

Synthèse de *C*-Nucleosides. VII (1). β -D-Ribofuranosyl-2 et -8 adenines

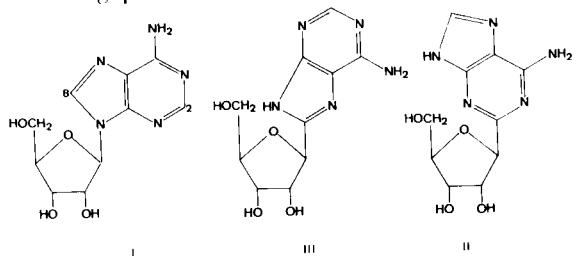
Tam Huynh-Dinh, Annie Kolb, Catherine Gouyette et Jean Igolen*

Institut Pasteur, Laboratoire de Chimie Organique, Service de Chimie des Protéines
28, rue du Docteur Roux, 75015-Paris, France

Reçu le 26 Juin 1974

Les cyclisations du chlorhydrate de benzyl (*O*-benzoyl-5 α -ribofuranosyl)thioformimidate IV avec l'aminomalonitrile ou l'amino-5 cyano-4 imidazole donnent, après enlèvement du groupement protecteur, les *C*-nucléosides analogues III et II de l'adénosine. La configuration β est établie d'après les méthodes spectroscopiques (RMN, DC).

Dans le cadre de notre programme de synthèse de *C*-nucléosides, nous nous sommes intéressés aux *C*-nucléosides analogues de l'adénosine I. Sur le noyau adénine, les deux seules positions possibles pour une liaison carbone-carbone avec un ribose sont les sommets 2 et 8 et les ribofuranosyl-2 et -8 adénines (II) et (III) présentent un grand intérêt tant par leur activité pharmacologique potentielle que comme moyens d'investigation de mécanismes biologiques.



On peut donc espérer des *C*-adénosines II et III une activité comparable à celle des dérivés antitumoraux puriques alcoylés en 2 et 8 (2). En outre, comme l'un des problèmes majeurs rencontrés dans la chimiothérapie avec les analogues de *N*-nucléosides est l'inactivation par coupure enzymatique de la liaison glycosylique, la plus grande stabilité de la liaison C-C par rapport à la liaison C-N permet de prévoir une grande résistance des *C*-nucléosides aux clivages enzymatiques.

Les méthodes décrites pour la synthèse d'adénines substituées en 2 (CH_3 , C_6H_5 etc.) sont longues (3) ou brutales (4) et ne peuvent être appliquées à la chimie des glycosides.

La ribofuranosyl-8 adénine a été préparée par Farkas par condensation de l'acide anhydro-2,5 α -allionique avec la triamino-4,5,6 pyrimidine, puis cyclisation thermique de l'amide intermédiaire en adénine (5). La même approche a permis de préparer récemment la *C*-cordycépine et l'arabinosyl-8 adénine (6). La configuration β a été

attribuée à tous les *C*-nucléosides obtenus par cette voie (5,6).

Nous avons déjà décrit la condensation d'un ribofuranosyl-thioimidate avec un α amino-nitrile (7) ou un ortho amino-nitrile (1) en imidazoles ou en pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidines. Une synthèse analogue permet de préparer les *C*-adénosines II et III à partir du même intermédiaire, le chlorhydrate de benzyl (*O*-benzoyl-5 α -ribofuranosyl)thioformimidate (IV) obtenu avec un très bon rendement à partir du cyano-1 *O*-benzoyl-5 β -D-ribofuranose (8) (Fig. 1).

Le thioimidate IV réagit à la température ambiante avec le tosylate de l'aminomalonitrile (9) en présence de pyridine pour donner l'amino-5 cyano-4 imidazole V (24%); V est cyclisé en *O*-benzoyl-5' α -ribofuranosyl-8 adénine (VI) par chauffage avec l'acétate de formamidine (10). De même, la condensation de IV à reflux dans la pyridine avec le tosylate de l'aminométhyl-4 imidazole (11) donne 54% de *O*-benzoyl-5' α -ribofuranosyl-2 adénine (VII). Cette dernière cyclisation est confirmée par une réaction modèle avec le chlorhydrate de benzyl acétimino-thioéther (12) et l'amino-5 cyano-4 imidazole qui donne dans les mêmes conditions opératoires 60% de méthyl-2 adénine (XI).

