

SYNTHÈSE ET ÉTUDE CONFORMATIONNELLE PAR R.M.N.-¹³C DE β -NUCLÉOSIDES PYRIMIDIQUES CONTENANT UNE OU DEUX SOUS-UNITÉS HEXOPYRANOSYLES: APPLICATION À LA CONFORMATION DE L'ANTHELMYCINE

MARC VUILHORGNE, SOFIANE ENNIFAR ET BHUPESH C. DAS

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91190 Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 28 août 1980; accepté sous forme modifiée le 28 avril 1981)

SOMMAIRE

De nouveaux *N*-1 nucléosides pyrimidiques contenant un ou deux résidus β -D-hexopyranosyles peracétylés ont été synthétisés. Leurs caractéristiques physiques sont présentées ainsi que l'analyse conformationnelle par r.m.n.-¹³C à haute résolution de ces nucléosides déprotégés. Nous avons ainsi distingué les deux rotamères bloqués *syn* et *anti* du 3- β -D-glucopyranosyluracile et dégagé la conformation privilégiée *anti* de l'antibiotique anthelmynine en solution.

ABSTRACT

Several new peracetylated pyrimidine *N*-1 nucleosides containing one or two β -D-hexopyranosyl residues have been synthesized and their physical characteristics are reported. The conformation of these nucleosides has been investigated by high-resolution ¹³C-n.m.r. analysis after deblocking. It was possible to distinguish between the *syn* and *anti* rotamers of 3- β -D-glucopyranosyluracil, and to establish the favored *anti* conformation in solution of the nucleoside disaccharide, antibiotic anthelmynin.

INTRODUCTION

Afin d'élucider la structure de l'antibiotique disaccharide nucléosidique anthelmynine¹ (ou hikizimycine) par analyse² des spectres de r.m.n.-¹³C, nous avons synthétisé un certain nombre de nucléosides 1-(β -D-hexopyranosyl)-uracile et -cytosine, suivant les méthodes mises au point par Niedballa et Vorbrüggen^{3,4}. Nous voulons décrire ici brièvement la synthèse et les caractéristiques physiques de ces nouveaux nucléosides et nous pencher plus particulièrement sur l'analyse conformationnelle par r.m.n.-¹³C de certains d'entre eux.

TABLEAU I

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES UTILISÉES POUR LA SYNTHÈSE DES β -NUCLÉOSIDES HEXOPYRANOSYLES PYRIMIDIQUES^a

Produits de départ (S)	Base (B)	Équivalent		Rendement en nucléosides (%)		Réf.
		B/S	SnCl ₄ /S	N-1	N-3	
1,2,3,4,6-Penta-O-acétyl- β -D-galactopyranose	U ^b	1,1	1,4	60 (1)	15	5
1,2,3,4,6-Penta-O-acétyl- β -D-glucopyranose	U	1,1	1,4	60 (2)	15 (13)	6, 7
	C ^c	1,2	1,6	75 (6)		8, 9
1,2,4,6-Tétra-O-acétyl-3-O-méthyl- β -D-glucopyranose	U	1,4	2	75 (3)	20	
	C	1,4	2	85 (7)		
1,2,4,6-Tétra-O-acétyl-3-O-benzyl- β -D-glucopyranose	U	1,5	2	75 (4)	15	
	C	1,5	2	85 (8)		
1,2,4,6-Tétra-O-acétyl-3-azido-3-désoxy- β -D-glucopyranose	C	1,5	2,5	80 (9)		
1,2,3,6,2',3',4',6'-Octa-O-acétyllactose	U	1,1	1,4	35 (5)	20	
1,2,3,6,2',3',4',6'-Octa-O-acétylmaltose	C	1,2	1,7	60 (10)		10
1,2,3,4,2',3',4',6'-Octa-O-acétylgentiobiose	C	1,5	3	85 (11)		
	C	1,5	3	90 (12)		

^aTous les couplages de la base avec le sucre ont été conduits à 20° pendant 24 h sauf 5 (96 h) et 10 (48 h). ^bBis(triméthylsilyl)uracile, ^c4-Acétyl-bis(triméthylsilyl)cytosine.

TABLEAU II

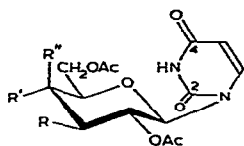
CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES *N*-1- β -NUCLÉOSIDES PERACÉTYLÉ 3-5, 7-9, 11 ET 12

