

## SYNTHÈSE, CONFORMATION ET MÉTHANOLYSE DES CHLORURES DE 2,3,4-TRI-*O*-CHLOROSULFONYL- $\beta$ - ET $\alpha$ -L-FUCOPYRANOSYLE\*

JEAN-RENÉ PUGNY, PIERRE SINAY†

*Laboratoire de Biochimie Structurale, U.E.R. de Sciences Fondamentales et Appliquées, 45045 Orléans Cédex (France)*

ET GORDANA HAJDUKović‡

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, U.E.R. de Chimie, 44000 Nantes (France)*

(Reçu le 29 octobre 1973; accepté après modification le 14 février 1974)

### ABSTRACT

Treatment of  $\alpha$ -L-fucose with sulfonyl chloride at low temperature gave mainly 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyl chloride (**1**) and a small proportion of the  $\alpha$ -anomer (**2**). Both compounds adopt a  ${}^1C_4$  chair conformation. Methanolysis of **1** in the presence of silver carbonate and anhydrous calcium sulfate gave methyl 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside (the  $\beta$ -anomer being only present in small proportion), further converted into methyl  $\alpha$ -L-fucopyranoside by treatment with a basic resin and a catalytic amount of sodium iodide. Methanolysis of **1** in the presence of sodium iodide gave directly methyl  $\alpha$ -L-fucopyranoside, in a more rapid but less stereoselective way. Methanolysis of **2** in the presence of silver carbonate is very slow and gave, after removal of the chlorosulfonyl groups, methyl  $\beta$ -L-fucopyranoside with a rather poor stereoselectivity.

### SOMMAIRE

La réaction à basse température de l' $\alpha$ -L-fucose avec le chlorure de sulfonyle donne principalement le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyle (**1**) et une faible proportion de l'anomère  $\alpha$  (**2**). Ces deux composés adoptent une conformation chaise  ${}^1C_4$ . La méthanolyse de **1** en présence de carbonate d'argent et de sulfate de calcium anhydre donne le méthyl-2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside (l'anomère  $\beta$  étant seulement présent en faible proportion), transformé ensuite en méthyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside par traitement avec une résine basique et une quantité catalytique d'iodure de sodium. La méthanolyse de **1** en présence d'iodure de sodium donne directement le méthyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside, de façon plus rapide mais

\*Ce travail a bénéficié de subventions de la Fondation pour la Recherche Médicale Française et du Centre National de la Recherche Scientifique. Une communication préliminaire a été présentée<sup>1</sup>.

†Auquel doivent être adressées les demandes de renseignements ou de tirés-à-part.

‡Adresse permanente: Laboratoire de Chimie Physique, Institut « Boris Kidrič », B.P. 522, Belgrade (Yougoslavie).

moins stéréosélective. La méthanolyse de **2** en présence de carbonate d'argent est très lente et conduit, après déchlorosulfonylation, au méthyl- $\beta$ -L-fucopyranoside, avec une stéréosélectivité assez faible.

## INTRODUCTION

Le L-fucose (6-désoxy-L-galactose) est un constituant important de nombreuses glycoprotéines<sup>2</sup>. Il est généralement fixé aux extrémités non-réductrices de chaînes glucidiques, au moyen d'une liaison  $\alpha$ -glycosidique. La dégradation partielle de ces chaînes a permis l'obtention de divers oligosaccharides<sup>3</sup> dans lesquels l' $\alpha$ -L-fucose constitue l'unité non-réductrice. Etant donné l'importance biologique de ces composés, une synthèse simple d' $\alpha$ -L-fucosides est souhaitable.

