

SYNTHÈSES DE 3,6-DIDÉSOXY-SUCRES: SYNTHÈSES DU MÉTHYL-3,6-DIDÉSOXY-4-O-MÉTHYL- α -L-*arabino*-HEXOPYRANOSIDE (MÉTHYL-4-O-MÉTHYLASCARYLOSIDE) ET DU MÉTHYL-3,6-DIDÉSOXY- α -D-*arabino*-HEXOPYRANOSIDE (MÉTHYL- α -TYVELOSIDE)

CLAUDE MONNERET*, JEAN-CLAUDE FLORENT, NICOLE GLADIEUX ET QUI KHUONG-HUU

Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 5 décembre 1975; accepté le 10 février 1976)

ABSTRACT

Methyl 4-*O*-methyl-ascaryloside was synthesized from methyl 2,3-*O*-benzylidene-4-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranoside, and methyl α -tyveloside from methyl 4-*O*-benzoyl-6-bromo-6-deoxy- α -D-mannopyranoside. Treatment of methyl 2,3:4,6-di-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside with *N*-bromosuccinimide and reduction with lithium aluminum hydride gave methyl α -tyveloside and methyl 4,6-dideoxy- α -D-*arabino*-hexopyranoside.

SOMMAIRE

Le méthyl-4-*O*-méthylascaryloside a été synthétisé à partir du méthyl-2,3-*O*-benzylidène-4-*O*-méthyl- α -L-rhamnopyranoside, le méthyl- α -tyveloside à partir du méthyl-4-*O*-benzoyl-6-bromo-6-désoxy- α -D-mannopyranoside. Le traitement du méthyl-2,3:4,6-di-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside par la *N*-bromosuccinimide conduit après réduction par l'aluminohydru de lithium du produit de la réaction au méthyl- α -tyveloside et au méthyl-4,6-didésoxy- α -D-*arabino*-hexopyranoside.

INTRODUCTION

Le tyvelose (3,6-didésoxy-D-*arabino*-hexose) a été isolé de l'endotoxine de *Salmonella typhi*¹, et son énantiomère, l'ascarylose (3,6-didésoxy-L-*arabino*-hexose) des ascarosides A, B et C de *Parascaris equorum*². Différentes synthèses du tyvelose ont déjà été proposées³⁻⁸. Le présent travail décrit les synthèses du tyvelose et du tyvelitol à partir du D-mannose et celles du méthyl-3,6-didésoxy-4-*O*-méthyl- α -L-*arabino*-hexopyranoside (méthyl-4-*O*-méthylascaryloside) et de l'ascarylitol^{3,9} à partir du L-rhamnose. Le groupement désoxy en C-6 est introduit en série D par l'intermédiaire du dérivé bromé correspondant résultant de l'ouverture du cycle acétalique du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside par la *N*-bromosuccinimide¹⁰. Dans les deux séries L-rhamnose et D-mannose, la conversion régio-

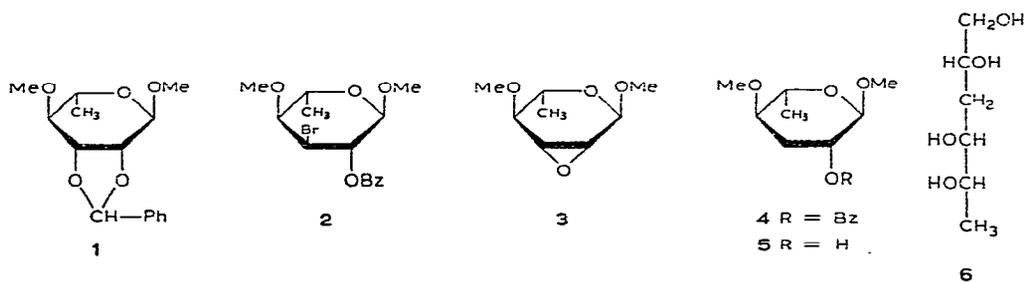
*À qui les demandes de tirés-à-part doivent être adressées.

et stéréo-spécifique des groupements 2,3-*O*-benzylidéniques sous l'action de la *N*-bromosuccinimide en dérivés bromés en C-3 conduit, par réduction ultérieure par l'aluminohydruure de lithium, aux 3,6-didésoxy-sucres recherchés. L'ouverture régiospécifique n'est plus observée dans le cas du méthyl-2,3:4,6-di-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside. Les produits de cette dernière réaction pourraient s'expliquer en tenant compte d'un réarrangement du type acyloxonium¹¹.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

