Les nucléosides : synthèse et détermination de structure (2e partie)

Gilles Gosselin, Jean-Louis Barascut et Jean-Louis Imbach

(Laboratoire de chimie bio-organique, Université des Sciences et Technique du Languedoc, 34060 Montpellier Cédex)

G. Gosselin

J.-L. Barascut

J.-L. Imbach

Identification, caractérisation, et détermination de structure des nucléosides

L'élucidation de la structure des nucléosides naturels et de leurs analogues joue un rôle important dans les différents domaines de la chimie et de la biologie, en particulier lors d'études comparées sur les propriétés thérapeutiques d'analogues nucléosidiques de synthèse, mais également dans la détermination de la nature de certains nucléosides modifiés, par exemple de ceux isolés à partir des acides ribonucléiques de transfert.

A l'heure actuelle, l'identification dans un hydrolysat d'acide nucléique des divers nucléosides traditionnels est aisément réalisée par comparaison des spectres ultra-violet ainsi que des caractéristiques de migrations chromatographique et électrophorétique dans différents systèmes. Par contre, le problème est plus compliqué lorsqu'un nouveau composé est rencontré ; dans ce dernier cas, il est nécessaire non seulement de caractériser le nucléoside inconnu (c'est-à-dire de déterminer la nature de la base hétérocyclique et du sucre), mais également de préciser sa structure (c'est-à-dire de lui assigner, sans ambiguïté, son site de glycosylation ainsi que sa configuration anomérique).

La caractérisation des nucléosides obtenus par synthèse étant habituellement résolue de façon formelle par la connaissance des composés de départ, elle ne sera pas abordée ici ; en revanche, nous allons étudier plus en détail les différentes méthodes employées pour la détermination des structures nucléosidiques.

I. Site de glycosylation

Comme nous l'avons vu, les différentes approches de synthèses par glycosylation, en raison de leur manque de régiosélectivité, ne permettent pas toujours de préciser *a priori* le site d'attache du sucre sur la base hétérocyclique.

I.1. Initialement, la résolution de ce problème fut abordée à l'aide de méthodes chimiques. Le site de glycosylation était par exemple déduit des études comparatives des produits de réaction avec des agents spécifiques (acide nitreux, halogénure de méthyle), soit du nucléoside, soit de l'aglycone seul, ce dernier étant isolé après élimination du sucre par hydrolyse douce ; plusieurs fausses attributions résultèrent de tels procédés, en particulier dans la série des dérivés ribosylés de l'acide urique (140). Des méthodes de dégradation appliquées aux nucléosides s'avérèrent cependant plus fiables (141).

I.2. Actuellement, la détermination du site de substitution sur la base hétérocyclique est réalisée grâce à l'examen des propriétés physiques des composés étudiés. La technique usuelle consiste à comparer le spectre UV du nucléoside avec celui de la base méthylée correspondante, car il a été montré, qu'en règle générale, le remplacement d'un groupe alkyle par un résidu sucre n'introduit que peu de différence dans l'absorption UV (142) ; par exemple, les réactions de ribosylation en série *s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidinone-7 **94**, aglycone pour lequel il existe trois sites possibles de fixation, à savoir les atomes d'azote N_1, N_3, N_4, conduisent aux deux ribosides **95** et **96**

(143); ainsi, par comparaison de leur spectre UV avec ceux des dérivés méthylés correspondants **97** et **98** (143, 144) il a été montré (143) que la substitution ribofuranose est située sur l'atome d'azote N_3 pour **96** et N_4 pour **95** (Figure 32). Il est à noter toutefois que dans cette série l'éventualité d'une ribosylation sur l'atome d'azote N_1 ne peut pas être formellement écartée à partir des seules données UV.

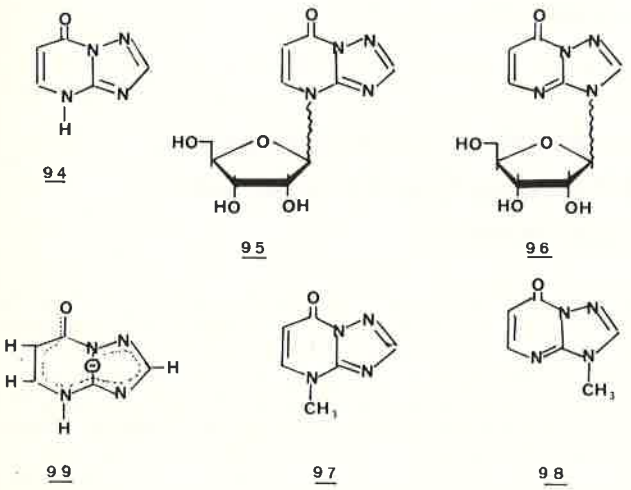

Figure 32.

I.3. La comparaison des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton permet également de déterminer dans certains cas, le site de glycosylation ; il a en effet été montré qu'un substituant glycosylé provoque au niveau des protons portés par un carbone adjacent un effet comparable à celui d'un groupement méthyle (145) ; ainsi, dans l'exemple précédemment cité, le déplacement chimique du proton H_2 est du même ordre de grandeur aussi bien pour le dérivé N_3 méthylé **98** que pour le nucléoside correspondant **96**, alors que le déplacement chimique du proton H_5 n'est pas affecté par ces substituants (Tableau I).

Tableau I. Résonance magnétique nucléaire.

	94	95	96	97	98
H_2	8,30 s	8,28 s	9,10 s	8,30 s	8,91 s
H_5	8,07 d	8,42 d	7,98 d	8,15 d	8,05 d

Solvant : DMSO-d_6 ; s = singulet ; d = doublet (143*b*).

I.4. Enfin l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire du ^{13}C représente un autre moyen de détermination du site d'alkylation ou de ribosylation pour des hétérocycles azotés à cinq ou six chaînons (146) aussi bien que pour des systèmes plus complexes (147) ; dans ce cas l'attribution repose sur l'examen des variations de déplacement chimique des carbones situés en α ou en β de la substitution quand l'espèce neutre est comparée à la forme anionique ; en effet, lorsque le nucléoside est comparé à l'anion de la base on constate un important blindage pour les atomes de carbone en α de la substitution (ce qui est expliqué par une diminution de la force de la liaison $N - C_\alpha$), et un faible déblindage pour les carbones en β (résultant d'une polarisation de charge) ; ainsi dans la série *s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidinone-7, l'éventualité d'une ribosylation en N_1 peut être définitivement écartée en raison du blindage observé pour les carbones C_7 et C_b des deux nucléosides **96** et **95** obtenus ; de plus, dans le cas de l'isomère **95** nous remarquons une variation négligeable pour le déplacement chimique du carbone C_2 par rapport à l'anion **99**, alors que les carbones C_b et C_5 sont déplacés vers les champs forts ; ceci implique donc une substitution sur l'atome d'azote N_4, attribution confirmée par le déplacement chimique négatif de l'atome de carbone C_6 situé en β ; par contre, le nucléoside **96** présentant un déplacement chimique vers les champs forts pour ses atomes de carbone C_2 et C_b, ces derniers sont en α de la substitution et **96** peut être identifié comme étant le β-D-ribofuranosyl-3 *s*-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidinone-7 (Tableau II).