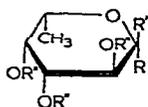
La préparation de glycosides et de dissaccharides 1,2-*cis* au moyen d'une réaction de type Koenigs-Knorr n'est généralement pas possible lorsque l'hydroxyle en C-2 est protégé par un groupement participant. C'est ainsi que le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle<sup>4</sup> conduit souvent à des  $\beta$ -L-fucosides<sup>5</sup>; il en est de même du chlorure correspondant<sup>6</sup>. Il convient cependant de noter que, dans certains cas<sup>4,7,8</sup>, le bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle a permis la synthèse d' $\alpha$ -L-fucosides. Dans le but de réaliser, de façon plus ou moins spécifique, la synthèse chimique d' $\alpha$ -L-fucosides, il est donc nécessaire de protéger le groupement hydroxyle en C-2 au moyen d'un groupement non participant et facilement éliminable. C'est ainsi que Dejter-Juszynski et Flowers<sup>9</sup> ont utilisé le bromure de 2-*O*-benzyl-3,4-di-*O*-*p*-nitrobenzoyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle pour la synthèse stéréosélective du 2-acétamido-2-désoxy-6-*O*- $\alpha$ -L-fucopyranosyl-D-glucose. L'inconvénient majeur de cet halogénure réside dans sa préparation, qui nécessite six étapes à partir du L-fucose, sucre coûteux. Jennings<sup>10</sup> a montré que le traitement du D-xylose, à basse température, par le chlorure de sulfuryle, permettait d'obtenir en une seule étape un chlorure de configuration anomérique  $\beta$  et protégé au moyen de groupements *O*-chlorosulfonyle, dont la nature non-participante a été démontrée<sup>11</sup> et qui, de plus, sont facilement éliminables<sup>12</sup>. Un tel halogénure donne accès à des  $\alpha$ -D-xylopyranosides<sup>10</sup>. Il est donc intéressant d'essayer d'appliquer ce travail au cas du L-fucose.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'action du chlorure de sulfuryle sur des hydrates de carbone, étudiée d'abord par Helferich<sup>13</sup>, puis reprise en détail par d'autres auteurs<sup>14</sup>, donne en un premier temps, à basse température, une molécule per-*O*-chlorosulfonylée. Des réactions secondaires de déplacement nucléophile par les ions chlorure présents dans le milieu se produisent ensuite avec inversion de configuration, conduisant à des chloro-désoxy-sucres. Un tel déplacement est particulièrement facile sur l'atome de carbone anomérique, de sorte qu'il n'a jamais été possible d'isoler un dérivé 1-*O*-chlorosulfonylé, mais toujours le chlorure correspondant. L' $\alpha$ -L-fucose cristallin dont la pureté anomérique est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse, est trans-

formé, sous l'action du chlorure de sulfuryle à  $-70^\circ$ , dans un mélange chloroforme-pyridine, en l'anomère  $\alpha$ -L du dérivé per-(*O*-chlorosulfonylé), dont l'existence est postulée en solution. En élevant ensuite la température à environ  $-10^\circ$ , le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyle (**1**) se forme de façon stéréosélective et est isolé à l'état pur du milieu réactionnel par cristallisation<sup>15</sup>. Les eaux-mères contiennent une petite quantité de l'anomère  $\alpha$  (**2**) de **1** qui a été obtenu, pour caractérisation et étude, au moyen d'une chromatographie du résidu des eaux-mères sur une colonne de gel de silice. Lorsque la chlorosulfonylation est effectuée sur le mélange anomérique  $\alpha,\beta$ -L-fucopyranose, le rendement en **2** augmente. Les réactions sur l'atome de carbone anomérique sont en général de type  $SN_1$ ; dans cette hypothèse, le composé  $\alpha$ -L-per(chlorosulfonylé) donnerait une paire ionique  $\alpha$  qui, par action du chlorure de pyridinium, conduirait à **1**. La faible rétention de configuration observée peut être due soit à la présence d'une petite quantité de  $\beta$ -L-fucose dans l'échantillon de départ, soit à une légère anomérisation de l' $\alpha$ -L-fucose en solution avant chlorosulfonylation, soit à une transformation partielle de la paire ionique  $\alpha$  en paire ionique  $\beta$ , soit enfin à une réaction<sup>16</sup>  $SN_1$ .

La formation des composés **1** et **2** est facilement suivie au moyen de chromato-



- 1 R = Cl, R' = H, R'' = SO<sub>2</sub>Cl
- 2 R = H, R' = Cl, R'' = SO<sub>2</sub>Cl
- 3 R = H, R' = OMe, R'' = SO<sub>2</sub>Cl
- 4 R = OMe, R' = H, R'' = SO<sub>2</sub>Cl
- 5 R = H, R' = OMe, R'' = Ac
- 6 R = OMe, R' = H, R'' = Ac

graphies sur couche mince de gel de silice. Il est essentiel de respecter les conditions de température et de concentration relative en pyridine si l'on veut éviter des réactions secondaires, par exemple une substitution nucléophile<sup>17</sup> sur C-4, ou la formation d'un sulfate cyclique<sup>12</sup>. Les pouvoirs rotatoires de **1** et **2** sont en faveur des anoméries attribuées. De plus, les conformations de **1** et **2** ont été déterminées par l'emploi de la r.m.n.

