

Analogues non Glycosidiques des Nucléosides. III.
(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 uracile, Thymine et Cytosine.
(Méthylène tétrahydro-2'-R furyl)-1 uracile (1).

J. Defaye, M. Naumberg et T. Reyners

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.

Dans le cadre de travaux ayant pour objectif la modification de la réactivité de la liaison base-sucre des nucléosides et analogues, les dérivés substitués de l'uracile, de la thymine et de la cytosine par les radicaux méthylène tétrahydro-2' furyle et tétrahydro-2-R furyle ont été préparés. Dans ce but, différentes méthodes d'alkylation des pyrimidines ont été étudiées. La préparation de l'énantiomère de configuration absolue R de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique est décrite.

L'intérêt biologique d'antibiotiques pyrimidiques, tels que l'amicétine, la blasticidine S ou la cytosinine, est bien connu (2). Des composés apparentés, purines ou pyrimidines substituées respectivement en 9 ou 1 par les radicaux tétrahydro-2 pyranyle (3), tétrahydro-2 furyle (4), ou furfuryle (5), ont été préparés. Le rôle de l'hétérocycle oxygéné dans les propriétés antitumorales de ces composés a été discuté (6).

Dans le cadre de notre programme, orienté vers la modification de la réactivité de la liaison base-sucre de nucléosides ainsi que de la distance entre la base et l'hétérocycle oxygéné, nous avons récemment rapporté (1) la préparation de dérivés de l'adénine et de la chloro-6 purine comportant en position 9 un radical méthylène tétrahydro-2 furyle ou furanol. En fonction de l'objectif initial, il était nécessaire, pour l'étude systématique de l'activité biologique de tels composés, de préparer les dérivés pyrimidiques correspondants.

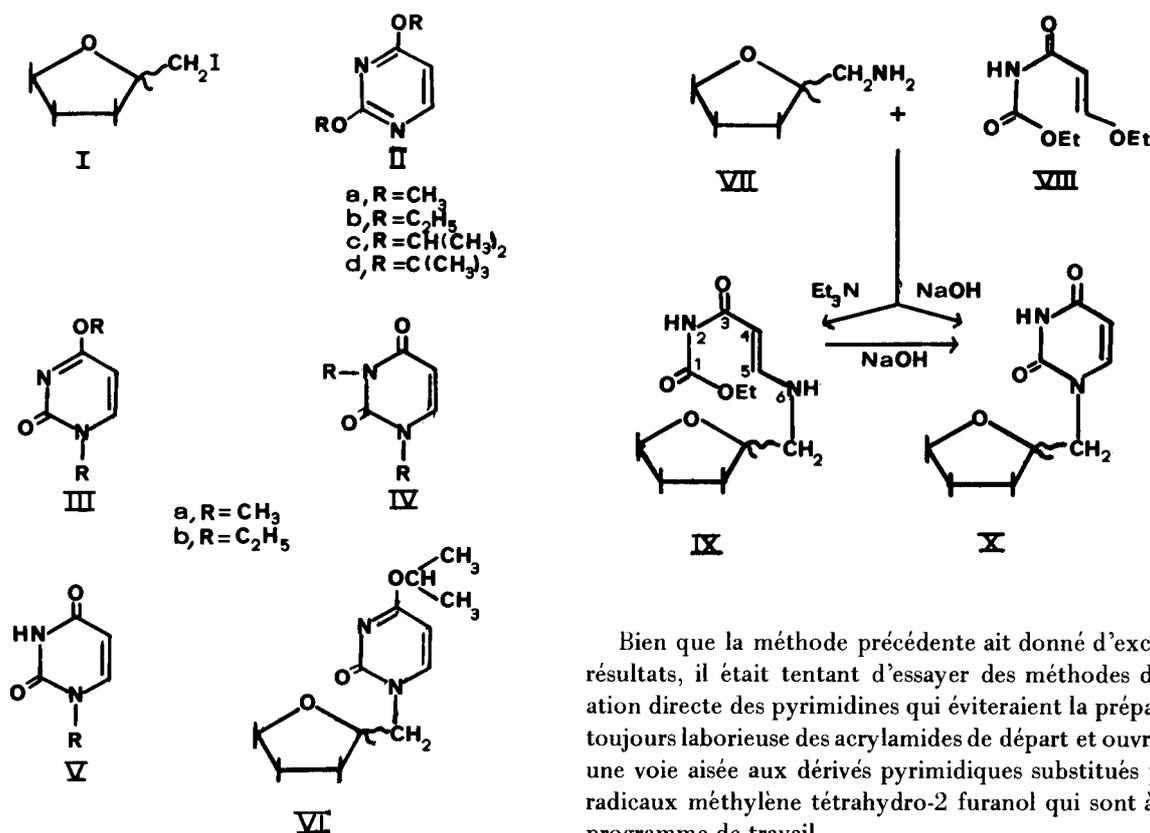
Dans un premier temps, nous avons étudié les méthodes de couplage du radical méthylène tétrahydro-2 furyle avec diverses pyrimidines, partant de dérivés de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique racémique. Nous avons ainsi obtenu les dérivés pyrimidiques (X, XIa, b, c). L'utilisation des méthodes ainsi mises au point nous a ensuite conduits à préparer l'énantiomère de configuration absolue R (XVI) partant d'un dérivé optiquement actif de l'alcool tétrahydro-2-R furfurylique.