Composé	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ (nm)	$R_{\text{M},H-1}H$ ($H-I'$, δ) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	<i>P.f.</i>	<i>S.m.</i> (<i>i.c.</i>) (<i>m/z</i> , <i>MH</i> ⁺)	Formule	Analyse centésimale ^c			
							C	H	N	O
3	260 ^d	5,86 (<i>J</i> 9 Hz)	−6 (<i>c</i> 1)	169°	415	C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₁₀	49,27	5,36	6,76	38,61
4	260 ^d	5,85 (<i>J</i> 9 Hz)	−9 (<i>c</i> 1,3)	203°	401	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₁₀	49,15	5,35	6,92	38,58
5	260 ^d	5,7 (<i>J</i> 9 Hz)	−4 (<i>c</i> 1)	165°	731	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₁₉ · 0,5 H ₂ O	56,32	5,34	5,71	32,62
							56,33	5,35	5,46	32,76
							48,71	5,31	3,78	42,18
							48,50	5,60	3,60	41,90
7	250 et 300	6,06 (<i>J</i> 9 Hz)	+39 (<i>c</i> 1)	201°	456	C ₁₀ H ₂₅ N ₃ O ₁₀	50,11	5,35	9,23	35,13
8	250 et 300	6,3 (<i>J</i> 9 Hz)	+42 (<i>c</i> 1,5)	312°	532	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₁₀	49,98	5,55	9,11	35,36
							56,49	5,50	7,91	30,10
							56,40	5,60	8,12	29,88
9	250 et 300	6,1 (<i>J</i> 9 Hz)	+30 (<i>c</i> 1)	467	467	C ₁₈ H ₃₂ N ₆ O ₁₁	46,35	4,75	18,02	30,87
11	250 et 300	6,06 (<i>J</i> 9 Hz)	+89 (<i>c</i> 2)	220°	772	C ₃₂ H ₄₁ N ₃ O ₁₉	46,10	4,91	17,94	31,04
							49,80	5,35	5,44	39,39
12	250 et 300	6,23 (<i>J</i> 9 Hz)	+14 (<i>c</i> 1,5)	263°	772	C ₃₂ H ₄₁ N ₃ O ₁₉	49,67	5,33	5,39	39,29
							49,80	5,35	5,44	39,39
							49,50	5,34	5,49	39,13

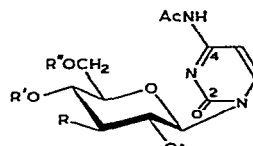
^aSolution dans le chloroforme-*d*. ^bSolution dans le chloroforme (concentration entre parenthèses). ^cPremière ligne, résultats calculés; seconde ligne, résultats trouvés. ^dpH 14.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

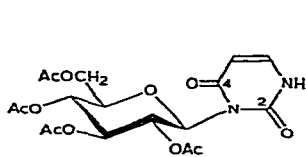
Les couplages d'une base pyrimidique silylée avec des sucres peracétylés, effectués dans le 1,2-dichloroéthane en présence de SnCl_4 , permettent d'obtenir des *N*-1- β -nucléosides avec des rendements entre 60 et 90 %. Les meilleurs résultats ont été obtenus en augmentant sensiblement les quantités de base silylée et de catalyseur par rapport au sucre peracétylé considéré. Les conditions opératoires et les caractéristiques physiques des nouveaux nucléosides obtenus sont respectivement réunies dans les Tableaux I et II. Lors des couplages de l'uracile silylée avec un hexopyranose peracétylé, nous avons toujours observé qu'il se formait, à côté du *N*-1- β -nucléoside thermodynamiquement stable attendu¹¹, un *N*-3- β -nucléoside (caractérisé par son effet bathochrome à pH 14 dans le spectre u.v.) et cela dans une proportion allant jusqu'à 25 % (Tableau I).



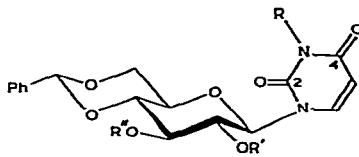
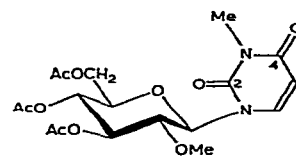
- 1 $R = R'' = \text{OAc}, R' = \text{H}$
- 2 $R = R' = \text{OAc}, R'' = \text{H}$
- 3 $R = \text{OMe}, R' = \text{OAc}, R'' = \text{H}$
- 4 $R = \text{OBzl}, R' = \text{OAc}, R'' = \text{H}$
- 5 $R = \text{OAc}, R' = 2,3,4,6\text{-tétracétyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyloxy}, R'' = \text{H}$



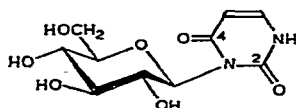
- 6 $R = \text{OAc}, R' = R'' = \text{Ac}$
- 7 $R = \text{OMe}, R' = R'' = \text{Ac}$
- 8 $R = \text{OBzl}, R' = R'' = \text{Ac}$
- 9 $R = \text{N}_3, R' = R'' = \text{Ac}$
- 10 $R = \text{OAc}, R' = 2,3,4,6\text{-tétracétyl-}\beta\text{-D-galactopyranosyl}, R'' = \text{Ac}$
- 11 $R = \text{OAc}, R' = 2,3,4,6\text{-tétracétyl-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl}, R'' = \text{Ac}$
- 12 $R = \text{OAc}, R' = \text{Ac}, R'' = 2,3,4,6\text{-tétracétyl-}\beta\text{-D-glucopyranosyl}$