Des études précédentes<sup>6</sup> ont montré que les L-fucosides adoptent généralement la conformation  ${}^1C_4$ ; il en est de même du chlorure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle<sup>6</sup>. La conformation  ${}^4C_1$  trouvée<sup>8</sup> pour l'unité fucopyranosyle du disaccharide 2-acétamido-2-désoxy-4-*O*-( $\alpha$ -L-fucopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucose serait à confirmer. Elle introduit en effet un facteur d'instabilité important<sup>18</sup> (interaction 1,3 diaxiale). Les spectres de r.m.n. du composé **2** sont en accord avec la conformation attendue  ${}^1C_4$  et une configuration  $\alpha$ -L sur l'atome de C-1. Cette configuration se traduit par un atome de chlore en position axiale, de sorte que **2** est l'anomère thermodynamiquement le plus stable. Le spectre réalisé à 100 MHz est approximativement du type ABCMX si l'on exclut le couplage de X (H-5) avec le groupement

méthyle. Seuls les protons H-5 et H-1 sont facilement identifiables; H-5 résonne vers les champs forts ( $q$  élargi,  $\delta$  4,63) et le proton anomère (M) vers les champs faibles ( $\delta$  6,48). La partie du spectre correspondant aux protons H-2, H-3 et H-4 présente un aspect complexe. Une analyse théorique itérative de type ABCDE a été réalisée et le spectre calculé est en parfait accord avec l'expérience<sup>23</sup>. Les paramètres obtenus et notamment  $J_{1,2}$  4,1 Hz et  $J_{4,5}$  0,98 Hz sont caractéristiques d'une conformation chaise type  ${}^1C_4$ . La faible valeur du couplage  $J_{4,5}$  s'explique à la fois par l'influence de l'électronégativité des deux atomes d'oxygène et par l'effet d'orientation<sup>19</sup>, ce dernier étant maximum pour la disposition  $H_{5ax}-H_{4eq}$  (schéma 1). La valeur de  $J_{4eq-5ax}$  implique un équilibre conformationnel fortement ou même exclusivement

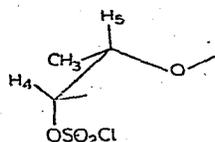


Schéma 1

déplacé<sup>20</sup> vers la forme  ${}^1C_4$ . Le spectre du composé **1** réalisé à 250 MHz est, en première approximation, analysable au premier ordre (Fig. 1). Les constantes de couplage de valeur faible étant difficilement observables en raison de la largeur des raies, une analyse du spectre à 100 MHz a été effectuée. Ce spectre présente une allure ABCDXY<sub>3</sub>. Chaque raie du quadruplet correspondant à H-5 (X) ( $\delta$  4,10,  $J_{Me,5}$  6,5 Hz) est dédoublée et il en est de même des raies du proton H-4 (A). Une analyse théorique itérative ABCDE a été réalisée qui permet d'évaluer à 0,95 Hz le couplage  $J_{5,4}$ . Cette valeur est à nouveau caractéristique d'un arrangement  $H_{5ax}-H_{4eq}$ . La position équatoriale du proton en C-4 est corroborée par la valeur  $J_{3,4}$  3,05 Hz et les couplages  $J_{1,2}$  et  $J_{2,3}$  (Fig. 1), impliquant une position axiale des protons 1, 2 et 3. La nature axiale de H-1 est associée à une valeur de  $\delta$  (5,44) relativement faible par rapport au cas de la disposition H-1 équatorial dans **2**; cet effet est à l'origine d'une plus grande complexité des spectres (60 et 100 MHz), comme cela a aussi été observé pour des couples anomères de bromures en série D-hexopyranique<sup>21</sup>. La différence ( $\delta_{H_{1eq}}$  de **1**) - ( $\delta_{H_{1ax}}$  de **2**) = 1,04 p.p.m. est en accord avec la valeur correspondante de 1 p.p.m. mesurée pour des halogénures<sup>22</sup>. L'ensemble des paramètres obtenus est donc caractéristique d'une conformation  ${}^1C_4$  et d'une configuration anomérique impliquant un atome de chlore en position équatoriale. Habituellement, un halogénure dont l'atome d'halogène est équatorial a tendance à se transformer en un composé à atome d'halogène axial, thermodynamiquement plus stable. Cette stabilisation est réalisée soit par changement de conformation<sup>24</sup>, soit par anomérisation<sup>25</sup>. Par suite de la forte préférence équatoriale du groupement C-méthyle, le changement de conformation donnerait lieu à une forme non chaise, qui n'a pas été trouvée en r.m.n. D'autre part, l'anomérisation n'a pas lieu car les groupements électroattracteurs O-chlorosulfonyle, surtout celui en C-2, stabilisent suffi-

samment la liaison C-1-Cl. Le composé **1** n'a aucune tendance à s'anomériser en **2**, même en présence de tétrachlorure de titane. Il présente la particularité de posséder en C-2 un groupement à la fois non participant et électroattracteur, ce qui explique sa stabilité<sup>26</sup>; c'est ainsi par exemple qu'il ne réagit pas avec l'éthanol anhydre et peut même être recristallisé sans dommage dans ce solvant. Le chlorure **2** est, *a fortiori*, stable dans l'éthanol anhydre.

