

SYNTHÈSE DES L-FUCOSE ET L-(3-²H)FUCOSE À PARTIR DU D-MANNOSE*

JACQUES DEFAYE, ANDRÉE GADELLE ET CHUAN C. WONG

Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, CNRS, 53 X, 38041 Grenoble (France)

(Reçu le 15 décembre 1980; accepté le 17 mars 1981)

ABSTRACT

Oxidation with the dimethyl sulfoxide–acetic anhydride reagent of methyl 2-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside, obtained in quantitative yield from the corresponding 4,6-benzylidene acetal by stereoselective opening of a 2,3-orthoester, led in good yield to methyl 2-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-*arabino*-hexopyranosid-3-ulose, which was reduced with either sodium borohydride or sodium borodeuteride into a methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-altropyranoside or its 3-²H derivative. A sequence involving a C-6 halogenation–dehydrohalogenation followed by catalytic hydrogenation of the resulting methyl 6-deoxy- α -D-*arabino*-hex-5-enopyranoside gave methyl 6-deoxy- β -L-galactopyranoside (methyl β -L-fucopyranoside) and then α -L-fucose, with an overall yield of 24% with respect to the starting methyl α -D-mannopyranoside.

SOMMAIRE

L'oxydation par le réactif diméthylsulfoxyde–anhydride acétique du méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside, obtenu en rendement quantitatif à partir de l'acétal benzylidénique correspondant par ouverture stéréosélective d'un 2,3-ortho-ester, conduit en bon rendement au méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-*arabino*-hexopyranosid-3-ulose qui, réduit par action du borohydrure de sodium ou du borodeutériure de sodium, permet d'obtenir le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-altropyranoside ou son dérivé 3-²H. Une séquence d'halogénéation, deshydrohalogénéation en C-6, suivie d'une hydrogénation catalytique du méthyl-6-désoxy- α -D-*arabino*-hex-5-énopyranoside obtenu conduit au méthyl-6-désoxy- β -L-galactopyranoside (méthyl- β -L-fucopyranoside) et à l' α -L-fucose avec un rendement global de 24% par rapport au méthyl- α -D-mannopyranoside de départ.

*Oxydation sélective en série glucidique, 4ème Partie. Pour la 3ème Partie, voir la référence 1. Ce travail, réalisé dans le cadre de la RCP no 529 "Glucides et Glycoconjugués du CNRS" a fait l'objet de communications préliminaires^{2,3} et fait partie de la thèse de spécialité de M. C. C. Wong (Université de Grenoble).

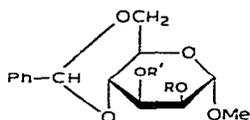
INTRODUCTION

La large répartition naturelle du L-fucose, et en particulier sa caractérisation comme composant de nombreux oligosaccharides, glycolipides et glycoprotéines d'importance biologique, rendent d'intérêt des méthodes permettant un accès aisé à ce 6-désoxyhexose ainsi que son marquage spécifique. Indépendamment de son extraction à partir de fucoïdanes d'algues marines⁴, deux voies permettaient jusqu'ici d'obtenir, avec des rendements variables, le L-fucose partant soit du L-arabinose⁵, soit du D-galactose^{6,7}. Alors que le présent travail était réalisé², une voie de synthèse décrivait⁸ son obtention à partir du D-glucose avec un rendement de 19,3% et une étape cependant critique qui conduit à un mélange d'isomères en C-5. En ce qui concerne le marquage par des isotopes de l'hydrogène, seuls ont été préparés le L-fucose uniformément tritié⁹, le L-[1-³H]fucose obtenu par réduction de la L-fuconolactone¹⁰ et le L-[6-³H]fucose¹¹, issu de l'hydrogénation catalytique d'un 6-désoxy-6-iodo- β -L-galactopyranose convenablement protégé. Le présent manuscrit a pour objet la synthèse du L-fucose et de son dérivé sélectivement deutérié en C-3 à partir du D-mannose ou accessoirement directement du D-glucose pour le composé non deutérié, utilisant dans ce dernier cas une variante de la technique de Chiba et Tejima⁸ qui évite en particulier l'étape conduisant au mélange d'isomères en C-5.

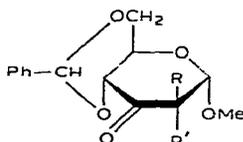
RESULTATS ET DISCUSSION

Des travaux antérieurs de notre laboratoire^{1,12,13} ont montré que l'oxydation par le réactif diméthylsulfoxyde-anhydride acétique d'alkyl-4,6-*O*-benzylidène-hexopyranosides en série *gluco* et *galacto* conduisait, avec une bonne sélectivité, à une oxydation préférentielle en C-3 et que la réduction de tels hexulosides sous certaines conditions^{1,12-14} constituait une voie d'accès stéréospécifique à l'alcool axial correspondant. On pouvait donc espérer obtenir aisément par cette voie un dérivé du D-altrose à partir du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside (**1**), l'étape de réduction intermédiaire étant susceptible de permettre accessoirement l'introduction d'un atome lourd. L'halogénéation¹⁵ de ce dérivé en C-6 suivie d'une déshydrohalogénéation et d'une réduction catalytique stéréospécifique du 5-ène altroside, selon la technique utilisée par Horton et Weckerle¹⁶ pour la préparation du chlorhydrate de daunosamine, constituait ensuite une voie évidente d'accès au méthyl- β -L-fucopyranoside et au L-fucose.

