

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ VIS-À-VIS DE RÉACTIFS NUCLÉOPHILES DES MÉTHYL-3,4-ANHYDRO-2,6-DIDÉSOXY- α - ET - β -L-*lyxo*- ET -*ribo*-HEXOPYRANOSIDES

ALAIN MARTIN*, MARY PAÏS ET CLAUDE MONNERET*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91190 Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 5 avril 1982; accepté le 13 juillet 1982)

ABSTRACT

The ring-opening reactions of methyl 3,4-anhydro-2,6-dideoxy- α - and - β -L-*lyxo*- and -*ribo*-hexopyranosides with sodium azide, ammonia, methyl- and dimethylamine, and sodium methoxide were studied. Regioselectivity is explained in terms of steric and conformational factors.

SOMMAIRE

L'ouverture du cycle de quatre anhydro-sucres, les méthyl-3,4-anhydro-2,6-didésoxy- α - et - β -L-*lyxo*- et -*ribo*-hexopyranosides, par action de NaN_3 , NH_3 , NH_2Me , NHMe_2 et NaOMe est décrite. Une interprétation de la régiosélectivité observée est proposée en fonction de facteurs essentiellement stériques et conformationnels.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, nous avons développé un programme général de travail concernant l'hémisynthèse d'analogues de la daunorubicine¹, anthracycline antitumorale², par modification de la partie sucre. C'est ainsi qu'un certain nombre de dérivés comportant tous les stéréoisomères possibles du 3-amino-2,3,6-tridésoxyhexose naturellement présent dans la daunorubicine, la L-daunosamine, ont déjà été décrits³, tandis que la préparation d'autres analogues comportant cette fois des 4-amino-2,4,6-tridésoxyhexoses a été entreprise.

Dans le cadre de ces recherches, nous avons été amenés à étudier l'ouverture du cycle oxirane des 3,4-anhydro-2,6-didésoxy-L-hexoses par des réactifs nucléophiles azotés comme l'ammoniac ou l'azoture de sodium. Ces réactions d'ouverture sont, en effet, susceptibles de conduire, soit directement, soit après réduction, à l'obtention de 3-amino-2,3,6-tridésoxy- ou de 4-amino-2,4,6-tridésoxy-L-hexoses. L'extension

*Nouvelle adresse: Laboratoire de Pharmacognosie, ERA-CNRS no 950, Faculté des Sciences Biologiques et Thérapeutiques, 4 av. de l'Observatoire, F-75006 Paris, France.

d'une telle étude par l'emploi d'autres nucléophiles comme le méthanolate de sodium, la méthylamine ou la diméthylamine présente, par ailleurs, un intérêt plus théorique dans la mesure où, à notre connaissance, aucune étude systématique de ce type n'a encore jamais été réalisée. Le choix de ces réactifs a été guidé par le fait qu'ils peuvent conduire soit à des sucres naturels, soit à des analogues tout en permettant de faire varier les conditions réactionnelles, le caractère nucléophile des réactifs et les facteurs d'encombrement stérique.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les méthyl-3,4-anhydro-2,6-didésoxy- α - et - β -L-*lyxo*- et -*ribo*-hexopyranosides **12**, **13**, **16** et **17** ont été préparés à partir du 3,4-di-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-L-*arabino*-hex-1-énitol (**1**, 3,4-di-*O*-acétyl-L-rhamnal). Les méthyl-3,4-diacétyl-2,6-didésoxy- α - et - β -L-rhamnopyranosides (**4** et **5**) sont d'abord obtenus à partir de **1** selon la méthode de glycosidation mise au point par Tatsuta *et al.*⁴ traité par le *N*-bromosuccinimide en présence de méthanol, **1** donne le mélange des bromures de glycosyle **2** et **3**, dont l'hydrogénolyse en présence de nickel de Raney et de triéthylamine fournit **4** et **5**. Après séparation par chromatographie sur silice, ceux-ci conduisent par action du méthanolate de sodium respectivement aux méthyl-2,6-didésoxy- α - et - β -L-rhamnopyranosides (**6** et **7**).

À partir de ces derniers, la méthode habituelle de préparation d'anhydrosucres, c'est-à-dire traitement en milieu basique d'un ester sulfonique dont le groupe vicinal en trans est un groupement hydroxyle libre ou estérifié, a été utilisée. Pour la préparation des esters sulfoniques en C-4, précurseurs des anhydrosucres de la série L-*lyxo* **12** et **13**, la plus grande réactivité de OH-3 vis-à-vis du chlorure de benzoyle dans la pyridine précédemment observée⁵ en série α -L a été mise à profit. Les dérivés monobenzoylés **8** et **9** obtenus (rdts. respectifs 61 et 80%) sont ensuite traités par le chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine donnant **10** et **11**. Ceux-ci, soumis à l'action du méthanolate de sodium dans le méthanol fournissent respectivement **12** et **13**.