Malgré sa stabilité peut-être trop grande, le chlorure cristallin **1**, préparé en une seule étape à partir de l' $\alpha$ -L-fucose, devrait être un intermédiaire intéressant pour la synthèse d' $\alpha$ -L-fucopyranosides; aussi sa glycosylation a-t-elle été étudiée. Par méthanolyse en présence de carbonate d'argent, le composé **1** est transformé assez lentement (16 h environ) en un mélange des méthyl- $\alpha,\beta$ -L-fucosides **3** et **4**, très riche en **3**. Afin de disposer de standards de comparaison, **3** et **4** ont été préparés à l'état pur par chlorosulfonylation, respectivement, du méthyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside<sup>6</sup> et du méthyl- $\beta$ -L-fucopyranoside, obtenu par réaction de Koenigs-Knorr à partir du bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle<sup>4</sup>. Le rapport molaire  $\alpha:\beta$  est trouvé égal à 9. Cette stéréosélectivité peut s'expliquer grâce à un mécanisme « push-pull » dont l'existence a été postulée dans les réactions effectuées en présence de carbonate d'argent<sup>27</sup>. Le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle (**2**) est méthanolysé plus lentement que **1** (4 jours environ) en présence de carbonate d'argent, la sélectivité de la réaction étant moins bonne (rapport  $\beta:\alpha$  égal à 6). Il semble donc que le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyle (**1**) soit un intermédiaire intéressant pour une synthèse stéréosélective d' $\alpha$ -L-fucopyranosides.

L'inconvénient majeur présenté par le chlorure (**1**) est donc sa relativement faible réactivité. Jennings<sup>28</sup> a constaté que le traitement de chlorures de sucre per(*O*-chlorosulfonylés) par une quantité catalytique d'iodure de sodium dans le méthanol conduisait, en plus de la déchlorosulfonylation, à une méthanolyse rapide et stéréosélective. Effectivement, la méthanolyse du composé **1**, dans le méthanol anhydre en présence de carbonate de baryum et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium, donne, en quelques minutes, un mélange de méthyl- $\alpha,\beta$ -L-fucopyranosides (rapport  $\alpha:\beta$  égal à 5,7). L'emploi du chlorure **1** pour la synthèse du disaccharide 2-acétamido-2-désoxy-6-*O*-( $\alpha$ -L-fucopyranosyl)-D-glucopyranose a fait l'objet d'une communication préliminaire<sup>29</sup>.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Conditions générales.* — Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141). Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer (Modèle 457), les spectres de résonance magnétique nucléaire à l'aide des spectromètres Jeol MH-100, Varian XL-100 et Cameca 250 MHz. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont indiqués par rapport au tétraméthylsilane interne (s = singulet, d = doublet, q = quadruplet). Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées

au moyen d'un chromatographe Girdel (Modèle 3000) muni d'un détecteur à ionisation de flamme en utilisant une colonne de pyrex de 3 m de 10% de Carbowax 20.000 sur Chromosorb W H M D S (80-100 mesh), avec un programme de 2° par min de 120° à 200°. Les quantités relatives des composés séparés sont estimées par triangulation des pics. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie (c.c.m.) sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice Merck HF 254 (épaisseur 0,25 mm) et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50% d'acide sulfurique concentré et chauffage au moyen d'un épiradiateur. Dans le cas des dérivés chlorosulfonylés les plaques sont révélées à l'aide du réactif de Crank<sup>3c</sup>. Les chromatographies sur colonne sont effectuées au moyen de gel de silice Merck (0,063-0,200 mm). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du Centre National de la Recherche Scientifique (Thiais).

*Chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranosyle (1)*. — L'α-L-fucose (5 g), soigneusement séché, est dissous dans de la pyridine anhydre (20 ml), la solution obtenue étant diluée avec du chloroforme anhydre exempt d'alcool (50 ml) puis refroidie à -70°. Le chlorure de sulfuryle fraîchement distillé (13 ml) est introduit goutte à goutte pendant 30 min, à l'abri de l'humidité, le milieu réactionnel étant agité et maintenu sous atmosphère d'azote sec. Le mélange est ensuite laissé 2 h à -70°, puis est lentement porté à -10°. Du chloroforme anhydre exempt d'alcool (50 ml) est