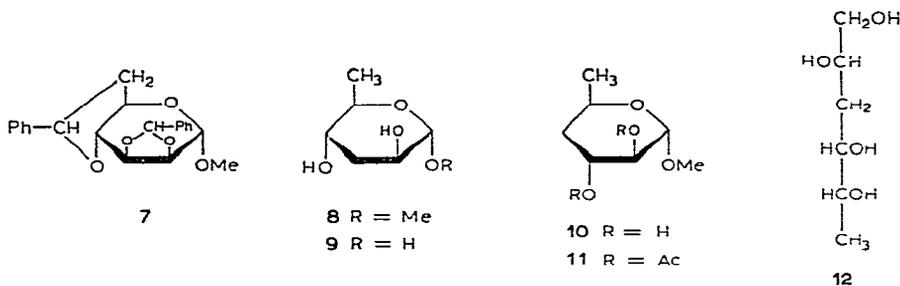
Le dérivé benzylidénique **1** obtenu à partir du méthyl-4-*O*-méthyl- α -L-rhamnopyranoside¹² est traité par la *N*-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone à chaud¹⁰. Le spectre de r.m.n. de **2** (produit de la réaction isolé avec un rendement de 70%), effectué dans le diméthyl sulfoxyde-*d*₆ présente à 4,70 p.p.m. un doublet de faible constante de couplage (J 2,5 Hz) attribuable au proton anomérique. Ce couplage se retrouvant au niveau du proton situé à 5,33 p.p.m. (proton de type HC-OBz) indique une fonction ester en C-2. Le second couplage de H-2 (J 5 Hz) est l'un des couplages du signal situé à 4,88 p.p.m. (proton de type HC-Br), donc de H-3; ce résultat démontre que l'atome de brome est en C-3. Étant donné l'anomérie α du dérivé benzylidénique de départ et donc du dérivé bromé **2**, le couplage $J_{1,2}$ de 2,5 Hz est en faveur d'une conformation ¹C₄ pour **2**, donc d'une orientation *trans*-diaxiale de l'atome de brome et du groupement benzyle. A ce stade on peut formuler l'hypothèse d'une structure de méthyl-2-*O*-benzoyl-3-bromo-3,6-didésoxy-4-*O*-méthyl- α -L-altropyranoside pour **2**. L'orientation *trans* de l'atome de brome et de la fonction ester ainsi que leur localisation respective sont confirmées par la formation de l'époxyde **3** par action de l'éthanolate de potassium sur **2**. La faible constante de couplage de H-1 (J < 1 Hz) observée en r.m.n. est en accord avec l'orientation *trans* du groupement méthoxyde anomérique par rapport à l'époxyde obtenu¹³⁻¹⁵. La position en C-3 de l'atome de brome est corroborée après transformation du dérivé bromé **2** en désoxy-sucre correspondant **4** par hydrogénation catalytique, désoxy-sucre dont le proton anomérique se présente sous forme d'un doublet à 4,61 p.p.m. (J 1,5 Hz) dans le diméthyl sulfoxyde-*d*₆, allure non compatible avec une structure de 2-désoxy-sucre.

Une confirmation de la structure est apportée par l'obtention du 3,6-didésoxy-*D*-arabino-hexitol^{3,9} (**6**) (ascarylitol), après réduction du dérivé bromé **2** par l'alumino-



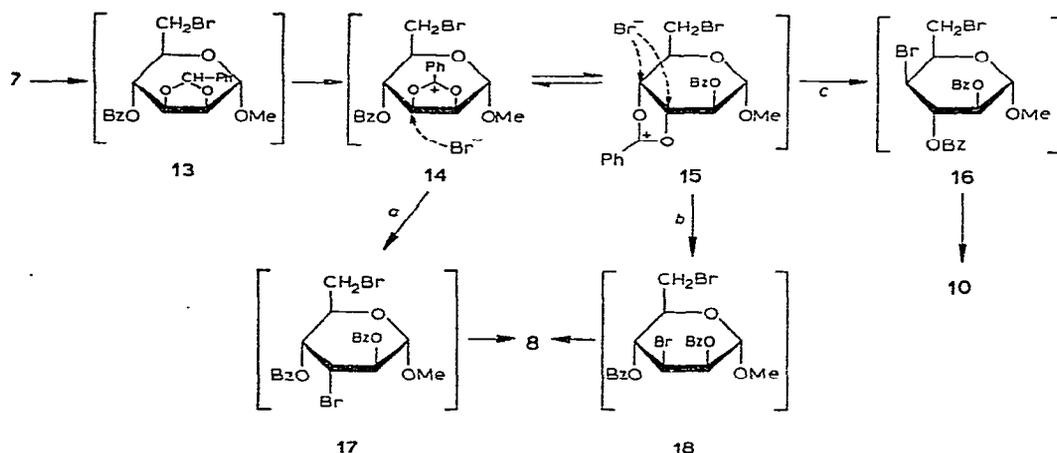
hydrure de lithium en méthyl-3,6-didésoxy-4-*O*-méthyl- α -L-*arabino*-hexopyranoside (5), puis action du réactif lithium-éthylamine^{16,17} sur 5. L'ascarylitol (6) est obtenu avec un rendement d'environ 35% à partir de 2.

Le méthyl-2,3:4,6-di-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside¹⁸ (7) est traité par la *N*-bromosuccinimide dans les mêmes conditions que précédemment¹⁰, conditions également utilisées par Haga *et al.*⁸ pour le même composé. Le spectre de r.m.n. du produit brut obtenu présente, dans le chloroforme-*d*, deux signaux de groupements méthoxyles à 3,55 et 3,60 p.p.m. dans un rapport respectif \sim 11:9. Les déplacements chimiques ainsi que les proportions relatives de ces deux signaux concordent avec les données de la littérature⁸. Par contre, la réduction par l'aluminohydrure de lithium de ce produit brut conduit non pas à un seul⁸, mais à deux didésoxy-sucres 8 et 10. Le dérivé majoritaire (75%) est identifié par ses constantes physiques au méthyl-3,6-didésoxy- α -D-*arabino*-hexopyranoside (méthyl- α -tyveloside) (8). Les constantes de son produit d'hydrolyse sont celles du tyvelose^{3,7,19} (9). La réduction de 9 conduit au 3,6-didésoxy-D-*arabino*-hexitol³ (tyvelitol) (12).