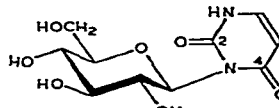
13

14 $R = R' = \text{H}, R'' = \text{Bzl}$ 15 $R = R' = \text{Me}, R'' = \text{Bzl}$ 

16



17a anti



17b syn

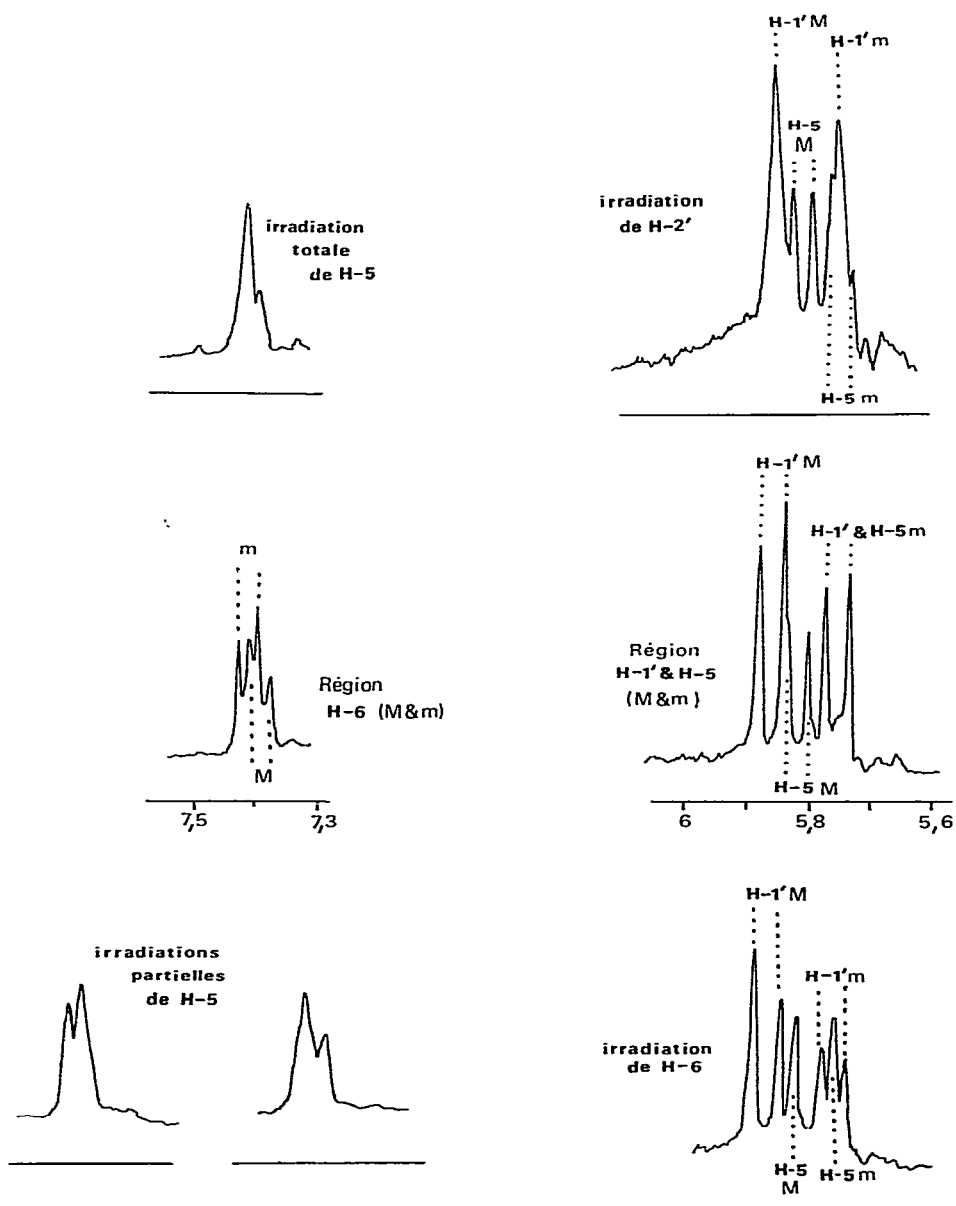


Fig. 1. Spectre de r.m.n.- ^1H (partiel, 250 MHz) et attribution des signaux H-1', -5 et -6 du 3- β -D-glucopyranosyluracile.

L'étude de ce type de *N*-3- β -nucléoside, acétylé* ou déprotégé, en r.m.n.- ^1H et - ^{13}C montre l'existence en solution de deux rotamères bloqués en position *anti* (17a) et *syn* (17b). Cette observation avait déjà été mentionnée par Watanabe *et al.*¹² à

*L'étude des deux rotamères est rendue plus complexe par l'interpénétration des massifs.

