

## SYNTÈSE DES NUCLÉOSIDES DU CARBAZOLE ET OBTENTION DE COMPOSÉS *N*-ACÉTYLÉS LORS DE LA GLYCOSYLATION D'HÉTÉROCYCLES AZOTÉS

CLAUDE CHAVIS, FRANÇOISE DUMONT, GILLES GOSSELIN ET JEAN-LOUIS IMBACH

*Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Laboratoire de Chimie Bio-Organique,  
Place E. Bataillon, 34060 Montpellier (France)*

(Reçu le 24 avril 1975; accepté sous forme modifiée le 29 juillet 1975)

### ABSTRACT

Fusion of 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose with carbazole gives the corresponding anomeric nucleoside. The glycosylation reaction between heterocyclic bases and 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose and 2-acetimido-3-*N*-acetyl-(3,5-di-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)[1',2':4,5]oxazolidine led to *N*-acetylated heterocycles.

### SOMMAIRE

La fusion du 1,2,3,5-tétra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose avec le carbazole conduit aux nucléosides anomères correspondants. La réaction de glycosylation de bases hétérocycliques par le 1,2,3,5-tétra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose et le 2-acétimido-3-*N*-acetyl-(3,5-di-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)[1',2':4,5]oxazolidine a permis de mettre en évidence la formation d'hétérocycles *N*-acétylés.

### INTRODUCTION

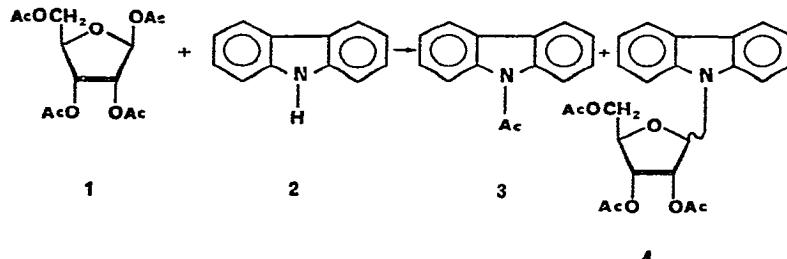
L'utilisation de sucre dont les fonctions alcools sont substituées par des groupements acyles est une méthode de glycosylation visant à créer la liaison sucre-aglycone<sup>1</sup>.

À ce jour aucun dérivé hétérocyclique *N*-acétylé n'a été rapporté lorsque le 1,2,3,5-tétra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**1**) est employé dans des réactions de fusion<sup>1</sup> ou des réactions catalysées par le tétrachlorure d'étain<sup>2</sup>.

### RÉSULTATS ET DISCUSSION

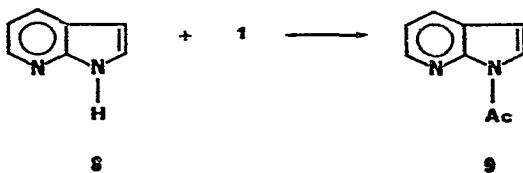
Le premier exemple de condensation a trait au carbazole (**2**). Dans le cadre d'une étude plus générale, nous étions intéressés par la synthèse des ribofuranonucléosides de cette base dont l'anomère  $\beta$  en N-9 venait d'ailleurs d'être obtenu à l'aide de la méthode indole-indoline<sup>3</sup>. Cette base fait partie intégrante de la structure

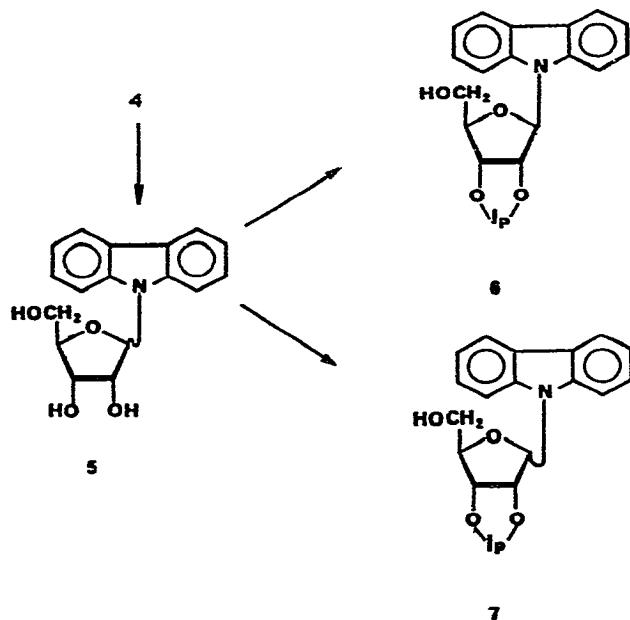
de l'ellipticine dont un certain nombre de dérivés sont actuellement utilisés en chimiothérapie du cancer<sup>4</sup>. L'étude par spectrométrie r.m.n. de la réaction de fusion de **2** avec **1** indique la présence des nucléosides anomères du carbazole (rapport  $\alpha$  à  $\beta$  = 1:5).