Les groupements protecteurs des adénines VI et VII sont facilement enlevés par le méthanol ammoniacal à la température ambiante pour donner les *C*-adénosines III et II.

La structure des *C*-adénosines III et II est prouvée par l'analyse élémentaire, l'absence de pic nitrile en IR, leurs spectres UV à différents pH et leurs spectres de masse, RMN, DC.

Les spectres de masse montrent que les *C*-nucléosides II et III ont la même fragmentation que l'adénosine (I) (13) (Tableau I). Ils présentent l'ion moléculaire M^+ à m/e 267. Les pics à m/e 237 (M-30) et 236 (M-31)

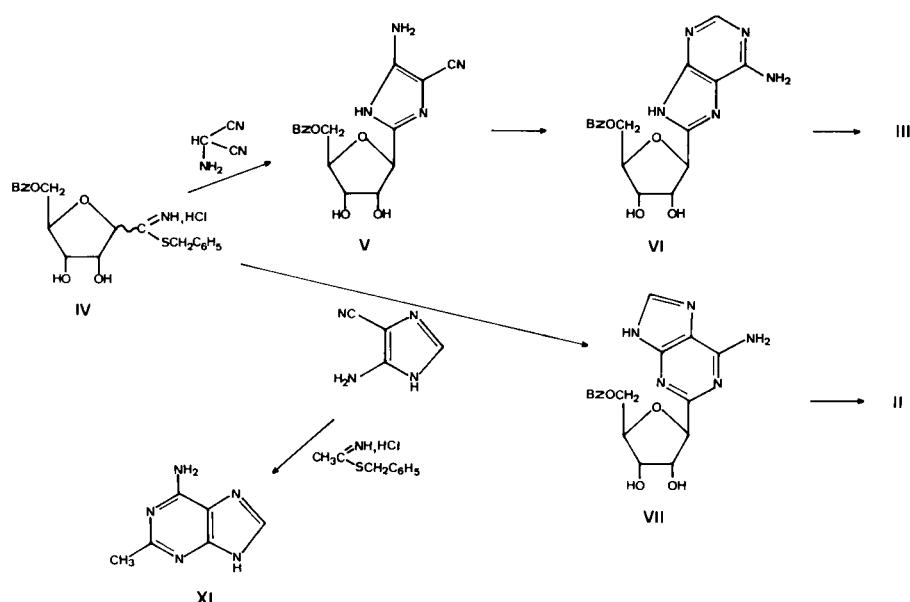
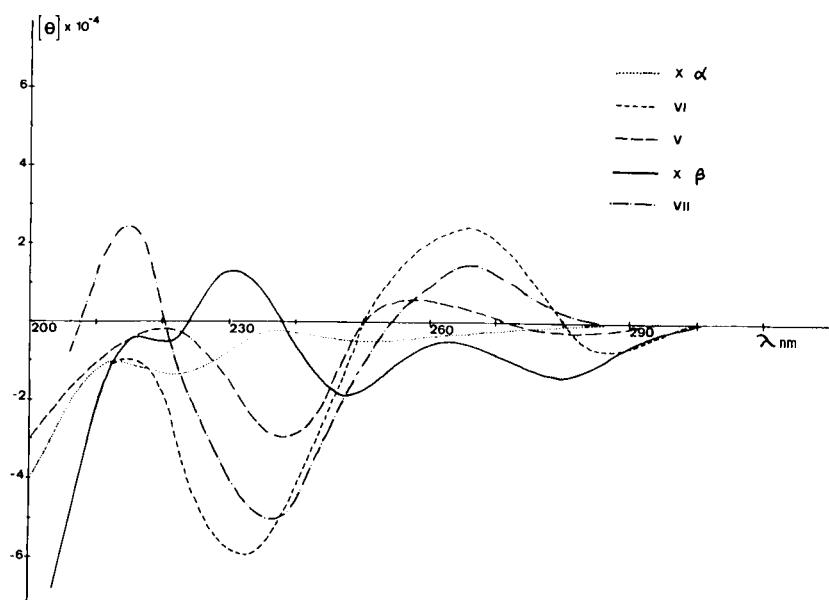