(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 pyrimidines (X, XI).

Parmi les méthodes d'accès aux dérivés alkylés en N-1 des pyrimidines, la réaction d'Hilbert-Johnson (7) a été

très largement appliquée à la synthèse de nucléosides pyrimidiques. Rappelons qu'elle consiste à faire réagir un halogénure d'alkyle avec une dialcoxypyrimidine. Ulbricht (8) a postulé la formation intermédiaire d'un sel d'ammonium quaternaire qui se transformerait pour donner, d'une part, le dérivé N-1 substitué attendu de la pyrimidine et, d'autre part, l'halogénure d'alkyle correspondant au radical alcoxy de la pyrimidine de départ. Une confirmation de cette hypothèse vient d'être donnée par des auteurs Japonais (9).

L'action de l'(iodométhylène)-tétrahydro-2 furanne (I) obtenu en partant du *p*-toluène-sulfonate de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique, sur la diméthoxy-2,4 pyrimidine (IIa) et la diéthoxy-2,4 pyrimidine (IIb) dans des solvants aprotiques divers, a conduit uniquement à des mélanges de produits résultant de la migration d'un groupement alcoxy sur l'un des hétéroatomes de la pyrimidine (III, IV, V). L'utilisation d'un radical alkyle plus encombré, tel que la diisopropyloxy-2,4 pyrimidine (IIc) a permis d'obtenir en rendement faible le produit de substitution en N-1 attendu (VI). La même réaction tentée sur la ditertiobutyloxy-2,4 pyrimidine (IId) a conduit uniquement à l'uracile. Un résultat analogue avait été obtenu par Prystaš et Šorm (10) partant du chloro tri-*O*-benzoyl-2,3,5 D-ribofuranoside. Ces résultats suggèrent par conséquent que l'issue de la réaction d'Hilbert-Johnson est essentiellement conditionnée par la réactivité électrophile de l'halogénure mis en jeu, qui, dans tous les cas devra être supérieure à celle de l'halogénure d'alkyle formé comme produit secondaire lors de la transformation du sel d'ammonium quaternaire intermédiaire.



Il est évident que la réactivité en C-1 des hétérocycles oxygénés du type (I) ne bénéficie pas, comme pour les halogénures de glycosides classiques, de l'effet électromère de l'atome d'oxygène en α .

Nous avons alors eu recours à une réaction qui ne fait intervenir que de façon très secondaire la réactivité en C-1 de l'hétérocycle oxygéné et qui nous a bien donné les résultats attendus. Shaw et coll. ont développé depuis 1955 une série de méthodes de synthèse de *N*-1 alkyl-pyrimidines par cyclisation d'un aminométhylène-acryluréthane (11).

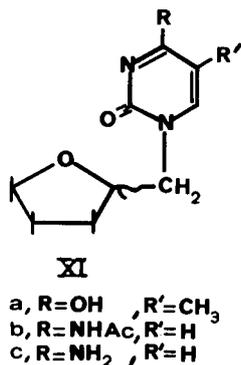
L'action de l'(aminométhylène)-tétrahydro-2 furanne (VII) sur la β -éthoxy *N*-éthoxycarbonylacrylamide (VIII) dans l'éthanol en présence de soude nous a conduits en bon rendement au dérivé *N*-1 substitué de l'uracile par le radical méthylène tétrahydro-2 furyle (X). L'utilisation d'une base plus faible telle que la triéthylamine conduit uniquement à l'uréthane (IX). Ce dernier, par action de la soude éthanolique, conduit également au dérivé de l'uracile (X).

Bien que la méthode précédente ait donné d'excellents résultats, il était tentant d'essayer des méthodes d'alkylation directe des pyrimidines qui éviteraient la préparation toujours laborieuse des acrylamides de départ et ouvriraient une voie aisée aux dérivés pyrimidiques substitués par les radicaux méthylène tétrahydro-2 furanol qui sont à notre programme de travail.

