

INFLUENCE DU GROUPEMENT MÉTHOXYLE EN C-1 DANS L'ORIENTATION DE LA RÉDUCTION DES MÉTHYL-HEXOPYRANOSID-2-ULOSÉS PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM

ALFRED SAROLI, DENIS DESCOURS, GENEVIÈVE CARRET, DANIEL ANKER ET HENRI PACHECO

*Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, 69621 Villeurbanne (France)**

(Reçu le 12 juillet 1979; accepté sous forme modifiée, le 15 novembre 1979)

ABSTRACT

Methyl 3,4-dideoxy- and -3,4,6-trideoxyhexopyranosiduloses were synthesized by two reaction pathways. The α anomers were stereoselectively reduced by sodium borohydride to give compounds having the α -*erythro* configuration. Under the same conditions, the β anomers gave a mixture of compounds having the β -*erythro* and β -*threo* configurations, the β -*threo* compounds being preponderant. The influence of OCH_3 -1 of the β anomers on the stereoselectivity of the reduction is quite different from that of an equatorial methyl group in the 2-methylcyclohexanones.

SOMMAIRE

Les méthyl-3,4-didésoxy- et -3,4,6-tridésoxyhexopyranosiduloses ont été synthétisés par deux routes différentes. Les anomères α ont été réduits d'une manière stéréosélective par le borohydrure de sodium pour donner des composés à configuration α -*érythro*. Dans les mêmes conditions les anomères β ont donné un mélange de composés à configuration β -*érythro* et β -*thréo*, les composés β -*thréo* étant prépondérants. L'influence de OCH_3 -1 des anomères β sur la stéréosélectivité de la réduction est assez différente de celle du groupe méthyle équatorial dans les 2-méthylcyclohexanones.

INTRODUCTION

L'orientation de la réduction des hexopyranosiduloses dépend de nombreux facteurs stériques et entre autres de l'orientation du substituant en position β (C-4) par rapport au groupement carbonyle¹. En particulier, l'attaque des hydrures sur les hexopyranosiduloses comportant un substituant axial en C-4 est gênée du côté de ce substituant. La même gêne est observée avec un substituant axial en position α (C-3 et C-1) par rapport au groupement carbonyle et en particulier avec le substituant

*Équipe de recherche associée au C.N.R.S. no. 560 et Formation associée à l'I.N.S.E.R.M. no. 5.

en C-1; c'est ainsi que Lemieux *et al.*² observent que le borohydrure de sodium réduit l'isopropyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl- α -D-*arabino*-hexopyranosid-2-ulose presque essentiellement (96%) en dérivé D-*gluco* alors que l'isopropyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl- α -D-*lyxo*-hexopyranosid-2-ulose conduit à un mélange 3:2 des composés D-*galacto* et D-*talo*. Ce dernier résultat est logique puisque l'attaque de l'hydrure est gênée sur les deux faces de la molécule par les substituants axiaux en C-1 et C-4. Cette influence des substituants axiaux est d'ailleurs conforme aux résultats des travaux de Wigfield et Phelps³ sur les cyclohexanones.

En l'absence de tout substituant axial, le rôle du substituant équatorial en C-1 dans l'orientation de la réduction des β -D-hexopyranosiduloses par le borohydrure de sodium est, par contre, beaucoup moins net. Miljković *et al.*⁴ indiquent que le méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-méthyl- β -D-*arabino*-hexopyranosid-2-uloses est réduit à 95% en dérivé D-*manno* (5% de dérivé D-*gluco*). Ce résultat est conforme à celui de Bock et Pedersen⁵ qui observent que le méthyl-6-*O*-acétyl-3,4-didésoxy- β -D-*glycéro*-hexopyranosid-2-ulose est réduit stéréospécifiquement par le borohydrure de sodium en dérivé β -D-*thréo* correspondant. Par contre, Williams *et al.*⁶ trouvent que le méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-désoxy- β -D-*érythro*-hexulopyranoside conduit approximativement à des quantités égales de dérivés D-*ribo* et D-*arabino*. Pour essayer d'éclaircir le rôle du substituant en C-1 dans la réduction du groupement carbonyle en position 2, nous avons réexaminé ce problème sur les modèles que constituent les di- ou tri-désoxyhexopyranosiduloses.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Pour la synthèse des hexopyranosiduloses le produit de départ est le 3,4-dihydro-2-hydroxyméthyl 2*H*-pyranne⁷ (**1**) qui est benzylé pour conduire à **2** ou tosylé puis traité par l'aluminohydrure de lithium pour donner⁸ **3**; la sulfonylation est réalisée en solution dans l'éther anhydre en présence de triéthylamine à température ambiante et le *p*-toluènesulfonate ainsi obtenu est utilisé brut; cette modification permet d'obtenir **3** avec un rendement de 65% à partir de **1** (10% selon la littérature⁸). Les hexopyranosiduloses **8**, **9**, **12** et **13*** sont obtenus en utilisant le procédé que nous avons mis au point précédemment sur le 3,4-dihydro-2*H*-pyranne^{9,10}: le 3,4-dihydro-2*H*-pyranne substitué (**2** ou **3**) est traité par le brome puis débromhydraté pour conduire au bromure vinylique **4** ou **5**. Une nouvelle addition de brome suivie d'une hydrolyse de Br-2 permet d'accéder au dérivé **6** ou **7**; ce dernier est ensuite chauffé à reflux dans une solution méthanolique de triéthylamine: on obtient ainsi le mélange des cétones **8** et **12**, ou **9** et **13**; le rendement en cétones à partir du dihydropyranne correspondant

*En toute rigueur ces composés devraient être nommés en accord avec la nomenclature des dérivés du pyranne; nous avons choisi d'adopter la nomenclature des sucres pour ces cétones et les alcools correspondants, car les éléments de comparaison de la littérature appartiennent tous à cette classe de composés. Nos produits sont des racémiques, pour simplifier nous avons choisi de les représenter en configuration D.