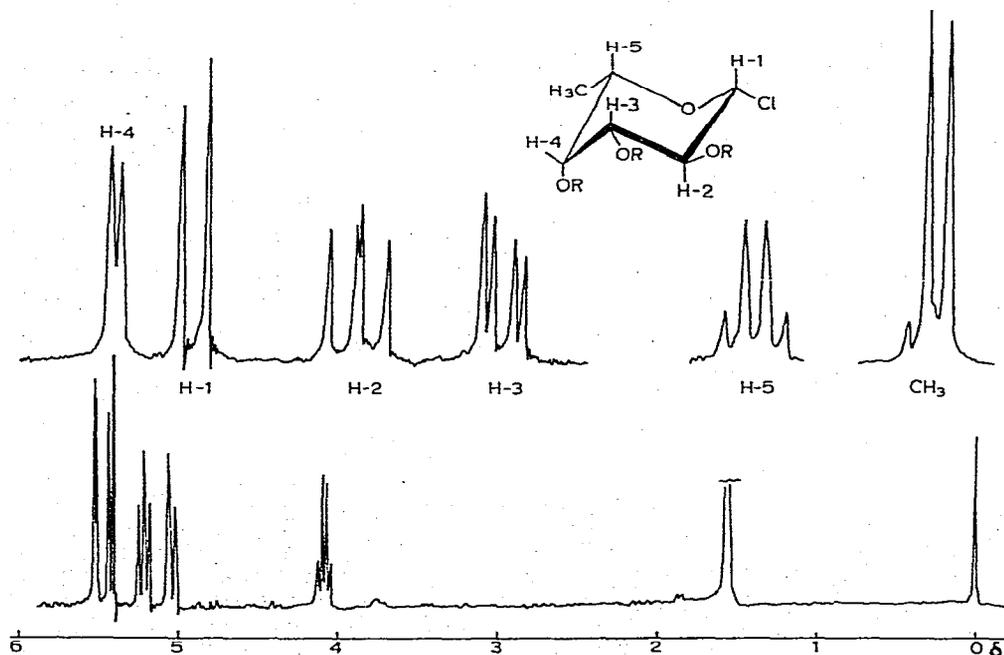


Fig. 1. Spectre de r.m.n. à 250 MHz, dans le chloroforme-*d*, du chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranosyle (1) (R = SO<sub>2</sub>Cl). Le spectre supérieur est étalé 5 fois par rapport au spectre inférieur. Constantes de couplage (en Hz) :  $J_{1,2}$  8,3,  $J_{2,3}$  9,9,  $J_{3,4}$  3,1,  $J_{Me,5}$  6,5.

alors ajouté, la température étant maintenue entre  $-10^{\circ}$  et  $0^{\circ}$  pendant 30 min. Une solution aqueuse à 10% (p/v) d'acide sulfurique (500 ml) glacée est ajoutée, la phase chloroformique étant séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium, avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le résidu sirupeux (10 g) cristallise lentement à  $+4^{\circ}$ ; il est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole, donnant 1 (6,8 g, 48%) sous forme de prismes, p.f.  $112,5^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -29^{\circ}$  ( $c$  1,69, chloroforme); spectre i.r. :  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  1415 et  $1190 \text{ cm}^{-1}$  (OSO<sub>2</sub>Cl); spectre de r.m.n. (chloroforme- $d$ , 100 MHz) :  $\delta$  4,10 (1 H, q,  $J_{\text{Mc,H-5}}$  6,5 Hz, H-5), 1,54 (Me); le reste du spectre n'est pas du premier ordre à 100 MHz. Il a été calculé et correspond au spectre expérimental<sup>23</sup>; spectre à 250 MHz, cf. Fig. 1.

*Anal.* Calc. pour C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub> : C, 15,07; H, 1,69; Cl, 29,67; O, 33,46. Trouvé : C, 15,04; H, 1,58; Cl, 29,74; O, 33,43.

*Chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle (2).* — La manipulation précédente, effectuée sur 2,06 g d' $\alpha$ -L-fucose, donne un résidu sirupeux (3,35 g, 57%) qui est cristallisé dans le chloroforme, donnant 1 (1,43 g, 24%). Les eaux-mères de cette cristallisation sont évaporées, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (50 g) à l'aide de benzène et donne 2 sous forme d'un sirop qui est cristallisé dans le mélange chloroforme-éther, donnant de gros cristaux incolores de 2 (292 mg, 5%), p.f.  $71-72^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -171^{\circ}$  ( $c$  0,93, chloroforme); spectre i.r. :  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  1410 et  $1190 \text{ cm}^{-1}$  (OSO<sub>2</sub>Cl); spectre de r.m.n. (chloroforme- $d$ , 100 MHz) :  $\delta$  6,48 (1 H, d,  $J_{1,2}$  4,1 Hz, H-1), 4,63 (1 H, q,  $J_{\text{Mc,H-5}}$  6,5 Hz, H-5), 1,50 (Me); le reste du spectre n'est pas du premier ordre. Il a été calculé et correspond au spectre expérimental<sup>23</sup>.

*Anal.* Calc. pour C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub> : C, 15,07; H, 1,69; Cl, 29,67. Trouvé : C, 15,36; H, 1,64; Cl, 29,60.

