

SYNTHÈSE ET MERCAPTOLYSE DU MÉTHYL-2-ACÉTAMIDO-5,6-DI-*O*-BENZYL-2-DÉSOXY-3-*O*-[D-1-(MÉTHOXYCARBONYL)ÉTHYL]- β -D-GLUCOFURANOSIDE*

JEAN-CLAUDE JACQUINET ET PIERRE SINAÏ*

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

(Reçu le 10 octobre 1973; accepté après modification le 12 janvier 1974)

ABSTRACT

Methyl 2-acetamido-5,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy- β -D-glucofuranoside (**11**) was obtained in six steps from the known methyl 3-*O*-allyl-2-benzamido-2-deoxy-5,6-*O*-isopropylidene- β -D-glucofuranoside. Mild acid hydrolysis, followed by benzylation gave the 5,6-dibenzyl ether. The benzamido group was exchanged for an acetamido group by strong alkaline hydrolysis, followed by *N*-acetylation, and the allyl group was isomerized into a 1-propenyl group that was hydrolyzed with mercuric chloride. Treatment of **11** with L- α -chloropropionic acid and with diazomethane gave methyl 2-acetamido-5,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-[D-1-(methoxycarbonyl)ethyl]- β -D-glucofuranoside which formed on mercaptolysis the internal ester **16**, further converted into 2-acetamido-4-*O*-acetyl-5,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-[D-1-(methoxycarbonyl)ethyl]-D-glucose diethyl dithioacetal (**18**) by alkaline treatment followed by esterification with diazomethane and acetylation. Attempts to remove the *O*-acetyl group of the corresponding dimethyl acetal **20** with sodium methoxide in mild conditions were not successful.

SOMMAIRE

La synthèse du méthyl-2-acétamido-5,6-di-*O*-benzyl-2-désoxy- β -D-glucofuranoside (**11**) est effectuée en six étapes à partir du méthyl-3-*O*-allyl-2-benzamido-2-désoxy-5,6-*O*-isopropylidène- β -D-glucofuranoside, par hydrolyse acide, suivie de benzylation. Le groupement benzamido est transformé en groupement acétamido par hydrolyse alcaline forte suivie de *N*-acétylation. Le groupement allyle est isomérisé en 1-propényle, puis hydrolysé au moyen de chlorure mercurique. Par action de l'acide L- α -chloropropionique, puis du diazométhane, **11** est transformé en méthyl-

*Synthèse de dérivés acycliques du 2-acétamido-3-*O*-(D-1-carboxyéthyl)-2-désoxy-D-glucose (acide *N*-acétylmuramique). Partie III. Ce travail a bénéficié de subventions de la Fondation pour la Recherche Médicale Française et du Centre National de la Recherche Scientifique. Une communication préliminaire a été présentée ¹, pour la partie II, voir réf. 2.

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

2-acétamido-5,6-di-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-[D-1-(méthoxycarbonyl)éthyl]- β -D-glucufuranoside, dont la mercaptolyse forme l'ester interne **16**, qui est transformé en diéthyl-dithioacétal du 2-acétamido-4-*O*-acétyl-5,6-di-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-[D-1-(méthoxycarbonyl)éthyl]-D-glucose (**18**) par un traitement alcalin suivi d'une estérification au diazométhane et d'une acétylation. Il n'a pas été possible de *O*-désacétyler le diméthylacétal correspondant **20** par action douce du méthylate de sodium.