(5 étapes) est de 38% pour le dérivé CH₂OBzl-5 (**8** et **12**, rapport 3:7) et de 48% pour le dérivé CH₃-5 (**9** et **13**, rapport 1:4).

Ces hexopyranosiduloses peuvent être plus commodément obtenus à partir de **2** et **3** par action de l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le méthanol selon Frimer¹¹ suivie d'une oxydation selon Pfitzner et Moffatt¹²; cependant, les produits obtenus sont plus difficiles à purifier et certaines réactions ultérieures nécessitant l'usage de catalyseurs peuvent être gênées par la présence de traces de produits soufrés.

Les isomères **8** et **12** d'une part, et **9** et **13** d'autre part, sont séparés sur colonne de silice. Les hexopyranosiduloses **11** et **15**, dont les énantiomères D ont déjà été synthétisés par une autre voie⁵, sont obtenus par débenzylation de **8** et **12**, puis acétylation; notons que l'acétylation de **14** par l'anhydride acétique doit être réalisée sans pyridine pour éviter la formation de l'acétate d'énol **16**; ce dernier peut cependant redonner **15** par désacétylation sélective.

Bock et Pedersen⁵ indiquent que les D-hexopyranosiduloses **11** et **15** sont assez instables et que l'isomère β-D est moins stable que l'isomère α-D; nous avons rencontré la même difficulté pour **8** et **9** pour lesquels aucune analyse conforme n'a pu être obtenue; leur structure a été confirmée par r.m.n. et leur pureté vérifiée par c.g.l. Une étude r.m.n. détaillée a été réalisée par ailleurs¹³ sur **9** et **13** pour préciser leur conformation; les valeurs que nous avons trouvées pour **8** et **12**, et pour **11** et **15**, sont en bon accord avec celles qui résultent de ces travaux; en particulier on retrouve bien, pour les dérivés α (**12** et **15**) l'inversion de fréquence de résonance de H-3ax et H-3eq par rapport aux fréquences des mêmes protons des isomères β. Cette inversion est due à la présence de OCH₃-1 axial¹³⁻¹⁶; cet effet, également observé pour H-5, donne donc de précieuses indications sur la structure des composés et permet d'attribuer aux isomères des couples **8**, **12** et **9**, **13** la configuration α ou β (cf. Tableau I).

La réduction des hexopyranosiduloses par le borohydrure de sodium dans le méthanol dans les conditions décrites précédemment⁵ a été réalisée sur **8**, **9**, **11** (isomères β) et **12**, **13**, **15** (isomères α); le pourcentage relatif des produits de réduction a été déterminé par c.g.l. avant purification des produits. Les résultats sont rassemblés

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.-¹H POUR LES COMPOSÉS **9**, **11**, **13** ET **15**^a

Composé	Déplacements chimiques (δ)				
	H-1	H-3ax	H-3eq	ΔH-3	H-5
9	4,65	2,44	2,63	-0,19	4,15
11 ^c	4,65	2,46	2,67	-0,21	c
13	4,55	2,79	2,44	+0,35	4,36
15 ^b	4,57	2,81	2,46	+0,35	4,41

^aMesurés à la fréquence de 250 MHz, par rapport à la raie du tétraméthylsilane pris comme référence interne sur un appareil Cameca (Marseille), pour des solutions dans le deutérochloroforme. ^bLes valeurs trouvées sont en accord avec la littérature⁵. ^cMasqué par les protons H-6 et H-6'.

TABLEAU II

POURCENTAGE^a RELATIF DES PRODUITS DE RÉDUCTION PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM DES HEXOPYRANGSIDULOSES

Cétones	Configuration des produits de réduction		
	α -érythro	β -érythro	β -thréo
8		37	63
12	> 98		
9		45	55
13	> 98		
11		35 ^b	65 ^b
15	> 98		

^aDéterminé par c.g.l. sur colonne de Carbowax 20 M à 5%. ^bLe pourcentage a été déterminé après acétylation du produit brut de la réaction.

TABLEAU III

DONNÉES DE R.M.N.-¹H CARACTÉRISTIQUES DE LA STRUCTURE DES DÉSOXYHEXOPYRANOSIDES 17-22

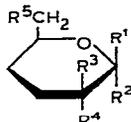
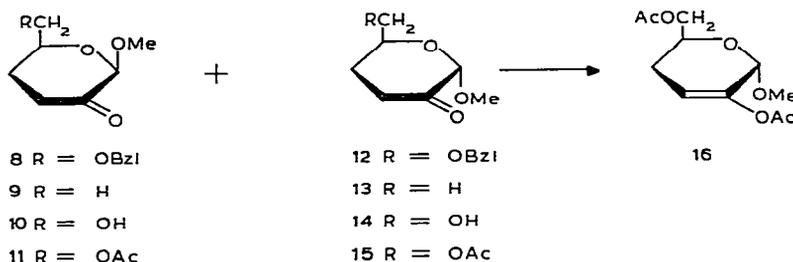
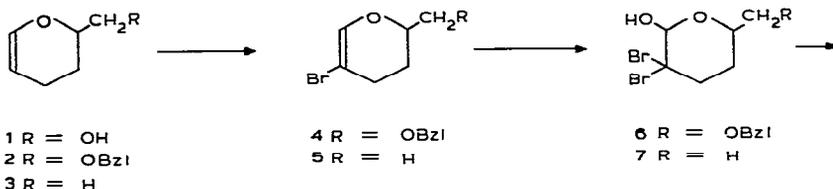
Composé	Solvant	Configuration	Déplacements chimiques (δ)		
			H-1	J _{1,2}	J _{1,2} + J _{2,3} + J _{2,3'}
18^a	CDCl ₃	β -érythro	4,36	7,6	23,5
17^a	C ₆ D ₆	α -érythro	4,92	3	20,5
19^a	CDCl ₃	β -thréo	4,47	1,4	7
20^b	C ₆ D ₆	α -érythro	4,88 (4,80) ^c	3,5 (3,5)	19,5 (19,5)
21^b	CDCl ₃	β -érythro	4,34	7,5	23
22^b	CDCl ₃	β -thréo	4,45 (4,44)	1,3 (1,5)	8,1 (8,3)