TABLEAU I

COMPOSÉS OBTENUS DANS L'OUVERTURE DU CYCLE DES ANHYDROSUCRES **12**, **13**, **16** ET **17**^a

Réactifs	Anhydrosucres							
	12		13		16		17	
	C-3 ^b	C-4 ^b						
Ammoniac	18 (100)		24 (100)		28 (60)	33 (40)	35 (20)	40 (80)
Diméthylamine	19 (100)		25 (100)		29 (100)		36 (75)	41 (25)
Méthylamine					30 (60)	34 (40)	37 (40)	42 (60)
Azoture de sodium	20 (90)	22 (10)	26 (100)		31 (100)		38 (25)	43 (75)
Méthanolate de sodium	21 (80)	23 (20)	27 (100)		32 (100)		39 (65)	44 (35)

^aPourcentages relatifs entre parenthèses. ^bSite d'attaque.

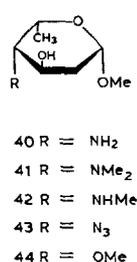
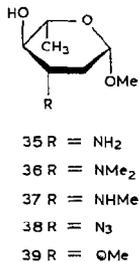
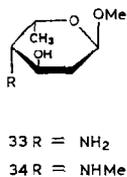
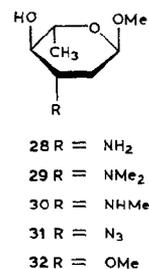
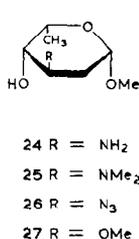
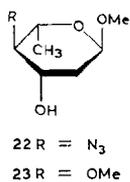
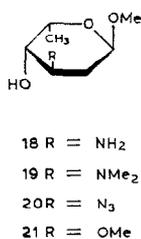
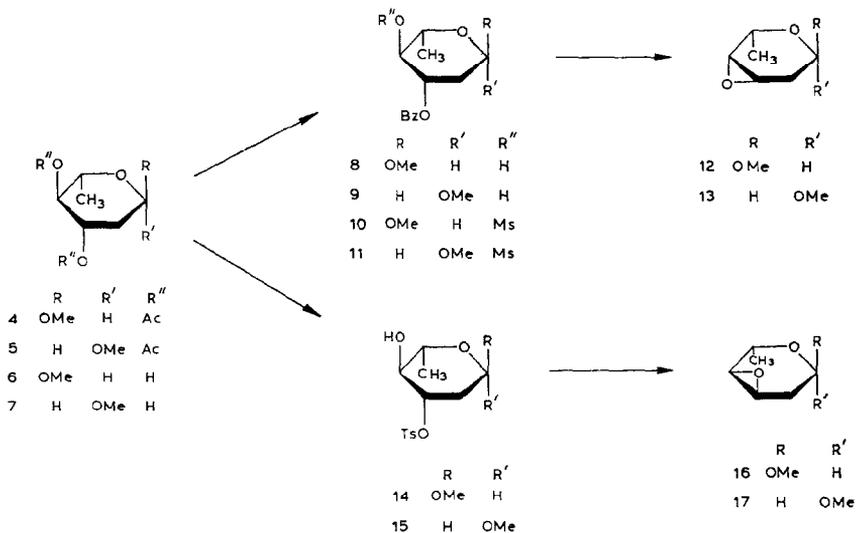
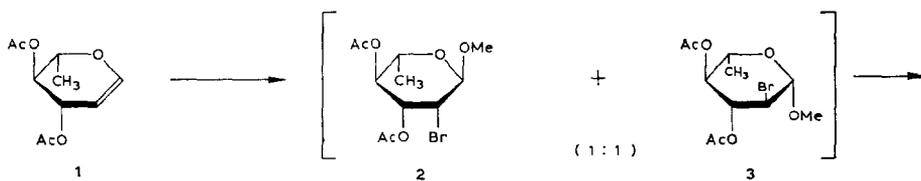


TABLEAU II

CONSTANTES DE COUPLAGE DE R.M.N.-¹H DES ANHYDROSUCRES **12**, **13**, **16** ET **17**^a

<i>Anhydrosucres</i> ^b		<i>Constantes de couplage (en Hz)</i>				
		$J_{1,2}$	$J_{1,3a}$	$J_{2,3}$	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
12	Calc.	1	4,76	0,3	7,70	1,8
	Trouvé	1	5	1	5	1
13	Calc.	3,20	8,65	0,35	7,88	1,8
	Trouvé	4	9	0,5	5	1
16	Calc.	3,20	1,80			0,30
	Trouvé	3,5	3,5			1
17	Calc.	0,41	8,65	0,41	1,5	0,35
	Trouvé	2,5	9	2	1,5	<1

^aRéalisées à 250 MHz pour des solutions dans le chloroforme-*d*. ^bValeurs calculées selon l'équation de Karplus¹³ pour la conformation ¹H₀(L)

En série *L-ribo*, l'anhydrosucre **16** a été obtenu à partir de **6** selon la méthode précédemment décrite⁶: préparation du dérivé TsO-3 **14**, qui, traité par le méthanolate de sodium, donne **16**. Selon un même schéma réactionnel, **7** conduit successivement à **15** (réf. 7) et **17**, mais avec un faible rendement. Nous nous sommes alors tournés vers une autre méthode plus récente, soit l'action de l'azodicarboxylate de diéthyle et de la triphénylphosphine dans le benzène à reflux sur un diol vicinal trans, qui fournit l'époxyde en une seule étape⁸. Appliquée à **7** cette méthode conduit sélectivement à **17** (rdt. 30%), ce qui doit s'interpréter par la formation d'un seul intermédiaire portant un groupe oxyphosphonium en C-3.

