

OBTENTION DE 1-D-RIBOFURANOSYLADENINES*

BERNARD RAYNER, CLAUDE TAPIERO ET JEAN-LOUIS IMBACH

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

(Reçu le 7 décembre 1976; accepté sous forme revisée le 16 février 1977)

ABSTRACT

The 1-D-ribosyladenines have been obtained by treatment of 5-amino-4-cyanoimidazole (*N*-substituted or not) with ethyl *N*-(2,3-*O*-isopropylidene-D-ribofuranosyl)formimidate. The anomeric mixtures of the corresponding *O*-isopropylidene nucleosides have been separated and the anomers fully characterized. In neutral aqueous medium, these compounds are transformed into an anomeric mixture of the corresponding 6-D-ribofuranosyladenines. In basic medium, however, anomeration of the starting compounds to give an α,β equilibrium, in which the α anomer preponderates, takes place.

SOMMAIRE

L'action du *N*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyl)formimidate d'éthyle sur un 5-amino-4-cyanoimidazole *N*-substitué ou non conduit à une nouvelle classe de ribonucléosides ayant le résidu glycosyle fixé en N-1 du noyau de l'adénine. Les dérivés 2',3'-*O*-isopropylidène de ces nucléosides obtenus sous forme de mélange anomérique ont été séparés et entièrement caractérisés. En milieu neutre aqueux, ces 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosyl)adénines se réarrangent en un mélange anomérique de dérivés ribosylés N-6 correspondants. Cependant, en milieu basique on observe un phénomène d'anomérisation de ces 1-D-ribofuranosyladénines pour aboutir à un équilibre $\alpha \rightleftharpoons \beta$ dans lequel l'anomère α prédomine.

INTRODUCTION

Un des composés clefs de la biosynthèse de l'histidine, le *N*-1-(D-ribofuranosyl 5-phosphate)-ATP, présente une structure 1,9-di-D-ribofuranosyladénine¹. Or, aucun composé de ce type ne semble avoir été décrit dans la littérature bien que ceux-ci puissent présenter un intérêt majeur pour élucider certains mécanismes biologiques fondamentaux. De plus, alors que les 9-D-ribofuranosylpurines — ainsi que leurs

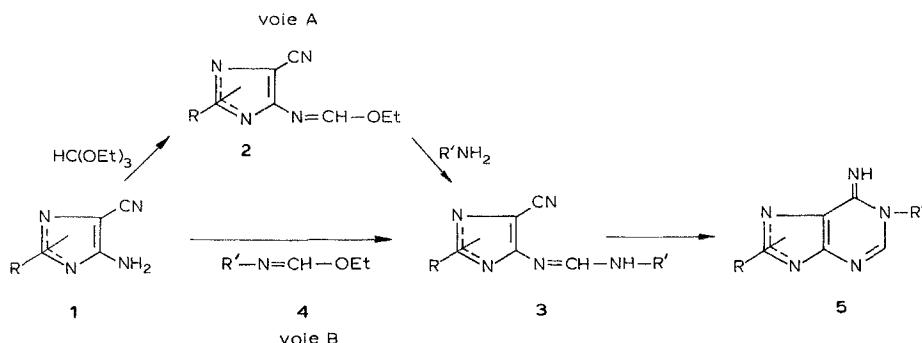
*Nucléosides de synthèse, Partie XII,

isomères 7 et 3 — sont bien connus, les 1-(D-ribofuranosyl)purines, et plus généralement les 1-glycosylpurines, n'ont pratiquement pas été décrites et aucune approche générale de synthèse n'a été à ce jour mise au point pour parvenir à ces composés. L'ensemble de ces faits nous a donc incités à aborder la synthèse des 1,9-di-D-ribofuranosyladénines conjointement à celle des 1-D-ribofuranosyladénines.

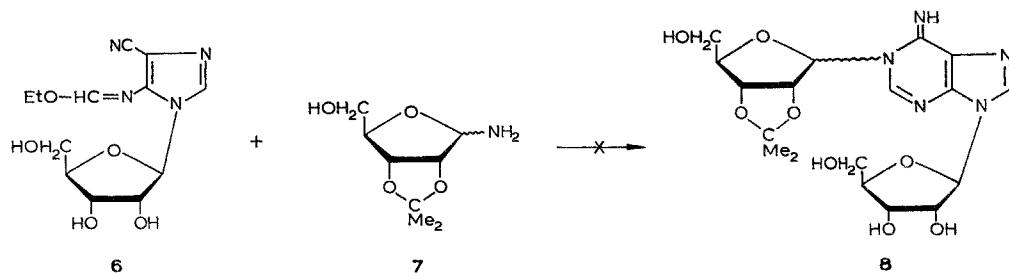
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Si l'on considère les 1-glycosylpurines dans leur ensemble, seuls quelques composés de ce type semblent avoir été décrits dans la littérature: (a) Les 1- β -D-ribofuranosyl- et -glucopyranosyl-2-oxopurines obtenues par Fox et Van Praag² par glycosylation de la 5-nitrocytidine, puis réduction en 5-amino-1-D-glycosylcytidine et cyclisation en 2-oxopurines; (b) la 1- β -D-ribofuranosylhypoxanthine synthétisée par Montgomery et Thomas³ par ribosylation de la 3-benzydrylhypoxanthine puis déblocage de la fonction en 3; (c) la 1-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-glucopyranosyl)-théobromine⁴ obtenue par réarrangement O-6 \rightarrow N-1 du 6-O-D-glucoside correspondant; et (d) enfin le méthyl 5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-5-(6-aminopurine-1-yl)- β -D-ribofuranoside⁵ qui constitue le seul exemple connu de synthèse d'adénine substituée en position N-1 par un résidu de D-ribofuranose mais fixé sur le cycle purinique par C-5 du sucre et non pas, comme dans le cas du N-1-(D-ribofuranosyl 5-phosphate)-ATP, par l'atome de carbone anomère. De plus, comme nous venons de le voir, chacun des ces composés a été obtenu par une méthode différente.

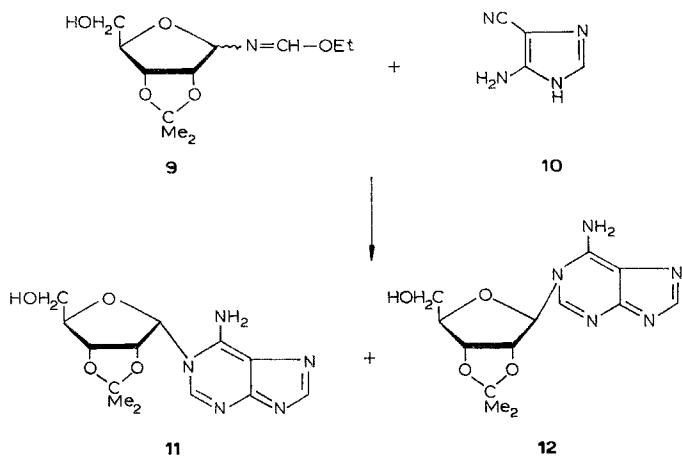
Or, si on se réfère pour introduire un reste glycosylé en N-1 du noyau adénine à la chimie des dérivés alkylés correspondants, une réaction classique consiste à partir d'un 5-amino-4-cyanoimidazole **1**, substitué ou non, sur lequel on fait agir l'ortho-formiate d'éthyle pour former le dérivé (éthoxyméthyl)imino **2** et à condenser ce dernier avec une amine primaire⁶ (voie A). On obtient ainsi intermédiairement une amidine **3**, qui selon les conditions expérimentales employées, peut être isolée⁶. Dans ce cas, la cyclisation intramoléculaire qui conduit à la purine **5** est baso-catalysée⁶. Le rendement global, quoique variable selon la nature des produits de départ, est généralement bon (30 à 90%).



