

AZA-INDOLES—III

SYNTHESE DE L'AMINO-4 AZA-5 INDOLE ET DU N-5 RIBONUCLEOSIDE CORRESPONDANT (ISO-DEAZA-1 TUBERCIDINE)†

C. DUCROCQ, E. BISAGNI, J.-M. LHOSTE et J. MISPELTER

Fondation Curie-Institut du Radium, Section de Biologie, Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405, Orsay,
France

et

J. DEFAYE

Centre de Recherche sur les Macromolécules Végétales, Centre National de la Recherche Scientifique, B.P. 53
38041-Grenoble, France

(Received in France 20 August 1975; Received in the UK for publication 10 November 1975)

Résumé—L'amino-4 aza-5 indole est obtenu à partir du benzyl-1 pyrrole. L'alkylation directe du dérivé benzamido-4 correspondant par le bromure de tri-*O*-benzoyl-2,3,5-*D*-ribofuranosyle suivie de la débenzoylation du produit obtenu conduit au *N*-5 ribonucléoside de configuration β . Les conclusions corrélative concernant structure et conformation sont en accord avec les résultats de diffraction aux rayons X qui ont été obtenus avec le picrate du nucléoside libre et seront rapportés par ailleurs.

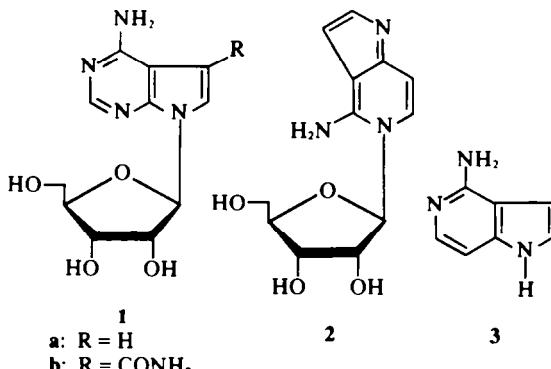
Abstract—4-Amino-5-aza-indole has been obtained starting from 1-benzylpyrrole. Direct alkylation of the corresponding 4-benzamido derivative with 2,3,5-tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranosyl bromide and subsequent debenzoylation led to the corresponding *N*-5 β -*D*-ribonucleoside. Structure and conformation of this compound deduced on the basis of spectroscopic data are in good agreement with X-ray crystallographic data which will be reported elsewhere.

Plusieurs nucléosides naturels extraits de diverses souches de streptomyces sont des dérivés des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines ou monodéazapurines.¹⁻³ Parmi ceux-ci, la monodéazaadénosine (ou tubercidine 1a) et la sangivamycine (1b) ont été plus particulièrement étudiées et leurs propriétés inhibitrices sur la croissance ou le développement de plusieurs types de tumeurs ou leucémies expérimentales, sans doute consécutives à leur incorporation dans les acides nucléiques, sont bien connues.⁴

En fonction de cet intérêt biologique, divers composés modèles tels les déaza-1 et -3-adénosines^{5,6} ont déjà été préparés. Cependant, il semble qu'aucune déazaadénosine n'ait été synthétisée jusqu'à maintenant.

L'objectif de notre travail comporte donc la préparation des deux isomères de substitution possibles de la déaza-3,7 adénine par le ribofuranose; le présent mémoire rapporte la synthèse de l'aglycone 3 et de son ribofuranoside 2.

Deux méthodes décrites permettent d'accéder aux aza-5 indoles *N*-1 substitués et fonctionnalisés en position 4.^{7,8} L'une et l'autre sont utilisables pour accéder au benzyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 9 qui est un intermédiaire de la synthèse de l'amino-4 aza-5 indole 3. La méthode d'Eloy et Deryckere⁷ s'est toutefois avérée plus avantageuse que celle décrite antérieurement par l'un de nous.^{8,9} Elle a donc été adoptée pour la suite du présent travail, assortie de quelques modifications qui ont permis en particulier d'améliorer les rendements et de préciser quelques points négligés par ces auteurs. Ainsi, si la

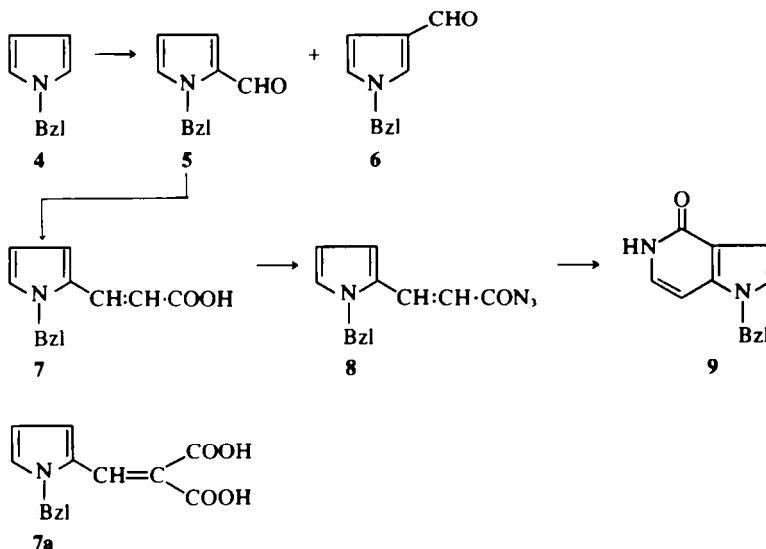


formylation du benzyl-1 pyrrole 4 conduit bien en très bon rendement au dérivé formyl-2 correspondant 5 comme décrit,⁷ la présence de son isomère en C-3 6 formé en faible quantité n'avait pas été mentionnée.⁷ Par ailleurs, l'acide (benzyl-1 pyrrolyl-2)-3 acrylique 7, dont aucun des caractères physicochimiques n'avait été précisé, a pu être obtenu à l'état pur et décrit, ainsi que l'azide correspondant 8. La transformation de cet azide 8 en l'aza-5 indole 9 a été réalisée dans les conditions décrites, mais en utilisant uniquement le diphenylethère comme solvant, ce qui permet, partant d'un azide 8 pur de porter le rendement global en aza-5 indole 9 à 80% alors que le rendement décrit⁷ ne dépasse pas 50%.

Ce résultat laisse supposer que, lorsque la cyclisation thermique des styrylisocyanates est susceptible de conduire à des oxopyridines fusionnées peu stables, et éventuellement thermolabiles comme cela paraît être le cas en série aza-5 indolique, il est souhaitable de modifier les conditions de la réaction d'Eloy et Deryckere⁷ en

†Travail présenté dans le cadre du Symposium "Design and Mechanism of Action of Antimetabolites", Bulgarian Academy of Sciences, Varna, 4-8 mai 1975.

Tableau 1



partant d'azides parfaitement purs et en réduisant la durée des réactions par l'utilisation de solvants plus appropriés que le dichlorométhane.