Les résultats de l'ouverture des cycles époxydes de **12**, **13**, **16** et **17** sont rassemblés dans le Tableau I. Seules deux réactions avaient été décrites jusqu'ici, soit l'ouverture de l'anhydrosucre de configuration *trans* **16** par l'azoture de sodium au cours de la synthèse de la *1*-daunosamine⁹ et de la *1*-acosamine⁹, ainsi que l'ouverture du même anhydrosucre par le méthanolate de sodium au cours de la synthèse de la *L*-holantosamine¹⁰.

En ce qui concerne l'interprétation de la régiosélectivité observée, il est connu que, de façon générale, les principaux facteurs gouvernant le sens de l'ouverture d'un cycle époxyde sont d'ordre à la fois stériques, polaires et conformationnels¹¹. De l'étude des spectres de r.m.n.-¹H réalisée à 250 MHz, il ressort clairement que les quatre anhydrosucres adoptent dans CDCl₃, à 25°, la conformation ¹H₀(L): on observe, en effet, pour les constantes de couplage $J_{1,2a}$ et J_{2c} , $J_{2,1}$ et $J_{2,3}$ et $J_{4,5}$ (Tableau II) des valeurs en accord avec celles calculées sur la base de l'équation de Karplus¹³ pour cette conformation. Les valeurs des déplacements chimiques de H-1 corroborent ce résultat, les signaux de ce proton apparaissant¹⁴ à champ plus faible (δ 4,62-4,64) pour H-1 équatorial (anomères α -1) que pour H-1 axial (δ 4,30-4,34, anomères β -1).

La conformation ¹H₀(L) (Schéma 1) apparaît donc comme la forme dominante la plus stable à l'état fondamental, aussi bien pour les anomères α -1. **12** et **16**

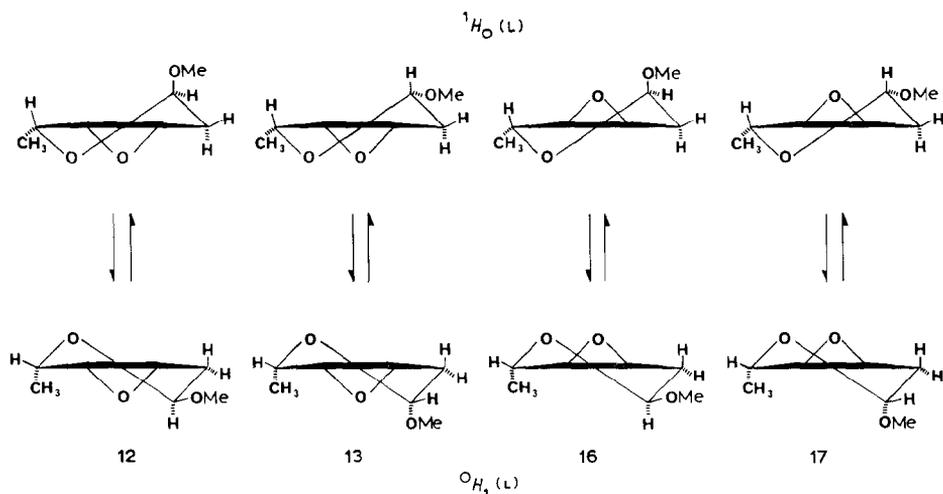


Schéma 1 Conformations demi-chaises des anhydrosucres 12, 13, 16 et 17

que pour les anomères β -L **13** et **17**. Si ceci est évident et déjà décrit dans le cas des anomères α de 2,3- et 3,4-anhydrohexoses^{1,2}, en revanche aucune étude conformationnelle n'a jamais été rapportée, à notre connaissance, concernant les anomères β correspondants. Pour ces derniers, les deux effets, orientation préférentielle équatoriale de CH_3 -6 et axiale préférentielle du groupe en C-1, sont opposés, mais, par ailleurs, il existe une interaction défavorable de type 1,3-diaxiale entre le groupe méthyle et le groupe en C-1, qui déstabilise la forme ${}^0H_1(D)$.

On peut alors interpréter comme suit les résultats obtenus pour l'ouverture des quatre époxydes. Pour les deux époxydes de série *L-lyxo* **12** et **13**, on observe une attaque en C-3 majoritaire, qui correspond bien à l'ouverture de la forme ${}^1H_0(L)$, soit de la forme la plus stable à l'état fondamental^{11,12}. La faible proportion de substitution en C-4 dans le cas de **12**, qui peut être rapportée à l'ouverture diaxiale de l'autre conformère, provient vraisemblablement de ce que les différences d'énergie entre les deux formes demi-chaises sont faibles, comme déjà souligné pour les 3,4-anhydrohexoses en général^{1,2}.