Tableau II. Comparaison des déplacements chimiques du ^{13}C en série *s*-triazolo [1,5-*a*] pyrimidinone-7 (147*b*).

		C_7	C_b	C_2	C_5	C_6
	99	160,1	158,3	152,5	154,1	97,2
	95	155,4	143,1	151,6	138,9	100,2
Δδ	**99-95**	+ 4,7	+ 15,2	+ 0,9	+ 15,2	− 3,0
	96	156,8	149,6	140,8	153,3	104,0
Δδ	**99-96**	+ 3,3	+ 8,7	+ 11,7	+ 0,8	− 6,8

II. Configuration anomérique

Sa détermination constitue un des problèmes fondamentaux de la chimie des nucléosides. Si, comme nous l'avons déjà vu, les nucléosides d'origine naturelle possèdent tous, à de rares exceptions près, la configuration β, les méthodes usuelles de synthèse par glycosylation, et plus rarement les méthodes dites de synthèse totale, conduisent très souvent à des mélanges anomériques. Afin de déterminer la configuration au niveau de l'atome de carbone anomère, plusieurs approches ont été proposées, certaines d'entre elles n'étant applicables que dans le cas où l'on dispose des deux anomères ; ce sont ces dernières que nous allons tout d'abord examiner

II.1. L'existence d'une relation anomérique entre deux composés peut être déduite à partir de la similitude présentée par leurs spectres UV ; de plus, pour les nucléosides 2', 3' diol-*cis* une preuve supplémentaire réside dans leur oxydation par l'acide périodique, suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium des dialdéhydes

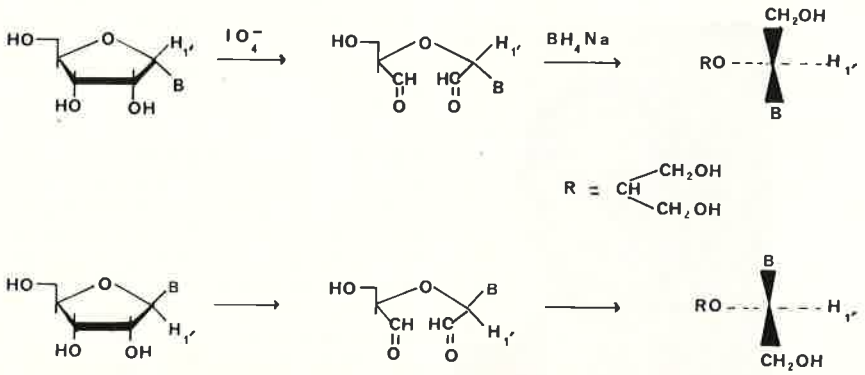

Figure 33.

intermédiaires (Figure 33); dans ces conditions, deux nucléosides anomères doivent conduire à une paire d'alcools énantiomères, de pouvoir rotatoires égaux en valeur absolue, mais de signe opposé (92*c*, 105, 148).

II.1.*a*. La configuration de chaque anomère peut être aussi déterminée grâce aux règles d'isorotation de Hudson (149), qui stipulent que l'anomère le plus lévogyre possède la configuration β; en fait ces règles ne peuvent être appliquées en toute certitude car elles présentent souvent des exceptions, aussi bien en série purique (72, 89, 100*b*), pyrimidique (93*b*, 95*b*, 150), que pour d'autres séries (4*c*, 104, 151).

II.1.*b* Dans le cas d'anomères pentofuranosiques, la configuration anomérique peut être également déduite de leur ordre d'élution à travers une colonne de chromatographie Dowex-1 (OH^-); effectivement, il a été montré que lors d'une élution au moyen d'un mélange eau-méthanol, les anomères α précèdent les anomères β dans le cas de dérivés arabino, xylo, ribo et désoxyribofuranosiques (152).

II.1.*c*. Une méthode plus pratique consiste à comparer en résonance magnétique les déplacements chimiques des protons $H_{1'}$: Nishimura et Shimizu ont en effet remarqué que le proton anomère des dérivés nucléosidiques d'aldofuranoses résonne à un champ plus faible lorsque les substituants en $C_{1'}$ et $C_{2'}$ sont *cis* que lorsqu'ils sont *trans* (57*a*). Il a été admis que cette règle empirique s'explique par un blindage de l'atome d'hydrogène $H_{1'}$ par la liaison $C_{2'}$ – O lorsque celle-ci est en position *cis* (153) par rapport à $H_{1'}$, car elle n'est plus observée dans le cas des désoxy-2′ furanonucléosides. Il faut cependant ajouter que, si deux exceptions ont été mentionnées en série nucléosidique (154), cette règle n'est plus vérifiée pour certains dérivés du ribose de nature non nucléosidiques (155).

II.1.*d* Plus récemment, la RMN du ^{13}C a également été mise à profit pour résoudre ce problème; ainsi le signal du carbone $C_{1'}$ de l'anomère présentant une configuration *cis* entre l'aglycone et le groupement hydroxyle en 2′ apparaît à un champ plus élevé que celui de l'analogue *trans* (156).

II.2. Si, comme nous avons pu le constater sur les exemples précédents, la configuration du carbone $C_{1'}$ peut être facilement déterminée lorsque l'on dispose d'une paire d'anomères, il n'en est plus de même lorsque l'on est en présence d'un seul nucléoside; dans ce dernier cas; la configuration anomérique a été jusqu'à maintenant plus souvent postulée que démontrée.

II.2.*a*. Les propriétés optiques des nucléosides devraient théoriquement apporter de précieux renseignements sur leur structure; par exemple, les courbes de dispersion optique rotatoire des nucléosides α-D-pyrimidiques présentent généralement des effets Cotton négatifs et vice-versa pour les anomères β (157), inversement pour les anomères puriques (158). En réalité, l'utilisation de ces règles empiriques (150*c*) s'avère délicate car le signe et l'intensité des effets Cotton dépendent de nombreux facteurs, tels l'orientation de la base autour de la liaison glycosidique, la conformation de la partie osidique, le solvant, le pH, etc. : citons le cas de la guanosine (Figure 34) pour laquelle il a été constaté qu'une protonation de la molécule inversait le spectre de dichroïsme circulaire; ce résultat fut interprété par un passage de la conformation anti (proton hétérocyclique H_8 au dessus de la partie ribofuranose), à la conformation syn (obtenue par une rotation de 180° autour de la liaison glycosidique) (159).

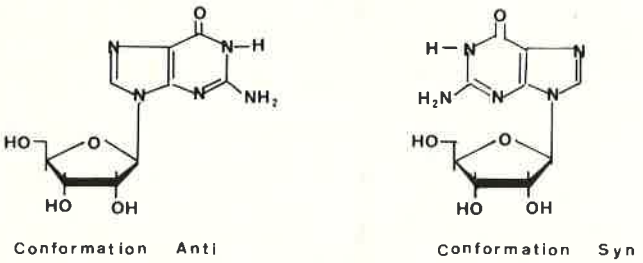

Figure 34.