*Méthyl-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside (3).* — Le méthyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside<sup>6</sup> (500 mg, p.f.  $158,5-159^{\circ}$ ) est dissous dans un mélange de pyridine anhydre (2 ml) et de chloroforme anhydre exempt d'alcool (10 ml). Le chlorure de sulfuryle fraîchement distillé (1,3 ml), dissous dans du chloroforme anhydre exempt d'alcool (5 ml), est ajouté goutte à goutte, pendant 30 min, à cette solution refroidie à  $-70^{\circ}$  et maintenue sous agitation. Le mélange s'épaissit fortement. Au bout de 1,5 h à  $-70^{\circ}$ , on laisse la température s'élever à  $-30^{\circ}$ . L'ensemble redevient limpide. Il est alors versé dans une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10% (p/v, 100 ml), maintenue à  $-10^{\circ}$ . La phase chloroformique est séparée, la phase aqueuse étant extraite deux fois de plus au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont mélangés, lavés avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés. Le résidu obtenu (1,3 g, 98%) est cristallisé dans le mélange éthanol absolu-chloroforme-éther de pétrole, donnant 3 (875 mg, 66%) sous forme de fines aiguilles, p.f.  $86^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -142,5^{\circ}$  ( $c$  1,04, chloroforme) : spectre i.r. :  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  1514 et  $1190 \text{ cm}^{-1}$  (OSO<sub>2</sub>Cl); spectre de r.m.n. (chloroforme- $d$ , 100 MHz) :  $\delta$  4,25 (1 H,  $J_{\text{Mc,H-5}}$  6,5 Hz, H-5), 3,55 (s, O-Me), 1,44 (d, C-Me); le reste du spectre n'est pas du premier ordre. Il a été calculé et correspond au spectre expérimental<sup>23</sup>.

*Anal.* Calc. pour  $C_7H_{11}Cl_3O_{11}S_3$  : C, 17,75; H, 2,34; Cl, 22,45; O, 37,15; S, 20,31. Trouvé : C, 17,94; H, 2,31; Cl, 22,44; O, 37,01; S, 19,89.

*Méthyl-β-L-fucopyranoside.* — Une solution de bromure de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle<sup>4</sup> (2,1 g) dans le méthanol anhydre (20 ml) est agitée pendant 12 h en présence de carbonate d'argent (1 g) et de sulfate de calcium anhydre (2 g). Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est désacétylé en quelques minutes par addition de quelques gouttes d'une solution *M* de méthylate de sodium dans le méthanol. La solution est alors neutralisée à l'aide de résine Dowex 50 W (X-4, H<sup>+</sup>), filtrée et évaporée. Le résidu (922 mg) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (50 g) à l'aide du mélange chloroforme-méthanol (9:1, v/v) donnant le méthyl- $\beta$ -L-fucopyranoside à l'état pur (462 mg, 43 %), cristallisé dans l'acétate d'éthyle sous forme de fines aiguilles, p.f. 122,5–123°,  $[\alpha]_D^{20} + 14,5^\circ$  (*c* 1,1, eau); litt.<sup>6</sup> : p.f. 123°,  $[\alpha]_D^{20} + 15^\circ$  (*c* 1, eau).

*Méthyl-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranoside (4).* — Le méthyl- $\beta$ -L-fucopyranoside (200 mg) est dissous dans un mélange de pyridine anhydre (0,8 ml) et de chloroforme anhydre exempt d'alcool (5 ml). Du chlorure de sulfuryle fraîchement distillé (0,52 ml), dissous dans du chloroforme anhydre exempt d'alcool (5 ml), est ajouté goutte à goutte, dans les mêmes conditions que pour la préparation de 3. Un traitement analogue au précédent donne, après cristallisation dans l'éthanol aqueux, 4 (357 mg, 67 %) sous la forme de fines aiguilles, p.f. 101,5°,  $[\alpha]_D^{20} - 20^\circ$  (*c* 1,24, chloroforme); spectre i.r. :  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  1410 et 1190  $\text{cm}^{-1}$  (OSO<sub>2</sub>Cl); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*, 100 MHz) :  $\delta$  3,97 (1 H, q,  $J_{\text{Me,H-5}}$  6,5 Hz, H-5), 3,64 (s, O-Me), 1,52 (d, C-Me); le reste du spectre n'est pas du premier ordre. Il a été calculé et correspond au spectre expérimental<sup>23</sup>.

*Anal.* Calc. pour  $C_7H_{11}Cl_3O_{11}S_3$  : C, 17,75; H, 2,34; Cl, 22,45; O, 37,15; S, 20,31. Trouvé : C, 17,93; H, 2,39; Cl, 22,41; O, 37,19; S, 19,85.

Ce composé se sépare très nettement de 3 lors d'une chromatographie sur couche mince de gel de silice avec le benzène comme solvant.