Nous avons donc tenté d'utiliser une telle approche en faisant réagir le dérivé éthoxyméthylimino⁷ 6 sur la 2,3-*O*-isopropylidène-*D*-ribofuranosylamine⁸ (7), soit dans le benzène à reflux, soit dans l'acétonitrile à température ambiante. Dans tous les cas, nous n'avons pu mettre en évidence la formation de dérivé di-*D*-ribosyl 8. Ceci peut être imputé en partie à l'instabilité de la *D*-ribofuranosylamine 7; on observe en effet au cours des essais un dégagement d'ammoniac.



On peut envisager cependant pour introduire un reste glycosylé en N-1 du noyau adénine une seconde voie de synthèse qui consiste à faire réagir l'iminoéther 4 sur l'aminoimidazole 1 (voie B). Cette voie est très proche de la précédente puisque la fonction iminoéther n'est plus portée par le noyau imidazolique mais par la partie qui va être introduite en N-1 de l'adénine; cependant l'amidine 3 obtenue intermédiairement est la même selon les deux voies. La synthèse du *N*-(*D*-ribofuranosyl)-formimidate d'éthyle nécessaire à cette réaction a été décrite, sous forme de dérivé 2,3-*O*-isopropylidène 9, par Shaw et coll.⁸. Ces auteurs ont d'ailleurs remarqué que l'utilisation de ce formimidate 9 pour la synthèse des α - et β -*D*-ribosides du 5-amino-4-carbéthoxyimidazole, par action de l' α -amino- α -cyanoacétate d'éthyle, donne de meilleurs rendements (74 % contre 59 %) que la méthode qui consiste à faire réagir la 2,3-*O*-isopropylidène-*D*-ribofuranosylamine sur le *N*-(cyanocarbéthoxyméthyl)formimidate d'éthyle.



Nous avons donc tenté de faire réagir successivement l'iminoéther **9** sur le 5(4)-amino-4(5)-cyanoimidazole⁹ (**10**) puis sur le dérivé ribosylé correspondant **13**. L'action¹⁰ d'un excès de **9** sur **10** dans l'acétonitrile à reflux conduit à un mélange des deux anomères 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosyl)adénines (**11** et **12**) qui sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec des rendements respectifs de 18 et 24 %. Au cours de la réaction, l'amidine intermédiaire n'a pu être mise en évidence. L'isomérisation des deux dérivés ribosylés obtenus **11** et **12** est confirmée par leurs spectres u.v. enregistrés à différentes valeurs de pH, montrant des absorptions comparables à celles de la 1-méthyladénine¹¹ (cf. Tableau I). L'anomérisation de **11** et **12** a pu être établie à l'aide du critère^{12,13} mis au point dans notre laboratoire et basé sur la différence de déplacement chimique $\Delta\delta$ des groupes méthyles du groupement 2',3'-*O*-isopropylidène. On peut ainsi attribuer au ribofuranonucléoside **11** la configuration α ($\Delta\delta$ 0,02 p.p.m.) et au ribofuranonucléoside **12** la configuration β ($\Delta\delta$ 0,23 p.p.m.).

TABLEAU I

DONNÉES DE SPECTROMÉTRIE U.V. POUR LES 1-D-RIBOFURANOSYLADESININES
ET 6-D-RIBOFURANOSYLADESININES

Composé	<i>pH</i>							Réf.	
		1			7				
		λ_{max}	($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	λ_{min}	λ_{max}	($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	λ_{min}		
1-N-Méthyl-adénine		257	(11,7)				269	(14,1)	
11		259	(10,3)	228,5	259	(10,1)	230	268,5 (12,9)	238
							264,5 ^a		
12		261	(9,5)	230	261	(9,9)	230	270 (13,9)	239
							266 ^a		
6-N-Méthyl-adénine		267	(16,1)	232			273	(15,9)	239
17		274,5 (19,4)		234	264 (19,2)		227	273 (15,1)	238,5
					270 ^a			279,5 ^a	
18		274,5 (19,1)		234	265 (17,6)		227,5	273 (14,7)	238,5
					271 ^a			279 ^a	

^aIndique un épaulement.

À partir de ces 1-ribosyladénines **11** et **12**, il était envisageable de les substituer par un halogénure de glycosyle afin d'obtenir des 1,9-diribosyladénines, d'autant plus qu'il a été montré^{14,15} dans le cas d'alkyladénines qu'une substitution en N-1 oriente la seconde substitution en N-9. Mais les essais que nous avons effectués soit par action du bromure de 2,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranosyle sur **11** et **12** dans la *N,N*-diméthylacétamide, soit par action du chlorure de 2,3,5-tri-*O*-acétyl-D-ribofuranosyle dans l'acétonitrile sur **11** et **12** préalablement silylés n'ont permis d'isoler aucun composé de type **8**.

La dernière approche pour l'obtention du dérivé diribosylé **8** consistait à faire réagir le formimidate **9** sur le dérivé ribosylé du 5(4)-amino-4(5)-cyanoimidazole¹⁶ **13**. Tous les essais que nous avons effectués dans l'acétonitrile à reflux, ou dans l'éthanol absolu à reflux ont échoué. En fin de réaction, on retrouve quantitativement **13**, cependant que le formimidate **9** est décomposé. Seuls les essais effectués dans la

TABLEAU II

DONNÉES DE SPECTROMÉTRIE U.V. POUR LES 1,9-DI-D-RIBOSYLADEININES

Composé	<i>pH</i>								Réf.	
	1			7			11			
	λ_{max}	($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	λ_{min}	λ_{max}	($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	λ_{min}	λ_{max}	($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	λ_{min}	
15	260	(12,6)	236,5	260 264 ^a	(11,8)	235	259,5 265 ^a 288 ^a	(11,9)	235	
16	259,5	(13,2)	236	259,5 264 ^a	(12,5)	235	259,5 265 ^a 288 ^a	(12,7)	235	
1-Méthyl-adénosine	256,5	(13,6)	231	257 260–265 ^a	(14,6)		257 260–265 ^a	(14,6)	223	14
1,9-Diméthyl-adénine	259	(10,6)	235				259 265 ^a	(10,4)	235	13
6-Méthyl-adénosine	261	(16,3)	231	265	(16,3)	229	265	(15,0)	223	14

^aIndique un épaulement.