Notons enfin que le benzyl-1 formyl-3 pyrrole 6, obtenu comme produit secondaire lors de la formylation du benzyl-1 pyrrole 4, est utilisable pour la synthèse de dérivés aza-6 indoliques. En effet, l'action du diéthylphosphonacétate d'éthyle sur 6 conduit à l'ester acrylique 10 dont la saponification fournit l'acide correspondant 11. La méthode des anhydrides mixtes⁷ permet ensuite d'obtenir l'azide 12 dont le traitement dans le diphenyléther à l'ébullition en présence de tributylamine donne le benzyl-1 dihydro-6,7 oxo-7 aza-6 indole 13, transformé en son dérivé chloré 14 par action de l'oxychlorure de phosphore à l'ébullition (Tableau 2). Ce schéma constitue par conséquent une voie nouvelle d'accès aux aza-6 indoles.

On aurait pu penser que l'amino-4 aza-5 indole 3 serait obtenu aisément par action de l'ammoniac sous pression sur le chloro-4 aza-5 indole 16, voire par hydrogénéation catalytique de l'hydrazine correspondante dans la mesure où elle aurait pu être formée. Le dérivé chloré 16 est en effet accessible par débenzylation de 9 par le sodium dans l'ammoniac liquide suivie d'une chloration par le mélange oxychlorure de phosphore et pentachlorure de phosphore du dérivé 15 ainsi formé. Mais en fait, le seul dérivé qui a été obtenu dans de telles conditions partant du dérivé chloré 16 est le (1*H*) aza-5 indole 17. Ce composé a pu également être préparé de manière indépendante par déchloration de 18a suivie d'une débenzylation dans les conditions précédemment mentionnées.

L'amino-4 aza-5 indole 3 a néanmoins été obtenu par action de l'hydrazine sur le benzyl-1 chloro-4 aza-5 indole 18a⁹ suivie de l'hydrogénéation, par le nickel de Raney, de l'hydrazine substituée résultante en l'amino-4 benzyl-1 aza-5 indole 20 qui est débenzylé dans les conditions classiques antérieurement mentionnées. Ce composé 3 est une base forte ($pK 9.34$) qui n'est pas déplacée de ses sels par l'ammoniaque et dont la purification a été de ce fait difficile. Son spectre de RMN (Tableau 6) montre bien les deux systèmes AB dus aux protons "oléiniques" en C-2, C-3 et C-6, C-7 avec des couplages respectifs de 3 et 6 Hz attendus pour des hétérocycles à cinq et six chaînes, respectivement; on note par ailleurs un couplage à longue distance 3J de 0.8 Hz intéressant les protons en C-3, C-7.

La benzoylation de l'amino-4 aza-5 indole 3 par action de l'anhydride benzoïque dans la pyridine conduit au dérivé monobenzoylé 21 qui montre en particulier dans son spectre de masse une fragmentation à m/e 117 ($M^+ \text{-PhCO}'\text{NH}$) confirmant la substitution en N-4. Au contraire, la fusion de cette amine 3 avec l'anhydride benzoïque conduit à un dérivé disubstitué 22 (a, b ou c) pour lequel l'attribution du second site de substitution constitue un problème délicat. En effet, si le spectre IR de ce dérivé montre bien la bande d'absorption à 1655 cm^{-1} également présente dans le spectre du composé monosubstitué 21 et attribuable à la fonction C=O du groupement $\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, en C-4, il présente un second maximum d'absorption à 1680 cm^{-1} qui ne peut être attribué qu'au second reste amidique. Cette seconde fréquence ν C=O n'est donc pas abaissée par les liaisons hydrogène intramoléculaires qui devraient s'établir dans

Tableau 2

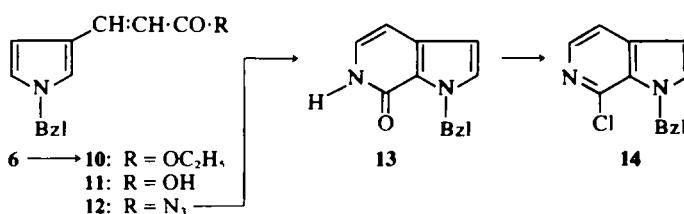
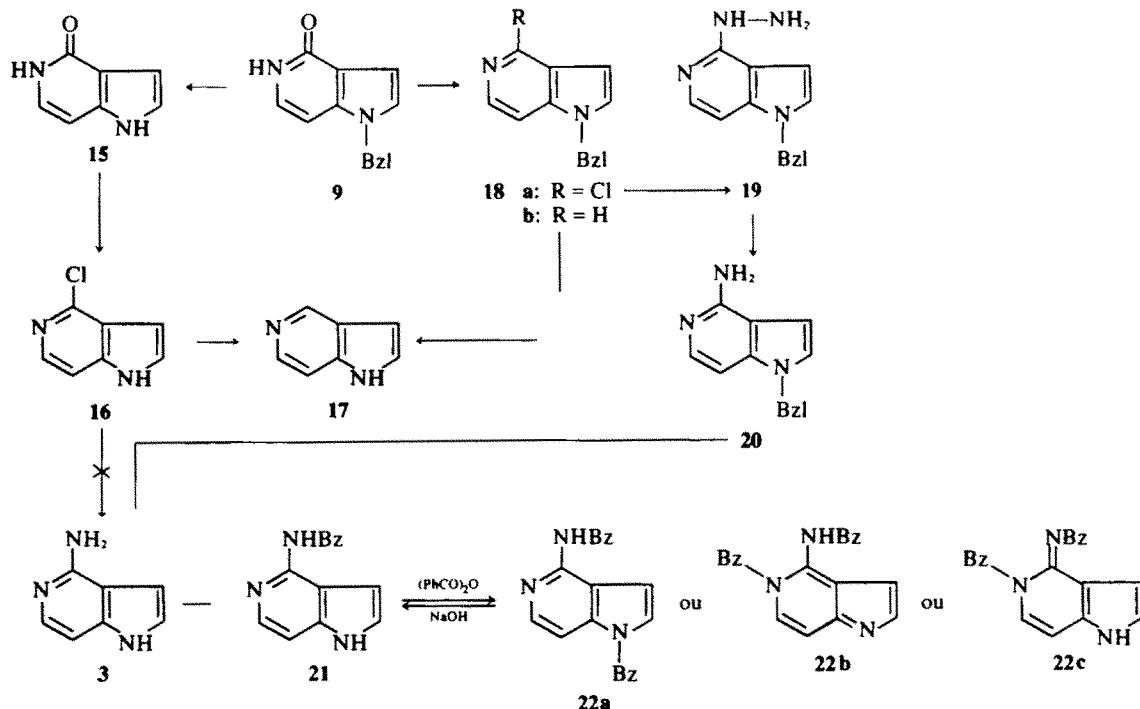


Tableau 3



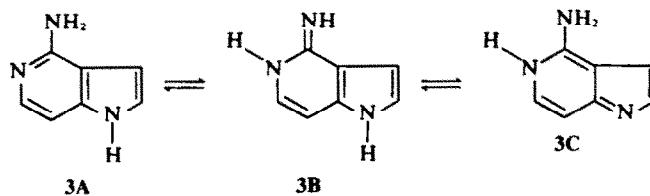
l'hypothèse où le produit aurait la structure 22b et les résultats IR paraissent compatibles avec la formule 22a. Cependant, l'examen comparatif des spectres de RMN des dérivés monobenzoylé 21 et dibenzoylé 22 (Tableau 6) ne confirme pas cette interprétation car seuls les protons en C-6 et C-7 du dérivé 22 subissent un déplacement chimique vers les champs faibles (0.42 et 0.75 ppm respectivement) par rapport à ceux du dérivé monosubstitué 21, ce qui indique que la seconde substitution doit se situer sur le cycle pyridinique. Par conséquent, les données conjointes de l'IR et de la RMN sont uniquement interprétables en prenant en considération la troisième forme tautomère 22c pour le composé dibenzoylé, hypothèse qui trouvera une autre justification dans les résultats de l'étude de *N*-alkylation. Quoi qu'il en soit, la dé-*N*-benzoylation de 22 conduit bien au dérivé monobenzoylé 21.