La structure de 4,6-didésoxy-sucres du produit minoritaire 10 est déduite de l'examen des spectres de r.m.n. et de masse de son diester 11. Ainsi, dans le spectre de 11 (100 MHz) le proton H-1 se présente sous forme d'un doublet centré à 4,60 p.p.m. (J 1,5 Hz). Son irradiation perturbe le doublet dédoublé situé à 4,70 p.p.m. (J 3,5, J' 1,5 Hz) (proton de type $HC-OAc$). Le proton H-5 apparaît comme un multiplet centré à 4,10 p.p.m. dont l'irradiation perturbe le signal du groupement méthylène situé entre 1,5 et 2 p.p.m. Inversement, une irradiation vers 1,70 p.p.m. perturbe, non seulement H-5, mais également le doublet dédoublé centré à 4,90 p.p.m. (J 6,5, J' 3,5 Hz) (proton de type $HC-OAc$). Les deux groupes *O*-acétyles sont en C-2 et C-3 et 11 est par conséquent un 4,6-didésoxy-D-*arabino*-hexopyranoside. La situation vicinale des deux fonctions esters dans 11 est confirmée par un certain nombre de fragmentations observées en spectrométrie de masse, caractéristiques de tels dérivés polyacétylés²⁰: pics à m/e 186, 144, 113 et 84. L'absence de fragmentations caractéristiques des 2-désoxy-sucres acétylés et la présence des ions m/e 186 et 126 qui font intervenir une rupture homolytique de la liaison C-1-C-2 prouvent bien qu'il ne s'agit pas d'un 2-désoxy-sucres. La confirmation de cette structure ainsi que la stéréochimie de 10 sont établies par son identification avec le méthyl-4,6-didésoxy- α -D-*arabino*-hexopyranoside récemment synthétisé par Kefurt *et al.*²¹.

L'action de la *N*-bromosuccinimide sur le méthyl-2,3:4,6-di-*O*-benzylidène- α -D-mannoside (**7**) suivie d'une réduction par l'aluminohydruure de lithium ne conduit donc pas à un 2,6-didésoxy-sucre, ainsi que l'avaient décrit Haga *et al.*⁸, mais à un mélange de 3,6- et 4,6-didésoxy-sucres **8** et **10**. L'obtention du 3,6-didésoxy-sucre **8** fait donc vraisemblablement intervenir lors de la première étape (action de la *N*-bromosuccinimide) la formation d'un dérivé dibromé en C-3 et C-6; celle du 4,6-didésoxy-sucre **10** doit faire intervenir un dérivé dibromé en C-4 et C-6. Ceci peut s'expliquer de la façon suivante: l'ion benzoxonium **14** subit, soit une attaque stéréosélective²² en C-3 (voie *a*) pour donner **17**; soit un réarrangement de type acyloxonium pour donner **15**, lequel peut évoluer à son tour selon les voies *b* vers **18** ou *c* vers **16**. Par réduction ultérieure, deux de ces dérivés dibromés intermédiaires*, **17** et **18**, conduisent au même 3,6-didésoxy-sucre **8**, le troisième **16** conduisant au 4,6-didésoxy-sucre **10**.

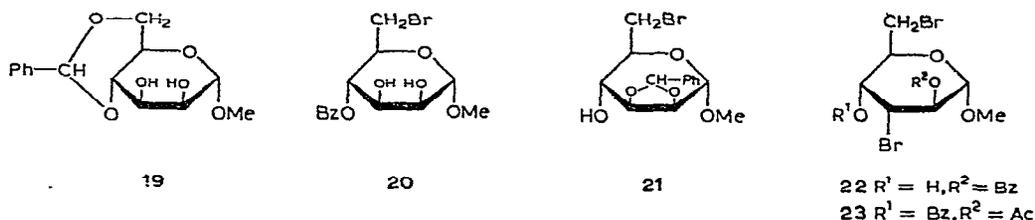


Le réarrangement au niveau de l'ion benzoxonium **14** est mis en évidence par l'étude du comportement vis-à-vis de la *N*-bromosuccinimide des dérivés **13** et **21**. Ceux-ci sont préparés²³ à partir de **20**, produit de la réaction du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannoside^{18,24} (**19**) avec la *N*-bromosuccinimide par une suite de réactions classiques. Lorsque la réaction d'ouverture de l'acétal benzylidénique est réalisée à partir de **21**, seul le dérivé bromé en C-3 (**22**) est obtenu. Il donne, après benzylation de l'alcool libre en C-4, **17**. L'étude r.m.n. de **17** permet de lui attribuer la configuration *D-altra*[†], résultant donc de l'attaque selon *a* de l'ion benzoxonium **14**.

*Bien que deux de ces dérivés, **16** et **18**, n'aient pas été isolés, leur présence est démontrée par l'existence de trois singulets de groupements méthoxyles dans le spectre de r.m.n. du produit brut de la réaction avec la *N*-bromosuccinimide, spectre effectué dans un mélange chloroforme-*d*-benzène-*d*₆ (1:1, v/v) (voir partie expérimentale).