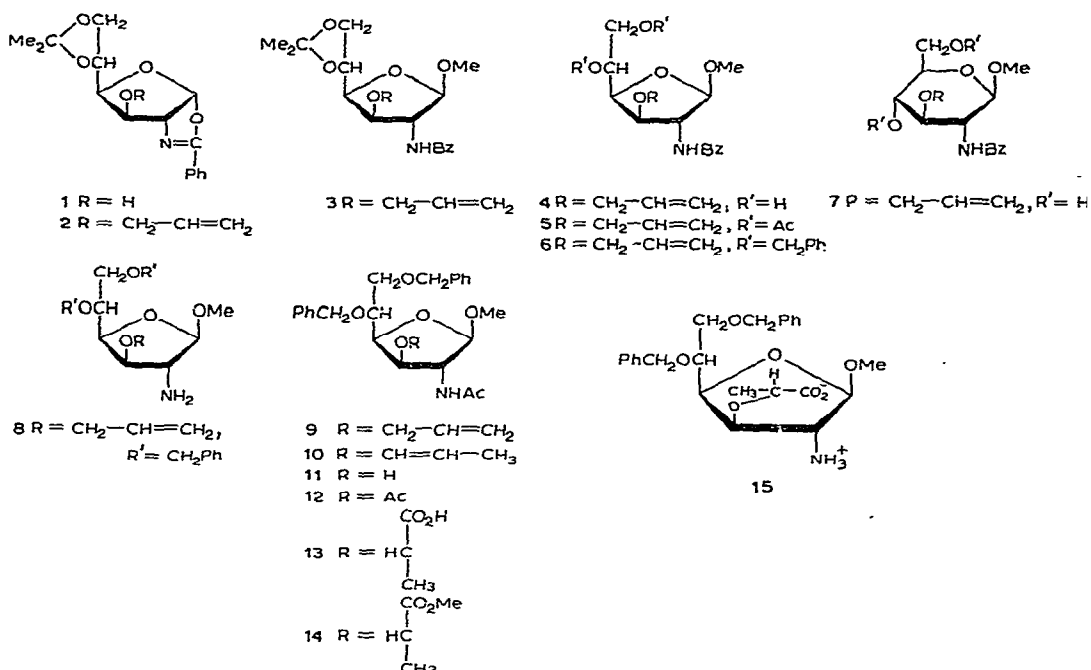
INTRODUCTION

Dans le cadre d'un programme ayant pour but la synthèse du dissaccharide de base du glycanne du peptidoglycane de la paroi bactérienne, notre effort a initialement été porté sur l'obtention de dérivés acycliques du 2-acétamido-3-*O*-(D-1-carboxyéthyl)-2-désoxy-D-glucose (acide *N*-acétylmuramique), ayant seul l'hydroxyle en C-4 libre. Pour la résolution d'un tel problème, plusieurs voies sont envisageables, selon l'ordre dans lequel sont réalisées les trois étapes clé : introduction de la chaîne D-lactyle (étape A), mercaptolyse (formation d'un dérivé acyclique, étape B), protection sélective des groupements hydroxyles (étape C). Une synthèse du type A-B-C est déjà décrite². Elle montre les difficultés de manipulation de dérivés acycliques 3-*O*-carboxyéthylés, en raison en particulier de la formation facile d'un ester interne en milieu acide. Une introduction tardive de la chaîne D-lactyle peut sembler à cet égard souhaitable. L'approche B-C-A a donc été réalisée, mais s'est avérée délicate et longue³. C'est une synthèse du type C-A-B qui est décrite ici.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Fletcher et Diehl⁴ ont souligné l'intérêt des glycofuranosides perbenzylés pour la synthèse de dérivés acycliques ayant uniquement le groupement hydroxyle en C-4 libre. Cette position se trouve en effet naturellement protégée par suite de son engagement dans la liaison acétalique et devient libre après ouverture du cycle par mercaptolyse, traitement qui n'affecte pas, dans les conditions normalement employées, les éthers benzyliques. Selon cette idée, la mercaptolyse du méthyl-2-acétamido-5,6-di-*O*-benzyl-2-désoxy-3-*O*-[D-1-(méthoxycarbonyl)éthyl]- β -D-glucufuranoside (**14**) devrait conduire à un type de dérivé recherché et sa synthèse a été envisagée.

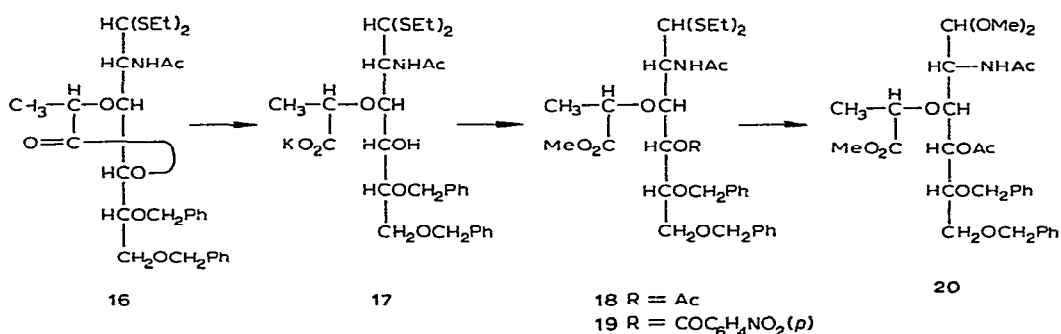
Gigg et Carrol⁵ ont utilisé la phényloxazoline **1** pour une élégante synthèse de l'acide *N*-acétylmuramique. Cette phényloxazoline semble un excellent précurseur pour accéder au composé **14**; d'obtention relativement facile⁶, son groupement hydroxyle en C-3 est libre pour l'introduction immédiate de la chaîne D-lactyle, et surtout le cycle est sous la forme furannique souhaitée. Cependant, afin d'introduire la chaîne latérale D-lactyle aussi tard que possible, le composé **11** a d'abord été synthétisé. Le méthyl-3-*O*-allyl-2-benzamido-2-désoxy-5,6-*O*-isopropylidène- β -D-glucufuranoside (**3**), composé cristallin connu⁷, aisément accessible à partir de **1**, est un dérivé de choix pour la synthèse envisagée. L'acétal **3** est ensuite quantitativement transformé en méthyl-3-*O*-allyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucufuranoside (**4**),



