

## 275. Amino-nucléosides

### IV<sup>1)</sup> (Amino-3-désoxy-3-érythrofurannosyl)-9-adenine

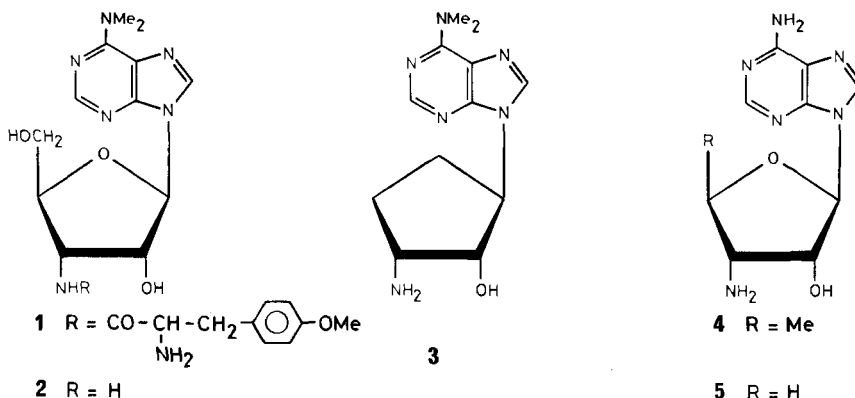
par Jean M. J. Tronchet et René Graf<sup>2)</sup>

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, Boulevard d'Yvoy, 1211 Genève 4 (Suisse)

(14. IX. 73)

*Summary.* The synthesis of 9-(3-amino-3-deoxy-β-L-(and D)-erythrofurannosyl)-adenine is described. This compound is a close analog of the aminonucleoside of puromycin.

Un certain nombre de dérivés N-aminoacylés d'aminonucléosides sont des antibiotiques intéressants (v. [3]). La puromycine (**1**) constitue le type de ces composés mais son utilité clinique est réduite, du fait de la néphrotoxicité de l'aminonucléoside correspondant **2** formé dans l'organisme par sa désaminoacylation enzymatique. Il



semble que la néphrotoxicité des aminonucléosides soit liée à leur possibilité d'être phosphorylés en O(5') et il était intéressant de préparer des analogues de l'aminonucléoside de la puromycine dépourvus de groupement hydroxyméthyle en C(4'). Un composé de ce type, **3**, ne portant pas de copule glucidique mais un reste cyclopentyle substitué a été très récemment décrit [4] et s'est effectivement avéré actif et exempt de néphrotoxicité. Nous avons nous-mêmes synthétisé [2] [5] l' amino-3'-didésoxy-3',5'-adénosine (**4**) et décrivons ci-dessous la préparation d'un autre aminonucléoside (**5**) dépourvu d'hydroxyméthyle en C(4').

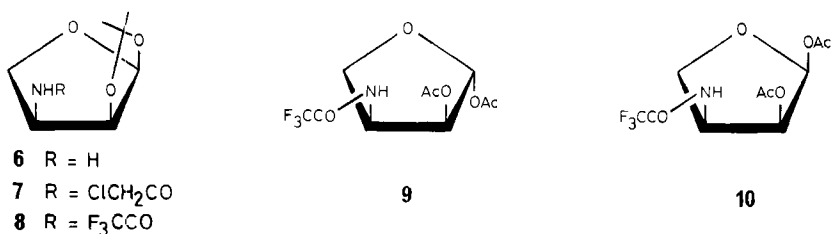
Les composés **4** et **5** diffèrent de l'aminonucléoside de la puromycine à la fois par la nature de la base et celle du sucre alors que les travaux précédents n'ont jamais

<sup>1)</sup> La référence [1] constitue la 3<sup>e</sup> communication de cette série.