II.2.*b*. La possibilité de synthétiser un dérivé cyclique en créant une seconde liaison entre l'aglycone et la partie glycosidique d'un nucléoside donné détermine de façon formelle la configuration de ce nucléoside (160); la figure 35 montre par exemple la formation du dérivé cyclo-3,5′ de la méthyl-3′ adénosine, mettant ainsi en évidence la configuration β du produit de départ (161). Il faut noter cependant que cette méthode est d'une application restreinte; en effet si la formation des cyclonucléosides $N_3 \rightarrow C_{5'}$ puriques ou $O_2 \rightarrow C_{5'}$ pyrimidiques (162) constitue la preuve univoque de l'orientation *cis* entre la base et le carbone $C_{5'}$ (configuration β en série ribofuranose) cette approche n'est plus possible pour les nucléosides tels que la deaza-3 adénosine qui ne possède pas sur l'hétérocycle le centre nucléophile requis (92*e*); de plus, certains anomères réagissent difficilement (163), ce qui risque de conduire à une attribution erronée si l'on ne dispose que d'un seul anomère.

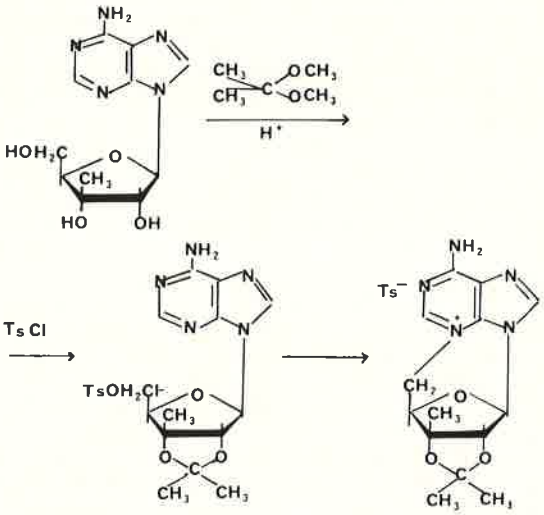

Figure 35.

II.2.*c*. La mesure de la constante de couplage $J_{1'-2'}$ a également été utilisée pour essayer de résoudre ce problème (153); en effet pour les aldofuranoses qui possèdent une configuration $C_{1'} - C_{2'}$ *trans*, l'angle dièdre entre les protons $H_{1'}$ et $H_{2'}$ pouvant varier de 75 à 165°, la constante de couplage calculée d'après les équations de Karplus (164) se situera entre 0 et 8 Hz; par contre, pour un furanoside *cis*, l'angle dièdre entre les protons $H_{1'}$ et $H_{2'}$ pouvant varier de 0 à 45°, la constante de couplage se situera entre 3,2 et 8 Hz; on ne peut donc attribuer la configuration *trans* que si la constante de couplage $J_{1'-2'}$ est inférieure à 3,2 Hz. Cependant, par suite d'incertitudes liées à leur calcul (165), il est généralement admis que seule une constante de couplage inférieure à 1,0 Hz, ce qui est rarement observé, indique en toute rigueur une configuration *trans* (151, 166); on doit signaler, qu'en série ribofuranose uniquement, la transformation des nucléosides en leurs dérivés isopropylidène-2′,3′, composés pour lesquels la mobilité conformationnelle du cycle ribofuranose est restreinte (167), permet d'abaisser parfois la valeur de $J_{1'-2'}$ (20, 148*b*, 167*b*). En fait cette approche reste assez limitée, puisque l'attribution de la position anomère ne peut être déduite à partir des valeurs trop importantes généralement trouvées pour $J_{1'-2'}$; de plus la résonance observée sous forme d'un singulet pour le proton anomère de deux anhydro-2′,3′ lyxofuranonucléosides ($H_{1'}$ et $H_{2'}$ en position *cis*) représente une exception à cette règle (168).

II.2.*d*. Fox et Coll. (169) ont proposé un critère basé sur l'influence diamagnétique de l'hétérocycle sur le groupement acétyl-2′ des dérivés acétylés de nucléosides pyrimidiques pour déterminer leur configuration; ces auteurs ont pu ainsi montrer que la réduction de la double liaison 5,6 provoque un effet de déblindage sur le groupement acétyl-2′ lorsque la configuration des substituants en $C_{1'}$ et $C_{2'}$ est *cis*, et un léger effet de blindage lorsque cette configuration est *trans*; cette méthode, qui est rigoureuse, présente l'inconvénient majeur de ne pas être applicable à de nombreux hétérocycles, tels les analogues puriques, pour lesquels il n'existe pas de technique de réduction sélective.

L'utilisation de l'effet anisotropique de l'aglycone a été également

évoquée par Montgomery dans une détermination plus générale de la configuration anomérique des nucléosides acétylés (170); son critère prévoit que pour les nucléosides *cis* 1'-2', le signal du groupement acétyle le plus blindé en 2' possède un déplacement chimique inférieur à la valeur limite de 1,95 ppm, tandis que pour les anomères *trans* le déplacement chimique de ce même signal est supérieur à 2,05 ppm ; en fait il a été montré récemment que ce critère est nettement influencé par la nature du solvant et qu'il ne peut pas être généralisé à tous les hétérocycles (171*c*).

II.2.*e*. Une nouvelle méthode de détermination de la configuration anomérique, limitée aux ribofuranonucléosides, repose sur l'examen des spectres de RMN de leurs dérivés *O*-isopropylidène-2',3' (171) ; en effet la différence de déplacement chimique entre les deux signaux méthyle du groupement isopropylidène est toujours supérieure ou égale à 0,18 ppm pour les ribofuranonucléosides de configuration β, alors que pour les anomères α cette même différence est inférieure ou égale à 0,10 ppm ; peu d'exceptions ont été jusqu'à ce jour trouvées à ce critère (172, 154*b*) et les seules restrictions majeures à son utilisation concernent les dérivés substitués en position 5' et ceux pour lesquels l'aglycone est saturé.

II.2.*f*. Très récemment, Robins et Mac Cross (173) ont énoncé un nouveau critère de détermination de la configuration anomérique, basé sur l'étude en RMN du signal $H_{1'}$ des dérivés nucléosides monophosphates cycliques-3'-5' ; la constante de couplage du proton anomère de ces composés étant uniquement contrôlée par l'orientation géométrique de $H_{1'}$ à l'intérieur d'un système cyclique uniforme et rigide, il en résulte que pour les anomères *trans* la constante de couplage $J_{1'-2'}$ est toujours inférieure à 0,7 Hz, alors que pour les anomères *cis* cette même constante de couplage est supérieure ou égale à 3,5 Hz.