[†]Ses constantes de couplage sont strictement identiques à celles du méthyl-2-*O*-acétyl-4-*O*-benzoyl-3,6-dibromo-3,6-didésoxy- α -D-altropyranoside décrit par Albano *et al.*²⁶.

Le déplacement chimique du groupement méthoxyle dans le chloroforme-*d* correspond bien à l'un des signaux de groupements méthoxyles observés dans le mélange de dérivés bromés obtenus précédemment à partir de 7. La réduction de 17 ou de 22



par l'aluminohydru de lithium conduit au 3,6-didésoxy-sucre 8. En l'absence de groupement participant en C-4, on observe donc pour le cycle acétalique en C-2-C-3 une attaque régio- et stéréo-spécifique par la *N*-bromosuccinimide comme dans le cas du méthyl-2,3-*O*-benzylidène-4-*O*-méthyl- α -L-rhamnopyranoside (1). Ceci permet d'accéder en 5 étapes au méthyl- α -tyveloside (8) à partir du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-mannopyranoside, 19.

Lorsque la réaction avec la *N*-bromosuccinimide suivie de la réduction par l'aluminohydru de lithium est effectuée sur 13, elle conduit, comme dans le cas de 7 et dans les mêmes proportions, aux deux didésoxy-sucres 8 et 10.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion, pris en tubes capillaires avec un appareil Büchi ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer type 141 MC. Les spectres i.r. ont été obtenus sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de r.m.n. ont été réalisés sur des spectromètres Varian T-60 et H-A-100, en solution dans le chloroforme-*d* ou le diméthyl sulfoxyde-*d*₆. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m., le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro et les constantes de couplage étant exprimés en Hz. Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectrographe de masse AEI MS 9, les intensités relatives des ions étant exprimés par rapport au pic de base (100%). Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les différents systèmes de solvant utilisés pour les chromatographies sur couche mince et chromatographie préparative sont les suivants: *A*, éther de pétrole-benzène-dichlorométhane-acétate d'éthyle (8:4:2:1, v/v); *B*, éther de pétrole-benzène-dichlorométhane-acétate d'éthyle (1:1:1:1, v/v); *C*, méthanol-dichlorométhane (1:4, v/v). Les adsorbants utilisés sont: Kieselgel G Merck pour c.c.m. et plaque préparative, silice Mallinckrodt CC4 (100-200 mesh) et alumine standardisée selon Brockmann (activité II-III) pour les chromatographies sur colonne. Par extraction habituelle, il faut entendre lavage à l'eau jusqu'à neutralité, lavage avec une solution

saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporation du solvant sous pression réduite.

Méthyl-2,3-O-benzylidène-4-O-méthyl- α -L-rhamnopyranoside (1). — Un mélange de méthyl-4-O-méthyl- α -L-rhamnopyranoside (1,85 g) et de chlorure de zinc anhydre (2 g) dans du benzaldéhyde (10 ml) fraîchement distillé est agité à la température du laboratoire durant 30 h. Le milieu réactionnel est extrait par du dichlorométhane et l'excès de benzaldéhyde éliminé par entraînement à la vapeur d'eau. L'huile obtenue (2 g) est purifiée sur plaque préparative (solvant A). Le benzylidène **1** (1,55 g, 55 %) présente en c.c.m. (solvant A) les deux taches caractéristiques du mélange de diastéréoisomères; spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- d_6): δ 4,97 et 4,90 (s, $J_{1,2}$ 0,5 Hz, H-1), 4,52 et 4,50 (d, $J_{2,3}$ 6 Hz, G-2), 4,20 et 4,13 (t, $J_{3,4}$ 6 Hz, H-3), 3,69 (m, $J_{5,6}$ 6 Hz, H-5), 3,53, 3,43 3,33 et 3,32, (s, OCH₃), 1,30 et 1,25 (d, CH₃-6).

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₀O₅: C, 64,27; H, 7,19; O, 28,54. Trouvé: C, 64,13; H, 7,39; O, 28,46.

Méthyl-2-O-benzoyl-3-bromo-3,6-didésoxy-4-O-méthyl- α -L-altropyranoside (2). — À une solution de **1** (4,4 g) dans le tétrachlorure de carbone (300 ml), on ajoute le carbonate de baryum (6,4 g) et la *N*-bromosuccinimide (3,2 g). Après 3,5 h d'ébullition à reflux, la suspension est filtrée et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu, extrait par de l'éther de manière habituelle donne 6 g de produit brut. Après cristallisation dans l'hexane, on isole 3,7 g de **2**. Une cristallisation des eaux-mères donne 0,4 g de **2** supplémentaire (rdt. total: 70 %); p.f. 87–88°, $[\alpha]_D^{20}$ -19° (c 1, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1720, 1260, 1130 cm⁻¹ (CO ester); spectre de r.m.n. (diméthylsulfoxyde- d_6): δ 5,33 (q, $J_{2,3}$ 5 Hz, H-2), 4,83 (q, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-3), 4,70 (d, $J_{1,2}$ 2,5 Hz, H-1), 4,06 (m, $J_{5,6}$ 6,5 Hz, H-5), 3,33 et 3,30 (s, OCH₃), 3,30 (m, $J_{4,5}$ 6 Hz, H-5), 1,28 (d, CH₃-6); (250 MHz, chloroform- d): δ 5,53 (d, $J_{2,3}$ 3,7 Hz, H-2), 4,72 (s, $J_{1,2}$ < 1, H-1), 4,58 (t, $J_{3,4}$ 3,7 Hz, H-3), 3,40 et 3,43 (s, OCH₃), 3,22 (q, $J_{4,5}$ 8,5 Hz, H-4), 1,37 (d, CH₃-6); s.m.: m/e 327 et 329 (M⁺–31, traces), 219 (72), 137 (20), 106 (41), 105 (100), 99 (53), 83 (63), 77 (34), 72 (10).

