

Synthèse de nucléosides pyrimidiques à partir de bromures de désoxy-4-pentopyranosyles non totalement protégés¹

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

Service de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA, 20 av. Albert Einstein, 69621 Villeurbanne, France

Reçue le 11 décembre 1981

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER et HENRI PACHECO. *Can. J. Chem.* **60**, 2238 (1982).

La synthèse des nucléosides **15-19** a été réalisée avec de très bons rendements selon la méthode de Hilbert-Johnson, par condensation de la diméthoxy-2,4-pyrimidine avec des bromo désoxy-4-pentopyranosides dont l'hydroxyle en C-3 est libre. La présence de ce groupement augmente la réactivité des bromures mais ne semble pas jouer de rôle important dans la stéréochimie de la réaction; celle-ci étant surtout influencée par l'encombrement stérique et la nature du substituant en C-2.

CHRISTIAN H. GAGNIEU, ANNIE V. GROUILLER, and HENRI PACHECO. *Can. J. Chem.* **60**, 2238 (1982).

The synthesis of nucleosides **15-19** has been completed in high yield following the method of Hilbert-Johnson, by condensation of 2,4-dimethoxypyrimidine with bromo-4-deoxypento pyranosides in which the C-3 hydroxyl group is free. The presence of this group augments the reactivity of the bromides but does not appear to play an important role in the stereochemistry of the reaction, which is above all influenced by steric factors and the nature of the C-2 substituent.

[Journal translation]

Introduction

L'obtention de nucléosides pyrimidiques à structure désoxy-4-pentopyranosique, présentant un groupement hydroxyle libre en C-3', constitue une étape importante dans le développement de nos travaux sur l'application de la réaction de Neber à la synthèse de nucléosides aminés en C-4'(1). En particulier, la préparation de nucléosides porteurs de groupements O-alkylés ou O-acylés, aromatiques et aliphatiques en C-2', et d'un hydroxyle libre en C-3' est nécessaire pour l'étude de l'influence des substituants de la partie osidique des nucléosides sur la stéréochimie de cette réaction. Lors des essais de synthèse des nucléosides O-acylés en C-2' par les méthodes classiques de condensation de bases pyrimidiques avec des sucres totalement protégés (2), nous nous sommes heurtés à d'importants problèmes quant au choix des groupements protecteurs des pentopyranosides de départ. Ainsi, nous avons été amené à envisager la synthèse de ces nucléosides directement à partir de sucres possédant un hydroxyle non protégé en C-3. Ces synthèses ont été réalisées par la méthode de Hilbert-Johnson, dans laquelle des halogénoses sont condensés en l'absence de catalyseur avec des dialkoxy-2,4-pyrimidines (3).

Le type de synthèse que nous rapportons ici est un premier exemple de l'application de cette réaction à la préparation directe de nucléosides pyrimidiques non totalement protégés. Le présent article décrit la synthèse des méthylglycosides de départ

hydroxylés en C-3, la préparation de leurs dérivés bromoglycosidiques et les résultats obtenus lors de la condensation de ces derniers avec la diméthoxy-2,4-pyrimidine.

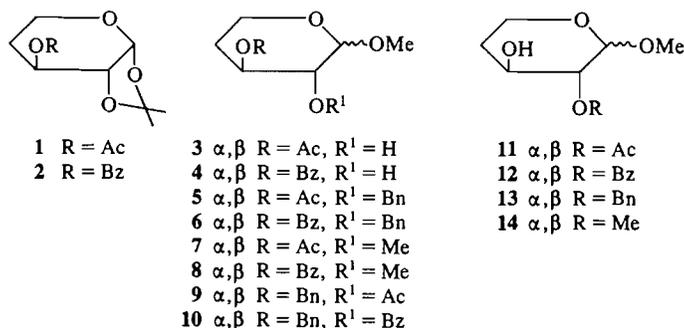
Résultats et discussion

Synthèse des méthylglycosides

Ces synthèses ont été réalisées à partir de deux composés connus: le désoxy-4-O-isopropylidène-1,2-β-DL-thréo-pentopyranose(4) et les méthyl O-benzyl-3-désoxy-4-α et β-DL-thréo-pentopyranosides (5).

L'acétylation et la benzylation du désoxy-4-O-isopropylidène-1,2-β-DL-thréo-pentopyranose par les chlorures d'acétyle et de benzyle dans la pyridine conduisent avec des rendements quasi quantitatifs aux acétyl et benzoyl-3-O-isopropylidène-1,2-désoxy-4-β-DL-thréo-pentopyranoses **1** et **2**. La méthanolyse du groupement isopropylidène du composé **2**, catalysée par de la résine Dowex 50H⁺ en suspension dans du méthanol bouillant conduit très rapidement aux méthyl O-benzoyl-3-désoxy-4-α et β-DL-thréo-pentopyranosides **4** avec un rendement de 80%. Cette méthanolyse appliquée au composé **1** doit être réalisée à plus basse température (40°C) afin de minimiser la réaction de désacétylation qui se produit lorsque les conditions sont trop drastiques. Les méthyl O-acétyl-3-désoxy-4-α et β-DL-thréo-pentopyranosides (**3**) ont été obtenus avec un rendement de 65%. La benzylation en C-2 des composés **3** et **4** par le bromure de benzyle dans le N, N diméthylformamide en présence d'oxyde d'argent a été obtenue avec des rendements accep-

¹Travail présenté en partie au 4th International Round Table Nucleoside, Nucleotide and their Biological Applications, 4-6 février 1981, Anvers, Belgique.



tables (env. 70%) grâce à l'adjonction dans le milieu réactionnel de quantités catalytiques d'iode de potassium. Les méthyl *O*-acétyl et *O*-benzoyl-3-*O*-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides 5 et 6 obtenus ont été désacylés par du méthylate de sodium en solution méthanolique pour donner les méthyl *O*-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides (13).

La méthylation en C-2 des composés 3 et 4 par l'iodure de méthyle dans le *N,N* diméthylformamide en présence d'oxyde d'argent conduit avec d'excellents rendements aux méthyl *O*-acétyl et *O*-benzoyl-3-*O*-méthyl-2-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides 7 et 8 qui sont désacylés comme précédemment pour donner les méthyl *O*-méthyl-2-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides (14).