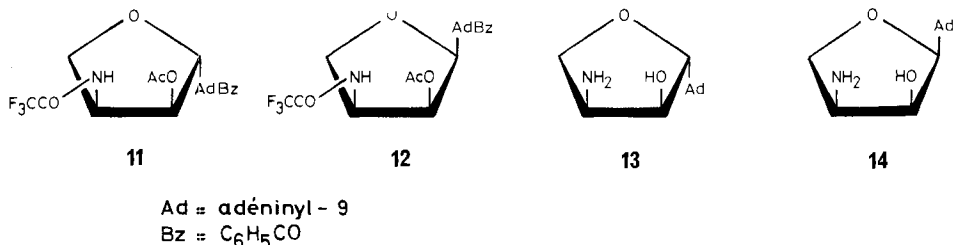
<sup>2)</sup> La matière de cette communication constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences de M. R. Graf [2].

fait intervenir que des modifications portant sur l'un ou l'autre de ces constituants. La raison qui nous a poussés à effectuer cette double modification est la suivante. Les exigences structurales pour la néphrotoxicité et pour l'aptitude à être désaminé sont voisines (dans les deux cas un hydroxyle en C(5') ou un groupement pouvant jouer ce rôle est indispensable). On pouvait espérer dans ces conditions, préparer des composés non néphrotoxiques et non désaminables, actifs bien que non substitués sur le groupement amino de l'adénine, la résistance à la désamination pouvant rendre inutile cette substitution. Nous nous proposons d'autre part de décrire ultérieurement des analogues de **5** différemment substitués sur la base.

La synthèse de l'(amino-3-désoxy-3- $\beta$ -érythrofurannosyl)-9-adénine a été effectuée dans les séries D et L. Nous décrivons ci-dessous la préparation des composés de cette dernière série, réalisée dans de meilleures conditions du fait de la plus grande facilité de préparation du produit de départ de la synthèse.



L'amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2- $\alpha$ -L-érythrofurannose (**6**) [6] conduit par amidification aux deux dérivés cristallins **7** et **8**. C'est ce dernier que nous avons retenu pour la suite des opérations du fait de sa facile désacylation en milieu alcalin, déjà mise à profit en chimie des sucres par *Wolfrom* [7]. L'acétolyse de **8** fournit un mélange 80:20 de **9** et **10** dont **9**, cristallin, a pu être isolé à l'état de pureté. La configuration en C(1) de ces deux produits a été établie par RMN., l'anomère  $\beta$  (**9**) présentant une faible valeur (1,0 Hz) de  $J_{1,2}$  et une valeur de  $\tau$  H-C(1) plus élevée que celle de **10**. Les paramètres de RMN. permettent de proposer pour chacun de ces composés une position approximative dans le cycle conformationnel:  ${}^2E \rightleftharpoons {}^2T_3 \rightleftharpoons E_3$  pour **9**,  ${}^1T_2 \rightleftharpoons E_2 \rightleftharpoons {}^3T_2$  pour **10**. Le traitement d'un mélange de **9** et **10** par de la N-benzoyl-chloromercuriadénine selon *Prokop & Murray* [8] fournit un mélange



60:40 de **11** et **12** dont **11**, pur, est obtenu par recristallisation. La désacylation du mélange de **11** et **12** conduit à **13** et **14**, **13** étant obtenu pur par désacylation de **11**. La configuration en C(1') des composés **11**–**14** est établie par les valeurs des pouvoirs

rotatoires – les pouvoirs rotatoires des anomères  $\alpha$  étant estimés par la détermination du pouvoir rotatoire de mélanges en proportions connues (RMN.) des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  – et par la valeur de  $J_{1,2}$  de **13** (3,4 Hz) et de **14** (5,3 Hz). Que la copule glucidique est bien fixée sur l'azote N(9) de la base est prouvé par les spectres UV.

Les mêmes réactions effectuées dans la série D ont conduit aux énantiomères des produits décrits ci-dessus, en particulier à **5** qui, comme prévu, n'est pas un substrat de l'adénosine-désaminase de l'intestin de bœuf [2] [9].