^aSpectres enregistrés à 60 MHz. ^bSpectres enregistrés à 250 MHz. ^cEntre parenthèses, valeur de la littérature⁵.

dans le Tableau II. Les différents produits de réduction ont été identifiés après acétylation puis séparation par chromatographie sur colonne de silice. Les dérivés 2,6-di-*O*-acétylés **20-22** sont indifféremment obtenus par réduction des composés **11** et **15** suivie d'une acétylation, ou par réduction de **8** et **12** suivie d'une débenzylation puis d'une acétylation. Les données r.m.n. nécessaires à la confirmation de la structure des acétates figurent dans le Tableau III.

On retrouve donc, pour les hexopyranosiduloses de configuration α des résultats comparables à ceux décrits dans la littérature^{2,3,5}. Un substituant en position axiale, lié à un atome de carbone voisin du groupement carbonyle à réduire conduit à une attaque axiale de l'hydrure presque exclusivement et l'on obtient le dérivé 1,2-*cis* (α -érythro). Pour les hexopyranosiduloses de configuration β , par contre, la stéréo-

sélectivité est bien plus faible (Tableau II); si l'on rapproche nos résultats de ceux de Miljković *et al.*⁴ et de Williams *et al.*⁶, il apparaît que le substituant en position équatoriale en C-3 joue un rôle important dans la stéréosélectivité de la réaction, tandis que le groupement méthoxyle en C-1 β , contrairement à ce qu'avaient cru remarquer* Bock et Pedersen⁵, n'induit une attaque équatoriale que très peu préférentielle (environ 60% de β -thréo contre 40% de β -érythro).



- 17 R¹ = R³ = R⁵ = H, R² = OMe, R⁴ = OAc
 18 R¹ = OMe, R² = R³ = R⁵ = H, R⁴ = OAc
 19 R¹ = OMe, R² = R⁴ = R⁵ = H, R³ = OAc
 20 R¹ = R³ = H, R² = OMe, R⁴ = R⁵ = OAc
 21 R¹ = OMe, R² = R³ = H, R⁴ = R⁵ = OAc
 22 R¹ = OMe, R² = R⁴ = H, R³ = R⁵ = OAc

La différence ainsi observée entre les isomères α et β est en accord avec les études réalisées sur les cyclohexanones³. Cependant, dans celles-ci, un substituant en position équatoriale en C-2 conduit à une majorité de composé 1,2-*trans* alors que nous observons l'inverse dans le cas des hexopyranosiduloses décrits dans ce travail.

*Les alcools produits de la réduction, et leurs acétates **20** et **21**, ont les mêmes valeurs de R_F dans plusieurs systèmes de solvant; la formation de **21** peut donc passer inaperçue lorsqu'on réduit le mélange de **11** et **15**. Ces mêmes alcools (ou acétates) sont, par contre, bien différenciés par c.g.l.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. de Lyon. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman Acculab IV: seules les bandes caractéristiques sont données. Les spectres de r.m.n. ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectrographe Varian A 60 (service de l'Université Claude Bernard Lyon I) ou à 250 MHz sur un appareil Cameca (service de r.m.n. de la Faculté de Pharmacie de Marseille); les valeurs des déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence (solvant: chloroforme-*d* sauf indication contraire). Les analyses chromatographiques en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil Girdel 3000; sauf indication contraire dans le cours du texte, la colonne utilisée est une colonne de verre Pyrex de 1 m de longueur, 3 mm de diamètre intérieur, remplie de Carbowax 20 M à 5% sur Chromosorb W.A.W.DMCS 80-100. Sauf indication contraire, les séparations et les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 70-230 mesh).

2-Benzoyloxyméthyl-3,4-dihydro-2H-pyranne (2). — On lave à l'éther anhydre par décantation (3 fois) 26 g (1,1 équiv.) d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile), on ajoute 500 mL de diméthyl sulfoxyde et on laisse sous agitation pendant 30 min en protégeant de l'humidité. Le ballon est refroidi par un bain de glace puis on ajoute le 2-hydroxyméthyl-3,4-dihydro-2H-pyranne⁷ (1) (114 g, 1 équiv.) goutte à goutte. On agite jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène (30 min-1 h). On ajoute alors goutte à goutte 126,6 g (1 équiv.) de chlorure de benzyle en refroidissant par de la glace puis on laisse sous agitation pendant 5 h. On ajoute ensuite de l'eau glacée, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore sous vide et distille (186 g, 91%); p.éb_{0,5} 127-140°, r.m.n. (60 MHz): δ 7,32 (s, 5 H, CH₂C₆H₅), 6,4 (m, 1 H, J_{5,6} 6 Hz, H-6), 4,82-4,5 (m, 3 H, H-5 et CH₂-C₆H₅), 4,2-3,8 (m, 1 H, H-2) et 3,7-3,5 (m, 2 H, O-CH₂-CH).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₆O₂: C, 76,44; H, 7,9. Trouvé: C, 76,71; H, 7,73.