Figure 1

Figure 2. Spectres DC des *O*-benzoyl-5' *C*-ribonucléosides

prouvent la présence d'un groupement exocyclique CH_2OH et confirment que le ribose est resté cyclisé en pentofuranose. La présence d'une liaison C-C se traduit surtout par:

a) la faible intensité ($\sim 10\%$) des ions à m/e 135 ($B + H$) et 136 ($B + 2H$) provenant de la rupture de la liaison glycosidique. L'ion $B + H$ est le pic majoritaire chez le *N*-nucléoside I (13);

b) la stabilité des ions c à m/e 178 ($B + 44$ ou $M-89$)

et d à m/e 164 ($B + 30$). L'ion d , provenant de la rupture entre O , $C_{4'}$ et $C_{1'}$, $C_{2'}$ avec transfert du proton hydroxyle en $2'$ sur la base (13), a été proposé comme étant le pic majoritaire de *C*-ribonucléosides (14). Cette "règle" est observée seulement pour la *C*-8 adénosine III. Par contre, les composés II et III présentent un fragment d'intensité très grande à m/e 178 (95-100%): ce signal correspond à l'ion e $^+BH\text{-CH}_2\text{-HC=O}$ provenant d'une coupure entre, d'une part O et $C_{4'}$ et d'autre part entre

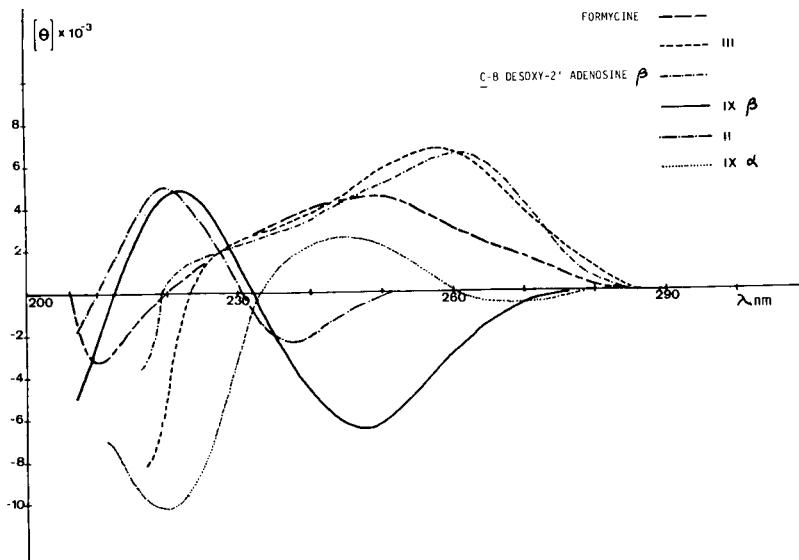


Figure 3. Spectres DC des C-nucléosides

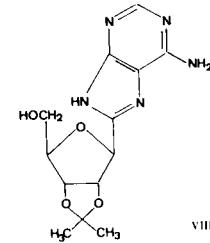
les carbones 2' et 3' (14).

La détermination de la configuration anomérique de nucléosides par RMN n'est absolue que si l'on dispose de couples d'anomères (15). Ce problème se pose donc ici car les synthèses précédentes ne donnent chaque fois qu'un seul produit.

La C-adénosine III présente un pouvoir rotatoire (-10°) différent de celui du produit isolé par Farkas (-70°, 1) (5). Le spectre à 100 MHz dans le DMSO montre le proton anomérique à 4,77 ppm avec une constante de couplage $J_{1'2'} = 5,5$ Hz alors que Farkas donne un déplacement chimique de 5,17 ppm avec $J_{1'2'} = 3,5$ Hz. Par analogie avec les spectres de RMN de la pseudouridine et de la pyrazomycine (seuls C-nucléosides dont les 2 anomères ont été isolés jusqu'ici) (19-21), où le proton anomérique de l'anomère α est toujours plus déblindé avec une constante de couplage $J_{1'2'}$ inférieure à celle de l'anomère β (voir Tableau II), nous avons alors assigné la configuration β à III. Le produit isolé par Farkas (5) doit posséder alors la configuration α : effectivement, lors de la dernière étape de sa synthèse (16), la cyclisation en adénine par chauffage à 220° s'accompagne d'une épimérisation thermique et conduit aux deux anomères de la ribofuranosyl-8 adénine dont jusqu'à présent seul l'anomère α avait été isolé par cristallisation; l'anomère β obtenu par cette méthode a un Rf identique à celui de III (16).

