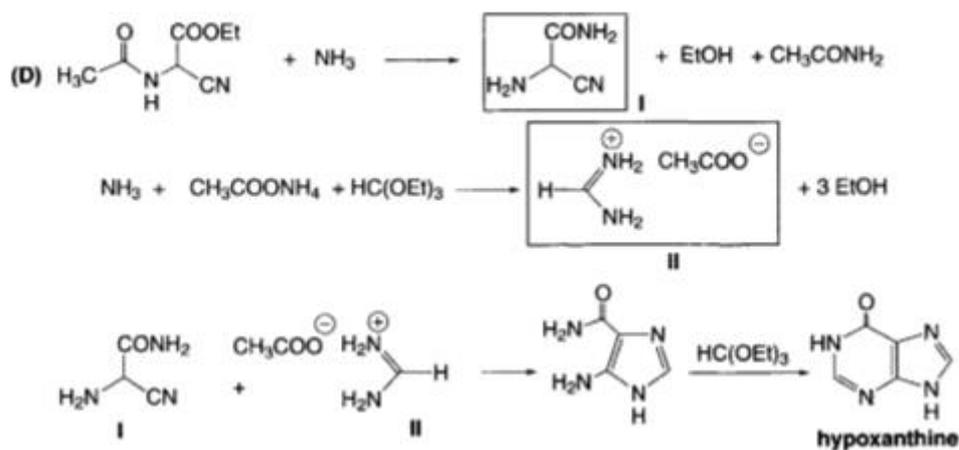
Le chauffage d'acide cyanhydrique et d'ammoniac permet l'accès à l'adénine (A). Le formamide, qui peut être formé à partir d'ammoniac et d'acide formique, conduit, par chauffage, à la purine (B). L'adénine est aussi obtenue par déshydratation de molécules de formamide par l'oxychlorure de phosphore (C).



2. Synthèse de xanthine à partir de cyanacétate d'éthyle et d'ammoniac

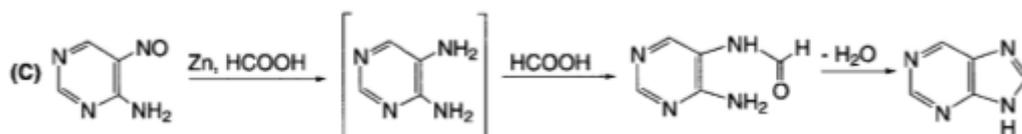
L'hypoxanthine peut être facilement synthétisée par chauffage d'un mélange d'ammoniac, d'acétate d'ammonium, d'orthoformiate d'éthyle et de cyanacétate d'éthyle (D). Dans cette réaction, le cyanacétate est transformé en aminocyanacétamide, en présence d'ammoniac (compose I). Les trois premiers réactifs libèrent de l'acétate de formamidine (compose II). La réaction de l'acétate de formamidine et de l'aminocyanacétamide fournit un dérivé d'imidazole qui, e

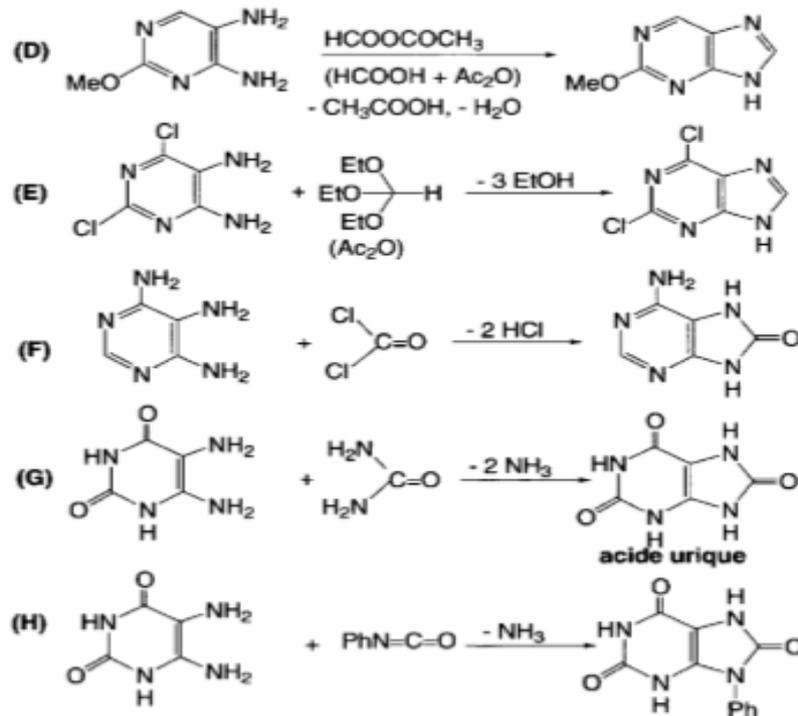
n présence d'orthoformiate d'éthyle, est cyclisé en hypoxanthine.



3. Synthèse de Traube

Les 4,5-diaminopyrimidines sont formées par nitrosation des aminopyrimidines et réduction du dérivé nitrosé, ou par action des sels de diazonium suivie de la réduction du diazoïque par le zinc et l'acide acétique.