Nous remercions bien vivement le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Genève) et M. R. Morel (Firmenich & Cie, Genève) pour les analyses élémentaires, le Prof. A. Buchs et M. A. Glangetas pour les SM., les Drs. U. Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les spectres de RMN. à 100 MHz et le Prof. J. F. Oth (E.P.F., Zurich) pour les RMN. à 220 MHz. Nous remercions le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique de subsides (n° 2123-69 et 2479-71).

### Partie expérimentale

*Généralités.* v. [10]. Les spectres de RMN. à 220 MHz ont été effectués sur spectrographe Varian HR 220. Les déplacements chimiques sont donnés en  $\tau$ .

*Chloroacétamido-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2- $\alpha$ -L-érythrofurannose (7).* Une solution de 0,8 g (5 mmol) de **6** et de 7,5 g (44 mmol) d'anhydride monochloracétique dans 20 ml de pyridine est maintenue 14 h à 20°, puis versée dans 250 ml d'eau glacée. Le milieu réactionnel est extrait par du chloroforme (5  $\times$  50 ml). Les extraits chloroformiques réunis, lavés (100 ml d'HCl 1N, 100 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, 100 ml d'H<sub>2</sub>O), séchés (MgSO<sub>4</sub>) abandonnent par évaporation 690 mg (60%) d'un solide qui recristallisé (éther/hexane) fournit 550 mg (46%) de **7**. Rf = 0,58 (Et<sub>2</sub>O).  $\nu_{RR}^{180^\circ} = 0,72$ . F. 99–99,5°.  $[\alpha]_D^{25} = -58,2^\circ$  ( $c = 0,4$ , CHCl<sub>3</sub>). – UV. (EtOH): 222 (730). – IR: 3,0  $\mu$ m ( $\nu_{NH}$ ); 5,95  $\mu$ m ( $\nu_{C=O}$ ); 7,20 et 7,25  $\mu$ m (CMe<sub>2</sub>). – RMN. (60 MHz): 3,02, *m*, 1 p., NH; 4,02, *d*, 1 p.,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz, H–C(1); 5,41, *d*  $\times$  *d*, 1 p.,  $J_{2,3} = 4,4$  Hz, H–C(2); 5,50–6,00, *m*, 2 p., H–C(3) et H<sub>a</sub>–C(4); 5,93, *s*, 2 p., chloracétyle; 6,44, *d*  $\times$  *d*, 1 p.,  $J_{3,4a} = 7,0$  Hz,  $J_{3,4b} = 9,0$  Hz,  $J_{4a,4b} = 7,0$  Hz, H<sub>b</sub>–C(4); 8,44 et 8,64, 2 *s*, 2  $\times$  3 p., CMe<sub>2</sub>. – SM.: 119 (100), 220 (87,9) (*M*<sup>+</sup> – Me), 121 (33,9), 43 (31,4), 221 (27,8) (*M*<sup>+</sup> – Me), 84 (24,5), 178 (22,8), 85 (21,0), 118 (19,5), 77 (9,0).

C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub>	Calc. C 45,81	H 5,98	N 5,94	Cl 15,02%
(235,7)	Tr. „ 45,88	„ 5,97	„ 6,04	„ 15,19%

*Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -L-érythrofurannose (8).* Une solution de 1,2 g (7,6 mmol) de **6** dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), pyridine (4 ml) et anhydride trifluoroacétique (4 ml, 28 mmol) est maintenue 30 min. à 0° puis 30 min. à 20°, lavée par 3  $\times$  75 ml d'H<sub>2</sub>O glacée et séchée (MgSO<sub>4</sub>). L'évaporation des solvants fournit 1,96 g (74%) d'un sirop dont la distillation (110–115°/5,10<sup>-2</sup> Torr) conduit à 1,6 g (59%) de **8** qui cristallise par refroidissement. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (éther/hexane). Rf = 0,87 (Et<sub>2</sub>O).  $\nu_{RR}^{180^\circ} = 0,12$ . F. 73–74°.  $[\alpha]_D^{25} = -45,9^\circ$  ( $c = 1,3$ , CHCl<sub>3</sub>). – UV. (EtOH): 206 (2960). – IR. ( $\lambda_{max}^{KBr}$ ): 2,99  $\mu$ m ( $\nu_{NH}$ ), 5,78  $\mu$ m ( $\nu_{C=O}$ ), 7,21 et 7,26  $\mu$ m (CMe<sub>2</sub>). – RMN. (220 MHz): 4,15, *m*, 1 p., NH; 4,79, *d*, 1 p.,  $J_{1,2} = 3,2$  Hz, H–C(1); 5,92, *d*  $\times$  *d*, 1 p.,  $J_{2,3} = 4,9$  Hz, H–C(2); 6,13, *m*, 1 p.,  $J_{3,4a} = 7,8$  Hz,  $J_{3,4b} = 10,0$  Hz, H–C(3); 6,31, *t*, 1 p.,  $J_{4a,4b} = 7,8$  Hz, H<sub>a</sub>–C(4); 6,83, *d*  $\times$  *d*, 1 p., H<sub>b</sub>–C(4); 8,62 et 8,80, 2 *s*, 2  $\times$  3 p., CMe<sub>2</sub>. – SM.: 240 (100) (*M*<sup>+</sup> – Me), 59 (72,1), 85 (60,1), 43 (55,6), 139 (50,0), 138 (46,1), 198 (43,3), 127 (33,7), 197 (32,7), 70 (26,0).

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	Calc. C 42,39	H 4,74	N 5,49	F 22,35%
(255,2)	Tr. „ 42,53	„ 5,02	„ 5,59	„ 22,05%

*Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-( $\alpha$  +  $\beta$ )-L-érythrofurannose (9 + 10).* A une solution de 2,3 g (9 mmol) de **8** dans 85 ml de CH<sub>3</sub>COOH et 6 ml (63 mmol) d'anhydride acétique on ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. Après 14 h à 20° on verse le mélange sous bonne agitation dans 500 ml d'une solution à 10% de NaOAc à 0° et extrait par 3  $\times$  80 ml de CHCl<sub>3</sub>. Les extraits chloroformiques réunis, lavés (3  $\times$  100 ml d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5%), séchés (MgSO<sub>4</sub>) abandonnent par évaporation du solvant 2,35 g (88%) d'un sirop homogène par CCM. et comportant (CGL., RMN.) 80% de **9** et 20% de **10**. Par recristallisation on obtient 1,35 g (50%)

de **9**. **10** n'est pas isolé à l'état de pureté, mais certaines de ses propriétés sont déterminées à partir d'un mélange de **9** et **10** enrichi en **10**.

$C_{10}H_{12}F_3NO_6$	Calc.	C 40,14	H 4,05	N 4,68	F 10,05%
(299,2)	Tr.	., 40,22	., 4,25	., 4,65	., 18,80%

*Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-β-L-érythrofurannose (9)*. Obtenue comme décrit ci-dessus. Rf = 0,35 (AcOEt/hexane 1:2).  $V_{RR}^{180^\circ} = 0,76$ . F. 103-104°.  $[\alpha]_D^{25} = +30,6^\circ$  ( $c = 0,3$ ,  $CHCl_3$ ). - UV. (EtOH): 213 (1720). - IR. ( $\lambda_{max}^{KBr}$ ): 3,01  $\mu m$  ( $\nu_{NH}$ ), 5,71  $\mu m$  ( $\nu_{C=O}$  ester), 5,82  $\mu m$  ( $\nu_{C=O}$  amide). - RMN. (100 MHz): 3,02, *d* él., 1 p.,  $J_{3,NH} = 7,0$  Hz, NH; 3,81, *d*, 1 p.,  $J_{1,2} = 1,0$  Hz, H-C(1); 4,71, *d*, 1 p.,  $J_{2,3} = 5,6$  Hz, H-C(2); 5,06, *d* × *d* × *d*, 1 p.,  $J_{3,4a} = 7,2$  Hz,  $J_{3,4b} = 6,0$  Hz, H-C(3); 5,63, *d* × *d*, 1 p.,  $J_{4a,4b} = 9,5$  Hz, H<sub>a</sub>-C(4); 6,10, *d* × *d*, 1 p., H<sub>b</sub>-C(4); 7,88 et 7,93, 2s, 2 × 3 p., Ac. - SM.: 43 (100), 198 (29,3), 240 (25,7) ( $M^+$  - AcO), 85 (20), 144 (18,2), 139 (17,3), 127 (16,7), 197 (14,2), 161 (10,2), 256 (9,2) ( $M^+$  - Ac).