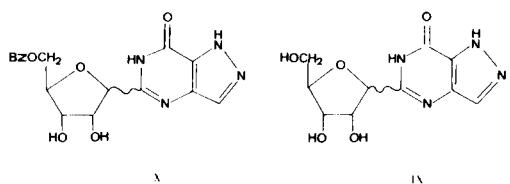
Dans le dérivé *O*-isopropylidène-2',3' VIII où la conformation du ribose est figée par un deuxième cycle, le proton anomérique $H_{1'}$ apparaît sous forme de doublet (DMSO) qui se transforme en un singulet après addition d'eau lourde, avec une constante de couplage inférieure à 2 Hz.

Cette faible valeur de $J_{1'2'}$ est en faveur d'une con-



figuration β , bien que cette détermination ne soit pas absolument certaine car $J_{1'2'} > 1$ Hz (15). D'autre part la différence $\Delta\delta$ entre les deux CH_3 est égale à 0,20, ce qui correspond à une configuration β d'après un critère de détermination anomérique proposé récemment (17). De même, nous avons attribué la configuration β à la ribofuranosyl-2 adénine II grâce à $J_{1'2'} = 2$ Hz du dérivé benzoylé VII (Tableau III).

Les propriétés optiques (dispersion optique rotatoire, dichroïsme circulaire) peuvent théoriquement apporter de précieux renseignements sur la structure des nucléosides (18). Cependant, l'utilisation des règles empiriques établies pour la détermination de la configuration anomérique des nucléosides puriques est assez délicate car le signe et l'importance des effets Cotton dépendent de nombreux facteurs (configuration anomérique, orientation de la base autour de la liaison glycosidique, conformation du sucre, solvant, pH...) (18, 22, 26). Nous avons vérifié avec les spectres de dichroïsme circulaire l'attribution de la configuration anomérique des C-adénosines II et III que nous avions établie par RMN. En effet, nous avons récemment observé (23) que chez les pyrimidines condensées et substituées en position 2 du cycle par un ribofuranose *O*-benzoylé en 5' par exemple X, l'anomère X α (Fig. 2) ne



présente presque pas d'effet Cotton au-dessus de 230 nm, peut-être à cause d'une plus grande liberté de rotation autour de la liaison C-C, alors que l'anomère $X\beta$ présente deux effets Cotton négatifs à 280 et 247 nm et un effet Cotton positif vers 230 nm, avec une très forte ellipticité moléculaire provenant d'une interaction benzène-hétérocycle.

En tenant compte d'un déplacement de 10 nm environ du à la différence d'absorption entre les chromophores pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-7 one et amino-6 purine, les composés benzoylés en 5', V, VI, VII présentent le même tracé (très grands effets Cotton positifs vers 267 nm et négatifs à 235 nm) que la courbe DC de X β , ce qui suggère la configuration β pour ces dérivés.

Une autre preuve de la configuration β est donnée, après débenzylation, par le tracé du spectre de la C-2 adénosine II (Fig. 3) qui présente les mêmes effets Cotton que l'isoformycine IX β (effet Cotton négatif à 247 nm et effet Cotton positif à 222 nm). Par contre, le tracé de signe opposé de la C-8 adénosine III peut s'expliquer, en dehors des possibilités de transitions conformationnelles syn-anti, par la liaison du ribose sur le cycle imidazole. Cette courbe est à rapprocher de celle de la formycine (24), autre C-nucléoside de configuration β où le ribose est substitué sur le cycle pyrazole. Cette interprétation est en accord avec les spectres DC des anomères α et β de la désoxy-2' D-érythropentofuranosyl-8 adénine (25).

L'attribution de la configuration anomérique ne peut être absolue qu'avec la détermination de la structure moléculaire par rayons X et l'analyse d'un spectre de diffraction de la C-8 adénosine III est en cours.

Remerciements.

Les spectres de RMN et DC ont été enregistrés dans le Service de Biochimie, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, grâce à l'amabilité des Drs Son Tran-Dinh et Wilhelm Guschlbauer; nous les remercions bien vivement pour de nombreuses et fructueuses discussions. Nous remercions également le Centre National de la Recherche Scientifique (ATP 1972) et la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (ASCO 72.70405) pour leur appui financier.