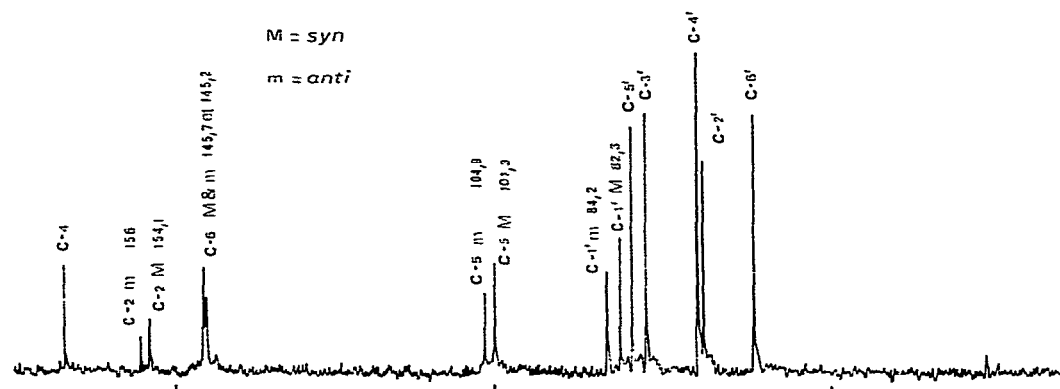


Fig. 2. Spectre de r.m.n.- ^{13}C du 3- β -D-glucopyranosyluracile.

propos du 3- β -D-glucopyranosyl-6-méthyluracile. Le spectre de r.m.n.- ^1H à 250 MHz du 3- β -D-glucopyranosyluracile, en solution dans l'eau deutériée, présente un certain nombre de signaux dédoublés, et en particulier les noyaux H-2' (complexe à δ 4,6), H-1' et -5 (cinq raies entre δ 5,7 et 5,9). Les irradiations successives de ces diverses régions, les découplages ainsi obtenus, puis une étude à haute température (80°) permettent une analyse de ce spectre d'une complexité inattendue (Fig. 1). À chaque rotamère *syn* et *anti* correspond un système AB H-5 et -6 (dd, J 9 Hz) et un proton anomérique H-1' (d, J 9 Hz, β -D). Les petits écarts dans les déplacements chimiques (δ 0,3 au maximum) ne s'expliquent que par de légères différences dans l'environnement stérique ou électronique des noyaux pour l'une et l'autre forme. Le rapport quantitatif 3:2 obtenu par intégration semble indiquer que les deux rotamères "M" (majoritaire) et "m" (minoritaire) sont pratiquement aussi stables l'un que l'autre. Lorsque la barrière de libre rotation est atteinte par chauffage de l'échantillon à 80°, les massifs correspondant à H-6 et -1', -5 se réunissent en doublets aisément identifiables tandis que le retour à la température ambiante redonne au spectre sa complexité initiale. Il est cependant difficile *a priori* d'attribuer aux signaux "M" et "m" l'une des conformations plutôt que l'autre. Le spectre de r.m.n.- ^{13}C (Fig. 2) confirme ces résultats: on observe en effet un dédoublement des signaux ("M" et "m") pour chaque atome de carbone C-2, -6, -5 et -1'. Leurs intensités relatives (rapport 3:2) nous permettent de constater que les phénomènes de blindage et déblindage sur C-5, -6 et -1' sont inversés par rapport à ces mêmes effets sur les protons H-5, -6 et -1' pour le même rotamère. Lorsque l'échantillon est porté à 80°, on observe la simplification du spectre: un seul signal par atome de carbone.

Les écarts dans les déplacements chimiques entre les signaux "M" et "m" sont de l'ordre de δ 2 au maximum. Ces faibles différences renforcent l'idée que les perturbations subies par les noyaux des deux rotamères sont très voisines, mais on ne peut attribuer les signaux les plus intenses à l'une plutôt qu'à l'autre des deux formes possibles. L'accès aux constantes de couplage $^3J_{\text{C-2-H-1'}}$ du spectre de r.m.n.- ^{13}C du 3- β -D-glucopyranosyluracile à haute résolution (gated decoupling) nous permet