L'acétylation et la benzylation en C-2 du méthyl *O*-benzyl-3-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides par la méthode précédemment décrite conduisent avec de très bons rendements aux méthyl *O*-acétyl et *O*-benzoyl-2-*O*-benzyl-3-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides 9 et 10 qui sont soumis à une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon pour donner les méthyl *O*-acétyl et *O*-benzoyl-2-désoxy-4- α et β -DL-*thréo*-pentopyranosides 11 et 12.

Tous les composés cités sont nouveaux; leurs structures ont été déterminées en rmn du proton (tableaux 1 et 2) et confirmées par micro-analyse.

Synthèse des bromoglycosides

Les bromoglycosides sont synthétisés de façon classique par action d'un excès d'acide bromhydrique gazeux anhydre sur les méthylglycosides 11-14 dissous dans du dichlorométhane fraîchement distillé sur hydrure de sodium. Dans les conditions optimales, la réaction est rapide et quantitative, mais les bromures qui ne sont stables qu'au sein de leur milieu de synthèse ne peuvent être facilement isolés. En effet, leur réactivité inhabituelle, dont la cause reste à déterminer, est à

l'origine de la création d'un équilibre réactionnel dépendant de la concentration de la solution en acide bromhydrique (schéma 1). Ainsi, l'élimination de l'acide en excès, qu'il est nécessaire d'effectuer avant la condensation des bromures avec la diméthoxy-2,4-pyrimidine, conduit à une resynthèse partielle mais toujours importante des produits de départ. La grande réactivité des bromures est à mettre en relation avec la présence de

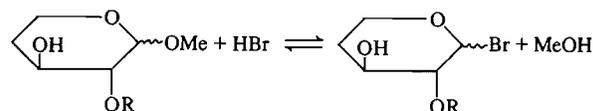


SCHÉMA 1

l'hydroxyle libre en C-3 puisque nous avons pu isoler des bromures relativement stables en présence de traces de méthanol à partir de méthylglycosides de la même série totalement protégés.

L'obtention de solutions neutres de bromoglycosides est conditionnée par l'élimination simultanée de l'acide bromhydrique en excès et du méthanol réactionnel. Cette élimination a été réalisée par dégazage partiel des solutions avec un courant d'azote anhydre suivi d'un traitement par du tamis moléculaire 10 Å en poudre. Ce composé, à l'égal des autres tamis moléculaires, piège très efficacement les acides minéraux (6) tel que l'acide bromhydrique mais il a également la propriété d'adsorber de petites molécules polaires telles que le méthanol.

Les solutions obtenues à l'issue de ces traitements sont utilisées directement comme milieu de synthèse des nucléosides.

Synthèse des nucléosides

Les solutions de bromoglycosides sont traitées par un excès de diméthoxy-2,4-pyrimidine et portées à reflux pendant 10 minutes. Après divers traitements du milieu réactionnel, les nucléosides sont obtenus purs avec de bons rendements (77 à

TABLEAU 1. ¹H résonance magnétique nucléaire des glycosides 1-10

Composé	H-1 ^a	H-2 ^b	H-3 ^c	H-4,4' ^c	H-5,5' ^c	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4} et J _{3,4'}	Autres protons
1	5,25	3,70	5,22	2,25-1,50	3,85-3,75	3,6	3,6	3,6 et 3,9	2,10(s,3H,COCH ₃), 1,37 et 1,57(2s,6H,2CH ₃)
2	5,37	4,03	5,53	2,23 et 1,83	3,90-3,65	3	3,3	4	8,00 et 7,50(2m,5H,C ₆ H ₅), 1,37 et 1,57(2s,6H,2CH ₃)
3 α	4,15	3,65-3,20	4,82	2,20-1,50	4,00 et 3,45	7,2	9	5,5 et 10,5	3,53(s,3H,OCH ₃), 3,30(d,1H,OH), 2,10(s,3H,COCH ₃)
3 β	4,66	3,71	5,00	2,10-1,70	3,90-3,65	3,6	10,5	5 et 10,5	3,45(s,3H,OCH ₃), 2,50(d,1H,OH), 2,10(s,3H,COCH ₃)
4 α	4,25	3,63	5,12	2,45-1,60	4,00 et 3,50	6,8	8,8	5,3 et 10,3	8,05 et 7,47(2m,5H,C ₆ H ₅), 3,55(s,3H,OCH ₃), 3,47(d,1H,OH)
4 β	4,80	3,73	5,28	2,30-1,50	3,85-3,55	3,7	10,5	5,3 et 9,7	8,05 et 7,43(2m,5H,C ₆ H ₅), 3,43(s,3H,OCH ₃), 2,40(s,1H,OH)
5 α	4,28	3,27	4,91	2,10-1,40	3,91 et 3,40	6,9	9	5 et 10,5	7,29(s,5H,C ₆ H ₅ -benzyl), 4,80 et 4,59(2d,2H,CH ₂ -benzyl) 3,53(s,3H,OCH ₃), 2,00(s,3H,COCH ₃)
5 β	4,66	3,46	5,20	2,15-1,40	3,70-3,30	3,3	10	4,5 et 10,5	7,30 et 4,63(2s,7H,benzyl), 3,36(s,3H,OCH ₃), 2,97(s,3H,COCH ₃)
6 α	4,38	3,60-3,30	5,22	2,30-1,50	4,25-3,80	1,7	8,7		8,00 et 7,47(2m,5H,benzoyl), 7,23 et 4,77(2s, 7H, benzyl), 3,57(s,3H,OCH ₃)
6 β	4,77	3,63	5,47	2,25 et 1,75	3,90-3,30	3,5	9,7	5,3 et 10,5	8,00 et 7,47(2m,5H,benzoyl), 7,27 et 4,70(2s, 7H benzyl), 3,40(s,3H,OCH ₃)
7 α	4,18	3,00	4,79	2,25-1,50	3,90 et 3,45	7,2	8,4	5,4 et 10,2	3,50(s,6H,2OCH ₃), 2,07(s,3H,COCH ₃)
7 β	4,79	3,25	5,08	2,00 et 1,65	4,00-3,25	3,6	9,3	5,4 et 10,8	3,48 et 3,43(2s,6H,2OCH ₃), 2,04(s,3H,COCH ₃)
8 α	4,32	3,20	5,12	2,30-1,50	4,00-3,35	6,3	8,2	5,4 et 9,7	8,07 et 7,50(2m,5H,benzoyl), 3,53(s,6H,2 OCH ₃)
8 β	4,90	4,00-3,30	5,37	2,30-1,50	4,00-3,30	3,3	9,7	5,5 et 10,7	8,07 et 7,47(2m,5H,benzoyl), 3,53 et 3,43(2s,6H, 2OCH ₃)
9 α	4,22	4,85	4,00-3,30	2,35-1,40	4,00-3,35	6,3	7,7		7,28 et 4,56(2s, 7H,benzyl), 3,43(s,3H,OCH ₃), 2,05(s,3H,COCH ₃)
9 β^d	4,97	5,02	4,00-3,30	1,80-1,30	4,00-3,30	3,3	10,3		7,12 et 4,47(2s,7H,benzyl), 3,13(s,3H,OCH ₃), 1,76(s,3H,OCH ₃)
10 α	4,36	5,13	3,66	2,20-1,50	4,00-3,30	6,3	7,5	5 et 8,7	8,00 et 7,43(2m,5H,benzoyl), 7,17 et 4,57(2s,7H, benzyl), 3,40(s,3H,OCH ₃)
10 β	4,98	5,03	3,80-3,30	2,20-1,50	4,20-3,50	3,5	10,2		8,00 et 7,43(2m,5H,benzoyl), 7,20 et 4,63(2s,7H, benzyl), 3,33(s,3H,OCH ₃)

