

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & O. R. Martin, *Helv.* 60, 585 (1977).
- [2] J. Tronchet, *Biol. Med.* 4, 105 (1975).
- [3] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 54, 1466 (1971); J. M. J. Tronchet & D. Schwarzenbach, *Eur. J. med. Chemistry* 11, 489 (1976); J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- [4] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf, *J. medicin. Chemistry* 17, 1055 (1974).
- [5] R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly & E. Walton, *J. org. Chemistry* 33, 1789 (1968).
- [6] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, J. M. Chalet, R. Graf, R. Gurny & J. Tronchet, *Helv.* 54, 687 (1971).
- [7] J. M. J. Tronchet, R. Graf & R. Gurny, *Helv.* 55, 613 (1972); J. M. J. Tronchet & J. M. Chalet, *Carbohydr. Res.* 24, 283 (1972); J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois, *Helv.* 55, 2820 (1972); J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 33, 237 (1974).
- [8] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- [9] A. Rosowsky, H. Lazarus & A. Yamashita, *J. medicin. Chemistry* 19, 1265 (1976).
- [10] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [11] B. Loew & M. M. Goodman, *Chemistry & Ind.* 1967, 2026.
- [12] G. P. Schiemenz & H. Engelhard, *Chem. Ber.* 94, 578 (1961).
- [13] R. Daniels & J. L. Fisher, *J. org. Chemistry* 28, 320 (1957).

**199. Un nouvel analogue synthétique de l'adénosine:
la désoxy-3'-C-dibromométhylidène-3'-adénosine**

par Jean M.J. Tronchet et Dominique Schwarzenbach

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université
30, quai E.-Ansermet, 1211 Genève 4

(23.V.77)

**A novel synthetic analog of adenosine:
the 3'-deoxy-3'-C-dibromomethylidene-adenosine**

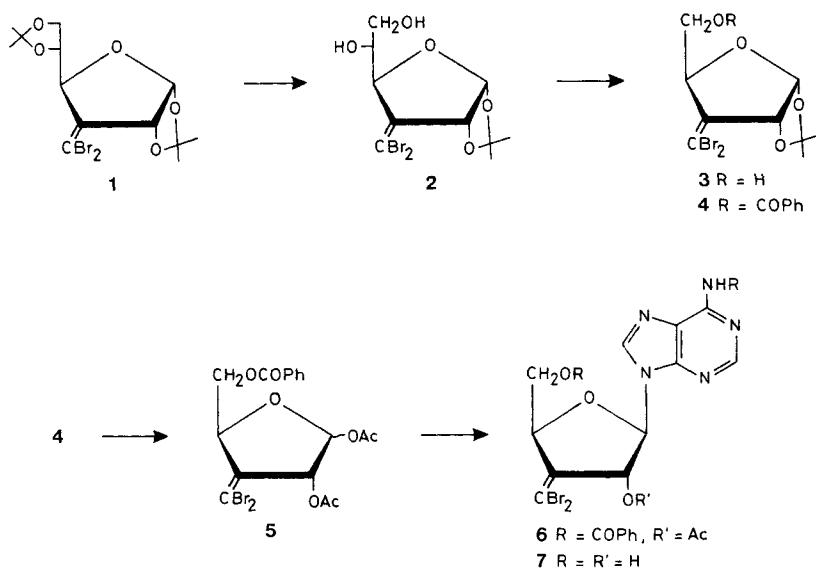
Summary

The title compound (7) has been prepared by a sequence of classical synthetic steps from 3-deoxy-3-C-dibromomethylidene-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose (1). The β -configuration of the nucleoside was established by formation of a cyclonucleoside. 7 is very slowly deaminated by adenosine deaminase. In contrast with its dichloro analog, it does not inhibit the growth of *Escherichia coli*.

Les analogues de nucléosides naturels modifiés au niveau de la copule glucidique dont l'exemple le plus connu est l'arabinosylcytosine constituent des agents chimiothérapeutiques potentiellement très intéressants. En ce qui concerne les nucléosides de l'adénine, leur intérêt thérapeutique est conditionné par leur résistance à la biodégradation provoquée dans l'organisme par l'adénosine-

désaminase. Nous décrivons ci-dessous la synthèse et quelques propriétés biologiques de la désoxy-3'-C-dibromométhylidène-3'-adénosine, nouvel analogue synthétique de l'adénosine très peu susceptible de biodésamination.