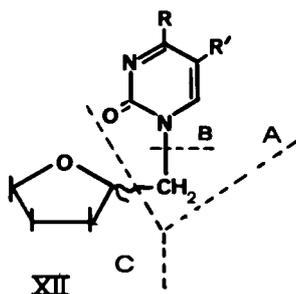
Comme nous l'avons vu précédemment, les problèmes posés par l'alkylation des pyrimidines tiennent essentiellement au caractère faiblement basique de l'azote en 1. Bourdais (12) et Seyden-Penne (13) ont montré dans les cas respectifs des piperazines et des piperidines, que la substitution des halogénures par les amines de ce type est favorisée par la constante diélectrique du solvant. On sait d'autre part que les solvants aprotiques dipolaires, étant donneurs d'électrons, sont susceptibles d'augmenter le caractère électrophile du carbone 1 dans les halogénures d'alkyle du type (I) en participant à l'ionisation de la liaison C-X (14), rôle qui, dans les halogénures de glycosides classiques est dévolu à l'oxygène de l'hétérocycle. Baker (15) a généralement obtenu de bons résultats dans l'alkylation des pyrimidines par des halogénures d'alkyle divers en utilisant le diméthylsulfoxyde comme solvant.

L'action de l'halogénure (I) sur l'uracile, la thymine et la *N*-acétylcytosine dans le diméthylsulfoxyde, en présence de carbonate de potassium, a conduit en bon rendement aux produits de couplage en *N*-1 attendus (X et XI).

Le dérivé de l'uracile (X) est identique à celui préparé en partant de l'acrylamide (VIII), ce qui confirme la substitution en *N*-1, démontrée par ailleurs comme dans le cas des dérivés de la thymine (XIa) et de la *N*-acétylcytosine (XIb), par l'absence de déplacement bathochrome en lumière ultraviolette et en milieu basique (16).



La spectrographie de R.M.N. et de masse confirme les structures proposées. En ce qui concerne plus particulièrement les fragmentations de ces composés en spectrométrie de masse, on remarque de façon générale, le pic moléculaire ainsi que les ions (XII) A+1, B+1, B+2 et C correspondant respectivement à la coupure entre les carbones 1' et 2' de l'hétérocycle oxygéné (A+1 et C) et au clivage de la liaison base-sucre avec transfert sur la base d'un ou deux atomes d'hydrogène provenant de l'hétérocycle glucidique (B+1 et B+2) (17).



(Méthylène tétrahydro-2'-R furyl)-1 uracile (XVI).

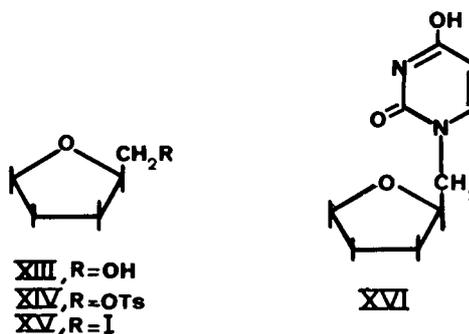
On sait que l'activité biologique des nucléosides et analogues est généralement fortement dépendante de la configuration du carbone anomérique; ainsi, les α -nucléosides ne présentent pas d'activité biologique appréciable.

Il nous a paru par conséquent nécessaire d'envisager la préparation de dérivés optiquement actifs de configuration absolue R des analogues pyrimidiques précédents.

La préparation de tels composés par les méthodes précédemment mises au point sur l'alcool tétrahydro-2 furfurylique racémique nécessitait de partir de l'alcool tétrahydro-2-R furfurylique.

Le dédoublement de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique a déjà été réalisé (18, 19). Hartmann et Barker (20) ont effectué la synthèse directe des énantiomères, partant de l'acide L-glutamique. Dans un récent travail (21) nous avons rapporté la préparation de l'aldéhyde tétrahydro-2-R

furfurylique par élimination de disulfonates secondaires vicinaux sur un dérivé de l'anhydro-2,5 D-ribose. La réduction de ce dérivé carbonyle optiquement actif nous a conduits en rendement quantitatif à l'alcool tétrahydro-2-R furfurylique (XIII) $[\alpha]_D^{26} -14,85^\circ$ (c = 0,01; chloroforme). L'utilisation des méthodes précédemment mises au point pour le composé racémique nous a permis d'obtenir le sulfonate (XIV), $[\alpha]_D^{22} -15,5^\circ$ (c = 0,055; chloroforme) et l'halogénure (XV), $[\alpha]_D^{23} +19^\circ$ (c = 0,06; chloroforme) qui, par couplage avec l'uracile dans le diméthylsulfoxyde a conduit au (méthylène tétrahydro-2'-R furyl)-1 uracile (XVI), $[\alpha]_D^{24} -52,5^\circ$ (c = 0,06; chloroforme).



Ce composé (XVI) représente le squelette des analogues de nucléosides qui sont à notre programme de travail et dont les prochaines étapes comporteront la substitution en 9 et 1 des purines et pyrimidines par des radicaux anhydro-2,5 désoxy-1 D-pentitol-1 yle (1, 22) et anhydro-2,5 désoxy-1 D-hexitol-1 yle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales.

