

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 et Activites Biologiques de Nouvelles (E)-Alcenyl-5 Desoxy-2' Uridines

Patrice Vincent^a; Jean-Pierre Beaucourt^a; Louis Pichat^b; Jan Balzarini^b; Erik De Clercq^b

^a Service des Molécules Marquées - CEN Saclay, GIF sur YVETTE Cedex, France ^b 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 et Activites Biologiques de Nouvelles (E)-Alcenyl-5 Desoxy-2' Uridines', *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 4: 4, 447 — 462

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328318508081292

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328318508081292>

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 ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DE NOUVELLES (E)-ALCENYL-5
DESOXY-2' URIDINES

Patrice Vincent, Jean-Pierre Beaucourt, Louis Pichat*,
Jan Balzarini et Erik De Clercq**

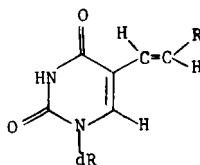
*Service des Molécules Marquées - CEN Saclay - 91191 GIF sur YVETTE Cedex - France

**Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven B - 3000 Leuven - Belgium.

ABSTRACT - (E) 5-Alkenyl 2'-deoxyuridines were synthesized with moderate to high yields by the palladium catalyzed coupling of alkenyl-zirconium reagents with 0-3', 5'-bis (trimethylsilyl) deoxyuridine in T H F. Some of these 5-alkenyl-dUrd analogues, i.e. the 1-decenyl (5g) and 2- (1-hydroxycyclopentyl)ethenyl (5f) derivatives, inhibited murine L1210 cell growth at a concentration of about 4 µg/ml, whereas the 5-chloro-1-pentenyl (5c), 5-cyano-1-pentenyl (5d), 5-hexyn-1-enyl (5e) and 2-(1-hydroxycyclopentyl)ethenyl (5f) were inhibitory towards herpes simplex and vaccinia virus within the concentration range of 2-60 µg/ml. However, none of the newly synthesized 5-alkenyl-dUrd analogues proved selective in its antiviral action.

INTRODUCTION

Les actions antivirale¹⁻⁵ et antitumorale^{4, 6-8} des désoxy-2' uridines substituées en C-5 ont fait l'objet d'assez nombreux travaux. En particulier, les (E) vinyl-5 désoxy-2' uridines de formule générale :



dR = désoxy-2' ribose

ont une activité notable contre les virus de l'herpès ^{3,4}. Récemment, nous avons synthétisé de nouvelles alcynyl-5 désoxy-2' uridines ⁸ et des désoxy-2' uridines substituées en C-5 par des cycles ou des hétérocycles ⁹ afin d'examiner leurs activités biologiques éventuelles. Dans le même but, nous avons mis au point une méthode générale de synthèse de (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines, qui est une extension aux nucléosides des travaux de NEGISHI et coll. ^{10,12} et a fait l'objet d'une note préliminaire ¹³.

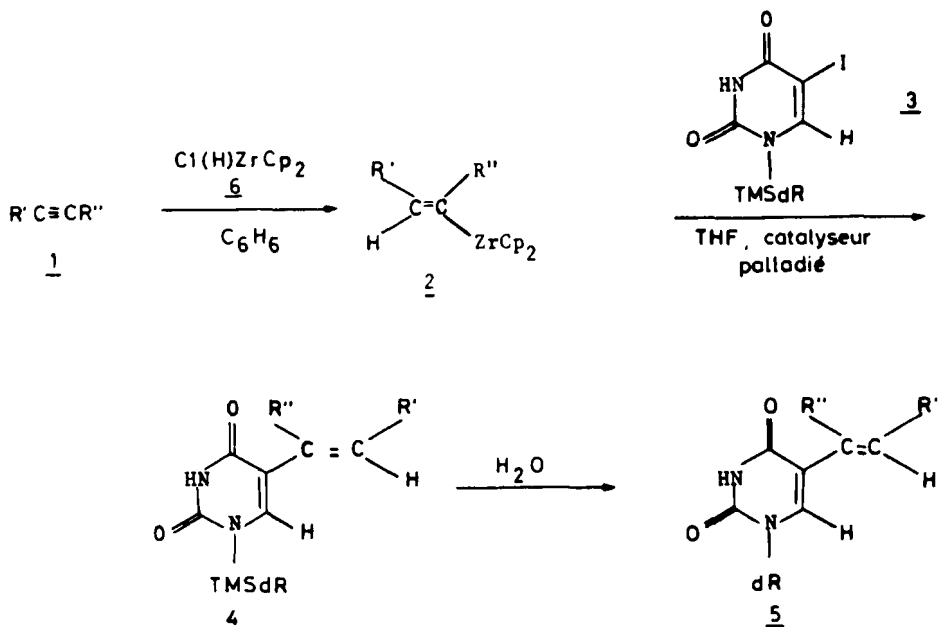
Si, initialement la E (bromo-2 vinyl)-5 désoxy-2' uridine était préparée par une suite de réactions comprenant des condensations base-sucre et des séparations d'anomères α/β , ^{1, 14,15}, les méthodes développées par BERGSTROM ont permis l'obtention dans de bonnes conditions d'halogeno-5 désoxy-2' uridines à partir de désoxy-2' uridines ^{16,18} et, plus généralement, l'obtention de pyrimidines nucléosides substitués en 5 par couplage d'oléfines ¹⁹ ou de composés allyliques ²⁰ avec des intermédiaires organopalladiés formés à partir de chloromercuri-5 uridines ou désoxy-2' uridines.