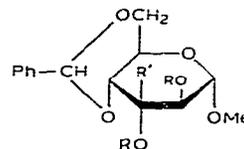
Le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside¹⁷ **1** est obtenu avec un rendement de 45% par action d'une quantité stoechiométrique de 1,1-diméthoxytoluène sur le méthyl- α -D-mannopyranoside dans la *N,N*-diméthylformamide. Une légère modification de la technique décrite par Evans¹⁸ pour l'isomère *gluco* permet, par addition lente du réactif, de minimiser la formation du 2,3:4,6-di-*O*-benzylidène acétal qui se forme généralement conjointement en série *manno* avec le 4,6-monoacétal.



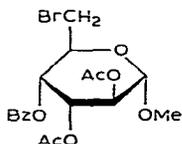
- 1 $R = R' = H$
 2 $R, R' = EtO(Me)C$
 3 $R = Ac, R' = H$
 4 $R = Ac, R' = OCH_2SCH_3$



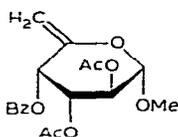
- 5 $R = OAc, R' = H$
 6 $R = H, R' = OAc$



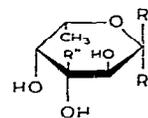
- 7 $R = Ac, R' = H$
 8 $R = Ac, R' = {}^2H$



9



10



- 11 $R = R'' = H, R' = OMe$
 12 $R = H, R' = OMe, R'' = {}^2H$
 13 $R = OH, R' = R'' = H$
 14 $R = OH, R' = H, R'' = {}^2H$

Une oxydation directe de **1** par action du réactif diméthyl sulfoxyde-anhydride acétique n'a pas, contrairement aux résultats obtenus en séries *gluco* et *galacto*^{1,12,13}, permis d'obtenir avec une sélectivité suffisante l'*arabino*-hexopyranosid-3-ulose. Une protection temporaire en C-2 de **1** est donc apparue nécessaire et a pu être réalisée avec un excellent rendement par formation d'un 2,3-ortho-ester **2**, suivie d'ouverture sélective par action de l'acide acétique aqueux. Le 2-acétate¹⁹ **3**, obtenu pour la première fois sous forme cristalline, est caractérisé notamment par son spectre de r.m.n.-¹H (Tableau I) qui montre pour H-2 le déplacement chimique à bas champ attendu. L'action du réactif diméthyl sulfoxyde-anhydride acétique sur **3** conduit avec un très bon rendement au dérivé 2-*O*-acétyl- α -D-*arabino*-hexopyranosid-3-ulose **5** contaminé par le 3-*O*-(méthylthio)méthyl-éther **4** (~15%) ainsi qu'une faible proportion de l'isomère *ribo*¹² **6** provenant vraisemblablement d'une isomérisation de **5** en la forme thermodynamiquement plus stable **6**. En effet, un essai de purification de **5** par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis de constater que la proportion de l'hexuloside **6** augmente très sensiblement sous ces conditions par rapport au mélange brut initial. Un mélange respectif 3:2 de **5** et **6** est d'ailleurs obtenu lorsque le dérivé *arabino* **5**, en solution dans le chloroforme, est placé à température ambiante pendant 48 h au contact de gel de silice. Le dérivé **5** est notamment caractérisé par son spectre de r.m.n.-¹H (Tableau I) qui montre pour $J_{1,2}$ et $J_{4,5}$ les couplages respectivement *trans*-diéquatoriaux et *trans*-diaxiaux attendus. On note par ailleurs le très faible couplage à longue distance ${}^4J_{2,4}$ inférieur à 0.5 Hz, en accord avec une disposition antipériplanaire des protons H-2 et H-4, alors que l'isomère *ribo* **6** montre bien l'amplitude attendue²⁰ pour un couplage 4J *cis*-diaxial de ces mêmes protons à travers un groupement carbonyle.

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.-¹H POUR LES DÉRIVÉS 3-12^a

