

This article was downloaded by:

On: 27 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597286>

## Syntheses, Activites Biologiques et Etude Conformationnelle D'Alcynyl-5 Desoxy-2' Uridines

Patrice Vincent<sup>a</sup>; Jean-Pierre Beaucourt<sup>a</sup>; Louis Pichat<sup>b</sup>; Jan Balzarini<sup>b</sup>; Erik De Clercq<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service des Molécules Marquées - CEN Saclay, Gif sur Yvette Cedex, France <sup>b</sup> Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

**To cite this Article** Vincent, Patrice , Beaucourt, Jean-Pierre , Pichat, Louis , Balzarini, Jan and De Clercq, Erik(1985) 'Syntheses, Activites Biologiques et Etude Conformationnelle D'Alcynyl-5 Desoxy-2' Uridines', *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 4: 4, 429 – 445

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/07328318508081291

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/07328318508081291>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESES, ACTIVITES BIOLOGIQUES ET ETUDE CONFORMATIONNELLE  
D'ALCYNYL-5 DESOXY-2' URIDINES

Patrice Vincent, Jean-Pierre Beaucourt, Louis Pichat<sup>\*</sup>  
Jan Balzarini et Erik De Clercq<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Service des Molécules Marquées - CEN Saclay - 91191 Gif sur Yvette Cedex - France

<sup>\*\*</sup> Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven B - 3000 Leuven - Belgium.

**ABSTRACT** - 5-Alkynyl 2'-deoxyuridines were prepared in low to modest yields by the palladium and nickel-catalyzed reaction of alkynylzinc reagents with 0-3', 5'-bis (trimethylsilyl) deoxyuridine in THF. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR studies showed that, in DMSO-d<sub>6</sub>, these synthesized nucleosides have the anti conformation as for the glycosidic bond and that the S conformation of the 2-deoxyribose ring is preponderant. 5-(5-Chloro-1-pentynyl)dUrd (6c) exhibited a potent antiviral activity, reminiscent of that reported before for 5-ethynyl-dUrd and 5-propynyl-dUrd. However, none of these 5-ethynyl-dUrd analogues proved selective in its antiviral action.

**INTRODUCTION**

De nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse et à l'étude de désoxy-2' uridines substituées en C-5<sup>1-8</sup>. Ces composés possèdent des propriétés antivirales et antitumorales plus ou moins prononcées. En particulier, l'éthynyl-5 désoxy-2' uridine a une bonne activité antivirale contre l'Herpès simplex-1<sup>3</sup> et antitumorale comme inhibiteur de la thymidylate synthétase<sup>9,10</sup>. Toutefois, peu d'alcynyl-5 désoxy-2' uridines ont été décrites à ce jour, à l'exception de l'éthynyl-5<sup>3</sup>, de l'(héxyn-1yl-1)-5 (6a)<sup>11</sup> et de la phényléthynyl-5 désoxy-2' uridine (6b)<sup>11</sup>. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de synthétiser par une voie originale quelques nouvelles alcynyl-5 désoxy-2' uridines et de tester leurs activités biologiques. Nous avons ensuite étudié la conformation de ces molécules nouvelles pour reconnaître l'influence de la structure des groupements introduits en 5, sachant que l'action biologique

des nucléosides fait appel à des enzymes qui sont sensibles aux conformations des réactifs en solution. Le présent travail a fait l'objet de communications préliminaires <sup>12,13</sup>.

BERGSTROM et ses collaborateurs <sup>14</sup> ont synthétisé quelques alcényl-5 pyrimidines par couplages d'oléfines avec des intermédiaires organopalladiés formés *in situ* à partir de chloromercuryl-5 uridines et désoxy-2' uridines. MERTES <sup>15</sup> a utilisé la même réaction pour obtenir des styryl-5 désoxy-2' uridines.

Dans le même temps, NEGISHI <sup>16</sup> a obtenu avec de bons rendements des alcynyles arènes par couplage catalytique entre les organozinciques acétyléniques et des halogénures aryliques. Il a pu démontrer que les organozinciques sont préférables aux organomagnésiens et aux organolithiens dans ce type de couplage car ils présentent une meilleure réactivité, une plus grande sélectivité et sont stables dans un large domaine de températures.

Nous avons appliqué pour la première fois ce type de couplage en série nucléosidique pour obtenir de nouvelles alcényl-5 désoxy-2' uridines porteuses de divers groupements fonctionnels.

Nous avons couplé l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (4) <sup>17,18</sup> avec divers organozinciques acétyléniques (3) en présence de complexes de palladium ou de nickel et nous avons obtenu des alcényl-5 désoxy-2' uridines silylées (5) dont l'hydrolyse fournit les nucléosides (6).