Les points de fusion ont été mesurés sous microscope, sur platine de Leitz et sont corrigés.

La pureté de tous les composés a été vérifiée par chromatographie sur plaque de gel de silice pour les dérivés de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique. Les dérivés pyrimidiques ont été chromatographiés sur plaque de cellulose fluorescente "Avicel No 1440 LS 254" Schleicher-Schull avec le mélange éluant éthanol-eau 1:1 ou 9:1. Les réactions ont été suivies par ces mêmes procédés.

Les spectres de R.M.N. ont été mesurés dans CDCl₃ à la fréquence de 60 MHz sur un appareil Varian A-60 par Mme L. Alais. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (ppm) à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence.

Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil MS-9 (AEI - Manchester) en introduction directe par M. P. Longevialle (25).

Les spectres ultra-violetts ont été mesurés sur un appareil Unicam SP 700 par Mme Picot.

Les microanalyses élémentaires ont été réalisées sous la

direction de Mlle Muller, par le laboratoire central de micro-analyse du C.N.R.S.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à l'aide du "Quick" polarimètre de Roussel et Jouan.

p-Toluènesulfonate de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique.

A 5 g. d'alcool tétrahydro-2 furfurylique ($4,95 \cdot 10^{-2}$ moles) dissous dans 30 ml. de pyridine anhydre, on ajoute à -15° , 10 g. de chlorure de *p*-toluènesulfonyle ($5,25 \cdot 10^{-2}$ moles), lentement et avec agitation.

Le mélange réactionnel est maintenu à 0° pendant 5 h, puis additionné de 150 ml. d'eau glacée et extrait par le chloroforme à plusieurs reprises. Les extraits chloroformiques réunis, sont lavés successivement par une solution aqueuse de sulfate acide de potassium à 5%, par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par l'eau.

L'extrait chloroformique, séché sur sulfate de sodium, est concentré sous pression réduite et conduit à une huile, homogène par chromatographie sur plaque de gel de silice (solvant hexane-acétate d'éthyle 9:1).

Iodométhylène tétrahydro-2 furanne (I).

Le *p*-toluènesulfonate précédent (500 mg., $1,96 \cdot 10^{-3}$ moles) est dissous dans 5 ml. d'acétone anhydre et additionné de 600 mg. ($4,10^{-3}$ moles) d'iode de sodium sec.

La solution est portée à reflux et la réaction est suivie par chromatographie sur plaque de gel de silice dans le solvant benzène-acétone 9:1. Au bout de 22 h, la réaction est complète. Le sulfonate de sodium est éliminé par filtration, et la solution acétonique, concentrée sous pression réduite, est reprise par le chloroforme. La solution chloroformique est filtrée sur célite et lavée par 3 x 50 ml. d'eau additionnée d'une pincée de thiosulfate de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, la solution chloroformique est concentrée sous pression réduite et conduit à un liquide mobile (400 mg.; rdt. 96%), eb. $5,10^{-3} = 35-40^{\circ}$.

R.M.N.: δ 3,91 ppm, multiplet (3H), protons de l'hétérocycle en α de l'oxygène; δ 3,23 ppm, doublet (2H), CH₂- (1); δ 1,91 ppm, multiplet (4H), protons de l'hétérocycle en β de l'oxygène.

Anal. Calcd. pour C₅H₉O: C, 28,30; H, 4,24; I, 59,90. Trouvé: C, 28,51; H, 4,34; I, 60,07.

Action de l'iodométhylène tétrahydro-2 furanne (I) sur la diéthoxy-2,4 pyrimidine (IIb) dans la *N,N*-diméthylformamide.

La diéthoxy-2,4 pyrimidine (893 mg., $5,3 \cdot 10^{-3}$ moles) est dissoute dans 3 ml. de *N,N*-diméthylformamide et additionnée de 500 mg. ($2,4 \cdot 10^{-3}$ moles) de l'halogénure (I). Le mélange est porté à 125° pendant 24 h. Une chromatographie sur plaque de cellulose indique qu'il ne reste plus alors de diéthoxy-2,4 pyrimidine. Après élimination du solvant sous vide poussé, le résidu est repris dans 1 ml. de benzène et placé sur une colonne de gel de silice. Le mélange benzène-éther 9:1 élue 415 mg. de di-*N*-éthyl-1,3 dioxo-2,4 pyrimidine (IVb) sous forme d'une huile incolore; eb. $3 \cdot 10^{-1} = 95^{\circ}$.