EXPERIMENTAL

Les points de fusion ont été déterminés sur microscope Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ultra-violets ont été effectués

TABLEAU I

Principaux ions dans les spectres de masse des adénosines

TABLEAU II

Déplacements chimiques de $\text{H}_{1'}$ (δ ppm) et constantes de couplages $J_{1'2'}$ (Hz) des C-ribonucléosides α et β

C-Nucléoside	Configuration	Solvant	$\text{H}_{1'}$	$J_{1'2'}$	Références
Pseudouridine	α	D_2O	5	3,3	(19)
	β		4,67	5	
Pseudouridine	α	Pyridine-d ₅	5,62	3	(20)
	β		5,43	4,5	
Pyrazomycine	α	D_2O	5,68	3	(21)
	β		5,42	6,5	
Ribofuranosyl-8 adénine	?	DMSO	5,17	3,5	(5)
	β		4,77	5,5	

Spectres à 100 MHz

TABLEAU III

Déplacements chimiques (δ ppm) et constantes de couplage (Hz) à 250 MHz. Solvant DMSO + D_2O

Réf.	C_6H_5 ou CH_3	H aromat.	$\text{H}_{1'}$	$\text{H}_{2'}$	$\text{H}_{3'}$	$\text{H}_{4'}$	$\text{H}_{5'}$	$\text{H}_{5''}$	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$	$J_{4'5'}$	$J_{4'5''}$	$J_{5'5''}$
VI	7,89 (d)													
	7,67 (t)	8,15	4,93	4,49	4,49	4,22	4,56	4,46	4,7	—	—	3	5,2	11,2
	7,48 (t)	(s)	(d)	(m)	(m)	(m)	(dd)	(dd)						
VII	7,98 (d)													
	7,70 (t)	8,16	4,74	4,34	4,34	4,18	4,59	4,46	2	—	—	3	6,2	11,6
	7,54 (t)	(s)	(d)	(m)	(m)	(m)	(dd)	(dd)						
III	—	8,23	4,91	4,27	4,07	3,98	3,75	3,62	5,8	5,2	4,8	3,5	4	11,9
II	—	8,12	4,74	4,28	4,18	3,98	3,77	3,61	4,3	4,7	6,3	3	4	11,7
VIII*	1,52 (s)	8,14	5,06	5,10	4,77	4,16	3,49	3,44	<2	5,8	3	5	5	—
	1,32 (s)	(s)	(s)	(q)	(q)	(m)	(s)	(s)						

*spectre à 100 MHz: (s) - singulet; (d) - doublet; (t) - triplet; (q) - quadruplet; (dd) - doublet de doublet; (m) - multiplet.

sur Perkin-Elmer 137 UV et Beckman DB-T et les spectres infrarouges sur un Perkin-Elmer 237. Les spectres de résonance magnétique nucléaire, avec le tétraméthylsilane comme référence interne sont effectués à 250 MHz sur appareil Cameca TSN-250, à 100 MHz sur Varian XL-100 et à 60 MHz sur Varian A 60. Les spectres de masse sont obtenus avec un appareil Varian CH 7 ou MS 9. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés avec un polarimètre Jouan Quick. Les spectres de dichroïsme circulaire dans l'eau ont été enregistrés sur dichrographe Roussel-Jouan II-185.

Chlorhydrate de benzyl (*O*-benzoyl-5 β -D-ribofuranosyl)thioformimidate (IV).

On fait passer à 0° un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution de 8,75 g (33,3 mmoles) de cyano-1 *O*-benzoyl-5 β -D-ribofuranose (8) dissous dans 800 ml d'éther anhydre et 8,3 ml (66,6 mmoles) de benzyl mercaptan pendant 2 h. On laisse à 0° pendant 16 h, essore le précipité gommeux qui est lavé à l'éther anhydre. Les eaux-mères sont évaporées à sec pour

donner une deuxième récolte de IV. 11,3 g (81%), F = 126°.

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NS}$, HCl, Calc. %: C, 56,67; H, 5,19; N, 3,30. Tr.: C, 56,42; H, 5,14; N, 3,38.

Amino-5 cyano-4 (*O*-benzoyl-5' β -D-ribofuranosyl)-2 imidazole (V).