II.2.*h*. Nous concluerons cette revue des différentes approches de détermination de la configuration anomérique en signalant que l'étude des effets nucléaires Overhauser est généralement inappliquable, car ces derniers dépendent non seulement de la conformation de la partie sucre, mais également de l'orientation de la base autour de la liaison glycosydique (174). Quant aux méthodes basées sur les temps de relaxations, elles ont été jusqu'à maintenant peu appliquées, car elles nécessitent certaines sophistications instrumentales (175).

La mise au point que nous venons de présenter n'a pas la prétention de faire un bilan complet de tous les articles parus dans le domaine des nucléosides, mais plutôt d'essayer de démystifier quelque peu un type de chimie qui a été parfois considérée avec une certaine « méfiance » par le chimiste.

En fait, notre but a été de montrer qu'il est maintenant possible, grâce aux progrès récents dans ce domaine, d'accéder aisément aux structures nucléosidiques quel que soit le type de substrat envisagé.

Bibliographie

(1) P.A. Levene et W.A. Jacobs, *Chem. Ber.*, 1909, **42,** 2474.
(2) *a.* H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka et Y. Tanaka, *J. Antibiot. Ser. A*, 1964, **17,** 148.
b. K.R. Darnall, L.B. Townsend et R.K. Robins, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.*, 1967, **57,** 548.
c. G. Trummlitz et J.G. Moffatt, *J, Org. Chem.*, 1973, **33,** 1841.
(3) *a.* E.J. Reist, A. Benitez, L. Goodman, B.R. Baker et W.W. Lee, *J. Org. Chem.*, 1962, **27,** 3274.
b. C.P.J. Glaudemans et H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 1963, **28,** 3004.
(4) *a.* N.G. Brink, F.W. Holly, C.H. Shunk, E.W. Peel, J.J. Cahill et K. Folkers, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72,** 1866.
b. N.G. Brink et K. Folkers, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74,** 2856.
c. F.W. Holly, C.H. Shunk, E.W. Peel, J.J. Cahill, J.B. Lavigne et K. Folkers, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74,** 4521.
d. A.W. Johnson, G.W. Miller, J.A. Mills et A.R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1953, p. 3061.
e. D. Heyl, E.C. Chase, C.H. Shunk, M.U. Moore, G.A. Emerson et K. Folkers, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76,** 1355.
(5) *a.* J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85,** 2672.
b. J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87,** 5442.
(6) F. Dinglinger et P. Renz, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1971, **352,** 1157.
(7) R.L. Hancock, *Journal of Chromatographic Science*, 1969, **7,** 366.
(8) G.E. Gutowski, M.O. Chaney, N.D. Jones, R.L. Hamill, F.A. Davis et R.D. Miller, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1973, **51,** 312.
(9) E. Fischer et B. Helferich, *Ber.*, 1914, **47,** 210.
(10) J. Davoll, B. Lytghoe et A.R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1958, p. 967.
(11) H.H. Stein, P. Somani et R.N. Prasad, *Annuals New-York Academy of Sciences*, 1975, **255,** 380.
(12) *a.* D. Shugar, *FEBS Letters*, 1974, **40** (supplement), S48.
b. A. Bloch, in Drug Design, Ed. E.J. Ariens, Vol. **4,** 286, Academic Press, New York, 1974.
c. C.E. Hoffmann, Annuals Reports in Medicinal Chemistry, 1976, **11,** 128.
d. M. Privat de Garilhe, *L'actualité chimique*, 1977, **8,** 20.
(13) J.J. Jaffe, *Annuals New York Academy of Sciences*, 1975, **255,** 306.
(14) R.J. Suhadolnik, « Nucleoside Antibiotics », Wiley-Interscience, New York, 1970.
(15) J.H. Burchenal, V.E. Currie, M.D. Dowling, J.J. Fox et I.H. Krakoff, *Annuals New-York Academy of Sciences*, 1975, **255,** 202.
(16) T. Hashizume et K. Yoshida, *Agr. Biol. Chem.*, 1976, **40,** 2001, et références incluses.
(17) Thioinosine, *Japan Medical Gazette*, 1973, Vol. **10,** N° 10, Oct.
(18) J.D. Stevens, R.K. Ness et H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 1806.
(19) K.R. Darnell et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1966, **3,** 371.
(20) N.J. Leonard et R.A. Laursen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85,** 2026.
(21) B. Shimizu et M. Miyaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, **15,** 1066.
(22) K.B. de Roos et C.A. Salemink, *Recueil Trav. Pays-Bas*, 1971, **90,** 1181.
(23) M. Yamaoka, K. Aso et K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 1965, **30,** 149.
(24) K.A. Watanabe, D.H. Hollenberg et J.J. Fox, *J. Carbohydrates Nucleosides, Nucleotides*, 1974, **1,** 1.
(25) I.A. Mikhailopulo, V.I. Gunaz et S.I. Zav'Yalov, *Izv. Akad. SSSR, Ser. Khim.*, 1967, p. 470; *Chem. Abst.*, 1967, **67,** 32913.
(26) *a.* E. Fisher, *Ber.*, 1914, **47,** 1377.
b. P.A. Levene et H. Sobotka, *J. Biol. Chem.*, 1925, **65,** 469.
c. A. Hahn, W. Laves et L. Schafer, *Z. Biol. Chem.*, 1926, **84,** 411.
(27) *a.* J. Davoll et B.A. Lowy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73,** 1650.
b. J. Davoll, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73,** 31'/4.
c. J. Davoll et B.A. Lowy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74,** 1563.
(28) J.J. Fox, N. Yung, J. Davoll et G.G. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 2117.
(29) *a.* J.J. Fox et I. Wempen, *Adv. Carbohydrate Chem.*, 1958, **14,** 283.
b. J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *Adv. Carbohydrate Chem.*, 1961, **17,** 301.
c. A.M. Michelson, « The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides », Academic Press, New Yrok, 1963.
(30) T. Ueda et H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, **18,** 1491.
(31) H.J. Lee et P.W. Wigler, *Biochemistry*, 1968, **7,** 1427.
(32) *a.* B. Schimizu et M. Miyaki, *Chem. Ind.*, 1966, p. 664.
b. B. Schimizu et M. Miyaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, **18,** 732.
c. B. Schimizu et M. Miyaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, **18,** 1446.
(33) J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *J. Org. Chem.*, 1966, **31,** 1411.
(34) T.L.V. Ulbricht, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1962, **1,** 476.
(35) K.A. Watanabe et J.J. Fox, *J. Heterocyclic Chem.*, 1969, **6,** 109.
(36) G.T. Rogers et T.L.V. Ulbricht, *Chem. Comm.*, 1969, p. 508; et *J. Chem. Soc.*, (C), 1969, p. 2450.
(37) J. Skoda, I. Bartosek et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1962, **27,** 906.
(38) G.L. Tong, W.W. Lee et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1967, **32,** 1984.
(39) J.J.K. Novak et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1962, **27,** 902.
(40) G.E. Hilbert et T.B. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, **52,** 2001 et 4489.
(41) J. Pliml et M. Prystas, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1967, **8,** 115.