Composés (solvants)	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Autres protons
3 (benzène- <i>d</i> ₆)	4,61 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,41 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5)	4,21 dd (<i>J</i> _{3,4} 10)	4,00 t (<i>J</i> _{4,5} 10)	3,81 sext (<i>J</i> _{5,6a} 4,5)	4,11 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,61 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	1,84 s (<i>OAc</i>), 2,92 s (<i>OMe</i>), 5,38 s (<i>PhCH</i>), 7,2 et 7,6 2 m (Ar)
4 (chloroforme- <i>d</i> - benzène- <i>d</i> ₆ 4:1, v/v)	4,59 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,31 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5)	4,36 dd (<i>J</i> _{3,4} 10)	3,99 t (<i>J</i> _{4,5} 10)	3,85 sext (<i>J</i> _{5,6a} 4,5)	4,16 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,74 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	2,02 s (<i>SMe</i>), 2,06 s (<i>OAc</i>), 3,15 s (<i>OMe</i>), 4,67 dd (<i>OCH₂S</i>), 5,5 s (<i>PhCH</i>), 7,26-7,49 m (Ar)
5 (chloroforme- <i>d</i>)	5,07 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,00 d (<i>J</i> _{2,4} <0,5)		4,73 d (<i>J</i> _{4,5} 10)	4,13 sext (<i>J</i> _{5,6a} 4)	4,40 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,98 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	2,16 s (<i>OAc</i>), 3,41 s (<i>OMe</i>), 5,6 s (<i>PhCH</i>), 7,35-7,48 m (Ar)
6 (chloroforme- <i>d</i>)	5,20 d (<i>J</i> _{1,2} 4)	5,38 dd (<i>J</i> _{2,4} 1,5)		4,35 dd (<i>J</i> _{4,5} 10)	4,10 sext (<i>J</i> _{5,6a} 4,5)	4,40 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,93 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	2,23 s (<i>OAc</i>), 3,46 s (<i>OMe</i>), 5,55 s (<i>PhCH</i>), 7,35-7,50 2m (Ar)
7 (benzène- <i>d</i> ₆)	4,60 s large (<i>J</i> _{1,2} <1)	5,28 d (<i>J</i> _{2,3} 3)	5,51 t (<i>J</i> _{3,4} 3)	3,95 dd (<i>J</i> _{4,5} 10)	4,41 sext (<i>J</i> _{5,6a} 5)	4,19 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,56 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	1,61 et 1,69 2 s (<i>OAc</i>), 3,25 s (<i>OMe</i>), 5,37 s (<i>PhCH</i>), 7,15 et 7,58 2m (Ar)
8 (benzène- <i>d</i> ₆)	4,61 s large (<i>J</i> _{1,2} <1)	5,31 s large		3,95 d (<i>J</i> _{4,5} 10)	4,43 sext (<i>J</i> _{5,6a} 5)	4,20 dd (<i>J</i> _{n,b} 10)	3,57 t (<i>J</i> _{5,6b} 10)	1,61 et 1,70 2 s (<i>OAc</i>), 3,25 s (<i>OMe</i>), 5,38 s (<i>PhCH</i>), 7,18 et 7,62 2m (Ar)
9 (benzène- <i>d</i> ₆)	4,85 s	4,84 s large	6,04 m	5,09 dd (<i>J</i> _{3,4} 3)	4,49 hept (<i>J</i> _{5,6a} 2)	3,33 dd (<i>J</i> _{n,b} 11)	3,16 dd (<i>J</i> _{5,6b} 8)	1,66 et 1,78 2 s (<i>OAc</i>), 3,24 s (<i>OMe</i>), 7,50 et 8,00 2m (<i>PhCO</i>)
10 (chloroforme- <i>d</i>)	4,64 d (<i>J</i> _{1,2} 5,5)	5,20 dd (<i>J</i> _{2,3} 8,5)	5,38 dd (<i>J</i> _{3,4} 3,5)	5,95 d (<i>J</i> _{4,5} 10)	5,95 d	4,94 d (<i>J</i> _{n,b} 1)	4,84 d	2,05 et 2,14 2 s (<i>OAc</i>), 3,59 s (<i>OMe</i>), 7,45 et 8,10 2m (<i>PhCO</i>) 3,56 s (<i>OMe</i>)
11 (oxyde de deutérium)	4,30 d (<i>J</i> _{1,2} 8)	3,46 dd (<i>J</i> _{2,3} 10)	3,67 dd (<i>J</i> _{3,4} 3,5)	3,74 d (<i>J</i> _{4,5} 1)	3,82 o (<i>J</i> _{5,6} 6,5)	← 1,26 d (Me) →	← 1,26 d (Me) → (<i>J</i> _{5,6} 6,5)	3,56 s (<i>OMe</i>)
12 (oxyde de deutérium)	4,28 d (<i>J</i> _{1,2} 8)	3,47 d		3,74 s large	3,80 o (<i>J</i> _{4,5} 1)			3,56 s (<i>OMe</i>)

^aDéplacements chimiques en δ et constantes de couplages en Hz. Abréviations: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; t, triplet; s, sextuplet; hept, heptuplet; o, octet; m, multiplet.

Du fait de la difficulté de purification du méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-*arabino*-hexopyranoside-3-ulose (**5**), c'est le mélange brut résultant de l'oxydation du monoacétate **3** qui est réduit par action du borohydrure de sodium dans le 2-propanol, puis directement acétylé. Les contaminants 3-*O*-(méthylthio)méthyl-éther **4**, ainsi que le méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-allopyranoside¹² résultant de la réduction de **6**, sont alors aisément éliminés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le diacétate *altro*²¹ **7** attendu, caractérisé par rapport à la littérature, est obtenu avec un rendement de 70%. On doit cependant noter que les conditions de réduction de **5** sont ici critiques. En effet, dans un essai comparatif, l'utilisation du 1,2-diméthoxyéthane comme solvant et du borohydrure de zinc n'a pas conduit à la formation du dérivé *altro* attendu **7**, mais à un mélange d'hexopyranosides *manno* et *gluco* suggérant une énoisation préalable de **5** ou une attaque de l'agent réducteur sur une entité énediol intermédiaire, mécanisme analogue à celui antérieurement proposé lors d'essais de réduction du méthyl- α -D-*ribo*-hexopyranoside-3-ulose¹⁴. Notons que **7** peut être également préparé en quatre étapes à partir du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside*^{21,22}. Comme on pouvait l'attendre, la réduction de l'hexuloside **5** par utilisation de borodéutériure de sodium dans le 2-propanol, suivie d'acétylation, conduit au méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-(3-²H)-altropyranoside (**8**) en rendements comparables.

