

SYNTHÈSE DE NUCLÉOSIDES PYRIMIDIQUES À PARTIR DE 1,2-ANHYDRO-4-DÉSOXY-3-O-MÉTHYL-PENTOPYRANOSÉS*

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER ET HENRI PACHECO

Service de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA 20, av. A. Einstein, F-69621 Villeurbanne (France)

(Reçu le 1er mars 1982; accepté le 21 juillet 1982)

ABSTRACT

Monotosylation of 4-deoxy-3-*O*-methyl-DL-*threo*- and -*erythro*-pentopyranose led, in 62–68% yield, to the 2-*O*-tosyl derivatives which, on treatment at room temperature with sodium hydride in anhydrous ether, gave quantitatively 1,2-anhydro-4-deoxy-3-*O*-methyl-DL-*threo*- and -*erythro*-pentopyranose, respectively. These epoxides reacted with 2,4-dimethoxypyrimidine in the presence of pyridinium hydrochloride to give, in 68–78% yield, 1-(4-deoxy-3-*O*-methyl- β -DL-*erythro*- and - α , β -DL-*threo*-pentopyranosyl)-4-methoxy-2-pyrimidinone, respectively. Isomers having a *trans*-1',2' configuration were preponderantly formed by an S_N2 reaction.

RÉSUMÉ

La monotosylation des 4-désoxy-3-*O*-méthyl-DL-*thréo*- et -*érythro*-pentopyranoses conduit avec des rendements moyens (62–68%) aux dérivés 2-*O*-tosylés qui, par traitement à température ambiante avec de l'hydrure de sodium dans l'éther éthylique anhydre donnent quantitativement, respectivement les 1,2-anhydro-4-désoxy-3-*O*-méthyl-DL-*thréo*- et -*érythro*-pentopyranoses. Ces époxydes réagissent avec la 2,4-diméthoxypyrimidine en présence de chlorhydrate de pyridinium pour donner avec de bons rendements (68–78%) respectivement, les 1-(4-désoxy-3-*O*-méthyl- β -DL-*érythro*- et - α , β -DL-*thréo*-pentopyranosyl)-4-méthoxy-2-pyrimidinones. La formation préférentielle de composés *trans*-1',2' est en faveur d'une réaction de type S_N2 majoritaire.

INTRODUCTION

Les composés osidiques ayant un cycle oxirane en C-1, C-2 sont souvent très réactifs et constituent de ce fait des intermédiaires de choix dans la synthèse de glycosides hydroxylés en C-2 et substitués en C-1, notamment par des groupements

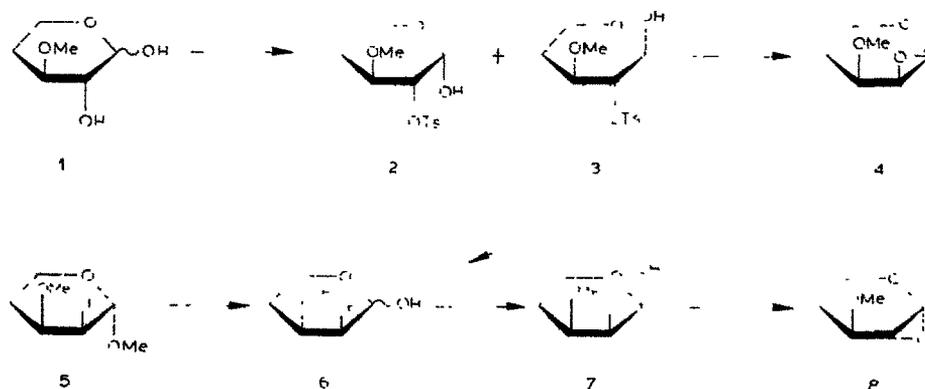
*Ce travail a bénéficié de l'aide financière du C.N.R.S. (ERA 560) et de l'I.N.S.E.R.M. (U 205). Tous les composés sont racémiques et pour simplification les formules représentent un seul énantiomère du racémate correspondant.

