

SYNTHÈSE DE LA CYCLO-5'-8 DESOXY-5' ADENOSINE: STEREOCHIMIE ET MECANISME DE LA CYCLISATION D'UN DERIVE DE L'IDO-5' ADENOSINE PAR LE ZINC

J. ZYLBER,* R. PONTIKIS, A. MERRIEN,† C. MERIENNE, M. BARAN-MARSZAK et A. GAUDEMER
Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, L.A. 255, 91405 Orsay, France, Groupe de Recherche No. 12, CNRS,
rue Henry-Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in France for publication 6 February 1979)

Abstract—N,N'-Dibenzoyl 2', 3'-O-isopropylidene 5'-deoxy 5'-iodo adenosine can efficiently transformed into the corresponding 5',8-cyclo-7,8-dihydroneucleoside by zinc in pyridine. Only one diastereoisomer is obtained. By spin decoupling and NOE techniques at 250 MHz, the R-configuration at C-8 was established. This compound showed typical dihedral angles of about 90° for the vicinal protons H-1', H-2' and H-3', H-4'. Using adenosine derivatives stereospecifically labelled at C-5', it was demonstrated that the cyclisation occurs with racemisation at that position.

La photolyse du coenzyme B₁₂ en absence d'oxygène a constitué pendant longtemps la seule voie d'accès à la cyclo-5',8 adénosine.¹ Plus récemment, des dérivés de l'adénosine cyclisés entre les carbones 5' et 8 ont été obtenus par radiolyse de l'AMP² et de la désoxy-2' adénosine,³ par traitement par un organolithien de la O-isopropylidène-2',3' carboxy-5' adénosine⁴ et par photolyse de la O-isopropylidène-2',3' phénylthio-5' adénosine^{5a} ou de la O-isopropylidène-2',3' phénylthio-8 adénosine.^{5b}

Dans le cadre d'une étude générale des réactions radicalaires mettant en jeu les dérivés de l'adénosine, nous avons rapporté précédemment l'obtention du cyclonucleoside 5'-8 par l'action de réactifs organométalliques sur la O-isopropylidène-2',3',N,N'-dibenzoyl-6 désoxy-5' iodo-5' adénosine 1a.⁶ en faisant agir l'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN‡ sur ce dérivé on obtient les cyclonucleosides 4a et 5a ainsi que le dérivé désoxy-5' 3. Les composés 4a et 5a sont également formés en faible quantité quand on traite le composé 1a respectivement par la (pyridine) cobaloxime(II) PyCo(DMG)₂ et par le complexe de chrome(II) Cr(éthylènediamine)₂²⁺, 2ClO₄⁻. Comme ces trois réactifs organométalliques sont connus pour induire une scission homolytique de la liaison halogène-carbone d'halogénures d'alkyle suivant: R-X + M → M-X + R·, on peut considérer que les composés 4a et 5a dérivent de la cyclisation du radical 2.

Par action du zinc dans la diméthylformamide sur le dérivé 1a, on obtient, avec un rendement satisfaisant (70%), le cyclonucleoside 4a.

Dans le présent mémoire, nous rapportons une étude détaillée de cette dernière réaction au moyen de méthodes physiques (RMN, RPE) et chimique: en particulier, la stéréochimie de cette cyclisation a pu être déterminée au moyen d'adénosine monodeutériée stéréospécifiquement sur le carbone C-5'.⁷

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse et structure du cyclonucleoside 4a. Parmi les réactions permettant d'accéder aux dérivés de la cyclo-5'→8 désoxy-5' adénosine, le traitement par le zinc du dérivé 5'-iodé 1a dans la DMF s'était avéré être la méthode la plus intéressante du point de vue synthétique. Toutefois, on observe que les rendements de cette réaction ne sont pas reproductibles, variant entre 40 et 70%, et dans certaines expériences on peut isoler en plus de 4a des dérivés de celui-ci partiellement débenzoylés, 5b et de l'adénine provenant de la coupure de la liaison glycosidique. Pour limiter cette réaction de coupure due sans doute au caractère acide de Lewis fort des sels de Zn²⁺ formés au cours de la réaction, la DMF a été remplacée par la pyridine, meilleur complexant des ions Zn²⁺ que la DMF. Dans ce solvant, la réaction conduit, avec un rendement reproductible proche de 80%, au mélange des produits de cyclisation 4a, 4b et 5b, le produit très prépondérant étant 4a.