Le méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4-*O*-benzoyl- α -D-*arabino*-hex-5-enopyranoside (**10**) est obtenu en bon rendement par halogénéation¹⁵ du diacétate *altro* **7** par action de la *N*-bromosuccinimide dans un mélange tétrachloroéthane-tétrachlorométhane suivie de déshydrohalogénéation du bromobenzoate intermédiaire **9** par action du fluorure d'argent dans la pyridine²⁴, technique voisine de celle utilisée par Chiba et Tejima⁸ avec le même objectif.

Par analogie avec les résultats de Horton et Weckerle¹⁶ en série daunosamine, l'hydrogénation catalytique du glycos-5-ène **10** est réalisée après *O*-déacylation, ce qui permet de rendre entièrement stéréosélective l'addition d'hydrogène sur la double liaison exocyclique et conduit au méthyl-6-désoxy- β -L-galactopyranoside (méthyl- β -L-fucopyranoside)^{8,25} (**11**) avec un rendement de 95% à partir de **10**. Rappelons que Chiba et Tejima⁸, effectuant le même type de réduction, mais sur le dérivé *O*-acétylé **10**, avaient obtenu un mélange 1:4 d'isomères 6-désoxy-D-*altro* et -L-*galacto*. Une séquence similaire conduit à partir du dérivé deutérié **8** au méthyl- β -L-(3-²H)fucopyranoside (**12**) et au L-(3-²H)fucose (**14**).

Ces résultats permettent la préparation avec un rendement global de 24% du méthyl- β -L-fucopyranoside (**11**) ainsi que de l' α -L-fucose (**13**), marqués ou non par un atome de deutérium en C-3, à partir du méthyl- α -D-mannopyranoside. Ils peuvent, selon toute vraisemblance, être étendus au marquage en C-3 du L-fucose par le tritium en utilisant des réactifs tritiés pour la réduction de l'hexuloside **5**.

*Une voie de synthèse récente décrit également la préparation du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-altropyranoside par utilisation d'un intermédiaire ortho-ester²³.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion sont mesurés sur platine de Leitz, sous microscope, et sont corrigés; les pouvoirs rotatoires sont établis à l'aide du "Quick Polarimètre" de Roussel et Jouan. Le cours des réactions ainsi que l'homogénéité des composés décrits sont contrôlés par chromatographie sur couche mince (c.c.m.) de gel de silice (Merck F 254, Merck, Darmstadt, Allemagne) avec les systèmes de solvants suivants (acétate d'éthyle-hexane 1:1, v/v, éluant A; acétate d'éthyle-hexane 3:1, v/v, éluant B; acétate d'éthyle-hexane 1:2, v/v, éluant C) et révélation par projection d'acide sulfurique aqueux et chauffage à 100°. Les mélanges réactionnels sont lavés à 0° par les solutions aqueuses mentionnées, puis séchés et évaporés sous pression réduite à des températures ne dépassant pas 45°. Les séparations et purifications sont réalisées sur colonne de gel de silice (Merck 60, 70–230 mesh). Les spectres de r.m.n.-¹H (Tableau I) ont été tracés à 250 MHz sur un appareil Cameca (Thomson-CSF, Paris) par M. H. Reutenauer; les déplacements chimiques sont donnés en δ par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne ou du sel de sodium de l'acide 2,2',3,3'-tétradeutério(triméthylsilyl)propionique pour les composés solubles dans l'eau. Les spectres de masse ont été enregistrés par M. C. Bosso sur un appareil MS 30 (A.E.I.-Kratos) à double faisceau, en impact électronique (introduction directe, tension d'accélération 2 kV, tension d'ionisation 70 eV, courant électronique 330 μ A, température de source 150–250°) ou en ionisation chimique (introduction directe, tension d'accélération 2 kV, tension d'ionisation 250 eV, courant électronique 2,6 mA, température de source 150–200°). Le traitement des données a été obtenu à l'aide d'un ordinateur Varian 100 MS couplé à l'appareillage. Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS (Lyon).

Méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranoside (1). — Le méthyl- α -D-mannopyranoside²⁶ (10 g, 51,5 mmol), dissous dans la *N,N*-diméthylformamide (200 mL) contenant de l'acide *p*-toluènesulfonique (40 mg), est placé dans un ballon de 500 mL adapté à un évaporateur rotatif Büchi (type REB) et additionné en continu, sur une période de 3 h, par l'intermédiaire du tube d'introduction plongeant jusqu'au fond du ballon, de 1,1-diméthoxytoluène (8,68 g, 57,1 mmol) dissous dans la *N,N*-diméthylformamide¹⁸ (500 mL). La vitesse de concentration du mélange réactionnel est adaptée de façon à ce que le volume final obtenu au bout des 3 h soit d'environ 150 mL (50°, pression \sim 2,5 KPa). Quelques gouttes de triéthylamine sont alors ajoutées de façon à neutraliser l'acide *p*-toluènesulfonique et la solution est évaporée jusqu'à obtention d'un résidu solide qui est repris par l'eau glacée (100 mL) et extrait par le chloroforme (3 \times 300 mL). Les phases chloroformiques réunies sont lavées par l'eau (200 mL) et séchées. Elles conduisent, par évaporation, à une huile qui, reprise par le benzène, donne un produit cristallin (6,5 g, 45%), p.f. 146–147°, $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$ (c 2, chloroforme); lit.¹⁷ rdt. 38%, p.f. 146–147°, $[\alpha]_D^{20} + 64.3^\circ$ (c 2,1 chloroforme); lit.²⁷ rdt. 53%, p.f. 140–143°, $[\alpha]_D + 61^\circ$ (c 1,84, chloroforme); lit.²⁸ p.f. 146–147°, $[\alpha]_D + 71,7^\circ$ (c 1,18, chloroforme).

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-mannopyranoside (3). — Le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside (**1**, 10 g, 35,5 mmol), dissous dans le dichlorométhane (200 mL), est additionné d'orthoacétate de triéthyle (57 g, 0,35 mol) et d'acide *p*-toluènesulfonique. La solution est agitée magnétiquement pendant 30 min à température ambiante jusqu'à disparition de la tache correspondant en c.c.m. (éluant *A*) au produit de départ, puis additionnée de triéthylamine (8 mL). Le mélange réactionnel est alors versé dans l'eau glacée (200 mL) et extrait par le dichlorométhane (3 \times 200 mL). Après séchage des phases organiques réunies, l'élimination du solvant conduit à une huile qui contient encore de l'orthoacétate de triéthyle à côté du 2,3-éthyl orthoacétate attendu **2** (r.m.n.-¹H).

Le produit brut précédent **2** est dissous dans une solution aqueuse à 80% d'acide acétique (150 mL), laquelle est maintenue à température ambiante pendant 20 min jusqu'à l'achèvement de la réaction (c.c.m., éluant *A*). La solution réactionnelle est alors versée dans l'eau glacée (200 mL) et extraite par le dichlorométhane (3 \times 200 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (400 mL), par l'eau glacée (200 mL), puis séchées et évaporées jusqu'à obtention d'une huile (11 g) qui cristallise dans l'acétate d'éthyle-hexane (1:2, v/v; 10,5 g, 91%); p.f. 117–118°, $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$ (*c* 1, chloroforme); ν_{\max}^{KBr} 1745 cm⁻¹ (C=O ester); lit.¹⁹ sirop, $[\alpha]_D + 26^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₀O₇: C, 59,25; H, 6,22. Trouvé: C, 59,60; H, 6,24.

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-arabino-hexopyranosid-3-ulose (5). — Le méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside (**3**, 3 g, 9,26 mmol), dissous dans le diméthyl sulfoxyde (30 mL), est additionné d'anhydride acétique (15 mL). La solution est agitée magnétiquement pendant 20 h à température ambiante, puis versée dans l'eau glacée (200 mL) saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et enfin extraite par le chloroforme (4 \times 200 mL). Les phases chloroformiques, lavées séparément par l'eau glacée (200 mL) sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue (3,75 g), qui correspond à l'*arabino*-hexuloside **5**, contient ~5% de méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-*ribo*-hexopyranosid-3-ulose (**6**, comparaison de l'intensité des signaux des protons H-1 en r.m.n.-¹H) ainsi que le 3-*O*-(méthylthio)méthyl-éther **4** (~15%) et des traces de diméthyl sulfoxyde. Elle est utilisée sans autre purification pour l'obtention du méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-altropyranoside (**7**).

Une chromatographie sur colonne de gel de silice (160 g, 2,5 \times 100 cm, éluant *A*) permet de séparer le contaminant 3-*O*-(méthyl-thio)méthyl-éther (0,41 g, 13%), élué en tête, mais augmente la proportion du produit d'isomérisation *ribo* **6**, obtenu conjointement en proportion ~9:1 avec l'*arabino*-hexuloside **5** par une élution suivante (éluant *B*) (2,5 g). Une cristallisation dans l'acétate d'éthyle-hexane permet d'isoler, à partir du mélange de **5** et **6** précédent, l'épimère *ribo* **6**, 240 mg, $[\alpha]_D^{20} + 55^\circ$ (*c* 1,12, chloroforme), p.f. 184–185°; lit.¹² p.f. 187°, $[\alpha]_D + 64^\circ$ (*c* 1,21, dichlorométhane).

L'évaporation du solvant dans les eaux-mères conduit à une huile qui contient essentiellement l'hexuloside 5 à côté de l'épimère *ribo* 6 résiduel.