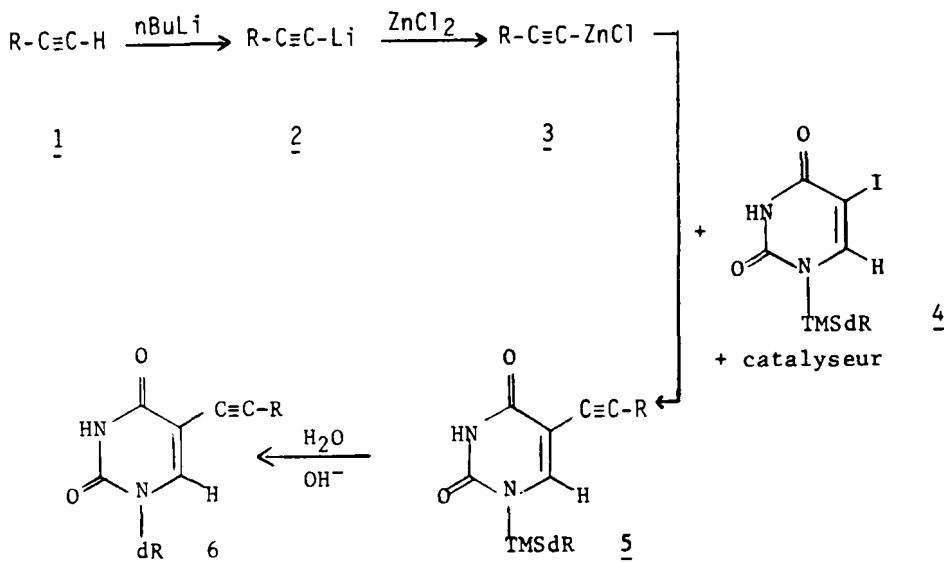
#### ETUDE DES DIFFERENTES ETAPES IMPLIQUEES DANS LA SYNTHÈSE DES ALCYNYL-5 DESOXY-2' URIDINES

##### 1 - Influence de la température (TABLEAU 1)

La réaction de couplage catalytique se fait à la température ambiante. La température optimale pour la lithiation et la formation de l'organozincique est de 0°C, à l'exception des composés (1) porteurs d'une fonction sensible à l'action du butyllithium.

##### 2 - Influence du catalyseur (TABLEAU 1)

A l'exception des couplages catalytiques avec le mestranol (1h) et le méthyl-2 butène-1 yne-3 (1j), les meilleurs résultats sont obtenus avec



TMSdR = di-O-triméthylsilyl-3',5' désoxy-2' ribose

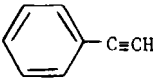
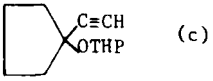
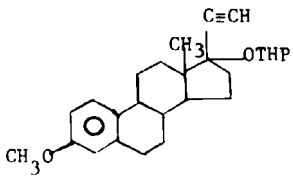
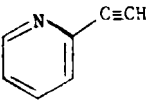
dR = désoxy-2' ribose.

le dichloro-bis (triphénylphosphine) palladium (catalyseur A) utilisé à un pourcentage molaire de 5 % pour (1a) et (1b) ou de 10 % pour les autres alcynes (1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1i). Pour (1h) et (1j) le catalyseur A ne permet pas le couplage. Avec (1h), on obtient de bons résultats en présence de 10 % de dibenzonitrile dichloro palladium (catalyseur C). Nous pensons que le remplacement du ligand triphénylphosphine par le benzonitrile diminue l'encombrement stérique et rend possible la réaction. Dans le cas de (1j), il faut utiliser 10 % de dichloro(éthylène-bis(diphénylphosphine)) nickel (catalyseur B) pour obtenir des résultats satisfaisants. Dans ce dernier cas, l'utilisation du catalyseur A conduit à un déplacement des ligands  $\text{P}\phi_3$  par la double liaison de (1j); ce déplacement n'a pas lieu avec le catalyseur C.

### 3 - Hydrolyse et purification

L'hydrolyse des alcynyl-5 désoxy-2' uridines silylées (5) par les mélanges eau-méthanol est très lente et ne conduit pas aux alcynyl-5 désoxy-2'

Tableau 1

	RC≡CH	°C réaction	Temps h	Catalyseur (% M)	Rdt% en (6) (a)
1a	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	0	24	A (5)	30
1b		0	24	A (5)	35
1c	$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	-45	24	A (10)	30
1d	$\text{CN}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	-45 (b) -78	24	A (10)	13 10
1e	$\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	0	24	A (10)	12
1f		-45	24	A (10)	35
1g	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{C}\equiv\text{CH}$	0	48	A (10)	10
1h		-45	24	C (10)	18
1i		-78	24	A (10)	17
1j	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$	-45	48	B (10)	10

A : Dichloro-bis(triphénylphosphine) palladium.

B : Dichloro(éthylène-bis(diphénylphosphine)) nickel.

C : Dibenzonitrile-dichloro palladium.

(a) : Rendement en (6) par rapport à (4) après purification.

(b) : A - 78°C, on forme la (cyano-5 pentyn-1yl-1)-5 désoxy-2' uridine(6d) tandis qu'à -45°C, on a formation de (oxo-6 décyn-1yl-1)-5 désoxy-2' uridine.

(c) : La fonction alcool est protégée par tétrahydropyrannylation : THP<sup>16</sup>.

uridines (6) avec de bons rendements. Des résultats plus satisfaisants sont obtenus par hydrolyse alcaline avec des mélanges eau-pyridine (1-1, v/v) ou mieux eau-triéthylamine (1-1, v/v). Ce dernier mélange présente l'avantage d'éliminer facilement le catalyseur qui est soluble dans la phase organique. Les rendements d'hydrolyse sont voisins de 55 %.