L'énose **1** [1] soumis à une hydrolyse acide ménagée fournit **2** (97%). Bien que les fonctions acétals isopropylidéniques intéressant l'atome de carbone semi-acétalique d'un sucre s'hydrolysent plus lentement que celles impliquant deux hydroxyles alcooliques, les différences de vitesse entre ces deux réactions concurrentes sont largement affectées par la structure du reste de la molécule et l'on doit dans chaque cas optimiser soigneusement les conditions d'hydrolyse. L'oxydation périodique suivie de réduction (NaBH_4) de **2** conduit à **3** ensuite benzoylé en **4** dont l'hydrolyse suivie d'acétylation fournit le mélange des deux anomères de **5** séparés par chromatographie sur colonne. La configuration anomérique de ces derniers produits est facilement établie sur la base de leur pouvoir rotatoire et de leur spectre RMN.; anomère α : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79^\circ$, $J_{1,2} = 4,7$ Hz; anomère β : $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -30,26^\circ$, $J_{1,2} \approx 0$. Le composé **5**, sous la forme du mélange de ses anomères, est transformé en chlorure de glycosyle qui, copulé avec la benzamido-6-chloromercuri-9-purine, fournit **6** (65% à partir de **5**). Un seul anomère est obtenu qui est hydrolysé en **7** (93%). Les spectres de RMN. des composés **6** et **7** ($J_{1,2'}$ valant respectivement 4,2 et 6,2 Hz) ne sont pas indicatifs de la configuration anomérique, la disposition *trans* de H-C(1') et H-C(2') n'étant établie par cette méthode [2] que si le couplage $J_{1,2'}$ est inférieur à 4 Hz. Les valeurs des pouvoirs rotatoires de ces deux composés, respectivement -13 et $+15,8^\circ$, sont en faveur d'une configuration β et la technique de synthèse conduit préférentiellement à une disposition *trans* des substituants de C(1'), et C(2') (règle *trans* de Tipson [3]). Cependant, nous avons jugé utile de prouver cette configuration en préparant un cyclonucléoside à partir de **7**. Le nucléoside **7** est mono-*O*-tosylé en O-C(5');



le chauffage du composé obtenu provoque un déplacement nucléophile du groupement tosyloxy par l'atome d'azote N(3) avec formation du cyclonucléoside attendu dont la structure est établie [4] par sa faible mobilité en CCM. dans les conditions utilisées et par l'existence d'une bande caractéristique ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 272 \text{ nm}$) dans le spectre UV.

Le nucléoside **7** a été soumis à l'action de l'adénosine désaminase selon une technique préalablement décrite [5]. Dans les conditions standard (0,06 unité d'enzyme par ml de milieu réactionnel), il est impossible de mettre en évidence la désamination de **7**. Avec une concentration d'enzyme 25 fois plus élevée, la désamination demeure très lente et la mesure précise de la vitesse initiale impossible. On peut néanmoins estimer que **7** se désamine environ 10 000 fois plus lentement que l'adénosine.

Contrairement à son analogue dichloré [6], à la concentration de 200 $\mu\text{g/ml}$, **7** n'inhibe pas la croissance sur milieu solide des souches d'*Escheria coli* essayées (*E. Coli* B, C, $\text{K}_{12} \text{F}^-$, $\text{K}_{12} \text{R}^+$ contenant le plasmide R 100-1, $\text{K}_{12} \text{F}^-$ (Str^r)).

Partie expérimentale

Généralités v. [7]. Les spectres RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre *Perkin-Elmer* R 32. Les spectres d'ordre supérieur ont été calculés à l'aide des programmes NMRIT et NMREN [8] sur ordinateur *Univac* 1108.