La séparation des constituants de la réaction de fusion par chromatographie sur colonne de Florisil nous a permis d'isoler, outre le mélange anomérique **4**, un composé qui n'est pas de nature nucléosidique: il ne donne pas de coloration brune par révélation de la c.c.m. à l'acide sulfurique 10% et son spectre de r.m.n. ne comporte aucun signal correspondant à un reste D-ribose. Un groupe *N*-acétyle est mis en évidence par la présence d'un pic *m/e*  $M^+ - 42$  en spectrométrie de masse<sup>5</sup>, d'une bande carbonyle à  $\nu = 1675 \text{ cm}^{-1}$  en spectre i.r. et d'un signal méthyle à  $\delta 2,87 \text{ p.p.m.}$  en spectrométrie r.m.n. Il s'agit du *N*-acétylcarbazole (**3**) dont le spectre u.v. est en accord avec celui déjà décrit dans la littérature<sup>6</sup> et qui est, en outre, en tous points identique à un échantillon préparé par une voie nouvelle que nous décrivons plus loin.

La chromatographie ne nous a pas permis de séparer les nucléosides du mélange anomérique **4**. Après l'action de l'ammoniac dans le méthanol sur **4**, la séparation de **5** en ses deux constituants se révéla également impossible. Nous avons précédemment constaté<sup>7</sup> que le blocage des groupements hydroxyles 2' et 3' d'un ribofuranonucléoside par un groupement isopropylidène permet, dans certains cas, une meilleure séparation des anomères correspondants. Le mélange obtenu par action du 2,2-diméthoxypropane dans l'acétone en présence d'acide perchlorique a alors pu être séparé par chromatographie sur colonne d'alumine en **6** et **7**. Les anoméries respectives furent aisément déterminées à l'aide des spectres de r.m.n., car le proton anomère de **6** se situe à des champs plus faibles<sup>8</sup> que celui de **7** et leur  $\Delta\delta$  est respectivement 0,32 et 0,10 p.p.m.<sup>9</sup>.

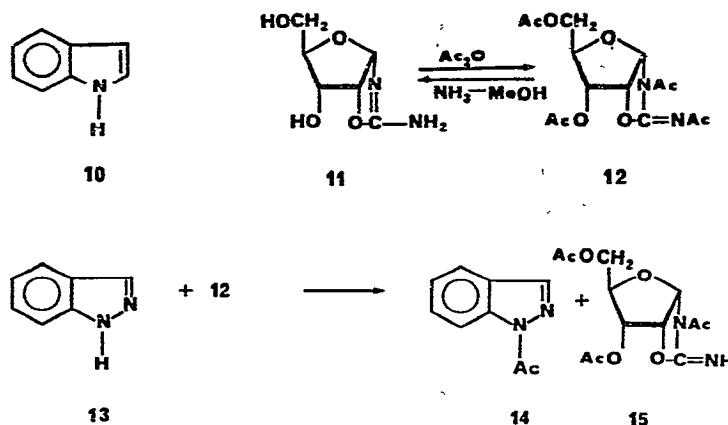




Un second exemple de condensation a trait au 7-azindole (8) dont la fusion avec **1** ne fournit aucun nucléoside mais nous a permis d'isoler un produit (rdt. 10%) caractérisé comme étant le 1-*N*-acétyl-7-azindole (9) que Clemo et Swan<sup>10</sup> ont déjà obtenu par acétylation directe de **8**. Par contre, dans les mêmes conditions de fusion, l'indole (10) ne donne ni nucléoside, ni dérivé *N*-acétylé, tandis que l'indazole (13) conduit essentiellement aux ribofuranonucléosides attendus<sup>11</sup>.