On agite pendant 15 h à la température ambiante 16,43 g (38,8 mmoles) de IV avec 10 g (39,5 mmoles) de tosylate d'aminomalonitrile (9) dissous dans 10 ml de pyridine anhydre. On évapore le solvant sous pression réduite à une température inférieure à 40°, gratté le résidu avec 1 l d'éther de pétrole. Le résidu est dissous dans l'éthanol et neutralisé avec la soude N. On évapore à sec, reprend avec l'éthanol anhydre et chromatographie sur colonne de silice avec le mélange acétate d'éthyle 96-acétone 4. Le produit est purifié par une chromatographie sur silice avec le mélange chloroforme 95-éthanol 5. 3,2 g (24%), F = 93°; IR (bromure de potassium): 2200 cm^{-1} (F) C≡N; UV (methanol): $\lambda = 234 \text{ nm} \epsilon = 18800$; $\lambda = 251 \text{ nm}$ (inflexion) $\epsilon = 12600$.

RMN (DMSO-d₆, 60 MHz): δ ppm 5 H phénol 7,85 (m); NH₂ 5,90; OH_{2'} et OH_{3'} 5,20; H_{1'} 4,66 (d J_{1'2'} = 4); NH 11,55. SM (180°): 344 (20%) M⁺ 225 (26%), 222 (4%), M-C₆H₅ COOH, 204 (4%), 150 (14%), 136 (14%), 122 (74%) C₆H₅ COOH⁺, 105 (100%) C₆H₅ CO⁺, 77 (96%) C₆H₅⁺, 51 (56%). [α]_D: -36° (c = 0,2, méthanol); DC: (θ)₂₀₀-29200, (θ)₂₂₀-1600, (θ)₂₃₈-28600, (θ)₂₅₀0, (θ)₂₅₈6300, (θ)₂₇₂0, (θ)₂₈₀-2100, (θ)₂₉₅0. Analyse C₁₆H₁₆O₅N₄. Calc. %: C, 55,81; H, 4,65; N, 16,27. Tr.: C, 55,59; H, 4,95; N, 16,06.

(O-Benzoyl-5'-β-D-ribofuranosyl)-8 adénine (VI).

On chauffe 45 mn à reflux dans la pyridine anhydre 600 mg (1,74 mmoles) de V avec 700 mg (6,73 mmoles) d'acétate de formamidine. On évapore à sec, reprend 2 fois avec l'éthanol absolu et recristallise le résidu dans le méthanol. 465 mg (65%), F = 250°; IR (bromure de potassium): absence de pic CN; UV (méthanol): λ = 230 nm (inflexion) ε = 14700; λ = 266 nm ε = 14500; [α]_D: -13,5° (c = 0,2, méthanol); DC: (θ)₂₁₅-9500, (θ)_{232,5}-58600, (θ)₂₅₀0, (θ)₂₆₆ = 23900, (θ)₂₈₀0, (θ)₂₈₆-7200, (θ)₃₀₀0.

Analyse C₁₇H₁₇O₅N₅, Calc. %: C, 54,98; H, 4,61; N, 18,86. Tr.: C, 54,95; H, 4,85; N, 18,87.

β-D-Ribofuranosyl-8 adénine (III).

VI est débenzoylé quantitativement en II avec le méthanol ammoniacal à la température ambiante pendant 48 h. F = 269° (eau); IR (bromure de potassium): absence de pic CN; UV (eau): λ = 212 nm ε = 24000; λ = 265 nm ε = 15000; UV (soude 0,1 N): λ = 216 nm ε = 22200; λ = 272 nm ε = 14400; [α]_D: -10° (c = 0,3, eau); DC: (θ)_{216,5}-8000, (θ)_{223,5}0, (θ)₂₃₅3000, (θ)₂₅₈6900, (θ)₂₈₇0.

Analyse C₁₀H₁₃N₅O₄, Calc. %: C, 44,94; H, 4,90; N, 26,21. Tr.: C, 44,68; H, 4,98; N, 26,20.

O-Isopropylidène-2',3'-β-D-ribofuranosyl-8 adénine (VIII).

On agite à la température ambiante 70 mg de III avec 100 mg d'acide p-tolène sulfonique avec 0,6 ml de diméthoxy-2,2 propane et 10 ml d'acétone. On laisse 16 h, évapore à sec, dissout le précipité avec l'éthanol et neutralise avec la soude. On évapore à sec et recristallise avec l'éthanol, F = 280°; UV (soude 0,1 N): λ = 221 nm ε = 22700; λ = 272 nm ε = 15800; (acide chlorhydrique 0,1 N): λ = 206 nm ε = 21400; λ = 266 nm ε = 16200; SM (170°): 307 (30%) M⁺, 292 (12%) M-CH₃, 277 (14%) M-CH₂O, 250 (3%), 232 (8%), 218 (26%), 204 (18%), 190 (16%), 178 (16%), 177 (20%), 176 (20%), 164 (100%), 163 (98%), 149 (46%), 135 (19%); [α]_D: +37° (c = 0,02, méthanol).