L'action de l'ammoniaque méthanolique à 0° sur 4a permet d'accéder au produit monobenzoylé 4b. Celui-ci ne peut être débenzoylé complètement par chauffage à reflux dans le méthanol anhydre comme on l'observe pour la débenzoylation des dérivés de l'adénosine N-6 monobenzoylée.⁸ La débenzoylation totale est effectuée par la soude méthanolique 0.5N; toutefois, le dérivé dihydro correspondant 4c n'est pas isolé, même lorsque la réaction est effectuée en l'absence d'oxygène. On récupère uniquement le cyclonucleoside déshydrogéné 5b, identique au produit de photolyse sous azote de la O-isopropylidène-2',3' adénosyl(pyridine)cobaloxime. Ce résultat est tout à fait comparable à ceux de Maki *et al.*,⁹ qui ont montré que la réduction de la double liaison 7-8 de dérivés de l'adénine et l'isolement des produits de réduction ne sont possibles que si le groupement NH₂ en 6 porte un groupement acyle qui rend les dihydro-7,8 purines beaucoup moins oxydables à l'air. Par ailleurs, 4a est oxydé quantitativement par le chloranile en 5a, celui-ci conduisant au dérivé 5b sous l'action de la soude 0.5N. Par le traitement acide du cyclonucleoside 5b, on obtient la cyclo 5'→8 désoxy-5' adénosine 5c, identique en tous points au produit de photolyse sous azote du coenzyme B₁₂¹ (Schéma I).

*Adresse actuelle: ICSN, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France.

‡AIBN: α,α'-azo-iso-butyronitrile.

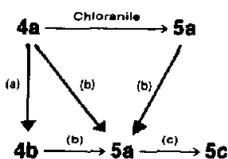


Schéma 1: (a) = $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, (b) = $\text{NaOH } 0.5 \text{ N}$
(c) = $\text{H}^+ 0.1 \text{ N}$

Lors de la cyclisation du composé **1a** en cyclonucléoside **4a**, il y a création de deux nouveaux centres d'asymétrie: C-8 et N-9; il est intéressant de remarquer que la cyclisation conduit à un diastéréoisomère unique qui est le même quel que soit le réactif employé (Bu_3SnH , $\text{Cr}(\text{en})_2^{2+}$, Zn -pyridine). La configuration du carbone C-8 de **4a** a pu être établie à partir des valeurs des constantes de couplage 3J et par des expériences d'effet nucléaire Overhauser.

Le spectre de RMN du composé **4a** (Fig. 1) présente à côté des signaux correspondant aux substituants benzoyle et isopropylidène, quatre groupes de signaux entre 1.8 et 5.2 ppm. Par des expériences de double résonance, nous avons pu attribuer ces différents signaux au proton H-8 et aux protons du cycle ribofuranosique (Tableau 1). Sur Schéma 2 sont représentés les quatre diastéréoisomères possibles de **4a**: dans les structures A et B, C-8 a la configuration *R* et H-8, qui est α , est proche des protons H-2' et H-3'; par contre, dans les structures C et D, correspondant à une configuration *S* de C-8, H-8 est β et loin de H-2' et H-3'.

Afin d'établir l'orientation α ou β de ce proton, des mesures d'effet nucléaire Overhauser ont été effectuées (Tableau 2): on constate que H-8 subit un net effet Overhauser (21%) lorsque H-2' et H-3' sont irradiés simultanément. La valeur plus faible (6%) observée sur H-2' et H-3' lorsque H-8 est irradié, s'explique par le fait que ces deux protons ne sont, sans doute, pas relaxés