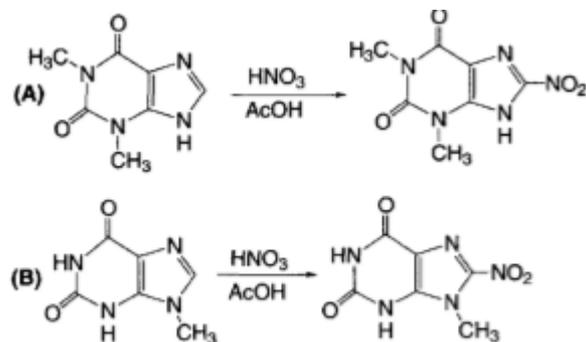




II-3. Action des réactifs électrophiles

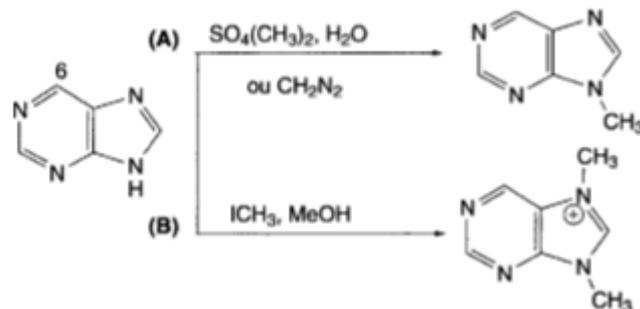
-Nitration

La nitration des purines nécessite la présence de groupes électrodonneurs. La caféine (1,3,7-triméthylxanthine), la théophylline (1,3-diméthylxanthine) (A) et la theobromine (3,7-diméthylxanthine) sont nitrées en position 8 par l'acide nitrique dans l'acide acétique. La xanthine est très difficilement nitrée à 120 C tandis que la 9-méthylxanthine est nitrée plus facilement en position 8 (B).

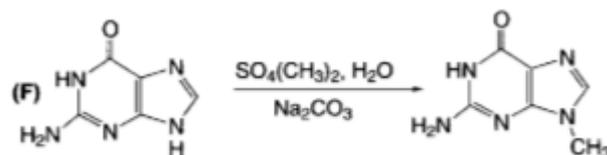


-N-alkylation

L'action du diméthylsulfate dans l'eau ou celle du diazométhane permet la méthylation en position 9 (A). L'iodure de méthyle en excès dans le méthanol fournit l'iodure de 7,9-diméthylpurinium (B).



L'alkylation de la guanine, en milieu aqueux alcalin, conduit au dérivé alkyle en position 9, majoritairement, à côté de dérivés alkyles en position 7, 3 ou 1, en quantités décroissantes (F).

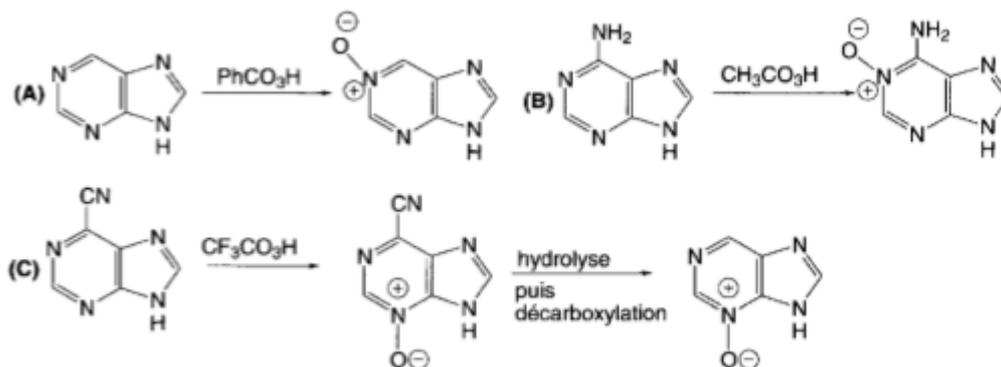


-N-acylation

Les purines forment des sels N-acyles instables avec les chlorures d'acides, les chloroformiates ou le pyrocarbonate d'éthyle. Toutefois, ces composés réagissent facilement avec les nucléophiles ou donnent lieu à des ouvertures de cycles.

-N-oxydes

Selon les conditions expérimentales, l'action des peracides sur les purines est orientée en position 1 et/ou 3 (A). L'acide perbenzoïque réagit très lentement (deux semaines) sur la purine en formant le 1-oxyde correspondant. L'adénine ou l'adénosine, de même que l'hypoxanthine, sont transformées en 1-oxydes correspondants par l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique (quelques jours) (B).



II-4. Action des réactifs nucléophiles

L'attaque des réactifs nucléophiles sur les atomes de carbone cycliques a été peu étudiée. Au contraire, le déplacement d'halogène par des réactifs nucléophiles divers a fait l'objet de nombreux travaux. Les purines substitués par un halogène en position 2 et/ou 6 peuvent être très facilement obtenues à partir des oxy, amino et thioxo-purines. Les 8-halopurines sont préparées par halogénéation directe ou à partir des dérivés lithiés. La guanine traitée par l'oxychlorure de phosphore en présence de N,N-diméthylaniline et de chlorure de tétraéthylammonium est transformée en 2-amino-6-chloropurine (A). Une réaction radicalaire permet le passage de la 6-aminopurine au dérivé chlore correspondant (B). L'amine est d'abord traitée par un nitrite d'alkyle. Le composé formé est alors soumis à l'action de la chaleur et d'un fort rayonnement UV en présence d'un solvant chlore comme le tétrachlorure de carbone. Il se forme un radical qui réagit sur le solvant pour conduire au dérivé chlore. Enfin, les thioxopurines réagissent avec le chlore, à froid, en se transformant en dérivés chlores correspondants (C).