^a Doublet.

^b Doublet de doublet.

^c Multiplet.

^d Solvant: C₆H₅, tous les autres spectres sont réalisés dans CDCl₃. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm par rapport à Me₄Si et les constantes de couplage en Hz.

90%) par cristallisation ou chromatographie sur colonne de gel de silice (voir schéma 2).

Il est bien connu que le degré de stéréospécificité des réactions de glycosylation est dépendant pour une grande part de la nature du substituant en C-2 du sucre de départ. Ceci est vrai en particulier pour la réaction de Hilbert-Johnson avec laquelle les nucléosides sont très souvent obtenus sous forme de mélange anomérique (7). La réaction de glycosylation de sucres non protégés en C-3, telle que nous l'avons réalisée ne fait pas exception à ces règles générales.

Lors de la synthèse des nucléosides **17** et **18**, benzylés ou méthylés en C-2', des mélanges d'anomères ont été obtenus avec prédominance nette des isomères *cis* 1',2', ce qui correspond dans notre série osidique à une configuration β majoritaire. Dans le cas des composés benzylés en C-2', le rapport des anomères α et β est d'environ 1:5, alors que dans le cas des composés méthylés ce rapport est de 1:3. Cette différence de proportion, qui découle d'une augmentation de la quantité relative de l'isomère α dans le mélange des anomères du composé méthylé **18**, nous permet de dire que l'approche de la diméthoxy-2,4-pyrimidine au moment de la condensation avec les bromoglycosides n'est pas influencée par l'encombrement stérique de substituants en C-2 de ces derniers. En effet, si cet encombrement intervenait à ce niveau dans la stéréochimie de la réaction, il serait logique d'obtenir le résultat inverse, c'est-à-dire une proportion plus importante de l'isomère *trans* 1',2' pour les composés benzylés puisque le groupement benzyle a un volume moléculaire très supérieur au groupement méthyle. En revanche, cet encombrement stérique peut influencer sur l'équilibre d'anomérisation des composés bromés de départ, car l'absence de substituants en C-4 et C-5 crée un déséquilibre stérique au niveau du site anomérique, variable suivant la taille du substituant en C-2 et de nature à renforcer l'effet stérique de ce dernier. De ce fait il est logique de penser que l'équilibre existant entre les paires d'ions **A** et **B**, (schéma 3) qui sont considérées comme des intermédiaires dans les réactions de glycosylation à partir d'halogénosucres (8), est déplacé préférentiellement dans le sens de la formation du composé **A** dont l'ion bromure est en relation *trans* avec le groupement en C-2. L'attaque nucléophile de type S_N2 des paires d'ion **A** et **B** par la base aboutit à la formation préférentielle de nucléosides *cis* 1',2'.

La formation d'un ion carbonium à partir des bromures peut être également envisagée; mais les paramètres stériques que nous venons de citer

TABLEAU 2. ¹H résonance magnétique nucléaire des glycosides hydroxylés en C-3 (II-14)

Composé	H-1 ^a	H-2 ^b	H-3 ^c	H-4,4' ^c	H-5,5' ^c	J _{1,2}	J _{2,3}	Autres protons
11 α	4,40	4,65	4,00-3,30	2,15-1,30	4,25-3,25	4,4	5,7	3,40(s,3H,OCH ₃), 3,17(s,1H,OH), 2,10(s,3H,COCH ₃)
11 β	4,89	4,63	4,08	A ^e	3,80-3,50	3,9	9,9	2,25-1,50(m,2H,J _{3,4} = 5,8, J _{3,4'} = 10,5, H-4,4'), 3,38(s,3H,OCH ₃), 2,25(s,1H,OH), 2,10(s,3H,COCH ₃)
12 α ^d	4,36	4,83	4,10-3,75	2,00-1,50	A	7	8,1	3,50(m,1H,J _{5,5'} = -12,5, J _{5,4'} = 11, J _{5,4} = 3,3 H-5'), 4,10-3,75 (m,1H,H-5), 7,95 et 7,43(2m,5H,benzoyl), 4,25(d,1H,OH), 3,35(s,3H,OCH ₃)
12 β ^d	4,89	4,73	4,13	2,00-1,50	3,90-3,50	3,9	9,7	7,43 et 7,97(2m,5H,benzoyl), 4,30(d,1H,OH), 3,28(s,3H,OCH ₃)
13 α	4,32	3,17	4,00-3,40	2,00-1,50	4,00-3,40	5,7	7,3	7,30(s,5H,C ₆ H ₅ -benzyl), 4,87 et 4,60 (2d,2H,CH ₂ -benzyl), 3,53(s,3H,OCH ₃), 2,50(s,1H,OH)
13 β	4,63	3,30	4,20-3,50	2,00-1,50	4,00-3,50	3,3	8,5	7,33 et 4,63(2s,7H,benzyl), 3,35(s,3H,OCH ₃), 2,70(s,1H,OH)
14 α	4,30	2,94	4,00-3,50	2,00-1,50	4,00-3,50	6	7,5	3,56 et 3,50(2s,6H,2 OCH ₃), 3,18(s,1H,OH)
14 β	4,91	3,10	4,25-3,50	2,00-1,50	4,25-3,50	3,6	9,6	3,54 et 3,45(2s,6H,2 OCH ₃), 2,87(s,1H,OH)

^a Doublet.
^b Doublet de doublet.
^c Multiplet.