En série *L-ribo*, dans le cas de l'anomère α -L **16**, on observe soit une attaque sur les deux atomes de carbone C-3 et C-4, soit une attaque exclusive sur C-3. Pour l'anomère β -L, l'attaque s'effectue toujours sur les deux atomes de carbone. Ceci résulte sans doute de facteurs défavorables, qui s'exercent à l'entrée du nucléophile sur C-4, lors de l'ouverture diaxiale de la conformation demi-chaise la plus stable à l'état fondamental ${}^1H_0(L)$. Ces facteurs sont d'ordre stériques ou polaires (ou les deux), les premiers étant dus à l'atome d'oxygène du cycle pyranique, les seconds à une interaction avec CH_3 -5, *cis*¹². Par ailleurs, l'attaque en C-3 de la forme ${}^0H_1(L)$ est défavorisée par deux interactions 1,3-diaxiales pour **17** contre une seule pour **16**, ce qui pourrait expliquer en partie la proportion plus importante de dérivés substitués en C-4 à partir de **17**. Finalement, dans la mesure où les attaques diaxiales des deux

22	4,78	1,71	2,16	3,96	2,95	3,61	1,35	3,33			3,5	<1	13	12	5	10	10	6,5
25	4,78	1,77	1,90	2,98		4,21	1,38	3,74		2,43	3,5	3,5	13	9,5	4	8	5	7
27	4,58	1,73	1,94	3,60		3,96	1,29	3,40			9,5	2,5	14,5	3,5	3	3,5	1	6,5
								ou 3,50										
30	4,77	1,41	2,20	2,76	2,96	3,66	1,30	3,35		2,41	3,5	<1	13	12	4	9,5	9,5	6
33	4,77	1,77	2,06	3,8		4,26	1,21	3,37			<1	3,5	15	1,5	3,5		1	6,5
34	4,76	1,76	2,06	3,98		4,33	1,25	3,37		2,50	<1	3,5	15	2	3,5		2	6,5
35	4,40	1,46	2,10	2,76	2,92		1,35	3,49			9	1,5				9	9	6,5
37	4,40	1,28	2,27		2,92	3,32	1,35	3,49		2,41	9,5	2	12	12	4	9,5	9,5	6
40	4,68	1,58 ↔	2,00			4,08	1,25	3,49			7,5	4,5					≈1	7
41	4,71	2,05	1,80	4,28	2,53	4,18	1,36	3,42		2,46	5	3,5	13,5	4,5	7	6,5	4,5	7
42	4,69	1,83	1,74	4,14	2,30	4,17	1,29	3,46		2,48	7,5	3	14	3,5	5	5	3	6,5
43	4,68	1,80–	1,80	4,26	3,22	4,12	1,35	3,47			8	3,5					2	6,5
		1,94	1,94	ou	ou													
				3,22	4,26													
44	4,68	1,92	1,75	4,22	2,90	4,04	1,30	3,44	3,44		8	3	14	3,5	4,5	4,5	2,5	7

^aMesurées à 240 ou 400 MHz pour des solutions dans le chloroforme-*d*. ^bA partir du signal pour le Me₄Si.

formes ${}^1H_0(I)$ et ${}^0H_1(L)$ sont peu favorables, il faut probablement faire intervenir aussi, dans des proportions qui peuvent varier selon les conditions réactionnelles et d'un anomère à l'autre, une attaque en C-3 de la forme ${}^1H_0(I)$ impliquant un état de transition twist *a priori* d'énergie plus élevée que les états de transition chaise^{11,12}.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion, pris en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen du polarimètre Perkin-Elmer 141 MC pour la raie D du sodium à 20°. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de r.m.n.- 1H ont été déterminés sur un appareil Cameca (250 MHz) ou sur un appareil Bruker WR 400 (400 MHz) et les déplacements chimiques ont été mesurés à partir du signal du tétraméthylsilane (référence zéro). Les chromatographies sur colonne ont été réalisées à l'aide de silice H type 60 (Merck). L'éluant est précisé à chaque fois entre parenthèses. Par "extraction habituelle", il faut entendre: extraction à l'aide d'un solvant organique (précisé) après dilution du milieu réactionnel par de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Les analyses ont été réalisées dans le Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

Méthyl-3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy- α -L- (4) et - β -D-arabino-hexopyranosides (5). — À une solution de 3,4-di-O-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-L-arabino-hex-1-énitol (**1**, 25 g, 117 mmol) dans du méthanol (500 mL), on ajoute du *N*-bromosuccinimide (23 g, 129 mmol). Après 3 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau (1 L), puis extrait par de l'éther de façon habituelle. Le produit sirupeux obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite (38,3 g) est constitué par un mélange approximativement équimoléculaire de **2** et **3**. Ce résidu est dissous dans du méthanol (275 mL). Après une nuit d'agitation sous hydrogène (température du laboratoire et 0,1 MPa) et en présence de nickel de Raney (12 mL) et de triéthylamine (18 mL), le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le sirop obtenu est alors extrait par du dichlorométhane de façon habituelle pour donner finalement un mélange de **4** et **5** (29,4 g). Une chromatographie sur silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 9:1, v/v) permet d'éluer successivement **4** (11,4 g), un mélange de **4** et **5** (4,75 g) et enfin **5** (8,75 g).