d'intérêt biologique tels que: amines¹, stéroïdes² ou glucides³. Cette réactivité qui s'exprime vis-à-vis de composés nucléophiles faibles comme les alcools devait également permettre la copulation avec des bases hétérocycliques azotées, avec pour finalité la préparation de nucléosides présentant un OH-2 libre. Au cours d'une étude précédente⁴ portant sur la synthèse stéréospécifique de nucléosides pyrimidiques par la méthode de Hilbert-Johnson, à partir de bromures de 4-désoxypentopyranosyle possédant OH-2 libre, nous avons montré que des époxydes pouvaient être obtenus en milieu basique à partir de ces bromures, et émis l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire époxydique lors de la condensation de ces composés bromés avec la 2,4-diméthoxypyrimidine. En considérant cette hypothèse, déjà évoquée par Freyne *et al.*⁵, pour la préparation de nucléosides pyridiniques, il était possible d'envisager la synthèse directe des mêmes nucléosides par condensation de la 2,4-diméthoxypyrimidine avec les époxydes correspondants

RÉSULTATS ET DISCUSSION

De nombreuses méthodes ont été développées pour réaliser la synthèse de sucres présentant un cycle oxirane en C-1, C-2; généralement les synthèses sont réalisées par traitement d'un halogénure avec des bases telles que l'ammoniac⁶ ou le *tert*-butylate de potassium⁷. Lorsque ces méthodes sont appliquées aux bromures de 4-désoxy-3-*O*-méthyl- α,β -DL-*thréo*-pentopyranosyle (**13**), seuls sont obtenus les dérivés de substitution de l'atome de brome par la base, à l'exclusion de toute trace d'époxyde. Celui-ci peut cependant être préparé par traitement de **13** avec de l'hydrure de sodium à basse température mais le faible rendement obtenu, ajouté au fait que ce composé ne peut pas être isolé en raison de sa très grande réactivité et de la complexité du milieu réactionnel, nous a contraint à rechercher une nouvelle méthode de synthèse.

La méthode standard pour introduire un cycle oxirane dans une structure de sucre consiste à traiter, par une base, un ester sulfonique ayant un groupe hydroxyle vicinal en position *trans* libre ou estérifié par un deuxième groupement sulfonyle^{8,9}. Cette méthode devait pouvoir être utilisée pour la formation d'un cycle époxyde en C-1, C-2.



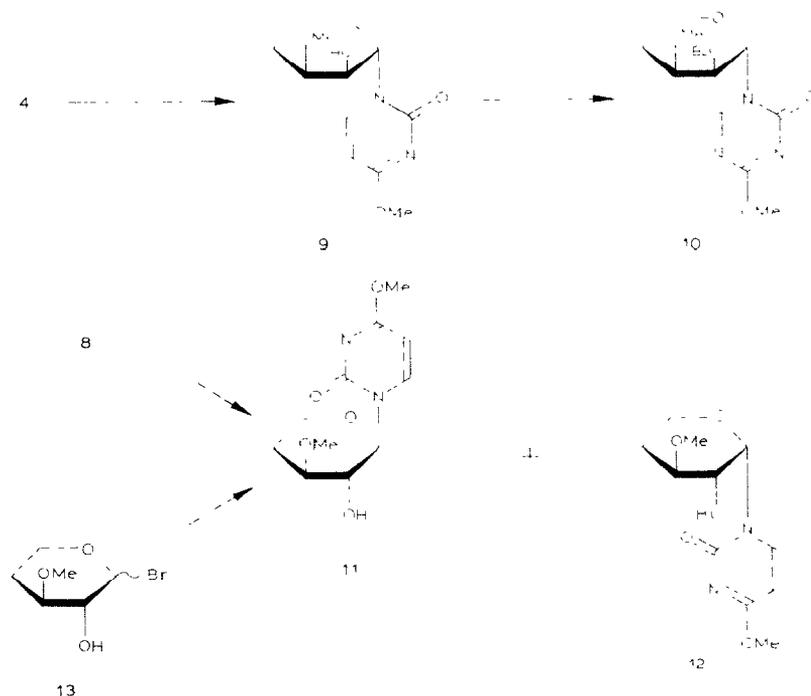
Le traitement à température ambiante du 4-désoxy-3-*O*-méthyl- α - et - β -DL-*thréo*-pentopyranose⁴ (**1**) par du chlorure de *p*-toluènesulfonyle en présence de pyridine conduit aux 4-désoxy-3-*O*-méthyl-2-*O*-*p*-toluènesulfonyl- α - (**2**) et - β -DL-*thréo*-pentopyranoses (**3**) avec un rendement de 68 %. Le composé **2** de configuration *cis* en C-1, C-2 est très largement prépondérant et est isolé seul sous forme cristalline après traitement du milieu réactionnel, le composé *trans* **3** subissant une anomérisation au fur et à mesure de la cristallisation de **2**.