par traitement à l'acide acétique à 60 % à température ambiante. Lors de la préparation de 3, il est difficile d'éviter la formation d'une petite quantité de 4; pour cette raison, 4 est avantageusement préparé à partir de 2 (rendement quantitatif pour les deux étapes), sans isoler l'intermédiaire 3. Le composé 4 est ensuite benzylé selon Kuhn et Trischmann⁸, donnant 6 sous forme d'une huile incolore distillable sous vide poussé. Cette réaction s'accompagne d'une légère *N*-benzylation (5 % environ). Le composé 6 est lentement transformé (5 jours environ) en amine 8 par traitement à l'hydroxyde de potassium alcoolique à chaud. Il convient de noter que cette hydrolyse alcaline de la liaison amidique semble sous la dépendance étroite de la nature du cycle, ainsi que du degré de substitution des différents groupements hydroxyles par des groupements stables en milieu alcalin. C'est ainsi que lorsque la molécule est complètement benzylée, une telle hydrolyse est impossible en série pyranique^{9,10}, mais possible bien que lente en série furannique¹¹. Par contre, lorsque le groupement hydroxyle en C-3 est libre, cette hydrolyse est en général relativement rapide (quelques heures) en série pyranique^{9,12}. Après acétylation de 8, le composé 9 est obtenu sous forme d'une huile distillable. Le groupement allyle de 9 est alors isomérisé en 1-propényle, au moyen de *tert*-butylate de potassium dans le diméthyl sulfoxyde anhydre^{13,14}, conduisant à l'énol éther 10, composé non cristallin mais distillable. Le dérivé ayant la fonction alcool libre 11 est alors obtenu, sous forme sirupeuse, par traitement de 10 avec un mélange d'oxyde jaune de mercure et de chlorure mercurique, dans l'acétone aqueuse. Il a été caractérisé par son acétate 12, cristallin.

Par condensation avec l'acide *L*- α -chloropropionique¹⁵, dans le *p*-dioxanne en présence d'hydruide de sodium¹⁶, le groupe *D*-lactyle est introduit en position 3 du

furanoside **11** : le dérivé **13** de l'acide muramique est obtenu, sous forme d'huile. Dans les conditions alcalines de la réaction, **13** subit une *N*-désacétylation partielle, et l'amine libre **15** peut être isolée à l'état cristallin, avec un rendement de 12 %; cette réaction secondaire n'a pas été observée en série pyranique¹⁶ et traduit de nouveau la différence de comportement des 2-acétamido-2-désoxy-furanosides et -pyranosides en milieu alcalin. Par acétylation au moyen d'anhydride acétique dans le méthanol, **15** est converti en dérivé *N*-acétylé (**13**) qui, traité par le diazométhane, conduit à l'ester **14**, cristallin. Par hydrogénation catalytique, suivie d'un traitement alcalin puis d'une hydrolyse acide douce¹⁷, **14** est transformé en acide *N*-acétylmuramique cristallin, identique à un échantillon authentique¹⁸. Ceci confirme la structure de **14**, en particulier la configuration D de la chaîne lactyle.



Une mercaptolyse du méthyl-furanoside **14** conduit exclusivement à l'ester interne **16**, sans trace d'acide libre. Un traitement à l'hydroxyde de potassium le transforme en sel de potassium **17**, cristallin. Par acidification à froid, suivie de l'action immédiate du diazométhane, puis de l'anhydride acétique dans la pyridine, le sel de potassium **17** est transformé en ester **18**, composé qu'il n'a pas été possible de cristalliser, mais dont les données de r.m.n. confirment la structure proposée. Son *p*-nitrobenzoate **19** est également amorphe. Par action du méthanol en présence d'un mélange de chlorure mercurique, de carbonate de cadmium et de sulfate de calcium, **18** est transformé en un produit unique, isolé à l'état de sirop chromatographiquement pur, dont les données i.r. et r.m.n. sont en accord avec la structure du diméthyl acétal **20**. La *O*-désacétylation de ce composé par action du méthylate de sodium dans le méthanol n'a pas été possible.

Si la synthèse du composé cristallin **14**, à partir de la phényloxazoline **1**, ne présente aucune difficulté particulière, il n'en est pas de même de celles des dérivés acycliques, en particulier à cause de la facilité de formation d'un ester interne entre le groupement carboxylique de la chaîne lactyle et le groupement hydroxyle en C-4. Ceci rend pratiquement impossible l'emploi de dérivés acycliques de l'acide *N*-acétylmuramique dans une réaction du type Koenigs-Knorr. Nous avons montré¹⁹ l'intérêt bien plus grand de dérivés 1,6-anhydro pour de telles condensations. À ce stade de nos recherches il ne nous semble pas, d'une façon générale, que l'emploi de