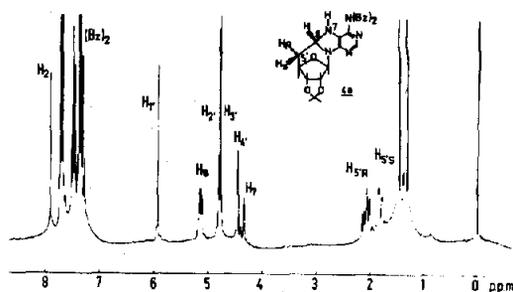
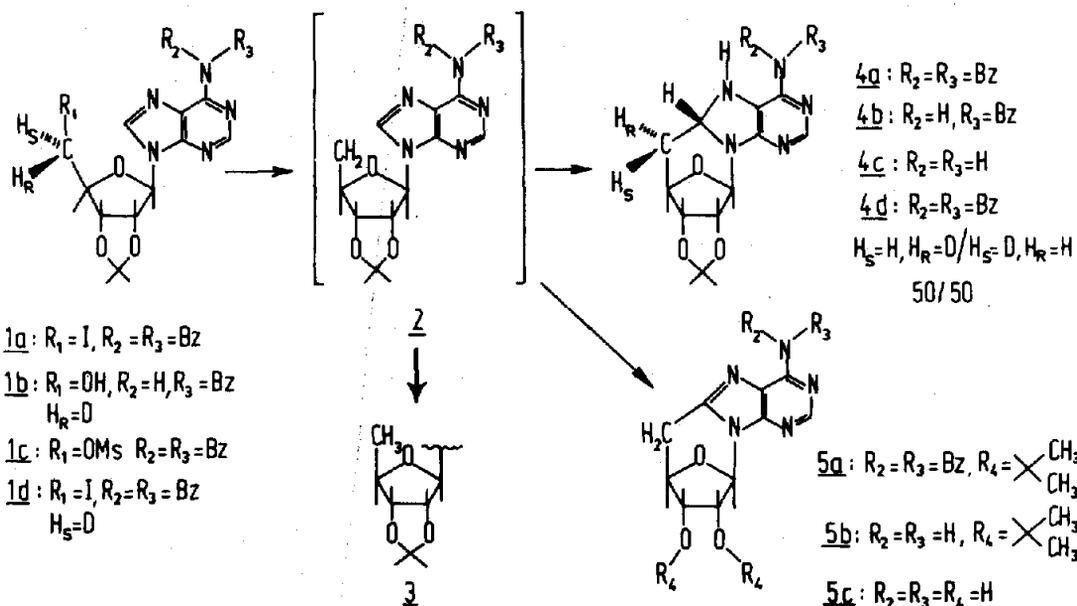


Fig. 1. Spectre de RMN de la *O*-isopropylidène 2',3',N,N'-dibenzoyle-6,5'-8 cyclo, desoxy-5', dihydro-7,8 adénosine **4a** (CDCl_3 , 250 MHz).

que par H-8. H-8 est donc α et le carbone C-8 a la configuration *R*. L'irradiation de H-2' et H-3' provoque en outre un léger effet Overhauser sur celui des protons en C-5' qui résonne à δ 1.82 ppm: ce proton (H-5'S) est donc *cis* par rapport à H-8, le proton H-5'R en *trans* résonnant à 2.07 ppm, ce qui est en accord avec les valeurs de couplage observées entre ces protons et H-8 (Tableau 1).

En ce qui concerne la configuration de l'azote N-9, les données de RMN ne permettent pas de trancher entre les deux possibilités. En effet, l'examen des modèles moléculaires des deux structures possibles A et B (Schéma 2) laisse prévoir des valeurs des constants de couplage $J_{8,5'S}$ et $J_{8,5'R}$ voisines et proches des valeurs expérimentales. Toutefois, on prévoit dans le cas d'une jonction *trans* (B) de fortes interactions stériques entre H-8 et les protons H-2' et H-3', alors que dans la structure A à jonction *cis*, la plus grande flexibilité de la molécule doit permettre une diminution de ces interactions.

Nous émettons donc l'hypothèse que le composé **4a** possède une jonction *cis*. La stéréospécificité de la cyclisation au niveau de C-8 implique à l'état de transition une restriction conformationnelle autour de la liaison glycosidique C-1'-N-9 imposée par les interactions défavorables entre la base purique (N-3) et le ribose (H-2').



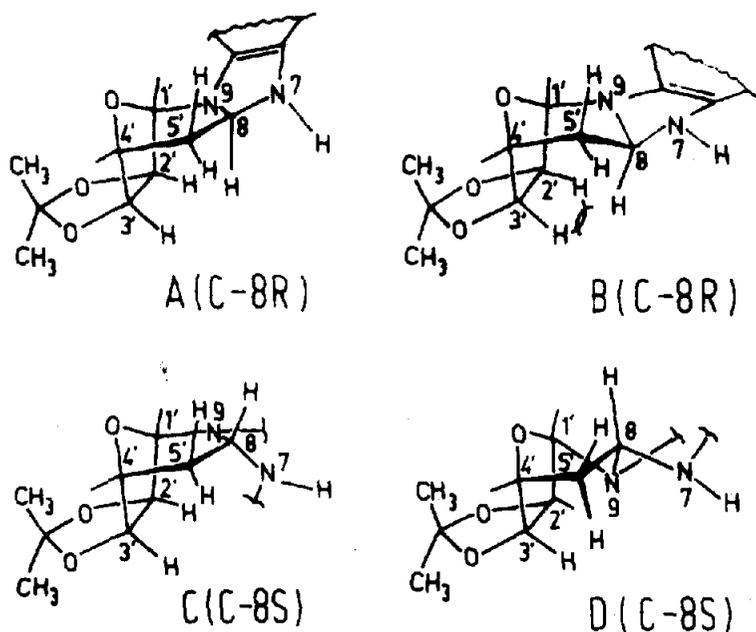


Schéma 2.