^d Solvant: CD₃COCD₃, tous les autres spectres sont réalisés dans CDCl₃.

^e A: voir "autres protons." Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm par rapport à Me₄Si et les constantes de couplage en Hz.

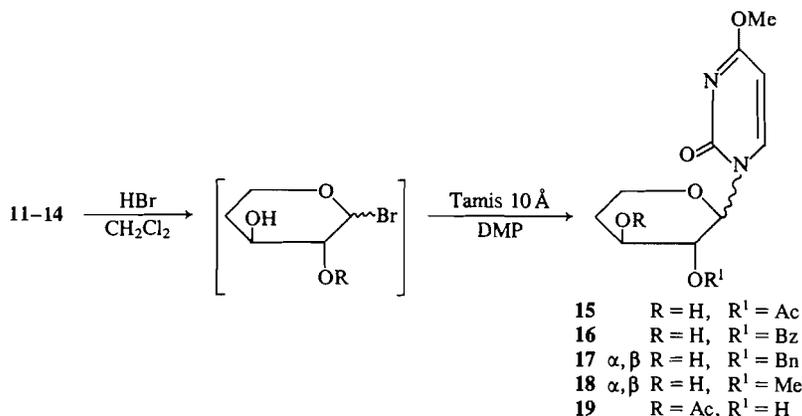


SCHÉMA 2

orienteraient la réaction de condensation vers la formation de nucléosides *trans* 1',2'. Enfin, il n'est pas exclu que l'hydroxyle libre en C-3 ait une influence sur la stéréochimie de la réaction. Des travaux de recherche sur l'existence et le cas échéant sur la nature de cette influence sont en cours.

Lors de la synthèse des nucléosides **15** et **16**, acétylés et benzoylés en C-2', seuls les isomères *trans* 1',2' ont été obtenus, ce qui est en accord avec l'hypothèse d'une réaction assistée par le groupement acyle via un ion acyloxonium; celui-ci étant connu pour orienter la réaction de glycosylation vers la formation préférentielle et souvent exclusive de nucléosides *trans* (2).

Notons que dans la synthèse du nucléosides dérivant du méthylglycoside **11** acétylé en C-2, le composé majoritaire obtenu ne correspond pas à la structure **15** attendue, mais à la structure **19** dans laquelle le groupement acétylé est en C-3. Ce résultat ne peut être expliqué que par l'existence d'une transestérification intramoléculaire liée à la présence de l'hydroxyle libre en C-3 du sucre de départ et catalysée par les conditions acides de la réaction de bromuration. Ce type de transestérification acide-catalysée est très courant en chimie des sucres (9).

Les configurations anomériques de tous les nucléosides synthétisés ont été déterminées sans ambiguïté en rmn du proton sur la base des valeurs des constantes de couplage $^3J_{1,2}$ et des déplacements chimiques des protons anomériques (tableau 3).

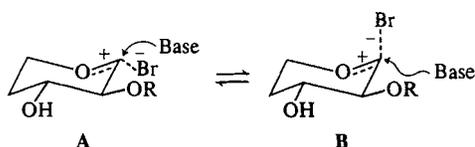


SCHÉMA 3

Partie expérimentale

Méthodes générales

Le déroulement des réactions a été suivi en ccm 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°C. La purification des composés a été réalisée par chromatographie liquide sous basse pression avec des colonnes Lobar (Merck, Lichroprep Si60) ou sur gel de silice (Kieselgel 60 et 60 F₂₅₄, Merck 7734 et 10757). Les points de fusion, mesurés sur banc Kofler ne sont pas corrigés. Les indices de réfraction ont été mesurés sur un réfractomètre OPL et les spectres ir ont été enregistrés sur le spectrophotomètre Beckman Acculab-4. Les spectres de rmn ont été enregistrés à 80 et 60 MHz sur les spectromètres Brüker WP 80 et Perkin Elmer R 24 B. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro. Les microanalyses ont été effectuées par le service central de microanalyse du C.N.R.S., division de Lyon. Le dichlorométhane utilisé dans les réactions de bromuration a été distillé sur hydrure de sodium afin d'éliminer l'alcool éthylique utilisé commercialement comme stabilisant de ce solvant. L'acide bromhydrique gazeux a été séché par barbotage dans de l'acide orthophosphorique à 85% puis traité par de la tournure de cuivre afin de piéger d'éventuelles traces de brome. L'azote utilisé pour le dégazage des solutions de bromuration a été séché sur acide sulfurique à 98% et le tamis moléculaire 10 Å (Merck 5703) a été réduit en poudre puis activé 3 h à 130°C. La diméthoxy-2,4-pyrimidine a été préparée par la méthode de Bhat et Munson (10) et distillée deux fois pour éliminer toute trace de méthanol.

Méthode générale d'acylation

À une solution du composé à acyler (10 mmol) dans un mélange de CH₂Cl₂ anhydre (20 mL) et de pyridine (5 mL), refroidie à -15°C, est ajouté goutte à goutte et sous forte agitation, du chlorure de benzoyle (25 mmol, 3,5 g, 2,9 mL) ou d'acétylé (25 mmol, 2 g, 1,8 mL) en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). Après addition complète, le vase à réaction est sorti du bain réfrigérant et la solution est ramenée progressivement à température ambiante (20°C) en 15 min. On rajoute alors de l'eau (20 mL) et on décante la phase organique. On extrait la phase aqueuse par 20 mL de CH₂Cl₂ et on lave les phases organiques réunies par une solution saturée de NaHCO₃. Après séchage sur Na₂SO₄, l'extrait organique est évaporé sous vide et le résidu huileux obtenu est coévaporé avec du toluène (2 × 30 mL) pour donner les dérivés acylés, soit sous forme d'huiles jaunâtres qui sont purifiées par chromatographie sur gel de silice, soit sous forme de pâtes semi-cristallines qui sont purifiées par recristallisation.