$C_{10}H_{12}F_3NO_6$	Calc.	C 40,14	H 4,05	N 4,68	F 19,05%
(299,2)	Tr.	., 40,18	., 4,13	., 4,72	., 18,65%

*Di-O-acétyl-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-β-L-érythrofurannose (10)*. Propriétés déduites de l'étude d'un échantillon contaminé par 24% de **9**. Rf = 0,35.  $V_{RR}^{180^\circ} = 0,4$ .  $[\alpha]_D^{25} \approx -65^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $CHCl_3$ ). - RMN. (60 MHz): 2,90, *m*, 1 p., NH; 3,46, *d*, 1 p.,  $J_{1,2} = 4,0$  Hz, H-C(1); 4,62, *d* × *d*, 1 p.,  $J_{2,3} = 6,2$  Hz, H-C(2); 5,07, *m*, 1 p., H-C(3); 5,40-6,0, *m*, 2 p., H<sub>2</sub>-C(4); 7,88 et 7,93, 2s, 2 × 3 p., Ac.

(*O*-Acétyl-2'-désoxy-3'-trifluoroacétamido-3'-(α + β)-L-érythrofurannosyl)-9-benzamido-6-adenine (**11** + **12**). 509 mg (1,7 mmol) d'un mélange de **9** et **10**, 1,0 g (2,1 mmol) de N-benzoyl-chloromercuriadénine [**11**] et 1,2 g de célite sont additionnés de 150 ml de dichloro-1,2-éthane. Le mélange est séché par distillation de 50 ml de solvant. On ajoute alors 3 g de tamis moléculaire (4 Å) puis une solution de 0,23 ml (2,1 mmol) de  $TiCl_4$  dans 10 ml de dichloro-1,2-éthane et porte à reflux 20 h sous azote à l'abri de l'humidité. Après ce laps de temps, on ajoute, sous vive agitation, au mélange chaud 50 ml d'une solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$ . Après 30 min., on filtre sur célite et extrait le précipité par 5 × 50 ml de chloroforme bouillant. La phase organique évaporée est reprise par 100 ml de  $CHCl_3$  froid qui est lavé (solution aqueuse de KI à 30% puis  $H_2O$ ) séché ( $MgSO_4$ ) et évaporé à sec. On obtient 506 mg (63%) d'un solide pratiquement homogène par CCM. (Rf = 0,4, AcOEt). La cristallisation (AcOEt/hexane) de 206 mg de cet échantillon fournit 159 mg (48,5%) de **11** pur (*vide infra*). Le reste de l'échantillon soumis à une CCP. (AcOEt) fournit 243 mg (47%) d'un mélange 60:40 de **11** et **12**, ce qui permet de déterminer certaines des caractéristiques de l'anomère α (**12**):  $[\alpha]_D^{25} \approx -131^\circ$ . - RMN. (100 MHz): 0,70, *s* él., 1 p., NH-COPh; 1,19 et 1,88, 2s, 2 × 1 p., H-C(2) et H-C(8); 1,90-2,05, *m*, 2 p., H *ortho* de PhCO; 2,30-2,70, *m*, 4 p., H *mé*ta et *para* de PhCO,  $NHCOF_3$ ; 3,66, *d*, 1 p.,  $J_{1',2'} = 7,0$  Hz, H-C(1'); 4,34, *t*, 1 p.,  $J_{2',3'} = 7,0$  Hz, H-C(2'); 4,85, *m*, 1 p.,  $J_{3',NH} = 9,0$  Hz, H-C(3'); 5,75-6,0, *m*, 2 p., H<sub>2</sub>-C(4'); 7,84, *s*, 3 p., Ac.