La comparaison des spectres de RMN des composés 4a et 5a (Tableau 1) ainsi que l'examen de leur modèle moléculaire font apparaître que l'introduction de la double liaison en N-7, C-8 ne modifie pas la conformation du cycle ribose, dont les angles dièdres C-H-1'-C-H-2' et C-H-3'-C-H-4' sont voisins de 90° dans les deux cas. Cette modification entraîne par contre une diminution de la flexibilité autour des liaisons C-8-C-5' et C-4'-C-5'; l'angle dièdre C-H-5'(S)-C-H-4' prenant alors une valeur proche de 90° également. Ces valeurs caractéristiques des cyclonucléosides 5'-8^{3,6} suggèrent une conformation quasi enveloppe du cycle ribose du type °E.

Mécanisme de la cyclisation du composé 1a par le zinc. La formation de la liaison intramoléculaire peut se faire de manière concertée ou non avec la rupture de la liaison C-5'-halogène induite par le zinc. Le métal peut jouer le rôle de réducteur à un électron, ce qui conduirait à l'intermédiaire radicalaire 2, ou à deux électrons avec formation d'un organozincique intermédiaire.

Nous avons tenté de déterminer la stéréochimie de la réaction au niveau du carbone C-5' et de mettre en évidence des intermédiaires par RMN et RPE.

Etude par RMN. Lorsque la cyclisation est effectuée dans de la pyridine D-5 en tube de RMN dégazé à 10⁻⁵ Torr et scellé, on constate après 1 h à 35° l'apparition d'une série de signaux provenant de produits différents du produit de départ 1a (Fig. 2). Au fur et à mesure que diminue l'intensité des pics attribuables au composé 1a, apparaissent les signaux du cyclonucléoside 4a et d'un produit différent de celui-ci. Au bout de quelques heures, la transformation en 4a est quantitative. Le spectre du composé intermédiaire diffère de celui de

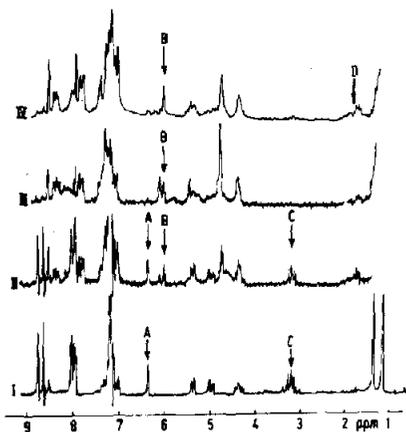


Fig. 2. Etude par RMN de la réaction 1a + Zn-C₅D₅N à 35° (90 MHz), (I) t = 0; composé 1a: A = H-1', C = H-5'R, H-5'S, (II) t = 30 min: B = H-1' du composé 4a, (III) t = 60 min; mélange de 4a et du complexe 4a-Zn²⁺ (voir texte), (IV) t = 120 min; composé 4a: D = H-5'R, H-5'S.

4a surtout au niveau des signaux des protons H-8, H-1' et des groupements benzoyles. Il pourrait donc s'agir du cyclonucléoside 4a dans lequel l'azote N-7 est lié à un ion Zn²⁺. Les traces d'eau présentes dans la solution hydrolyseraient lentement ce composé en 4a. Il semble en tout cas exclu que l'intermédiaire observé dans ces expériences soit un dérivé organozincique du type I-Zn-CH₂-R; le spectre de celui-ci devrait présenter des différences notables avec celui du produit final 4a et, par contre, des similitudes assez grandes avec le spectre du produit de départ 1a, ce qui n'est pas le cas.

Séréochimie de la réaction de cyclisation. Nous avons répété l'expérience décrite ci-dessus avec le dérivé halogéné spécifiquement deutéré en C-5' 1d. Ce dernier a été préparé en deux étapes à partir de la O-isopropylidène-2',3' N-benzoyl-6 deutéro-5'(R)-adénosine 1b ((5'R/5'S) = (85/15)), dosage par RMN⁷ avec une stéréosélectivité excellente ((5'S/5'R) = (84/16))† (Fig. 3), en employant MgI₂ comme agent halogénant.¹⁰

† La configuration S est retenue si l'on considère que la réaction d'halogénéation suit un processus S_N2. Néanmoins cette réaction mettant en jeu MgI₂ se fait parfois avec rétention de configuration;¹⁰ des études sont actuellement en cours pour établir sans ambiguïté la configuration de C-5' dans 4d. Cette incertitude n'altère toutefois pas la conclusion finale sur la stéréochimie de la cyclisation.