composés acycliques pour la synthèse de disaccharides (1→4) soit une solution très attrayante.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141). Les spectres infra-rouges sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer (Modèle 457), les spectres de résonance magnétique nucléaire à l'aide des spectromètres Jéol MH-100, C 60 HL ou Perkin-Elmer R-32. Les déplacements chimiques sont évalués par rapport au tétraméthylsilane (s, singulet; d, doublet; m, multiplet). Les évaporations se font sous pression réduite, au moyen d'un évaporateur rotatif. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie sur des plaques de verre recouvertes d'une couche mince (0,25 mm) de gel de silice Merck HF₂₅₄ (type 60, activation par chauffage à 110° durant 1,5 h), et révélées par chauffage sous épiradiateur après pulvérisation d'un mélange acide sulfurique-méthanol (1:1, v/v). Toutes les réactions sont suivies au moyen de chromatographie sur couches minces et arrêtées dès disparition du produit de départ. La durée d'une réaction est donc donnée à titre indicatif seulement. Il en est de même des taux de migration (R_F), qui ne sauraient constituer des constantes mais seulement un ordre de grandeur. Les solvants ou mélanges de solvants utilisés pour ces chromatographies sur couche mince de gel de silice sont les suivants (rapports en volume) : chloroforme-méthanol 99:1 (A); chloroforme-méthanol 39:1 (B); benzène-acétone 6:1 (C); benzène-acétone 4:1 (D); chloroforme-éther 1:1 (E); acétate d'éthyle (F); éther (G); chloroforme-éther 19:1 (H); benzène-éther 1:1 (I); chloroforme-éther 4:1 (J); chloroforme-éther 2:1 (K); chloroforme-méthanol 17:3 (L). Les chromatographies sur colonne sont réalisées en utilisant le gel de silice Merck (0,063–0,2 mm). Les analyses élémentaires ont été effectuées par Madame Delbove (Université d'Orléans) ou par le Service Central de Micro-Analyse du Centre National de la Recherche Scientifique (Thiais).

2-Phényl-(3-O-allyl-1,2-didésoxy-5,6-O-isopropylidène- α -D-glucofurano)-[2',1':4,5]-2-oxazoline (2). — La 2-phényl-(1,2-didésoxy-5,6-O-isopropylidène- α -D-glucofurano)[2',1':4,5]-2-oxazoline⁶ (**1**, 10 g, R_F 0,2 dans E) est dissoute dans du benzène anhydre (150 ml), sous agitation. De l'hydrure de sodium (3 g de dispersion à 50 % dans l'huile) est lentement ajouté, puis, à la fin du dégagement d'hydrogène, l'ensemble est porté à reflux et du bromure d'allyle (12 ml) y est versé, goutte à goutte, à l'abri de l'humidité. Au bout de 8 h environ de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 0°, du méthanol est lentement ajouté (15 ml), la solution benzénique étant ensuite lavée à l'eau froide, séchée sur carbonate de potassium et évaporée. Le résidu (R_F 0,8 dans E) est cristallisé dans l'éther de pétrole (60–80°), donnant **2** (11 g, 94%), p.f. 81–81,5°, $[\alpha]_D^{20}$ -4° (c 1, chloroforme); lit.⁷ : p.f. 80–81°, $[\alpha]_D$ -4° (c 1, chloroforme).

Méthyl-3-O-allyl-2-benzamido-2-désoxy-5,6-O-isopropylidène- β -D-glucofurano-

side (3). — Le composé **2**, soigneusement séché (2 g), est dissous à la température ambiante dans une solution 2mM d'acide *p*-toluènesulfonique dans du méthanol anhydre (80 ml). Aussitôt après la disparition totale de **2** au profit de **3** (R_F 0,6 dans E) (4,5 h environ), le milieu réactionnel est neutralisé par addition de carbonate de baryum, filtré, et le filtrat est évaporé. Le résidu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60–80°), donnant **3** (1,88 g, 86 %), p.f. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ (*c* 1, chloroforme); lit.⁸ : p.f. 113–113,5°, $[\alpha]_D -50^\circ$ (*c* 2, chloroforme); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,12 (m, 2 H aromatiques en ortho du groupement carbonyle), 2,40 (m, 3 H aromatiques), 3,48 (d, NH, *J* 7 Hz), 4,2 (m, H-1 du groupement allyle), 4,7 (m, 2 H éthyléniques terminaux du groupement allyle), 4,96 (s, H anomérique), 5,4–5,95 (massif de 8 H, non analysé), 6,52 (s, OCH₃), 8,52 et 8,60 (2 s, isopropylidène).

Si on laisse la réaction se poursuivre après la disparition du produit de départ **2**, on note l'apparition de méthyl-3-*O*-allyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucufuranoside **4** (R_F 0,55 dans F), puis, très lentement, de méthyl-3-*O*-allyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside **7** (R_F 0,4 dans F).