Les nucléosides (6) obtenus ont été purifiés avec des rendements voisins de 60 % par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice type 60 H. L'éluant est le mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (85-15, v/v)

#### CONFORMATION DES NUCLEOSIDES (6) EN SOLUTION

Pour les nucléosides (6) synthétisés, nous avons étudié l'influence des substituants en position 5 sur les conformations respectives de la liaison glycosidique et du cycle désoxyribose. Cette étude a été réalisée en solution dans le DMSO pour des raisons de solubilité.

Il a été démontré<sup>19</sup> que les conformations des nucléosides sont voisines en solutions dans l'eau et le DMSO. Nous avons de plus comparé ces conformations à celle de la désoxy-2' uridine en solution dans le DMSO dans des conditions identiques.

##### 1 - Conformation de la liaison glycosidique

La conformation syn, pour laquelle le groupement CO en position 2 se projette au-dessus du cycle désoxyribose, est caractérisée en RMN-<sup>1</sup>H par des variations du déplacement chimique des protons H-2', H-3', H-4' (+0,5 ppm ; + 0,15 ppm ; - 0,15 ppm) par rapport à la forme naturelle anti<sup>19,20</sup>. De même, en RMN-<sup>13</sup>C, la polarisation des liaisons C-H due à l'effet du champ électrique local du groupement CO en 2, entraîne des variations de déplacements chimiques pour les carbones C-1' (3,4 ppm), C-2' (4,9 ppm), C-3' (1,6 ppm), C-4' (1,8 ppm), C-5' (2,2 ppm) de la conformation syn<sup>19</sup>.

Les tableaux 2 et 3 montrent clairement que ces variations de déplacements chimiques n'ont pas été observées, ce qui démontre que les nucléosides (6) sont de conformation anti. Cette conformation est confirmée par l'étude des constantes de couplage  $^3J_{\text{C-2,H-1'}}$  et  $^3J_{\text{C-6,H-1'}}$ . Le tableau 4

TABLEAU 2

Déplacements chimiques du proton à 100 MHz exprimés en ppm  
(Réf. DMSO à 2,50 ppm)

Composés	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-6	OH-3'	OH-5'
<u>6a</u>	6,12	2,10	4,23	3,78	8,10	5,25	5,10
<u>6b</u>	6,15	2,14	4,23	3,81	8,39	5,28	5,19
<u>6c</u>	6,12	2,10	4,23	3,78	8,20	5,25	5,10
<u>6d</u>	6,12	2,10	4,23	3,78	8,17	5,25	5,10
<u>6e</u>	6,12	2,08	4,23	3,78	8,13	5,25	5,10
<u>6f</u>	6,12	2,12	4,23	3,80	8,20	5,25	5,10
<u>6h</u>	6,10	2,08	4,23	3,78	8,10	5,22	5,06
Moyenne	6,12 ±0,03	2,10 ±0,04	4,23 ±0,00	3,79 ±0,02		5,25	5,10
Désoxy-2' uridine	6,15	2,08	4,23	3,78	7,89	5,25	5,00
Δδ	0,03	0,02	0,00	0,01		0,00	0,10

Δδ : différence entre les valeurs moyennes et celles de la désoxy-2'  
uridine.

montre, en effet, que la relation  $^3J_{C-6,H-1'} > ^3J_{C-2,H-1'}$  est vérifiée pour  
les nucléosides (6), ce qui correspond à la conformation anti <sup>21</sup>.

2 - Conformation du cycle désoxyribose

Le cycle désoxyribose peut adopter diverses conformations regroupées  
en deux types N et S.

L'analyse pseudorotationnelle permet de décrire chaque conformation  
par deux paramètres pseudorotationnels : l'angle de phase P et le degré de  
plissement  $\tau_m^{22,23}$ . Pour les deux conformères N et S, la méthode fournit  
les pourcentages  $N_X$  et  $S_X$  à l'équilibre en solution et les angles P corres-  
pondants  $P^N$  et  $P^S$ . Nous avons déterminé les paramètres pseudorotationnels à

TABLEAU 3

Déplacements chimiques en RMN-<sup>13</sup>C à 20 MHz exprimés en ppm

(Réf. DMSO à 39,6 ppm)

Composés	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-2	C-4	C-5	C-6
<u>6a</u>	84,9	40,3	70,4	87,7	61,2	149,7	162,0	99,3	142,8
<u>6b</u>	85,0	40,3	70,1	87,7	61,0	149,5	161,5	98,3	143,9
<u>6c</u>	84,8	40,2	70,2	87,7	61,1	149,5	161,9	98,8	143,0
<u>6d</u>	84,8	40,2	70,1	87,6	61,0	149,5	161,9	98,7	143,1
<u>6e</u>	84,8	40,2	70,3	87,6	61,1	149,6	161,8	98,8	143,2
<u>6f</u>	84,9	40,3	70,1	87,7	61,0	149,5	161,4	98,7	143,2
Moyenne	84,8 ±0,2	40,2 ±0,1	70,2 ±0,2	87,7 ±0,1	61,1 ±0,1	149,6 ±0,1	161,7 ±0,1	98,8 ±0,5	143,2 ±0,4
Désoxy-2- uridine	84,9	40,6	70,1	87,5	61,6	151,3	163,6	102,2	141,1
Δδ	0,1	0,4	0,1	0,2	0,5				

Δδ : différence entre les valeurs moyennes et celles de la désoxy-2'  
uridine.

partir des constantes de couplage du tableau 5 en utilisant une méthode graphique mise au point pour le cycle ribose<sup>23</sup> et corrigée en conséquence. Sur la base des données de la littérature<sup>25</sup> et de nos propres observations, une correction de +0,3 Hz a été appliquée à J<sub>1,2'</sub> et J<sub>2,3'</sub>.