Le traitement du dérivé *O*-tosylé **2** par une base ne peut aboutir théoriquement à la formation d'un cycle oxirane puisque OH-1 et OTs-2 sont en relation *cis*; cependant, lorsque ce composé est mis en présence de *tert*-butylate de potassium en solution dans du dichlorométhane, la réaction a lieu et conduit de façon quantitative, à température ambiante, au 1,2-anhydro-4-désoxy-3-*O*-méthyl- α -DL-*érythro*-pentopyranose (**4**). Cette oxirane n'est possible que s'il se produit une anomérisation de **2** en **3**, de façon à ce que la conformation *trans*-diaxiale entre la fonction hydroxyle et le groupe partant, nécessaire à la réaction de cyclisation, soit obtenu. Cette anomérisation est visible en c.c.m. lorsque la réaction est réalisée à plus basse température. Elle a pu être visualisée en r.m.n.-¹H lors du traitement de **2** à 0° par du méthylate de sodium en solution méthanolique; le rapport des isomères **2** et **3** évoluant de 10:1 en solution neutre à 3:1 en présence de la base. Notons que le traitement du *p*-toluènesulfonate **2** par ce réactif à température ambiante (25°) conduit au méthyl-4-désoxy-3-*O*-méthyl- α -DL-*érythro*-pentopyranoside (**5**); ce résultat serait expliqué par l'attaque nucléophile par l'ion méthylate de l'époxyde **4** formé intermédiairement.

La réaction du *tert*-butylate de potassium avec le *p*-toluènesulfonate **2** ne peut pas être retenue comme méthode de synthèse de l'époxyde **4** car celui-ci ne peut pas être extrait du milieu réactionnel. Il a pu être obtenu pur et quantitativement par traitement de **2** à température ambiante avec un excès d'hydrure de sodium en suspension dans de l'éther éthylique anhydre. Le *p*-toluènesulfonate de sodium formé dans la réaction étant totalement insoluble dans l'éther, il suffit de filtrer le milieu réactionnel et d'évaporer le solvant pour obtenir l'époxyde **4** pur sous forme d'un liquide incolore. Ce composé est très réactif et conduit instantanément au méthylglycoside **5** en présence de méthanol ou de méthylate de sodium. La réaction de **4** avec l'eau est également très rapide et conduit de façon quantitative au 4-désoxy-3-*O*-méthyl- α - et - β -DL-*érythro*-pentopyranose (**6**) qui peut être également obtenu par hydrolyse de **5** en milieu acide. La monotosylation de ce diol, réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, aboutit avec un rendement de 62 % au 4-désoxy-3-*O*-méthyl-2-*O*-*p*-toluènesulfonyl- α -DL-*érythro*-pentopyranose (**7**) qui, par traitement avec de l'hydrure de sodium, conduit quantitativement au 1,2-anhydro-4-désoxy-3-*O*-méthyl- β -DL-*thréo*-pentopyranose (**8**) dont la réactivité vis-à-vis du méthanol, du méthylate de sodium ou de l'eau est similaire à celle de l'époxyde **4**.