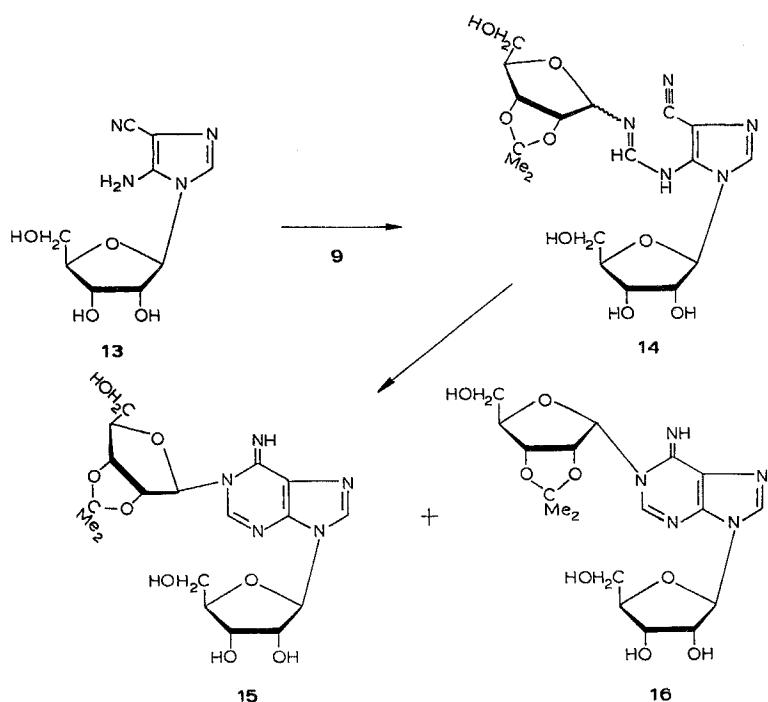
TABLEAU III

RÉSULTATS DE R.M.P. DE D-RIBOSYLADEININES^a

Composé	<i>H-2 et H-8</i>	<i>H-I'</i> ($J_{1',2'} \text{ Hz}$)	<i>Groupement isopropylidène</i>	
			<i>CH₃</i>	$\Delta\delta$
11	7,89–8,03	6,50 (3,8)	1,20–1,23	0,03
12	8,14–8,20	6,29 (3,2)	1,31–1,56	0,25
15	8,26–8,36	6,30 (2,4) 5,79 (5,6)	1,28–1,51	0,23
16	7,95–8,18	6,62 (3,0) 5,78 (6,0)	1,24–1,32	0,08
17	8,22–8,32	6,31 ^b (6)	1,36–1,54	0,18
18	8,17–8,25	6,27 ^b (9)	1,30–1,48	0,18
Adénosine ^c	8,13–8,34	5,89 (6,3)		

^a δ en p.p.m., pour des solutions dans $(CD_3)_2SO$. ^bLe signal se présente sous forme d'un doublet élargi. Par échange avec l'eau lourde ce signal se transforme en un singulet élargi dont la largeur à mi-hauteur est indiquée entre parenthèses. ^cÉchantillon commercial.

pyridine à reflux et en présence d'un gros excès de formimidate **9** ont montré par c.c.m. la formation de trois composés nouveaux dont la séparation s'est avérée délicate par chromatographies sur colonne de gel de silice. Les premières fractions contiennent **14** impur (λ_{max} 355 nm) et les fractions suivantes **15**, qui montre dans son spectre i.r. l'absence de bande nitrile, dans son spectre u.v., à différents pHs des absorptions comparables à celles de la 1,9-diméthyladénine¹⁴ (cf. Tableau II), et dans le spectre r.m.p. (cf. Tableau III): la présence de deux restes ribofuranosyles (2 H anomères à 6,30 et 5,79 p.p.m.) dont un est substitué par un groupement isopropylidène (2 signaux Me à 1,28 et 1,51 p.p.m.) et deux H déblindés à 8,26 et 8,36 p.p.m.



attribuables au cycle adénine. L'ensemble de ces résultats permet d'attribuer à ce composé une structure de 1,9-diribosyladénine. La configuration anomérique du groupement ribofuranosyle fixé en N-9 de l'adénine est celle du produit de départ (β), car ce centre asymétrique n'a pas été concerné au cours de la réaction. Quant à celle du groupement ribofuranosyle fixé en N-1, elle peut être déterminée sur la base de la différence de déplacement chimique des groupes méthyles du groupement 2',3'-*O*-isopropylidène ($\Delta\delta$ 0,23 p.p.m.) qui indique une configuration β . Le composé **15** est donc la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)-9- β -D-ribofuranosyladénine.

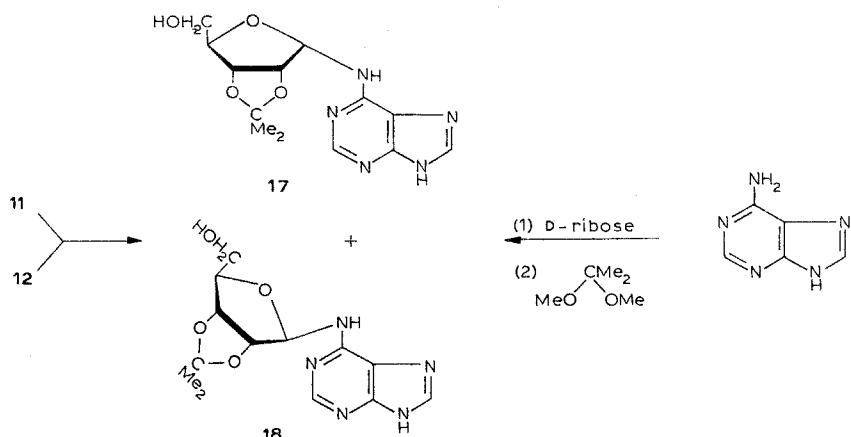
Enfin, les dernières fractions contiennent le composé **16** pur, qui présente, en spectroscopie u.v., des absorptions identiques à celles du composé précédemment obtenu **15** (cf. Tableau II); en spectroscopie r.m.p. (cf. Tableau III), on observe

également la présence de 2 restes ribofuranosyles (2 protons anomères à 6,62 et 5,78 p.p.m. avec des constantes de couplage respectives de 3,0 et 6,0 Hz), dont un est substitué par un groupement isopropylidène (2 singulets à 1,24 et 1,32 p.p.m., $\Delta\delta = 0,08$ p.p.m.) et de deux protons déblindés (2 singulets à 7,95 et 8,18 p.p.m.). Il s'agit donc — pour les mêmes raisons que celles précédemment énoncées pour **15** — de la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)-9- β -D-ribofuranosylimidazole (**16**).

Les signaux correspondants aux protons anomères de chacune des deux parties ribofuranosyles de **15** et **16** étant bien distincts (Tableau III), leur attribution est possible par comparaison avec les déplacements chimiques des protons anomères des monoribosides **11** et **12** et de l'adénosine. En effet, **15** présente un signal à δ 6,30 p.p.m. ($J_{1',2'} 2,4$ Hz) comparable à celui du mono- β -D-riboside **12**; de même, **16** présente un doublet à δ 6,62 p.p.m. ($J_{1',2'} 3,2$ Hz) comparable à celui du mono- α -D-riboside **11**. Ces deux signaux peuvent donc être attribués au proton anomère du cycle ribofuranosyle fixé en N-1 du noyau adénine. De plus, les signaux du proton anomère de **15** et **16**, respectivement à δ 5,79 p.p.m. ($J_{1',2'} 5,6$ Hz) et δ 5,78 p.p.m. ($J_{1',2'} 6,0$ Hz), sont comparables à celui du proton anomère de l'adénosine (commerciale), $\delta = 5,89$ p.p.m. ($J_{1',2'} 6,3$ Hz). Ils correspondent donc au cycle ribofuranosyle fixé en N-9 du noyau adénine.