Ces résultats supposent donc la tautométrie figurée au Tableau 4 pour l'amino-4 aza-5 indole 3 dont le comportement peut ainsi être rapproché de celui d'une guanidine substituée à laquelle l'amine 3 est apparentée par "vinylologie intracyclique".

La *N*-glycosylation directe de l'amine 3, envisageable en fonction des travaux de Léonard et Laursen,¹⁰ n'a cependant pas été retenue du fait de la basicité de cet hétérocycle qui aurait pu induire des réactions d'élimination au niveau de l'haloglycosyle; c'est par conséquent le dérivé

N-4 benzoyl 21 qui a été utilisé comme nucléophile. La condensation du tri-*O*-benzoyl-2,3,5 bromo-D-ribofuranosyle¹¹ sur le composé 21 dans l'acétonitrile en présence d'une quantité stoechiométrique de cyanure mercurique et de tamis moléculaire comme accepteurs d'halo-acide¹² a conduit au dérivé nucléosidique 23 (ou 24) avec un rendement de 50%. Le spectre de masse de ce dérivé montre, indépendamment des fragmentations classiques des esters benzoïques, des ions à *m/e* 237 et 445 résultant de la coupure de la liaison base-hétérocycle glucidique, avec, dans le cas du fragment à *m/e* 237, transfert sur la base d'un proton provenant de l'hétérocycle oxygéné.¹³ On remarque également un ion à *m/e* 117 (base protonée -PhCO'NH) qui confirme la présence du radical *benzamido* en C-4. Le spectre de RMN de ce dérivé tétrabenzoylé 23 où 24 (Tableau 6 et Fig. 1), qui a pu être résolu pour l'essentiel au premier ordre, montre à 8.08 et 6.90 ppm deux doublets avec des couplages de 7.5 Hz attribuables aux protons en C-6, C-7 de l'hétérocycle à 6 chainons, les deux protons du noyau pyrrolique apparaissant sous la forme de triplets à 7.30 et 6.61 ppm avec un couplage vicinal de 2.8 Hz. L'irradiation du triplet à 7.30 ppm conduit à l'apparition d'un doublet de faible couplage (1.5 Hz) à 6.61 ppm. De même, l'opération inverse conduit à un doublet de 2 Hz à 7.30 ppm. Ces signaux pourraient être en accord avec une substitution en *N*-1 par l'hétérocycle glucidique (formule 25) les deux couplages

Tableau 4



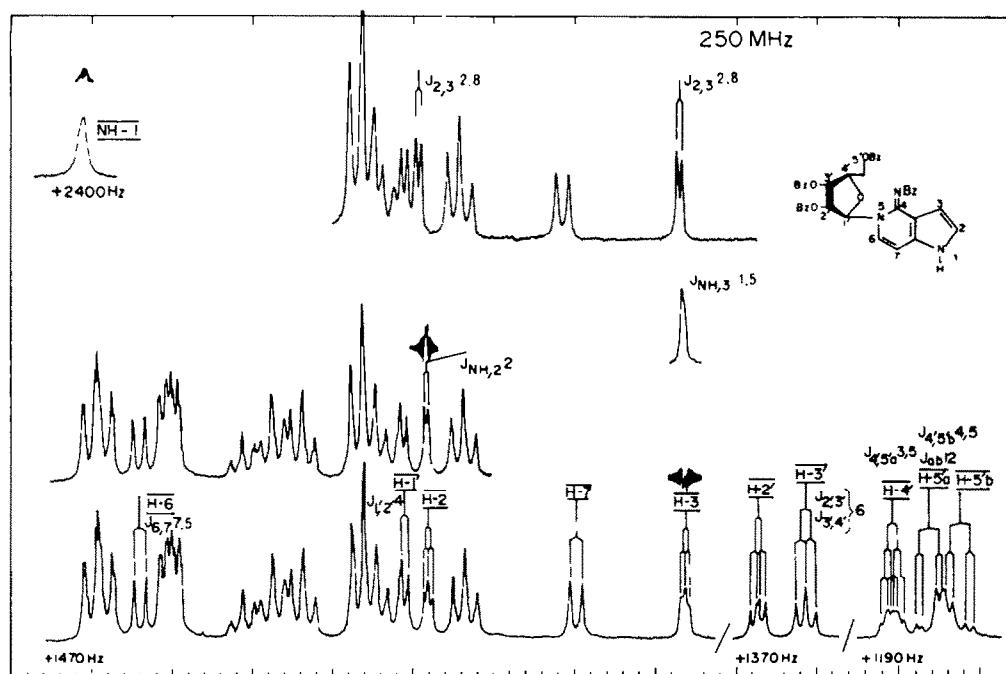


Fig. 1. Spectre de ^1H RMN du benzoylimino-4 (tri-*o*-benzoyl-2,3,5 β -D-ribofuranosyl)-5 aza-5-indole 24 mesuré par rapport au tétraméthylsilane entre les valeurs de δ 4-76 et 8-28 ppm.

Tableau 5

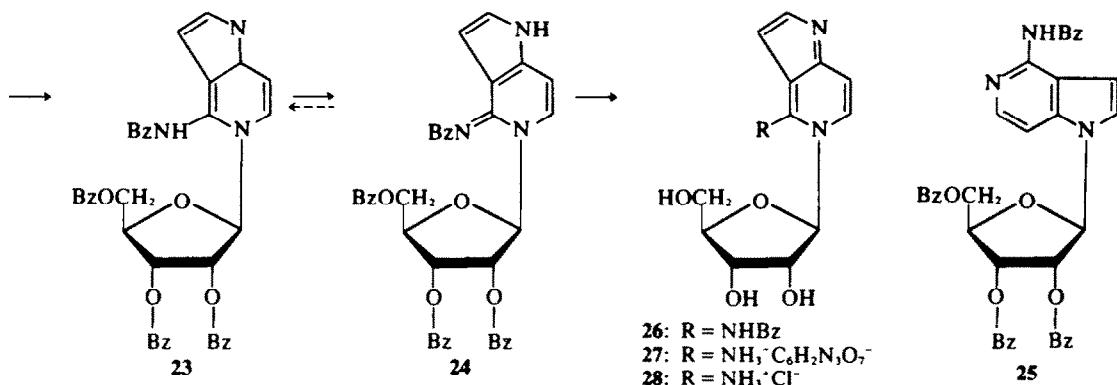


Tableau 6. Données de résonance magnétique nucléaire de l'amino-4 aza-5 indole et de ses dérivés. Protons de la base azotée^a