Les résultats obtenus, consignés dans le tableau 6, montrent que les conformations du cycle désoxyribose sont voisines pour la désoxyuridine et pour les nucléosides (6).

Le conformère S est prépondérant (67 %).



TABLEAU 4

Constantes de couplage vicinales exprimées en Hz

Composés	$^3J_{C-6,H-1'}$	$^3J_{C-2,H-1'}$	$\Delta\delta = ^3J_{C-6,H-1'} - ^3J_{C-2,H-1'}$
<u>6a</u>	3,1	2,0	1,1
<u>6b</u>	3,1	2,1	1,0
<u>6c</u>	3,1	1,9	1,2
<u>6e</u>	2,9	2,0	0,9
<u>6f</u>	3,1	2,2	0,9
Désoxy-2' uridine	2,9	1,2	1,7

ACTIVITE BIOLOGIQUE

Tandis que les dérivés phényléthynyl (6b) et (hydroxy-1 cyclopentyl) éthynyl (6f) sont complètement inactifs et hexyn-1yl (6a) légèrement actif du point de vue antiviral, la (chloro-5 pentyn-1yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6c) se rapproche du produit de référence, l'IDU (iodo-5 désoxy-2' uridine), en activité aussi bien que spécificité antivirale (Tableau 7).

L'éthynyl-5 désoxy-2' uridine (EyDU) est un inhibiteur très puissant de la prolifération des cellules leucémiques de souris L1210. La diminution de l'activité antitumorale de ce composé induite par l'addition de dUrd et de dThd, ainsi que son effet inhibiteur sur l'incorporation de dUrd ou de dThd dans l'ADN cellulaire, indiquent qu'il agit directement sur la thymidylate synthetase<sup>9</sup>. Les autres dérivés de l'EyDU qui ont été étudiés (tableau 8), inhibent la prolifération cellulaire 500 à 10.000 fois moins bien que l'EyDU.

TABIEAU 5  
Constantes de couplage proton-proton exprimées en Hz et mesurées à 100 MHz

Composés	$J_{H-1',H-2'}$	$J_{H-2',H-3'}$	$J_{H-3',H-4'}$	$J_{H-1',H-2'} + J_{H-3',H-4'} - 0,3 \text{ Hz}$	$J_{H-2',H-3'} - 0,3 \text{ Hz}$	$J_{H-1',H-2'} + J_{H-3',H-4'} - 0,3 \text{ Hz}$	$J_{OH-3'}$	$J_{OH-5'}$
1a	6,5	4,4	2,7	9,2	4,1	9,0	4,1	4,8
1b	6,4	4,6	3,0	9,4	4,3	9,1	4,2	5,0
1c	6,5	4,4	2,7	9,3	4,1	9,0	4,4	5,0
1d	6,5	4,5	2,7	9,2	4,2	8,9	4,4	5,0
1e	6,5	4,5	2,8	9,3	4,2	8,9	4,0	5,0
1f	6,5	4,2	2,8	9,3	4,0	9,0	4,0	5,0
1g	6,4	4,3	2,7	9,2	4,0	8,9	4,3	5,0
1h	6,4	4,5	2,8	9,1	4,2	8,8		
Moyenne	6,5±0,1	4,4±0,2	2,8±0,2	9,3±0,2	4,1±0,2	9,0±0,2	4,2±0,2	4,9±0,2
Désoxy-2' uridine	6,7	4,5	2,7	9,5	4,2	9,2	4,2	5,0

TABLEAU 6

	$\tau_m$	$S_P$	$N_P$	$N_{J_{3',4'}}$ $= S_{J_{1',2'}}$	$S_{J_{3',4'}}$ $= N_{J_{1',2'}}$	$S_X$	$K_{eq}$
Moyenne	49,5	198	342	8,3 Hz	0,1 Hz	67 %	2,24
Désoxy-2' uridine	48	189	351	8,9 Hz	0,2 Hz	70 %	2,34

$\tau_m$  : degré de plissement.  
 $S_P$  : angle de phase du conformère S.  
 $N_P$  : angle de phase du conformère P.  
 $N_{J_{A',B'}}$  : constante de couplage  $J_{H-A',H-B'}$  pour le conformère N.  
 $S_{J_{A',B'}}$  : constante de couplage  $J_{H-A',H-B'}$  pour le conformère S.  
 $S_X$  : pourcentage molaire du conformère S à l'équilibre.  
 $K_{eq}$  : constante d'équilibre entre les conformères S et N en solution.

CONCLUSION

La iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (4) donne lieu, en présence de complexes de palladium ou de nickel, à un couplage avec divers organozinciques acétyléniques (3). Les rendements sont assez satisfaisants.

Les alcynyl-5 désoxy-2' uridines (6) obtenues ont été purifiées et caractérisées. Ces composés substitués en 5 adoptent en solution dans le DMSO une conformation voisine de celle de la désoxy-2' uridine. Des tests biologiques ont été réalisés sur ces nucléosides (6).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les techniques pour déterminer l'inhibition de l'effet cytopathogénique des virus et l'inhibition de l'incorporation de (<sup>3</sup>H-méthyl) dThd et (<sup>3</sup>H-1',2') dUrd dans l'ADN cellulaire ont été précédemment décrites <sup>26,27</sup>.