de résoudre le problème de ces attributions. Schwarcz et Perlin¹³ ont en effet montré, pour des spectres de r.m.n.-¹³C à haute résolution, que l'on observe des couplages vicinaux $^3J_{13C-H}$ au travers de liaisons C-C ou C-O et que ceux-ci dépendent de l'orientation des noyaux considérés, l'un par rapport à l'autre, comme dans le cas des protons: à des angles dièdres C-H de 60–100° correspondent des petites constantes de couplage (0–3 Hz), tandis que des angles de 140–180° donneront des couplages plus grands (4–5,5 Hz). Lorsque l'atome de carbone considéré est hybridé sp^2 , les valeurs de ces constantes sont presque doublées. Lemieux *et al.*^{14,15} ont étendu ces observations aux couplages $^3J_{13C-H}$ à travers des liaisons C-N. Ces études sur des constantes $^3J_{C-2-H-1'}$ de nucléosides pyrimidiques β -D-pentofuranosyles ont permis de dégager la conformation privilégiée *anti* de l'uridine en solution^{14,15}. L'écart de δ 2 entre les signaux C-2 "M" (δ 154) et C-2 "m" (δ 156) est suffisant pour nous permettre d'observer les constantes $^3J_{C-2-H-6}$ et $^3J_{C-2-H-1'}$ de chaque rotamère sans interpénétration des massifs. Par analogie avec les valeurs obtenues par Lemieux *et al.*^{14,15} nous attendons pour chaque forme *syn* et *anti* les couplages $^3J_{C-2-H-6}$ et $^3J_{C-2-H-1'}$ suivants: C-2 *anti*, un doublet C-2-H-6 de 8 Hz dédoublé par un couplage C-2-H-1' de ~ 2 Hz; C-2 *syn*, un même doublet C-2-H-6 (8 Hz) lui même dédoublé par un grand couplage C-2-H-1' (6–8 Hz) (Fig. 3). C'est effectivement ce que l'on obtient, bien que la limite de résolution ne nous permette pas d'observer réellement

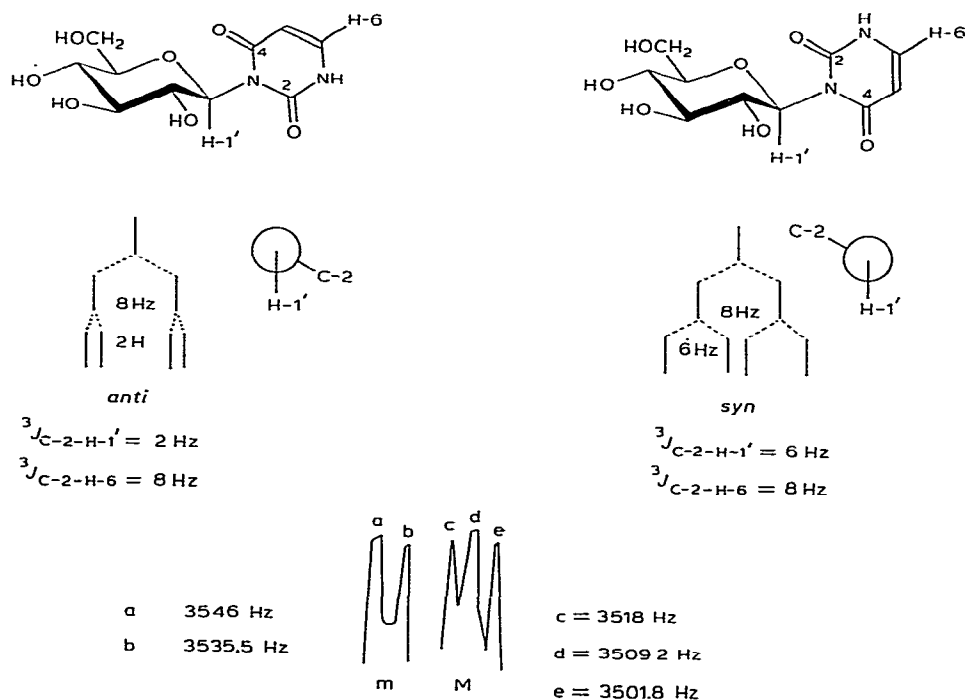


Fig. 3. Signal C-2 en haute résolution (gated decoupling) des rotamères *syn* et *anti* du 3- β -D-glucopyranosyluracile.

*Ces mesures n'ont pas été possible pour le 1- β -gentiobiosylcytosine par suite de la flocculation de l'échantillon dans le solvant utilisé.