(42) M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1966, **31,** 1035.
(43) *a.* M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1964, **29,** 2956.
b. M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1966, **31,** 1053.
(44) M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1965, **30,** 2960.
(45) *a.* M. Prystas, J. Farkas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1965, **30,** 3123.
b. M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1966, **31,** 3990.
(46) T. Ueda et H. Nishino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90,** 1678.
(47) T. Ueda et H. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, **21,** 1530.
(48) M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1969, **34,** 331 et 2316.
(49) T.B. Johnson et G.E. Hilbert, *Science*, 1929, **69,** 579; et *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, **52,** 2001.
(50) A.E. Pierce, « Silylation of Organic Compounds », Pierce Chemical Company, 1968.
(51) E. Wittenburg, *Z. Chem.*, 1964, **4,** 303.
(52) J.F. Klebe, H. Finkbeiner et D.M. White, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88,** 3390.
(53) *a.* E. Wittenburg, G. Etzold et P. Langen, *Chem. Ber.*, 1968, **101,** 494.
b. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, 1968, **101,** 1614.
c. H. Vorbruggen, P. Strehlke et G. Schulz, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1969, **8,** 976.
(54) E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, 1968, **101,** 1095 et 2132.
(55) *a.* M. Bobek, J. Farkas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1967, **32,** 3581.
b. M.W. Winkley et R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 2822; et *J. Chem. Soc.* (*C*), 1969, p. 791.
c. J.T. Witkowski et R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, 1970, **35,** 2635.
d. B.H. Rizkalla, A.D. Broom, M.G. Stout et R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, 1972, **37,** 3975.
e. A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1977, **42,** 902.
(56) *a.* J.L. Barascut et J.L. Imbach, Assemblée Annuelle de la Société Chimique de France, Marseille, Mai 1973; *L'actualité chimique*, 1973, **1,** 76.
b. J.L. Barascut et J.L. Imbach, IVe Congrès International de Chimie Hétérocyclique, Salt Lake City, U.S.A., 9-13 Juillet 1973. Abstract du Congrès, p. 9.
(57) *a.* T. Nishimura et B. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1965, **13,** 803.
b. T.J. Bardos, M.P. Kotick et C. Szantay, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 1759.
c. M.P. Kotick, C. Szantay et T.J. Bardos, *J. Org. Chem.*, 1969, **34,** 3806.
(58) G.R. Revankar et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1968, **5,** 477.
(59) *a.* U. Niedballa et H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1970, **9,** 461.
b. U. Niedballa et H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 1974, **39,** 3654; 3660; 3664; 3668 et 3672.
c. U. Niedballa et H. Vorbruggen, *J. Org. Chem.*, 1976, **41,** 2084.
d. H. Vorbruggen, K. Krolikiewiez, B. Bennua et G. Hofle, « Synthesis Structure, and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and their Components »; Polish Academy of Sciences Ed., Poznan, 1976, p. 428.
(60) *a.* H. Ohrui, H. Kuzuhara et S. Emoto, *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 4267.
b. D.H. Warnock, K.A. Watanabe et J.J. Fox, *Carbohyd. Res.*, 1971, **18,** 127.
c. K.A. Watanabe, I.M. Wempen et J.J. Fox, *Carbohyd. Res.*, 1972, **21,** 148.
d. G. Kowollik, D. Demirow, M. Schutt et P. Langen, *Z. Chem.*, 1972, **12,** 106.
e. T. Ogawa, M. Yasu et M. Matsu, *Agric. Biol. Chem. Jap.*, 1972, **36,** 913.
f. E.H. Hamamura, K. Sato et J.G. Moffat, *J. Med. Chem.*, 1972, **15,** 1061.
g. D.S. Wise et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1972, **9,** 1461.
h. A.H. Haines, *Tetrahedron*, 1973, **29,** 2807.
(61) *a.* W. Pfleiderer et M. Schranner, *Chem. Ber.*, 1971, **104,** 1915
b. M. Bobek et A. Bloch, *J. Med. Chem.*, 1972, **15,** 164.
c. G. Ritzmann et W. Pfleiderer, *Chem. Ber.*, 1973, **106,** 1401.
d. H. Schmid, M. Schranner et W. Pfleiderer, *Chem. Ber.*, 1973, **106,** 1952.
e. M. Ott et W. Pfleiderer, *Chem. Ber.*, 1974, **107,** 339.
(62) F.W. Lichtenthaler, P. Voss et A. Heerd, *Tetrahedron Letters*, 1974, p. 2141.
(63) H. Vorbruggen et K. Krolikiewicz, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1975, **14,** 421.
(64) *a.* R.L. Shone, *Tetrahedron Letters*, 1977, p. 993.
b. H. Vorbruggen et B. Bennua, *Tetrahedron Letters*, 1978, p. 1339.
(65) *a.* G. Gosselin, H.F. Loukil, A. Mathieu, A. Mesli et J.L. Imbach, *J. Heterocyclic Chem.*, 1978, **15,** 657.
b. J.L. Barascut, D. Molko et J.L. Imbach, Résultats non publiés.
(66) T. Sato, T. Shimadate et Y. Ishido, *Nippon Kagaku Zasshi*, (*J. Chem. Soc. Jap.*), 1960, **81,** 1440.
(67) T. Shimadate, Y. Ishido et T. Sato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1961, **82,** 938.
(68) Y. Ishido, A. Hosono, K. Fujii, Y. Kikuchi et T. Sato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1966, **87,** 752.
(69) H. Iwamura et T. Hashizume, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 1796.
(70) *a.* R.L. Tolman, R.K. Robins et L.B. Townsend, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90,** 524.
b. idem, 1969, **91,** 2102.
(71) E.J. Reist, V.J. Barutuska, D.F. Calkins et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1965, **30,** 3401.
(72) K. Imai, H. Nohara et M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 1966, **14,** 1377.
(73) Y. Ishido, Y. Kikuchi et T. Sato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1965, **86,** 240.
(74) Y. Ishido, A. Hosono, S. Isome, A. Maruyama et T. Sato, *Bull. Chem. Soc.*, 1964, **37,** 1389.
(75) S. Suzaki, A. Yamazaki, A. Kimamura, K. Mitrugi et I. Kumashiro, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, **18,** 172.
(76) *a.* Y. Ishido, T. Matsuba, A. Hosono, K. Fujii, T. Sato, S. Isome, A. Maruyama et Y. Kikuchi, *Bull. Chem. Soc.*, 1967, **40,** 1007.
b. A. Hosono, K. Fujii, T. Tada, H. Tanaka, Y. Ohgo, Y. Ishido et T. Sato, *Bull. Chem. Soc.*, 1973, **46,** 2818.
(77) W. Pfleiderer et R.K. Robins, *Chem. Ber.*, 1965, **98,** 1511.
(78) R.J. Rousseau, R.K. Robins et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1967, **4,** 311.
(79) J.L. Barascut, C. Tamby et J.L. Imbach, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1974, **1,** 77.
(80) *a.* I.A. Korbukh, F.F. Blanco et M.N. Preobrazhenskaya, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 4619.
b. I.A. Korbukh, L.N. Abramova, B.H. Steponenko et M.N. Preobrazhenskaya, *C.R. Acad. Sci. USSR*, 1974, **216,** 564.
(81) Y. Ishido, H. Tanaka, Y. Hoshino, M. Sekiya, K. Iwabuchi et T. Sato, *Tetrahedron Letters*, 1967, *p.* 5245.
(82) *a.* Y. Furukawa et M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 1968, **16,** 1076.
b. W.W. Lee, A.P. Martinez et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1971, **36,** 842.
(83) *a.* G. Ritzmann, K. Jarzer et W. Pfleiderer, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1971, **10,** 932.
b. J.A. Montgomery et R.D. Elliot, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1973, p. 1279.
c. A.A. Akhrem, E.K. Adarich, L.N. Kulinkovich, I.A. Mikhailopulo, E.B. Passhchast'eva et A. Timoshchuk, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* (Chemistry), 1974, **219,** 99.
d. M.N. Preobrazhenskaya, I.A. Korbukh et F.F. Blanco, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1975, **2,** 73.
e. D.G. Bartholmew, P. Dea, D.K. Robins et G.R. Revankar, *J. Org. Chem.*, 1975, **40,** 3708.
(84) J.L. Barascut, B. Kam et J.L. Imbach, *Bull. Soc. Chim.*, 1976, **11-12,** 1983.
(85) *a.* T. Itho et Y. Mizuno, *Heterocycles-Jap.*, 1976, **5,** 285.
b. J.A. Montgomery, A.T. Shortnacy et S.D. Clayron, *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, **14,** 195.
(86) J.L. Barascut et J.L. Imbach, « Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and their Components », *Polish Academy of Sciences Ed.*, Poznan, 1976, p. 408.
(87) G.R. Revankar, R.K. Robins et R.L. Toman, *J. Org. Chem.*, 1974, **39,** 1256.
(88) P.D. Cook, R.J. Rousseau, A.M. Mian, P. Dea, R.B. Meyer et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, **98,** 1492.