3,4-Dihydro-2-méthyl-2H-pyranne (3). — Le composé 1 (31,5 g) est dissous dans l'éther sec (50 mL). On ajoute la triéthylamine (50 mL) puis une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (52,5 g) dans l'éther sec (250 mL). On bouche et abandonne à température ambiante en agitant occasionnellement. On contrôle la disparition de 1 par c.c.m. (tétrachlorure de carbone-hexane-acétate d'éthyle, 5:5:1, v/v); la réaction complète requiert 4 à 5 jours. On filtre le chlorhydrate de triéthylamine, lave à l'éther sec. On évapore le filtrat sous vide (poids brut 74,4 g) Le *p*-toluènesulfonate brut est dissous dans l'éther sec (250 mL), on filtre si nécessaire pour éliminer un peu de chlorhydrate de triéthylamine insoluble; la solution étherée est ajoutée goutte à goutte à une suspension d'aluminohydrure de lithium (20,8 g) dans l'éther sec (250 mL) sous agitation magnétique. L'addition est réglée de manière à entretenir l'ébullition à reflux de l'éther. Après addition on chauffe à reflux pendant 1 h et on décompose l'excès d'hydrure par addition d'eau (20 mL) puis d'hydroxide de sodium

à 15% (20 mL) puis d'eau (60 mL). On agite vigoureusement jusqu'à ce que la suspension soit parfaitement blanche. On filtre, lave plusieurs fois le solide à l'éther sec. L'éther est distillé sous pression atmosphérique en utilisant une colonne de remplissage et le résidu est distillé sur colonne Vigreux pour conduire à **3** (18,1 g, 67%; lit.⁸ 10%), p.éb.₇₆₀ 97–101° (lit.⁸ p.éb.₇₃₇ 76–80°); n_D^{23} 1,4320 (lit.⁸ n_D^{25} 1,4314).

5-Bromo-3,4-dihydro-2-méthyl-2H-pyranne (5). — Le composé **3** (36 g) est dissous dans l'éther anhydre (100 mL). On ajoute goutte à goutte l'équiv. de brome en agitant et en maintenant la solution vers –20°. On protège de l'humidité au cours de l'addition. Quand la solution reste colorée en jaune, on arrête l'addition et ajoute 72 g de diétylaniline puis on laisse revenir à température ambiante en agitant. On distille l'éther au bain-marie sous pression atmosphérique. La suspension s'épaissit puis se prend en masse; on maintient vers 90–95° pendant 15 min. Après refroidissement le sel est lavé à l'éther plusieurs fois et filtré. La phase étherée est lavée à l'acide chlorhydrique 2M, à l'eau, avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium, filtre, chasse l'éther sous vide et distille le résidu (44,5 g, 70%), p.éb.₁₂ 65–67°; n_D^{29} 1,490; r.m.n. (60 MHz): δ 6,60 (m, 1 H, H-2) et 1,28 (d, 3 H, J 6 Hz, CH₃). Ce produit, peu stable, doit être utilisé rapidement; aucune analyse conforme n'a pu être obtenue.

3,3-Dibromo-2-hydroxy-6-méthyltétrahydropyranne (3,3-dibromo-2-hydroxy-6-méthylloxanne) (7). — Le bromure vinylique précédent **5** (63 g) est dissous dans de l'éther anhydre (200 mL). On refroidit vers –30° et ajoute 1 équiv. de brome en agitant et en protégeant de l'humidité (l'addition est terminée quand la coloration due au brome persiste). On ajoute alors de la pyridine (55 mL) dissoute dans de l'eau (150 mL). On agite, puis ajoute un peu de thiosulfate de sodium pour décomposer l'excès de brome. L'agitation est maintenue pendant 3 h à température ambiante. Après acidification par de l'acide chlorhydrique on décante et lave à l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium; après évaporation de l'éther sous vide le résidu se solidifie au refroidissement (92,4 g, 95%). Le produit peut être utilisé tel quel pour le stade suivant. Un échantillon est recristallisé dans l'heptane; p.f. 88°; r.m.n. (60 MHz): δ 4,42 (s large, 1 H, H-2) et 1,28 (d, 3 H, J 6 Hz, CH₃).

Anal. Calc. pour C₆H₁₀Br₂O₂: C, 26,30; H, 3,65; Br, 58,36. Trouvé: C, 26,25; H, 3,80; Br, 58,04.

Méthyl-3,4,6-tridésoxy- α - (13) et - β -DL-glycéro-hexopyranosid-2-ulose (9). — (a) Le dérivé dibromé **5** est dissous dans du méthanol. On ajoute 3 équiv. de triéthylamine et chauffe à reflux pendant 36 h (la disparition du produit de départ peut être suivie par c.g.l. à 180°). Le méthanol et la triéthylamine sont évaporés sous vide, on reprend par de l'éther sec, filtre et lave le bromhydrate de triéthylamine avec de l'éther. L'éther est évaporé et l'huile résiduelle distillée (rdt. 73%); p.éb.₁₅ 75–90°. Une analyse du mélange (c.g.l., 100°) révèle 75% de **13** et 25% de **9**.