Il restait à déterminer la structure du composé **14**. Des essais ultérieurs de purification ont échoué. Cependant, on a observé qu'un échantillon impur de **14**, mis en solution dans la pyridine à reflux, conduit à la formation simultanée de **15** et **16** (détectés par c.c.m.). Ces données sont en accord avec une structure 4-cyano-5-[2(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyl)aminomethylamino]-1- β -D-ribofuranosylimidazole (**14**).

Il faut signaler de plus que ces molécules ne sont pas particulièrement stables. D'une part, les essais de déblocage du noyau ribofuranosyle fixé en N-1 ont tous échoué; on observe en milieu acide une coupure aisée de la liaison glycosidique et, d'autre part, en milieu aqueux neutre ou basique, on constate une transposition de type Dimroth analogue à ce qui a été constaté pour les 1-alkyladénines¹⁷. Ainsi, par reflux en milieu aqueux du riboside **12**, on obtient après séparation par chromatographie et cristallisation, deux nouveaux produits **17** et **18** avec des rendements respectifs de 34% et de 14%. Ces deux produits présentent en spectroscopie u.v. des absorptions comparables (Tableau I) qui correspondent en milieux neutre et basique à celles de la 6-(méthylamino)purine¹⁸. Par contre, en milieu acide (pH 1), on observe une absorption maximale à 274,5 nm contre 267 nm pour la 6-(méthylamino)purine; ce résultat pourrait s'expliquer par une certaine instabilité de ces deux composés à cette valeur de pH. Les spectres de r.m.p. de **17** et **18** (Tableau III) montrent tous deux, deux singulets attribuables aux protons fixés sur C-2 et C-8 du noyau adénine et la présence d'un reste 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribosyle. Dans les deux cas, le signal du proton anomère apparaît sous la forme d'un doublet présentant une constante de couplage de 9,5 Hz. Par échange avec l'eau lourde, le signal du proton anomère de ces deux ribosides se transforme en un singulet très élargi respectivement à 6,29 p.p.m. (largeur à mi-hauteur: 6 Hz) et à 6,24 p.p.m. (largeur à mi-hauteur: 9 Hz); le proton



anomère est donc couplé avec un proton échangeable fixé sur un atome voisin. Ces données sembleraient montrer que nous avons isolé les deux 6-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribosylamino)purines anomères. Restait cependant à attribuer leur configuration. Dans ce cas, notre critère ne peut pas s'appliquer comme nous l'avons énoncé précédemment¹³; le $\Delta\delta$ étant d'ailleurs identique pour ces deux produits et égal à 0,18 p.p.m. (*cf.* Tableau III). Cependant, si nous considérons le fait que le proton anomère de **17** est le plus déblindé, on peut attribuer¹⁹ à **17** la configuration α et à **18** la configuration β . Une telle attribution est confirmée à l'examen des spectres r.m.n. du ¹³C de ces composés (Tableau IV). En effet, les signaux correspondants à C-1 et C-2 du reste ribose se situent²⁰ pour **17** à des champs plus élevés que pour **18**.

TABLEAU IV

RÉSULTATS DE R.M.N.-¹³C DE **17** ET **18**^a

Composé	Cycle D-ribofuranose					Group isopropylidène		
	C-1, C-2, C-3 et C-4			C-5	CH ₃	CH ₃	C	
17	79,10	81,39	(2 C)	81,69	62,13	24,58	26,04	111,78
18	81,83	84,71	84,95	87,20	62,03	25,02	26,77	111,83

^a δ en p.p.m. pour des solutions dans $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

Afin de confirmer la structure 6-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribosylamino)purine pour ces deux composés, nous avons tenté leur synthèse en utilisant la voie proposée par Sanchez, Orgel et Fuller²¹ pour fixer un groupement ribosyle en position N-6 du noyau adénine.

Par action du D-ribose sur l'adénine à 100°, on obtient la 6-ribosylaminopurine **19** que ces auteurs décrivent comme un mélange anomérique (α et β) et isomérique (pyranose et furanose), mais qui doit être préférentiellement sous forme pyranose, structure thermodynamiquement la plus stable²². Or, il est possible d'induire par

adjonction d'un cycle pentagonal à une structure ribopyranose, sous catalyse acide, une transposition en la forme furanose correspondante. Un exemple d'une telle transposition peut être trouvé dans la synthèse de la 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribosylamine⁸. Dans ce but, nous avons traité **19** en solution acétonique, par le diméthoxypropane et sous catalyse acide. Le traitement du mélange brut réactionnel par chromatographie sur colonne, nous a permis de séparer deux composés identiques en tout point à **17** et **18**. Ces résultats confirment le site d'attachement en N-6 de l'adénine. Dans des mêmes conditions que celles utilisées pour l'isomérisation de l'anomère β **12**, le traitement de l'anomère α **11** conduit au mélange des deux composés **17** et **18** avec des rendements identiques. Il faut cependant noter que **11** est plus stable que **12**. En effet, pour le premier composé le reflux doit être prolongé pendant 7,5 h pour obtenir une isomérisation totale (réaction suivie par c.c.m.) alors que 1,5 h suffisent pour le second composé.

Comme il a été montré que la vitesse de réaction du réarrangement de Dimroth augmente avec le pH du milieu^{2,3} et dans le but d'améliorer les rendements de transposition à partir des ribosides **11** et **12**, nous avons répété ces réactions à une valeur de pH plus élevée (~14) et à une température de 65° (NaOH aqueux 0,1M—MeOH 1:1, v/v). Ainsi, la réaction effectuée sur le riboside β **12** pendant 1,75 h conduit de façon minoritaire à un mélange des produits de réarrangement **17** et **18** (10% environ; **17** à **18** 2:1), et de façon majoritaire au produit d'anomérisation **11** (50%); il reste alors 17% du composé de départ **12**. Si le chauffage est poursuivi, on note une augmentation progressive du pourcentage des produits de réarrangement **17** et **18**; par contre, les rapports **17** à **18** et **11** à **12** restent constants au cours de la réaction, et égaux respectivement à 2:1 et 3:1. Dans les conditions identiques, en partant de l'anomère α **11**, on aboutit pratiquement aux mêmes rapports en produits de réarrangement **17** et **18** et en anomères **11** et **12** que ceux obtenus précédemment.

La constance de ces rapports au cours des réactions précédentes nous a amenés à vérifier la possibilité d'une équilibration anomérique des dérivés N-6 **17** et **18**, et des dérivés N-1 **11** et **12**. Dans un premier temps, nous avons remarqué que **17** et **18**, en solution dans l'eau à reflux pendant 1 h, conduisent séparément et de façon quantitative au même mélange **17** et **18** (rapport 2:1). Dans un deuxième temps, **11** et **12** chauffés à reflux dans une solution de méthylate de sodium 0,1M dans le méthanol pendant 24 h donnent tous deux le même mélange anomérique **11** et **12** (rapport 3:1), sans trace de produits de réarrangement.