(89) J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *J. Org. Chem.*, 1969, **34,** 2646.
(90) H.M. Kissman, R.G. Child et M.J. Weiss, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79,** 1185.
b. H.M. Kissman et B.R. Baker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79,** 5534.
c) G.T. Rogers et T.L.V. Ulbricht, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 1025.
(91) B.R. Baker, « The Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Purines » Ed. G.E.W. Wolstenholme, C.M. O'Connor Churchill, London, 1957.
(92) *a.* W.W. Lee, A.P. Martinez, G.L. Tong et L. Goodman, *Chem. Ind.*, 1963, **52,** 2007.
b. K. Onodera et H. Fukumi, *Agr. Biol. Chem.*, 1963, **27,** 864.
c. L. Pichat, P. Dufay et Y. Lamorre, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **259,** 2453.
d. K. Onodera, H. Fukumi, S. Hirano et F. Masuda, *Carbohyd. Res.*, 1965, **1,** 254.
e. R.J. Rousseau, L.B. Townsend et R.K. Robins, *Biochemistry*, 1966, **5,** 756.
f. J.A. Montgomery et K. Hewson, *J. Med. Chem.*, 1966, **9,** 354.
g. H. Nohara, I. Suhaza et M. Uno, *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, **15,** 1258.
h. J.A. Montgomery et K. Hewson, *J. Med. Chem.*, 1968, **11,** 48.
i. M. Ikehara, M. Kanebo et Y. Nakahara, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 4707.
j. H. Iwamura, M. Miyakado et T. Hashizume, *Carbohyd. Res.*, 1973, **27,** 149.
(93) *a.* T. Naito et T. Kawakami, *Chem. Pharm. Bull.*, 1962, **10,** 627.
b. J. Farkas, L. Kaplan et J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, 1964, **29,** 1469.
c. E. Walton, F.W. Holly, G.E. Boxer et R.F. Nutt, *J. Org. Chem.*, 1966, **31,** 1163.
d. C.L. Stevens, R. Radhakrishnan et P.M. Pillai, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1976, **3,** 71.
(94) A.J. Brink et A. Jordaan, *Carbohyd. Res.*, 1975, **41,** 355.
(95) *a.* L. Birkofer, A. Ritter et H.P. Kulthan, *Angew. Chem.*, 1963, **75,** 209; *idem, Chem. Ber.*, 1964, **97,** 934.
b. T. Nishimura, B. Shimizu et I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, **12,** 1471.
c. T. Nishimura et B. Shimizu, *Agr. Biol. Chem.*, 1964, **28,** 224.
d. T.P. Nedorezova, S. YA. Melnik et M.N. Preobrazhenskaya. *Bioorg. Khim. SSSR*, 1976, **2,** 1205.
(96) *a.* B.R. Baker, R.E. Schaub et H.M. Kissman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77,** 5911.
b. L. Goodman, J.W. Marsico et R.B. Angier, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 4173.
c. D.H. Murray et J. Prokop, *J. Pharm. Sci.*, 1967, **56,** 865.
d. D. Horton et C.G. Tindall, *Carbohyd. Res.*, 1971, **17,** 240.
e. L.M. Lerner, *Carbohyd. Res.*, 1971, **19,** 255.
(97) B.R. Baker, R.E. Schaub, J.P. Joseph et J.H. Williams, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77,** 12.
(98) *a.* R.W. Chambers, V. Kurkou et R. Shapiro, *Biochemistry*, 1963, **2,** 1192.
b. V.W. Armstrong, J.K. Dattagupta, F. Eckstein et W. Saenger, *Nucleic Acids Research*, 1976, **3,** 1791.
(99) *a.* L. Kalvoda, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1973, **38,** 1679.
b. J. Cadet et R. Teoule, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96,** 6517.
(100) *a.* H. Hoffer, *Chem. Ber.*, 1960, **93,** 2777.
b. R.H. Iwamoto, E.M. Acton et L. Goodman, *J. Med. Chem.*, 1963, **6,** 684.
c. H.G. Garg et T.L.V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.* (C), 1967, p. 51.
d. J.A. Montgomery et H.J. Thomas, *J. Med. Chem.*, 1972, **15,** 305.
e. U. Sequin et C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55,** 1196.
f. U. Sequin, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57,** 68.
(101) *a.* M.J. Robins, W.A. Bowles et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86,** 1251.
b. M.J. Robins et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87,** 4934.
c. C.P. Whittle et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87,** 4940.
d. M.J. Robins et R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, 1969, **34,** 2160.
e. L.F. Christensen, A.D. Broom, M.J. Robins et A. Bloch, *J. Med. Chem.*, 1972, **15,** 735.
(102) *a.* M. Prystas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1965, **30,** 1900.
b. J. Smejkal, J. Fakkas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1966, **31,** 291.
(103) *a.* J. Montgomery et K. Hewson, *J. Heterocyclic Chem.*, 1965, **2,** 313.
b. K.J. Ryan, E.M. Acton et L. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1966, **31,** 1181.
c. T.J. Bardos, M.P. Kotick et C. Szantay, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 1759.
d. W.W. Lee, A.P. Martinez, L. Goodman et D.W. Henry, *J. Org. Chem.*, 1972, **37,** 2923.
e. H. Rokos et B. Hakspiel, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1976, **3,** 77.
(104) M. Haga, R.K. Ness et H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 1810.
(105) R.S. Wright, G.M. Tener et H.G. Khorana, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80,** 2004.
(106) *a.* T.Y. Shen, H.M. Lewis et W.V. Ruyle, *J. Org. Chem.*, 1965, **30,** 835.
b. F. Keller et A.R. Tyrrill, *J. Org. Chem.*, 1966, **31,** 1289.
c. F. Keller, N. Sugisaka, A.R. Tyrrill, L.H. Brown, J.E. Bunker et I.J. Botvinick, *J. Org. Chem.*, 1966, **31,** 3842.
d. F. Keller, I.J. Botvinick et J.E. Bunker, *J. Org. Chem.*, 1967, **32,** 1644.
e. F. Keller, J.E. Bunker et A.R. Tyrrill, *J. Med. Chem.*, 1967, **10,** 979.
(107) *a.* J.T. Witkowski, M. Fuertes, P.D. Cook et R.K. Robins, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1975, **2,** 1.
b. G. Gosselin et J.L. Imbach, résultats non publiés.
(108) A. Piskala et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1964, **29,** 2060.
(109) T. Ukita, A. Hamada et M. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, 1964, **12,** 454.
(110) T. Naito et M. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, 1961, **9,** 709.
(111) M. Rodriguez, J.L. Montero et J.L. Imbach, résultats non publiés.
(112) *a.* G. Shaw, R.N. Warrener, D.N. Butler et R.K. Ralph, *J. Chem. Soc.*, 1959, p. 1648.
b. G. Shaw et D.V. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1962, *p.* 2937.
(113) C.G. Beddows et D.V. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1972, p. 1773.
(114) *a.* D.H. Robinson et G. Shaw, *Experientia*, 1972, **28,** 763.
b. N.J. Cusack, B.J. Hildick, D.H. Robinson, P.W. Rugg et G. Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1973, *p.* 1720.
(115) R. Lofthouse, G. Shaw, P.S. Thomas, G. Mackenzie, D.H. Robinson et P.W. Rugg, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1977, *p.* 997.
(116) *a.* G. Shaw, R.N. Warrener, M.H. Maguire et R.K. Ralph, *J. Chem. Soc.*, 1958, p. 2294.
b. G. Shaw et R.N. Warrener, *J. Chem. Soc.*, 1959, p. 50.
(117) *a.* B. Rayner, C. Tapiero et J.L. Imbach, *J. Heterocyclic Chem.*, 1973, **10,** 417.
b. B. Rayner, C. Tapiero et J.L. Imbach, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1976, **3,** 1.
(118) A. Dhainaut, J.L. Montero, B. Rayner, C. Tapiero et J.L. Imbach, *Tetrahedron Letters*, 1976, p. 45.
(119) B. Rayner, C. Tapiero et J.L. Imbach, *Carbohyd. Res.*, 1977, **59,** 111.
(120) *a.* N.J. Cusack, D.H. Robinson, P.W. Rugg, G. Shaw et R. Lofthouse, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, p. 73.
b. D.H. Robinson et G. Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, p. 774.
(121) G. Mackenzie, G. Shaw et D.H. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1977, p. 1094.
(122) J. Smejkal, J. Farkas et F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1966, **31,** 291.
(123) R.L. Tolman, C.W. Smith et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94,** 2530.
(124) R.R. Schmidt, J. Karg et W. Guilliard, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1975, **14,** p. 64.
(125) R.A. Sanchez et L.E. Orgel, *J. Mol. Biol.*, 1971, **47,** 531.
(126) *a*) D.T. Gish, G.L. Neil et W.J. Wechter, *J. Med. Chem.*, 1971, **14,** 882.
b. C.V.Z. Smith, R.K. Robins et R.L. Tolman, *J. Org. Chem.*, 1972, **37,** 1418.
c. C.M. Hall, G. Slomp, S.A. Mizsak et A.J. Taylor, *J. Org. Chem.*, 1972, **37,** 3290.
d. A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1973, **38,** 100.
(127) W. Wierenga, B.E. Loughman, A.J. Gibbons et H.E. Renis, *J. Med. Chem.*, 1978, **21,** 558.
(128) A. Yamazaki, I. Kumashino et T. Takenishi, *J. Org. Chem.*, 1967, **32,** 1825.