Anal. Calc. pour C₁₅H₁₉BrO₅: C, 50,18; H, 5,35; Br, 22,25. Trouvé: C, 50,44; H, 5,35; Br 22,84.

Méthyl-2,3-anhydro-4-O-méthyl- α -L-rhamnopyranoside (3). — Une solution du dérivé bromé **2** (250 mg) dans l'éthanolate de potassium M (10 ml) est chauffée à l'ébullition à reflux pendant 30 min. Après refroidissement et extraction de manière habituelle, on obtient 110 mg de **3** (90%), purifié par distillation à 80° (0,2 mm Hg), $[\alpha]_D^{20}$ -168° (c 2,9, chloroforme); spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- d_6): δ 4,42 (s large, $J_{1,2}$ < 1 Hz, H-1), 3,22 et 3,27 (s, OMe), 1,13 (d, $J_{5,6}$ 6 Hz, Me-6).

Anal. Calc. pour C₈H₁₄O₄: C, 55,16; H, 8,10; O, 36,74. Trouvé: C, 55,23; H, 8,15; O, 36,54.

Méthyl-2-O-benzoyl-3,6-didésoxy-4-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranoside (4). — À une solution de **2** (250 mg) dans du méthanol anhydre (15 ml) on ajoute le charbon palladié à 10 % (200 mg) et le carbonate de baryum (250 mg). Après agitation sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit, la suspension est filtrée et le filtrat évaporé à sec. Après purification par chromatoplaque préparative (solvant B), on obtient

118 mg (95 %) de **4** sous forme de laque, $[\alpha]_D^{20} -47^\circ$ (c 1, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1720, 1250 et 1130 cm^{-1} (CO ester); spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- d_6): δ 5,05 (m, $J_{2,3e}$ 3,5 Hz, H-2), 4,61 (d, $J_{1,2}$ 1,5 Hz, H-1), 3,56 (m, $J_{5,6}$ 6 Hz, H-5), 3,33 et 3,30 (s, OCH₃), 3,15 (m, H-4), 2,35 (m, H-3e), 1,70 (m, $J_{3a,4}$ 10,5 Hz, H-3a), 1,23 (d, CH₃-6); s.m. m/e 249 ($M^+ - 31$, 6), 178 (6), 158 (11), 105 (100), 77 (17), 72 (49).

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₀O₅: C, 64,27; H, 7,19; O, 28,54. Trouvé: C, 64,13; H, 7,30; O, 28,47.

Méthyl-3,6-didésoxy-4-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranoside (5). — À une solution de **2** (9 g) dans le tétrahydrofurane (250 ml), on ajoute, en 1 h, 5 g d'alumino-hydrure de lithium. À la fin de l'addition, on chauffe à reflux durant 12 h. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau saturée de sulfate de sodium. Après filtration et évaporation sous pression réduite, on obtient 9 g de produit brut sous forme de laque. Une chromatographie sur colonne de silice (360 g) permet d'isoler dans les fractions 10–12 (250 ml chacune) (éluant: dichlorométhane-méthanol 49:1, v/v) 2,1 g de **5**. Les fractions suivantes éluées par le même mélange de solvant mais dans d'autres proportions (97:3, v/v) donnent 0,8 g de **5** (70% au total) sous forme de laque, $[\alpha]_D^{20} -56^\circ$ (c 8, chloroforme); spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- d_6): δ 4,5 (s large, H-1), 3,33 et 3,30 (s, OCH₃); 1,26 (d, CH₃-6), (chloroforme- d): δ 4,65 (s, $J_{1,2} < 1$ Hz, H-1), 3,92 (t, $J_{2,3a}$ 3 Hz, $J_{2,3e}$ 3 Hz, H-2), 3,57 et 3,35 (s, OCH₃), 1,66 (m, H-3e), 1,32 (d, $J_{5,6}$ 6,5 Hz, CH₃-6); s.m.: m/e 145 ($M^+ - 31$, 10), 74 (93), 72 (100).

Anal. Calc. pour C₈H₁₆O₄: C, 54,53; H, 9,15; O, 36,32. Trouvé: C, 54,67; H, 9,23; O, 36,30.