Ayant ainsi isolé au cours de ces réactions de fusion les dérivés *N*-acétylés des hétérocycles **2** et **8**, nous voudrions signaler ici une nouvelle approche pour parvenir à des composés de ce type à l'aide du sucre acétylé **12** non encore décrit dans la littérature. En fait **12** a été préparé pour un tout autre but; il est en effet connu que les réactions de glycosylation ne sont pas généralement stéréosélectives, mais une possibilité pour parvenir à des nucléosides de configuration déterminée consiste à utiliser l'amino-oxazoline (11) de Sanchez et Orgel<sup>12</sup> comme produit de départ. Ce produit **11** étant insoluble dans des solvants très polaires tels que le diméthyl sulfoxyde ou l'acétonitrile, nous avons pensé pouvoir utiliser le dérivé acétylé correspondant; **11** a donc été soumis à l'action de l'anhydride acétique en milieu pyridine pour donner le dérivé tétra-acétylé **12** dont la structure a été confirmée par une analyse et des spectres de masse et de r.m.n. cohérents. De plus l'action de l'ammoniac dans le méthanol sur **12** redonne le composé de départ **11**.

Puisque des dérivés de type « oxazoline-sucre » peuvent réagir avec des hétérocycles azotés par réaction de fusion<sup>13</sup>, nous avons étudié la réactivité de **12** vis-à-vis d'une base souvent utilisée par notre groupe, l'indazole (13), dont la fusion avec le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**1**) conduit uniquement aux nucléo-



sides attendus. La réaction de **12**, à 175° avec une quantité stoechiométrique d'indazole (**13**) en présence d'iode ou d'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur donne le 1-*N*-acétylindazole (**14**) décrit dans la littérature<sup>14</sup>, avec un rendement de 80%; l'analyse chromatographique ainsi que le spectre de r.m.n. du mélange réactionnel montrent l'absence de nucléosides et mettent en évidence la présence d'un nouveau sucre **15**. Après isolement et purification, ce composé a été caractérisé à partir de ses spectres de masse et de r.m.n., ce dernier ne présentant plus que trois signaux acétyles: celui-ci se situant aux champs les plus faibles pour **12** ( $\delta$  2,55 p.p.m.) et attribuable au groupe *N*-acétyle exocyclique ayant ici disparu. De plus la réaction selon Niedballa et Vorbruggen<sup>2</sup> de **12** sur le dérivé triméthylsilylé de **13** avec le tétrachlorure d'étain comme catalyseur conduit aux mêmes produits **14** et **15** avec les mêmes rendements et sans présence notable, ici encore, de nucléosides.

Au vu de ces résultats nous avons fait réagir **12** par fusion sur les hétérocycles **2** et **8**. Dans ces deux cas, les dérivés *N*-acétylés correspondants **3** et **9**, en tous points identiques à ceux précédemment obtenus, ont été isolés avec des rendements respectifs de 10 et 80%. L'indole, ici encore, ne conduit à aucune réaction (Tableau I).

TABLEAU I  
RENDEMENT (%) DE LA RÉACTION DE FUSION PAR RAPPORT À LA BASE

Hétérocycle	<b>1</b>		<b>2</b>
	N-ribosylation	N-acétylation	N-acétylation
Carbazole ( <b>2</b> )	50	10	10
7-Azindole ( <b>8</b> )	0	10	80
Indole ( <b>10</b> )	0	0	0
Indazole ( <b>13</b> )	100	0	80

L'obtention de dérivés *N*-acétylés lors de la réaction de fusion avec le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-ribofuranose (**1**) pourrait s'expliquer soit par une attaque nucléo-

phile de la base sur la fonction ester en C-1 du sucre, soit par la formation *in situ* d'un mélange acétylant acide acétique-anhydride acétique. On sait que la réaction de fusion conduit à un dégagement d'acide acétique, éliminé partiellement en opérant sous vide, et il n'est pas impossible dans ces conditions d'envisager la formation d'anhydride acétique. Cela pourrait expliquer, en outre, l'épimérisation constatée avec le 1,2,3-tri-*O*-acétyl-5,6-didéoxy-*D*-*ribo*-heptofuranuronate d'éthyle<sup>15</sup>, et tout récemment avec le 3-acétamido-1,2-di-*O*-acétyl-3,5-didéoxy-*D*-ribofuranose<sup>16</sup>. En effet l'épimérisation du ribose en milieu acétylant acide acétique-anhydride acétique a été démontrée par Sowa<sup>17</sup>. Il semblerait donc que des conditions acétylantes prennent naissance au cours de la réaction de fusion et que, pour certains substrats, on assiste à une compétition entre une attaque de l'ion acétoxonium par la base pour conduire à la formation de nucléosides et une acétylation classique donnant les dérivés *N*-acétylés.