Méthyl-3-O-allyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucufuranoside (**4**). — *A. À partir de 3*. Le composé **3** (2 g) est dissous dans de l'acide acétique à 60 % (50 ml), à la température ambiante. La réaction est arrêtée dès que la chromatographie sur couche mince de gel de silice (dans F) montre la conversion totale de **3** (R_F 0,85) en un produit unique (R_F 0,55) (3 h environ). Le milieu réactionnel est alors évaporé à une température inférieure à 30°; le résidu solide obtenu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60–80°), donnant **4** (1,75 g, 97 %, R_F 0,1 dans H), p.f. 120–121°, $[\alpha]_D^{20} -54^\circ$ (*c* 0,98, chloroforme); spectre i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3480 (OH), 3270 (NH), 3080 (Ph), 1645 (Amide I), 1605 et 1585 (COPh), 1545 (Amide II), 710 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. pour C₁₇H₂₂NO₆ : C, 60,52; H, 6,87; N, 4,15. Trouvé : C, 60,69; H, 6,95; N, 3,89.

B. À partir de 2. Le composé **2** (20,8 g), soigneusement séché sous vide poussé, est dissous dans une solution 2mM d'acide *p*-toluènesulfonique dans le méthanol anhydre (500 ml). Dès disparition totale de **2**, le milieu réactionnel (qui contient déjà une petite quantité de **4**) est neutralisé au moyen de carbonate de baryum, filtré, et le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est immédiatement dissous dans de l'acide acétique à 60 % (400 ml) et laissé à la température ambiante. Au bout de 2,5 h environ, l'acide acétique est évaporé à une température aussi basse que possible, les dernières traces étant éliminées par des additions d'eau, suivies d'évaporation, à une température inférieure à 30°. Le résidu solide obtenu est cristallisé deux fois dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (60–80°) donnant **4** (19,6 g, 96 % à partir de **2**), identique au composé préparé par la méthode A.

Méthyl-5,6-di-O-acétyl-3-O-allyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucufuranoside (**5**). — L'acétylation de **4** (500 mg) au moyen d'anhydride acétique dans la pyridine, à température ambiante, conduit à **5**, cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane sous forme de fines aiguilles (490 mg, 80 %, R_F 0,85 dans F), p.f. 70–71°, $[\alpha]_D^{20} -14,1^\circ$ (*c* 1, méthanol); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3360 (NH), 1740 (OAc), 1645

(Amide I), 1603 et 1582 (COPh), 1530 (Amide II), 730 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme- d) : τ 2,82 (m, 2 H aromatiques en ortho du carbonyle), 3,08 (m, 3 H aromatiques), 4,05 (d, NH, J 7 Hz), 4,6 (m, H-1 du groupement allyle), 5,2 (m, 2 H éthyléniques terminaux du groupement allyle), 5,40 (s, H anomérique), 5,65–6,40 (massif de 8 H, non analysé), 6,65 (s, OCH_3), 8,10 et 8,15 (2 s, Ac).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_8$: C, 59,85; H, 6,46; N, 3,32. Trouvé : C, 59,94; H, 6,65; N, 2,89.

Méthyl-3-O-allyl-2-benzamido-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucofuranoside (6).

— Le composé **4** (1 g), soigneusement séché, est dissous dans la N,N -diméthylformamide anhydre (20 ml). De l'oxyde de baryum en poudre (2 g) et de l'hydroxyde de baryum octahydrate (0,6 g) sont ensuite ajoutés sous agitation. Au bout de 30 min, du bromure de benzyle (3 ml) est versé dans le milieu, en une seule fois, à température ambiante. Au bout de 24 h le mélange réactionnel est dilué avec du chloroforme (100 ml) et filtré. L'insoluble est lavé au chloroforme chaud. Les filtrats sont ensuite lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés. Les dernières traces de N,N -diméthylformamide sont éliminées à 90° sous vide poussé. Le sirop résiduel est chromatographié sur une colonne de gel de silice (40 g) dans un mélange chloroforme-éther (16:1, v/v). On recueille d'abord un produit secondaire huileux, résultant vraisemblablement d'une N -benzylation de **6** (150 mg, 8%, R_F 0,75 dans H), $[\alpha]_D^{20} -10,2^\circ$ (c 0,58, méthanol); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3080 (Ph), 1640 (Amide I), 1602 et 1580 (COPh), 1500, 750 et 700 cm^{-1} (Ph). Il n'y a aucune bande dans la région 1550 cm^{-1} (Amide II).

L'élution donne ensuite **6** (1,20 g, 78%, R_F 0,7 dans H), sous forme d'un sirop distillable, p. éb._{0,01} 290°, $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ (c 1, méthanol); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3080, 3040 (Ph), 1640 (Amide I), 1605 et 1580 (COPh), 1540 (Amide II), 740 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- d_6) : τ 1,4 (d, NH, J 7 Hz), 2,2 (m, 2 H aromatiques en ortho du carbonyle), 2,6 (m, 3 H aromatiques en méta et para du carbonyle), 2,71 et 2,76 (2 s, 10 H aromatiques), 4,2 (m, H-1 du groupement allyle), 4,9 (m, 2 H éthyléniques terminaux du groupement allyle), 5,06 (s, H anomérique), 5,46 (m, 4 H méthylènes benzyliques), 5,40–6,50 (massif de 12 H, non analysé), 6,72 (s, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C, 71,93; H, 6,82; N, 2,71. Trouvé : C, 71,63; H, 6,90; N, 2,84.