*Réaction de Koenigs-Knorr entre le méthanol et le chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranosyle.* — Du carbonate d'argent fraîchement préparé (6 g) et du sulfate de calcium anhydre (2 g) sont agités pendant 2 h, à l'abri de la lumière et de l'humidité, en présence de méthanol anhydre (20 ml) et de chloroforme anhydre exempt alcool (20 ml). Le composé 1 (2 g) est alors ajouté rapidement. Au bout de 16 h, un examen par c.c.m. (benzène) montre la disparition totale de 1 au profit des deux composés 3 et 4, le composé 3 étant très prépondérant. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté, le filtrat étant lavé avec une solution aqueuse à 1 % (p/v) de cyanure de potassium, avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé. Le résidu sirupeux cristallise en masse à +4° (202 mg, p.f. 81°, 76 %) et est recristallisé trois fois dans l'éthanol aqueux, donnant 3 (108 mg, 37 %), p.f. 84,5°–85°,  $[\alpha]_D^{20} - 142,8^\circ$  (*c* 1,0, chloroforme), chromatographiquement pur (absence de 4).

Afin d'évaluer avec précision les rapports des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  l'expérience suivante a été réalisée : la réaction de Koenigs-Knorr précédemment décrite est effectuée sur le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyle (102 mg).

Le résidu sirupeux cristallise en masse (96 mg, p.f. 81°, 97%). Il est déchlorosulfonylé par dissolution dans de l'acétone aqueux (5 ml) et addition, à -10°, d'une solution aqueuse (0,1 ml) d'iodure de sodium (4 mg), suivie de l'addition d'un excès de résine Dowex 1 (X-8, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>). Au bout de 15 min, la résine est essorée et lavée soigneusement à l'acétone et à l'eau. Le filtrat et les eaux de lavage sont évaporés, donnant un résidu solide (31,7 mg, 87,5%) de méthyl-( $\alpha$ + $\beta$ )-L-fucopyranoside. Ce composé est triméthylsilylé et soumis à une chromatographie en phase gazeuse qui présente deux pics correspondant respectivement au méthyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside (89,5%,  $t_R$  0,47) et au méthyl- $\beta$ -L-fucopyranoside (10,5%,  $t_R$  0,57). Les temps de rétention sont donnés par rapport au *myo*-inositol per(triméthylsilylé).

*Méthanolyse du chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl- $\beta$ -L-fucopyranosyle en présence d'iodure de sodium.* — Le composé 1 (1 g) est dissous dans du méthanol anhydre (50 ml) et du carbonate de baryum anhydre (10 g, séché sous vide en présence d'anhydride phosphorique) est ajouté. Une solution d'iodure de sodium (35 mg) dans le méthanol anhydre (2,5 ml) est ajoutée sous agitation. Il y a apparition immédiate d'iode dans le milieu, qui disparaît très lentement; au bout d'une quinzaine de min, les sels sont essorés sur verre fritté et lavés au méthanol puis à l'eau. Le filtrat et les eaux de lavage sont évaporés, le résidu étant soigneusement séché, puis dissous dans de la pyridine anhydre (20 ml), en présence d'anhydride acétique (2 ml). Au bout de 48 h, la solution est versée dans un excès d'eau glacée et l'ensemble est extrait au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont lavés avec une solution aqueuse à 10% (p/v) d'hydrogénosulfate de potassium, avec de l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés, donnant un résidu sirupeux (629 mg, 98%). Une chromatographie sur colonne de gel de silice (35 g) dans le mélange 2-isopropoxypropane-méthanol (49:1, v/v) permet de séparer deux composés : d'abord le méthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -L-fucopyranoside (5, 370 mg, 60%), cristallisé dans le mélange éther-éther de pétrole sous la forme de paillettes brillantes, p.f. 74°,  $[\alpha]_D^{20}$  -148° (c 0,91, chloroforme); litt.<sup>6,31</sup> : p.f. 70°  $[\alpha]_D^{20}$  -152° (c 1, chloroforme); p.f. 67°,  $[\alpha]_D^{20}$  -149,7° (c 1,8, chloroforme); puis le méthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -L-fucopyranoside (6, 65 mg, 10,5%), cristallisé dans le mélange éther-éther de pétrole sous la forme de fins cristaux, p.f. 99,5-100°,  $[\alpha]_D^{20}$  +8° (c 1, chloroforme); litt.<sup>6,31</sup> : p.f. 99-100°,  $[\alpha]_D^{20}$  +8° (c 1, chloroforme); p.f. 96-97°,  $[\alpha]_D^{20}$  +7,1° (c 1,1, chloroforme).