3,6-Didésoxy-D-arabino-hexitol (ascarylitol) (6). — À une solution de **5** (800 mg) dans l'éthylamine anhydre (25 ml), on ajoute par petites quantités et en 3 h, 400 mg de lithium. L'excès de lithium est détruit par du méthanol et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est acétylé (anhydride acétique-pyridine 1:1, v/v, 50 ml) durant 3 jours à la température du laboratoire. Une extraction par le dichlorométhane donne un produit brut (650 mg) qui est immédiatement dissous dans le méthanolate de sodium m (50 ml). Après 3 h d'ébullition à reflux, la solution est filtrée sur résine Amberlite IR-120 (H⁺). L'évaporation du solvant laisse un résidu (600 mg) qui est purifié sur chromatoplaque préparative (solvant C) (400 mg), p.f. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} -32^\circ$ (c 1, chloroforme); litt.⁹: p.f. 114–115°, $[\alpha]_D -35^\circ$ (chloroforme).

Action de la N-bromosuccinimide sur le méthyl-2,3:4,6-di-O-benzylidène- α -D-mannopyranoside (7). — Le dibenzylidène **17** (7 g) traité par la N-bromosuccinimide selon le protocole opératoire déjà décrit⁸, donne un produit (8,8 g) immédiatement réduit par l'alumino-hydrure de lithium dans le tétrahydrofurane à reflux pendant une nuit. L'évaporation du solvant après destruction de l'excès de réactif laisse un résidu (5 g) qui présente deux taches en c.c.m. (solvant C). Par chromatographie sur alumine et élution par dichlorométhane-méthanol 99:1, puis 49:1 (v/v), on isole le méthyl-4,6-didésoxy- α -D-arabino-hexopyranoside (**10**) (0,8 g). L'élution par le dichloro-

méthane-méthanol 49:1 puis 19:1 (v/v) donne le méthyl-3,6-didésoxy- α -D-arabino-hexopyranoside (**8**) (1,6 g).

Méthyl-3,6-didésoxy- α -D-arabino-hexopyranoside (**8**). — Cristallise dans l'acétone-hexane (1:1, v/v), p.f. 82–83°, $[\alpha]_D^{20} + 102^\circ$ (*c* 1, eau); litt.⁸: p.f. 82–84°, $[\alpha]_D^{20} + 102,7^\circ$ (*c* 1,8, eau); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 4,48 (s large, $J_{1,2} < 1$ Hz, H-1), 3,39 (s, OCH₃), 1,28 (d, CH₃-6); s.m.: *m/e* 131 (M⁺ – 31, traces), 60 (100).

Anal. Calc. pour C₇H₁₄O₄: C, 51,84; H, 8,70; O, 39,46. Trouvé: C, 51,92; H, 8,75; O, 39,40.

3,6-Didésoxy-D-arabino-hexopyranose (tyvelose) (**9**). — Le méthyl- α -tyveloside **8** (300 mg) est chauffé à l'ébullition à reflux durant 3 h dans l'acide chlorhydrique 60mm (10 ml). La solution est neutralisée par filtration sur résine IR-45 (OH⁻) puis évaporée à sec. Un échantillon est recristallisé pour analyse dans l'acétonitrile, p.f. 97–98°, $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (*c* 1, eau); litt.: p.f. 95–99°, $[\alpha]_D + 22^\circ$ (eau) (réf. 7); p.f. 97°–99°, $[\alpha]_D + 23^\circ$ (eau) (réf. 3).

Anal. Calc. pour C₆H₁₂O₄: C, 48,64; H, 8,16; O, 43,20. Trouvé: C, 48,70; H, 8,05; O, 43,29.

3,6-Didésoxy-D-arabino-hexitol (tyvelitol) (**12**). — Ce composé est obtenu à partir de **9** par réduction par du borohydrure de sodium en solution aqueuse³ et cristallisé dans l'acétone, p.f. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} - 45^\circ$ (*c* 1,3, méthanol); litt.³: p.f. 113–115°, $[\alpha]_D^{20} - 35^\circ$ (*c* 0,73, eau).

Anal. Calc. pour C₆H₁₄O₄: C, 47,98; H, 9,40; O, 42,62. Trouvé: C, 48,05; H, 9,25; O, 42,57.

Méthyl-4,6-didésoxy- α -D-arabino-hexopyranoside (**10**). — Ce composé est obtenu sous forme de laque. Un échantillon pour analyse est purifié selon Jary et coll.²¹, $[\alpha]_D^{20} + 94^\circ$ (*c* 1,22, chloroforme); litt.²¹: $[\alpha]_D^{20} + 94^\circ$ (*c* 1, chloroforme); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 4,70 (d, $J_{1,2}$ 1,5 Hz, H-1), 3,45 (s, OCH₃), 1,23 (d, $J_{5,6}$ 6,5 Hz, CH₃-6).

Anal. Calc. pour C₇H₁₄O₄: C, 51,84; H, 8,70; O, 39,46. Trouvé: C, 52,02; H, 8,75; O, 39,40.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-didésoxy- α -D-arabino-hexopyranoside (**11**). — Ce composé est obtenu à partir de **10** par acétylation pyridinée. Il se présente sous forme de laque, $[\alpha]_D^{20} + 50^\circ$ (*c* 1, chloroforme); spectre de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*): δ 4,90 (q, $J_{3,4}$ 6,2 Hz, H-3), 4,65 (q, $J_{2,3}$ 3 Hz, H-2), 4,51 (d, $J_{1,2}$ 1,5 Hz, H-1), 4,04 (m, $J_{5,6}$ 6 Hz, H-5), 3,35 (s, OCH₃), 2,02 et 2,0 (s, OCOCH₃), 2,0–1,5 (m, H-4), 1,19 (d, CH₃-6); s.m.: *m/e* 215 (M⁺ – 31, 0,5), 155 (28), 126 (85), 114 (40), 113 (10), 103 (8), 100 (10), 84 (100), 83 (11), 74 (31), 61 (11) et 60 (10).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₈O₆: C, 53,65; H, 7,37; O, 38,98. Trouvé: C, 53,75; H, 7,45; O, 38,53.