Tableau 1. Les spectres ont été enregistré en solution dans CDCl_3 à 250 MHz (a), 60 MHz (b) et dans le DMSO à 90 MHz (c)

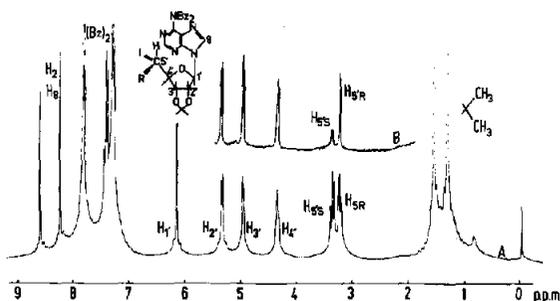
Composés	DEPLACEMENTS CHIMIQUES (δ)									CONSTANTES DE COUPLAGE (J)								
	2	8	1'	2'	3'	4'	5'R	5'S	(CH_2) ₂	Bz	1;2'	2;3'	3;4'	4;5'R	4;5'S	5'R,5'S	8,5'R	8,5'S
1a(a)	8,67	8,30	6,20	5,42	5,02	4,40	3,29	3,44	1,30;1,62	7,62	2,6	6,4	3,0	5,3	7,6	-	-	-
4a(a)	7,92	4,98	5,9;4,32	H7 4,32	2',3' 4,77	4,46	2,07	1,82	1,36;1,50	7,52	-0	-	-0	3,5*	2,5*	13,0*	10,0*	4,8*
4b(b)	7,84	5,29	5,96	5,29	4,80	4,49	2,30	1,91	1,31;1,48	7,6	-0	-	-0	-	-	-	-	-
5a(b)	8,56	-	6,33	-	4,68	4,83	3,56	2,98	1,28;1,54	7,56	-0	-	-0	6,0	-0	19,2	-	-
5b(c)	8,17	-	6,19	-	4,68;4,84	4,82	3,55	3,03	1,23;1,44	NH2 7,51	-0	5,4	-0	6,0	-0	18,0	-	-
5c(c)	8,09	-	6,01	-	4,10	4,63	3,38	3,0	-	7,15	-0	-	-	5,3	-0	17,2	-	-

*Les valeurs de J sont déduites d'expériences de double irradiation.

Tableau 2. Valeurs des effets nucléaires Overhauser

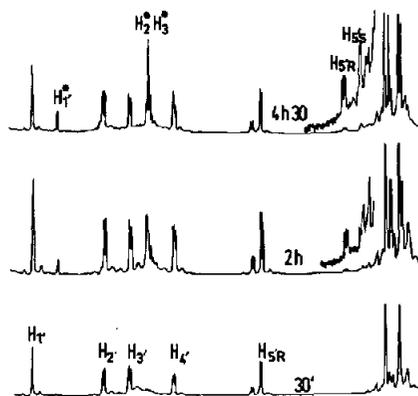
H irradié	H-2', H-3'	H-8	H-2', H-3'	H-2', H-3'
H observé	H-8	H-2', H-3'	H-5'S†	H-5'R
%	21	6	7,6	-

†Le proton en C-5' le plus blindé correspond au proton H-5'S (voir Tableau 1).

Fig. 3. Spectre de RMN des composés 1a $R = \text{H(A)}$ et 1d $R = \text{D(B)}$ (CDCl_3 , 250 MHz).

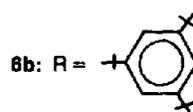
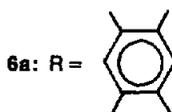
On observe après 25% de réaction que les signaux des protons H-5'R et H-5'S du cyclonucléoside monodéutééré 4d formé ont des rapports d'intensité voisins de (50/50) alors que les signaux de ces mêmes protons dans le composé de départ 1d, qui n'a pas encore réagi, se trouvent dans le rapport (S/S') = (83/17) (Fig. 4). La cyclisation se fait donc avec racémisation au niveau du carbone C-5'. Cette racémisation a bien lieu lors de la cyclisation puisqu'on vérifie facilement que le produit de départ ne se racémise pas avec une vitesse notable dans ces conditions expérimentales. Ce résultat suggère que la formation de la liaison C-5'-C-8 n'est pas concertée avec la rupture de la liaison C-5'-halogène. Cependant, il ne permet pas de conclure quant à la nature radicalaire ou non de la réaction.