Pour leur part, NEGISHI et coll. ¹⁰ ont obtenu des alcényles arènes par couplage d'organozirconiens éthyléniques et d'halogénures aromatiques en présence de catalyseurs au nickel. De même, nous avons préparé une série de (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines (5) par couplages d'organozirconiens éthyléniques (2) avec la bis-0,3',5' triméthylsilyle iodo-5 désoxy-2' uridine (3) en présence de catalyseurs organopalladiés (schéma 1).

L'organozirconien (2), obtenu par action de l'hydruure de dicyclopentadiényle chlorozirconium Cl(H)ZrCp_2 (6) (ou réactif de Schwartz) sur l'alcyne (1), réagit avec l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (3) en présence de complexes organopalladiés (tableau 1). L'alcényl-5 désoxy-2' uridine silylée (4) ainsi obtenue conduit ensuite de façon stéréosélective au nucléoside attendu (5) par une simple hydrolyse. Ce dernier est purifié par chromatographie liquide moyenne pression sur colonne de gel de silice.

La méthode a été également appliquée à des acétyléniques porteurs de diverses fonctions : -Cl (1c), -OH (1f), -COOH (1n), -CN (1d), -COOR (1m, 1q) (tableau 1). Les rendements en (5) après purification sont dans l'ensemble satisfaisants (tableau 1).

SCHEMA 1



C_p = cyclopentadiényle

dR = désoxy-2' ribose

TMS = triméthylsilyle

TMSdR = di-o-triméthylsilyle-3',5'
désoxy-2'ribose

R'' = H(5a-5o), COOEt(5q), C_2H_5 (5p)




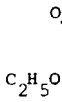
ETUDE DES DIFFERENTES ETAPES IMPLIQUEES DANS LA SYNTHESE DES (E)-ALCENYL-5 DESOXY-2' URIDINES (5)

Hydrozirconation des alcynes

L'hydrozirconation des alcynes est effectuée par le réactif de Schwartz Cl(H)ZrCp_2 (6). Il en résulte une *cis*-addition de Zr-H sur la triple liaison, l'atome de zirconium se fixant sur le carbone terminal dans le cas d'un alcyne vrai ²¹⁻²⁴.

Le réactif de Schwartz peut réduire les fonctions carboxyliques ²² et réagir avec les fonctions alcools. Nous avons donc protégé ces fonctions respectivement par triméthylsilylation et par tétrahydropyrannylation. Par contre, nous n'avons pas observé de réduction des fonctions nitrile et ester.

TABLEAU 1

Alcynes <u>1</u>			Rend. par rapport à <u>3</u> en composé <u>5</u> isolé
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	Hexyne-1	<u>1a</u>	95
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{CH}$	Phénylacétylène	<u>1b</u>	85
$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	Chloro-5 pentyne-1	<u>1c</u>	89
$\text{CN}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	Cyano-5 pentyne-1	<u>1d</u>	76
$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	Hexadiyne-1,5	<u>1e</u>	80
 a)	Ethynyl-1 cyclopentanol	<u>1f</u>	55
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{C}\equiv\text{CH}$	Decyne-1	<u>1g</u>	96
$\text{p}-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$	p-méthoxyphényl-acétylène	<u>1k</u>	39
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}\equiv\text{CH}$	Ethoxyacétylène	<u>1l</u>	49
	Undecyn-10 oate de méthyle	<u>1m</u>	60
	Méthyl-2 buten-1 yne-3	<u>1j</u>	30
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ b)	Acide pentyn-4 oïque	<u>1n</u>	70
$\text{HC}\equiv\text{CH}$	Acétylène	<u>1o</u>	83
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Hexyne-3	<u>1p</u>	65
	Butynedioate d'éthyle	<u>1q</u>	59

a) Fonction alcool protégée par tétrahydropyranylation.

b) Fonction acide protégée par triméthylsilylation.

Conditions du couplage des organozirconiens (2) avec (3)

a) Influence de la quantité de réactif

Dans leurs expériences, NEGISHI et VAN HORN¹⁰ ont utilisé 1,5 équivalents de réactif de Schwartz (6) et d'alkyne (1) pour un équivalent d'halogénure d'aryle. Avec la bis-0,3',5' désoxy-2' triméthylsilyle uridine

TABLEAU 2

Influence de l'excès de (2) ; cas de (5c)

Rapport molaire 2/3	Rendt. par rapport à (3c) en composé (4c) évalué par RMN- ¹ H
2,1	0
3,2	65
4,0	100

(3) ces proportions donnent de mauvais résultats et nous avons dû utiliser un excès d'organozirconien (2) (tableau 2).

Dans tous les cas, nous avons en outre mis en évidence une réaction entre l'organozirconien (2) et les groupes protecteurs triméthylsilyles de (3). Le produit de réaction semble identique (RMN-¹H et chromatographies couche mince) à un témoin du complexe $\text{Cl}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]\text{ZrCp}_2$ obtenu par triméthylsilylation de (6) (action du mélange triméthylchlorosilane-hexaméthylidisilazane).

En fait, des complexes analogues ont déjà été décrits dans la littérature, en particulier le chloro bis(cyclopentadiényl) triphénylsilyl zirconium ²⁵⁻²⁷ : $\text{Cl Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \text{ZrCp}_2$.