Méthyl-3-O-allyl-2-amino-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucofuranoside (8). —

Le composé **4** cristallin (15,6 g) est benzylé comme décrit ci-dessus pour la préparation de **6**. Le résidu brut de la réaction (29,2 g) est dissous dans une solution 4M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol à 95° (300 ml), l'ensemble étant chauffé à reflux pendant 60 h environ. Après refroidissement, de l'eau est ajoutée (300 ml) et le mélange réactionnel est neutralisé par de l'acide chlorhydrique. La solution obtenue est extraite au chloroforme, les extraits chloroformiques sont lavés à l'eau, séchés sur carbonate de potassium et évaporés. Le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de gel de silice (200 g) dans l'acétate d'éthyle, qui élimine les impuretés. Une élution au méthanol donne ensuite **8** (13,7 g, 52% par rapport à **4**) sous forme d'une

huile distillable, p. éb._{0,05} 200°, $[\alpha]_D^{20}$ -44° (c 1, méthanol); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3380, 3300 (NH₂), 3070, 1600, 1500, 740 et 705 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₁NO₅ : C, 69,71; H, 7,56; N, 3,39. Trouvé : C, 69,01; H, 7,40; N, 3,67.

Méthyl-2-acétamido-3-O-allyl-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucofuranoside (9).

— Le composé **8** précédent (13,7 g) est acétylé à température ambiante au moyen d'anhydride acétique (15 ml) dans la pyridine (100 ml). Au bout de 9 h, le milieu réactionnel est refroidi à 0° et du méthanol (20 ml) est ajouté. L'ensemble est ensuite évaporé, le résidu étant purifié par passage sur une colonne de gel de silice (200 g) dans l'acétate d'éthyle qui élimine les impuretés. Une élution au méthanol donne ensuite **9** (11,7 g, 83 %, R_F 0,7 dans F), sous forme d'une huile distillable, p. éb._{0,01} 240°, $[\alpha]_D^{20}$ -70° (c 1, méthanol); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3270 (NH), 1650 (Amide I), 1545 (Amide II), 740 et 702 cm⁻¹ (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,75 (2 s très voisins, 10 H aromatiques), 4,16 (d, NH, J 6 Hz), 4,2 (m, H-1 du groupement allyle), 4,8 (m, 2 H éthyléniques terminaux du groupement allyle), 5,27 (s, H anomérique), 5,44 (m, 4 H, méthylènes benzyliques), 5,55–6,4 (massif de 8 protons, non analysé), 6,68 (s, OCH₃), 8,11 (s, Ac).

Anal. Calc. pour C₂₆H₃₃NO₆ : C, 68,55; H, 7,30; N, 3,08. Trouvé : C, 68,35; H, 7,60; N, 3,22.

Méthyl-2-acétamido-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-3-O-(1-propényle)-β-D-glucofuranoside (10). — Le composé **9** (1 g), soigneusement séché sous vide poussé, est isomérisé selon Gigg et Warren⁷. Le résidu obtenu (R_F 0,75 dans F) est purifié par passage sur une colonne de gel de silice (100 g), les impuretés étant éluées au dichlorométhane. L'élution à l'acétate d'éthyle donne **10** pur (930 mg, 93 % R_F 0,65 dans F) sous forme d'une huile distillable, p. éb._{0,01} 280°, $[\alpha]_D^{20}$ $-98,5^\circ$ (c 2, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3260 (NH), 3060, 3030 (Ph), 1650 (Amide I), 1535 (Amide II), 740 et 700 cm⁻¹ (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,60 et 2,65 (2 s voisins, 10 H, Ph), 3,82 (H-1' du groupement 1'-propényle), 4,0 (d, NH, J 7 Hz), 5,18 (s, H anomérique), 5,36 (m, 4 H, méthylènes benzyliques), 6,63 (s, OCH₃), 8,05 (s, Ac), 8,40 (d dédoublé, méthyle du groupement 1'-propényle), le reste du spectre n'a pas été analysé.

Anal. Calc. pour C₂₆H₃₃NO₆ : C, 68,55; H, 7,30; N, 3,08. Trouvé : C, 67,78; H, 7,24; N, 2,94.