L'ouverture nucléophile des époxydes **4** et **8** par la 2,4-diméthoxyrimidine ne pouvait pas être réalisée directement sans intervention d'un catalyseur puisque la base ne contient pas de contrepartie électrophile nécessaire à la réaction. Dans le cas de la préparation de la 1-[4-désoxy-3-*O*-méthyl- β -DL-*érythro*- (**9**) et - α , β -DL-*thréo*-

pentopyranosyl]-4-méthoxy-2-pyrimidinone (**11** et **12**), hydroxylées en C-2, il fallait introduire dans le milieu réactionnel une molécule capable de céder à la fois un proton permettant la formation du groupement hydroxyle et une entité nucléophile susceptible d'intervenir dans le réarrangement de la base azotée nécessaire à l'établissement de la liaison *N*-glycosylique¹⁰. Nous avons choisi le chlorhydrate de pyridinium qui, à température ambiante (20 °C), ne réagit que très lentement avec les époxydes et de façon très limitée avec la 2,4-diméthoxyypyrimidine après plusieurs heures d'incubation.



Le traitement par la 2,4-diméthoxyypyrimidine de l'époxyde **4** dissous dans du dichlorométhane anhydre à 20 °C, en présence d'un excès de chlorhydrate de pyridinium, conduit en 2 h au nucléoside **9** avec un rendement de 78 %. La configuration *trans*-1',2' de ce composé a été déterminée en r.m.n. ¹H à partir du dérivé benzoylé **10**. La même réaction effectuée sur l'époxyde **8** fournit un mélange des anomères α et β du nucléoside **11** avec un rendement global de 67 %. Ces deux composés étaient identiques aux nucléosides préparés par condensation de la 2,4-diméthoxyypyrimidine avec le bromure de glycosyle **13**. La quantité d'isomère *cis*-1',2' était très faible et correspondait à 5,5 % de la masse totale de nucléoside méthylé obtenu.

Au cours de ces réactions, on observe la formation en faible quantité de composés très polaires pouvant être des nucléosides pyridiniques issus de la réaction des époxydes activés avec la pyridine libérée dans le milieu réactionnel.

Il est vraisemblable que l'activation des époxydes soit réalisée par la formation d'un complexe avec le chlorhydrate de pyridinium dans lequel le cycle oxirane serait partiellement protoné; la stéréospécificité observée dans les réactions de condensation peut être expliquée par le processus réactionnel de type S_N2 présenté dans le schéma 1.

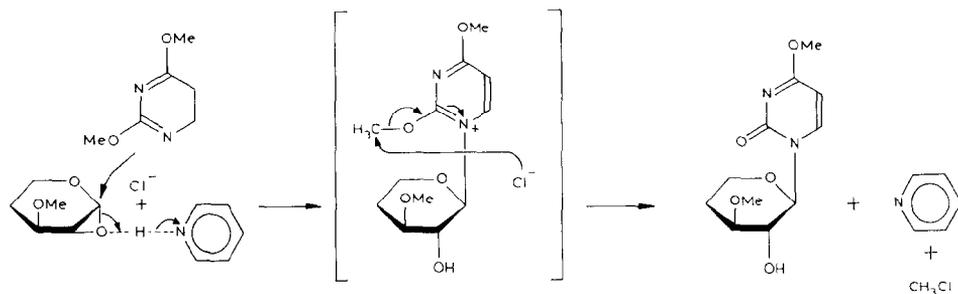


Schéma 1.

Les résultats obtenus dans la condensation des époxydes **4** et **8** avec la 2,4-diméthoxy-6-méthylpyridine constituent un élément supplémentaire en faveur de l'hypothèse de la formation intermédiaire d'un composé de type époxydium lors de la réaction de la 2,4-diméthoxy-6-méthylpyridine avec un bromure de glycosyle en C-1, C-2, de configuration *trans*.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion, pris sur banc Kofler ne sont pas corrigés. Le déroulement des réactions a été suivi en c.c.m. sur Gel de Silice (Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5535) et la révélation des chromatogrammes a été réalisée par pulvérisation de réactif phosphomolybdique suivie d'un chauffage à 100°. Les époxydes ont été révélés par une solution de Rouge de Méthyle et d'iodure de sodium dans du 1-butanol. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec les Gels de Silice 60 F₂₅₄ et 60 (Merck 10757 et 9385). Les spectres i.r. ont été enregistrés sur le spectrophotomètre Beckman Acculab-4 et les spectres de r.m.n.-¹H sur les spectromètres Perkin-Elmer R 24 B, Brüker WP-80 et Caméca 350; le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro. Les analyses centésimales ont été effectuées par le service central de microanalyse du C.N.R.S., division de Lyon.