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (6) par épimérisation de 5. — À une solution du mélange précédent des hexulosides 5 et 6 (proportion relative 9 : 1, 100 mg), dans le chloroforme (20 mL), on ajoute du gel de silice (Kieselgel 60 Merck, 70–230 mesh, 10 g). Le gel formé est conservé à température ambiante pendant 48 h, après quoi il est filtré sur Célite et le résidu lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 \times 50 mL). L'évaporation du solvant conduit à une huile (97 mg) constituée d'un mélange respectif 7 : 3 d'hexulosides *ribo* 6 et *arabino* 5. Une cristallisation dans l'acétate d'éthyle–hexane permet d'obtenir l'hexuloside 6 (60 mg, 60%) identique au composé décrit plus haut.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-altropyranoside (7) et méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène-3-O-(méthylthio)méthyl- α -D-mannopyranoside (4) — Le mélange brut résultant de l'oxydation du monoacétate 3 (obtenu à partir de 3 g, 9,26 mmol, de 3) est additionné de 2-propanol (100 mL), et à température ambiante et avec agitation magnétique, de borohydrure de sodium (350 mg, 9,2 mmol). L'agitation est poursuivie jusqu'à dissolution totale de l'huile de départ (environ 30 min). L'excès d'agent réducteur est alors détruit par addition d'acide acétique (1,6 mL) et la solution évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par le méthanol (3 \times 50 mL), concentrée, et enfin reprise par le dichlorométhane (200 mL). La phase organique est lavée par l'eau glacée (200 mL) et celle-ci, réextraite par le dichlorométhane (4 \times 200 mL). Les solutions organiques réunies, séchées (sulfate de sodium) et évaporées, conduisent à une huile (3,67 g) qui n'est pas caractérisée, mais est directement acétylée par dissolution dans la pyridine (20 mL) et addition d'anhydride acétique (20 mL). Après 24 h à température ambiante, l'excès d'agent acylant est détruit par addition de méthanol (20 mL) et le mélange réactionnel est concentré par co-évaporation avec du toluène (3 \times 30 mL). L'huile obtenue, qui montre en c.c.m. (éluant C) la présence de trois composants, est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, même éluant). Dans l'ordre d'éluion, sont obtenus:

(a) Le composé 4 (0,39 g, 11%); p.f. 134–136° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 193^\circ$ (c 1,17, chloroforme).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₄O₇S: C, 56,25; H, 6,25; S, 8,33. Trouvé: C, 56,85; H, 6,52; S, 7,91.

(b) Le composé 7 (2,35 g, 70%), p.f. 103–104° (éthanol), $[\alpha]_D^{25} + 50,5^\circ$ (c 1,1, chloroforme); lit.²¹ p.f. 104–105°, $[\alpha]_D^{27} + 55,7^\circ$ (c 1,06, chloroforme).

(c) Le méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-allopyranoside¹⁴ (0,46 g, 14%), $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (c 1,1, chloroforme); lit.¹⁴ $[\alpha]_D^{23} + 54^\circ$ (c 1, chloroforme).

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-(3-²H)-altropyranoside (8). — Une technique similaire à celle utilisée pour la préparation du dérivé correspondant non deutérié 7 est utilisée, partant du mélange 9 : 1 d'hexulosides 5 et 6 (375 mg, 1,16 mmol), de borodeutériure de sodium (50 mg, 1,19 mmol) et de 2-propanol sec (130 mL). Au bout de 2 h, l'excès d'agent réducteur est détruit par addition d'acide acétique dilué (10%). Le mélange réactionnel, évaporé sous pression réduite, est séché par

co-évaporation de toluène (2 × 20 mL) avant d'être additionné de pyridine (20 mL) et d'anhydride acétique (20 mL). Après 48 h à température ambiante, la solution est additionnée de méthanol (20 mL), évaporée et le résidu est extrait par le chloroforme (40 mL). La solution chloroformique, lavée par l'eau est séchée. Son évaporation conduit à une huile (360 mg) qui montre en c.c.m. (éluant *A*) un composant majeur (R_F 0,57) et une tache minoritaire (R_F 0,35). Leur séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice (même système éluant) permet d'obtenir dans l'ordre d'éluion:

(a) Le composé **8** (314 mg, 73%), p.f. 100–101° (éthanol), $[\alpha]_D^{24} + 53^\circ$ (*c* 1, chloroforme), identifié par son spectre de r.m.n.-¹H (Tableau I) et comparaison avec l'échantillon précédent non deutérié.

(b) Le méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-(3-²H)allopypyranoside¹⁴ (26 mg, 6%), sirop, $[\alpha]_D^{20} + 53^\circ$, lit.¹⁴ $[\alpha]_D + 54^\circ$ (*c* 1, chloroforme), identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

Réduction du mélange (9:1) des méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-arabino- (5) et -ribo-hexopyranosid-3-uloses (6) par action du borohydrure de zinc dans le 1,2-diméthoxyéthane. — Le mélange 9:1 des hexulosides 5 et 6 (240 mg, 0,74 mmol), dissous dans le 1,2-diméthoxyéthane sec (2 mL), est additionné d'une solution de borohydrure de zinc dans le même solvant (0,5M, 1 mL). Après 30 min à température ambiante, l'excès d'agent réducteur est détruit par addition d'une solution saturée d'hydrogénotartrate de potassium. La solution est évaporée et le résidu solide obtenu extrait par le chloroforme (2 × 20 mL). Les solutions chloroformiques réunies, lavées par l'eau, séchées et évaporées conduisent à une huile (200 mg) qui montre en c.c.m. (éluant *A*) deux composants majoritaires (R_F 0,53 et 0,18). Une séparation par chromatographie sur colonne (même éluant) conduit dans l'ordre d'éluion (*a*) au méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside (**3**, 140 mg, 58%), p.f. 119–121° (acétate d'éthyle-hexane), $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (*c* 1,5, chloroforme), identique au produit précédemment décrit; et (*b*) au méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside¹⁴ (42 mg, 17%), p.f. 132–133° (chloroforme-hexane), $[\alpha]_D^{20} + 110^\circ$ (*c* 0,89, chloroforme); lit.¹⁴ p.f. 133–134°, $[\alpha]_D^{29} + 112^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme).

*Méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4-*O*-benzoyl-6-bromo-6-désoxy- α -D-altropyranoside (9).* — Une suspension de méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-altropyranoside (**7**, 4 g, 11 mmol), de carbonate de baryum (3 g) et de *N*-bromosuccinimide (2,3 g, 13 mmol) dans un mélange 4:1 (v/v) de tétrachlorométhane-tétrachloroéthane (250 mL) est chauffée à reflux avec agitation magnétique jusqu'à décoloration de la solution (2,5 h). Les sels minéraux sont alors éliminés par filtration et le solvant est évaporé après addition de méthanol (20 mL). L'huile résiduelle est reprise par le dichlorométhane (3 × 100 mL) et la solution lavée par l'eau (100 mL) et séchée. L'huile obtenue par évaporation montre en c.c.m. (éluant *A*) la présence d'un composant majoritaire (R_C 1,63) à côté de deux taches mineures; elle est purifiée par chromatographie sur colonne (2,5 × 115 cm, 180 g) avec le même système éluant et conduit au bromobenzoate attendu **9** (4,4 g, 90%), p.f. 120–121,5° (acétate d'éthyle-

hexane, 2:7, v/v), $[\alpha]_D^{20} + 37^\circ$ (*c* 2,1, chloroforme); lit.⁸ rdt. 72%, p.f. 122–123° (acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{25} + 46,7^\circ$ (*c* 1,07, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{21}BrO_8$: C, 48,58; H, 4,76; Br, 17,95. Trouvé: C, 48,62; H, 4,80; Br, 17,35.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4-O-benzoyl-6-désoxy- α -D-arabino-hex-5-énopyranoside (10). — Le bromobenzoate 9 (1,5 g, 3,37 mmol), dans la pyridine (40 mL), est additionné de fluorure d'argent (0,8 g) et agité magnétiquement à l'abri de la lumière pendant 14 h à température ambiante. La solution noirâtre est additionnée d'acétate d'éthyle (50 mL) et filtrée sur Célite. Le filtrat est évaporée sous pression réduite à une température inférieure à 40° et avec co-évaporation de toluène. L'huile résiduelle est reprise par l'acétate d'éthyle et purifiée par filtration sur colonne de gel de silice (2 \times 20 cm) (1,2 g, 100%), $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (*c* 1, chloroforme); lit.⁸ rdt. 70,9%, $[\alpha]_D^{21} + 0,5^\circ$ (*c* 0,78, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{20}O_8$: C, 59,33; H, 5,53. Trouvé: C, 59,56; H, 5,24.

Méthyl-6-désoxy- β -L-galactopyranoside (*méthyl- β -L-fucopyranoside*) (11). — À une solution du dérivé insaturé 10 (1,2 g) dans le méthanol (20 mL) est ajoutée une solution de méthylate de sodium dans le méthanol (M, 0,3 mL). Après 15 h à température ambiante, l'excès de réactif est détruit par addition de résine Amberlite IR 120 (H^+) et la solution méthanolique évaporée jusqu'à obtention d'une huile qui est reprise par le méthanol (50 mL) et soumise à une hydrogénation catalytique (8 g, palladium à 10% sur sulfate de baryum, hydrogène 8 bar) pendant 1 h. Le catalyseur est alors éliminé par filtration sur Célite. L'évaporation du solvant conduit à une huile (546 mg, 95%) qui cristallise dans l'acétate d'éthyle, p.f. 122–123°, $[\alpha]_D^{25} + 14,5^\circ$ (*c* 1, eau); lit.²⁵ p.f. 123°, $[\alpha]_D^{20} + 15^\circ$ (*c* 1, eau); lit.⁸ p.f. 124–125° (éther), $[\alpha]_D^{24} + 17^\circ$ (*c* 1,09, eau).

Anal. Calc. pour $C_7H_{14}O_5$: C, 47,19; H, 7,86. Trouvé: C, 47,41; H, 7,87.

Méthyl-6-désoxy- β -L-(3-²H)galactopyranoside [*Méthyl- β -L-(3-²H)fucopyranoside*] (12). — Partant du méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-(3-²H)altropyranoside (8, 1 g) une suite de réactions identique à celle utilisée pour préparer le composé non deutérié 11 à partir de 7 conduit au méthyl- β -L-(3-²H)fucopyranoside (12, 400 mg, 80%), p.f. 122–123°, $[\alpha]_D^{25} + 15^\circ$ (*c* 1, eau); s.m. (c.i. ammoniac-isobutane): *m/z* 197,3 (99,05) (MNH_4^+), 196,2 (3,66), 180,1 (0,66) (MH^+), 166,2 (9,89) ($MH^+ - OCH_3$), 165,2 (100) ($MH^+ - CH_3$), 164,1 (4,10).