TABLEAU 7

Activités antivirales, antimétaboliques et index antiviral  
des alcynyl-5 désoxy-2' uridines en cultures primaires de cellules  
de rein de lapin

Composés	DI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/ml)						Index Antiviral b
	HSV-1	HSV-2	VV	VSV	Incorporation dThd	Incorporation dUrd	
<u>6a</u>	108	350	45	>400	45	59	1
<u>6b</u>	>400	>400	>400	>400	23	77	0,06
<u>6c</u>	0,4	0,7	0,4	>400	3	0,8 <sup>d</sup>	2
<u>6d</u>	(non testés)						0,67
<u>6e</u>							
<u>6f</u>	>400	>400	300	>400	200	225 <sup>d</sup>	
<u>6g</u>	(non testés)						
<u>6h</u>							
<u>6i</u>							
<u>6j</u>							
EyDu <sup>c</sup>	0,5	1	0,1	>400	3	0,05	0,5
IDU <sup>c</sup>	0,15	0,3	0,2	>400	2	0,4	2,7
BVDU <sup>c</sup>	0,01	2	9	>400	81	24	2400

a) Dose inhibitrice<sub>50</sub>, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % l'effet cytopathogénique de l'HSV-1 (herpes simplex virus type 1), HSV-2 (herpes simplex virus type 2), VV (vaccinia virus) et VSV (virus de la stomatite vésiculaire) et l'incorporation de (<sup>3</sup>H-méthyl)dThd ou (<sup>3</sup>H-1',2')dUrd dans l'ADN cellulaire. Les déterminations ont été effectuées avec 3 souches différentes (KOS, F et McIntyre) pour HSV-1 et avec 3 autres souches (G, 196 et Lyons) pour HSV-2. Les valeurs indiquées sont les moyennes de 2 à 4 déterminations. Pour 6a et 6b les valeurs ont été rapportées précédemment <sup>28</sup>.

b) Rapport de la DI<sub>50</sub> pour l'incorporation de dThd ou de dUrd (valeur la plus faible) sur la DI<sub>50</sub> pour l'effet cytopathogénique de HSV-1, HSV-2, VV ou VSV (valeur la plus faible).

c) Produits de référence : l'EyDU (éthynyl-5 désoxy-2' uridine), l>IDU (iodo-5 désoxy-2' uridine) et la BVDU [(E)-(bromo-2 vinyl)-5 désoxy-2' uridine]. Pour l'EyDU, les valeurs ont été rapportées précédemment <sup>28</sup>.

La mesure de l'inhibition de la croissance des cellules L1210 et de l'incorporation de (<sup>3</sup>H-méthyl)dThd et (<sup>3</sup>H-1',2')dUrd dans l'ADN de ces cellules a été apportée par De Clercq et coll. <sup>9</sup>.

Appareils d'analyse

Les spectres RMN du proton ont été obtenus sur un spectromètre à onde pulsée Bruker WP 100 opérant à 100 MHz et équipé du calculateur Aspect

TABLEAU 8

Activités antitumorales et antimétaboliques  
des alcynyl-5 désoxy-2' uridines  
en cultures leucémiques de souris (L1210)

Composés	DI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/ml) antitumorale			DI <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/ml) antimétabolique	
	seul	après l'addition de dUrd (125 µg/ml) <sup>c</sup>	après l'addition de dThd (5 µg/ml) <sup>c</sup>	Incorporation dUrd	Incorporation dThd
6a	±1000 <sup>d</sup>	± 1000	≥ 1000	52 <sup>d</sup>	47 <sup>d</sup>
6b	494 <sup>d</sup>	> 1000	≥ 1000	132 <sup>d</sup>	120 <sup>d</sup>
6c	41	44	49	3	25
6d	{ (non testés)				
6e					
6f	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
6g	{ (non testés)				
6h					
6i					
EyDf <sup>f</sup>	0,091	0,81	46	0,162 <sup>f</sup>	28,5
FDU <sup>e</sup>	0,001	0,020	34	0,003 <sup>f</sup>	80
IDU <sup>e</sup>	61,2	61,2	125	0,82 <sup>f</sup>	4,27

- a) Dose inhibitrice<sub>50</sub>, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % la prolifération de cellules L1210. Les valeurs indiquées sont les moyennes de 2 à 5 déterminations.
- b) Dose inhibitrice<sub>50</sub>, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % l'incorporation de (<sup>3</sup>H-méthyl)dThd ou de (<sup>3</sup>H-1',2')dUrd dans l'ADN cellulaire. Les valeurs indiquées sont les moyennes de 3 à 5 déterminations.
- c) dUrd et dThd sont ajoutées à une concentration juste inférieure au seuil de toxicité cellulaire.
- d) Ces valeurs ont été rapportées précédemment <sup>28</sup>.
- e) Pour les produits de référence (l'EyDu (éthynyl-5 désoxy-2' uridine), la FDU (fluoro-5 désoxy-2' uridine) et l'IDU (iodo-5 désoxy-2' uridine)) les valeurs ont été rapportées précédemment <sup>9</sup>.
- f) (<sup>14</sup>C-2)dUrd au lieu de (<sup>3</sup>H-1',2')dUrd.