Quant à l'acétylation observée avec l'amino-oxazoline acétylée **12**, elle n'est pas surprenante puisque l'on connaît déjà un certain nombre de réactifs acylants possédant une structure amide, tels le 3-acétyl-1,5,5-triméthylhydantoïne et le *N*-acétylimidazole. Il est intéressant de noter que la formation de dérivés *N*-acétylés est favorisée, en effet aucune trace de 3-acétylcarbazole, qui est le composé obtenu par acétylation directe<sup>18,19</sup> de **2**, n'a été constatée ici. Un tel comportement est à rapprocher de celui du *N*-acétylimidazole qui, par réaction avec le pyrrole, donne uniquement le dérivé *N*-acétylé, alors que l'acétylation directe du pyrrole conduit<sup>20</sup> à une substitution en C-2 et -3.

En conclusion, nous avons au cours de ce travail mis pour la première fois en évidence la formation de certains dérivés hétérocycliques *N*-acétylés lors de la réaction de glycosylation par fusion avec le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose (**1**). De plus, un nouveau réactif acétylant de structure amino-oxazoline a été utilisé pour parvenir à ces mêmes hétérocycles *N*-acétylés.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Conditions générales.* — Les points de fusion sont mesurés en tube capillaire au moyen d'un appareil Gallenkamp et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires optiques sont déterminés au moyen d'un polarimètre Roussel-Jouan. Les spectres infrarouge et ultraviolet sont enregistrés respectivement sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 457 et Optica-Modèle 10. Les spectres de r.m.n. sont enregistrés sur appareils Varian T-60, A-60 ou HA-100. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil Jeol JMS D 100. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie sur couche mince (silice Merck GF 254). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service de Microanalyse du C.N.R.S. à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

*Fusion entre le carbazole (**2**) et le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-ribofuranose (**1**).* — Un mélange de **2** (650 mg, 3,9 mmol) et de **1** (951 mg, 3 mmol) est soumis à une fusion<sup>21</sup> pendant 15 min à 175° sous un vide de 20 torr, en présence d'une trace

d'iode bisublimé comme catalyseur. Le mélange réactionnel est repris dans le minimum de chloroforme et chromatographié sur une colonne de 150 g de Florisil (100-200 mesh). L'élution avec éther de pétrole-éther (13:7, v/v) permet d'obtenir 70 mg de *N*-acétylcarbazole (3) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole; p.f. et spectre u.v. sont identiques à ceux donnés par la littérature<sup>6,22</sup>; spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1672  $\text{cm}^{-1}$ ; données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  2,87 ( $\text{CH}_3$ ); s.m.: *m/e* 139, 140 (pertes de  $\text{H}_2\text{CN}, \text{HCN}$  à partir de  $\text{M}^+ - 42$ ), 167 ( $\text{M}^+ - 42$ , perte de  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 209 ( $\text{M}^+$ ).

Une élution ultérieure de la colonne avec éther de pétrole-éther (1:9, v/v) fournit 670 mg de 4 qui contient le 9-(2,3,5-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ - et  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-carbazole.