(b). La méthode décrite par Frimer¹¹ pour le 3,4-dihydro-2H-pyranne est appliquée au dérivé **3** et conduit aux méthyl-3,4,6-tridésoxyhexopyranosides (80%) dans les proportions suivantes (c.g.l.: 1 = 2 m, 100°): α -érythro, 6%; α -thréo, 38%;

β -érythro, 55%; β -thréo, 1%. Le mélange est oxydé par la méthode de Moffat suivant le mode opératoire décrit précédemment¹⁰ pour conduire au mélange des cétones **9** et **13** (70%) dans la proportion 14:11. Les deux isomères sont séparés sur colonne de silice (hexane-acétate d'éthyle, 10:1, v/v) et distillés.

Composé 9: p.éb.₁₂ 88–90°; r.m.n., voir réf. 13.

Composé 13: p.éb.₁₂ 74–75°; r.m.n., voir réf. 13.

Anal. Calc. pour C₇H₁₂O₃: C, 58,33; H, 8,33. Trouvé: C, 57,95; H, 8,46.

L'isomère **9**, peu stable, n'a pu être analysé que sous forme d'une 2,4-dinitro-phénylhydrazone, p.f. 138°.

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₆N₄O₆: C, 48,15; H, 4,94; N, 17,28. Trouvé: C, 48,10; H, 4,91; N, 17,53.

Les hexopyranosiduloses **9** et **13** obtenus par les deux méthodes indiquées (*a* et *b*) sont identiques (c.g.l., c.c.m., r.m.n., i.r.).

6-Benzyloxyméthyl-3,3-dibromo-2-hydroxytétrahydropyranne (6-benzyloxyméthyl-3,3-dibromo-2-hydroxyoxanne) (**6**). — La synthèse du 6-benzyloxyméthyl-5-bromo-3,4-dihydro-2*H*-pyranne (**4**) puis du dérivé dibromé **6** est réalisée par le même procédé que pour **5** et **7** avec de légères modifications: la débromhydratation par la diéthylaniline nécessite, pour être complète, une ébullition à reflux du produit durant 1 h au sein du toluène après évaporation de l'éther. Le composé **4**, peu stable à chaud, est utilisé brut pour éviter une distillation. L'hydrolyse finale de Br-2 dans la pyridine aqueuse nécessite un léger chauffage (50°); rdt. 55%. p.f. 90–91° (cyclohexane-hexane); r.m.n. (60 MHz): δ 7,32 (s, 5 H, C₆H₅), 4,6 (s, 2 H, CH₂C₆H₅), 4,4 (s élargi, 1 H, H-6) et 3,65–3,4 (m, 2 H, OCH₂-CH).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₆Br₂O₃: C, 41,05; H, 4,21; Br, 42,11. Trouvé: C, 41,07; H, 4,43; Br, 42,09.

Méthyl-6-*O*-benzyl-3,4-didésoxy- α - (**12**) et - β -DL-glycéro-hexulopyranoside (**8**). — (*a*) Le dérivé **6** est soumis à la même réaction (méthanol-triéthylamine) que **5** dans les mêmes conditions. L'huile obtenue est distillée, p.éb._{0,4} 130–150°. Une analyse du mélange brut (c.g.l., 190°) révèle 30% de **8** et 70% de **12**.

(*b*) La méthode décrite par Frimer¹¹ pour le 3,4-dihydro-2*H*-pyranne est appliquée au dérivé **2** et conduit aux méthyl-6-*O*-benzyl-3,4-didésoxy- α - et - β -DL-érythro- et -thréo-hexopyranosides (80%) dans les proportions suivantes (c.g.l., 160°, après débenzylation complète d'une partie du mélange): α -érythro, 18%; α -thréo, 37%; β -érythro, 43%; β -thréo, 2%.

Anal. Calc. pour C₁₄H₂₀O₄: C, 66,64; H, 7,99. Trouvé: C, 66,07; H, 7,88.

L'oxydation du mélange par la méthode de Moffatt conduit au mélange des cétones **8** et **12** (60%) dans la proportion 11:14. Les deux isomères sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 10:3, v/v) et distillés.

Composé 12: p.éb._{0,2} 145–150°; c.c.m. (hexane-tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle, 1:1:1, v/v): *R*_F 0,58; r.m.n. (250 MHz): δ 7,3 (s, 5 H, C₆H₅), 4,61 (s, 2 H, CH₂C₆H₅), 4,57 (s, 1 H, H-1), 4,37 (m, 1 H, largeur 24 Hz, H-5), 3,63–3,5 (m, 2 H, *J*_{6,6'} 10 Hz, H-6,6'), 3,48 (s, 3 H, OCH₃), 2,79 (oct. 1 H, *J*_{3a,3e} 15, *J*_{3a,4a} 13,

$J_{3a,4e}$ 7 Hz, H-3a), 2,44 (2 massifs de m, 1 H, $J_{3e,4a}$ 4,8, $J_{3e,4e}$ 2,8, $J_{1,3e}$ 1 Hz, H-3e) et 2,15–1,85 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{18}O_4$: C, 67,20; H, 7,27. Trouvé: C, 67,48; H, 7,19.