(129) A. Yamazaki, I. Kumashino et T. Takenishi, *J. Org. Chem.*, 1967, **32,** 3258.
(130) *a.* R.J. Rousseau, L.B. Townsend et R.K. Robins, *Chem. Comm.*, 1966, p. 265.
b. R.J. Rousseau, R.K. Robins et L.B. Townsend, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90,** 2661.
(131) H. Rokos et W. Pfleiderer, *Chem. Ber.*, 1971, **104,** 748.
(132) H. Rokos, B. Hakspiel et G. Harzer, *Nucleic Acids Research.* 1975, Special Publication n° 1, S13.
(133) *a.* G. Schramm, H. Grötsch et W. Pollmann, *Angew. Chem.*, 1961, **73,** 619.
b. G. Schramm, H. Grötsch et W. Pollmann, *Angew. Chem.*, 1962, **74,** 53.
(134) J.A. Carbon,*Chem. Ind.* (*London*), 1963, p. 529.
(135) *a.* M.P. de Garilhe et J. de Rudder, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **259,** 2725.
b. S.S. Cohen, *Progr. Nucleic Acid Res.*, 1966, **5,** 1.
(136) J. A. Carbon, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86,** 720.
(137) G. Schramm, G. Lünzmann et F. Bechmann, *Biochim. Biophys. Acta*, 1967, **145,** 221.
(138) Y. Furukawa, K. Imai et M. Honjo, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 4655.
(139) G. Gosselin et J.L. Imbach, résultats non publiés.
(140) Pour les structures correctes, se rapporter à :
a. A. Bendich et G.C. Clements, *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **12,** 462.
b. H.S. Forrest, D.L. Hatfield et J.M. Lagowski, *J. Chem. Soc.*, 1961, *p.* 963.
(141) *a.* E. Shaw, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81,** 6021.
b. W.E. Cohn et D.G. Doherty, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87,** 2863.
(142) A. Albert, « Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry », W.W. Zorbach et R.S. Tipson Ed., Wiley Interscience, New York, 1973, Vol. **2,** 47.
(143) *a.* M.W. Winkley, G.F. Judd et R.K. Robins, *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, **8,** 237.
b. J.L. Barascut, C. Ollier de Marichard et J.L. Imbach, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1976, **3,** 281.
(144) H. Reimlinger, M.A. Peiren et R. Merenyi, *Chem. Ber.*, 1970, **103,** 3252.
(145) G.R. Revankar, R.K. Robins et R.L. Tolman, *J. Org. Chem.*, 1974, **39,** 1256.
(146) *a.* G.P. Kagishman, J.T. Witkowski, R.K. Robins et M.P. Schweizer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94,** 5894.
b. G.L. Szekeres, R.K. Robins, P. Dea, M.P. Schweizer et R.A. Long, *J. Org. Chem.*, 1973, **38,** 3277.
c. T.C. Thurber, R.J. Pugmire et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1974, **11,** 645.
(147) *a.* R.J. Pugmire, D.M. Grant, L.B. Townsend et R.K. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95,** 2791.
b. P. Dea, G.R. Revankar, R.L. Tolman, R.K. Robins et M.P. Schweizer, *J. Org. Chem.*, 1974, **39,** 3226.
c. R.D. Elliot et J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 1978, **21,** 112.
(148) *a.* E. Leutzinger, W.A. Bowles, R.K. Robins et L.B. Townsend, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90,** 127.
b. G.R. Revankar et L.B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, 1970, **7,** 117.
(149) *a.* C.S. Hudson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1909, **31,** 66.
b. C.S. Hudson, *Adv. Carbohyd. Chem.*, 1948, **3,** 1.
(150) *a.* R.U. Lemieux et M. Hoffer, *Can. J. Chem.*, 1961, **39,** 110.
b. T.R. Emerson et T.L.V. Ulbricht, *Chem. Ind.* (London), 1964, p. 2129.
c. T.L.V. Ulbricht, « Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry », W.W. Zorbach et R.S. Tipson Ed., Wiley Interscience, New-York, 1973, Vol. **2,** 177.
(151) J.D. Stevens et H.G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 1799.
(152) C.A. Dekker et J. Gin, *Abstracts Papers Amer. Chem. Soc. Meeting*, 1967, **153,** C37.
(153) L.B. Townsend, « Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry », W.W. Zorbach et R.S. Tipson Ed., Wiley Interscience, New York, 1973, Vol. **2,** 267.
(154) *a.* E.M. Acton, A.N. Fujiwara, L. Goodman et D.W. Henry, *Carbohyd. Res.*, 1974, **33,** 135.