Désoxy-3-C-dibromométhylidène-3-O-isopropylidène-1,2-a-D-ribo-hexofurannose (2). Une solution de **1** [3] (11,2 g, 27 mmol) dans 500 ml d'un mélange 1:1 (v/v) de MeOH et d'HCl aqueux 0,01N est agitée pendant 3 h à 60° puis neutralisée (NaOH 1N). On élimine **1** n'ayant pas réagi par extraction à l'éther de pétrole (100 ml). Une extraction par AcOEt (10 $\times$ 70 ml) fournit après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant 9,8 g (97%) de **2** qui est recristallisé (AcOEt/hexane): $R_f = 0,27$ (hexane/AcOEt 1:1); F. 111–112°, $[\alpha]_D^{25} = +113^\circ$ ($c = 1,2$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 219 (8780). – IR. (KBr): 1475, 1400 (OH), 1650 (C=C), 1390 et 1375 cm^{-1} (CMe_2). – RMN.: 1,47 (s, 6 H, CMe_2); 2,92 (s él., 1 H, OH); 3,50 (s él., 1 H, OH); 3,63 ($d \times d$, 1 H, $J_{5,6a} \approx 6,5$, $J_{6a,6b} = 12,0$, $\text{H}_a\text{--C}(6)$); 3,65 ($d \times d$, 1 H, $J_{5,6b} = 4,0$, $\text{H}_b\text{--C}(6)$); 4,15 ($d \times d \times d$, 1 H, $J_{4,5} = 3,1$, $\text{H--C}(5)$); 4,96 ($d \times d$, 1 H, $J_{2,4} = 1,5$, $\text{H--C}(4)$); 5,07 ($d \times d$, 1 H, $J_{1,2} = 4,2$, $\text{H--C}(2)$); 5,97 (d , 1 H, $\text{H--C}(1)$). – SM.: 43 (100), 59 (74), 199 (63), 175 (58), 177 (58), 227 (42), 118 (37) ... 359 (8) ($M^+ - \text{Me}^-$), 357 (4,5) ($M^+ - \text{Me}^-$), 361 (4,5) ($M^+ - \text{Me}^-$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_5$ (374,04) Calc. C 32,11 H 3,77 Br 42,73% Tr. C 32,24 H 3,72 Br 42,80%

Désoxy-3-C-dibromométhylidène-3-O-isopropylidène-1,2-a-D-érythro-pentofurannose (3). A une solution de **2** (9,36 g, 25 mmol) dans 200 ml d' H_2O on ajoute du NaIO_4 (5,34 g, 25 mmol). Le pH est ajusté à 6–6,5 avec NaOH 1N et le mélange agité pendant 1 h en maintenant le pH à cette valeur. Après extraction à l'AcOEt (4 $\times$ 50 ml), séchage (MgSO_4) de l'extrait et évaporation du solvant, on recueille 8 g de sirop (93%). 7,8 g sont dissous dans 80 ml d' H_2O /MeOH 1:1 et on ajoute à froid une solution de NaBH_4 (1,75 g, 46 mmol) dans 80 ml d' H_2O . La solution est agitée pendant 5 h, neutralisée (AcOH 10%) et le MeOH évaporé. On extrait avec AcOEt (7 $\times$ 50 ml), sèche (MgSO_4), concentre et recueille 6,98 g (89%) de **3** qui est recristallisé (éther/hexane): $R_f = 0,6$ (hexane/AcOEt 1:1), F. 102,5–103,5°, $[\alpha]_D^{25} = +147,9^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 219 (6243). – IR. (KBr): 3470 (OH), 1605 (C=C), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe_2). – RMN.: 1,46 et 1,49 (2 s, 2 $\times$ 3 H, CMe_2); 2,28 (t, 1 H, $J_{5a,\text{OH}} = J_{5b,\text{OH}} = 6,3$, OH); 3,75 ($d \times d \times d$, 1 H, $J_{4,5a} = 2,6$, $J_{5a,5b} = 11,8$, $\text{H}_a\text{--C}(5)$); 3,92 ($d \times d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 3,2$, $\text{H}_b\text{--C}(5)$); 4,85 ($d \times d \times d$, 1 H, $J_{2,4} = 1,7$, $\text{H--C}(4)$); 5,05 ($d \times d$, 1 H, $J_{1,2} = 4,4$, $\text{H--C}(2)$); 6,02 (d , 1 H, $\text{H--C}(1)$). – SM.: 313 (100), 255 (63), 311 (61), 43 (59), 315 (58,5), 59 (56,5), 199 (48,5) ... 344 (0,24) (M^+), 342 (0,1) (M^+), 346 (0,1) (M^+).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4$ (344,01) Calc. C 31,42 H 3,52 Br 46,46% Tr. C 31,35 H 3,48 Br 46,24%