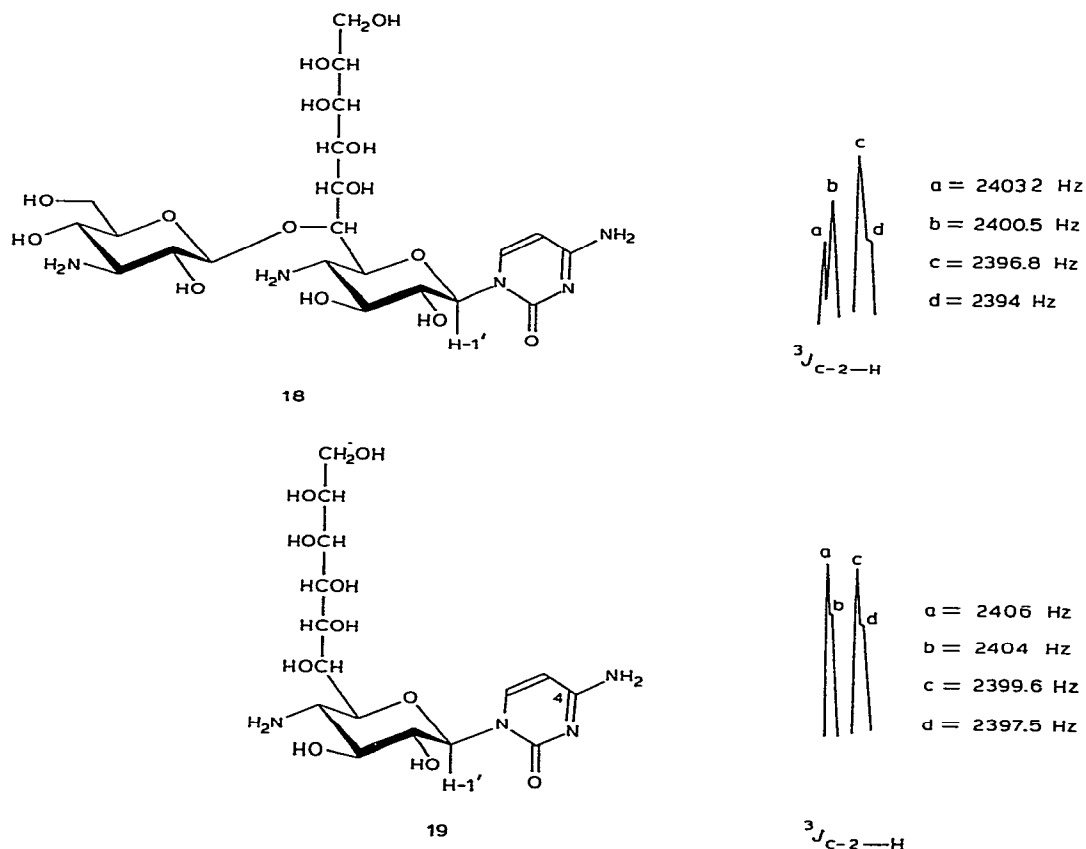


Fig. 4. Signal C-2 en haute résolution (gated decoupling) de l'anthelmicine (18) et de l'anthamine (19).

des spectromètres de masse AEI MS 9 (i.e., gaz protonant isobutane) et AEI MS 50 (i.e.) couplé avec un système de traitement des données AEI DS 50 (m.s.h.r.). Les analyses centésimales ont été effectuées dans le laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette.

Méthode de préparation. — Les per-*O*-triméthylsilylations de l'uracile et de la *N*⁴-acétylcytosine sont réalisées suivant les méthodes habituelles¹⁸⁻²⁰. La base pyrimidique (200–400 mg) est séchée sous vide sur pentaoxyde de phosphore à une température supérieure à 100° pendant 24 h. Elle est ensuite mise en suspension dans de l'hexaméthylidisilazane (10–20 mL). On ajoute alors 1–2% en volume de chlorotriméthylsilane. Le mélange est porté à reflux, la base pyrimidique se dissout lentement et après 4 h la solution est refroidie; l'excès d'hexaméthylidisilazane est distillé sous pression réduite. La base per-*O*-triméthylsilylée est alors séchée sous courant d'azote sec (1 h à 60°), puis mise en solution dans un volume donné de 1,2-dichloroéthane sec. Le rendement de la triméthylsilylation est quantitatif. Les disaccharides utilisés sont d'origine commerciale, leur peracétylation est effectuée dans un mélange 1:1 (v/v)

anhydride acétique-pyridine ou dans l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium pour le lactose. Les 3-*O*-méthyl-D-glucose, 3-*O*-benzyl-D-glucose et 3-azido-3-déoxy-D-glucose peracétylés sont obtenus par des méthodes déjà décrites²¹⁻²³.

Préparation des nucléosides. — 1-(2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-*O*-méthyl-β-D-glucopyranosyl)uracile (3), N⁴-acétyl-1-(2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-*O*-méthyl-β-D-glucopyranosyl)-cytosine (7), 1-(2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)uracile (4), N⁴-acétyl-1-(2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosyl)cytosine (8), N⁴-acétyl-1-(2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-azido-3-déoxy-β-D-glucopyranosyl)cytosine (9), 1-(hepta-*O*-acétyl-β-lactosyl)uracile (5), N⁴-acétyl-1-(hepta-*O*-acétyl-β-maltosyl)cytosine (11) et N⁴-acétyl-1-(hepta-*O*-acétyl-β-gentibiosyl)cytosine (12). Tous ces nucléosides ont été synthétisés suivant les méthodes de Niedballa et Vorbrüggen^{3,4}. À la solution de base pyrimidique silylée (dans le 1,2-dichloroéthane) est ajoutée sous courant d'azote le sucre peracétylé cristallin et sec; après quelques minutes, lorsque la solution est limpide, on introduit le catalyseur frais. Les rapports quantitatifs base triméthylsilylée à sucre peracétylé et tétrachlorure d'étain à sucre peracétylé sont indiqués pour chaque couplage dans le Tableau I. Le ballon est hermétiquement fermé et la solution est laissée à température ambiante sous agitation. La réaction est suivie par c.c.m., ce qui permet de rajouter un peu de catalyseur si celle-ci semble incomplète. Le chauffage à 60° de la solution en fin de manipulation permet de réarranger ou de détruire les *O*-nucléosides instables qui se seraient formés. Le milieu réactionnel refroidi est ensuite versé dans une solution d'eau glacée (100 mL), saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On agite vigoureusement pour précipiter l'hydroxyde d'étain qui est filtré sur Célite. La phase organique est récupérée, lavée, puis séchée (sulfate de sodium) et évaporée sous pression réduite. Les nucléosides obtenus sont chromatographiés si nécessaires (acétate d'éthyle-hexane) et cristallisés dans un mélange 2-propanol-eau. Les caractéristiques physiques des nucléosides 3-5, 7-9, 11 et 12 sont réunies dans le Tableau II.