Méthyl-4-O-benzoyl-2,3-O-benzylidène-6-bromo-6-désoxy- α -D-mannopyranoside (**13**). — À une suspension de **20** (1,25 g), préparé selon Hanessian et Plessas²³, dans le benzaldéhyde (25 ml) on ajoute 1,3 g de chlorure de zinc. Après 50 h d'agitation à la température du laboratoire et extraction selon le protocole opératoire déjà

utilisé pour **1**, on obtient **13** (1,5 g, 78 %) sous forme cristallisée. Après recristallisations dans l'acétone l'un des énantiomorphes est obtenu pur, p.f. 129–131°, $[\alpha]_D^{20} + 3 \pm 2^\circ$ (chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 1730, 1270$ et 1100 cm^{-1} (CO ester); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 8,25–8,20 et 7,70–7,30 (m, 10 H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,25 (s, CH-Ph), 5,36 (q, $J_{4,5}$ 9 Hz, H-4), 5,10 (s large, $J_{1,2} < 1$ Hz, H-1), 4,73 (q, $J_{3,4}$ 7 Hz, H-3; irradiation donne s à 4,20, H-2), 4,20 (d, $J_{2,3}$ 4,5 Hz, H-2; irradiation donne d à 4,73, J 7 Hz, H-3), 4–4,40 (m, H-5).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$: C, 56,15; H, 4,70; Br, 17,79. Trouvé: C, 56,30; H, 4,62; Br, 17,92.

Méthyl-2,3-O-benzylidène-6-bromo-6-désoxy- α -D-mannopyranoside (21). — Une solution de **13** (1 g) dans l'éthanolate de potassium M (50 ml) est agitée à la température du laboratoire. Après 3 h un contrôle en c.c.m. (solvant *A*) montre que la réaction est totale et le milieu réactionnel est extrait de manière habituelle par du dichlorométhane pour donner **21** (760 mg, 98 %). Un échantillon recristallisé pour analyse donne p.f. 95°, $[\alpha]_D^{20} + 27 \pm 2^\circ$ (chloroforme); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 7,33 (s large, 5 H, C_6H_5), 4,93 (s large, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 4 (d, $J_{2,3}$ 5,5 Hz, H-2), 4,38 (t, $J_{3,4}$ 5,5 Hz, H-3), 3,85–3,51 (m, 4 H, H-4, H-5, CH_2 -6), 3,36 (s, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$: C, 48,71; H, 4,95; Br, 23,15; O, 23,16. Trouvé: C, 48,97; H, 4,68; Br, 23,30; O, 23,25.

Méthyl-2-O-benzoyl-3,6-dibromo-3,6-didésoxy- α -D-altropyranoside (22). — Le benzylidène **21** (1 g) traité par la *N*-bromosuccinimide donne **22** (1,06 g, 87 %) homogène en c.c.m. (solvant *B*). Après distillation sous vide (0,1 mm Hg, bain d'huile à 80°) on obtient une laque, $[\alpha]_D^{20} + 14 \pm 2^\circ$ (*c* 3, chloroforme); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 3480$ (OH), 1730, 1270 et 1100 cm^{-1} (CO ester); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 8,22–8,20 et 7,75–7,35 (m, 5 H, C_6H_5), 5,53 [q, $J_{2,3}$ 3 Hz, H-2; irradiation transforme t à 4,60 (H-3) en d], 4,85 (s large, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 4,60 [t, $J_{3,4}$ 4 Hz, H-3; irradiation transforme q à 5,53 (H-2) en s], 3,50 (s, OMe), 4,36–3,60 (m, 4 H, H-4, H-5, CH_2 -6).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5$: C, 39,65; H, 3,89; Br, 37,69. Trouvé: C, 39,91; H, 3,85; Br, 37,92.

Méthyl-2,4-di-O-benzoyl-3,6-dibromo-3,6-didésoxy- α -D-altropyranoside (17). — Le dérivé **22** (110 mg) est dissous dans un mélange de chlorure de benzoyle (0,04 ml) et de pyridine (1 ml). Après repos durant une nuit, on ajoute 0,5 ml d'eau et laisse en agitation durant 1 h. Une extraction habituelle par du dichlorométhane donne, après purification sur plaque préparative (solvant *B*), **17** (100 mg, 70 %) sous forme de laque, $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 1730, 1265$ et 1100 cm^{-1} (CO ester); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 5,53 (d, $J_{2,3}$ 4 Hz, H-2), 5,35 (q, H-4), 4,81 (s large, $J_{1,2} < 1$ Hz, H-1), 4,77 (t, $J_{3,4}$ 4 Hz, H-3), 4,57 (m, $J_{4,5}$ 8 Hz, H-5), 3,68 et 3,60 (d, $J_{5,6}$ 4 Hz, H-6), 3,55 (s, OCH_3); (chloroforme-*d*-benzène-*d*₆, 1:1,v/v): δ 3,31 (s, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_6$: C, 47,76; H, 3,81; Br, 30,26. Trouvé: C, 47,86; H, 3,82; Br, 30,12.