O-Benzoyl-5-désoxy-3-C-dibromométhylidène-3-O-isopropylidène-1,2-a-D-érythro-pentofurannose (4). A une solution de **3** (10,66 g, 31 mmol) dans la pyridine (80 ml), on ajoute goutte à goutte à 0° sous atmosphère d'azote du chlorure de benzoyle (5,75 ml, 50 mmol). Le mélange est ensuite agité 5 h à 20° et versé

dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . On extrait par de l'AcOEt (6×50 ml), sèche (MgSO_4), concentre et recueille ainsi 9,7 g (70%) de **4** qui est recristallisé (éther/hexane): $R_f = 0,5$ (hexane/AcOEt 1:1); F. 62–63°; $[\alpha]_D^{25} = +149,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 225 (17580). - IR. (KBr): 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1645 ($\text{C}=\text{C}$), 1604, 1587 et 1492 (Ph), 1388 et 1375 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,47 et 1,51 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 4,47 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5a} = 2,5$, $J_{5a,5b} = 12,0$, $\text{H}_a-\text{C}(5)$); 4,69 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 3,5$, $\text{H}_b-\text{C}(5)$); 5,03 à 5,12 (m, 2 H, $\text{H}-\text{C}(4)$ et $\text{H}-\text{C}(2)$); 6,06 (d , 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 7,30 à 6,67 et 7,90 à 8,02 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 313 (79), 77 (68), 311 (52), 255 (47), 43 (43), 315 (37) ... 448 (1,5) (M^+), 446 (0,8) (M^+), 450 (0,7) (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5$ (448,12) Calc. C 42,89 H 3,60 Br 35,66% Tr. C 42,97 H 3,77 Br 35,56%

Di-O-acétyl-1,2-O-benzoyl-5-désoxy-3-C-dibromométhylidène-3- α -D-érythro-pentofurannose (a-5). solution de **4** (9,5 g, 21,2 mmol) dans 375 ml d'un mélange 2:1 (v/v) de MeOH et d' H_2O est amenée à pH 2 (HCl) et chauffée à 60°. Après environ 12 h la réaction est terminée (CCM.), la solution neutralisée (NaOH 1N), le MeOH évaporé et le mélange extrait à l'AcOEt (8×100 ml). Les extraits sont réunis, séchés (MgSO_4) et concentrés. Le résidu est dissous dans de la pyridine (60 ml) à laquelle on ajoute à 0° sous N_2 de l'anhydride acétique (10,2 g, 100 mmol). On agite 12 h, verse dans H_2O glacée (200 ml) et extrait au CHCl_3 (5×50 ml). Les extraits réunis sont séchés (MgSO_4), concentrés et chromatographiés sur colonne sèche de SiO_2 (300 g); on obtient 9,18 g (88%) du mélange ($\alpha + \beta$ -5): les deux anomères sont séparés par une nouvelle chromatographie sur colonne de SiO_2 (300 g de SiO_2 pour 0,8 g de **5**). Les propriétés de **a-5** sont les suivantes: $R_f = 0,4$ (éther/hexane 1:1); sirop; $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 223 (8593). - IR. (KBr): 1752 et 1727 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1604, 1587 et 1497 cm^{-1} (Ph). - RMN.: 2,11 et 2,14 (2 s, 2×3 H, OAc); 4,65 ($d \times d$, 1 H, $J_{5a,5b} = 12,5$, $J_{4,5a} = 2,5$, $\text{H}_a-\text{C}(5)$); 4,82 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 3,3$, $\text{H}_b-\text{C}(5)$); 5,08 (m, 1 H, $J_{2,4} = 2,1$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,89 ($d \times d$, 1 H, $J_{1,2} = 4,7$, $\text{H}-\text{C}(2)$); 6,53 (d , 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 7,33 à 7,67 et 7,95 à 8,07 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 43 (75), 77 (12), 240 (10), 167 (9,5), 106 (6), 370 (6) ... 432 (3,5) ($M^+ - \text{AcOH}$) ... 430 (2) ($M^+ - \text{AcOH}$), 434 (2) ($M^+ - \text{AcOH}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_7$ (492,13) Calc. C 41,49 H 3,28 Br 32,47% Tr. C 41,43 H 3,50 Br 32,63%