$C_{20}H_{17}F_3N_6O_5$	Calc.	C 50,22	H 3,58	N 17,56%
(478,4)	Tr.	., 50,19	., 3,84	., 17,54%

(*O*-Acétyl-2'-désoxy-3'-trifluoroacétamido-3'-β-L-érythrofurannosyl)-9-benzamido-6-adenine (**11**). Obtenue comme décrit ci-dessus. Rf = 0,38 (AcOEt). F. 107-111,5°.  $[\alpha]_D^{25} = -6,1^\circ$  ( $c = 0,45$ ,  $CHCl_3$ ). - UV. (EtOH): 281 (15950), épaulement à 261 nm. - IR. ( $\lambda_{max}^{KBr}$ ):  $\approx 3,0 \mu m$  ( $\nu_{NH}$ ), 5,70  $\mu m$  ( $\nu_{C=O}$  Ac), 5,81  $\mu m$  ( $\nu_{C=O}$  R<sub>2</sub>), 5,88  $\mu m$  ( $\nu_{C=O}$  trifluoroacétyle), 6,19  $\mu m$  (purine). - RMN. (60 MHz): 0,70, *s* él., 1 p.,  $NHCOPh$ ; 1,04 et 1,75, 2s, 2 × 1 p., H-C(2) et H-C(8); 1,78-1,90, *m*, 2 p., H *ortho* de PhCO; 2,16-2,43, *m*, 4 p., H *mé*ta et *para* de PhCO,  $NHCOF_3$ ; 3,86, *m*, 2 p., H-C(1') et H-C(2'); 5,10, *m*, 1 p., H-C(3'); 5,75-6,0, *m*, 2 p., H<sub>2</sub>-C(4'); 7,80, *s*, 3 p., Ac. - SM.: 449 (100), 450 (63,9), 105 (63,9), 478 (54,0) ( $M^+$ ), 239 (53,4), 210 (47,1), 211 (36,9), 43 (36,1), 77 (27,7), 240 (20,6).

$C_{20}H_{17}F_3N_6O_5$	Calc.	C 50,22	H 3,58	N 17,56%
(478,4)	Tr.	., 50,04	., 3,62	., 17,67%

(*A*mino-3'-désoxy-3'-(α + β)-L-érythrofurannosyl)-9-adenine (**13** + **14**). A une solution de 239 mg (0,5 mmol) d'un mélange 60:40 de **11** et **12** dans 5 ml d'une solution méthanolique 0,1M de méthanolate de sodium, on ajoute 1 g de tamis moléculaire (4 Å) et porte à reflux 1 h à l'abri de l'humidité.

dité. La solution est ensuite neutralisée (AcOH 10%), évaporée et le solide obtenu (89 mg, 76%, 0,37 mmol) dissous dans 3,32 ml d'une solution à 5% d'acide picrique (0,74 mmol).

Après 1 min. d'ébullition la solution est refroidie et abandonnée un précipité qui est recristallisé (MeOH). Les cristaux sont dissous dans 80 ml d'H<sub>2</sub>O contenant environ 2,5 g de résine Dowex 2 (en cycle CO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Après 1 h à 60°, on filtre la résine, la rince (H<sub>2</sub>O) jusqu'à entraînement de tout le nucléoside (UV.) et évapore les extraits aqueux réunis. La recristallisation (MeOH–H<sub>2</sub>O) du solide obtenu fournit 52 mg (44%) d'un mélange 54:46 de **13** et **14** (RMN.). Des propriétés du mélange on peut déduire certaines des caractéristiques de **14**.  $[\alpha]_D^{21} \simeq -78^\circ$ . – RMN. (D<sub>2</sub>O + CF<sub>3</sub>COOD, 100 MHz): 1,52 et 1,57, 2s, 2 × 1 p., H–C(2) et H–C(8); 3,58, d, 1p.,  $J_{1',2'} = 5,3$  Hz, H–C(1'); 5,04, t, 1p.,  $J_{2',3'} = 5,5$  Hz, H–C(2'); 5,40, m, 1p., H–C(3'); 5,50–5,80, m, 2p., H<sub>2</sub>–C(4').