R.M.N.: δ 7,15 ppm, doublet (H-6), J_{6,5} = 8 Hz; δ 5,70 ppm, doublet (H-5), J_{5,6} = 8 Hz; δ 3,88 ppm, deux quadruplets presque superposés (4H), CH₂-(éthyle); δ 1,25 ppm, deux triplets presque superposés (6H), CH₃-(éthyle). Comparativement, la diéthoxy-2,4 pyrimidine donne le spectre suivant δ 8,18 ppm, doublet (H-6), J_{6,5} = 6 Hz; δ 6,33 ppm, doublet (H-5), J_{5,6} = 6 Hz; δ 4,43 ppm, quadruplet (4H), CH₂-(éthyle); δ 1,40 ppm deux triplets presque superposés (6H), CH₃ (éthyle).

Anal. Calcd. pour C₈H₁₂N₂O₂: C, 57,13; H, 7,19; N, 16,66. Trouvé: C, 57,25; H, 7,21; N, 16,47.

Le mélange chloroforme-méthanol 9:1 élue 367 mg. de *N*-

éthyl-1 uracile (Vb); F = 148° ; lit. (23), $147,5^{\circ}$.

R.M.N.: δ 7,23 ppm, doublet (H-6), J_{6,5} = 8 Hz; δ 5,71 ppm, doublet (H-5), J_{5,6} = 8 Hz; δ 3,81 ppm, quadruplet (2H), CH₂ (éthyle); δ 1,31 ppm, triplet (3H), CH₃ (éthyle).

Anal. Calcd. pour C₆H₈N₂O₂: C, 51,42; H, 5,75; N, 19,99. Trouvé: C, 51,23; H, 5,93; N, 19,70.

β -(Méthylène-tétrahydro-2 furyl)-*N*-éthoxycarbonylacrylamide (IX).

L'aminométhyl-tétrahydro-2 furanne (VII) (500 mg., $5 \cdot 10^{-3}$ moles) est dissous dans 20 ml. d'acétate d'éthyle et additionne de 1,1 g. ($5,9 \cdot 10^{-3}$ moles) de β -éthoxy *N*-éthoxycarbonylacrylamide (24)(VIII) et de 2 ml. de triéthylamine. Après un reflux de 5 h, la solution est placée au réfrigérateur et laisse déposer après deux jours, 602 mg. (rdt. 50%) de cristaux blancs, F = $130-132^{\circ}$.

R.M.N.: δ 6,81 ppm, doublet de doublets (H-5), J_{5,6} = 13 Hz, J_{5,4} = 8 Hz (couplage oléfinique cis; comparativement, l'acrylamide de départ (VIII) donne pour les protons oléfiniques correspondants J = 12 Hz, couplage oléfinique trans à δ 7,76 et 6,41 ppm; δ 5,61 ppm, doublet (H-4), J_{4,5} = 8 Hz; δ 4,16 ppm, quadruplet (2H), CH₂-(éthyle); δ 3,86 ppm, massif de multiplets (3H), protons de l'hétérocycle tétrahydrofurannique en α de l'oxygène; δ 3,26 ppm, multiplet (2H), CH₂-(NH-); δ 1,83 ppm, massif de multiplets (4H), protons de l'hétérocycle tétrahydrofurannique en β de l'oxygène; δ 1,25 ppm, triplet (3H), CH₃-(éthyle).

Anal. Calcd. pour C₁₁H₁₈N₂O₄: C, 54,53; H, 7,49; N, 11,56. Trouvé: C, 54,23; H, 7,19; N, 11,58.

(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 uracile (X) (par cyclisation de l'acrylamide IX).

L'acrylamide (VIII) (200 mg.) est dissoute dans 3 ml. d'éthanol et additionnée de 3 ml. de soude 2*N*. Après un reflux de 1h30, la solution refroidie est amenée à neutralité par de l'acide chlorhydrique dilué et étendue de 10 ml. d'éthanol. L'eau est éliminée sous pression réduite à l'aide d'éthanol et le résidu est repris par 30 ml. de chloroforme. La solution chloroformique est débarrassée des sels résiduels par filtration et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Par évaporation du chloroforme, on obtient une huile qui est reprise par 1 ml. d'éthanol anhydre et conduit à un produit cristallin (104 mg. rdt. 64%); F = 150° . Pas de dépression de point de fusion avec le composé préparé par la méthode suivante et spectres ultra-violets, de masse et de R.M.N. identiques.

Anal. Calcd. pour C₉H₁₂N₂O₃: C, 55,09; H, 6,17; N, 14,28. Trouvé: C, 55,22; H, 5,80; N, 14,45.

(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 uracile (X) (par alkylation directe de l'uracile).

L'iodométhylène tétrahydro-2 furanne (I) (3,69 g., $1,74 \cdot 10^{-2}$ moles) est dissous dans 50 ml. de diméthylsulfoxyde sec et additionné de 2,925 g. d'uracile ($2,6 \cdot 10^{-2}$ moles), 3,59 g. de carbonate de potassium anhydre ($2,6 \cdot 10^{-2}$ moles) et de 2,61 g. d'iode de sodium sec.