Analyse C₁₃H₁₇O₄N₅, Calc. %: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79. Tr.: C, 50,56; H, 5,81; N, 22,51.

Méthyl-2 adénine (XI).

On chauffe à reflux 202 mg (1 mmole) de chlorhydrate de benzylacétiminothioéther (12) avec 279 mg (1 mmole) de tosylate d'amino-5 cyano-4 imidazole (11) dans 5 ml de pyridine anhydre pendant 6 h. Le solvant est évaporé, le résidu dissous dans l'éthanol et neutralisé par la soude N. Après évaporation du solvant, le solide est lavé à l'éther plusieurs fois, puis additionné de 10 ml de méthanol bouillant. On filtre et concentre la solution. On ajoute au résidu 10 ml d'éthanol et filtre. La partie insoluble dans l'éthanol est lavée à l'eau glacée et séchée. 90 mg (60%), F > 350°, litt. (3,4) > 350°; IR (bromure de potassium): 1680, 1615, 1570 cm⁻¹; Absence de pic CN; UV (eau): λ = 262 nm ε = 12500; UV (acide chlorhydrique 0,1 N): λ = 266 nm ε = 13400; UV (soude 0,1 N): λ = 270 nm ε = 11300; RMN

(DMSO-d₆, 60 MHz): δ ppm 5 CH₃, 2,50 (s); NH₂ 7,0, H₈ 8,10 (s); SM: 149 (100%) M⁺, 132 (16%), 121 (3%), 109 (53%) M-CH₂CN, 92 (10%), 81 (15%) M-CH₃CN-HCN, 66 (11%), 54 (21%) M-CH₃CN-2 HCN, 53 (22%), 42 (56%) C₂H₄N, 28 (67%) CH₂N.

Analyse C₆H₇N₅, Calc. %: C, 48,31; H, 4,73; N, 46,96. Tr.: C, 48,61; H, 4,91; N, 47,00.

(O-Benzoyl-5'-β-D-ribofuranosyl)-2 adénine (VII).

On chauffe à reflux pendant 4,5 h. 1270 mg (3 mmoles) de IV avec 840 mg (3 mmoles) de tosylate d'amino-5 cyano-4 imidazole (11) dans un mélange de 20 ml de chloroforme anhydre et 4 ml de pyridine. On évapore à sec; le résidu est lavé à l'éther, dissous dans l'éthanol et neutralisé avec la soude N. On évapore à sec et chromatographie le résidu sur Florisil avec l'acétate d'éthyle puis un mélange acétone 90-éthanol 10. Le produit est recristallisé avec l'éthanol, 600 mg (54%), F = 230°; IR (bromure de potassium): absence de pic CN; UV (acide chlorhydrique 0,1 N): λ = 235 nm (inflexion) ε = 12300; λ = 272 nm ε = 11000; [α]_D: -14° (c = 1, méthanol); DC: (θ)_{207,5}0, (θ)₂₁₅+24400, (θ)₂₂₀0, (θ)_{236,5}-49800, (θ)₂₅₄0, (θ)₂₆₆+15000, (θ)₂₈₅0.

Analyse C₁₇H₁₇O₅N₅, Calc. %: C, 54,98; H, 4,61; N, 18,86. Tr.: C, 54,71; H, 4,73; N, 18,83.

β-D-ribofuranosyl-2 adénine (II).

Même réaction que pour III, F = 263° (EtOH); UV (acide chlorhydrique 0,1 N): λ = 212 nm ε = 20400; λ = 265 nm ε = 13700; UV (soude 0,1 N): λ = 207 nm ε = 19300; λ = 270 nm ε = 12100; [α]_D: -10° (c = 1, éthanol); DC: (θ)₂₁₀0, (θ)₂₂₀+5000, (θ)₂₃₁0, (θ)₂₃₈-2300, (θ)₂₅₂0.