Di-O-acétyl-1,2-O-benzoyl-5-désoxy-3-C-dibromométhylidène-3- β -D-érythro-pentofurannose (β -5). Obtenu comme décrit ci-dessus et recristallisé (hexane/AcOEt): $R_f = 0,53$ (éther/hexane 1:1); F. 131,5–132,5°; $[\alpha]_D^{25} = -30,25^\circ$ ($c = 0,85$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 225 (16255). - IR. (film): 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). - RMN.: 2,00 et 2,16 (2 s, 2×3 H, OAc); 4,63 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5a} = 8,5$, $J_{5a,5b} = 12,0$, $\text{H}_a-\text{C}(5)$); 4,82 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 1,8$, $\text{H}_b-\text{C}(5)$); 5,15 ($d \times d \times d$, 1 H, $J_{2,4} = 1,5$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,71 (d , 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$); 6,22 (s, 1 H, $\text{H}-\text{C}(1)$); 7,40 à 7,60 et 7,99 à 8,15 (2 m, 3 et 2 H, Ph). - SM.: 105 (100), 83 (95), 85 (58), 43 (43,5), 77 (16), 167 (11,5), 106 (9) ... 432 (3,2) ($M^+ - \text{AcOH}$) ... 434 (1,5) ($M^+ - \text{AcOH}$), 430 (1,5) ($M^+ - \text{AcOH}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_7$ (492,13) Calc. C 41,49 H 3,28 Br 32,47% Tr. C 41,56 H 3,41 Br 32,44%

(O-Acétyl-2-O-benzoyl-5-désoxy-3-C-dibromométhylidène-3- β -D-érythro-pentofurannosyl-1)-9-benzamido-6-purine (6). A une solution refroidie à 0° de ($\alpha + \beta$ -5) (1,48 g, 3 mmol) dans 60 ml d'un mélange 5:1 (v/v) d'éther et de diméthoxyéthane et saturée d'HCl on ajoute AcCl (2 ml). Après 4 j à 4°, l'éther est évaporé et les traces d'AcOH éliminées par coévaporation avec C_6H_6 (3×5 ml). Le sirop obtenu est dissous dans 25 ml de xylène et cette solution ajoutée à une suspension de chloromercure-9-benzamido-6-purine [9] (1,41 g, 3 mmol) et de célite (1,6 g) dans 180 ml de xylène dont on a préalablement distillé 25 ml. Le mélange est agité à reflux pendant 3 h. La solution chaude est ensuite filtrée et lavée avec 50 ml de CHCl_3 chaud, concentrée et reprise par 25 ml de CHCl_3 . La solution chloroformique est lavée par une solution aqueuse de KI à 30% (20 ml) puis par H_2O (20 ml). Les phases aqueuses réunies sont extraites par CHCl_3 (20 ml) et les extraits chloroformiques réunis, séchés (MgSO_4) et concentrés. On recueille 1,8 g d'un solide soumis à une chromatographie sur colonne sèche de SiO_2 (100 g, solvant AcOEt) qui fournit 1,32 g (65%) de **6**: $R_f = 0,63$ (AcOEt); F. 83–85°; $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 208 (19335), 225 (19870), 278 (12350). - IR. (KBr): 3300 (NH), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1605 et 1587 cm^{-1} (purine). - RMN.: 2,13 (s, 3 H, OAc); 4,65 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5a} = 5,8$, $J_{5a,5b} = 12,5$, $\text{H}_a-\text{C}(5')$); 4,91 ($d \times d$, 1 H, $J_{4,5b} = 2,3$, $\text{H}_b-\text{C}(5')$); 5,21 (m, 1 H, $J_{2,4} = 1,9$, $\text{H}-\text{C}(4')$); 6,16 (d , 1 H, $J_{1,2} = 4,2$, $\text{H}-\text{C}(1')$); 6,68 ($d \times d$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 7,30 à 7,70 et 7,85 à 8,05 (2 m, 6 et 4 H, Ph); 8,10 (s, 1 H, $\text{H}-\text{C}(8)$); 8,67 (s, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$); 9,09 (s él., 1 H, NH). - SM.: 105 (100), 268 (39), 77 (29), 266 (19,5), 270 (18), 239 (15), 211 (14) ... 671 (0,26) (M^+), 669 (0,13) (M^+), 673 (0,13) (M^+).

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_6$ Calc. C 48,31 H 3,15 Br 23,81 N 10,43%
(671,32) Tr. „ 48,41 „ 3,33 „ 23,89 „ 10,33%