Etude par RPE. Afin de préciser la nature des intermédiaires, nous avons effectué la réaction dans la sonde d'un spectromètre de RPE en présence de pièges à radicaux libres: le nitrosodurène 6a et la nitroso-tri(terbutyl) benzène 6b. Lappert *et al.*^{11a} ont en effet rapporté la formation des radicaux nitroxides 7a et 7c lors de la photolyse sous azote du coenzyme B₁₂ en présence de nitrosodurène 6a et de nitroso-2 méthyl-2 propane 6c; avec 6b, dans les mêmes conditions expérimentales, nous avons

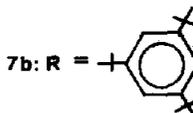
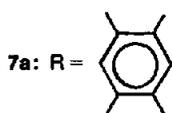
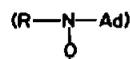
Fig. 4. Etude de la cyclisation du composé 1d par RMN ($\text{Zn-C}_5\text{D}_5\text{N}$, 250 MHz).

*Signaux des protons du composé 4d.

R-NO



6c: R = $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$



7c: R = $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$

Ad = désoxy-5' adénosyl

également observé la formation du nitroxyde 7b.^{11b} La réaction de 1a avec le zinc dans la pyridine, la DMF et la DMA en présence des composés nitrosés ne conduit pas à la formation des radicaux nitroxydes correspondants. Il n'est toutefois pas exclu que la présence de Zn en excès provoque la réduction des radicaux nitroxydes au fur et à mesure de leur formation: il n'est donc pas possible d'exclure sur la base de ces résultats, un mécanisme radicalaire.

CONCLUSION

La réduction par la poudre de zinc dans la pyridine d'un nucléoside iodé en C-5' est une méthode très efficace pour obtenir la formation de la liaison 5'-8 de l'adénosine. Elle nécessite toutefois la préparation en plusieurs étapes du dérivé 5'-iodé et n'est malheureusement pas utilisable avec le nucléoside 5'-chloré, plus aisé à préparer. La cyclisation implique l'apparition d'une charge négative sur l'azote N-7, sans doute stabilisée par un ion Zn^{2+} , mais il n'a pas été possible de trancher entre les deux mécanismes possibles: transfert de deux électrons ou deux transferts successifs d'un électron du métal sur le dérivé 5'-iodé. La racémisation observée pour la cyclisation est compatible avec l'un ou l'autre de ces processus.

La cyclisation du composé monodéutérié 1d par le zinc et celle réalisée par voie radicalaire par Ueta^{5b} avec la O-isopropylidène-2',3' thiophényl-8 adénosine s'effectuent toutes deux de manière non-stéréosélective. Nous envisageons d'établir, de la même manière, la stéréochimie des autres réactions, qui conduisent à des cyclonucléosides 5'-8 afin de déterminer si ces cyclisations s'effectuent par des mécanismes identiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du proton ont été mesurés à 60, 90 et 250 MHz sur des appareils Perkin-Elmer R-12 et R-32, Bruker et Cameca-250. Les déplacements chimiques sont déterminés par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les valeurs de l'effet nucléaire Overhauser sont obtenues à partir de cinq mesures des courbes d'intégration effectuées sur des échantillons dégazés par des cycles de gel et dégel successifs à 10^{-5} Torr. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse AEI MS9. Les spectres UV ont été obtenus sur un spectromètre Beckman DB-GT. Les points de fusion mesurés au microscope à platine chauffante "Leitz" ne sont pas corrigés. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des feuilles de plastique de gel de silice F 1500 L S 254 (Carl Schleicher et Schüll). Les chromatographies préparatives (CCMP) sont réalisées sur couche de gel de silice 60F254 (Merck). Les produits sont détectés à l'aide d'une lampe UV camag à 254 nm. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées soit sur gel de silice (60 Merck), soit sur acide silicique (Silic AR CC-4, Mallinckrodt). Les éluants utilisés sont les suivants: (A) acétate d'éthyle, (B) benzène-acétate d'éthyle 2/1, (C) acétate d'éthyle-méthanol 9/1.

Les réactions sont effectuées avec des solvants anhydres gardés sur tamis moléculaire et sous azote.