Méthyl-2-acétamido-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucofuranoside (11). — Le composé **10** (45,5 mg) est dissous dans un mélange acétone-eau (10:1, v/v, 5 ml) et de l'oxyde jaune de mercure (50 mg) est ajouté sous agitation. Une solution de chlorure mercurique (30 mg) dans un mélange acétone-eau (10:1, v/v, 5 ml) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Une minute après l'addition, le produit de départ **10** a complètement disparu. Le milieu réactionnel est filtré, et le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est dissous dans de l'éther (8 ml) qui est lavé successivement et soigneusement par une solution aqueuse à 50 % d'iodure de potassium, par une solution aqueuse à 50 % de cyanure de potassium (jusqu'à ce que le test au diphénylcarbohydrazide²⁰ soit négatif), par de l'eau, puis séché sur carbonate de potassium et évaporé, donnant **11** sous forme d'huile chromatographiquement pure (38 mg, 91 %, R_F 0,5 dans F),

$[\alpha]_D^{20} -30,5^\circ$ (c 1, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3450 (large bande OH), 3275 (NH), 3060, 3030 (Ph), 1645 (Amide I), 1540 (Amide II), 740 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,50 (10 H aromatiques), 3,85 (d, NH, J 7 Hz), 5,08 (s, H anomérique), 5,30 (m, 4 H, méthylènes benzyliques), 5,60 (m, H_2), 6,60 (s, OCH_3), 8,03 (Ac), le reste du spectre n'a pas été analysé. Il n'y a pas de traces de protons éthyléniques.

Anal. Calc. pour $C_{23}H_{29}NO_6$: C, 66,49; H, 7,04; N, 3,37. Trouvé : C, 65,85; H, 7,06; N, 3,71.

Par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon) dans le méthanol, **11** est transformé en méthyl-2-acétamido-2-désoxy- β -D-glucofuranoside, identique à un échantillon authentique²¹.

Méthyl-2-acétamido-3-O-acétyl-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucofuranoside (**12**). — Le composé **11** (120 mg) est acétylé à température ambiante pendant 12 h au moyen d'anhydride acétique (1 ml) dans de la pyridine anhydre (3 ml). Le mélange réactionnel est versé dans un excès d'eau glacée, puis l'ensemble extrait au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés sur sulfate de magnésium et évaporés; le résidu (130 mg, 97 %, R_F 0,74 dans F) est cristallisé dans un mélange éther-hexane, donnant **12** (119 mg, 90 %), p.f. 83–84°, $[\alpha]_D^{20} -55,5^\circ$ (c 1, méthanol); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3280 (NH), 1740 (OAc), 1650 (Amide I), 1540 (Amide II), 740 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,44 et 2,51 (2 s, 10 H aromatiques), 3,70 d, NH, J 7 Hz), 4,55 (d légèrement dédoublé, H-3, $J_{3,4}$ 6 Hz), 5,5 (m, H-4), 5,72 (d légèrement dédoublé, H-2, $J_{2,NH}$ 7 Hz), 6,55 (s, OCH_3), 7,99 et 8,03 (2 s, 6 protons, Ac).

Anal. Calc. pour $C_{25}H_{31}NO_7$: C, 65,62; H, 6,83; N, 3,06. Trouvé : C, 65,30; H, 6,80; N, 2,86.

Méthyl-2-acétamido-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-3-O-[D-1-(méthoxycarbonyl)-éthyl]- β -D-glucofuranoside (**14**). — Le composé **11** (1 g), soigneusement séché, est dissous dans du *p*-dioxanne anhydre (50 ml). La solution est portée à 80°, à l'abri de l'humidité, et de l'hydrure de sodium (1 g d'une dispersion à 50 % environ dans l'huile) est ajouté par petites portions. Une solution d'acide L- α -chloropropionique¹⁵ (1 g) dans le *p*-dioxanne anhydre (20 ml) y est alors versée, goutte à goutte. Après une heure d'agitation à 80°, de l'hydrure de sodium (2 g à 50 % dans de l'huile) est de nouveau ajouté. L'ensemble est agité pendant 3 h à 80°, puis, après refroidissement à 0°, de l'eau (10 ml) est ajoutée avec précaution. Il se forme deux phases. La phase supérieure, riche en *p*-dioxanne, est séparée, filtrée puis concentrée par évaporation de la majeure partie du *p*-dioxanne. Après dilution avec de l'eau (50 ml), la solution est refroidie à 0°, acidifiée à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique et immédiatement extraite au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés sur sulfate de magnésium et évaporés. Le résidu obtenu est dissous dans l'éther (5 ml) et précipité par addition d'éther de pétrole (40–60°); ce précipité, essoré et cristallisé dans le mélange méthanol-acétate d'éthyle, donne **15** (135 mg, 12,5 %), p.f. 189–190°, $[\alpha]_D^{20} -8^\circ$ (c 0,4, pyridine); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3450 (OH), 1540 (CO_2^-), 730 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆) : τ 3,24 (s, 10 H aromatiques), 5,84

(m, 4 H, méthylènes benzyliques), 6,96 (s, OCH₃), 8,97 (d, J 7 Hz, méthyle de la chaîne lactyle). Le reste du spectre n'a pas été analysé.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₁NO₇·2H₂O : C, 59,86; H, 7,33; N, 2,91. Trouvé : C, 59,86; H, 6,95; N, 3,06.

L'analyse montre l'absence totale de chlore.