**9-(2,3-O-Isopropylidène- $\beta$ -D-ribofuranosyl)carbazole (6) et 9-(2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)carbazole (7).** — Une solution de 670 mg de 4 dans l'ammoniac méthanolique à 20° est gardée pendant 18 h. On évapore le solvant et on recueille 485 mg d'une huile qui contient les 9-( $\alpha$ - et  $\beta$ -D-ribofuranosyl)carbazole (5). Ce mélange n'est pas purifié mais dissous dans 80 ml d'acétone et 5 ml de 2,2-diméthoxypropane; on ajoute à cette solution 0,1 ml d'acide perchlorique à 65% comme catalyseur. La réaction est complète après 10 min. Le produit brut réactionnel est neutralisé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium; après filtration les solvants sont évaporés, l'huile obtenue est dissoute dans le minimum de chloroforme et chromatographiée sur 50 g d'alumine neutre (Merck activité V). On recueille:

(a) 445 mg de 9-(2,3-*O*-isopropylidène- $\beta$ -D-ribofuranosyl)carbazole (6) avec l'éluant éther de pétrole-éther (9:1, v/v);  $[\alpha]_D^{20} - 7^\circ$  (*c* 1, éthanol); spectre u.v.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH 95\%}}$  (log  $\epsilon$ ) 234 (4,63), 248 (4,29), 257 (4,01), 290 (4,22), 323 (3,69), 332 (3,69); données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  6,33 (d,  $J_{1',2'} 3,6$  Hz, H-1'), 1,62 ( $\text{CH}_3$ -*endo*), 1,30 ( $\text{CH}_3$ -*exo*), 0,32, s.m.: *m/e* 339 ( $\text{M}^+$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 70,78; H, 6,24; N, 4,13. Trouvé: C, 70,84; H, 6,44; N, 3,87.

(b) 76 mg de 9-(2,3-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)carbazole (7) avec l'éluant éther de pétrole-éther (4:1, v/v);  $[\alpha]_D^{20} + 1,2^\circ$  (*c* 1, éthanol); spectre u.v.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH 95\%}}$  (log  $\epsilon$ ) 235 (4,58), 248 (4,28), 258 (4,11), 292 (4,18), 323 (3,60), 335 (3,60); données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  6,5 (m, H-1'), 1,33 ( $\text{CH}_3$ -*endo*), 1,23 ( $\text{CH}_3$ -*exo*), 0,10; s.m.: *m/e* 339 ( $\text{M}^+$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 70,78; H, 6,24; N, 4,13. Trouvé: C, 70,37; H, 6,30; N, 3,96.

**Fusion entre le 7-azindole (8) et le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-ribofuranose (1).** — Un mélange de 8 (451 mg, 3,82 mmol) et de 1 (228 mg, 3,84 mmol) est soumis à une fusion<sup>21</sup> pendant 15 min à 175° sous 20 torr en présence d'iode bisublimé comme catalyseur. Le mélange réactionnel est dissous dans le minimum de chloroforme et chromatographié sur 75 g de silice Merck (70-230 mesh). Une élution avec éther de pétrole-éther (4:1, v/v) fournit 50 mg de 1-*N*-acétyl-7-azindole (9) recristallisé dans l'éther de pétrole; les p.f. et spectre u.v. sont identiques à ceux décrits dans la

littérature<sup>10</sup>; spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  3,02 ( $\text{CH}_3$ ); s.m.: *m/e* 90, 91, 118, 160 ( $\text{M}^+$ ).

**2-Acétamido-3-N-acétyl-(3,5-di-O-acétyl- $\alpha$ -D-ribofurano)[1',2':4,5]oxazolidine (12).** — Une suspension de 2-amino- $\alpha$ -D-ribofurano[1',2':4,5]-2-oxazoline<sup>12</sup> (11, 2 g) dans 20 ml d'anhydride acétique-pyridine (2:3, v/v) est agitée pendant 15 h jusqu'à dissolution complète. Après neutralisation par une solution saturée et glacée d'hydrogénocarbonate de sodium, le mélange réactionnel est extrait trois fois par le chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois à l'eau, séchées (sulfate de sodium), filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. La pyridine résiduelle est éliminée par plusieurs additions de toluène suivie d'évaporation; on s'abstient d'utiliser de l'éthanol en raison de l'instabilité de 12 dans les solvants alcooliques. Par cristallisation à 10° dans le toluène-tétrachlorure de carbene, on récupère 3,5 g de 12, p.f.: 87-89°;  $[\alpha]_D^{20} +186^\circ$  (*c* 1, chloroforme); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1740, 1675  $\text{cm}^{-1}$  (Amide III); données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  6,35 (d, H-1), 5,22 (t,  $J_{1,2}$  5,5 Hz, H-2), 4,88 (q, H-3), 4,26 (m, H-4, 2 H-5), 2,07, 2,14, 2,20, 2,55 (4  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); s.m.: *m/e* 285 (perte de  $\text{CH}_2=\text{C=O}$  à partir de 327), 300 ( $\text{M}^+ - 42$ , perte de cétène), 314 ( $\text{M}^+ - 28$ , perte de CO), 327 ( $\text{M}^+ - 15$ , perte de  $\text{CH}_3$ ).