Désoxy-3'-C-dibromométhylidène-3'-adénosine (7). A une solution de **6** (1,007 g, 1,5 mmol) dans 10 ml de MeOH on ajoute une solution méthanolique 0,1N de NaOMe (10 ml). On chauffe à reflux 30 min., laisse refroidir et neutralise avec AcOH 10%. Après évaporation du MeOH, et recristallisation dans H₂O on obtient 585 mg (93%) de **7**: Rf=0,6 (*i*-Pr₂O/MeOH 2:1); F. 138,6–140,1°, transition à 127–130°, $[\alpha]_D^{28} = +15,8^\circ$ (*c*=0,8 EtOH). – UV. (EtOH): 210 (25264), 259 (13684). – IR. (KBr): 3315 (NH₂), 3290 (OH), 1645 (C=C), 1600 et 1585 cm⁻¹ (purine). – RMN. ((CD₃)₂SO): 3,30 (*s* él., 1 H, HO–C(5')); 3,70 (*d*×*d*×*d*, 1 H, J_{4',5a}=1,9, J_{5'a,5'b}=12,5, H_a–C(5')); 3,91 (*d*×*d*×*d*, 1 H, J_{4',5'b}=3,1, H_b–C(5')); 4,76 (*m*, 1 H, J_{2',4'}=1,8, H–C(4')); 5,18 (*d*×*d*, 1 H, J_{1',2'}=6,2, J_{2',OH}=7,4, H–C(2')); 5,91 (*d*, 1 H, H–C(1')); 6,26 (*d*, 1 H, HO–C(2')); 7,39 (*s* él., 2 H, NH₂); 8,16 et 8,37 (2 *s*, 2×1 H, H–C(2) et H–C(8)). – SM.: 136 (100), 135 (40), 164 (30), 109 (16), 391 (9), 82 (8), 105 (8) ... 421 (3,3) (*M*⁺) ... 423 (1,8) (*M*⁺), 419 (1,8) (*M*⁺).

C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ Br ₂	Calc.	C 31,38	H 2,63	Br 37,96	N 16,63%
(421,06)	Tr.	„ 31,61	„ 2,72	„ 37,83	„ 16,57%

Formation d'un cyclonucléoside. A une solution de **7** (70,5 mg, 0,17 mmol) dans 1 ml de pyridine à 0° on ajoute du chlorure de *p*-toluènesulfonyle (66,3 mg, 0,34 mmol). On agit 2 h à 0° et 15 h à 20°. Le milieu réactionnel est repris par H₂O (10 ml) et extrait au CHCl₃ (5×10 ml). Les extraits lavés avec NaHCO₃ et H₂O (10 ml), séchés (MgSO₄) abandonnent après évaporation 80 mg (83%) du dérivé *O*-tosylé en 5' de **7**. Rf=0,7 (*i*-Pr₂O/MeOH 1:4); F. 157–159°. – UV. (EtOH) 216 (19100), 257 (9434). – IR. (KBr): 1630 et 1590 (C=O et C=C) 1360 et 1175 cm⁻¹ (SO₂).

Ce composé est immédiatement cyclisé par chauffage à reflux pendant 15 h dans EtOH (4 ml). Le milieu réactionnel est concentré à 1 ml et le cyclonucléoside précipité par addition d'Et₂O. Rf=0,1 (*i*-Pr₂O/MeOH 1:4). – UV. (EtOH): 218,5 (21336), 272 (9623).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM., à M. J. Frey pour les expériences de bactériologie effectuées à l'aide de souches aimablement prêtées par le Professeur L. Caro, au Dr. J. Tronchet pour son aide lors des expériences de désamination, au Dr. F. Barbalat-Rey pour le calcul de certains des spectres de RMN. et au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour un subside (no 2.383.75).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, J.-M. Bourgeois & D. Schwarzenbach, Carbohydr. Res. 28, 129 (1973).
- [2] R. U. Lemieux & D. R. Lineback, Ann. Rev. Biochemistry 32, 155 (1963).
- [3] R. S. Tipson, J. biol. Chemistry 130, 55 (1959).
- [4] E. J. Reist, Chemistry & Ind. (London) 1967, 157; E. J. Reist, D. F. Calkins & L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 90, 3852 (1968).
- [5] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet & R. Graf, J. medicin. Chemistry 17, 1055 (1974); A. Bloch, M. J. Robins & J. R. MacCarthy, J. medicin. Chemistry 10, 908 (1967).
- [6] J. M. J. Tronchet & D. Schwarzenbach, Eur. J. medicin. Chemistry 11, 489 (1976).
- [7] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, Helv. 58, 1497 (1975).
- [8] J. D. Swalen & C. A. Reilly, J. chem. Physics 37, 21 (1962).
- [9] J. Davoll & B. A. Lowy, J. Amer. chem. Soc. 73, 1650 (1951); M. W. Bullock, J. J. Hand & E. L. R. Stockstad, J. org. Chemistry 22, 568 (1967); P. Kohn, R. H. Samaritano & L. M. Lerner in: W. W. Zorbach & R. S. Tipson (Ed.) 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry' Interscience Publishers, New York 1968, p. 117–122.