Composé	NH-1	H-2	H-3	NH-4	H-6	H-7
3	11-18 (1H)	7-14 d ($J_{2,3} = 3-0$)	6-62 dd ($J_{1,2} = 0-8$)	6-04 s large (2H)	7-56 d ($J_{6,7} = 6-0$)	6-67 dd
21		7-41 d ($J_{2,3} = 3-25$)	6-57 d ($J_{1,2} = 0-9$)	11-14 (1H)	7-95 d ($J_{6,7} = 6$)	7-29 d
22		7-51 d ($J_{2,3} = 3-9$)	6-72 d ($J_{1,2} < 0-5$)	11-10 (1H)	8-37 d ($J_{6,7} = 5-8$)	8-04 d
24		7-30 t ($J_{2,3} = 2-8$)	6-61 t ($J_{1,2} < 0-5$)	11-88 s (1H)	8-08 d ($J_{6,7} = 7-5$)	6-90
26		7-21 d ($J_{2,3} = 3-1$)	6-54 d ($J_{1,2} = 0-6$)	11-5 (1H)	8-14 d ($J_{6,7} = 7-5$)	6-90 d
27		7-48 d ($J_{2,3} = 3-1$)	7-09 d ($J_{1,2} < 0-5$)	~12	7-98 d ($J_{6,7} = 7-7$)	7-10 d
28 ^b		7-41 d ($J_{2,3} = 3-0$)	7-04 d ($J_{1,2} < 0-5$)	—	7-94 d ($J_{6,7} = 7-2$)	7-11 d
2		7-03 d ($J_{2,3} = 3-0$)	6-67 d ($J_{1,2} = 0-75$)	—	7-37 d ($J_{6,7} = 7-5$)	6-29 d

^a Dans le diméthylsulfoxyde-*d*₃. Les déplacements chimiques (en ppm) sont référencés au TMS interne. Les constantes de couplage (en Hz) sont données entre parenthèses.

^b Dans le méthanol-*d*₄.

résiduels étant alors attribuables à des interactions à longue distance J et J' avec le proton anomérique de l'ose qui apparaît sous la forme d'un doublet perturbé à un champ inusuellement bas de 7.34 ppm.

Toute tentative d'irradiation au niveau de ce doublet, en vue de justifier l'hypothèse précédente, est par ailleurs impossible du fait de sa proximité avec le triplet de H-2 et l'interprétation évoquée pourrait paraître satisfaisante si 25 était l'unique isomère envisageable de 23. Cependant, une irradiation du singulet à très bas champ (11.8 ppm) attribuable à un proton de N-H transforme les signaux de H-2 et H-3 en deux doublets de 2.8 Hz et ce résultat s'accorde uniquement avec une substitution en *N*-5 par le radical glucidique car les couplages NH-H-3 et NH-H-2 de 1.5 et 2 Hz, difficilement compatibles avec les interactions J et J' qui pourraient correspondre aux formules 23 ou 25, indiquent que la substitution de la base azotée par le tri-*O*-benzoyl-2,3,5 β -D-ribofuranose s'est bien effectuée en *N*-5 mais que le composé 23, s'il se forme transitoirement, conduit ensuite à la forme tautomère C-4 imide 24. Au demeurant, pour lever toute ambiguïté, une étude structurale aux rayons X a prouvé que la glycosylation s'est bien faite en *N*-5.[†]

Cette forme structurale 24 est à rapprocher des résultats précédemment exposés concernant le dérivé di-*N*-benzoylé 22. Par ailleurs, elle est en accord avec les résultats de déprotection des groupements hydroxyles par les agents alcalins. En effet, si l'action d'une quantité catalytique de méthoxyde de sodium conduit bien à un produit dé-*O*-benzoylé 26, des conditions plus poussées sont nécessaires pour cliver le reste benzoyle en *N*-4. C'est ainsi que seule l'action du méthoxyde de sodium en excès sur 26, au reflux du méthanol pendant deux heures, a conduit au nucléoside libre 2 en rendement raisonnable. Ce dernier a été isolé et purifié sous la forme de son picrate 27 et le chlorhydrate correspondant 28 a été obtenu par action d'une résine échangeuse (Dowex 1 \times 2 forme carbonatée) sur 27 suivie de l'addition d'un léger excès d'acide chlorhydrique dans l'éthanol.

Dans le cas d'utilisation de l'ammoniac en solution méthanolique à 100° ou de l'hydrate d'hydrazine à reflux de l'éthanol, on observe une hydrolyse de la liaison base azotée—hétérocycle glucidique avec obtention d'amino-4 aza-5 indole (3) comme unique composé isolable. De

même l'action directe de l'acide picrique dans l'éthanol sur 26 a donné uniquement le picrate du benzamido-4 aza-5 indole, contrairement à ce que l'on observe généralement en série nucléosidique où la liaison base—reste glucidique n'est pas clivée sous de telles conditions. On peut donc rapprocher cette labilité inattendue du nucléoside 26 à l'hydrolyse alcaline et même picrique, du comportement de ce même dérivé en impact électronique puisque le seul fragment notable aux hautes masses correspond à la rupture de la liaison glycosidique avec rétention de charge sur la base azotée et transfert d'un proton.

Cette susceptibilité à l'hydrolyse alcaline ne permettait pas d'exclure un éventuel réarrangement lors de la déprotection du dérivé 26. Néanmoins, toute possibilité de ce type est éliminée car le chlorure de benzoyle réagit bien avec le nucléoside libre 2 pour redonner le dérivé tétrabenzoylé 24.

L'étude cristallographique du picrate 27 ayant établi, de manière non ambiguë, la structure de β -*N*-5 ribonucléoside pour le composé 2 avec en particulier un angle dièdre de 166° entre le proton anomère et H-2', on peut rapprocher ce résultat de la constante de couplage élevée de 6.2 Hz observée pour ce même dérivé et vraisemblablement attribuable à la conformation inusuelle enveloppe avec C-1' *exo* de la copule glucidique déduite des données de diffraction. Notons cependant que le dérivé monobenzoylé 26 montre un couplage $J_{1,2}$ de 2.5 Hz en meilleur accord¹⁴ avec la configuration β observée. Les mesures d'effet nucléaire Overhauser (NOE) sur le dérivé 27 mettent en évidence une intensification de 7.3% du signal de H-6 par irradiation de H-1'. Ces données contrastent avec l'absence d'interaction entre ce même proton et H-2 et les mesures de NOE, réalisées également sur le nucléoside libre 2, recoupent ces résultats puisque elles révèlent pour H-6 et H-1' des intensifications respectives de 14 et 11% lors des irradiations réciproques correspondantes. Ces intensifications doivent correspondre à une distance entre le proton H-1' et H-6 inférieure à 2.5 Å¹⁵ pour le produit en solution. Une discussion complémentaire à ce sujet fait l'objet d'une note séparée.²¹

Le chlorhydrate de l'iso-déaza-1 tubercidine (28) a été testé par le Dr. L. Montagnier de l'Institut Pasteur à Paris, sur la lignée permanente de fibroblastes de hamster BHK21/13, dans les conditions décrites.¹⁶ Jusqu'à la concentration de 100 μ g/ml, ce composé n'a manifesté aucune cytotoxicité notable aussi bien sur le subclone C 13/8 non transformé que sur le clone RB12 transformé par

[†]Etude réalisée par Mme A. Pascard, MM. A. Drucloux et C. Riche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.-Gif-sur-Yvette, 91190 et dont les résultats feront l'objet d'une publication ultérieure par ces auteurs.