Notons que cette réaction secondaire pourrait expliquer la nécessité d'utiliser un excès de (2) lors de la réaction de couplage (tableau 2). Dans ce cas, des rendements quantitatifs de couplage sont obtenus.

b) Influence de la nature du catalyseur

Pour les alcynes vrais (1a)-(1o), nous avons obtenu de bons résultats avec 2 % de bis-benzonitrile dichloropalladium. Avec les alcynes disubstitués (1p) et (1q), le couplage n'a pas lieu en présence de ce catalyseur, sans doute pour des raisons d'ordre stérique. Cependant, pour (1p) et (1q) de bons rendements sont obtenus par l'emploi simultané de tétrakis (triphénylphosphine) palladium $\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$ (5 % M) et de chlorure de zinc ZnCl_2 anhydre ¹¹ (1 équivalent). L'emploi de ZnCl_2 , composé d'un métal d'électronégativité comparable à celles de Pd et Zr et de ligands peu encombrants, permet sans doute de remplacer une transmétallation caractérisée par une barrière d'énergie trop importante, par deux transmétallations successives avec des barrières plus basses ¹¹.

CONFIGURATION DE L'INSATURATION DANS (5)

La réaction que nous décrivons est très stéréospécifique.

Nous avons confirmé la configuration (E) de l'alcène par spectrométrie IR et RMN-¹H. Dans le spectre d'absorption IR, on note la présence d'une bande (Csp₂-H) entre 960 et 975 cm⁻¹, caractéristique de la configuration (E).

En RMN-¹H, les protons donnent un motif ABX₂ dont la résolution à l'aide du programme SIMEQ (Varian) donne une constante de couplage entre les deux protons éthyléniques A et B de l'ordre de 15 Hz, caractéristique elle aussi d'une configuration (E). A titre d'exemple, pour le composé (5a), les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage sont :

$$\begin{array}{lll} \delta_A = 6,4 \text{ ppm} & \delta_B = 6,8 \text{ ppm} & \delta_X = 2,2 \text{ ppm} \\ J_{AB} = 15,2 \text{ Hz} & J_{BX} = 7,5 \text{ Hz} & J_{AX} = 0 \text{ Hz.} \end{array}$$

Pour les composés (5p) et (5q), la configuration trans est déterminée par la présence en IR de bandes (Csp₂-H) vers 915 cm⁻¹ et 960 cm⁻¹.

ACTIVITE BIOLOGIQUE

Les activités antivirales et antimétaboliques des (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines ont été étudiées en cultures primaires de cellules de rein de lapin ^{1,2}. Bien que plusieurs de ces dérivés alcényl soient actifs contre l'herpès simplex virus et le vaccinia virus, notamment (5c), (5d), (5e) et (5f), ils sont moins actifs que les produits de référence, à savoir l'IDU et la BVDU. Le dérivé alcényl le plus simple, 1'éthényl-5 désoxy-2' uridine (5o) est le plus actif de toute la série (tableau 3). Ce produit a déjà été soumis à des essais antiviraux ¹ et les résultats obtenus ici se rapprochent des résultats rapportés antérieurement. Aucun des dérivés alcényl ne présente une spécificité antivirale, puisque tous inhibent la synthèse de l'ADN cellulaire aux concentrations requises pour inhiber la multiplication virale. Les (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines montrent de grandes différences dans leurs effets inhibiteurs sur la prolifération des cellules leucémiques de souris L1210 (tableau 4). Les composés (5g) et (5f) avec une DI₅₀ de 4 µg/ml, sont les plus actifs et les composés (5j), (5n) et (5p), avec une DI₅₀ > 100 µg/ml, sont les moins bons inhibiteurs de la prolifération cellulaire.

TABLEAU 3

Activités antivirales, antimétaboliques et index antiviral des (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines en cultures primaires de cellules de rein de lapin.

Composés	DI ₅₀ ^a (µg/ml)						Index antiviral ^b
	HSV-1	HSV-2	VV	VSV	Incorpor. dThd	Incorpor. dUrd	
5a	105	111	13	> 300	11	22	0.8
5b	> 100	> 100	45	> 200	12	31	0.26
5c	21	68	15	> 400	18	25	1.2
5d	11	115	2	> 400	14	10	5
5e	19	≥ 200	15	> 300	17	19	1.1
5f	60	200	6	> 300	27	8	1.3
5g	> 20	> 20	3	> 20	6	7	2
5j	> 400	> 400	> 400	> 400	2	38	< 0.005
5k	> 300	200	85	> 400	11	42	0.13
5l	53	300	38	> 400	37	37	1
5m	> 250	> 200	95	> 200	32	24	0.25
5n	130	145	4	> 300	32	12	3
5o	0.07	0.2	0.1	> 400	3	0.8	11
5p	≥ 400	≥ 400	225	≥ 400	29	83	0.13
5q	> 300	> 300	≥ 300	> 400	64	104	0.21
IDU ^c	0.15	0.3	0.2	> 400	2	0.4	2.7
BVDU ^c	0.01	2	9	> 400	81	24	2400

- a) Dose inhibitrice₅₀, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % l'effet cytopathogénique de l'HSV-1 (herpès simplex virus type 1), HSV-2 (herpès simplex virus type 2), VV (vaccinia virus) et VSV (virus de la stomatite vésiculaire), et l'incorporation de (³H-méthyl)dThd ou (³H-1',2')dUrd dans l'ADN cellulaire. Les déterminations ont été effectuées avec trois 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.
- b) Rapport de la DI₅₀ pour l'incorporation de dThd ou de dUrd (valeur la plus faible) sur la DI₅₀ pour l'effet cytopathogénique de HSV-1, HSV-2, VV ou VSV (valeur la plus faible).
- c) Produits de référence : l>IDU (iodo-5 désoxy-2' uridine) et la BVDU ((E)-(bromo-2 vinyl)-5 désoxy-2' uridine).