2000. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du TMS et les multiplicités des signaux sont représentées par une lettre minuscule. Les spectres RMN du carbone 13 ont été réalisés sur un spectromètre Varian CFT 20 opérant à 20 MHz et équipé d'une "micro-sonde". Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Varian CH7A par introduction directe en

impact électronique (70 eV). Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Beckman 4250 et les spectres UV sur un appareil Beckman 5230. Les analyses élémentaires ont été obtenues sur un appareil Perkin-Elmer 240.

#### Mode opératoire général

L'alcyne (1) (2 mmoles) est lithiée par le n-butyllithium dans 5 ml de THF pendant 15 mn à une température comprise entre 0°C et -70°C (tableau 1). Au lithien (2) ainsi formé, on ajoute deux mmoles de  $\text{ZnCl}_2$  anhydre en solution dans 10 ml de THF. L'organozincique (3) formé est agité pendant 45 mn à la même température. L'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (4) et le catalyseur A, B ou C (tableau 1) en solution dans le THF sont ajoutés à (3). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 à 48 heures jusqu'à la température ambiante. L'hydrolyse est effectuée par 10 ml du mélange eau-triéthylamine (1-1, v/v) à la température ambiante. Les nucléosides (6) obtenus sont purifiés sous moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice type H ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH : 85-15, v/v). Les produits (6) ont tous été obtenus à l'état vitreux.

#### (n-Hexyn-1-yl)-5 désoxy-2' uridine (6a)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 291 nm ( $\epsilon$  10600), 229 nm ( $\epsilon$  10500).

IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2230  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 11,6 ppm (NH) ; 8,10 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ; 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 1H, H-4') ; 3,47 (m, 2H, H-5') ; 2,35 (t, 2H,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 2,10 (m, 2H, H-2') ; 1,6 à 1,0 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 0,78 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 162,0 (C-4) ; 149,7 (C-2) ; 142,8 (C-6) ; 99,3 (C-5) ; 93,5 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 87,7 (C-4') ; 84,9 (C-1') ; 73,0 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 70,4 (C-3') ; 61,2 (C-5') ; 40,3 (C-2') ; 30,4 ( $\text{CH}_2$ ) ; 21,5 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 18,7 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 13,6 ( $\text{CH}_3$ ). SM : m/e (%) = 208 (9)  $|\text{M}|^+$  ; 192 (100)  $|\text{B}|^+$  ; 117 (57)  $|\text{dR}|^+$ .

#### (Phényléthynyl)-5 désoxy-2' uridine (6b)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 307 nm ( $\epsilon$  18400). IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2210  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10,8 ppm (NH) ; 8,39 (s, 1H, H-6) ; 7,50 (s, H, Ar) ;

6,15 (t, 1H, H-1') ; 5,28 (d, 1H, OH-3') ; 5,19 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,81 (m, 1H, H-4') ; 3,49 (m, 2H, H-5') ; 2,14 (m, 2H, H-2') .  
 RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 161,5 (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 143,9 (C-6) ; 131,2 - 128,8 - 122,5 (Ar) ; 98,3 (C-5) ; 91,9 (-C $\equiv$ C-Ar) ; 87,7 (C-4') ; 85,0 (C-1') ; 82,5 (-C $\equiv$ C-Ar) ; 70,1 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 4,03 (C-2') . SM : m/e (%) = 212 (49)  $|\text{B}|^+$  ; 117 (66)  $|\text{dR}|^+$  .

(Chloro-5 pentyn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6c)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 292 nm ( $\epsilon$  11100) ; 229 nm ( $\epsilon$  11100) .  
 IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2235  $\text{cm}^{-1}$  . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 11,0 ppm (NH) ; 8,20 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ; 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 3H, H-4' +  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ; 3,47 (m, 2H, H-5') ; 220 à 1,70 (m, 6H, H-2' +  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) . RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ ) : 161,9 (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 143,0 (C-6) ; 98,8 (C-5) ; 91,6 (-C $\equiv$ C- $\text{CH}_2$ ) ; 87,7 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 73,7 (-C $\equiv$ C- $\text{CH}_2$ ) ; 70,2 (C-3') ; 61,1 (C-5') ; 44,2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ; 40,2 (C-2') ; 31,1 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ ) ; 16,5 (-C $\equiv$ C- $\text{CH}_2$ ) . SM : m/e (%) = 330 (0,6) - 328 (1)  $|\text{M}|^+$  ; 214 (15) - 212 (41)  $|\text{B}|^+$  ; 117 (49)  $|\text{dR}|^+$  .

(Cyano-5 pentyn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6d)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 290 nm ( $\epsilon$  9500) ; 228 nm ( $\epsilon$  10200) .  
 IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2210  $\text{cm}^{-1}$  . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 11,0 ppm (NH) ; 8,17 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ; 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 1H, H-4') ; 3,47 (m, 2H, H-5') ; 2,52 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) ; 2,10 (m, 2H, H-2') ; 1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CN}$ ) . RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 161,9 (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 143,1 (C-6) ; 120,2 (CN) ; 98,7 (C-5) ; 91,3 (-C $\equiv$ C- $\text{CH}_2$ ) ; 87,6 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 70,1 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,2 (C-2') .  
 SM : m/e (%) = 203 (19)  $|\text{B}|^+$  ; 149 (32)  $|\text{B-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}|^+$  ; 117 (20)  $|\text{dR}|^+$  .