L'ensemble de ces résultats résumés dans le Tableau V, amène les remarques suivantes:

(a) Dans les conditions expérimentales employées, le réarrangement de Dimroth sur les 1-ribosyladénines **11** et **12** ne s'observe qu'en milieu aqueux. En milieu anhydre baso-catalysé, on n'observe qu'une anomérisation des produits de départ; par contre, en milieu neutre aqueux, cette anomérisation ne s'effectue pas et l'on aboutit uniquement aux produits de réarrangement. Cette dernière constatation est confirmée par le fait qu'en milieu aqueux basique (NaOH 0,1M) le riboside **11** se réarrange nettement plus vite (2,5 h) qu'en milieu aqueux neutre (7,5 h). On peut penser que dans le

TABLEAU V

RÉSULTATS EXPÉIMENTAUX^a

Composés de départ	Conditions expérimentales				
	<i>H₂O à reflux</i>		<i>NaOH aq. 0,1M–</i> <i>MeOH (1:1, v/v)</i>	<i>NaOH aq. 0,1M</i> <i>à reflux (2,5 h)</i>	<i>MeONa 0,1M–</i> <i>MeOH à reflux</i> (24 h)
	<i>Comp. formés</i>	<i>Durée</i> (h)			
11	R un., 17+18 (2:1)	7,5	A, 11+12 (3:1) et R, 17+18 (2:1)	A et R, 17+18 (2:1)	A un., 11+12 (3:1)
12	R un., 17+18 (2:1)	1,5	A, 11+12 (3:1)	A et R, 17+18 et R, 17+18 (2:1)	A un., 11+12 (3:1)
17	A un., 17+18 (2:1)	1,0			
18	A un., 17+18 (2:1)	1,0			

^aA, anomération du produit de départ; R, réarrangement du produit de départ. Abbréviation: un., uniquement.

premier cas le réarrangement de l'anomère α **11** s'effectue préférentiellement *via* l'intermédiaire β correspondant **12** moins stable, par anomérisation baso-catalysée (Schéma 1).

(b) D'un point de vue mécanistique, si le réarrangement de Dimroth a été extensivement étudié^{24,25}, le phénomène d'anomérisation constaté pour les 1-ribosyl-adénines **11** et **12** est nouveau. Cette anomérisation apparaît difficilement envisageable *via* des intermédiaires ouverts du type **20** et **21** (Schéma 1). En effet, au cours des réactions de réarrangement de Dimroth, effectuées sur **11** et **12**, on ne détecte pas d'intermédiaires de ce type ce qui tend à prouver que la première étape (ouverture du cycle) est l'étape lente²⁵ et que la recyclisation en 6-ribosyladénine est l'étape rapide. Ainsi, une recyclisation en mélange anomérique de 1-ribosyladénines est peu probable, d'autant plus qu'elle est stériquement défavorisée²⁴ par le groupement 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyle. Un mécanisme distinct de celui du réarrangement de Dimroth doit donc être proposé, qui tient compte de la relative acidité des fonctions amines des composés **11** et **12** comme le montre la mesure des valeurs de leurs pKa (Tableau VI). Après arrachage initial d'un proton par la base et

TABLEAU VI

VALEURS DES pKa DES 1-RIBOSYLADESININES

Composé	pKa
11	6,57 ± 0,05
12	6,47 ± 0,08
15	7,14 ± 0,1
16	7,15 ± 0,1

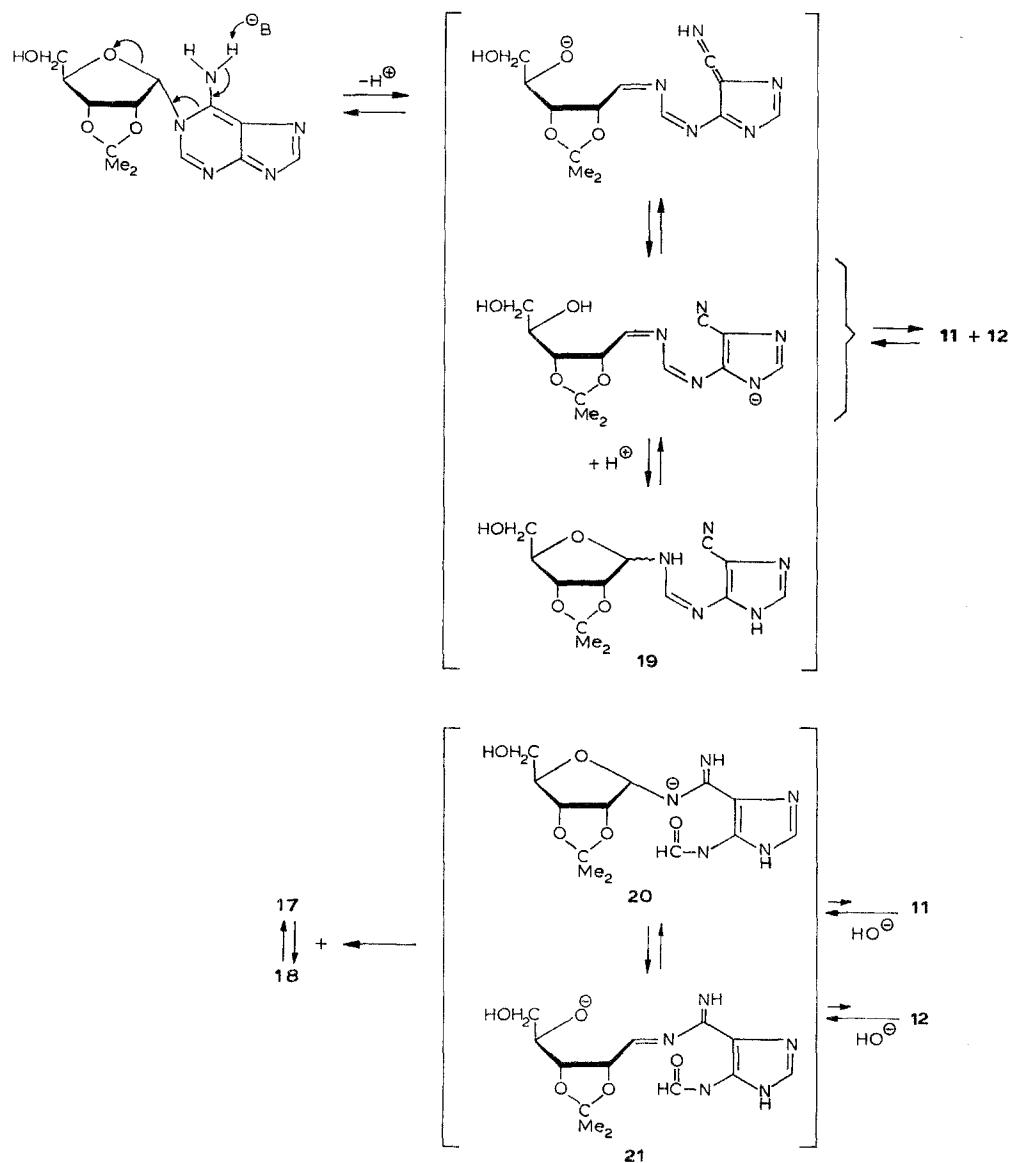


Schéma 1.

coupe de la liaison N-1-C-6, il est possible d'écrire (Schéma 1) un certain nombre de structures en équilibre qui peuvent toutes se recycler pour donner **11** et **12**. Il est intéressant de noter que ce mécanisme fait intervenir l'amidine **19**, précurseur chimique de **11** et **12**.