*Réaction de Koenigs-Knorr entre le méthanol et le chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyle.* — Du carbonate d'argent fraîchement préparé (300 mg) et du sulfate de calcium anhydre (100 mg) sont agités pendant 2 h, à l'abri de la lumière et de l'humidité, en présence de méthanol anhydre (5 ml) et de chloroforme anhydre exempt d'alcool (4 ml). Le composé 2 (100 mg) est alors ajouté rapidement en solution dans une petite quantité de chloroforme. Au bout de 4 jours le milieu réactionnel est traité comme décrit ci-dessus à propos de la réaction de Koenigs-Knorr entre le méthanol et 1. Le résidu sirupeux (97 mg, 98%) est dissous dans du méthanol anhydre (6 ml), auquel est ajouté une quantité catalytique d'iodure de sodium en solution dans le méthanol anhydre. Au bout de 5 min, un excès de résine Dowex 1 (X-8, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) est ajouté. La résine est ensuite essorée, le filtrat est

éaporé, donnant un résidu incolore de méthyl-( $\alpha,\beta$ )-L-fucopyranoside (43 mg, 100%). Un examen par chromatographie en phase gazeuse indique que le rapport molaire  $\beta:\alpha$  est égal à 6.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Société Jeol-Europe pour l'enregistrement de certains spectres de r.m.n. Le spectre à 250 MHz a été enregistré sur un spectrographe CAMECA au Centre d'Études Nucléaires de Saclay (Laboratoire de Résonance Magnétique de Haute Résolution); nous en remercions très vivement Monsieur H. Le Bail.

#### RÉFÉRENCES

- 1 J.-R. POUIGNY, P. SINÁĚ ET G. HAJDUKOVIĆ, *Actual. Chim.*, 2 (1973) 76.
- 2 W. M. WATKINS, dans A. GOTTSCHALK (Ed.), *Glycoproteins*, Elsevier, Amsterdam 1972, p. 830.
- 3 R. W. BAILEY, *Oligosaccharides*, Pergamon Press, New York 1965, p. 82, 83, 120 et 121.
- 4 H. M. FLOWERS, A. LEVY ET N. SHARON, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 189.
- 5 E. S. RACHAMAN ET R. W. JEANLOZ, *Carbohydr. Res.*, 10 (1969) 429 et 435.
- 6 D. H. LEABACK, E. C. HEATH ET S. ROSEMAN, *Biochemistry*, 8 (1969) 1351.
- 7 A. LEVY, H. M. FLOWERS ET N. SHARON, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 305.
- 8 M. A. E. SHABAN ET R. W. JEANLOZ, *Carbohydr. Res.*, 20 (1971) 399.
- 9 M. DEJTER-JUSZYNSKI ET H. M. FLOWERS, *Carbohydr. Res.*, 23 (1972) 41.
- 10 H. J. JENNINGS, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 2799.
- 11 B. COXON, H. J. JENNINGS ET K. A. McLAUCHLAN, *Tetrahedron*, 23 (1967) 2395.
- 12 H. J. JENNINGS ET J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 41 (1963) 1151.
- 13 B. HELFERICH, *Ber.*, 54 (1921) 1082.
- 14 E. BUNCEL, *Chem. Rev.*, 70 (1970) 323.
- 15 M. E. RAFESTIN, D. DELAY ET M. MONSIGNY, *Réunion Sect. Locale Orléans Soc. Chim. Fr.*, Novembre 1972.
- 16 R. KHAN, *Carbohydr. Res.*, 25 (1972) 504.
- 17 H. J. JENNINGS ET J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2372.
- 18 O. HASSEL ET B. OTTAR, *Acta Chem. Scand.*, 1 (1947) 929.
- 19 H. BOOTH, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 411.
- 20 P. L. DURETTE ET D. HORTON, *Org. Magn. Res.*, 3 (1971) 417.
- 21 K. HEYNS, W. P. TRAUTWEIN, F. G. ESPINOSA ET H. PAULSEN, *Chem. Ber.*, 99 (1966) 1183.
- 22 R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN ET W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 (1958) 6098.
- 23 G. HAJDUKOVIĆ ET M. L. MARTIN, résultats non publiés.
- 24 H. J. JENNINGS, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 1157.
- 25 W. KORYTNYK ET J. A. MILLS, *J. Chem. Soc., C*, (1959) 637.
- 26 R. U. LEMIEUX, C. BRICE ET G. HUBER, *Can. J. Chem.*, 33 (1955) 134.
- 27 G. WULFF ET G. RÖHLE, *Chem. Ber.*, 105 (1972) 1122.
- 28 H. J. JENNINGS, *Can. J. Chem.*, 49 (1971) 1355.
- 29 J.-R. POUIGNY ET P. SINÁĚ, *Actual. Chim.*, 2 (1973) 76.
- 30 G. CRANK, *M. Sc. Thesis*, Queen's University, Kingston, Ontario (Canada), 1960, communication personnelle.
- 31 R. C. HOCKETT, F. P. PHELPS ET C. S. HUDSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61 (1939) 1658.