*Fusion entre le 2-acétamido-3-N-acétyl-(3,5-di-O-acétyl- $\alpha$ -D-ribofurano[1',2':4,5]-oxazolidine (12) et le carbazole (2).* — Un mélange de 2 (292 mg, 1,75 mmol) et de 12 (600 mg, 1,75 mmol) est soumis à la fusion pendant 15 min à 175° sous 20 torr en présence d'iode bisublimé comme catalyseur. Le *N*-acétylcarbazole (3) est obtenu en rendement de 10%; on ne trouve aucun nucléoside dans le mélange réactionnel.

*Fusion entre le 2-acétamido-3-N-acétyl-(3,5-di-O-acétyl- $\alpha$ -D-ribofurano[1',2':4,5]-oxazolidine (12) et le 7-azindole (8).* — Un mélange de 8 (292 mg, 2,47 mmol) et de 12 (700 mg, 2,05 mmol) sont mis en fusion. La comparaison des c.c.m. et du spectre de r.m.n. de ce mélange avec ceux obtenus par la fusion entre 1 et 8 permet de confirmer la formation de 1-*N*-acétyl-7-azindole (9) avec un rendement de 80%.

**1-N-Acetylindazole (14) et 3-N-acétyl-(3,5-di-O-acétyl-2-imino- $\alpha$ -D-ribofurano[1',2':4,5]oxazolidine (15).** — *Méthode A.* Un mélange de 13, (0,3 g, 2,5 mmol) et de 12 (1 g, 2,9 mmol) sont soumis à une fusion classique<sup>21</sup> pendant 15 min à 140° sous 20 mm de Hg en présence d'iode bisublimé ou d'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur. L'analyse du mélange réactionnel par c.c.m. après 2 migrations successives (éther-chloroforme 4:1, v/v et méthanol-chloroforme 1:9, v/v) montre la présence de trois taches dont celle de l'indazole (13) qui n'a pas totalement réagi. Une chromatographie du produit brut réactionnel sur une colonne de 115 g de silice Merck (70-230 mesh) permet de recueillir dans l'ordre d'élution:

(a) 0,28 g de 1-*N*-acetylindazole (14) avec chloroforme-éther (1:4, v/v) (rdt. 68% par rapport à l'indazole). Après recristallisation dans l'éther-éther de pétrole, le produit obtenu a les mêmes caractéristiques (p.f., u.v., r.m.n.) que le 1-*N*-acetyl-indazole décrit dans la littérature<sup>14</sup>.

(b) 0,62 g de 15 avec chloroforme-méthanol (49:1, v/v),  $[\alpha]_D^{20} +186^\circ$  (*c* 1, chloroforme); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3310 (=N-H) 1470 (AcO), 1650 (Amide), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (-C=NH); données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  5,95 (d, H-1), 5,20 (t,  $J_{1,2}$  6,0 Hz,

H-2), 4,74 (q, H-3), 4,18 (m, H-4, 2 H-5), 2,05, 2,11, 2,17 (3 CH<sub>3</sub>CO); s.m.: *m/e* 225 (perte de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H à partir de 285 ou perte de CH<sub>3</sub> à partir de 240), 240 (M<sup>+</sup> - 60, perte de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H), 241 (M<sup>+</sup> - 59, perte de CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 243 (perte de CH<sub>2</sub>=C=O à partir de 285), 285 (M<sup>+</sup> - 15, perte de CH<sub>3</sub>), 300 (M<sup>+</sup>).