p-Toluènesulfonylation du 4-désoxy-3-O-méthyl- α,β -DL-thréo-pentopyranose (1) et -érythro-pentopyranose (6). — À une solution des diols **1** ou **6** (10 mmol) dans de la pyridine anhydre (20 mL) est ajouté du chlorure de *p*-toluènesulfonyle en 1 h. Après 3 h d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est dilué par de l'eau (70 mL) et la solution obtenue est extraite par du dichlorométhane (3 × 35 mL). La phase organique est séchée (sulfate de sodium) et évaporée sous pression réduite.

pour donner une huile orangée qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice dans le solvant acétate d'éthyle-hexane 2:1 (v, v).

4-Désoxy-3-O-méthyl-2-O-p-toluènesulfonyl- α - (2) et - β -DL-thréo-pentopyranose (3). — À l'issue de la purification sur colonne du produit obtenu à partir de **1**, on obtient un produit visqueux constitué par les composés **2** et **3** dans le rapport 10:1. La trituration de ce mélange dans du benzène aboutit à la cristallisation de **2** (rendt. 68%), p.f. 124–125°; c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 2:1, v/v) R_f 0,52; ν_{\max}^{KBr} 3430 (OH), 1350 (sulfonyl), 1600, 710, 690 et 670 cm^{-1} (C_6H_4); r.m.n.⁻¹H (60 MHz, CDCl_3): δ 7,83 et 7,32 (2 d, 4 H, C_6H_4), 5,25 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3, $J_{\text{OH,H}}$ 5,5 Hz, H-1; ce massif devient un doublet par addition de D_2O), 4,33 (dd, 1 H, J_2 7,8 Hz, H-2), 4,00–3,45 (m, 3 H, H-3,4a,4e), 3,47 (d, 1 H, OH), 3,20 (s, 3 H, OMe), 2,44 (s, 3 H, Me), 2,00 et 1,63 (2 m, 2 H, H-4e et -4a). Le composé **3** n'a pas pu être isolé mais a été observé en r.m.n.⁻¹H (60 MHz, CDCl_3): δ 4,60 (d, $J_{1,2}$ 5,7 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 51,66; H, 5,96; S, 10,60. Trouvé: C, 51,83; H, 6,17; S, 10,43.

4-Désoxy-3-O-méthyl-2-O-p-toluènesulfonyl- α -DL-érythro-pentopyranose (7). — Le composé huileux obtenu par chromatographie sur colonne à partir de **6** ne cristallise pas; c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 2:1, v/v) R_f 0,55; ν_{\max}^{KBr} 3400 (OH), 1360 (sulfonyl), 1600 et 680 cm^{-1} (C_6H_4); r.m.n.⁻¹H (60 MHz, CDCl_3): δ 7,80 et 7,27 (2 d, 4 H, C_6H_4), 5,17 (t, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5, $J_{\text{OH,H}}$ 4,7 Hz, H-1; ce massif devient un doublet par addition de D_2O), 4,53 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 2,8 Hz, H-2), 4,10–3,60 (m, 3 H, H-3,5a,5e), 3,60 (d, 1 H, OH), 3,13 (s, 3 H, OMe), 2,43 (s, 3 H, Me), 2,00–1,60 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 51,66; H, 5,96; S, 10,60. Trouvé: C, 51,69; H, 5,82; S, 10,90.

Synthèse du 1,2-anhydro-4-désoxy-3-O-méthyl- α -DL-érythro- (4) et - β -DL-thréo-pentopyranose (8). — À une suspension des *p*-toluènesulfonates **3** ou **7** (10 mmol) dans de l'éther éthylique anhydre (50 mL) est ajouté, sous agitation et en une seule fois, de l'hydrure de sodium lavé 3 fois à l'éther. L'agitation est poursuivie à 20° jusqu'à cessation du dégagement gazeux (~2 h); le précipité est alors éliminé par filtration rapide en atmosphère inerte et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner quantitativement **4** et **8** sous forme de liquides incolores.