Le mélange est porté à 90° avec agitation magnétique pendant 24 h; une chromatographie sur plaque de gel de silice indique qu'il ne reste plus de l'halogénure de départ. Après refroidissement, la solution est additionnée de 40 ml. d'eau, amenée à pH 6 par addition d'acide chlorhydrique dilué et extraite 5 fois par 100 ml. de chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le diméthylsulfoxyde résiduel est éliminé sous vide poussé. L'huile obtenue (2,583 g.; rdt. brut 76%) est homogène par chromatographie sur plaque de cellulose. Par addition d'éthanol, on obtient des cristaux, F = $149-150^{\circ}$.

R.M.N.: δ 7,38 ppm, doublet (H-6), J_{6,5} = 8 Hz; δ 5,66 ppm, doublet (H-5), J_{5,6} = 8 Hz; δ 3,86 ppm, massif de multiplets

(5H), CH₂(N=) et protons en α de l'oxygène hétérocyclique; δ 1,86 ppm, massif de multiplets (4H), protons en β de l'oxygène hétérocyclique. Spectre ultra-violet: (éthanol, c = 6.10⁻³ g/l); λ max 209 nm, ε = 18000; λ max 268 nm, ε = 20900. Pas de déplacement bathochrome en milieu basique. Spectre de masse: M⁺ 196 (2%); m/e 126 (18%), A+1; m/e 113 (4%), B+2 et 112 (2%), B+1; m/e 71 (100%), C.

Anal. Calcd. pour C₉H₁₂N₂O₃: C, 55,09; H, 6,17; N, 14,28. Trouvé: C, 55,31; H, 6,27; N, 14,26.

(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 thymine (XIa).

L'iodométhylène tétrahydro-2 furanne (1) (2,12 g., 1.10⁻² moles) est dissous dans 40 ml. de diméthylsulfoxyde et additionné de 3,8 g. (3.10⁻² moles) de thymine, 4,1 g. (3.10⁻² moles) de carbonate de potassium anhydre et 1,5 g. d'iodure de sodium. Le mélange est porté à 90° pendant 24 h avec agitation magnétique, puis additionné après refroidissement de 30 ml. d'eau et amené à pH 6 par de l'acide chlorhydrique dilué. La solution est alors extraite par le chloroforme comme précédemment et les solutions chloroformiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite. Après élimination du diméthylsulfoxyde résiduel, l'huile obtenue est recristallisée dans l'éthanol anhydre et conduit à 821 mg. (rdt. 39%) de cristaux, F = 171-172°.

R.M.N.: δ 7,16 ppm, multiplet de faible amplitude (H-6); δ 3,78 ppm multiplet (5H) H-1', 2' et 5'; δ 1,88 ppm, doublet de faible couplage attribuable au méthyle en 5; δ 1,8 ppm, multiplet (H-3' et H-4'). Spectre ultra-violet: (éthanol, c = 5.10⁻³ g/l); λ max 214 nm, ε = 18480; λ max 273 nm, ε = 22680. Pas de déplacement bathochrome en milieu basique. Spectre de masse: M⁺ 210 (6%); m/e 140 (16%), A+1; m/e 126 (4%), B+1 et 127 (4%), B+2; m/e 71 (100%), C.

Anal. Calcd. pour C₁₀H₁₄N₂O₃: C, 57,13; H, 6,71; N, 13,33. Trouvé: C, 57,25; H, 6,84; N, 13,14.

N-Acétyle (méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 cytosine (XIb).

L'iodométhylène tétrahydro-2 furanne (1) (1,9 g., 9.10⁻³ moles) est dissous dans 30 ml. de diméthylsulfoxyde et additionné de 3,37 g. (2.2.10⁻² moles) de N-acétyle cytosine, 3,5 g. (2.5.10⁻² moles) de carbonate de potassium anhydre et de 1,4 g. d'iodure de sodium.

Le mélange est porté avec agitation magnétique, à 90° pendant 24 h. Après refroidissement, on ajoute 20 ml. d'eau et amène la solution à pH 6 avec de l'acide chlorhydrique dilué. L'extraction est ensuite réalisée comme précédemment et conduit à 1,676 g. d'une huile brune qui, après recristallisation dans l'éthanol, donne 925 mg. de cristaux (rdt. 44%), F = 166-167°.