O-acétyl-3-désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2-β-*DL*-thréo-pentopyranose (1)

Synthèse à partir du désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2-β-*DL*-thréo-pentopyranose (4) (1,5 g, 8,7 mmol); le composé 1 est obtenu sous forme cristalline (1,740 g, 97%); *pf* 58–59°C; *R_f* 0,65 (AcOEt–hexane, 1:1); *v_{max}* (KBr): 2880 (CH₃), 1730 et 1240 (ester), 1370 et 1390 (isopropylidène) cm⁻¹. *Anal.* calc. pour C₁₀H₁₆O₅: C 55,56, H 7,41; trouvée: C 55,67, H 7,55.

Méthyl *O*-acétyl-2-*O*-benzyl-3-désoxy-4-α et β-*DL*-thréo-pentopyranosides (9α et 9β)

Synthèse à partir des méthyl *O*-benzyl-3-désoxy-4-α et β-*DL*-thréo-pentopyranosides (5) (2 g, 8,4 mmol). La chromatographie des extraits réactionnels dans le solvant AcOEt–hexane 2:1 permet d'isoler les isomères α et β de 9 (2,282 g, rendement global: 97%). Le composé 9α est une huile; *R_f* 0,41 (AcOEt–hexane, 2:1); *v_{max}* (film): 3040, 3060, 740 et 700 (benzyle), 1735 et 1240 (ester) cm⁻¹. Le composé 9β est cristallisé: *pf* 84–86°C; *R_f* 0,46 (AcOEt–hexane, 2:1); *v_{max}* (KBr): caractéristiques identiques à 9α. *Anal.* calc. pour C₁₅H₂₀O₅ (9α + 9β): C 64,29, H 7,14; trouvée: C 64,00, H 7,13.

O-benzoyl-3-désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2-β-*DL*-thréo-pentopyranose (2)

Synthèse à partir du désoxy-4-*O*-isopropylidène-1,2-β-*DL*-thréo-pentopyranose (4) (1,5 g, 8,7 mmol). L'extrait réactionnel cristallise spontanément; des recristallisations successives dans le solvant hexane–CH₂Cl₂ fournissent le composé 2 sous forme de plaquettes nacrées (1,65 g, 96%); *pf* 91–93°C; *R_f* 0,53 (AcOEt–hexane, 1:3); *v_{max}* (KBr): 3070, 3030, 1610 et 710 (phényle), 1730 et 1230 (ester), 1380 et 1370 (isopropylidène) cm⁻¹. *Anal.* calc. pour C₁₅H₁₈O₅: C 64,75, H 6,47; trouvée: C 64,48, H 6,35.

Méthyl *O*-benzoyl-2-*O*-benzyl-3-désoxy-4-α et β-*DL*-thréo-pentopyranosides (10α et 10β)

Synthèse à partir des méthyl *O*-benzyl-3-désoxy-4-α et β-*DL*-thréo-pentopyranosides (1,5 g, 6,3 mmol); l'huile obtenue après traitement du milieu réactionnel est purifiée par chromatographie sur gel de silice dans le solvant AcOEt–hexane 1:3 pour donner les composés 10α et 10β (2,07 g, 96%); le composé 10β est recristallisé dans le mélange éther–pentane 1:5 pour donner des cristaux blancs: *pf* 65–70°C; *R_f* 0,57 (AcOEt–hexane, 1:2); *v_{max}* (KBr): 3060, 3020, 1600, 1580, 725 et 740 (phényles), 1720 et 1285 (ester) cm⁻¹. L'isomère 10α est une huile; *R_f* 0,47 (AcOEt–hexane, 1:2); *v_{max}* (film): caractéristiques identiques à 10β. *Anal.* calc. pour C₂₀H₂₂O₅ (10α + 10β): C 70,18, H 6,43; trouvée: C 70,27, H 6,28.

Méthanolyse des groupements isopropylidène

Les composés 1 et 2 (10 mmol) sont dissous dans du méthanol (20 mL) contenant de la résine Dowex 50 H⁺ (env. 1 g) fraîchement activée par HCl. Les suspensions obtenues sont chauffées à 40°C pour le composé 1 et à 65°C pour le composé 2 pendant 1 h et 0,5 h respectivement. Après filtration de la suspension et lavage de la résine par du méthanol à 40°C, le solvant est évaporé et les résidus huileux obtenus sont chromatographiés sur colonne de gel de silice.

Méthyl *O*-acétyl-3-désoxy-4-α et β-*DL*-thréo-pentopyranosides (3α et 3β)

Les isomères 3α et 3β sont obtenus dans le rapport 1:1; ils sont séparés par chromatographie dans le solvant AcOEt–hexane 1:1; rendement global 65%; le composé 3β est isolé sous forme d'une huile qui cristallise très lentement dans le mélange éther–hexane 1:5; *pf* 49–50°C; *R_f* 0,25 (AcOEt–hexane, 1:1); *v_{max}* (KBr): 3280 (OH), 2860 (OMe), 1740 et 1240 (ester) cm⁻¹. Le composé 3α est une huile; *R_f* 0,18 (AcOEt–hexane, 1:1); *v_{max}* (film): caractéristiques identiques à 3β. *Anal.* calc. pour C₈H₁₄O₅ (3α + 3β): C 50,53, H 7,37; trouvée: C 50,67, H 7,30.

TABLEAU 3. ¹H résonance magnétique nucléaire des nucléosides 15–19

Composé	H-1 ^a	H-2 ^b	H-3 ^c	H-4',4 ^c	H-5',5 ^c	J _{1,2}	J _{2,3}	Autres protons
15	5,62	4,77	4,00–3,50	2,00–1,50	4,00–3,50	9	9	7,97 et 6,00(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,3, H-6, H-5), 5,33(d, 1H, OH), 3,82(s, 3H, OCH ₃), 1,88(s, 3H, COCH ₃)
16	5,80	5,05	4,25–3,75	2,10–1,75	4,25–3,75	9,3	9,3	8,07 et 6,00(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,5, H-6, H-5), 7,83 et 7,55 (2m, 5H, C ₆ H ₅), 5,50(d, 1H, OH), 3,73(s, 3H, OCH ₃)
17α	5,50	3,50	4,15–3,50	2,10–1,50	4,15–3,50	8,8		7,83 et 5,93(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,3, H-6, H-5), 7,17(s, 5H, C ₆ H ₅ -benzyl), 4,77 et 4,37(2d, 2H, CH ₂ -benzyl), 3,73(s, 3H, OCH ₃)
17β	5,83	3,42	4,10	2,00 et 1,45	3,87 et 3,77	1	1	7,74 et 5,90(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,5, H-6, H-5), 7,17(m, 5H, C ₆ H ₅ -benzyl), 5,25(d, 1H, OH), 4,47 et 4,25(2d, 2H, CH ₂ -benzyl), 3,82(s, 3H, OCH ₃)
18α	5,44	3,28	3,53	1,84 et 1,61	3,87 et 3,68	9	9,8	8,03 et 6,00(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,5, H-6, H-5), 5,23(d, 1H, OH), 3,82(s, 3H, OCH ₃ -base), 3,27(s, 3H, OCH ₃ -sacré)
18β	5,83	3,10	3,15	1,93 et 1,43	4,10–3,80	1	1	7,75 et 5,95(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,5, H-6, H-5), 5,25(d, 1H, OH), 3,93(s, 3H, OCH ₃ -base), 3,25(s, 3H, OCH ₃ -sacré)
19	5,46	4,00–3,58	4,83	2,10–1,60	4,00–3,58	9,5	9,5	7,96 et 5,96(2d, 2H, <i>J</i> _{5,6} = 7,6, H-6, H-5), 5,43(d, 1H, OH), 3,81(s, 3H, OCH ₃), 2,02(s, 3H, COCH ₃)