b. G. Mackenzie et G. Shaw, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1977, p. 753.
(155) J.L. Imbach, « *Annals of the New York Academy of Sciences* », Chemistry, Biology, and Clinical Uses of Nucleosides Analogs, 1975, **255,** 177.
(156) *a.* H. Sugiyama, N. Yamaoka, B. Shimizu, Y. Ishido et S. Seto, *Bull. Chem. Soc.*, 1974, **47,** 1815.
b. T. Uzui, S. Tsushima, N. Yamaoka, K. Matsuda, K. Tuzimura, H. Sugiyama, S. Seto, K. Fujieda et G. Miyajima, *Agric. Biol. Chem.*, 1974, **38,** 1409.
c. H. Ohrui, G.H. Jones, J.G. Moffatt, M.L. Maddox, A.T. Christensen et S.K. Byram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97,** 4602.
(157) T.L.V. Ulbricht, J.-P. Jennings, P.M. Scopes et W. Klyne, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 695.
(158) T. Nishimura, B. Shimizu et I. Iwai, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **157,** 221.
(159) W. Guschlbauer et Y. Courtois, *Fed. Eur. Biochem, Soc. Lett.*, 1968, **1,** 183.
(160) V.M. Clark, A.R. Todd et J. Zussman, *J. Chem. Soc.*, 1951, p. 2952.
(161) R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly et E. Walton, *J. Org. Chem.*, 1968, **33,** 1789.
(162) D.M. Brown, A.R. Todd et S. Varadarajan, *J. Chem. Soc.*, 1957, p. 868.
(163) *a.* D.A. Shuman, R.K. Robins et M.J. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91,** 3391.
b. M. Hubert-Habart et L. Goodman, *Can. J. Chem.*, 1970, **48,** 1335.
c. I.D. Jenkins, J.P.H. Verheyden et J.G. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93,** 4323; et 1976, **98,** 3346.
(164) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 1959, **30,** 11.
(165) R.V. Lemieux et D.R. Lineback, *Ann. Rev. Biochem.*, 1963, **32,** 155.
(166) *a)* K.L. Rinehart, W.S. Chilton, M. Hickens et W. Von Phillipsborn, *J. Amer. Chem. Soc*, 1962, **84,** 3216.
b. F.E. Hruska, A.A. Grey et I.C. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92,** 4088.
c. J.A. May et L.B. Townsend, *J. Org. Chem.*, 1976, **41,** 1449.
(167) *a.* C.D. Jardetzky, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, **84,** 62.
b. R.U. Lemieux, J.D. Stevens et R.R. Fraser, *Can. J. Chem.*, 1962, **40,** 1955.
(168) *a.* M.J. Robins, Y. Fouron et R. Mengel, *J. Org. Chem.*, 1974, **39,** 1564.
b. M.J. Robins, Y. Fouron et W.H. Muhs, *Can. J. Chem.*, 1977, **55,** 1260.
(169) *a.* R.J. Cushley, K.A. Watanabe et J.J. Fox, *Chem. Comm.*, 1966, p. 598.
b. R.J. Cushley, K.A. Watanabe et J.J. Fox, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, **89,** 394.
c. R.J. Cushley, S.R. Lipsky, W.J. Mc Murray et J.J. Fox, *Chem. Comm.*, 1969, p. 1611.
(170) J.A. Montgomery, *Carbohyd. Res.*, 1974, **33,** 184.
(171) *a.* J.L. Imbach, J.L. Barascut, B.L. Kam, B. Rayner, C. Tapiero et C. Tamby, *J. Heterocyclic Chem.*, 1973, **10,** 1069.
b. J.L. Imbach, J.L. Barascut, B.L. Kam et C. Tapiero, *Tetrahedron Letters*, 1974, p. 129.
c. J.L. Imbach et B.L. Kam, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, 1974, **1,** 271.
d. J.L. Imbach, *Ann. Acad. Sci. N.Y.*, 1975, **255,** 177.
e. B. Rayner, C. Tapiero et J.L. Imbach, *Carbohyd. Res.*, 1976, **47,** 195.
f. M. Mac Cross, M.J. Robins, B. Rayner et J.L. Imbach, *Carbohyd. Res.*, 1977, **59,** 575.
(172) G. Mackenzie et G. Shaw, *J. Chem. Res.*, 1977, p. 2145.
(173) *a.* M.J. Robins et M. Mac Cross, *J. amer. Chem. Soc.*, 1977, **99,** 4654.
b. M. Mac Cross, F. S. Ezra, M.J. Robins et S.S. Danyluk, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99,** 7495.
(174) *a.* R.J. Cushley, B.L. Blitzer et S.R. Lipsky, *Biochem. Biophys. Rs. Commun.*, 1972, **48,** 1482.
b. J.A. Montgomery et A.G. Laseter, *J. Med. Chem.*, 1974, **17,** 360.
(175) *a.* L.D. Hall et C. Preston, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, p. 1319.
b. S. Tran-Dinh, J.M. Neumann, J.M. Thiery, T. Hyunh-Dinh, I. Igolen et W. Guschlbauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99,** 3267.