R.M.N.: δ 7,71 ppm, doublet (H-6), J_{6,5} = 7 Hz; δ 7,33 ppm doublet (H-5), J_{5,6} = 7 Hz; δ 4 ppm, multiplet (5H), H-1', H-2' et H-5'; δ 2,28 ppm, singulet CH₃-(acétate); δ 1,8 ppm, multiplet (4H), H-3' et H-4'. Spectre ultra-violet: (eau; c = 7.10⁻³ g/l); λ max 217 nm, ε = 19970; λ max 249 nm, ε = 17100; λ max 300 nm, ε = 9650. Pas de déplacement bathochrome en milieu basique. Spectre de masse: M⁺ 237 (4%); m/e 167 (54%), A+1; m/e 154 (60%) B+2; m/e 71 (90%), C; m/e 84 (100%).

Anal. Calcd. pour C₁₁H₁₅N₃O₃: C, 55,68; H, 6,37; N, 17,71. Trouvé: C, 55,64; H, 6,48; N, 17,64.

(Méthylène tétrahydro-2' furyl)-1 cytosine (XIc).

Le dérivé acétamide précédent (XIb) (322 mg.) est dissous dans 11 ml. de méthanol anhydre saturé d'ammoniac à 0° et placé en tube scellé à 100° pendant 15 h. Par refroidissement de la solution méthanolique, on recueille des cristaux F = 246-248° (285 mg.). Spectre ultra-violet: (éthanol; c = 5,7.10⁻³ g/l);

λ max 217 nm, ε = 14540; λ max 278 nm, ε = 10430.

Anal. Calcd. pour C₉H₁₃N₃O₂: C, 55,37; H, 6,71; N, 21,53. Trouvé: C, 55,42; H, 6,72; N, 21,41.

Alcool tétrahydro-2-R furfurylique (XIII).

Le di-n-butylacétal de l'aldéhyde tétrahydro-2-R furfurylique (21) (2 g.) est dissous dans 40 ml. d'acétone et additionné de 2,5 ml. d'eau et de 30 g. d'amberlite IR 120 (H⁺) lavée au préalable par le même solvant. La suspension est soumise à forte agitation pendant 20 h à 50°. Une chromatographie sur plaque de gel de silice indique qu'il ne reste plus de l'acétal de départ. La résine échangeuse est éliminée par filtration et lavée 2 fois par 10 ml. d'acétone. Les solutions acétoniques réunies sont concentrées jusqu'à un volume de 2 ml. On ajoute alors 10 ml. d'eau et par petites portions, 500 mg. de borohydrure de sodium, à 0° et avec agitation magnétique. L'agitation est poursuivie pendant 1 heure à température ambiante et l'excès d'hydrure est détruit par un courant d'anhydride carbonique. Après addition de 30 ml. de méthanol, la solution est déminéralisée par addition d'amberlite MB-3 (H⁺, OH⁻) préalablement lavée par le méthanol. L'amberlite est éliminée par décantation et l'azéotrope eau-méthanol distillé sous pression réduite à une température ne dépassant pas 40°. L'huile résiduelle est reprise par 30 ml. de chloroforme et la solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation sous pression réduite du chloroforme, on obtient 838 mg. (rdt. 91%) d'un liquide incolore; eb. 18 85°, [α]_D²⁶ -14,85 (c = 0.01 chloroforme); Barker *et al.* (20) indiquent [α]_D²⁵ +15,5° (c = 5,0; nitrométhane) pour l'énantiomère de configuration absolue S.

Anal. Calcd. pour C₅H₁₀O₂: C, 58,80; H, 9,87. Trouvé: C, 58,89; H, 10,05.

p-Toluènesulfonate de l'alcool-2-R tétrahydrofurfurylique (XIV).

L'alcool tétrahydro-2-R furfurylique (643 mg., 6,35.10⁻³ moles) est dissous dans 4 ml. de pyridine à 15° et additionné par petites portions de 1,3 g. (6,7.10⁻³ moles) de chlorure de p-toluènesulfonyle. La température est maintenue à 0° pendant 3h. Dès que la solution est à température ambiante, l'extraction est réalisée comme décrit pour le composé racémique. On obtient 1,45 g. (rdt. 90%) d'une huile incolore, [α]_D²² -15,5° (c = 0,055; chloroforme); Lit. (19), [α]_D -13,88.

Anal. Calcd. pour C₁₂H₁₆O₄S: C, 56,24; H, 6,29; O, 24,97. Trouvé: C, 56,04; H, 6,43; O, 24,86.

Iodométhylène tétrahydro-2-R furanne (XV).

Le sulfonate précédent (XIV) (1,073 g., 4,19.10⁻³ moles) est dissous dans 15 ml. d'acétone anhydre et additionné de 1,25 g. (8,4.10⁻³ moles) d'iodure de sodium sec. La solution est portée à reflux pendant 16 h. Les sels minéraux sont éliminés, après refroidissement, par filtration. L'extraction est réalisée de la même façon que pour le dérivé racémique et conduit à 779 mg. (rdt. 87%) d'un liquide mobile, eb. 5,10⁻² 35-40°; [α]_D²³ +19° (c = 0,06; chloroforme).