Enfin, il est remarquable d'observer que lors des réactions d'équilibration étudiées (anomérisation et réarrangement de **11** et **12**), les anomères α (que ce soit **11**

ou **17**) prédominent, ce qui indique que ces dérivés de configuration *cis*-1,2 sont thermodynamiquement les plus stables; les anomères β étant les dérivés cinétiques. De tels résultats peuvent paraître, *a priori*, surprenants puisque — quelle que soit la conformation envisagée pour le système 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose — il est aisément constaté, au vu des modèles moléculaires, que les anomères β sont les moins encombrés.

Cependant, ces résultats sont en accord avec les observations récentes de Moffatt et coll.²⁶ concernant divers *C*-glycosides de 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose; en effet, pour ces composés, les anomères α sont obtenus préférentiellement par équilibration en milieu basique. Le comportement identique observé pour des dérivés *C*- et *N*-glycosylés de 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose permet d'écartez alors l'hypothèse²⁶ d'une interaction dipolaire favorisant les configurations *trans*-1,2 mais n'apporte pas de réponse concernant l'origine de l'effet constaté.

Nous avons donc, au cours de ce travail, effectué la synthèse des 1-ribofuranosyl-adénines et des 1,9-diribosyladénines selon une approche sélective. Ces nouvelles molécules nucléosidiques ont été entièrement décrites et caractérisées. On peut dès à présent envisager l'extension de ce type de synthèse à partir de divers autres ortho-aminonitriles (pyrazole, triazole, etc.) pour l'introduction de groupements glycosylés sur de nombreux analogues aza- ou déaza-puriniques.

En milieu aqueux neutre ou basique, les 1-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyl)adénines se réarrangent en un mélange anomérique de dérivés ribosylés en N-6 correspondants. Parallèlement, on observe en milieu basique aqueux ou anhydre une anomérisation de ces 1-ribosyladénines. Dans tous les cas, on aboutit à un équilibre anomérique $\alpha \rightleftharpoons \beta$ dans lequel l'anomère α prédomine, ce qui indique une plus grande stabilité thermodynamique de ce dernier.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur plaques de silice Merck 60 F₂₅₄. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la silice Merck 0,040–0,063 mm. Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur un appareil Gallemkamp. Les spectres u.v. ont été enregistrés au moyen d'un appareil Varian-Cary 118-C. Les spectres de r.m.n.-¹H ont été enregistrés sur un appareil Varian HA-100 et ceux du ¹³C sur un appareil Jéol JNM-PS-100 couplé avec un calculateur Jéol EC-100. Les déplacements chimiques sont donnés en δ (p.p.m.) par rapport au signal du Me₄Si pris comme référence interne. Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été déterminés à l'aide d'un appareil Roussel-Jouan. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Montpellier).

*1-(2,3-O-Isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosyl)adénines (**11** et **12**).* — Une solution de 5(4)amino-4(5)-cyanoimidazole⁹ (2,16 g, 20 mmol) et de *N*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyl)formimidate d'éthyle⁸ (5,39 g, 22 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (50 ml) est portée à reflux pendant 2 h sous agitation magnétique.

Le milieu réactionnel, abandonné une nuit à température ambiante, est filtré sous vide. Le précipité obtenu, lavé avec l'acétonitrile (10 ml), puis l'éther éthylique (25 ml), est séché sur P_2O_5 . Les 3,87 g de poudre jaune ainsi obtenus sont finement broyés avec 20 ml de silice. L'ensemble est déposé sur une colonne de silice sèche ($2,5 \times 70$ cm). et élut avec chloroforme-méthanol (22:3, v/v), des fractions ~ 20 ml étant recueillies. Les fractions 27-36 contiennent la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)-adénine. Elles sont regroupées et évaporées sous vide. On obtient ainsi une poudre légèrement jaune qui est recristallisée dans le méthanol bouillant (50 ml). On recueille par filtration 1,10 g de cristaux incolores. Les fractions 37-50 contiennent un mélange du riboside précédent et d'imidazole de départ. Par recristallisation dans le méthanol, on recueille 0,40 g supplémentaire de nucléoside β **12** (rdt. total 24%); p.f. 198-200°, $[\alpha]_D^{20} -48^\circ$ (*c* 0,86, HCl 0,1M); spectre u.v., voir Tableau I; spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$: δ 6,29 (d, H-1', $J_{1',2'} 3,2$ Hz), 5,10 et 4,85 (m, H-2' et H-3'), 4,10 (m, H-4'), 3,66 (m, H-5' et H-5"); et voir Tableau III.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{17}N_5O_4$: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79. Trouvé: C, 50,88; H, 5,51; N, 22,74.

Les fractions 51-64 contiennent de l'imidazole de départ. Les fractions 85-104 contiennent la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)adénine qui est traitée de la même façon que son analogue β . On recueille 1,10 g (18%) de cristaux incolores; p.f. 210-211°, $[\alpha]_D^{20} -145^\circ$ (*c* 0,81, HCl 0,1M); spectre u.v., voir Tableau I; spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$: δ 6,50 (d, H-1', $J_{1',2'} 3,8$ Hz), 4,96 (m, H-2' et H-3'), 4,48 (t, H-4', $J_{3',4'} 3,5$ Hz), 3,61 (d, H-5' et H-5").

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{17}N_5O_4$: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79. Trouvé: C, 50,64; H, 5,57; N, 22,43.

1-(2,3-O-Isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosyl)-9- β -D-ribofuranosyladénines (16 et 15). — Une solution de 0,60 g (2,5 mmol) de 5-amino-4-cyano-1- β -D-ribofuranosyl-imidazole¹⁶ et de *N*-(2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranosyl)formimidate d'éthyle⁸ (1,50 g, 2,75 mmol) dans 15 ml de pyridine anhydre est portée à reflux pendant 1,5 h. On ajoute alors 1,50 g supplémentaires de formimidate et le reflux est prolongé de 1,5 h. La solution jaune-orangé est refroidie et évaporée sous vide (20 mmHg, 45°). La gomme obtenue est redissoute dans un mélange d'éthanol absolu-toluène (1:1, v/v) et la solution est ré-évaporée. Cette dernière opération est répétée trois fois. Le résidu est ensuite chromatographié sur silice ($1,5 \times 40$ cm) avec acétate d'éthyle-méthanol (17:3, v/v). Dans les premières fractions on recueille les produits de départ qui n'ont pas réagi. Les fractions suivantes qui contiennent trois nouveaux composés sont regroupées et évaporées sous vide. On obtient ainsi une poudre jaune (0,50 g) qui est chromatographiée sur silice ($1,5 \times 40$ cm) avec acétone-méthanol (22:3, v/v). Les fractions (~ 15 ml) 2-5 contiennent un composé jaune (0,26 g) **14**, contaminé par la présence des deux autres produits isolés dans les fractions suivantes. Les fractions 6-12 contiennent la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)-9- β -D-ribofuranosyl-adénine. Elles sont regroupées et évaporées à sec. Le résidu gommeux obtenu, cristallisé dans 3 ml de méthanol donne 0,070 g (6,5%) de cristaux légèrement jaunes; p.f. 157-159°, $[\alpha]_D^{20} -46^\circ$ (Me_2SO , *c* 1,0); spectre u.v., voir Tableau II;

spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$, l'indice _a indique les atomes se rapportant au cycle 2',3'-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyle fixé en N-1 de l'adénine, l'indice _b indique les atomes se rapportant au cycle β -D-ribofuranosyle fixé en position N-9 de l'adénine]: δ 6,30 (d, H_a-1', $J_{1',2'}$ 2,4 Hz), 5,79 (d, H_b-1', $J_{1',2'}$ 5,6 Hz), 5,11 et 4,87 (m, H_a-2' et H_a-3'), 4,46 (m, H_b-2'), 4,16 (m, H_a-4' et H_b-3'), 3,93 (m, H_b-4'), 3,64 (m, H_a-5', H_a-5'', H_b-5' et H_b-5''); et voir Tableau III.

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{25}N_5O_8$: C, 49,20; H, 5,73; N, 15,94. Trouvé: C, 48,96; H, 5,59; N, 15,77.

Les fractions 13-20 contiennent la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)-9- β -D-ribofuranosyladénine pure. Elles sont regroupées et évaporées sous vide. La gomme résiduelle est redissoute dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle (1:2, v/v) et la solution obtenue est réévaporée. On obtient ainsi 0,040 g (3,6 %) d'une poudre blanche que l'on n'est pas arrivé à recristalliser; p.f. (mal défini) 132-142°, $[\alpha]_D^{25} - 101^\circ$ (*c* 1,0, Me_2SO); spectre u.v., voir Tableau II; spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$, l'indice _a indique les atomes se rapportant au cycle 2',3'-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyle fixé en N-1 de l'adénine, l'indice _b indique les atomes se rapportant au cycle β -D-ribofuranosyle fixé en N-9 de l'adénine]: δ 6,62 (d, H_a-1', $J_{1',2'}$ 3,0 Hz), 5,78 (d, H_b-1', $J_{1',2'}$ 6,0 Hz), 4,90 (m, H_a-2' et H_a-3'), 4,40 (m, H_a-4' et H_b-2'), 4,10 (m, H_b-3'), 3,94 (m, H_b-4'), 3,60 (m, H_a-5', H_a-5'', H_b-5' et H_b-5''); et voir Tableau III.

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{25}N_5O_8$: C, 49,20; H, 5,73; N, 15,94. Trouvé: C, 49,05; H, 5,75; N, 15,73.

6-(2,3-*O*-Isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosylamino)purines (17 et 18). — *Méthode I.* On porte à reflux pendant 1,5 h une solution de 0,50 g (1,63 mmol) de 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)adénine dans 20 ml d'eau. La solution est ensuite ramenée à température ambiante et est évaporée sous vide. Le précipité obtenu est chromatographié sur une colonne de silice (2 × 50 cm) avec chloroforme-méthanol (9:1, v/v) (fractions de ~ 15 ml). Les fractions 1-10 contiennent des produits mineurs non caractérisés. Les fractions 14-18 contiennent un mélange de deux composés. Elles sont regroupées et évaporées sous vide (0,250 g). Une cristallisation fractionnée dans le méthanol permet de séparer les deux composés obtenus: le composé le moins polaire, la 6-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosylamino)purine cristallise en premier (0,170 g, 34 %); p.f. 212-213°, $[\alpha]_D^{25} - 42^\circ$ (*c*, 1,0, Me_2SO); spectre u.v., voir Tableau I; spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$: δ 6,31 (d élargi, H-1', $J_{H-1',HN}$ 9,5 Hz), 4,82 (m, H-2' et H-3'), 3,98 (t, H-4', $J_{3',4'}$ 4,0 Hz), 3,54 (m, H-5' et H-5''), et voir Tableau III; spectre r.m.n.-¹³C, voir Tableau IV.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{17}N_5O_4$: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79. Trouvé: C, 50,38; H, 5,48; N, 22,66.

Le composé le plus polaire cristallise ensuite, la 6-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosylamino)purine (0,070 g, 14 %); p.f. 143-145°, $[\alpha]_D^{25} - 52^\circ$ (*c*, 1,0, Me_2SO); spectre u.v., voir Tableau I; spectre de r.m.p. $[(CD_3)_2SO]$: δ 6,27 (d élargi, H-1', $J_{H-1',NH}$ 9,5 Hz), 4,79 (m, H-2' et H-3'), 4,08 (t, H-4', $J_{3',4'}$ 4,0 Hz), 3,53 (m, H-5' et H-5''), et voir Tableau III; spectre de r.m.n.-¹³C, voir Tableau IV.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{17}N_5O_4$: C, 50,81; H, 5,58; N, 22,79. Trouvé: C, 50,42; H, 5,58; N, 22,60.

Méthode II. On porte à reflux pendant 7,5 h une solution de 0,500 g (1,63 mmol) de 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)adénine dans 20 ml d'eau. Le milieu réactionnel est traité de la même façon que précédemment et on recueille 0,164 g (33%) de 6-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosylamino)purine et 0,065 g (13%) de 6-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosylamino)purine.

Méthode III. La 6-D-ribosylaminopurine est synthétisée suivant la méthode de Fuller, Sanchez et Orgel²¹: à une solution de 2,70 g (20 mmol) d'adénine dissous dans 200 ml d'eau bouillante on ajoute 6,0 g (40 mmol) de D-ribose. La solution est amenée à pH 4,5 avec HCl conc., puis est évaporée à sec sous vide (50°, 20 mmHg). Le résidu est ensuite chauffé au bain d'huile (100°) pendant 4 h sous vide (20 mmHg). La 6-D-ribosylaminopurine formée n'est pas isolée du milieu réactionnel, mais est mise en réaction comme suit: Le produit brut réactionnel précédemment obtenu (4,00 g) est broyé puis mis en suspension dans 150 ml d'acétone anhydre et 15 ml de 2,2-diméthoxypropane. On ajoute à cette solution 0,8 ml de $HClO_4$ à 65%. La dissolution du produit brut de départ est pratiquement immédiate et l'agitation est poursuivie pendant 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors neutralisé avec Na_2CO_3 , puis filtré sur Célite. Le filtrat est évaporé sous vide et le sirop obtenu est traité au charbon animal puis chromatographié sur une colonne de silice (2,5 × 50 cm) avec chloroforme-méthanol (93:7, v/v). On recueille 1,50 g d'un mélange anomérique **17** et **18**. Par cristallisation fractionnée dans le méthanol, on isole 0,495 g (16%) de riboside α **17**, p.f. 210–212°; puis 0,270 g (8,8%) de riboside β **18**, p.f. 141–143°.