Réduction de 17 et de 22 par l'aluminohydrure de lithium. — Un échantillon de chacun de ces dérivés (250 mg) est dissous dans le tétrahydrofurane (50 ml). On ajoute 250 mg d'aluminohydrure de lithium et chauffe à reflux durant 3 h. On isole

après traitement habituel 75 mg à partir de 17 et 60 mg à partir de 22 (rdt. ~80 %) de didésoxy-sucres dont les constantes physico-chimiques sont celles du méthyl- α -tyveloside (8).

Étude r.m.n. du produit brut obtenu à partir de 7 ou de 13. — Lorsque le spectre est réalisé dans chloroforme-*d*-benzène-*d*₆ (1:1, v/v), on observe le dédoublement du signal situé à 3,55 p.p.m. dans le chloroforme-*d* seul et obtient ainsi trois signaux de groupements méthoxyles. Le signal localisé à 3,31 p.p.m. peut être attribué à 17 puisque l'addition de ce dérivé au mélange précédent entraîne une augmentation d'intensité de ce signal. Spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 3,60 (45 %) et 3,55 (55 %); (chloroforme-*d*-benzène-*d*₆, 1:1, v/v): δ 3,33 (42 %, 18), 3,31 (34 %, 17), 3,27 (23 %, 16). L'obtention relative des deux didésoxy-sucres 8 (75 %) et 10 (25 %) après réduction par l'hydrure de lithium s'explique en attribuant le signal à 3,33 p.p.m. au dérivé 18 et celui à 3,27 p.p.m. au dérivé 16.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Monsieur le Docteur R. Goutarel pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.

RÉFÉRENCES

- 1 G. PON ET A. M. STAUB, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 34 (1952) 1132-1144; O. WESTPHAL, *Angew. Chem.*, 64 (1952) 314; O. WESTPHAL, O. LÜDERITZ, I. FROMME ET N. JOSEPH, *Angew. Chem.*, 65 (1953) 555-557.
- 2 C. FOUQUEY, J. POLONSKY ET E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 39 (1957) 101-132.
- 3 C. FOUQUEY, J. POLONSKY ET E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1959) 803-810.
- 4 G. REMBARZ, *J. Prakt. Chem.*, 19 (1963) 319-323.
- 5 S. STIRM, O. LÜDERITZ ET O. WESTPHAL, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 696 (1966) 180-193.
- 6 S. SVENSSON, *Acta Chem. Scand.*, 22 (1968) 2737-2738.
- 7 E. H. WILLIAMS, W. A. SZAREK ET J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 49 (1971) 796-799.
- 8 M. HAGA, M. CHONAN ET S. TEJIMA, *Carbohydr. Res.*, 16 (1971) 486-491.
- 9 C. FOUQUEY, J. POLONSKY ET E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 40 (1958) 315-325.
- 10 S. HANESSIAN, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 86-88; voir aussi D. L. FAILLA, T. L. HULLAR ET S. B. SISKIN, *Chem. Commun.*, (1966) 716.
- 11 H. PAULSEN, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 26 (1971) 127-195 et références citées.
- 12 P. A. LEVENE ET J. COMPTON, *J. Biol. Chem.*, 114 (1936) 9-26.
- 13 R. M. SRIVASTA ET R. K. BROWN, *Can. J. Chem.*, 48 (1970) 2341-2344.
- 14 J. G. BUCHANAN ET R. FLETCHER, *J. Chem. Soc. C*, (1966) 1926-1930.
- 15 J. G. BUCHANAN, R. FLETCHER, K. PARRY ET W. A. THOMAS, *J. Chem. Soc. B*, (1969) 377-385.
- 16 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE ET R. GOUTAREL, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 1935-1938.
- 17 C. MONNERET, J. C. FLORENT, I. KABORE ET Q. KHUONG-HUU, *J. Carbohydr. Nucléos. Nucléot.*, 1 (1974) 161-168.
- 18 G. J. ROBERTSON, *J. Chem. Soc.*, (1934) 330-332.
- 19 O. WESTPHAL ET O. LÜDERITZ, *Angew. Chem.*, 72 (1960) 881-891.
- 20 K. BIEMANN, D. C. DE JONGH ET H. K. SCHNOES, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 1763-1771.
- 21 K. KEFURT, Z. KEFURTOVA ET J. JARÝ, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 40 (1975) 164-173.
- 22 S. HANESSIAN ET N. R. PLESSAS, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1053-1058.
- 23 S. HANESSIAN ET N. R. PLESSAS, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1035-1044.
- 24 B. CAPON, W. G. OVEREND ET M. SOBELL, *Tetrahedron*, 16 (1961) 106-112.
- 25 J. G. BUCHANAN ET J. C. P. SCHWARZ, *J. Chem. Soc.*, (1962) 4770-4777.
- 26 E. L. ALBANO, D. HORTON ET J. H. LAUTERBACH, *Carbohydr. Res.*, 9 (1969) 149-161.