(Hexadiyn-1,5-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6e)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 291 nm ( $\epsilon$  11300) ; 228 nm ( $\epsilon$  11300) . IR :  $\nu_{\text{Csp}^1\text{-H}}$  = 3260  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2230  $\text{cm}^{-1}$  . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 11,0 ppm (NH) ; 8,13 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ; 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 1H, H-4') ; 3,47 (m, 2H, H-5') ; 2,77 à

2,37 (m, 5H,  $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ) ; 2,08 (m, 2H, H-2'). RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  
 $\delta$  = 161,8 (C-4) ; 149,6 (C-2) ; 143,2 (C-6) ; 98,8 (C-5) ; 91,3 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ;  
 87,6 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 83,2 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 72,1 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ) ; 70,3 (C-3') ;  
 61,1 (C-5') ; 40,2 (C-2') ; 18,9 et 18 ( $\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$ ). SM : m/e (%) = 188 (23)  $|\text{B}|^+$  ;  
 149 (100)  $|\text{B}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}|^+$  ; 121 (23)  $|\text{B}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{CH}|^+$  ; 117 (19)  $|\text{dR}|^+$ .

[(Hydroxy-1 cyclopentyl) éthyryl]-5 désoxy-2' uridine (6f)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 300 nm ( $\epsilon$  9000). IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2200  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  = 10,8 ppm (NH) ; 8,20 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ;  
 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,80 (m, 1H,  
 H-4') ; 3,48 (m, 2H-H-5') ; 2,48 à 1,28 (m, 10H, cycle + H-2'). RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO-  
 $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  = 161,4 (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 143,2 (C-6) ; 98,7 (C-5) ; 87,7 (C-4') ;  
 84,9 (C-1') ; 80,1 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{cycle}$ ) ; 70,1 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,3 (C-2').  
 SM : m/e (%) = 318 (3)  $|\text{M}-\text{M}_2\text{O}|^+$  ; 202 (100)  $|\text{B}-\text{H}_2\text{O}|^+$  ; 117(23)  $|\text{dR}|^+$ .

(n-Décyn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6g)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  : 293 nm ( $\epsilon$  11200) ; 230 nm ( $\epsilon$  11000). RMN- $^1\text{H}$

(DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  = 11,6 ppm (NH) ; 8,10 (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ;  
 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,10 (t, 1H, OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 1H,  
 H-4') ; 3,48 (m, 2H, H-5') ; 2,58 - 1,88 (m, 16 H,  $\text{CH}_2+\text{H}-2'$ ) ; 1,68 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  
 SM : m/e (%) = 364 (1)  $|\text{M}|^+$  ; 248 (51)  $|\text{B}|^+$  ; 117 (8)  $|\text{dR}|^+$ .

[(Méthoxy-3 estratriène-1,3,5(10)-ol-17-yl-17) éthyryl]-5 désoxy-2' uridine (6h)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 287 nm ( $\epsilon$  13000) ; 224,5 nm ( $\epsilon$  17900).

IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2230  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  = 11,62 ppm (NH) ; 8,10 (1,1H, H-6) ;  
 7,15 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 6,55 (s, 1H) ; 5,22 (d, 1H, OH-3') ; 5,06 (t, 1H,  
 OH-5') ; 4,23 (m, 1H, H-3') ; 3,78 (m, 1H, H-4') ; 3,47 (m, 2H, H-5') ;  
 3,40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3-1,2 (m, 17H, cycles + H-2') ; 0,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  
 SM : m/e (%) = 402 (5)  $|\text{B}-\text{H}_2\text{O}|^+$  ; 284 (62)  $|\text{Méthoxy-3 oestradiol}|^+$  ; 228 (4)  
 $|\text{dUrd}|^+$  ; 117 (17)  $|\text{dR}|^+$ .

(Pyridinyl-2 éthyryl)-5 désoxy-2' uridine (6i)

UV (MeOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  = 312 nm ( $\epsilon$  26000). IR :  $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$  = 2220  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN- $^1\text{H}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  = 8,35 ppm (s, 1H, H-6) ; 8 à 6,9 (m, 4H, Pyr.) ; 6,15



(t, 1H, H-1') ; 4,25 (m, 1H, H-3') ; 3,75 (m, 1H, H-4') ; 3,50 (m, 2H, H-5') ;  
 2,15 (m, 2H, H-2'). RMN-<sup>13</sup>C (MeOH-d<sub>6</sub>) : δ = 161,7 ppm (C-4) ; 149,4 (C-2) ;  
 145,6 (Pyr. 6) ; 143,7 (C-6) ; 136,8 (Pyr. 4) ; 126,7 (Pyr. 5) ; 123,3 (Pyr.3) ;  
 97,1 (C-5) ; 91,1 (-C≡C-Pyr.) ; 87,6 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 81,9 (-C-C-Pyr.) ;  
 70,2 (C-3') ; 61,1 (C-5') ; 40,2 (C-2'). SM : m/e (%) = 213 (100) |B|<sup>+</sup> ;  
 117 (23) |dR|<sup>+</sup>.