Composé 8: p.éb._{0,2} 148–155°; c.c.m. (même éluant que pour 12): R_F 0,28; r.m.n. (250 MHz): δ 7,33 (s, 5 H, C_6H_5), 4,67 (s, 1 H, H-1), 4,61 (s, 2 H, $CH_2C_6H_5$), 4,16 (m, 1 H, largeur 26 Hz, H-5), 3,67 (q, 1 H, $J_{6,6'}$ 9,75, $J_{5,6}$ 6,0 Hz, H-6), 3,57 (q, 1 H, $J_{5,6'}$ 5,7 Hz, H-6'), 3,48 (s, 3 H, OCH_3), 2,65 (m, 1 H, $J_{3a,3e}$ 16,5, $J_{3e,4a}$ 5, $J_{3e,4e}$ 4 Hz, H-3e), 2,46 (m, 2 H, $J_{3a,4a}$ 11,5, $J_{3a,4e}$ 6 Hz, H-3a) et 2,18–1,94 (m, 2 H, H-4a,4e). Ce produit se décompose lentement et aucune analyse correcte n'a pu être obtenue.

Les hexopyranosiduloses 8 et 12 obtenus par les deux méthodes indiquées (a et b) sont identiques (c.g.l., c.c.m., r.m.n., i.r.).

Méthyl-3,4-didésoxy- α -DL-glycéro-hexopyranosid-2-uloses (14). — On mélange 0,4 g de palladium à 10% sur charbon à de l'éthanol (20 mL), ajoute 1 g de cétone 12 et agite sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante sous pression atmosphérique. Dès que le produit de départ a disparu (3–5 h, contrôlé par c.g.l., 190°), on filtre et évapore l'éthanol pour donner une huile incolore (0,6 g, 90%), c.c.m. (hexane-tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle, 1:1:2, v/v): R_F 0,12; $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 1735 (C=O), 3580 et 3200 cm^{-1} (OH); r.m.n. (60 MHz): δ 4,58 (s, 1 H, H-1).

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_4$: C, 52,50; H, 7,55. Trouvé: C, 52,20; H, 7,63.

Méthyl-6-O-acétyl-3,4-didésoxy- α -DL-glycéro-hex-2-énopyranoside (16). — On dissout la cétone 14 (0,4 g) dans l'anhydride acétique (6 mL) et la pyridine (2 mL) puis on chauffe pendant 11 h au bain marie à 90°. Après évaporation des solvants on obtient un résidu huileux (390 mg, 63%) homogène en c.c.m. (éther-pentane, 1:1, v/v; R_F 0,42), qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (6 g, éther-pentane, 1:1, v/v); $\nu_{max}^{CCl_4}$ 1745 (C=O) et 1765 cm^{-1} (O=C-O-C=C); r.m.n. (60 MHz): δ 5,73 (q, 1 H, $J_{3,4}$ 3,2, $J_{3,4'}$ 5,2 Hz, H-3), 4,9 (s, 1 H, H-1), 4,5–3,9 (massif de m, 3 H, H-5,6,6'), 3,42 (s, 3 H, OCH_3), 2,15 (s, 3 H, C=C-OAc), 2,05 (s, 3 H, OAc) et 2,4–1,9 (massif de m, 2 H, H-4,4').

Anal. Calc. pour $C_{11}H_{16}O_6$: C, 54,09; H, 6,6. Trouvé: C, 53,75; H, 6,51.

Méthyl-6-O-acétyl-3,4-didésoxy- α -DL-glycéro-hexopyranosid-2-ulose (15). — (a) *Par désacétylation sélective.* Une solution du composé 16 (0,24 g dans 3 mL de méthanol) et 1 mL de triéthylamine est agitée à température ambiante. La réaction contrôlée par c.g.l. (160°) requiert 4–5 h. Après évaporation du méthanol et de la triéthylamine on obtient un mélange de deux composants dans un rapport 4:1 (analyse c.g.l.), le composé minoritaire correspond à la cétone 14. La séparation sur colonne de gel de silice (hexane-tétrachlorure de carbone-acétate d'éthyle, 1:1:2, v/v) permet d'obtenir 0,1 g (50%) de l'acétoxyhexosidulose attendu 15 pur en c.c.m. (même éluant que ci-dessus, R_F 0,4); $\nu_{max}^{CCl_4}$ 1745 cm^{-1} (C=O); r.m.n. (250 MHz): δ 4,57 (s, 1 H, H-1), 4,41 (m, 1 H, largeur 24 Hz, H-5), 4,22–4,13 (m, 2 H, H-6,6'), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 2,81 (oct, 1 H, $J_{3a,3e}$ 15, $J_{3a,4a}$ 13, $J_{3a,4e}$ 7 Hz, H-3a), 2,46 (2 massifs d'oct, 1 H, $J_{3e,4a}$ 4,8, $J_{3e,4e}$ 2,8, $J_{1,3e}$ 1 Hz, H-3e), 2,1 (s, 3 H, CH_3CO) et 2,18–1,82 (massif de m, 2 H, H-4a,4e).

(b) *Par acétylation directe.* On dissout la cétone **14** (0,57 g) dans l'anhydride acétique (10 mL) et porte au bain marie à 85° pendant 4 h. Après évaporation de l'anhydride acétique on obtient une huile jaune (0,7 g, 97%), homogène en c.g.l. et c.c.m. et en tous points identique à l'acétylhexosidulose **15** obtenu par désacétylation sélective de **16**.