*Anomérisation et réarrangement des 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α - et β -D-ribofuranosyl)adénines en milieu basique.* — *Méthode I.* Une solution de 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)adénine (0,150 g, 0,49 mmol) dans 5 ml un mélange NaOH 0,1M-méthanol (1:1, v/v) est porté à reflux pendant 1,75 h. La solution est ensuite ramenée à température ambiante, puis est neutralisée avec HCl et évaporée sous vide à sec. Après extraction du résidu obtenu à l'éthanol absolu, filtration et évaporation, on recueille 0,140 g de précipité blanc qui montre sur c.c.m. (éluant: méthanol-chloroforme-ammoniaque 12M, 399:600:1, v/v) la présence de 4 composés. Par chromatographie sur colonne de silice (1,5 × 18 cm; éluant: chloroforme-méthanol, 9:1, v/v), on isole 0,015 g (10%) d'un mélange anomérique de 6-ribosylaminopurines **17** et **18** et 0,100 g (67%) d'un mélange anomérique de 1-ribosyladénines **11** et **12**. L'intégration du spectre de r.m.p. de ce dernier mélange donne un rapport α à β de 3:1.

La réaction effectuée dans les mêmes conditions sur la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)adénine conduit à un mélange identique au précédent.

Méthode II. Une solution de 1-(2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribofuranosyl)adénine (0,150 g, 0,49 mmol) dans 5 ml de NaOH 0,1M est portée à reflux. Au cours du reflux, on note sur c.c.m. une anomérisation du produit de départ (l'anomère α devenant prépondérant) et parallèlement un réarrangement en un mélange anomérique de

6-ribosylaminopurines **17** et **18**. Au bout de 1,5 h de reflux, le réarrangement est total. La solution est alors traitée comme précédemment. Par intégration du spectre de r.m.p. du mélange anomérique **17** et **18** purifié (50 %), on obtient un rapport **17** à **18** de 2:1.

Dans les mêmes conditions, la 1-(2,3-*O*-isopropylidène- α -D-ribofuranosyl)-adénine conduit à un mélange identique au précédent.

Méthode III. On dissout 0,150 g (0,49 mmol) de **12** dans 10 ml d'une solution 0,1M de méthylate de sodium dans le méthanol. Cette solution est portée à reflux pendant 24 h. Une c.c.m. du milieu réactionnel montre une anomérisation du produit de départ sans trace de produits de réarrangement. Après neutralisation par HCl et dessalement par filtration sur gel de silice, on obtient un mélange de **11** et **12** dans le rapport 3:1 (déterminé sur la base de l'intégration du spectre de r.m.p.).

Dans les mêmes conditions, l'anomère **11** conduit à un mélange identique au précédent.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide de l'I.N.S.E.R.M. (contrat libre n° 76 1 132 3). Les auteurs remercient le Professeur W. Pfleiderer pour les mesures des constantes de dissociation et pour ses commentaires très utiles. Ils remercient également le Dr. R. S. Klein pour ses suggestions très intéressantes concernant le mécanisme d'anomérisation des 1-ribosyladénines.

RÉFÉRENCES

- 1 B. N. AMES, R. G. MARTIN ET B. J. GARRY, *J. Biol. Chem.*, 236 (1961) 2019–2026.
- 2 J. J. FOX ET D. VAN PRAAG, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 526–532.
- 3 J. A. MONTGOMERY ET H. J. THOMAS, *J. Heterocycl. Chem.*, 5 (1968) 741–743.
- 4 J. A. ELDVIDGE, G. T. ROGERS ET T. L. V. ULRICH, *J. Heterocycl. Chem.*, 8 (1971) 1039–1042.
- 5 N. J. LEONARD ET K. L. CARRAWAY, *J. Heterocycl. Chem.*, 3 (1966) 485–489.
- 6 E. C. TAYLOR ET P. K. LOEFFLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 (1960) 3147–3151.
- 7 K. SUZUKI, T. MEGURO ET I. KUMASHIRO, brevet japonais 70 11,701 [*cf. Chem. Abstr.*, 73 (1970) 45795m].
- 8 N. J. CUSACK, B. J. HILDICK, D. H. ROBINSON, P. W. RUGG ET G. SHAW, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1973) 1720–1731.
- 9 J. P. FERRIS ET L. E. ORGEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 3829; K. SUZUKI, T. SAITO, T. MEGURO, I. KUMASHIRO ET T. TAKENISHI, brevet japonais 67 6910 [*cf. Chem. Abstr.*, 68 (1968) 68995n]; Y. YAMADA, I. KUMASHIRO ET T. TAKENISHI, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41 (1968) 241–242.
- 10 A. DHAINAUT, J. L. MONTERO, B. RAYNER, C. TAPIERO ET J. L. IMBACH, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 45–46.
- 11 J. A. MONTGOMERY ET H. J. THOMAS, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 3235–3236.
- 12 J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM, B. RAYNER, C. TAMBY ET C. TAPIERO, *J. Heterocycl. Chem.*, 10 (1973) 1069–1070; J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM ET C. TAPIERO, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 129–130; J. L. IMBACH, J. L. BARASCUT, B. L. KAM, B. RAYNER, C. TAMBY ET C. TAPIERO, *Abstr. Int. Congr. Heterocycl. Chem.*, 4th, Salt Lake City, Utah, 1973, p. 53; J. L. IMBACH ET B. L. KAM, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.*, 1 (1974) 271–273; B. RAYNER, C. TAPIERO ET J. L. IMBACH, *Carbohydr. Res.*, 47 (1976) 195–202.
- 13 J. L. IMBACH, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 255 (1975) 177–184.
- 14 A. D. BROOM, L. B. TOWNSEND, J. W. JONES ET R. K. ROBINS, *Biochemistry*, 3 (1964) 494–500.
- 15 J. W. JONES ET R. K. ROBINS, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 193–201.

- 16 K. SUZUKI ET I. KUMASHIRO, brevet japonais 69 05,225 [cf. *Chem. Abstr.*, 71 (1969) 12561n].
- 17 P. BROOKES ET P. D. LAWLEY, *J. Chem. Soc.*, (1960) 539-545.
- 18 G. B. ELION, E. BURGI ET G. H. HITCHINGS, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 411-414.
- 19 T. NISHIMURA ET B. SHIMIZU, *Chem. Pharm. Bull.*, 13 (1965) 803-810.
- 20 H. SUGIYAMA, N. YAMAORA, B. SHIMIZU, Y. ISHIDO ET S. SETO, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 47 (1974) 1815-1816.
- 21 W. D. FULLER, R. A. SANCHEZ ET L. E. ORGEL, *J. Mol. Biol.*, 67 (1972) 25-33.
- 22 G. P. ELLIS ET J. HONEYMAN, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 10 (1965) 95-168.
- 23 J. B. MACON ET R. WOLFENDEN, *Biochemistry*, 7 (1968) 3453-3458.
- 24 D. J. BROWN, dans B. S. THYAGARAJAN (Éd.), *Mechanisms of Molecular Migrations*, Vol. 1, Interscience, New-York, 1968, pp. 209-245.
- 25 T. ITAYA, T. SAITO, S. KAWAKATSU ET T. FUJII, *Chem. Pharm. Bull.*, 23 (1975) 2643-2653, et références citées.
- 26 H. OHRUI, G. H. JONES, J. G. MOFFATT, M. L. MADDOX, A. T. CHRISTENSEN ET S. K. BYRAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4602-4613.