Composé 4. C.c.m. (acétate d'éthyle) R_f 0,15–0,12; ν_{\max}^{film} 2820 (OMe), 870, 850 et 800 cm^{-1} (oxirane); r.m.n.⁻¹H (60 MHz, CDCl_3): δ 4,88 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3 Hz, H-1), 4,00–3,50 (m, 3 H, H-3,5a,5e), 3,47 (s, 3 H, OMe), 3,30 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 3 Hz, H-2), 2,00–1,70 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 55,38; H, 7,69. Trouvé: C, 55,59; H, 7,81.

Composé 8. C.c.m. (acétate d'éthyle) R_f 0,15–0,10; ν_{\max}^{film} 2810 (OMe), 880, 855 et 800 cm^{-1} (oxirane); r.m.n.⁻¹H (60 MHz, C_6D_6): δ 4,65 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,7 Hz, H-1), 3,50–3,25 (m, 3 H, H-3,5a,5e), 2,93 (s, 3 H, OMe), 2,75 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 1 Hz, H-2), 1,65–0,90 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 55,38; H, 7,69. Trouvé: C, 55,42; H, 7,89.

Méthyl-4-désoxy-3-O-méthyl- β -DL-érythro-pentopyranoside (5). L'époxyde **4**

(~5 mmol) est dissous dans du méthanol (5 mL), puis la solution est évaporée sous pression réduite après quelques minutes de réaction pour donner quantitativement **5** sous forme d'une huile, c.c.m. (acétate d'éthyle) R_F 0,50; ν_{\max}^{film} 3480 (OH), 2860 cm^{-1} (OMe); r.m.n.- ^1H (350 MHz, CD_3COCD_3): δ 4,57 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,6 Hz, H-1), 3,72 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 3,5, H-2), 3,64 (m, 1 H, $J_{4a,5a}$ -10,5, $J_{5a,4e}$ 3,2 Hz, H-5a), 3,58 (m, 1 H, $J_{3,4a}$ 10,5 $J_{3,4e}$ 5,2 Hz, H-3), 3,47 (m, 1 H, H-5e), 3,31 et 3,33 (2 s, 6 H, 2 OMe), 2,85 (s large, 1 H, OH), 1,87 (m, 1 H, $J_{4a,5e}$ 5,2, $J_{4a,4e}$ -13 Hz, H-4a), 1,58 (m, 1 H, H-4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 51,85; H, 8,64. Trouvé: C, 51,74; H, 8,73.

4-Désoxy-3-O-méthyl- α - et - β -DL-érythro-pentopyranose (6). — (A.) Le méthylglycoside **5** (300 mg, 1,85 mmol) est dissous dans une solution d'acide sulfurique 0,25 M (5 mL) et chauffé à 80° pendant 1 h. Après neutralisation par du carbonate de sodium, la solution est évaporée à sec et le résidu pâteux est dilué par du méthanol; les sels sont éliminés par filtration et le filtrat est évaporé pour donner **6** sous forme d'une huile (96 %).

(B.) L'époxyde **4** (~5 mmol) est dissous dans de l'eau (5 mL) et après 10 min de réaction à température ambiante, la solution est évaporée à sec et le solvant résiduel coévaporée avec de l'éthanol absolu pour donner quantitativement **6**, c.c.m. (acétate d'éthyle) R_F 0,25-0,15; ν_{\max}^{film} 3400 (OH), 2840 cm^{-1} (OMe); r.m.n.- ^1H (80 MHz, CD_3COCD_3): δ 4,96 et 4,63 (2 d, 2/3 H, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1 α ; 1/3 H, $J_{1,2}$ 2 Hz, H-1 β), 4,00-3,50 (m, 5 H, OH, H-2,3,5a,5e), 3,40 et 3,33 (2 s, 3 H, OMe β et OMe α), 1,90-1,50 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 48,65; H, 8,11. Trouvé: C, 48,67; H, 8,00.