Composé 4: laque, $[\alpha]_D^{20}$ 150° (*c* 1,2, chloroforme), litt.⁷ $[\alpha]_D^{20}$ 156,1° (chloroforme).

Composé 5: laque, $[\alpha]_D^{20}$ +13° (*c* 1, chloroforme); litt.⁷ $[\alpha]_D^{20}$ +13,1° (chloroforme).

Méthyl-2,6-didésoxy- α -L-arabino-hexopyranoside (6). Une solution de **4** (11,4 g, 48,3 mmol) dans du méthanolat de sodium méthanolique (100 mL, 10M) est agité durant 1 h à la température du laboratoire. Le milieu réactionnel est ensuite

neutralisé par de la résine échangeuse de cation Amberlite IR-50 (H^+) et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner **6** (7,5 g, 96%), laque, $[\alpha]_D^{20} -140^\circ$ (*c* 1,3, chloroforme); litt.⁵ $[\alpha]_D^{25} -140^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.⁷ $[\alpha]_D -129^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.¹⁵ (énantiomère) $[\alpha]_D +147^\circ$ (*c* 1,3, chloroforme).

Méthyl-2,6-didésoxy-β-L-arabino-hexopyranoside (7). — Ce dérivé est obtenu à partir de **5** (8,75 g donnent 6 g, 100%), selon la même méthode que précédemment (**4** à **6**), p.f. 82–83° (éther), $[\alpha]_D^{20} +61,5^\circ$ (*c* 1,75, chloroforme); litt.⁷ $[\alpha]_D +63^\circ$ (méthanol); litt.¹⁶ (énantiomère) p.f. 84°, $[\alpha]_D -85^\circ$ (*c* 1, éthanol).

Méthyl-3-O-benzoyl-2,6-didésoxy-α-L-arabino-hexopyranoside (8). — La benzylation sélective de **6** (1,5 g, 92,6 mmol) selon Hadfield *et al.*⁵ donne **8** (1,5 g, 61%), $[\alpha]_D^{20} 104^\circ$ (*c* 4,2, chloroforme); litt.⁵ $[\alpha]_D^{25} -82^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Méthyl-3-O-benzoyl-2,6-didésoxy-β-L-arabino-hexopyranoside (9). — Ce dérivé (3,2 g, 80%) est obtenu sous forme de laque à partir de **7** (2,44 g, 15 mmol) selon le procédé décrit pour préparer **8**, $[\alpha]_D^{20} +32,5^\circ$ (*c* 1,3, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3450 (OH) et 1730 cm^{-1} (ester).

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{18}O_5$ (266,30): C, 63,14; H, 6,81. Trouvé: C, 63,55; H, 6,73.

Méthyl-3-O-benzoyl-2,6-didésoxy-4-O-méthylsulfonyl-α-L-arabino-hexopyranoside (10). — La méthanesulfonylation de **8** (2 g, 7,5 mmol) selon Hadfield *et al.*⁵ fournit **10** (2,5 g, 97%), p.f. 90–92° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} -18^\circ$ (*c* 1,78, chloroforme); litt.⁵ p.f. 93–95°, $[\alpha]_D^{25} -11^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Méthyl-3-O-benzoyl-2,6-didésoxy-4-O-méthylsulfonyl-β-L-arabino-hexopyranoside (11). — Le dérivé **11** (3,7 g, 90%) est obtenu à partir de **9** (3,2 g, 12 mmol) selon le procédé décrit pour préparer **10**, p.f. 124–125° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} +97^\circ$ (*c* 1,42, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1730 cm^{-1} (ester).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{20}O_7S$ (334,38): C, 52,31; H, 5,85; S, 9,31. Trouvé: C, 52,23; H, 5,93; S, 9,13.

Méthyl-3,4-anhydro-α-L-lyxo-hexopyranoside (12). — À une solution de **10** (7,4 g, 21,5 mmol) dans du méthanol (400 mL), on ajoute une solution M de méthanoate de sodium dans le méthanol (45 mL). Après une nuit d'agitation à température ambiante, puis neutralisation par de la résine échangeuse de cation Amberlite IR-50 (H^+), le méthanol est éliminé par concentration sous pression réduite. Le résidu est alors extrait de façon habituelle par du dichlorométhane. On obtient finalement 2,2 g de **12** (rdt. 70%), p.f. 44° (hexane), $[\alpha]_D^{20} -125^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_3$ (144,17): C, 58,32; H, 8,39. Trouvé: C, 57,98; H, 8,42.

Méthyl-3,4-anhydro-2,6-didésoxy-β-L-lyxo-hexopyranoside (13). — Ce dérivé est obtenu à partir de **11** (3,7 g, 10,7 mmol) selon le procédé décrit pour préparer **12**. Le produit brut (1,33 g, 86%) est cristallisé dans l'hexane, p.f. 56–57°, $[\alpha]_D^{20} +104,5^\circ$ (*c* 1,82, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_3$ (144,17): C, 58,32; H, 8,39. Trouvé: C, 58,03; H, 8,51.