*Méthode B.* Selon Niedballa et Vorbruggen<sup>2</sup> une solution de 0,5 g (2,6 mmol) de 1-*N*-triméthylsilylindazole (préparé selon la technique de Wittenburg<sup>23</sup>) dans 10 ml de dichloroéthane est ajoutée à un mélange de 0,75 g, (2,1 mmol) de **12** dans 10 ml de dichloroéthane anhydre. La solution ainsi obtenue est additionnée de 0,18 ml (1,5 mmol) de tétrachlorure d'étain dans 5 ml de dichloroéthane. Après agitation à l'abri de l'humidité à température ambiante pendant 20 h, on porte le mélange à 70° sous azote durant 2 h. Après refroidissement, on ajoute 10 ml de dichloroéthane et neutralise par 30 ml d'une solution saturée et glacée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration sur Célite et lavage de celle-ci avec du dichloroéthane, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur colonne du mélange réactionnel fournit des produits et des rendements identiques à ceux obtenus lors de l'utilisation de la Méthode A.

#### RÉFÉRENCES

- 1 K. A. WATANABE, D. H. HOLLEMBERG ET J. J. FOX, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, 1 (1974) 1-37.
- 2 U. NIEDBALLA ET H. VORBRUGGEN, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 3654-3674.
- 3 V. S. MARTINOV, T. YA. FILIPENKO ET M. N. PREOBRAZHENSAYA, *Zh. Org. Khim.*, 10 (1974) 1117-1121.
- 4 G. MATHÉ ET Y. KENIS, *La Chimiothérapie des Cancers, Leucémie, Hématosarcomes et Tumeurs Solides*, Expansion Scientifique Française, 3<sup>e</sup> édn., Paris, 1975, p. 76.
- 5 J. L. AUBAGNAC, R. JACQUIER ET M. J. RAMOS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 737-742.
- 6 P. GRAMMATIKAKIS, *C. R. Acad. Sci.*, 250 (1960) 4373-4375; W. A. SCHROEDER, P. E. WILCOX, K. N. TRUEBLOOD ET A. O. DEKKER, *Anal. Chem.*, 23 (1951) 1740-1747.
- 7 J. L. IMBACH ET J. L. BARASCUT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, sous presse.
- 8 L. B. TOWNSEND dans W. W. ZORBACH ET R. S. TIPSON (Eds.), *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, vol. 2, Wiley-Interscience, New-York, 1973, p. 268.
- 9 J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM ET C. TAPIERO, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 129-130; J. L. IMBACH ET B. L. KAM, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, 1 (1974) 271-273; J. L. IMBACH, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 255 (1975) 177.
- 10 G. R. CLEMO ET G. A. SWAN, *J. Chem. Soc.*, (1945) 603-607.
- 11 B. L. KAM ET J. L. IMBACH, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, 1 (1974) 287-289.
- 12 R. A. SANCHEZ ET L. E. ORGEL, *J. Mol. Biol.*, 47 (1970) 531-543.
- 13 M. L. WOLFROM, W. M. WINKLEY ET P. MCWAIN, dans W. W. ZORBACH ET R. S. TIPSON (Eds.), *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, vol. 1, Wiley-Interscience, New-York, 1968, p. 239.
- 14 F. WESSELY, *Monatsh. Chem.*, 90 (1959) 96; J. DERKOSH, O. E. POLANSKY, E. RIEGER ET G. DERFLINGER, *Monatsh. Chem.*, 92 (1961) 1131-1141; J. ELGUERO, A. FRUCHIER ET R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 2075-2084.
- 15 J. A. MONTGOMERY, K. HEWSON, A. G. LASETER ET M. C. THORPE, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 7176-7178.
- 16 R. VINCE ET R. G. ALMQUIST, *Carbohydr. Res.*, 36 (1974) 214-218.
- 17 W. SOWA, *Can. J. Chem.*, 49 (1971) 3292-3298.
- 18 S. N. SAVKAR, K. V. BOKIL ET K. S. NARGUND, *J. Univ. Bombay*, 9 (1940) Pt 3, 150; *Chem. Abstr.*, 35 (1941) 6946.

- 19 S. N. SAWHNEY ET C. N. KACHRU, *J. Indian Chem. Soc.*, 36 (1959) 121-486.
- 20 G. S. REDDY, *Chem. Ind. (London)*, (1965) 1426-1427.
- 21 K. I. IMAI, A. NOHARA ET M. HONJO, *Chem. Pharm. Bull.*, 14 (1966) 1377-1381.
- 22 C. GRAEBE ET C. GLASER, *Ann. Chem.*, 163 (1872) 343-348.
- 23 E. WITTENBURG, *Z. Chem.*, 4 (1964) 403.