TABLEAU 4

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

Composés	DI ₅₀ ^a (µg/ml) antitumorale			DI ₅₀ ^b (µg/ml) antimétabolique	
	seul	après addition de dUrd 125µg/ml ^c	après addition de dThd 5µg/ml ^c	incorporation dUrd	incorporation dThd
5a	46.8	73.9	≥ 100	25.7	41.7
5b	≥ 100	≥ 100	≥ 100	35.5	64.2
5c	33.2	> 100	> 100	23	83.1
5d	≥ 100	≥ 100	≥ 100	33.2	≥ 100
5e	44.4	> 100	> 100	36.6	77.6
5f	3.59	≥ 100	> 100	15.5	≥ 100
5g	4.67	20.1	14.8	6.7	29.4
5j	> 200	36.9	> 200	39	27
5k	≥ 100	76	≥ 100	28.4	32.7
5l	25.3	46.7	39.4	44.0	> 100
5m	≥ 100	70.8	> 100	49.2	52.5
5n	> 100	> 100	> 100	46.4	> 100
5o	51.0	42.3	29.6	2.1	25.4
5p	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
5q	66.7	48.4	48.9	> 100	> 100
FDU ^d	0.001	0.020	34	0.003 ^e	80
IDU ^d	61.2	61.2	125	0.82 ^e	4.27

- a) Dose inhibitrice₅₀, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % la prolifération de cellules L1210. Les valeurs indiquées sont les moyennes de 4 à 6 déterminations.
- b) Dose inhibitrice₅₀, concentration nécessaire pour inhiber à 50 % l'incorporation de (³H-méthyl)dThd ou (³H-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) Pour les produits de référence (la FDU (fluoro-5 désoxy-2' uridine) et l'IDU (iodo-5 désoxy-2' uridine)) les valeurs ont été rapportées précédemment ⁶.
- e) (¹⁴C-2)dUrd au lieu de (³H-1',2')dUrd.

La diminution de l'activité antitumorale de ces composés induite par l'addition de dUrd et de dThd, ainsi que les effets de ces analogues sur l'incorporation de dUrd et de dThd dans l'ADN cellulaire, suggèrent que la plupart des (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines interviennent dans la biosynthèse de l'ADN.

CONCLUSION

La iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (3) donne lieu, en présence de complexes de palladium, à une réaction de couplage avec des organozirconiens obtenus à partir d'alcynes. Les conditions expérimentales décrites ont permis l'obtention avec des rendements assez satisfaisants de diverses (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines qui ont été isolées et caractérisées. Divers essais biologiques sur ces composés ont été effectués.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN-¹H ont été obtenus sur un spectromètre Bruker WP 100 (100 MHz), les déplacements étant exprimés en ppm par rapport au signal du TMS et la multiplicité des signaux représentée par une lettre minuscule ; les spectres de RMN-¹³C ont été effectués sur un appareil Varian CFT 20 (20 MHz) équipé d'une microsonde 2 mm. Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Varian CH 7A en introduction directe et impact électronique (70 eV). Les spectres IR ont été effectués sur un appareil Beckman 4250 et les spectres UV sur un appareil Beckman 5230.

Les techniques pour déterminer l'inhibition de l'effet cytopathogénique des virus et l'inhibition de l'incorporation de (³H-méthyl)dThd et (³H-1',2')dUrd dans l'ADN cellulaire ont été précédemment décrites ^{2,28}. La mesure de l'inhibition de la croissance des cellules Li210 et de l'incorporation de (³H-méthyl)dThd et (³H-1',2')dUrd dans l'ADN de ces cellules a été rapportée par DE CLERQ et coll. ⁶.

Mode opératoire

A 4 mM de réactif de Schwartz (6) (Alpha Ventron) dissous dans 15 ml de benzène anhydre, on ajoute 4 mM d'alcyne (1) à l'abri de l'humidité et à la température ambiante. On agite pendant 2 heures, puis le benzène est évaporé et remplacé par 15 ml de THF anhydre. 1mM de bis 0-3',5' triméthylsilyle

iodo-5 désoxy-2' uridine silylée (3), obtenue selon 29, en solution dans 1 ml de THF est alors ajoutée, ainsi que 8 mg de $\text{PdCl}_2(\text{OCN})_2$ (0,02 mM) pour les alcynes vrais ou 58 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 mM) additionnée de 136 mg de ZnCl_2 anhydre (1 mM) pour les alcynes disubstitués (1p - 1q). On agite à température ambiante pendant 15 heures. Après dilution à l'éther et lavage de la solution étherée à l'eau saturée de NH_4Cl , la phase organique est évaporée puis reprise pour hydrolyse par un mélange eau-méthanol (1-1, v/v) pendant une nuit à température ambiante. Après filtration sur "Millipore" (5 μ) et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de gel de silice type H éluée par le mélange chloroforme-méthanol (85-15, v/v). Les composés sont obtenus, après purification, à l'état vitreux.

Triméthylsilylation de l'acide pentyn-4 oïque (1n)

685 mg (4 mM) d'acide (1n) sont solubilisés dans 10 ml d'éther anhydre et traités une heure à reflux par 5 ml d'HMDS. Après refroidissement et évaporation à sec, le résidu huileux est utilisé sans purification.

Tetrahydropyranation de l'éthynyl-1 cyclopentanol (1f)

Une solution de 4 mM (432 mg) d'alcool (1f) et de 6 mM (504 mg) de dihydropyranne dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre contenant 0,4 mM (100 mg) de paratoluène sulfonate de pyridinium est agitée durant 4 heures à température ambiante. Après dilution par 25 ml d'éther et lavage à l'eau, le solvant est chassé par évaporation sous vide et le résidu huileux est utilisé sans purification.