Tableau 7. Données de résonance magnétique nucléaire des nucléosides de l'amino-4 aza-5 indole. Protons du ribose^a

Composé	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b
2	5.98 d ($J_{1,2} = 5.3$)	4.25 dd ($J_{2,3} = 4.7$)		4.03		3.62
24	7.34 d ($J_{1,2} = 4.0$)	6.04 d ($J_{2,3} = 6$)	5.92 t ($J_{3,4} = 6$)	5.02 dt $J_{4,5'a} = 3.5$	4.90 q $J_{4,5'a} = 3.5$	4.87 q $J_{4,5'b} = 4.5$ $J_{5'b} = 12$
26	6.66 d ($J_{1,2} = 2.5$)	($J_{2,3} = 5$)	4.07 m étroit ($J_{3,4} = 5$)		3.81 q	3.69 q
27	5.99 d ($J_{1,2} = 6.2$)	4.32 dd ($J_{2,3} = 5$)		4.14 m		3.74 s apparent
28 ^b	5.97 d	4.54 dd		4.30 m		3.90 m

^aDans le diméthylsulfoxyde-*d*₆. Les protons des hydroxyles présentent une résonance unique et élargie par l'échange chimique. Les déplacements chimiques (en ppm) sont exprimés en δ par rapport au TMS pris comme signal d'accrochage champ-fréquence. Les signaux décrits sont du premier ordre. s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; t, triplet; dt, doublet de triplet; q, quadruplet.

^bDans le méthanol-*d*₄.

un virus oncogène à RNA¹⁷ et le clone Py 39 transformé par un virus oncogène à DNA (Polyome).

PARTIE EXPERIMENTALE

Techniques générales

Les solutions des dérivés glucidiques ont été concentrées à des températures inférieures à 50° sous pression réduite; la pureté des dérivés substitués a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) de gel de silice Merk G ou F₂₅₄ avec le système de solvants dichlorométhane-éther 3:1 (v/v) ou sur plaque de cellulose microcristalline Schleicher et Schüll F 1440 LS 254 avec l'éluant éthanol-eau 1:1 (v/v) pour les dérivés nucléosidiques incomplètement substitués ou libres.

Les points de fusion ont été mesurés sous microscope et ne sont pas corrigés. Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S (Thiais). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur polarimètre Roussel et Jouan. Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés dans les conditions habituelles⁸ par Mme J. André-Louisfert que nous remercions pour ce travail. Seules sont mentionnées les bandes les plus caractéristiques des fonctions présentes.

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 100 et 250 MHz en utilisant un spectromètre Varian XL 100 ou Caméca TSN-250 (par MM. Reutenaer ou Rousseau dans ce dernier cas, dans le cadre du groupe grenoblois de résonance magnétique à haute résolution) à une température de l'échantillon de 34 et 30° respectivement. Tous les spectres mentionnés dans les Tableaux ont été analysés par résonance double, directe ou par INDO-R. L'intensité des couplages à longue distance, jusqu'à la limite de résolution (environ 0.2 Hz) a été mesurée ou estimée à partir des variations de largeur de raie. Les solutions 10⁻² M utilisées pour les mesures d'effet nucléaire Overhauser (NOE) ont été préparées en utilisant un solvant frais, sans TMS, et ont été longuement dégazées sous argon. Les intensifications NOE ont été mesurées par intégration répétée en balayage continu, avec au moins dix balayages indépendants. Les valeurs inférieures à 5% ou non strictement reproductibles ont été écartées.

Les spectres de masse ont été obtenus en impact électronique (70 eV) sur un appareil AEI MS 9 par Mr Ulrich (C.E.N. de Grenoble) ou sur un appareil LKB 9 000¹ par Mr Bosso (CERMAV); les valeurs dérivées sont, dans l'ordre, *m/e*, l'intensité relative par rapport au pic de base et, pour certains pics, l'interprétation.

Toutes les substances définies par une formule moléculaire ont donné, pour les éléments indiqués, des résultats analytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie au plus.

Benzyl-1 formyl-2 pyrrole 5 et benzyl-1 formyl-3 pyrrole 6

Le benzyl-1 pyrrole¹⁸ a été formylé selon.¹⁹ Au complexe formé entre la diméthylformamide (126 g) et l'oxychlorure de phosphore (287 g), on ajoute entre 0 et 5° le benzyl-1 pyrrole (267 g) dissous dans le dichloro-1,2 éthane. Après 1 h de reflux, le solvant est éliminé et le résidu est versé dans une solution aqueuse d'acétate de sodium à saturation (1.2 kg; 2 l). Après ébullition de 15 min, le mélange est ramené à la température ambiante et les phases aqueuse et organique sont séparées et lavées respectivement par le chloroforme et par l'eau. Les phases organiques réunies conduisent après évaporation du solvant à un liquide ambré qui, soumis à la distillation fractionnée, conduit à deux composés. (a) le benzyl-1 formyl-2 pyrrole⁵ obtenu sous la forme d'un liquide ambré, $\epsilon_{\text{D}}^{\text{25}} = 168-170^\circ$, 233 g, 74%. (b) Le benzyl-1 formyl-3 pyrrole⁶, $\epsilon_{\text{D}}^{\text{25}} = 170-205^\circ$, qui cristallise partiellement à 0° et est recristallisé dans le méthanol à -10° (aiguilles incolores, 7.5 g, 2.3%) pf 92°; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} 1635 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); RMN (CCl₄): 4.05 s (2H, PhCH₂-N-1), 7.12 d (2H, $J_{4,5} = 3$, H-2), 5.9 q (1H, H-4), 6.77 (1H, $J_{4,5} = 5$, H-5). C₁₂H₁₁NO. C, H, N.

Acide (benzyl-1 pyrrolyl-2)-3 trans acrylique 7. L'acide malonique (82 g) et l'aniline redistillée (70 g) sont dissous dans l'éthanol absolu (150 ml) et la solution chauffée au reflux est additionnée de benzyl-1 formyl-2 pyrrole (5) (139 g) en une seule

fois. Après 30 min de chauffage à reflux, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée (1 l) et la masse cristalline formée, séparée par filtration puis lavée par le benzène et séchée, recristallisé dans le toluène en fines aiguilles incolores (111 g, 65%) pf 182-6°; RMN (diméthylsulfoxyde-*d*₆): couplage vinylique J 16 Hz. C₁₄H₁₂NO₂. Lorsque la même réaction est réalisée à 0° à l'échelle du dixième, un composé insoluble dans le benzène bouillant et identifié au diacide 7a est obtenu. Ce composé est recristallisé dans l'éthanol aqueux: aiguilles incolores, 9.1 g (45%), pf 172° déc. C₁₄H₁₂NO₄. C, H, N.

(Benzyl-1 pyrrolyl-2)-3 trans acrylazide 8. Ce composé a été préparé selon⁷ mais en partant de l'acide acrylique 7 purifié (105.5 g). L'azide 8 a été précipité par l'eau après évaporation de l'acétone, séparé par filtration, lavé par l'eau puis séché à l'abri de la lumière: paillettes jaunes, 100.7 g (86%); pf 67-78° déc. C₁₄H₁₂N₂O. C, H, N.

Benzyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 9. La technique utilisée pour la préparation du méthyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole²⁰ a été appliquée pour l'obtention de 9 en partant de l'azide 8 (98 g); 81.6 g (93.5%) de produit, pf 202-8° ont été obtenus. Lit.^{7,9} pf 202 et 204-6° respectivement.

(Benzyl-1 pyrrolyl-3)-3 acrylate d'éthyle 10. L'aldéhyde 6 ne réagissant ni avec l'acide malonique dans diverses conditions expérimentales, ni avec l'anhydride acétique selon Perkin, l'acide 11 a été préparé par l'intermédiaire de son ester éthylique 10 formé²¹ en condensant 6 avec le diéthylphosphonoacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel obtenu partant de diméthoxyéthane (120 ml), d'hydure de sodium (à 50% dans l'huile; 4.8 g), de diéthylphosphonoacétate d'éthyle (22.4 g) et de l'aldéhyde 6 (18.5 g), est versé dans l'eau. Le précipité formé est séparé, séché puis recristallisé dans l'hexane: aiguilles incolores, 17 g (66%); pf 87-8°; RMN (chloroforme-*d*): 8.8 m (H-2), 6.25 t (H-4), 6.47 d ($J_{4,5} = 3$, H-5), 5.92 et 7.47, 2d (J = 16 Hz, couplage vinylique *trans*). C₁₄H₁₂NO₂. C, H, N.

Acide (benzyl-1 pyrrolyl-3)-trans-acrylique 11. L'ester précédent 10 (4 g) est additionné à une solution éthanolique de potasse (1.7 g; 30 ml) et la suspension portée à 50° avec agitation pendant 3.5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est amené à neutralité par addition d'acide acétique et concentré sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le toluène bouillant: paillettes jaune-clair (1.96 g, 56%) pf 160-4° déc. RMN (diméthylsulfoxyde-*d*₆): J = 16 Hz, couplage vinylique *trans*. C₁₄H₁₂NO₂. C, H, N.

(Benzyl-1 pyrrolyl-3)-3 acrylazide 12. Ce composé est obtenu dans les mêmes conditions que son isomère 8 partant de l'acide 11 (1.9 g); paillettes jaunes, (1.5 g, 70%); pf 124° déc. Il a été utilisé pour la préparation de 13 sans autre caractérisation.

Benzyl-1 dihydro-6,7 oxo-7 aza-6 indole 13. Ce composé est préparé selon la technique décrite pour le dihydro-4,5 méthyl-1 oxo-4 aza-5 indole.²⁰ L'azide précédent 12 (1.5 g) permet d'obtenir 13 sous la forme d'un solide (500 mg, 38%) qui est recristallisé dans l'éthanol: prismes incolores, point de sublimation ~220-265° déc 275°. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1640 (C=O), 2850, 2990 et 3140 cm⁻¹ (NH et OH). C₁₄H₁₂N₂O. C, H, N.

Benzyl-1 chloro-7 aza-6 indole 14. Le dérivé indolique 13 (450 mg) et l'oxychlorure de phosphore (10 ml) sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 1.5 h. Après évaporation de l'oxychlorure de phosphore en excès, le résidu est dissous dans l'eau et neutralisé par l'ammoniaque. Le composé attendu 14 est séché et recristallisé dans le cyclohexane: aiguilles incolores, pf 188-90° RMN (diméthylsulfoxyde-*d*₆): 6.7 d (H-2), 6.27 d (H-3), 7.3 d (H-4), 7.85 d ($J_{4,5} = 6$, H-5). C₁₄H₁₁Cl N. C, H, N, Cl.

(1H)-Dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 15. Dans un ballon à trois tubulures de 1 l refroidi par un bain d'isopropanol-carboglace auquel est adapté un réfrigérant de même composition, on introduit l'ammoniac (300 ml) et le composé 9 (7 g; 30 mmoles). Le sodium (3.4 g) en fins morceaux est ajouté par petites portions, avec agitation, jusqu'à persistance de la coloration bleue pendant plus de 30 min. On introduit alors le chlorure d'ammonium (7 g) et laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante. Lorsque l'ammoniac est évaporé, le résidu est repris dans l'eau tiède (75 ml) et les impuretés sont séparées par filtration. Un séjour prolongé à 0° de la solution aqueuse conduit au composé attendu 15: aiguilles incolores, 4 g (75%), pf 52°. C₁₄H₁₂N₂O₂H₂O.

¹⁷Nous remercions la Société LKB pour le prêt temporaire de cet appareil.

Ce dihydrate redonne, après fusion, un solide qui se transforme en une nouvelle forme cristalline vers 210–20°, pf 243°. La sublimation sous pression réduite (13 mm Hg) conduit au composé anhydre qui est recristallisé dans l'acétonitrile: aiguilles incolores, pf-déc: 245–7°. RMN (diméthylsulfoxyde-*d*₆): 7-07 d (H-2), 6-55 d (J_{2,3} = 5, H-3), 10-45 (H-5), 7-02 d (H-6), 6-44 d (J_{6,7} = 7, H-7). C₁₁H₁₀N₂O C, H, N.

(1H) *Chloro-4 aza-5 indole* 16. L'hydrate précédent (1.7 g) en suspension dans l'oxychlorure de phosphore (20 ml) est additionné progressivement à une solution refroidie de pentachlorure de phosphore (6 g) dans l'oxychlorure de phosphore (20 ml). Après 1.5 h de chauffage au bain-marie bouillant, l'excès d'oxychlorure de phosphore est évaporé et le résidu est repris par l'eau. La neutralisation de la solution aqueuse par l'ammoniaque conduit à un solide cristallin qui, après filtration, est recristallisé dans l'acétonitrile: microcristaux ocre-clairs 1.15 g (76%); pf 190–3° avec changement de forme cristalline vers 100°. RMN (diméthylsulfoxyde-*d*₆): 12-08 (H-1), 7-6 d (H-2), 6-66 d (J_{2,3} = 3 H-3), 8-07 (H-6), 7-5 d (J_{6,7} = 5.5, H-7). C₁₁H₁₀N₂Cl. C, H, N. Cl.

(1H)-*Aza-5 indole* 17. Un mélange d'hydroxyde de sodium (0.1 g) dissous dans le minimum d'eau additionnée d'éthanol (30 ml), de chloro-4 aza-5 indole 16 (300 mg) et de charbon palladié (30%, 100 mg) est hydrogéné pendant 1 h à température et pression ambiantes. Après élimination du catalyseur, le solvant est évaporé et le résidu repris par l'eau et le chloroforme. La phase chloroformique séparée conduit, après concentration, à un résidu qui est recristallisé dans un mélange benzène-cyclohexane 1:1 (v/v): microcristaux incolores, 200 mg (83%) pf 111°. Lit.²² pf 111°. Ce même composé est également obtenu avec un rendement de 77% par débenzylation de 18b par action du sodium dans l'ammoniac liquide.