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	C 45,77	H 5,12	N 35,58%
(236,2)	Tr.	,, 45,82	,, 4,93	,, 35,45%

(Amino-3'-désoxy-3'-β-L-érythrofurannosyl)-9-adenine (**13**). Le traitement de 239 mg (0,5 mmol) de **11**, selon la technique décrite pour la préparation du mélange de **13** et **14**, fournit 58 mg (49%) de **13**. Rf = 0,20 (AcOEt/MeOH 1:2) chromatographie sur papier: Rf = 0,40 (H<sub>2</sub>O saturée de n-butanol). F. 143–145°.  $[\alpha]_D^{21} = +83,5^\circ$  (c = 0,4, H<sub>2</sub>O). – UV. (H<sub>2</sub>O): 260 (12 570). – IR. ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBt}}$ ): 2,95 μm (ν<sub>OH</sub>), 3,10 μm (ν<sub>NH</sub>), 6,21 et 6,36 μm (purine). – RMN. (D<sub>2</sub>O + CF<sub>3</sub>COOD, 100 MHz): 1,51 et 1,55, 2s, 2 × 1 p., H–C(2) et H–C(8); 3,78, d, 1p.,  $J_{1',2'} = 3,4$  Hz, H–C(1'); 4,74, d × d, 1p.,  $J_{2',3'} = 5,6$  Hz, H–C(2'); 5,28, t × d, 1p.,  $J_{3',4'a} = J_{3',4'b} = 8,3$  Hz, H–C(3'); 5,50–5,80, m, 2p., H<sub>2</sub>–C(4'). – SM.: 136 (100) (B + 2H), 164 (70,0), 194 (45,6), 135 (35,5) (B + H), 108 (14,0) 43 (11,4), 178 (10,2), 236 (10,0) (M<sup>+</sup>), 137 (9,1), 165 (7,8).

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Calc.	C 45,77	H 5,12	N 35,58%
(236,2)	Tr.	,, 45,55	,, 5,20	,, 35,41%

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & R. Graf, *Helv.* **55**, 2286 (1972).
- [2] R. Graf, Thèse de Doctorat ès Sciences n° 1613, Université de Genève 1973.
- [3] R. J. Suhadolnik, 'Nucleoside Antibiotics' Wiley-Interscience, New-York 1970 p. 3 et suivantes.
- [4] S. Daluge & R. Vince, *J. Med. Chemistry*, **15**, 171 (1972).
- [5] J. M. J. Tronchet & R. Graf, manuscrit en préparation.
- [6] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* **52**, 315 (1969).
- [7] M. L. Wolfrom & H. B. Bhat, *Chem. Commun.* 1966, 146; *idem*; *J. org. Chemistry* **32**, 182 (1967); M. L. Wolfrom & P. J. Conigliaro, *Carbohydr. Res.*, **11**, 63 (1969).
- [8] J. Prokop & D. H. Murray, *J. Pharmaceut. Sci.* **54**, 359 (1965).
- [9] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, manuscrit en préparation.
- [10] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald, *Helv.* **56**, 1310 (1973).
- [11] J. Davoll & B. A. Lowy, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1650 (1951); M. W. Bullock, J. J. Hand & E. L. R. Stokstad, *J. org. Chemistry*, **22**, 568 (1967); P. Kohn, R. H. Samaritano & L. M. Lerner in W. W. Zorbach & R. S. Tipson (Ed.) 'Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry' Interscience Publishers, New-York 1968, p. 117–122.