Méthyl 6-O-acétyl-3,4-didésoxy-β-DL-glycéro-hexopyranoside (11). — Le mode opératoire décrit pour obtenir l'acétylhexosidulose **15** à partir de **12** (débenzylation puis acétylation dans l'anhydride acétique seul à 85°) permet d'obtenir l'acétylhexuloside **11** à partir de **8** sous forme d'une huile jaune orangée qui est chromatographiée sur gel de silice (colonne B Merck prête à l'emploi, éther-pentane, 2:1, v/v). On obtient une huile incolore (1,1 g, 57% pour deux étapes) homogène en c.c.m. (éther-pentane, 2:1, v/v): R_F 0,21; $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1745 cm^{-1} (C=O); r.m.n. (250 MHz): 4,65 (s, 1 H, H-1), 4,36–4,0 (m, 3 H, H-5,6,6'), 3,53 (s, 3 H, OCH₃), 2,67 (sext, 1 H, $J_{3e,3a}$ 16,7, $J_{3e,4a} = J_{3e,4e} = 4,3$ Hz, H-3e), 2,46 (m, 1 H, largeur 34,4 Hz, H-3a) et 2,2–1,96 (m, 5 H, H-4a,-4e, OAc, s à 2,12). En accord avec la littérature⁵ ce produit s'est montré trop instable pour en obtenir une analyse conforme.

Méthyl-2,6-di-O-acétyl-3,4-didésoxy-α-DL-érythro-pentopyranoside (20). — D'après les conditions décrites par Bock et Pedersen⁵ légèrement modifiées, on ajoute à une solution de cétone **15** (0,7 g) dans 15 mL de méthanol (refroidie par un bain de glace) en trois portions durant 1 h, 0,76 g de borohydrure de sodium, puis agite pendant 30 min. On neutralise par 6 mL d'acide acétique, évapore à sec, filtre et lave les sels blanchâtres au chloroforme. La solution est concentrée et le résidu huileux repris par 20 mL d'anhydride acétique puis chauffé un jour au bain marie à 80°. On évapore l'anhydride acétique puis purifie le résidu (1 seul pic en c.g.l., 160°) par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 g, éther-pentane, 1:1, v/v). L'huile incolore (0,5 g, 60%) obtenue est pure en c.c.m. (même éluant que ci-dessus, R_F 0,45); $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735 cm^{-1} (C=O ester); r.m.n. (250 MHz, benzène-*d*₆): δ 4,88 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 4,89–4,8 (m, 1 H, $J_{2,3e}$ 5, $J_{2,3a}$ 11 Hz, H-2), 4 (q, 1 H, $J_{6,6'}$ 11,5, $J_{5,6}$ 6,5 Hz, H-6), 3,94 (q, 1 H, $J_{5,6'}$ 3,5 Hz, H-6'), 3,73 (m, 1 H, largeur 24,5 Hz, H-5), 3,48 (s, 3 H, OCH₃), 2,1–1,85 (m, 1 H, H-3a), 1,66–1,55 (m, 7 H, H-3e, OAc, 2 s à 1,66 et 1,64) et 1,26–1,08 (m, 2 H, H-4a,4e).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₈O₆: C, 53,65; H, 7,37. Trouvé: C, 53,72; H, 7,28.

Méthyl-2,6-di-O-acétyl-3,4-didésoxy-β-DL-érythro- (21) et -thréo-hexopyranoside (22). — On suit le même protocole expérimental que pour **20** mais en partant de **11**. Une chromatographie (c.g.l., longueur 2 m, 160°) du mélange brut (0,8 g, 73%) révèle 35% de **21** et 65% de **22** qui sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (colonne B Merck prête à l'emploi, éther-pentane, 1:1, v/v). On obtient successivement **21** et **22** purs en c.g.l. (longueur 2 m, 160°).

Composé 21: 0,2 g, p.f. 42–43° (hexane); c.c.m. (éther-pentane, 1:1, v/v): R_F 0,42; ν_{\max}^{KBr} 1735 cm^{-1} (C=O ester); r.m.n. (250 MHz): δ 4,63 (oct, 1 H, $J_{2,3a}$ 10,5, $J_{2,3e}$ 5, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-2), 4,34 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,17 (q, 1 H, $J_{6,6'}$ 11,5, $J_{5,6}$ 6,7 Hz, H-6), 4,12 (q, 1 H, $J_{5,6'}$ 4 Hz, H-6'), 3,75 (m, 1 H, largeur 24 Hz,

H-5), 3,5 (s, 3 H, OCH₃), 2,26–2,14 (m, 1 H, H-3e), 2,07–2,05 (2 s, 6 H, OAc) et 1,77–1,44 (m, 3 H, H-3a,4a,4e).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₈O₆: C, 53,65; H, 7,37. Trouvé: C, 53,80; H, 7,44.

Composé 22: 0,38 g, p.f. 48–49° (hexane); c.c.m. (même éluant que ci-dessus): *R_F* 0,24; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1735 cm⁻¹ (C=O ester); r.m.n. (250 MHz): δ 5 (m, 1 H, *J*_{2,3a} 4, *J*_{2,3e} 2,8, *J*_{1,2} 1,3 Hz, H-2), 4,45 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1,3 Hz, H-1), 4,21 (q, 1 H, *J*_{6,6'} 11,5, *J*_{5,6} 6,25 Hz, H-6), 4,15 (q, 1 H, *J*_{5,6'} 4,5 Hz, H-6'), 3,8 (m, 1 H, largeur 23,5 Hz, H-5), 3,5 (s, 3 H, OCH₃), 2,15–2,0 (m, 7 H, H-3e, OAc, 2 s à 2,08 et 2,06), 1,84–1,4 (m, 3 H, H-3a,4a,4e).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₈O₆: C, 53,65; H, 7,37. Trouvé: C, 53,37; H, 7,12.

Méthyl-2-O-acétyl-3,4,6-tridésoxy- α -DL-érythro-hexopyranoside (17). — La cétone **13** est réduite par le borohydrure de sodium et le produit résultant est acétylé. Le produit brut presque pur (rdt. 95%) est distillé; p.éb.₁₅ 95–98°. Avant acétylation les données de r.m.n. sont en accord avec celles de la littérature¹⁷. Le produit est pur en c.g.l. (longueur 2 m, 100°).