(1H) *Benzyl-1 aza-5 indole* (18b). Le dérivé chloré 18a⁹ (2.4 g) est soumis à hydrogénéation catalytique en présence de charbon palladié selon la technique précédemment appliquée pour l'obtention de 17: aiguilles incolores (cyclohexane), pf 62°. RMN (chloroforme-*d*): 7-28 d (J_{2,3} = 3.5, H-3), 8-92 s (H-4), 8-23 d (H-6), 7-14 d (J_{6,7} = 6, H-7). C₁₄H₁₂N₂. C, H, N.

Benzyl-1 hydrazino-4 aza-5 indole 19. Un mélange du dérivé chloré 18a⁹ (24 g) et d'hydrate d'hydrazine (18 ml) dans le méthoxy-2 éthanol (200 ml) est porté à reflux pendant 24 h. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est dissoute dans l'eau chaude et la solution aqueuse amenée à pH alcalin par addition d'hydroxyde de sodium 2 M. Le précipité obtenu est séparé par filtration et séché. Aiguilles incolores (benzène), 19.5 g (82%), pf 149°. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3260 et 3320 cm⁻¹ (NH₂ as et s); δ NH, hors du plan: 1625 cm⁻¹. C₁₄H₁₂N₄. C, H, N.

Benzyl-1 amino-4 aza-5 indole 20. L'hydrazine précédente 19 (10 g) dissoute dans l'éthanol (200 ml) est additionnée de nickel de Raney (Schuchardt, 60 g) et portée à reflux pendant 1.5 h. Après élimination du catalyseur par filtration, la concentration de la solution éthanolique conduit à une substance solide qui est recristallisée dans le benzène: paillettes incolores, 7.5 g (80%), pf 170°. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3280 et 3420 cm⁻¹ (NH₂ as et s); δ NH, hors du plan: 1630 cm⁻¹. RMN (chloroforme-*d*): 4-75 s (NH₂). C₁₄H₁₂N₄. C, H, N.

Amino-4 aza-5 indole 3. Dans un réacteur de 1 l, surmonté d'un réfrigérant à ammoniac liquide et d'une garde à hydroxyde de potassium sont placées l'ammoniac liquide (500 ml) et l'amine 20 (8.92 g) en solution dans le tétrahydrofurane (200 ml) préalablement purifié par distillation sur hydrure de lithium et d'aluminium. Le sodium (2.3 g) est ajouté par petites portions jusqu'à ce que la persistance de la coloration bleutée dure au moins 15 min. Le mélange réactionnel est alors ramené à température ambiante jusqu'à évaporation totale de l'ammoniac. La solution résiduelle est additionnée d'éthanol (200 ml), filtrée, et la solution éthanolique additionnée d'eau (200 ml). Le précipité (1–10%) formé qui correspond au produit de départ inchangé est éliminé par filtration. La phase aqueuse amenée à neutralité par addition d'un équivalent d'acide acétique, est concentrée sous pression réduite, l'eau résiduelle étant éliminée par entraînement azotropique à l'aide de toluène. Le résidu solide est repris en plusieurs fois par l'oxydation de benzene bouillant. Par refroidissement des extraits chlorobenzéniques au préalable concentrés, on obtient des paillettes presque incolores (3.1 g, 59%) très solubles

dans l'eau, pf 180° déc. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3320 et 3420 cm⁻¹ (NH₂ as et s). 1635 cm⁻¹ δ NH, hors du plan. C₁₁H₁₀N₂. C, H, N. Si le milieu réactionnel n'est pas parfaitement anhydre, une forte proportion du composé est récupérée et il ne se forme que très peu, voire pas du tout, de l'amine attendue. Lorsque le chlorhydrate d'ammonium en excès est introduit dans le milieu réactionnel en fin de réaction, c'est le chlorhydrate de l'amine 3 qui est obtenu après évaporation du solvant: aiguilles incolores (benzène-éthanol 8:2 v/v) pf 207°. Partant de ce sel, la base libre 3 est obtenue après traitement par une quantité stoechiométrique d'hydroxyde de sodium 2 M. Picrate, pf 286–95 déc (éthanol). C₁₄H₁₀N₆O₇. C, H, N.

Benzamido-4 aza-5 indole 21. L'amine précédente 3 (1.33 g) dissoute dans la pyridine (20 ml) est additionnée d'anhydride benzoïque (2.26 g) et la solution est portée à reflux pendant 1 h. Après évaporation du solvant, le résidu pulvérulent est repris dans l'hydroxyde de sodium (0.1 M, 100 ml) au bain de glace, essoré et recristallisé dans un mélange éthanol-eau 1:1 (v/v): aiguilles incolores, 1.5 g (63%), pf 90–5°. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1655 (C=O), 3250 cm⁻¹ (NH). C₁₄H₁₁N₂O₂. C, H, N. Les eaux mères de cristallisation contiennent des traces du dérivé monobenzoylé 21.

Benzamido-4 N-benzoylaza-5 indole 22a–c. L'amine 3 (1.33 g) est additionnée d'anhydride benzoïque (5 g) et le mélange est chauffé au bain d'huile à 140–150° pendant 1 h avec agitation. Le solide formé par refroidissement cristallise dans l'éthanol pour donner le dérivé N-benzoylé 22a–c: aiguilles incolores, 2.35 g (69%), pf 179–80°. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1655 et 1683 (C=O), 3250 cm⁻¹ (NH). C₂₁H₁₇N₂O₂. C, H, N. Les eaux mères de cristallisation contiennent des traces du dérivé monobenzoylé 21.

Benzoylimino-4 (tri-O-benzoyl-2,3,5β-D-ribosyl)-5 aza-5 indole 24. Le tri-O-benzoyl-2,3,5 bromo-D-ribosyle¹¹ (5.8 g) dissous dans l'acétonitrile sec (70 ml) est additionné de benzamido-4 aza-5 indole 21 (2.55 g), de cyanure mercurique (2.52 g) et de tamis moléculaires (zéolithe, 16 ml) préalablement séchés à 350° sous vide. Le mélange réactionnel est porté à 50° pendant 7.5 h avec agitation magnétique. Le composé cristallin formé dans le cours de la réaction est séparé par l'évaporation après refroidissement de la solution et recristallisé dans le méthanol (900 ml) sous forme d'aiguilles incolores (3.4 g, 50%), pf 198–200°. $[\alpha]_D^{20}$ = 85.5° (c 1.66; diméthylsulfoxyde). C₄₀H₃₃N₂O₁₁. C, H, N.

Le même composé 24 est retrouvé par re-benzoylation de 26 et de 2. (a) Le dérivé 26 370 mg, 1 mmole dans la pyridine (20 ml) est traité par le chlorure de benzoyle (500 mg; 3.5 mmol) à la température ambiante pendant 5 h. Après élimination de la pyridine, on ajoute l'ammoniaque (0.1 M, 100 ml), essore le précipité et le recristallise dans l'éthanol pour obtenir 670 mg (98%) d'aiguilles incolores dont les spectres IR et de RMN sont superposables à ceux du produit précédent. (b) Le picrate 27 (250 mg; 0.5 mmole) est traité par 20 ml de la résine Dowex 1 × 2 (forme carbonate) dans l'eau (40 ml). Le résidu de l'évaporation est repris dans la pyridine (10 ml), traité par le chlorure de benzoyle (300 mg; 2.1 mmol) et chauffé à reflux pendant 10 min. Après un traitement identique au précédent, on isole 60 mg (17%) du composé 24.