L'adénosine (Merck) est transformée en O-isopropylidène-2',3'-adénosine selon la méthode de Levene et Tipson.¹² La O-isopropylidène-2',3'-N,N'-dibenzoyl-6 iodo-5' adénosine 1a a été obtenue à partir de la O-isopropylidène-2',3'-N,N'-dibenzoyl-6 O-mésyl-5' adénosine 1c, selon Azai et Matsui.¹³ Avant usage, la poudre de zinc en suspension dans l'acide sulfurique additionné de quelques gouttes d'acide nitrique, est chauffée 15 min à 80°, refroidie, filtrée, lavée successivement par de l'eau, de l'acétone, de l'éther, puis séchée à l'étuve à 110° durant une nuit.

O-isopropylidène-2',3' N,N'-dibenzoyl-6 iodo-5' desoxy-5' deutéro-5(S) adénosine 1d

Une solution de MgI_2 est préparée en ajoutant à une suspension de 60 mg de Mg dans 1 ml d'un mélange éther-benzène (3/1), sous pression d'azote, 500 mg de CH_2I_2 dilué dans 2 ml du même solvant. Après un début de réaction exothermique, le mélange est chauffé à reflux 1 h. Par filtration sous azote, la solution de MgI_2 est séparée du Mg restant et du précipité noirâtre formé; 1 ml d'un mélange benzène-chlorure de méthylène (1/1) est additionné à cette solution.

594 mg de dérivé 5'-mésylé N-6 dibenzoylé monodéutérié, préparé selon Azai et Matsui¹³ à partir de 1b⁷ (rendement: 89%), solubilisés dans 3 ml de benzène-chlorure de méthylène (1/1), sont additionnés à la solution de MgI_2 à travers un bouchon à jupe et sous N_2 . La CCM (solvant B) indique que la réaction est terminée au bout de 15 min. Le mélange réactionnel est additionné d'eau glacée puis extrait au $CHCl_3$. L'extrait organique, lavé par une solution de métabisulfite de sodium, puis par l'eau, est séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, 590 mg d'huile jaune sont recueillis et purifiés par chromatographie sur colonne. 436 mg de composé 1d, élués par 90 ml de solvant B (70% de rendement) résistent aux tentatives de cristallisation (CCM R_f 0.42 solvant B). A l'exception des signaux de protons méthyléniques en C-5', dont l'intégration indique la stéréospecificité de la réaction: (5'S/5'R) = (84/16), son spectre de RMN est identique à celui du composé 1a,¹⁴ (Fig. 3); UV: λ_{max}^{EtOH} (nm) 250 (ϵ 27,600) 270 (ϵ 21,700).

O-Isopropylidène-2',3'N,N' dibenzoyl-6 dihydro-7,8 cyclo-5',8 desoxy-5 adénosine 4a

Une solution de 1.5 g de composé 1a dans 30 ml de pyridine dégazée est introduite sous azote dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant et contenant 2.5 g de poudre de zinc en suspension dans 5 ml de pyridine. Le mélange réactionnel fortement agité est chauffé sous azote à 60° dans un bain d'huile thermostaté. La disparition du composé 1a est suivie par CCM (solvants A et B). Après 1 h de chauffage, la solution est refroidie et la poudre de zinc est séparée de la solution par filtration. H_2O est additionné au filtrat; quelques mg d'EDTA sont ajoutés pendant l'extraction pour éviter l'émulsion. On obtient, après élimination du solvant sous pression réduite, 1.2 g de produit brut qui sont chromatographiés rapidement pour éviter la dégradation du dihydro-7,8 cyclo nucléoside 4a, sur 36 g d'acide silicique (Silic AR CC4). 826 mg de composé 4a sont élués par 1.6 l. de solvant B recueillis par fraction de 25 ml à l'acide d'un collecteur de fraction (68% de rendement); 3.2 l. de solvant A éluent 237 mg d'un mélange des composés 4a, 4b et 5b. Un échantillon très pur est obtenu par CCMP successifs. La cristallisation, difficile dans le $CHCl_3$, fournit des cristaux jaunes, F 238-240°; UV: λ_{max}^{EtOH} (nm) 237 (ϵ 20,900) 276 (ϵ 8800) 325 (ϵ 8200); $[\alpha]_{589}^{20} = -15.9^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -16.8^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -19.8^\circ$ (c = 2.1, $CHCl_3$); m/e 499 (M^+), 497, 484, 469, 441, 349, 392, 364 (RMN: Tableau 1).