(n-Hexèn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (5a)

$\text{RMN}^1\text{-H}$ (DMSO-d_6) : δ = 10,15 ppm (s, 1H, NH) ; 8,35 (s, 1H, H-6) ; 6,9 à 6,7 (m, 3H, H-1' + HA + HB) ; 5,5 (d, 1H, OH-3') ; 5,4 (t, 1H, OH-5') ; 4,5 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,7 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,2 (m, 4H, H-2' + C=C-CH₂) ; 1,4 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 0,9 (t, 3H, CH₃). $\text{RMN}^{13}\text{-C}$ (DMSO-d_6) : δ = 162,2 ppm (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 136,1 (C-6) ; 130,5 et 121,3 (A et B) ; 111,1 (C-5) ; 87,3 (C-4') ; 84,2 (C-1') ; 70,1 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,4 (C-2') ; 32,5 - 31,0 - 21,6 (CH₂-CH₂-CH₂) ; 13,7 (CH₃). SM : m/e (*) = 310 (64) [M]⁺ ; 194 (100) [B]⁺ ; 151 (4) [B-(CH₂-CH₂-CH₃)]⁺ ; 117 (12) [dR]⁺. IR : $\nu(\text{Csp}_2\text{-H})_{\text{trans}}$ = 965 cm⁻¹.

(Phényl-2 éthényle)-5 désoxy-2' uridine (5b)

RMN- ^1H (DMSO-d_6) : δ = 11,8 ppm (s, 1H, NH) ; 8,5 (s, 1H, H-6) ; 7,8 à 7,3 (m, 6H, Arom. + 1H éthényle) ; 7,1 (d, 1H éthényle) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 5,6 à 5,2 (m, 2H, OH-3' + OH-5') ; 4,4 (m, 1H, H-3') ; 3,9 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,1 (m, 2H, H-2'). RMN- ^{13}C (DMSO-d_6) : δ = 162,3 ppm (C-4) ; 149,6 (C-2) ; 138,1 (C-6) ; 137,6-128,8 (Arom.) ; 127,8 - 127,4 (Arom. + Ethényle) ; 126,1 (Arom.) ; 121,3 (Ethényle) ; 111,0 (C-5) ; 87,6 (C-4') ; 84,7 (C-1') ; 70,2 (C-3') ; 61,1 (C-5') ; 40,2 (C-2'). SM : m/e (%) = 330 (1) $[\text{M}]^+$; 214 (100) $[\text{B}]^+$; 117 (21) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 312 nm (ϵ 17100) ; 202,5 nm (ϵ 12600). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 960 cm^{-1} .

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

RMN- ^1H (DMSO-d_6) : δ = 11,6 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,1 (s, 1H, H-6) ; 6,8 à 6,0 (m, 3H, H-1' + Ethényle) ; 5,25 (d, 1H, OH-3') ; 5,1 (t, 1H, OH-5') ; 4,2 (m, 1H, H-3') ; 3,7 (m, 3H, H-4' + CH_2Cl) ; 3,5 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,4 à 1,6 (m, 6H, H-2' + $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). RMN- ^{13}C (DMSO-d_6) : δ = 161,3 ppm (C-4) ; 150,5 (C-2) ; 137,2 (C-6) ; 129,4 et 123,1 (Ethényle) ; 111,6 (C-5) ; 88,3 (C-4') ; 85,1 (C-1') ; 70,7 (C-3') ; 61,6 (C-5') ; 45,4 (CH_2Cl) ; 40,6 (C-2') ; SM : m/e (%) = 330 (3) - 332 (1) $[\text{M}]^+$; 214 (100) - 216 (36) $[\text{B}]^+$; 117 (81) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 292 nm (ϵ 8600) ; 238 nm (ϵ 12500). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 965 cm^{-1} .

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

RMN- ^1H (DMSO-d_6) : δ = 11,6 ppm (s, 3H, NH) ; δ = 8,1 (s, 1H, H-6) ; 6,8 à 6,1 (m, 3H, H-1' + Ethényle) ; 5,4 à 5,0 (m, 2H, OH-3' + OH-5') ; 4,2 (m, 1H, H-3') ; 3,8 (m, 1H, H-4') ; 3,7 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,7 à 2,2 (m, 6H, H-2' + CH_2CH_2) ; 1,8 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$). RMN- ^{13}C (DMSO-d_6) : δ = 163,9 ppm (C-4) ; 150,0 (C-2) ; 136,9 (C-6) ; 128,0-122,9 (Ethényle) ; 120,6 (CN) ; 111,0 (C-5) ; 97,6 (C-4') ; 84,4 (C-1') ; 70,2 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,1 (C-2') ; 30,0-24,9 -16,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$). SM : m/e (%) = 321 (1) $[\text{H}]^+$; 205 (34) $[\text{B}]^+$; 165 (100) $[\text{B-CH}_2\text{CN}]^+$; 117 (21) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 288 nm (ϵ 6800) ; 239 nm (ϵ 9800). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 970 cm^{-1} .