^aDoublet.

^bDoublet de doublet.

^cMultiplet. Solvant: Me₂SO-*d*₆. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm par rapport à Me₄Si et les constantes de couplage en Hz.

Méthyl O-benzoyl-3-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (4 α et 4 β)

Les isomères α et β sont obtenus dans le rapport 55:45, et sont séparés de la même manière que les composés 3; rendement global 80%; le composé 4 β est cristallisé: pf 95–98°C; R_f 0,42 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (KBr): 3270 (OH), 3060, 3040, 1600, 1585 et 715 (phényle), 2870 (OMe), 1730 et 1285 (ester) cm^{-1} . Le composé 4 α est une huile: R_f 0,36 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (film): caractéristiques identiques à 4 β . Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (4 α + 4 β): C 61,90, H 6,35; trouvée: C 61,94, H 6,50.

Méthylation

Les composés à méthyler (10 mmol) sont dissous dans du DMF (25 mL) contenant de l'oxyde d'argent (20 mmol) et de l'iodure de méthyle (50 mmol, 7,1 g, 3,1 mL). La suspension obtenue est agitée pendant 18 h à température ambiante puis les sels sont filtrés et lavés à l'éther (3 \times 25 mL). Le filtrat est alors additionné d'eau (30 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 \times 25 mL). La solution étherée est lavée à l'eau (25 mL), séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous pression réduite pour donner les composés méthylés sous forme d'une huile jaune.

Méthyl O-acétyl-3-désoxy-4-O-méthyl-2- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (7 α et 7 β)

Synthèse à partir des composés 3 α et 3 β ; la purification des produits est réalisée par chromatographie liquide sous basse pression dans le solvant pentane–éther 1:5; rendement: 91%. Le composé 7 β cristallise dans le mélange éther–hexane 1:5: pf 32,5°C; R_f 0,65 (pentane–éther, 1:5); v_{\max} (KBr): 2850 (OMe), 1740 et 1245 (ester) cm^{-1} . Le composé 7 α est un liquide incolore: n_D^{20} 1,4455; R_f 0,49 (pentane–éther, 1:5); v_{\max} (film): caractéristiques identiques à 7 β . Anal. calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$ (7 α + 7 β): C 51,94, H 7,84; trouvée: C 52,10, H 7,71.

Méthyl O-benzoyl-3-désoxy-4-O-méthyl-2- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (8 α et 8 β)

Synthèse à partir de 4 α et 4 β ; la purification des composés est réalisée par chromatographie sur colonne sèche de gel de silice dans le solvant pentane–éther 1:1; rendement: 89%. Les deux composés sont isolés sous forme d'huiles incolores. Composé 8 α : R_f 0,48 (pentane–éther, 1:1); v_{\max} (film): 2850 (OMe), 1720 et 1270 (ester) cm^{-1} . Composé 8 β : R_f 0,34 (pentane–éther, 1:1); v_{\max} (film): caractéristiques identiques à 8 α . Anal. calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (8 α + 8 β): C 63,16, H 6,77; trouvée: C 63,34, H 6,91.

Benzylation

Le composé à benziler (10 mmol) est dissous dans du DMF anhydre (10 mL) et à la solution obtenue sont ajoutés successivement: du bromure de benzyle (25 mmol, 4,3 g, 3 mL) et de l'oxyde d'argent (14 mmol, 3,25 g). La suspension ainsi formée est agitée à température ambiante pendant 5 min puis de l'iodure de potassium (0,4 mmol, 70 mg) est ajouté. Le mélange est agité pendant 6 h puis dilué par AcOEt (40 mL). Le précipité qui se forme instantanément est filtré et rincé par AcOEt (20 mL); le filtrat est évaporé à 50°C sous pression réduite et le résidu huileux obtenu est purifié pour donner les composés benzylés attendus.

Méthyl O-acétyl-3-O-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (5 α et 5 β)

Synthèse à partir de 3 α et 3 β ; les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant AcOEt–hexane 1:3; rendement: 72%. Les deux composés sont recristallisés dans le mélange éther–pentane 1:5. Composé 5 α : pf 84°C; R_f 0,39 (AcOEt–hexane, 1:3); v_{\max} (KBr): 3030, 3015, 3000, 740 et 705 (benzyle), 1740 et 1250 (ester) cm^{-1} . Composé 5 β : pf 68–69°C; R_f 0,31 (AcOEt–hexane, 1:3); v_{\max} (KBr): caractéristiques identiques à 5 α . Anal. calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (5 α + 5 β): C 64,29, H 7,14; trouvée: C 64,53, H 6,97.

Méthyl O-benzoyl-3-O-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (6 α et 6 β)

Synthèse à partir de 4 α et 4 β ; les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant AcOEt–hexane, 1:3; rendement: 65–75%. Le composé 6 α qui est obtenu sous forme d'huile après chromatographie, peut être recristallisé dans le mélange éther–hexane 1:6: pf 67–69°C; R_f 0,43 (AcOEt–hexane, 1:3); v_{\max} (KBr): 3060, 3030, 1600, 1580, 710 et 690 (phényle), 1720 et 1270 (ester) cm^{-1} . Le composé 6 β est une huile; R_f 0,33 (AcOEt–hexane, 1:3); v_{\max} (KBr): caractéristiques identiques à 6 α . Anal. calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (6 α + 6 β): C 70,18, H 6,43; trouvée: C 70,29, H 6,57.