Benzamido-4 β-D-ribosyl-5 aza-5 indole 26. Le nucléoside protégé 24 (682 mg, 1 mmole) dissous dans le méthanol (40 ml) est additionné d'une solution de méthoxyde de sodium dans le méthanol (5 mmol; 10 ml). La solution est portée à reflux pendant 1 min et neutralisée, après refroidissement, par l'acide acétique. Après élimination du solvant, le résidu est repris par l'eau à 70° et débarrassé des sels insolubles par filtration à chaud. Le refroidissement de la solution aqueuse conduit à des aiguilles incolores (296 mg, 80%), pf 198–9°. $[\alpha]_D^{20}$ = +88° (c 1.66; diméthylsulfoxyde). C₁₉H₂₁N₂O₁₂. C, H, N.

Ce composé 26 (370 mg, 1 mmole) chauffé dans l'éthanol à reflux pendant 5 min en présence d'acide picrique (227 mg; 1 mmole) donne des aiguilles jaunes (100 mg, 22%) qui se décomposent entre 200 et 225° et qui correspondent au picrate du benzamido-4 aza-5 indole 21. C₂₅H₂₂N₂O₁₂. C, H, N.

Amino-4 β-D-ribosyl-5 aza-5 indole, picrate 27. Le dérivé monobenzoylé 26 (670 mg) dissous dans le méthanol (40 ml) est additionné d'une solution de méthoxyde de sodium dans le méthanol (1.8 mM, 20 ml). Après un reflux de 3 h, la solution est refroidie, neutralisée par l'acide acétique, filtrée, additionnée d'une solution alcoolique d'acide picrique (410 mg; 30 ml) puis chauffée à 78° pendant 15 min. La concentration du solvant à un

volume de 10 ml conduit, après refroidissement, à un précipité jaune qui recristallise dans l'éthanol pour donner 420 mg (48%) de paillettes jaunes, pf 190-2° déc. $[\alpha]_D^{25} = -30.9$ (c 0.55 diméthylsulfoxyde) $C_{18}H_{18}N_6O_{11}$, C, H, N.

Amino-4 β -D-ribofuranosyl-5 aza-5 indole, chlorhydrate 28. Le picrate précédent (270 mg) dissous dans l'eau (150 ml) est additionné de résine échangeuse Dowex 1 \times 2 sous forme carbonatée (6 g). L'agitation est poursuivie jusqu'à décoloration complète de la solution. La résine est alors essorée et soigneusement lavée par l'eau. La concentration sous pression réduite de la solution aqueuse conduit à une huile qui a été dissoute dans l'éthanol (10 ml) et additionnée d'un léger excès d'acide chlorhydrique dans l'éthanol (1% p/v). Par trituration du résidu de l'évaporation du solvant en présence d'éther éthylique, un solide blanc hygroscopique (95 mg; 57%), homogène en ccm, est obtenu.

Amino-4 β -D-ribofuranosyl-5 aza-5 indole 2. L'huile résultant de l'expérience précédente conduite à partir du picrate 27 (420 mg), d'eau (150 ml) et de résine échangeuse (8 g) est reprise dans l'éthanol (10 ml) et le mélange réactionnel est chauffé à 70°. Par refroidissement à 0°, des cristaux incolores apparaissent qui, après séchage sous vide (anhydride phosphorique) comportent de l'éthanol de cristallisation. Par dissolution dans l'eau et lyophilisation, sont obtenues des paillettes incolores qui présentent une analyse centésimale (C, H, O) correspondant à celle du nucléoside attendu, associé à 1.5 moles d'eau (220 mg; 88%), pf 134-8° $[\alpha]_D^{25} = +5.1$ (c 0.67 eau).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹K. Anzai, G. Nakamura et S. Suzuki, *J. Antibiot. Ser. A* **10**, 201 (1957).
- ²H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama et S. Shimaoka, *Ibid. A* **9**, 60 (1956); **13**, 361 (1960); **14**, 343 (1961).
- ³K. V. Rao et D. W. Denn *Antimicrob. Agents Chemother.* **77** (1963).
- ⁴S. P. Owen et C. G. Smith, *Cancer Chemother. Rep.* **36**, 19 (1964); *J. A. Cains, Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **7**, 12 (1966); C. G. Zubrod, S. Shepartz, J. Leiter, K. M. Endicott, L. Carrese et C. G. Baker, *Cancer Chemother. Rep.* **50**, 496 (1966).
- ⁵P. C. Jain, S. K. Chatterjee et N. Anand, *Indian J. Chem.* **4**, 403 (1966); R. J. Rousseau, L. B. Townsend et R. K. Robins, *Biochemistry* **5**, 756 (1966); Y. Mizuno, B. Tazawa et K. Kageura, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 2011 (1968); K. B. Deroos et C. A. Salemink, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **20**, 654 (1971).
- ⁶T. Itoh, S. Kitano et Y. Mizuno, *J. Heterocyclic Chem.* **9**, 465 (1972).
- ⁷F. Eloy et A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta* **53**, 645 (1970).
- ⁸E. Bisagni, J-D. Bourzat et J. André-Louisfert, *Tetrahedron* **26**, 2087 (1970).
- ⁹J-P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruest, J-D. Bourzat, J. André-Louisfert et E. Bisagni, *Chim. Thér.* **6**, 427 (1971).
- ¹⁰N. J. Leonard et R. A. Laursen, *Biochemistry* **4**, 354 (1965).
- ¹¹J. D. Stevens et M. G. Fletcher dans *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* (Edited by W. W. Zorbach et R. S. Tipson), Vol. 1, p. 532. Wiley-Interscience, New York (1968).
- ¹²C. P. J. Glaudemans et H. G. Fletcher Jr, *J. Org. Chem.* **25**, 3004 (1963).
- ¹³K. Biemann et J. A. McCloskey, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2005 (1962).
- ¹⁴L. B. Townsend, *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* (Edited by W. W. Zorbach et R. S. Tipson), Vol. 2, p. 267. Wiley-Interscience, New York (1973).
- ¹⁵R. A. Bell et J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **48**, 1114 (1970).
- ¹⁶L. Montagnier, E. Bisagni, J-D. Bourzat, J. Gruest, J-P. Marquet, J-J. Pépin et C. Rivalle, *Chim. Thér.* **6**, 186 (1971).
- ¹⁷L. Montagnier et P. Vigier, *C. R. Acad. Sci. Sér D* **264**, 193 (1967).
- ¹⁸G. Oddo, *Gazz. Chim. Ital.* **44**, 1, 712 (1914).
- ¹⁹R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewick, C. Willard et R. C. Koenig, *J. Org. Chem.* **20**, 668 (1955).
- ²⁰E. Bisagni, J-D. Bourzat, J-P. Marquet, C. Labrid, P. Delort et A. Leridant, *Chim. Thér.* **8**, 559 (1973).
- ²¹B. William, S. Wedworth et W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1733 (1961).
- ²²S. Okuda et M. M. Robinson, *J. Org. Chem.* **24**, 1008 (1959); R. P. Lorenz, B. F. Tollar, C. F. Koelsch et S. Ircher, *Ibid.* **30**, 2531 (1966).
- ²³A. Ducruix, C. Riche et C. Pascard, *Tetrahedron Letters* **51** (1976).