Anal. Calc. pour C₉H₁₆O₄: C, 57,44; H, 8,51. Trouvé: C, 57,69; H, 8,70.

Méthyl-2-O-acétyl-3,4,6-tridésoxy- β -DL-érythro- (18) et -thréo-hexopyranoside (19). — La cétone **9** est traitée dans les mêmes conditions que ci-dessus. Une chromatographie sur colonne de silice (éther-pentane, 1 : 1, v/v) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion à partir de 0,88 g de mélange: 0,28 g du dérivé β -érythro (**18**) et 0,35 g du dérivé β -thréo (**19**). Les produits sont purs en c.g.l. (longueur 2 m, 100°) et les temps de rétention sont dans l'ordre des *R_F* (c.c.m.: acétate d'éthyle-hexane, 3 : 7, v/v); l'ordre des temps de rétention est l'inverse de celui des alcools correspondants.

Anal. Calc. pour C₉H₁₆O₄: C, 57,44; H, 8,51. Trouvé (**18**): C, 57,22; H, 8,73. Trouvé (**19**): C, 57,06; H, 8,60.

Méthyl-2,6-di-O-acétyl-3,4-didésoxy- α -DL-érythro-hexopyranoside (20). — Ce composé, dont la préparation à partir de l'acétylhexopyranosidulose **15** a été décrite, peut également être obtenu à partir de **12** comme suit: une réduction au borohydrure dans les conditions décrites précédemment permet d'isoler une huile brute, ne contenant qu'un seul isomère (c.g.l., 190°). On purifie par chromatographie sur gel de silice (chloroforme) et distille (p.éb._{0,5} 132–134°) une huile incolore (80%) pure en c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle-tétrachlorure de carbone, 1 : 2 : 1, v/v; *R_F* 0,43). Cette huile est soumise à une débenzylation dans les conditions déjà décrites précédemment et le produit obtenu est acétylé (rdt. à partir de **12**, 40%). Après distillation le produit est identique en tous points au dérivé préparé à partir de **15** (c.c.m., i.r., r.m.n., c.g.l.).

Méthyl-2,6-di-O-acétyl-3,4-didésoxy- β -DL-érythro- (21) et -thréo-hexopyranoside (22). — La réduction au borohydrure de l'hexulopyranoside **8** (dans les mêmes conditions que précédemment) conduit à une huile (81%), p.éb._{0,2} 135–136°, dont la c.g.l. (190°) révèle la présence de deux composés dans la proportion 63 : 37 ayant le même *R_F* (0,39, hexane-acétate d'éthyle-tétrachlorure de carbone, 1 : 2 : 1, v/v). Le spectre r.m.n. du mélange indique qu'il s'agit respectivement des dérivés β -thréo

[n.m.r.: δ 4,43 (d, 0,6 H, $J_{1,2}$ 1,2 Hz, H-1)] et β -érythro [r.m.n.: δ 4,19 (d, 0,4 H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, H-1)].

Le mélange est débenzylé puis acétylé comme ci-dessus pour conduire au mélange des acétates **21** et **22** (54%). Après séparation sur colonne de gel de silice (colonne Merck prête à l'emploi, éther-pentane, 1 : 1, v/v) on obtient successivement les composés **21** et **22** en tous points identiques à ceux obtenus par réduction puis acétylation de **11** (p.f., i.r., c.g.l., c.c.m.).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur J. Huet (Université Lyon I) pour ses conseils concernant les réductions ainsi que le Docteur J. Defaye pour ses intéressantes suggestions et la lecture critique de leur manuscrit.

RÉFÉRENCES

- 1 P. M. COLLINS ET W. G. OVEREND, *J. Chem. Soc.*, (1965) 1912-1918.
- 2 R. U. LEMIEUX, K. JAMES ET T. L. NAGABHUSHAN, *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 27-32.
- 3 D. C. WIGFIELD ET D. J. PHELPS, *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 543-549.
- 4 M. MILJKOVIĆ, M. GLIGORIJEVIĆ ET D. MILJKOVIĆ, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 2118-2120.
- 5 K. BOCK ET C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.*, 25 (1971) 1021-1030.
- 6 E. H. WILLIAMS, W. A. SZAREK ET J. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 49 (1971) 796-799.
- 7 J. COLONGE ET P. JELTSCH, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 1292-1295.
- 8 R. ZELINSKI ET N. J. EICHEL, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 462-465.
- 9 D. ANKER, D. DESCOURS ET H. PACHECO, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, 277 (1973) 215-217.
- 10 D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 12 (1977) 313-316.
- 11 A. A. FRIMER, *Synthesis*, (1977) 578-579.
- 12 K. E. PFITZNER ET J. G. MOFFATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 5661-5678.
- 13 C. BERNASCONI, L. COTIER, G. DESCOTES, M. F. GRENIER ET F. METRAS, *Nouv. J. Chim.*, 2 (1978) 79-84.
- 14 M. F. GRENIER-LOUSTALOT, A. LECTARD ET F. METRAS, *Org. Magn. Reson.*, 7 (1975) 628-630.
- 15 M. F. GRENIER-LOUSTALOT, A. LECTARD ET F. METRAS, *Org. Magn. Reson.*, 10 (1977) 92-97.
- 16 A. SAROLI, D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 15 (1978) 765-768.
- 17 K. KEFURT, Z. KEFURTOVA ET J. JARÝ, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 40 (1975) 164-173.