Méthyl-3,4-anhydro-2,6-didésoxy-β-L-ribo-hexopyranoside (17). — (a) À partir

de **15**. Le dérivé **15** (ref. 7, 1,66 g) donne **17** (170 mg) selon le procédé décrit pour préparer **16**.

(b) À partir de **7**. À une solution de **7** (1,33 g, 8,2 mmol) dans du benzène (20 mL) on ajoute de la triphénylphosphine (3,18 g, 12,1 mmol) et de l'azodicarboxylate de diéthyle (2,1 g, 12,1 mmol) dans du benzène (30 mL). Après 24 h d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est extrait par de l'éther et le résidu obtenu après élimination du solvant, chromatographié sur silice (éluant: hexane-acétone 20:1, v/v). On isole **17** (350 mg) sous forme de laque, $[\alpha]_D^{20} +66$ (*c* 1,24, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_3$ (144,17): C, 58,32; H, 8,39; O, 33,29. Trouvé: C, 58,44; H, 8,30; O, 33,25.

Méthodes générales d'ouverture du cycle des anhydrosucres. — (a) *Par l'ammoniac, la méthylamine et la diméthylamine* L'anhydrosucré (1 mmol) est dissous dans une solution méthanolique ou éthanolique d'amine (10 mL) et la solution est chauffée à 150° durant 5 h dans un autoclave. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite.

(b) *Par l'azoture de sodium.* À une solution d'anhydrosucré (1 mmol) dans de l'éthanol (7–10 mL), on ajoute de l'azoture de sodium (200 mg) et du chlorure d'ammonium (50 mg). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant 18–24 h, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par du dichlorométhane, puis extrait de façon habituelle.

(c) *Par le méthanolate de sodium.* Une solution de l'anhydrosucré (1 mmol) dans du méthanolate de sodium méthanolique (M, 10 mL) est chauffée à reflux durant 18 h. Après neutralisation par filtration sur résine échangeuse de catrons Amberlite IR-50 (H^+), le filtrat est concentré sous pression réduite.

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-xylo-hexopyranoside (18). — Laque, $[\alpha]_D^{20} -132$ (*c* 2,4, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{15}NO_3$ (161,20): C, 52,15; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,27; H, 9,34; N, 8,48.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-diméthylamino- α -L-xylo-hexopyranoside (19). — Rdt. 95%, laque, $[\alpha]_D^{20} -115$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{19}NO_3$ (189,26): C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Trouvé: C, 57,25; H, 10,05; N, 7,38.

Méthyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- α -L-xylo- (20) et méthyl-4-azido-2,4,6-tridésoxy- α -L-arabino-hexopyranoside (22). — Ils sont séparés par chromatographie (éluant: hexane-acétate d'éthyle 4:1, v/v) et obtenus avec respectivement 76 et 8% de rendement.

Composé 20: p.f. 66–67° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} -220$ (*c* 1, chloroforme); ν_{max}^{Nujol} 3420 (OH) et 2100 cm^{-1} (azide)

Anal. Calc. pour $C_7H_{13}N_3O_3$ (187,20): C, 44,91; H, 7,00; N, 22,45. Trouvé: C, 45,10; H, 7,07; N, 22,24.

Composé 22: p.f. 52–53°, $[\alpha]_D^{20} -155,5$ (*c* 1, chloroforme); ν_{max}^{Nujol} cf. **20**.

Anal. Calc. pour $C_7H_{13}N_3O_3$ (187,20): C, 44,91; H, 7,00; N, 22,45. Trouvé: C, 45,10; H, 7,12; N, 22,24.

Méthyl-2,6-didésoxy-3-O-méthyl- α -L-xylo- (21) *et -2,6-didésoxy-4-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranoside* (23). — Ils sont séparés par chromatographie (éluant : hexane-acétone 2,5 : 1, v/v) et obtenus avec respectivement 60 et 15 % de rendement.

Composé 21: laque, $[\alpha]_D^{20} - 146^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{16}O_4$ (176,21): C, 54,53; H, 9,15. Trouvé: C, 54,65; H, 9,08.

Composé 23: p.f. 79–80° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} - 141^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme); litt.¹⁶ p.f. 70–72°, $[\alpha]_D^{22} - 132,7^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme).

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- β -L-xylo-hexopyranoside (24). — Ce composé est obtenu avec un rdt. de 95 %, p.f. 98° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.¹⁷ p.f. 98–100° (éther), $[\alpha]_D^{27} + 76,8^\circ$ (*c* 0,5, chloroforme).

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-diméthylamino- β -L-xylo-hexopyranoside (25). — Ce composé est obtenu avec un rdt. de 80 %, laque, $[\alpha]_D^{20} + 44^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_9H_{19}NO_3$ (189,26): C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Trouvé: C, 57,25; H, 10,06; N, 7,50.

Méthyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- β -L-xylo-hexopyranoside (26). — Ce composé est obtenu avec un rdt. de 98 %, p.f. 76° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} - 2,5^\circ$ (*c* 1, chloroforme); ν_{\max}^{Nujol} 3400 (OH), 2140 et 2100 cm^{-1} (azide); litt.¹⁷ p.f. 69–71° (subl.), $[\alpha]_D^{20} - 3,3^\circ$ (*c* 0,6, chloroforme).