3-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-β-D-glucopyranosyl)uracile (13). — Ce N-3-nucléoside est obtenu comme produit secondaire du couplage du D-glucopyranose peracétate avec l'uracile triméthylsilylé; p.f. 111°, $[\alpha]_D^{26} -5^\circ$ (*c* 1,5, chloroforme); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 293 nm (pH 14); r.m.n.-¹H: δ 7,3 (dd, H-6), 5,9 (m, H-5 et -1'); s.m. (i.c.): *m/z* 443 (MH⁺), 331 (ion oxonium), 113 (B + 2H).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₂N₂O₁₁: C, 48,87; H, 5,01; N, 6,33; O, 39,78. Trouvé: C, 48,60; H, 5,11; N, 6,40; O, 39,89.

1-(3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidène-β-D-glucopyranosyl)uracile (14). — L'alcoylation de ce nucléoside est obtenue par la méthode classique^{25,26}. Le dérivé 4 désacétylé (400 mg) est mis en solution dans le benzaldéhyde distillé (10 mL). On ajoute alors du chlorure de zinc fondu (400 mg) et on laisse sous agitation pendant 48 h à température ambiante. La solution est ensuite versée dans l'eau (20 mL) et après une vigoureuse agitation la phase organique décantée est soigneusement récupérée, lavée deux fois, puis évaporée partiellement sous pression réduite (<50°). On reprend alors le sirop obtenu par de l'éther dans lequel 14 cristallise. Il est filtré sur verre fritté et lavé abondamment avec de l'éther puis recristallisé (300 mg, 60%), p.f. 251°.

$[\alpha]_D^{26} + 21^\circ$ (c 1,5, chloroforme); s.m. (i.e.): m/z 452 (M^+) 346 ($M^+ - 106$), 328 ($M^+ - 106 - 18$), 235 ($M^+ - 106 - 111$), 111 (B + 2H), 91.

Anal. Calc. pour $C_{24}H_{24}N_2O_7$: C, 63,71; H, 5,35; N, 6,19; O, 24,75; poids mol., 452,1583. Trouvé C, 63,50; H, 5,41; N, 6,28; O, 24,81; poids mol., 452,1583 (s.m.h.r., M^+).

1-(3-O-Benzyl-4,6-O-benzylidène-2-O-méthyl-β-D-glucopyranosyl)-3-méthyluracile (15). — Le composé **14** est méthylé par de l'iodure de méthyle dans un mélange de *N,N*-diméthylformamide et d'oxolane en présence d'hydrure de sodium²⁷. On obtient **15** sous forme amorphe (90%); λ_{\max}^{EtOH} 258 nm; s.m. (i.e.): m/z 480 (M^+), 389 ($M^+ - 91$), 374 ($M^+ - 106$), 354 (ion oxonium), 127 (B + 2H).

3-Méthyl-1-(3,4,6-tri-O-acétyl-2-O-méthyl-β-D-glucopyranosyl)uracile (16). — Le nucléoside **15** est hydrolysé^{23,24}, puis hydrogénolysé en présence de palladium sur charbon (10%) et à pression atmosphérique²³. Le produit ainsi obtenu est acétylé directement et cristallise dans le 2-propanol (150 mg, 60%), p.f. 77°, $[\alpha]_D^{26} + 13,6^\circ$ (c 1,5, chloroforme); s.m. (i.e.): m/z 429 (MH^+), 337 ($M^+ - 60 - 31$), 301 (ion oxonium), 129 (B + 2H); r.m.n.-¹H: δ 7,28 (d, *J* 9 Hz, H-6), 5,83 (dd, *J* 9 Hz, H-5, -1'), 5,25 (q, H-3', -5), 4,15 (m, H-2', -3', -6'), 3,4 (bs, NMe et OMe), 2,06 (bs, OAc).