Analyse C₁₀H₁₃O₄N₅, Calc. %: C, 44,94; H, 4,90; N, 26,21. Tr.: C, 44,73; H, 4,96; N, 26,32.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Partie VI. T. Huynh-Dinh, A. Kolb, G. Barnathan et J. Igolen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 680 (1973).
- (2) R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, 7, 186 (1964).
- (3) E. C. Taylor, O. Vogl et C. C. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2442 (1959); E. C. Taylor, G. P. Beardsley et Y. Maki, *J. Org. Chem.*, 36, 3211 (1971); R. K. Robins, K. J. Dille, C. H. Willits et B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 263 (1953).
- (4) E. C. Taylor et A. L. Borror, *J. Org. Chem.*, 25, 4967 (1961).
- (5) M. Bobek et J. Farkas, *Collec. Czech. Chem. Commun.*, 34, 247 (1969).
- (6) H. S. El Khadem et E. S. H. El Ashry, *Carbohydrate Res.*, 29, 525 (1973); *ibid.*, 32, 339 (1974).
- (7) J. Igolen, T. Huynh-Dinh, A. Kolb et C. Perreur, *Chimie Therapeutique*, 207 (1972).
- (8) J. A. Montgomery et K. Hewson, *J. Heterocyclic Chem.*, 7, 443 (1970); J. A. Montgomery, K. Hewson et A. G. Laseter, *Carbohydrate Res.*, 27, 303 (1973); H. P. Albrecht, D. B. Repke et J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 38, 1836 (1973).
- (9) *Organic Syntheses*. Collective Vol. V. H. E. Baumgarten Ed., John Wiley, New York, N. Y. 1973, p. 32.
- (10) E. C. Taylor et R. W. Henders, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1995 (1965); E. C. Ferris et L. E. Orgel, *ibid.*, 87, 4976 (1965).
- (11) E. C. Ferris et L. E. Orgel, *ibid.*, 88, 3829 (1966).
- (12) A. H. Cook, A. C. Davies, I. Heilbron et G. H. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1071 (1949).
- (13) J. A. McCloskey dans "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry", Vol. I, P. O. P. Tso, Ed., Academic Press, Inc., New York, N. Y., 1974, p. 209; D. C. Dejongh, dans "Synthetic

Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 2, W. W. Zorbach et R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers, New York, N. Y., 1973, p. 145.

(14) L. B. Townsend et R. K. Robins, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 459 (1969); P. F. Crain, J. A. McCloskey, A. F. Lewis, K. H. Schram et L. B. Townsend, *ibid.*, **10**, 843 (1973).

(15) L. B. Townsend, dans "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 2, W. W. Zorbach et R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers, New York, N. Y., 1973, p. 267.

(16) Nous remercions le Dr. J. Farkas de nous avoir communiqué ces résultats avant publication.

(17) J. L. Imbach, J. L. Barascut, B. L. Kam, B. Rayner, C. Tamby et C. Tapiero, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1069 (1973); J. L. Imbach, J. L. Barascut, B. L. Kam et C. Tapiero, *Tetrahedron Letters*, **129** (1974).

(18) T. L. V. Ulbricht, dans "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 2, W. W. Zorbach et R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers, New York, N. Y., 1973, p. 177.

(19) R. Deslauriers et I. C. P. Smith, *Can. J. Biochem.*, **50**, 766 (1972).

(20) U. Lerch, M. G. Burdon et J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **36**, 1507 (1971).

(21) G. E. Gutowski, M. O. Chaney, N. D. Jones, R. L. Hamill, F. A. Davis et R. D. Miller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **51**, 312 (1973).

(22) J. S. Ingwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5487 (1972); J. M. Delabar et W. Guschlbauer, *ibid.*, **95**, 5729 (1973); *Biochimie*, **54**, 1041 (1972).

(23) T. Huynh-Dinh, A. Kolb, J. Igolen, 167th ACS National Meeting, Los Angeles, March 31-April 5, 1974. CARB. 15.

(24) W. Guschlbauer, "The purines", The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry IV, Jerusalem, 1972, p. 297.

(25) A. Kolb, Thèse Doctorat ès Sciences, Paris, 1974, AO 9438.

(26) E. M. Acton, A. N. Fujiwara, L. Goodman et D. W. Henry, *Carbohydrate Res.*, **33**, 135 (1974).

English Summary.

Benzyl (*O*-benzoyl-5-*D*-ribofuranosyl)thioformimidate IV reacts with aminomalodinitrile or with 5-amino-4-cyanoimidazole to yield the two C-nucleoside analogues III and II of adenosine. The β -configuration is determined with NMR and CD spectra.