Cyclo-5',8 desoxy-5' O-isopropylidène 2',3' adénosine 5b

(a) Une solution de 80 mg de composé 4a dans 30 ml de benzène est additionnée d'un équivalent de chloranile. Le mélange réactionnel est porté à ébullition et la disparition du composé 4a est suivie par CCM (solvant B). Le nouveau composé R_f 0.50 est isolé par CCMP: m/e 497 M^+ , 482, 469, 441, 392, 376, 364; RMN (Tableau 1), 3.27 ppm (ABX 2H-5'). Ce composé (50 mg), traité par la soude méthanolique 0.5N (10 ml) à reflux 6 h, conduit après isolement par extraction au $CHCl_3$ et purification par CCMP à 25 mg de composé 5b: R_f 0.29 (solvant C); F 230-233° (sublimation à 195°) (littérature 233-235.5°); Analyse trouvée C, 52.50; H, 5.29; N, 24.35. Calc. pour $C_{13}H_{15}N_5O_3 \cdot 1/2 H_2O$: C, 52.37; H, 5.36; N, 23.47%. m/e 289 (M^+), 186, 174, 149; UV: λ_{max}^{EtOH} (nm) 264 (ϵ , 15,000); (RMN: Tableau 1).

(b) A une solution de 325 mg de composé 4a dans 50 ml de méthanol anhydre sous courant d'azote et à 0°, sont additionnés, goutte à goutte, 5 ml de méthanol préalablement saturé en ammoniac. Après 1 h à 0°, la solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu est purifié par CCMP (solvant B). On recueille 110 mg de dérivé 4b R_f 0.25 (solvant B). Ce composé a été caractérisé par son spectre de RMN (Tableau 1). Chauffé à reflux

dans le méthanol anhydre, il est récupéré inchangé; après addition de soude méthanolique 0.5N, il conduit au composé 5b.

(c) Le composé 4a (300 mg), chauffé à reflux dans 25 ml de soude méthanolique 0.5N pendant 7 h, fournit, après extraction et purification habituelle, 145 mg (85%) de composé 5b.

Désoxy-5' cyclo-5',8 adénosine 5c

543 mg de composé 5b solubilisé dans 70 ml de HCl 0.1N, sont chauffés à 90° pendant 1 h. La solution est refroidie et neutralisée par le NH₄OH N. A neutralité, le composé organique précipite. Il est repris par un mélange eau-éthanol à chaud et recristallise en refroidissant pour donner 370 mg de fines aiguilles (68%) F^o identique au composé 5c obtenu par photolyse du coenzyme B₁₂. Le spectre de RMN (Tableau 1) est superposable. Analyse trouve C, 45.91; H, 5.03; N, 26.63. Calc. pour C₁₀H₁₁N₅O₃ + 1/2H₂O: C, 46.53; H, 4.65; N, 27.12%; m/e: 249 (M⁺), 186, 174, 149; UV λ_{max}^{EtOH} (nm) 264 (ε 12,000).

REFERENCES

- ¹H. P. C. Hogenkamp, H. A. Barber et H. C. Mason, *Arch. Biochem. Biophys.* **100**, 353 (1963).
- ²K. Keck, *Z. Naturforsch.* **23b**, 1034 (1968).
- ³N. Mariaggi, J. Cadet et R. Teoule, *Tetrahedron* **32**, 2385 (1976).
- ⁴P. J. Harper et A. Hampton, *J. Org. Chem.* **37**, 795 (1972).
- ^{5a}A. Matsuda, K. Muneysma, T. Nishida, T. Sato et T. Ueda, *Nucleic Acids Res.* **3**, 3349 (1976); ^{5b}A. Matsuda, M. Tesuka et T. Ueda, *Tetrahedron* **34**, 2449 (1978).
- ⁶K. N. V. Duong, A. Gaudemer, M. D. Johnson, R. Quillivic et J. Zylber, *Tetrahedron Letters* 2997 (1975).
- ⁷M. Dupre et A. Gaudemer, *Ibid.* 2738 (1978).
- ⁸S. Chladek et J. Smrt, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **29**, 214 (1964).
- ⁹Y. Maki, M. Suzuki et K. Ozeki, *Tetrahedron Letters* 1199 (1976).
- ¹⁰P. Place, M. L. Roumestant et J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 169 (1976).
- ^{11a}K. N. Joblin, A. W. Johnson, M. F. Lappert et B. N. Nicholson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 441 (1975); ^{11b}J. Zylber, K. N. V. Duong, M. P. Crozet, E. Flésia, résultats non publiés.
- ¹²P. A. Levene et R. S. Tipson, *J. Biol. Chem.* **111**, 313 (1935).
- ¹³K. Azai et M. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Japan* **46**, 618 (1973).