6-Désoxy- α -L-galactose (*α -L-fucose*) (13). — Le méthyl- β -L-fucopyranoside (11, 150 mg) dissous dans une solution aqueuse d'acide sulfurique (0,5M, 5 mL) est chauffé à 90° pendant 2 h. Après neutralisation par addition de résine Amberlite IR 45 (OH^-), l'évaporation de la solution conduit à un sirop qui, repris par l'éthanol (1 mL), cristallise à froid (43 mg), p.f. 137–138°, $[\alpha]_D^{20} - 77^\circ$ (équilibre, *c* 1, eau); lit.⁷ p.f. 137–139°, $[\alpha]_D^{23} - 75^\circ$ (équilibre, *c* 0,8, eau); lit.⁴ p.f. 140–141°, $[\alpha]_D^{17} - 76^\circ$ (équilibre, *c* 2, eau); lit.⁸ p.f. 139–140°, $[\alpha]_D^{22} - 76,1^\circ$ (*c* 0,65, eau); méthylphénylhydrazone; p.f. 171–172°, $[\alpha]_D^{22} + 5^\circ$ (*c* 1,0, pyridine); lit.⁷ p.f. 180–182°, $[\alpha]_D^{23} + 6^\circ$ (*c* 5, pyridine); lit.⁴ p.f. 172–173°, $[\alpha]_D + 5^\circ$ (*c* 4, pyridine).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. H. Driguez pour les discussions et suggestions concernant ce travail.

RÉFÉRENCES

- 1 J. DEFAYE ET A. GADELLE, *Carbohydr. Res.*, 56 (1977) 411–414.
- 2 J. DEFAYE, A. GADELLE ET C. C. WONG, *Résumé Journées Chim. Biochim. Glucides, 8ème*, (1978) 40 no 17.
- 3 J. DEFAYE, A. GADELLE ET C. C. WONG, *Bull. Soc. Chim. Fr., Suppl.* (1980) 18.
- 4 E. PERCIVAL, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 195–198.
- 5 A. TANIMURA, *Eisei Shikenjo Hokoku*, 77 (1959) 123–125; *Chem. Abstr.*, 55 (1961) 12306g.
- 6 S. AKIYA ET S. SUZUKI, *Yakugaku Zasshi*, 74 (1954) 1296–1298.
- 7 M. DEJTER-JUSZYNSKI ET H. M. FLOWERS, *Carbohydr. Res.*, 28 (1973) 144–146.
- 8 T. CHIBA ET S. TEJIMA, *Chem. Pharm. Bull.*, 27 (1979) 2838–2840.
- 9 R. K. CRANE, G. R. DRYSDALE ET K. H. HAWKINS, *Atomlight*, (1960) 4–6; *Chem. Abstr.*, 55 (1961) 18852f.
- 10 J. E. G. BARNETT ET D. L. CORINA, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 27 (1972) 127–190.
- 11 L. PICHAT, résultats non-publiés.
- 12 J. DEFAYE ET A. GADELLE, *Carbohydr. Res.*, 35 (1974) 264–269.
- 13 J. DEFAYE ET A. GADELLE, *Carbohydr. Res.*, 42 (1975) 373–378.
- 14 D. C. BAKER, J. DEFAYE, A. GADELLE ET D. HORTON, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 3834–3840.
- 15 S. HANESSIAN, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 86–88.
- 16 D. HORTON ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 44 (1975) 227–240.
- 17 G. M. BEBAULT ET G. G. S. DUTTON, *Carbohydr. Res.*, 37 (1974) 309–319.
- 18 M. E. EVANS, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 473–475.
- 19 J. GAREGG, *Arkiv Kemi*, 23 (1965) 255–268.
- 20 G. KOTOWYCZ ET R. U. LEMIEUX, *Chem. Rev.*, 73 (1973) 669–698.
- 21 B. COXON, *Tetrahedron*, 21 (1965) 3481–3503.
- 22 N. K. RICHTMYER, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 107–113; J. KOVÁŘ ET J. JARÝ, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 32 (1967) 854–867.
- 23 J. GELAS, résultats non-publiés; P. CALINAUD, E. FANTON ET J. GELAS, *Bull. Soc. Chim. Fr., Suppl.* 1980 25–26.
- 24 B. HELFERICH ET E. HIMMEN, *Ber.*, 61 (1928) 1825–1835.
- 25 D. H. LEABACK, E. C. HEATH ET S. ROSEMAN, *Biochemistry*, 8 (1969) 1351–1359; J. R. POUAGNY, P. SINAÏ ET G. HADJUKOVIĆ, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 351–360.
- 26 D. F. MOWERY, JR., *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 328–331.
- 27 J. G. BUCHANAN ET J. C. P. SCHWARZ, *J. Chem. Soc.*, (1962) 4770–4777.
- 28 G. J. ROBERTSON, *J. Chem. Soc.*, (1934) 330–332.