(Hexyn-5-èn-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (5e)

RMN-¹H (DMSO-d₆) : δ = 10,3 ppm (s, 1H, NH) ; 8,4 (s, 1H, H-6) ; 6,9 à 6,3 (m, 3H, H-1' + Ethényle) ; 5,5 (d, 1H, OH-3') ; 5,4 (t, 1H, OH-5') ; 4,5 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,9 (s, 1H, C≡CH) ; 2,5 à 2,1 (m, 6H, H-2' + CH₂-CH₂). RMN-¹³C (DMSO-d₆) : δ = 162,6 ppm (C-4) ; 149,7 (C-2) ; 136,8 (C-6) ; 128,6-122,6 (Ethényle) ; 110,8 (C-5) ; 87,6 (C-4') ; 84,6 (C-1') ; 84,4 (C≡CH) ; 71,5 (C≡CH) ; 70,3 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,4 (C-2') ; 32,3-18,2 (CH₂-CH₂). SM : m/e (%) = 306 (2) [M]⁺ ; 190 (26) [B]⁺ ; 151 (42) [B-(CH₂-C≡CH)]⁺ ; 117 (22) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 290 nm (ε 6900) ; 240 nm (ε 10200). IR : ν(Csp₂-H)_{trans} = 965 cm⁻¹.

[(Hydroxy-1 cyclopentyle)-2 éthényle]-5 désoxy-2' uridine (5f)

RMN-¹H (DMSO-d₆) : δ = 10,6 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,1 (s, 1H, H-6) ; 7,2 (d, 1H, Ethényle) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 6,0 (d, 1H, Ethényle) ; 4,5 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,7 à 1,7 (m, 10H, H-2' + cycle). RMN-¹³C (DMSO-d₆) : δ = 162,2 ppm (C-4) ; 149,4 (C-2) ; 136,9 (C-6) ; 131,3-121,0 (Ethényle) ; 110,9 (C-5) ; 87,3 (C-4') ; 84,0 (C-1') ; 69,7 (C-3') ; 60,5 (C-5') ; 40,2 (C-2'). SM : m/e (%) = 320 (6) [M-H₂O]⁺ ; 204 (68) [B-H₂O]⁺ ; 117 (52) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 274 nm (ε 7400) ; 206 nm (ε 8500). IR : ν(Csp₂-H)_{trans} = 965 cm⁻¹.

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

RMN-¹H (DMSO) : δ = 11,7 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,2 (s, 1H, H-6) ; 6,8 à 6,1 (m, 3H, H-1' + Ethényle) ; 5,5 (d, 1H, OH-3') ; 5,4 (t, 1H, OH-5') ; 4,3 (m, 1H, H-3') ; 3,8 (m, 1H, H-4') ; 3,6 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,1 (m, 4H, H-2' + C=C-CH₂) ; 1,2 (m, 12H, (CH₂)₆) ; 0,7 (m, 3H, CH₃). RMN-¹³C (DMSO-d₆) : δ = 162,2 ppm (C-4) ; 149,6 (C-2) ; 136,0 (C-6) ; 130,5-121,3 (Ethényle) ; 111,2 (C-5) ; 87,5 (C-4') ; 84,3 (C-1') ; 70,3 (C-3') ; 61,1 (C-5') ; 40,4 (C-2') ; 33-31,3-29,0-28,8-22,1 (CH₂) ; 13,9 (CH₃). SM : m/e (%) = 366 (2) [M]⁺ ; 250 (41) [B]⁺ ; 151 (17) [B-(CH₂)₆CH₃]⁺ ; 117 (34) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 295 nm (ε 8500) ; 238,5 nm (ε 13600). IR : ν(Csp₂-H)_{trans} = 970 cm⁻¹.

(Méthyl-3 butadièn-1,3-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (5j)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 9,9 ppm (s, 3H, NH) ; δ = 8,35 (s, 1H, H-6) ; 7,25 (d, 1H, Ethényl) ; 6,6 (d, 1H, Ethényl) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 5,3 (d, 1H, OH-3') ; 5,1 (m, 3H, OH-5' + C=CH₂) ; 4,2 (m, 1H, H-3') ; 3,8 (m, 1H, H-4') ; 3,5 (m, 2H, H-5', 5'') ; 2,0 (m, 2H, H-2') ; 1,5 (t, 3H, CH₃).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) : δ = 162,9 ppm (C-4) ; 150,1 (C-2) ; 142,1 (C=CH₂) ; 137 (C-6) ; 131,0-121,1 (Ethényl) ; 117,1 (=CH₂) ; 110,9 (C-5) ; 87,8 (C-4') ; 84,0 (C-1') ; 70,1 (C-3') ; 61,0 (C-5') ; 40,1 (C-2') ; 18,2 (CH₃).

SM : m/e (%) = 194 (1) [M]⁺ ; 178 (8) [B]⁺ ; 117 (4) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 284 nm (ϵ 12100) ; 272 nm (ϵ 14100) ; 262 nm (ϵ 13300). IR : $\nu(\text{Csp}_2\text{-H})_{\text{trans}}$ = 964 cm⁻¹.

[(Méthoxy-4 phényl)-2 éthényl]-5 désoxy-2' uridine (5k)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 11,8 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,4 (s, 1H, H-6) ; 7,8 à 6,9 (m, 6H, Arom. + Ethényl) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 5,6 à 5,1 (m, 2H, OH-3' + OH-5') ; 4,3 (m, 1H, H-3') ; 3,8 (m, 4H, H-4' + OCH₃) ; 3,6 (m, 2H, H-5', 5'') ; 2,1 (m, 2H, H-2'). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) : δ = 161,8 ppm (C-4) ; 158,4-149,1 (C-2) ; 136,7 (C-6) ; 129,8-127,0 et 118,4 (Ethényl + Arom.) ; 113,8 (Arom.) ; 110,9 (C-5) ; 87,0 (C-4') ; 84,1 (C-1') ; 69,6 (C-3') ; 60,6 (C-5') ; 54,7 (OCH₃) ; 40,2 (C-2'). SM : m/e (%) = 360 (3) [M]⁺ ; 244 (100) [B]⁺ ; 117 (8) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 325 nm (ϵ 10500) ; 288 nm (ϵ 9100) ; 223 nm (ϵ 6600). IR : $\nu(\text{Csp}_2\text{-H})_{\text{trans}}$ = 965 cm⁻¹.