Anal. Calcd. pour C₅H₉IO: C, 28,30; H, 4,24. Trouvé: C, 28,59; H, 4,48.

(Méthylène tétrahydro-2'-R furyl)-1 uracile (XVI).

Le dérivé halogéné précédent (XV) (415 mg., 1,98.10⁻³ moles) est dissous dans 7 ml. de diméthylsulfoxyde et additionné de 670 mg. (6.10⁻³ moles) d'uracile, de 830 mg. (6.10⁻³ moles) de carbonate de potassium sec et de 300 mg. d'iodure de sodium. Après un chauffage à 90° pendant 24h, le composé optiquement actif (XVI) est extrait comme décrit pour le racémique (X) et

obtenu sous forme d'une huile qui est cristallisée dans 1 ml. d'éthanol absolu et fourni 82 mg. (rdt. 21,5%) de cristaux, $F = 118^\circ$, $[\alpha]_D^{24} -52,5^\circ$ ($c = 0,06$; chloroforme).

Anal. Calcd. pour $C_9H_{12}N_2O_3$: C, 55,09; H, 6,17; N, 14,28. Trouvé: C, 55,27; H, 6,05; N, 14,27.

Remerciements.

Cette étude a bénéficié d'une subvention du Comité de Biologie Moléculaire (Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique auprès du Premier Ministre), convention de recherche n° 66 00 308. Nous remercions Monsieur le Professeur E. Lederer de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ce travail a été exposé aux Journées de Chimie Organique d'Orsay, Société Chimique de France, Septembre 1968.
- 3ème Communication sur les analogues non glycosidiques des nucléosides; 2ème Communication, J. Defaye et T. Reyners, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **50**, 1625 (1968).
- (2) J. J. Fox, K. A. Watanabe et A. Bloch, *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **5**, 251 (1967).
- (3) R. K. Robins, E. F. Godefroi, E. C. Taylor, L. R. Lewis et A. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2574 (1961); C. W. Noell et C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 5 (1966).
- (4) L. R. Lewis, F. H. Schneider et R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **26**, 3837 (1961); W. A. Bowles, F. H. Schneider, L. R. Lewis et R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **6**, 471 (1963); C. W. Noell et C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 25 (1968).
- (5) H. C. Hamann, V. T. Spaziano, T. C. Chou, C. C. Price et H. H. Lin, *Can. J. Chem.*, **46**, 419 (1968).
- (6) R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **7**, 186 (1964). C. W. Noell et C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 5 (1966).
- (7) J. Pliml et M. Prystaš, *Advan. Heterocyclic Chem.*, **8**, 115 (1967).
- (8) T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.*, 3345 (1961).
- (9) T. Ueda et H. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1678 (1968).
- (10) M. Prystaš et F. Šorm, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **31**, 1035 (1966).
- (11) D. J. Brown, "The Pyrimidines", John Wiley and Sons Inc., New York, N. Y., p. 87-90 (1962).
- (12) J. Bourdais, *Bull. Soc. Chim. France*, 3246 (1968).
- (13) J. Seyden-Penne et B. Danree, *ibid.*, 3086 (1966).
- (14) F. Madaule-Aubry, *ibid.*, 1456 (1966).
- (15) B. R. Baker et G. B. Chheda, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 25 (1965); B. R. Baker et G. D. F. Jackson, *ibid.*, **54**, 1758 (1965); B. R. Baker et T. J. Schwan, *J. Med. Chem.*, **9**, 73 (1966).
- (16) D. Shugar et J. J. Fox, *Biochim. Biophys. Acta*, **9**, 199 (1952).
- (17) K. Biemann et J. A. McCloskey, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2005 (1962).
- (18) M. P. Balfe, M. Irwin et J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 312 (1941).
- (19) D. Gagnaire, *Bull. Soc. Chim. France*, 1813 (1960); D. Gagnaire et A. Butt, *ibid.*, 312 (1961).
- (20) F. C. Hartman et R. Barker, *J. Org. Chem.*, **29**, 873 (1964).
- (21) J. Defaye, *Bull. Soc. Chim. France*, 2099 (1968).
- (22) J. Defaye, M. Naumberg et T. Reyners, Société Chimique de France, Journées de Chimie Organique, Orsay, Septembre 1968, *Bull. Soc. Chim.*, n° 10b, abstract (53); manuscrit en préparation.
- (23) G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 330 (1937).
- (24) G. Shaw et R. N. Warrenner, *J. Chem. Soc.*, 157 (1958).
- (25) Nous remercions M. Longevialle pour de fructueuses discussions concernant l'interprétation de ces spectres.

Reçu February 12, 1969

91, Gif-Sur-Yvette, France