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-O-méthyl- β -L-xylo-hexopyranoside (27). — Ce composé est obtenu avec un rdt. de 98 %, laque, $[\alpha]_D^{20} + 58^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{16}O_4$ (176,21): C, 54,53; H, 9,15. Trouvé: C, 54,67; H, 9,30.

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-arabino- (28) *et méthyl-4-amino-2,4,6-tridésoxy- α -L-xylo-hexopyranosides* (33). — Ils sont séparés par chromatographie (éluant : dichlorométhane-méthanol 19 : 1, v/v) et obtenus avec respectivement 55 et 35 % de rendement.

Composé 28: p.f. 132° (méthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} - 140^\circ$ (*c* 1, méthanol), litt.⁸, p.f. 132–133° (méthanol-éther), $[\alpha]_D^{26} - 145,1^\circ$ (*c* 0,6, méthanol); litt.¹⁸ p.f. 130–132° (benzène-hexane), $[\alpha]_D^{21} - 144^\circ$ (*c* 0,52, méthanol).

Composé 33: laque, $[\alpha]_D^{20} - 117^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{15}NO_3$ (161,20): C, 52,15; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,27; H, 9,23; N, 8,72.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-diméthylamino- α -L-arabino-hexopyranoside (29). — Ce composé est obtenu avec un rdt. de 80 %, laque, $[\alpha]_D^{20} - 87^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.⁷ (énantiomère) $[\alpha]_D^{22} + 87^\circ$ (*c* 1,8, méthanol).

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-méthylamino- α -L-arabino- (30) *et méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-méthylamino- α -L-xylo-hexopyranosides* (34). — Ils sont séparés par chromatographie (éluant : hexane-acétone 1 : 1, v/v) et obtenus respectivement avec 40 et 27 % de rendement.

Composé 30: p.f. 110–115° (éther), $[\alpha]_D^{20} - 83^\circ$ (*c* 1,07, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{17}NO_3$ (175,23): C, 54,83; H, 9,78; N, 7,99. Trouvé: C, 54,79; H, 9,85; N, 8,03.

Composé 34: laque, $[\alpha]_D^{20} - 117^\circ$ (*c* 0,7, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{17}NO_3$ (175,23): C, 54,83; H, 9,78; N, 7,99. Trouvé: C, 54,77; H, 9,72; N, 8,04.

Méthyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- α -L-arabino-hexopyranoside (31) - Ce composé est obtenu avec un rdt de 95%, laque, $[\alpha]_D^{20} = +130$ (*c* 1, chloroforme); litt.¹¹ $[\alpha]_D^{25,5} = -131,8^\circ$ (*c* 0,5, chloroforme).

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- β -L-arabino- (35) et méthyl-4-amino-2,4,6-tridésoxy- β -L-xylo-hexopyranosides (40). - Ils sont séparés par chromatographie (éluant: dichlorométhane-méthanol 9:1, v/v) et obtenus avec 17 et 76% de rendement.

Composé 35: laque, $[\alpha]_D^{20} + 47^\circ$ (*c* 0,75, chloroforme)

Anal. Calc. pour $C_8H_{15}NO_3$ (161,20): C, 52,15; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,23; H, 8,79; N, 8,57.

Composé 40: p.f. 110-111° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 63^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{15}NO_3$ (161,20): C, 52,15; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,30; H, 9,27; N, 8,58.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-diméthylamino- β -L-arabino- (36) et méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-diméthylamino- β -L-xylo-hexopyranoside (41). - Ils sont séparés par chromatographie (éluant: hexane-acétone 1:1, v/v) et obtenus avec respectivement 50 et 17% de rendement.

Composé 36: laque, $[\alpha]_D^{20} + 83,5^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.⁷ (énantiomère) $[\alpha]_D^{22} = 68,0^\circ$ (*c* 1,3, méthanol).

Composé 41: laque, $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{19}NO_3$ (189,26): C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Trouvé: C, 57,25; H, 10,08; N, 7,39.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-méthylamino- β -L-arabino- (37) et méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-méthylamino- β -L-xylo-hexopyranoside (42). - Ils sont séparés par chromatographie (éluant: acétone) et obtenus avec respectivement 29 et 45% de rendement.

Composé 37: p.f. 110-115° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 96^\circ$ (*c* 1,4, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{17}NO_3$ (175,23): C, 54,83; H, 9,78; N, 7,99. Trouvé: C, 54,77; H, 9,83; N, 8,08.

Composé 42: laque, $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (*c* 2, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{17}NO_3$ (175,23): C, 54,83; H, 9,78; N, 7,99. Trouvé: C, 54,66; H, 9,69; N, 8,10

Méthyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- β -L-arabino- (38) et méthyl-4-azido-2,4,6-tridésoxy- β -L-xylo-hexopyranoside (43). - Ils sont séparés par chromatographie (éluant: hexane-acétate d'éthyle 4:1, v/v) et obtenus avec respectivement 16 et 48% de rendement.