(Ethoxy-2 éthényl)-5 désoxy-2' uridine (5l)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 11,6 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 7,9 (s, 1H, H-6) ; 7,35 (d, 1H, Ethényl) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 5,55 (d, 1H, Ethényl) ; 4,4 (m, 1H, H-3') ; 3,9 (m, 1H, H-4') ; 3,7 (m, 4H, H-5', 5'' + CH₂) ; 2,2 (m, 2H, H-2') ; 1,3 (t, 3H, CH₃). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) : δ = 163,1 ppm (C-4) ; 150,2 (C-2) ; 149,0 (Ethényl) ; 134,1 (C-6) ; 110,7 (C-5) ; 99,1 (Ethényl) ; 88,0 (C-4') ; 84,7 (C-1') ; 70,7 (C-3') ; 65,3 (CH₂) ; 61,5 (C-5') ; 40,1 (C-2') ; 15,5 (CH₃). SM : m/e (%) = 298 (3) [M]⁺ ; 182 (39) [B]⁺ ; 117 (12) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max} = 269 nm (ϵ 6200) ; 205 nm (ϵ 7700) ; IR : $\nu(\text{Csp}_2\text{-H})_{\text{trans}}$ = 965 cm⁻¹.

(Carbométhoxy-10 décène-1-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (5m)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 11,7 ppm (s, 5H, NH) ; δ = 8,4 (s, 1H, H-6) ; 7 à 6,2 (m, 3H, H-1' + Ethényl) ; 5,5 (d, 1H, OH-3') ; 5,4 (t, 1H, OH-5') ; 4,4 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 5H, H-5', 5" + OCH_3) ; 2,5 à 2,0 m (m, 6H, H-2' + 2CH_2) ; 1,9 à 1,0 (m, 12H, 6CH_2). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) : δ = 168,7 ppm (COO) ; 163,5 (C-4) ; 150,7 (C-2) ; 137,0 (C-6) ; 131,5-122,2 (Ethényl) ; 111,9 (C-5) ; 88,3 (C-4') ; 85,0 (C-1') ; 70,9 (C-3') ; 61,7 (C-5') ; 51,8 (OCH_3) ; 40,2 (C-2'). SM : m/e (%) = 308 (6) $[\text{B}]^+$; 293 (3) $[\text{B}-\text{CH}_3]^+$; 276 (12) $[\text{B}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$; 117 (22) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : λ_{max} = 269 nm (ϵ 5600). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 970 cm^{-1} ; ν (CO-O-C) = 1200 cm^{-1} .

(Carboxy-4 butène-1-yl-1)-5 desoxy-2' uridine (5n)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 11,8 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,3 (s, 1H, H-6) ; 6,8 à 6,1 (m, 3H, H-1' + Ethényl) ; 5,4 (d, 1H, OH-3') ; 5,25 (t, 1H, OH-5') ; 4,3 (m, 1H, H-3') ; 3,9 (m, 1H, H-4') ; 3,7 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,5 à 2,3 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$) ; 2,1 (m, 2H, H-2'). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 173,2 ppm (COOH) ; 162,6 (C-4) ; 150,0 (C-2) ; 137,3 (C-6) ; 127,2-122,9 (Ethényl) ; 111,2 (C-5) ; 87,9 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 70,7 (C-3') ; 61,6 (C-5') ; 40,4 (C-2'). SM : m/e (%) = 210 (9) $[\text{B}]^+$; 164 (32) $[\text{B}-\text{COOH}]^+$; 117 (4) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : λ_{max} = 291 nm (ϵ 4900) ; 237 nm (ϵ 8000). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 970 cm^{-1} .

Ethényl-5 désoxy-2' uridine (5o)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 10,1 ppm (s, 1H, NH) ; 8,5 (s, 1H, H-6) ; 6,75 (d. de d., 1H, Ethényl) ; 6,5 (t, 1H, H-1') ; 6,25 (d. de d., 1H, Ethényl) ; 5,7 à 5,3 (m, 3H, OH-3' + OH-5' + Ethényl) ; 4,5 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,3 (m, 2H, H-2'). RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) : δ = 163,0 ppm (C-4) ; 150,4 (C-2) ; 136,6 (C-6) ; 134,7 (C=CH₂) ; 131,3 (=CH₂) ; 115,9 (C-5) ; 87,9 (C-4') ; 84,7 (C-1') ; 70,7 (C-3') ; 61,3 (C-5') ; 40,1 (C-2'). SM : m/e (%) = 254 (6) $[\text{M}]^+$; 117 (8) $[\text{dR}]^+$. UV (MeOH) : λ_{max} = 288 nm (ϵ 7200) ; 235 nm (ϵ 9700). IR : ν ($\text{Csp}_2\text{-H}$)_{trans} = 915 cm^{-1} et 985 cm^{-1} .