1-(2-O-Benzoyl-4-désoxy-3-O-méthyl- β -DL-érythro-pentopyranosyl)-4-méthoxy-2-pyrimidinone (10). — À une solution à 0° de l'époxyde **4** (1,54 mmol, 200 mg) dans du dichlorométhane anhydre (20 mL) contenant de la 2,4-diméthoxy-pyrimidine (0,4 mL, 2,85 mmol) est ajouté, sous forte agitation, du chlorhydrate de pyridinium en poudre (270 mg, 2,35 mmol). La solution est amenée à 20° et agitée pendant 2,5 h; du méthanol est additionné (3 mL) et le mélange est évaporé. La 2,4-diméthoxy-pyrimidine et la pyridine sont évaporées sous haut vide à 50° et le résidu huileux obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 4:1 (v/v) pour donner le nucléoside **9** sous forme d'une laque (308 mg, 78 %); c.c.m. (acétone-hexane 4:1, v/v) R_F 0,50. Ce composé est dissous dans du dichlorométhane (10 mL), à 0°, contenant de la pyridine (2 mL) et du chlorure de benzoyle (0,8 mL) et la solution obtenue est agitée pendant 1,5 h à température ambiante. De l'eau (15 mL) est ajoutée au mélange et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 \times 15 mL). Les extraits organiques sont lavés par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 mL), puis par de l'eau (15 mL), séchés sur sulfate de sodium et évaporés sous pression réduite pour donner une huile qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice dans de l'acétate d'éthyle. Le composé **10** est obtenu sous forme d'une poudre blanche (359 mg, 85 %), p.f. 135-138°; c.c.m. (acétate d'éthyle), R_F 0,60; ν_{\max}^{KBr} 3060, 3005, 1600 et 710 (Ph), 1720 et 1320 (ester); 1665, 1640, 1540 et 1485 cm^{-1} (base); r.m.n.- ^1H (80 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$):

δ 8,12 et 6,03 (2 d, 2 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz, H-6,5), 7,84 et 7,53 (2 m, 5 H, C₆H₅), 6,22 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9,7 Hz, H-1'), 5,30 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 2.7 Hz, H-2'), 4,15-3,80 (m, 2 H, H-5'a,5'e) 3,78 (s. 3 H, OMe), 3,42 (s. 3 H, OMe'), 3,40 (m, 1 H, H-3'), 2,15-1,80 (m, 2 H, H-4'a,4'e).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₀N₂O₆: C, 60,00; H, 5,56; N, 7,78. Trouvé: C, 60,05; H, 5,50; N, 7,86.

1-(4-Désoxy-3-O-méthyl- α - (11) et - β -DL-thréo-pentopyranosyl)-4-méthoxy-2-pyrimidinone (12). - La réaction est similaire à celle rapportée ci-dessus, mais elle est réalisée à 10³ sur l'époxyde **8**. Les nucléosides **11** et **12** sont obtenus dans le rapport 17:1 avec un rendement global de 67%. Les caractéristiques physiques de ces composés sont identiques à celles rapportées dans un précédent article⁴.

RÉFÉRENCES

- 1 Y. INOUE, K. ONODERA ET I. KARAWASA, *Nippon Noget Kagaku Kaishi*, 28 (1954) 193-196.
- 2 E. HARDEGGER ET J. DE PASCUAL TERLSA, *Helv. Chim. Acta*, 81 (1948) 281-286.
- 3 R. U. LEMIEUX, *Can. J. Chem.*, 31 (1953) 949-951.
- 4 C. H. GAGNIEU, A. V. GROUILLER ET H. PACHICO, *Can. J. Chem.*, sous presse.
- 5 E. J. FREYNI, E. L. ESMANS, J. A. LEPOIVRE ET F. C. AIDERWEIRELDI, *Carbohydr. Res.*, 78 (1980) 235-242.
- 6 P. BRIGL, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 122 (1922) 245-249.
- 7 H. YAMAGUCHI ET C. SCHURCH, *Carbohydr. Res.*, 81 (1980) 192-195.
- 8 G. J. ROBERTSON ET C. F. GRIFFITH, *J. Chem. Soc.*, (1935) 1193-1201.
- 9 N. K. RICHMYER ET C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 1727-1731.
- 10 G. E. HILBERT ET T. B. JOHNSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 52 (1930) 4489-4494; T. UEDA ET H. NISHINO, *ibid.*, 90 (1968) 1678-1679.