Composé 38: p.f. 72-73° (hexane), $[\alpha]_D^{20} + 63,5^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme) et $+20,5^\circ$ (*c* 0,8, méthanol); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3370 (OH) et 2100 cm^{-1} (azide); litt.⁷ (énantiomère) p.f. 73-74°, $[\alpha]_D^{22} = -24^\circ$ (*c* 0,5, méthanol).

Composé 43: p.f. 112° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{20} + 58^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3440 (OH) et 2100 cm^{-1} (azide)

Anal. Calc. pour $C_7H_{13}N_3O_3$ (187,20): C, 44,91; H, 7,00; N, 22,45. Trouvé: C, 45,03; H, 6,98; N, 22,12.

Méthyl-2,6-didésoxy-3-O-méthyl-β-L-arabino- (39) et méthyl-2,6-didésoxy-4-O-méthyl-β-L-xylo-hexopyranoside (44). — Ils sont séparés par chromatographie (éluant: hexane-acétone 2:1, v/v) et obtenus respectivement avec 30 et 15% de rendement.

Composé 39: p.f. 78° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} + 97^\circ$ (c 1, chloroforme); litt.¹⁹ (énantiomère) p.f. 79–80°, $[\alpha]_D - 82^\circ$ (éthanol).

Composé 44: p.f. 140° (hexane-acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{20} + 65,5^\circ$ (c 0,55, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{16}O_4$ (176,21): C, 54,53; H, 9,15. Trouvé: C, 54,60; H, 9,23.

RÉFÉRENCES

- 1 A. GREIN, C. SPALLA, A. DIMARCO ET G. CANEVAZZI, *G. Microbiol.*, 11 (1963) 109–118; M. DUBOST, R. MARAL, L. NINET, S. PINNERT, J. PREUD'HOMME ET G.-H. WERNER, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*: 257 (1963) 1813–1815.
- 2 F. ARCAMONE, *Med. Chem., Ser. Monogr.*, 17 (1981).
- 3 J. BOIVIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 271–278; J. BOIVIN, A. MONTAGNAC, C. MONNERET ET M. PAÏS, *ibid.*, 85 (1980) 223–242.
- 4 K. TATSUTA, K. FUJIMOTO, M. KINOSHITA ET S. UMEZAWA, *Carbohydr. Res.*, 54 (1977) 85–104.
- 5 A. F. HADFIELD, L. CUNNINGHAM ET A. C. SARTORELLI, *Carbohydr. Res.*, 72 (1979) 93–104.
- 6 J. P. MARSH, JR., C. W. MOSHER, E. M. ACTON ET L. GOODMAN, *Chem. Commun.*, (1967) 973–975.
- 7 P. BARTNER, D. L. BOXLER, R. BRAMBILLA, A. K. MALLAMS, J. B. MORTON, P. REICHERT, F. D. SANCILIO, H. SURPRENANT, G. TOMALESKY, G. LUCKACS, A. OLESKER, T. T. THONG, L. VALENTE ET S. OMURA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979) 1600–1624.
- 8 O. MITZUNOBU, T. KUDO, M. NISHIDA ET N. TSUDA, *Chem. Lett.*, (1980) 1613–1614; R. D. GUTHRIE, I. D. JENKINS, R. YAMASAKI, B. W. SKELTON ET A. H. WHITE, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1981) 2328–2334 et références citées.
- 9 S. K. GUPTA, *Carbohydr. Res.*, 37 (1974) 381–383.
- 10 C. MONNERET, C. CONREUR ET Q. KHUONG-HUU, *Carbohydr. Res.*, 65 (1978) 35–45.
- 11 J. G. BUCHANAN ET H. Z. SABLE, in B. S. THYAGAJARAN (Ed.), *Selective Organic Transformations*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1972, pp. 1–90.
- 12 N. R. WILLIAMS, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 25 (1970) 109–179.
- 13 M. KARPLUS, *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 11–15.
- 14 J. G. BUCHANAN, R. FLETCHER, K. PARRY ET W. A. THOMAS, *J. Chem. Soc., B*, (1969) 377–385.
- 15 J. STANĚK, JR., M. MAREK ET J. JARÝ, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 315–318 et autres références citées.
- 16 M. MIYAMOTO, Y. KAWAMATSU, M. SHINOHARA, K. NAKANISHI, Y. NAKADAIRA ET M. S. BHACCA, *Tetrahedron Lett.*, (1964) 2371–2377; M. MIYAMOTO, Y. KAWAMATSU, M. SHINOHARA, Y. NAKADAIRA ET K. NAKANISHI, *Tetrahedron*, 22 (1966) 2785–2799.
- 17 T.-M. CHEUNG, D. HORTON ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 74 (1979) 93–103.
- 18 W. W. LEE, H. Y. WU, J. E. CHRISTENSEN, L. GOODMAN ET D. W. HENRY, *J. Med. Chem.*, 18 (1975) 768–769.
- 19 H. REIMANN, R. S. JARET ET O. Z. SARRE, *J. Antibiot.*, 22 (1969) 131–132.