(Hexène-3-yl-1)-5 désoxy-2' uridine (5p)

RMN- ^1H (DMSO- d_6) : δ = 10,3 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,15 (s, 1H, H-6) ; 6,5 (t, 1H, H-1') ; 5,9 (t, 1H, Ethényl) ; 5,5 (d, 1H, OH-3') ;

5,25 (t, 1H, OH-5') ; 4,5 (m, 1H, H-3') ; 4,0 (m, 1H, H-4') ; 3,8 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,6 à 2,0 (m, 6H, H-2' + 2CH₂) ; 1,1 à 0,8 (m, 6H, 2CH₃).
 RMN-¹³C (DMSO-d₆) : δ = 162,9 ppm (C-4) ; 150,4 (C-2) ; 136,9 (C-6) ; 134,8 et 131,7 (Éthényle) ; 116,2 (C-5) ; 87,7 (C-4') ; 84,8 (C-1') ; 70,8 (C-3') ; 61,5 (C-5') ; 40,3 (C-2') ; 21,9 et 21,1 (CH₂) ; 14,6 et 13,5 (CH₃). SM : m/e (%) = 310 (6) [M]⁺ ; 194 (100) [B]⁺ ; 165 (66) [B-C₂H₅]⁺ ; 117 (12) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max.} = 271 nm (ε 7000) ; 223,5 nm (ε 11300).
 IR : ν (Csp₂-H)_{trans} = 920 cm⁻¹ et 970 cm⁻¹.

(Dicarbéthoxy-1,2 éthényle)-5 désoxy-2' uridine (5q)

RMN-¹H (DMSO-d₆) : δ = 11,5 ppm (s, 1H, NH) ; δ = 8,15 (s, 1H, H-6) ; 6,85 (s, 1H, Éthényle) ; 6,3 (t, 1H, H-1') ; 5,35 (d, 1H, OH-3') ; 5,05 (t, 1H, OH-5') ; 4,55 à 4,0 (m, 5H, H-3' + 2CH₂) ; 3,9 (m, 1H, H-4') ; 3,6 (m, 2H, H-5', 5") ; 2,2 (m, 2H, H-2') ; 1,2 (m, 6H, 2CH₃). RMN-¹³C (DMSO-d₆) : δ = 165,5 et 164,5 ppm (COOR) ; 161,3 (C-4) ; 150,0 (C-2) ; 140,9 (C-6) ; 136,3 et 119,1 (Éthényle) ; 107,6 (C-5) ; 87,6 (C-4') ; 84,2 (C-1') ; 70,1 (C-3') ; 61,2 (C-5') ; 60,7 et 60,2 (CH₃) ; 40,0 (C-2') ; 13,7 (CH₃). SM : m/e (%) = 281 (50) [B-H]⁺ ; 117 (1) [dR]⁺. UV (MeOH) : λ_{max.} = 268 nm (ε 7600) ; 207,5 (ε 15000). IR : ν (CO-O-C) = 1195 cm⁻¹ ; ν (Csp₂-H)_{trans} = 915 cm⁻¹ et 960 cm⁻¹.

- REFERENCES -

1. E. DE CLERQ, J. DESCAMPS, P. DE SOMER, P.J. BARR, A.S. JONES, R.T. WALKER. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76, 2947 (1979).
2. E. DE CLERQ, J. DESCAMPS, G. VERHELST, R.T. WALKER, A.S. JONES, P.F. TORRENCE, D. SHUGAR. J. Infec. Dis., 141, 563 (1980).
3. E. DE CLERQ, J. DESCAMPS, M. OGATA, S. SHIGETA. Antimicrob. Agents Chemother., 21, 33 (1982).
4. E. DE CLERQ. Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol., 2, 253 (1980).
5. E. DE CLERQ. Acta. Microbiol. Acad. Sci. Hung, 28, 289 (1981).
6. 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. *Mol. Pharmacol.*, 19, 321 (1980).
7. P.J. BARR, P.A. NOLAN, D.V. SANTI, M.J. ROBINS. *J. Med. Chem.* 24, 1385 (1981).
8. P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT. *Tetrahedron Letters*, 22, 945 (1981).
9. P. VINCENT. Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1982).
10. E.I. NEGISHI, D.E. VAN HORN. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3168 (1977).
11. N. OKUKADO, A.O. KING, D.E. VAN HORN, B.I. SPIEGEL, E.I. NEGISHI. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 2254 (1978).
12. N. OKUKADO, D.E. VAN HORN, W.L. KLMA, E.I. NEGISHI. *Tetrahedron Letters*, 1027 (1978).
13. P. VINCENT, J.P. BEAUCOURT, L. PICHAT. *Tetrahedron Letters*, 23, 63 (1982).
14. R.C. BLEACKLEY, A.S. JONES, R.T. WALKER. *Tetrahedron*, 32, 2795 (1976).
15. P.J. BARR, A.S. JONES, G. VERHELST, R.T. WALKER. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1665 (1981).
16. D.E. BERGSTROM, J.E. RUTH. *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1587 (1976).
17. D.E. BERGSTROM, J.E. RUTH. *J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides*, 4, 257 (1977).
18. J.L. RUTH, D.E. BERGSTROM. *J. Org. Chem.*, 43, 2870 (1978).
19. D.E. BERGSTROM, M.K. OGAWA. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 8106 (1978).
20. J.L. RUTH, P. WARWICK, D.E. BERGSTROM. *J. Org. Chem.*, 46, 1432 (1981).
21. P.C. WAILES, H. WEIGOLD, A.P. BELL. *J. Organometal. Chem.*, 27, 373 (1971).
22. J. SCHWARTZ, J.A. LABINGER. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 333, (1976).
23. J.A. LABINGER, D.W. HART, W.E. SEIBERT, J. SCHWARTZ. *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3851 (1975).
24. P.L. BLOCK, D.J. BOSCHETTO, J.R. RASMUSSEN, J.P. DEMERS, G.N. WHITESIDES. *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2814 (1974).
25. P.C. WAILES, R.S.P. COUTTS, M. WEIGOLD. *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium and Hafnium*. Academic Press, NY 1979, p. 163.