(Méthyl-3 butèn-3-yn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (6j)

UV (MeOH) : λ<sub>max</sub> = 298 (ε 10000). IR : ν<sub>C≡C</sub> = 2200 cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H  
 (MeOH-d<sub>4</sub>) : δ = 8,20 ppm (s, 1H, H-6) ; 6,12 (t, 1H, H-1') ; 5,30 (m, 2H,  
 C=CH<sub>2</sub>) ; 4,25 (m, 1H, H-3') ; 3,77 (m, 1H, H-4') ; 3,48 (m, 2H, H-5') ;  
 2,10 (m, 2H, H-2') ; 1,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (MeOH-d<sub>4</sub>) : δ = 164,3 (C-4) ;  
 151,6 (C-2) ; 145,6 (C-6) ; 128,3 (C=CH<sub>2</sub>) ; 124,1 (C=CH<sub>2</sub>) ; 99,3 (-C≡C-C≡) ;  
 91,0 (C-5) ; 89,5 (C-4') ; 86,7 (-C≡C-C≡) ; 86,6 (C-1') ; 71,6 (C-3') ;  
 62,4 (C-5') ; 40,4 (C-2') ; 27,7 (CH<sub>3</sub>). SM : m/e (%) = 176 (2) |B|<sup>+</sup> ; 149 (3)  
 |B-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>|<sup>+</sup> ; 117 (3) |dR|<sup>+</sup>.

- REFERENCES -

1. W.H. PRUSOFF, D.C. WARD. *Biochem. Pharmacol.* 25, 1233 (1976).
2. Y.C. CHENG, J.P. NEENAN, B. GOZ, D.C. WARD, W.H. PRUSOFF,  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 255, 332 (1975).
3. J. PERMAN, R.A. SHARMA, M. BUBEK, *Tetrahedron Letters*, 2427 (1976).
4. E. DE CLERQ, P.F. TORRENCE. *J. Carbohydrates, Nucleosides,  
 Nucleotides* 5, 181 (1978).
5. Y.C. CHENG, B.A. DOMIN, R.A. SHARMA, M. BOBEK. *Antimicrob. Agents  
 Chemot.* 10, 119 (1976).
6. D. SHUGAR. a) "Virus cell interactions and viral antimetabolites"  
*Academic Press, N.Y., p. 193 (1972).* b) Ref. 25.
7. C. HEIDELBERGER. *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.* 4, 1 (1965).
8. B.A. DOMIN, Y.C. CHENG, R.A. SHARMA, M. BOBEK. *Pharmacologist.* 17,  
 229 (1975).
9. E. DE CLERQ, J. BALZARINI, P.F. TORRENCE, M.P. MERTES, C.L. SCHMIDT,

- D. SHUGAR, P.J. BARR, A.S. JONES, G. VERHELST, R.T. WALKER.  
Molecular Pharmacology 19, 321 (1980).
10. E. DE CLERCQ. Méth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 2, 253 (1980).
  11. M.J. ROBINS, P.J. BARR. Tetrahedron Lett. 22, 421 (1981).
  12. P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT. Tetrahedron Lett. 22, 945 (1981).
  13. P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT. In Proceedings of the 4th. International Round Table "Nucleosides Nucleotides and their biological Applications". F.C. Alderweireldt et E.L. Esmans éditeurs, The University of Antwerp (RUCA), p. 223 (1982).
  14. D.E. BERGSTROM, M.K. OGAWA. J. Am. Chem. Soc. 100, 8106 (1978).
  15. C.F. BIGGE, P. KALARITIS, J.R. DECK, M.P. MERTES. J. Am. Chem. Soc. 102, 2033 (1980).
  16. A.O. KING, E.I. NEGISHI, F.J. VILLANI, A. SILVERA. J. Org. Chem. 43, 358 (1978).
  17. C.C. SWEeley, R. BENTLEY, M. MAKITA, M.M. WELLS. J. Am. Chem. Soc. 85, 2497 (1963).
  18. L. PICHAT, B. MASSE, J. DESCHAMPS, P. DUFAY. Bull. Soc. Chimique de France 6, 2102 (1971).
  19. M.P. SCHWEIZER, E.B. BANTA, J.T. WITKOWSKI, R.K. ROBINS. J. Am. Chem. Soc. 95, 3770 (1973).
  20. J. CADET, R. DUCOLOMB, C. TAIEB. Tetrahedron Lett. 3455 (1975).
  21. D.B. DAVIES. Stud. Biophys. 55, 29 (1976).
  22. C. ALTONA, M. SUNDARALINGAM. J. Am. Chem. Soc. 94, 8205 (1972).
  23. C. ALTONA, M. SUNDARALINGAM. J. Am. Chem. Soc. 95, 2333 (1973).
  24. W. GUSCHLBAUER, S. TRAN-DINH. Nucleic Acids Res. 2, 185 (1975).
  25. BLANDIN, S. TRAN-DINH, CATLIN, W. GUSCHLBAUER. Biochim. Biophys. Acta. 361, 249 (1974).
  26. E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, G. VERHELST, R.T. WALKER, A.S. JONES, P.F. TORRENCE, D. SHUGAR. J. Infect. Dis. 141, 563 (1980).
  27. E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, G.F. HUANG, P.F. TORRENCE. Mol. Pharmacol. 14, 422 (1978).
  28. E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, J. BALZARINI, J. GIZEWICZ, P.J. BARR, M.J. ROBINS. J. Med. Chem. 26, 661 (1983).

Received March 1, 1985