Hydrogénolyse des groupements benzyles

Tous les oses soumis à l'hydrogénolyse ont été purifiés de façon à éliminer toute trace de pyridine pouvant provenir des réactions d'acylation; ce composé ayant entraîné dans quelques cas un ralentissement ou un blocage de la réaction.

Une solution éthanolique dégazée (45 mL) de composés benzylés (10 mmol) contenant de l'acide acétique pur (8 mL) et du palladium à 10% sur charbon (300 mg) est mise en contact à température ambiante avec de l'hydrogène gazeux sous faible pression hydrostatique. La solution est agitée pendant 18 h, filtrée sur Célite, évaporée sous pression réduite à 50°C et coévaporée 3 fois avec du toluène pour éliminer l'acide acétique. Le liquide sirupeux obtenu est purifié pour donner les composés débenzylés attendus.

Méthyl O-acétyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (11 α et 11 β)

Synthèse à partir de 9 α et 9 β ; les produits sont purifiés sur colonne de gel de silice dans le solvant AcOEt–hexane 1:1; rendement: 96%. Les composés 11 α et 11 β sont recristallisés, après chromatographie, dans l'éther éthylique à –20°C. Composé 11 α : pf 61–62°C; R_f 0,22 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (KBr): 3390 (OH), 2870 (OMe), 1750, 1715 et 1270 (ester) cm^{-1} . Composé 11 β : pf 69–70°C; R_f 0,27 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (KBr): 3420 (OH), 2850 (OMe), 1745 et 1260 (ester) cm^{-1} . Anal. calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ (11 α + 11 β): C 50,53, H 7,37; trouvée: C 50,76, H 7,65.

Méthyl O-benzoyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (12 α et 12 β)

Synthèse à partir de 10 α et 10 β ; les purifications sont effectuées sur colonne de gel de silice dans le solvant AcOEt–hexane 1:1; rendement: 93%. Les composés 12 α et 12 β sont recristallisés dans un mélange AcOEt–hexane. Composé 12 α : pf 77°C; R_f 0,26 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (KBr): 3500 et 3400 (OH), 1730 et 1710, 1285 et 1260 (ester); 1600, 1580, 715 et 690 (phényle) cm^{-1} . Composé 12 β : pf 85–87°C; R_f 0,35 (AcOEt–hexane, 1:1); v_{\max} (KBr): 3440 (OH), 3110, 3070, 3040, 1600, 1580 et 725 (phényle), 1730 et 1270 (ester) cm^{-1} . Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (12 α + 12 β): C 61,90, H 6,35; trouvée: C 61,99, H 6,48.

Méthanolyse des groupements acyles

À une solution méthanolique (50 mL) des sucres acétylés ou benzylés (10 mmol) est ajoutée une solution de MeONa obtenue par dissolution de sodium (5 mmol, 115 mg) dans du méthanol (5 mL). Le mélange obtenu est chauffé à reflux 0,5 h, neutralisé à température ambiante par de la résine Dowex 50 H^+ méthanolique et filtré. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu pâteux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Méthyl O-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (13 α et 13 β)

Synthèse à partir de 5 α , 5 β et 6 α et 6 β ; les produits sont purifiés par chromatographie dans le solvant AcOEt–hexane 1:1; rendement moyen: 94%. Les composés 13 α et 13 β sont obtenus sous forme d'huiles incolores. Composé 13 α : R_f 0,46

(AcOEt-hexane, 1:1); v_{\max} (film): 3470 (OH), 3100, 3070, 3040, 740 et 700 (benzyle), 2840 (OMe) cm^{-1} . *Composé 13 β* : R_f 0,36 (AcOEt-hexane, 1:1); v_{\max} (film): caractéristiques identiques à 13 α . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (13 α + 13 β): C 65,55, H 7,56; trouvée: C 65,50, H 7,82.

Méthyl désoxy-4-O-méthyl-2- α et β -DL-thréo-pentopyranosides (14 α et 14 β)

Synthèse à partir de 7 α , 7 β et 8 α , 8 β ; les produits sont purifiés par chromatographie dans le solvant AcOEt pur; rendement moyen: 84%. Les composés 14 α et 14 β sont des liquides incolores. *Composé 14 α* : n_D^{20} 1,4510; R_f 0,40 (AcOEt); v_{\max} (film): 3470 (OH), 2840 (OMe) cm^{-1} . *Composé 14 β* : n_D^{20} 1,4525; R_f 0,32 (AcOEt); v_{\max} (film): caractéristiques identiques à 14 α . *Anal. calc.* pour $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (14 α + 14 β): C 51,85, H 8,64; trouvée: C 51,59, H 8,76.

Méthode générale de bromuration

Dans les réactions de bromuration, l'acide bromhydrique a été utilisé sous forme de solution à demi saturation dans CH_2Cl_2 à 0°C (environ 500 mg/10 mL CH_2Cl_2). Cet acide est ajouté à une solution de méthylglycoside (10 mmol) dans CH_2Cl_2 (60 mL) à raison de 5 équivalents par équivalent de sucre. La solution obtenue est agitée à 0°C jusqu'à disparition complète des produits de départ (10–15 min). Le vase à réaction est alors sorti du bain réfrigérant et la solution est dégazée par un fort courant d'azote anhydre. Ce dégazage, suivi en ccm, est stoppé dès l'apparition des premiers indices de resynthèse des produits de départ (5–10 min.); on ajoute alors en une seule fois le tamis moléculaire 10 Å en poudre (10 g) et la suspension orange obtenue est agitée jusqu'à disparition totale des vapeurs d'HBr dans le vase à réaction (environ 2 min).

Condensation des bromoglycosides avec la diméthoxy-2,4-pyrimidine

À la solution neutre de bromoglycoside obtenue précédemment est ajoutée en une seule fois de la DMP (2 équivalents par équivalent de bromure) et le mélange obtenu est porté à reflux pendant 10 min. Le solvant est évaporé pour donner un résidu pâteux qui est trituré dans du méthanol chaud (50°C). La suspension obtenue est filtrée, le gâteau de filtration est rincé 2 fois par du méthanol chaud et le filtrat est évaporé à sec. L'huile résiduelle orange obtenue est diluée avec le mélange acétone-méthanol 10:1 (10 mL/g de résidu) et le précipité blanc cristallin d'uracyle qui se forme en faible quantité est filtré puis rincé par de l'acétone pure. Le filtrat est évaporé et le concentré réactionnel huileux obtenu est purifié pour donner les nucléosides attendus.