Anal. Calc. pour $C_{24}H_{24}N_2O_{10}$: C, 50,46; H, 5,65; N, 6,54; O, 37,35. Trouvé: C, 50,62; H, 5,42; N, 6,44; O, 37,52. Poids mol. calc. pour $C_{18}H_{25}N_2O_{10}$: 429,1537. Trouvé (s.m.h.r.): 429,1523 (MH^+).

O-Désacétylation. — Les nucléosides **2**, **5**, **11–13** ont été déprotégés dans le méthanol anhydre en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium (0,2M); lorsque la réaction est complète (3–4 h), le milieu réactionnel est neutralisé par l'introduction de résine Amberlite 50 (H^+). Les filtrats sont ensuite évaporés sous pression réduite (50°). Les produits ainsi obtenus ont été utilisés tels quels pour leur étude de r.m.n.-¹³C à haute résolution dans de l'eau deutériée.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. R. Nagarajan (E. Lilly), qui nous a fourni les échantillons d'anthelmicyne et ses dérivés; M. G. Lukacs, M. le Pr. A. Gaudemer et Melle A.-M. Sepulchre de leurs nombreux conseils. Nous sommes redevables au Service de Spectrométrie de Masse pour les spectres en haute résolution (MM. C. Marazano et J.-P. Cosson), et par ionisation chimique (M. P. Varenne).

RÉFÉRENCES

- 1 S. ENNIFAR, B. C. DAS, S. M. NASH ET R. NAGARAJAN, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1977) 41–42.
- 2 M. VUILHORGNE, S. ENNIFAR, B. C. DAS, J. W. PASCHAL, R. NAGARAJAN, E. W. HAGAMAN ET E. WENKERT, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 3289–3291.
- 3 U. NIEDBALLA ET H. VORBRÜGGEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 9 (1970) 461–462.
- 4 U. NIEDBALLA ET H. VORBRÜGGEN, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 3654–3660; 3660–3663; 3664–3667.
- 5 F. W. LICHTENTHALER, G. BAMBACH ET P. EMIG, *Chem. Ber.*, 102 (1969) 994–1004.
- 6 G. T. ROGERS, R. S. SHADBOLT ET T. L. V. ULBRICHT, *J. Chem. Soc., C*, (1968) 333–337.
- 7 G. T. ROGERS, R. S. SHADBOLT ET T. L. V. ULBRICHT, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 203–208.

- 8 J. J. FOX, I. WEMPEN, N. YUNG ET I. L. DOERR, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957) 5060-5064.
- 9 T. L. V. ULBRICHT ET G. T. ROGERS, *J. Chem. Soc.*, (1965) 6125-6129.
- 10 C. L. STEVENS ET P. BLUMBERGS, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2723-2728.
- 11 H. VORBRÜGGEN, K. KROLIKIEWICZ, B. BENNUA ET G. HÖFLE, *Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and Their Components*, Polish Academy of Science, Poznań, 1976.
- 12 K. A. WATANABE, S. S. SULUJA, B. A. OTTER ET J. J. FOX, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 3911-3914.
- 13 J. A. SCHWARCZ ET A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 50 (1972) 3667-3676.
- 14 R. U. LEMIEUX, T. L. NAGABHUSHAN ET B. PAUL, *Can. J. Chem.*, 50 (1972) 773-776.
- 15 R. U. LEMIEUX, L. T. J. DELBAERE ET N. M. G. JAMES, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 7866-7868.
- 16 D. VOET ET A. RICH, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 10 (1970) 183-265.
- 17 B. PULLMAN ET J. S. KWIATKOWSKI, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 18 (1975) 194-335.
- 18 S. H. LANGER, S. CONNEL ET I. WENDER, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 50-58.
- 19 R. FESSENDEN ET D. F. CROWE, *J. Org. Chem.*, 23 (1960) 598-603.
- 20 R. FESSENDEN ET J. S. FESSENDEN, *Chem. Rev.*, 61 (1961) 361-388.
- 21 W. L. GLENN, G. S. MYERS ET G. A. GRANT, *J. Chem. Soc.*, (1951) 2568-2572.
- 22 P. A. FINAN ET C. D. WARREN, *J. Chem. Soc.*, (1962) 3089-3092.
- 23 K. FREUDENBERG ET E. PLANKENHORN, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 536 (1938) 257-266.
- 24 W. MEYER ZU RECKENDORF, *Chem. Ber.*, 101 (1968) 3802-3807.
- 25 A. J. FREESTONE, L. HOUGH ET A. C. RICHARDSON, *Carbohydr. Res.*, 19 (1971) 262-267; 45 (1975) 3-9.
- 26 W. E. HARVEY, J. J. MICHALSKI ET A. R. TODD, *J. Chem. Soc.*, (1951) 2271-2278.
- 27 J. S. BRIMACOMBE, B. D. JONES, M. STACEY ET J. J. WILLARD, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 167-169.