(O-acétyl-2 et O-acétyl-3-désoxy-4- α -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (15 et 19)

Synthèse à partir de 11; le concentré réactionnel est dilué par le mélange acétone-hexane 1,5:1 (5 mL/g de concentré); il se forme lentement à température ambiante un précipité blanc de composé 19 (51%). La solution de cristallisation est chromatographiée sur colonne de gel de silice dans le solvant acétone-hexane 1,5:1 pour donner le composé 15 (30%) et un peu de nucléoside 19 (6%); rendement global: 87%. Ces composés peuvent être recristallisés dans le mélange CH_3OH -éther 1:10. *Composé 15*: pf 152–154°C; R_f 0,25 (acétone-hexane, 1,5:1); v_{\max} (KBr): 3380 (OH), 2900 (OMe), 1740 et 1240 (ester), 1670, 1640, 1550 et 1485 (base) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C 50,70, H 5,63, N 9,36; trouvée: C 50,92, H 5,79, N 9,27. *Composé 19*: pf 203–204°C; R_f 0,30 (acétone-hexane 1,5:1); v_{\max} (KBr): 3110 (OH), 2890 (OMe), 1740 et 1260 (ester), 1645, 1550 et 1480 (base) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C 50,70, H 5,63, N 9,36; trouvée: C 50,61, H 5,72, N 9,73.

(O-benzoyl-2-désoxy-4- α -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (16)

Synthèse à partir de 12; le concentré réactionnel est dilué par

de l'acétate d'éthyle pur (6 mL/g de concentré); et le précipité blanc de composé 16 qui se forme est filtré puis rincé par AcOEt pur; rendement: 80–85%; pf 195–197°C; R_f 0,40 (AcOEt); v_{\max} (KBr): 3300 (OH), 1720 et 1260 (ester), 1650, 1635, 1540 et 1480 (base), 710 (phényle) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C 58,96, H 5,20, N 8,09; trouvée: C 59,10, H 5,30, N 7,87.

(O-benzyl-2-désoxy-4- α et β -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (17 α et 17 β)

Synthèse à partir de 13; le concentré réactionnel ne cristallise pas par adjonction de solvants, il est chromatographié sur gel de silice dans le solvant acétone-hexane 1,5:1 pour donner le composé 17 β pur (67%) et le composé 17 α (10%) contenant des traces du composé β . Ces nucléosides sont obtenus sous forme de laques qui cristallisent par trituration dans l'éther éthylique anhydre. *Composé 17 α* : pf 155–165°C; R_f 0,23 (acétone-hexane, 1,5:1); v_{\max} (KBr): 3420 (OH), 2900 (OMe), 1660, 1635, 1550 et 1490 (base), 700 (phényle) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 61,45, H 6,02, N 8,43; trouvée: C 61,51, H 6,12, N 8,56. *Composé 17 β* : pf 137°C; R_f 0,32 (acétone-hexane, 1,5:1); v_{\max} (KBr): 3370 (OH), 2890 (OMe), 1640, 1620, 1540 et 1470 (base), 700 (phényle) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 61,45, H 6,02, N 8,43; trouvée: C 61,25, H 6,05, N 8,38.

(Désoxy-4-O-méthyl-2- α et β -DL-thréo-pentopyranosyl)-1-méthoxy-4-pyrimidinone-2 (18 α et 18 β)

Synthèse à partir de 14; le concentré réactionnel est chromatographié sur gel de silice dans le solvant acétone-hexane 5:1 pour donner les composés 18 β (55%) et 18 α (23%) sous forme de laques qui cristallisent dans l'éther éthylique; rendement global: 77%. *Composé 18 α* : pf 205–206°C; R_f 0,45 (acétone-hexane, 5:1); v_{\max} (KBr): 3400 (OH), 2845 (OMe), 1680, 1620, 1540 et 1480 (base) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C 51,56, H 6,25, N 10,94; trouvée: C 51,54, H 6,42, N 10,79. *Composé 18 β* : pf 178–179°C; R_f 0,60 (acétone-hexane, 5:1); v_{\max} (KBr): 3470 (OH), 1665, 1630, 1540 et 1480 (base) cm^{-1} . *Anal. calc.* pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C 51,56, H 6,25, N 10,94; trouvée: C 51,45, H 6,32, N 11,05.

Remerciements

Nous tenons à remercier le C.N.R.S. (ERA 560) et l'I.N.S.E.R.M. (U 205) pour l'aide financière qu'ils nous ont apportée.

1. C. H. GAGNIEU et A. V. GROUILLER. Travail présenté en partie au Xth International Symposium on Carbohydrate Chemistry, 7–11 juillet 1980, Sydney, Australie.
2. K. A. WATANABE, D. H. HOLLENBERG et J. J. FOX. *J. Carbohydr. Nucléosides-Nucléotides*, 1, 1 (1974).
3. G. E. HILBERT et T. B. JOHNSON. *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 4489 (1930).
4. C. H. GAGNIEU et A. V. GROUILLER. *Carbohydr. Res.* **84**, 61 (1980).
5. D. DESCOURS. Thèse de doctorat d'état, Institut National des Sciences appliquées de Lyon, France. 27 mars 1979.
6. L. M. WEINSTOCK, S. KARADY, F. E. ROBERTS, A. M. HOJNOWSKI, G. S. BRENNER, T. B. K. LEE, W. C. LUMMA et M. SLETZINGER. *Tetrahedron Lett.* 3979 (1975).
7. J. PLIML et M. PRYSTAS. *Adv. Heterocycl. Chem.* **8**, 115 (1967).
8. S. HANESSIAN et A. G. PERNET. *Can. J. Chem.* **52**, 1266 (1974).
9. A. H. HAINES. *Dans Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*, Vol. 33. *Édité par R. S. Tipson et D. Horton*. Academic Press, New York. 1976.
10. C. C. BHAT et H. R. MUNSON. *Dans Synthetic procedures in nucleic acid chemistry*. Vol. 1. *Édité par W. W. Zorbach et R. S. Tipson*. Interscience, New York. 1968.