Par acétylation au moyen d'anhydride acétique dans le méthanol, **15** est transformé en **13**. La phase organique venant de l'essorage de **15** est évaporée, le résidu étant acétylé au moyen d'anhydride acétique (0,8 ml) dans du méthanol (30 ml). L'évaporation du milieu réactionnel donne l'acétate **13** sous forme d'huile (885 mg, 75 %); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3270 (NH), 3080, 3060 et 3030 (Ph), 1740 (CO₂H), 1645 (Amide I), 1535 (Amide II), 735 et 700 cm⁻¹ (Ph). Une fraction de **13** (100 mg) est dissoute dans du méthanol (10 ml) et estérifiée à l'aide de diazométhane dans l'éther : on obtient **14** (90 mg, 93 %) qui cristallise dans un mélange éther-hexane, p.f. 78–79°, [α]_D²⁰ –40° (c 1, méthanol); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3280 (NH), 1735 (CO₂Me), 1650 (Amide I), 1530 (Amide II), 735 et 700 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. pour C₂₇H₃₅NO₈ : C, 64,65; H, 7,03; N, 2,79; O, 25,33. Trouvé : C, 64,95; H, 7,19; N, 2,87; O, 25,44.

La structure du composé **14** est confirmée par sa transformation en acide *N*-acétylmuramique cristallin : le composé **14** (200 mg) est hydrogéné durant 48 h à température ambiante dans du méthanol (20 ml) en présence de palladium sur charbon. Le résidu obtenu est traité par une solution aqueuse 0,1M (10 ml) d'hydroxyde de sodium, la solution étant ensuite neutralisée à l'aide de résine Dowex 50 (W-X 4, H⁺), filtrée, puis évaporée. Le résidu est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique 25mm (10 ml) à 100° pendant 3 h. De l'acétate de sodium (100 mg) est ensuite ajouté et les solvants évaporés. Le résidu est extrait à l'aide de méthanol et, après addition d'acétate d'éthyle, l'acide *N*-acétylmuramique est obtenu sous forme cristalline, p.f. 123–124°, identique à un échantillon authentique¹⁸.

2-Acétamido-5,6-di-O-benzyl-3-O-(D-1-carboxyéthyl)-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal, sel de potassium (17). — Le composé **14** (1,1 g) est dissous, à 0°, dans un mélange d'éthanethiol (18 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (18 ml). Au bout de 24 h d'agitation à 0°, le milieu réactionnel est neutralisé à 0° par addition d'ammoniaque concentrée, puis dilué avec de l'eau (50 ml) et extrait au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont lavés à l'eau, séchés sur carbonate de potassium et évaporés. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (50 g) dans un mélange de chloroforme-méthanol (49:1, v/v), donnant l'ester interne **16** (880 mg, 71 %, R_F 0,9 dans L) sous forme d'une huile distillable, p. éb._{0,05} 260°, [α]_D²⁰ +26° (c 1, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3300 (NH), 3080, 3060 et 3020 (Ph), 1740 (ester interne), 1660 (Amide I), 1510 (Amide II), 750 et 700 cm⁻¹ (Ph).

Ce composé (**16**, 1,30 g) est dissous, à 0° et sous agitation, dans une solution méthanolique 0,1M d'hydroxyde de potassium. Le mélange réactionnel est, au bout de quelques minutes, neutralisé avec précaution par une solution aqueuse 0,1M d'acide chlorhydrique puis dilué avec de l'eau, la solution obtenue étant ensuite extraite au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés sur carbonate de potassium et

éaporés. Le résidu (R_F 0,4 dans L) est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther donnant **17** (1,10 g, 78 %, p.f. 118–119°, $[\alpha]_D^{20} -23,5^\circ$ (c 1, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3330 (NH), 3080 et 3050 (Ph), 1650 (Amide I), 1590 (CO_2^-), 1540 (Amide II), 730 et 695 cm^{-1} (Ph).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{KNO}_7\text{S}_2 \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,01; H, 6,71; K, 6,06; N, 2,17; S, 9,94; Trouvé : C, 54,06; H, 6,50; K, 6,12; N, 2,42; S, 9,88.

2-Acétamido-4-O-acétyl-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-3-O-[D-1-(méthoxycarbonyl)-éthyl]-D-glucose diéthylthioacétal (18). — Le sel de potassium **17** (1,35 g) est dissous dans de l'eau (20 ml), la solution étant acidifiée à 0° à l'aide d'acide sulfurique M (1 ml) et immédiatement extraite à l'éther. Les extraits étherés sont aussitôt traités par un excès de diazométhane dans l'éther. Par évaporation, un composé pur est obtenu (1,10 g, 85 %) qui est immédiatement acétylé à température ambiante au moyen d'anhydride acétique (2,5 ml) dans la pyridine (10 ml). On isole **18** (1,37 g, 97 %, R_F 0,65 dans B), sous forme d'un sirop incolore, $[\alpha]_D^{20} +7^\circ$ (c 1, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3300 (NH), 3080, 3060 et 3020 (Ph), 1740 (OAc), 1665 (Amide I), 1500 (Amide II), 750 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*a*) : τ 2,7 (10 H aromatiques), 2,64 (d, NH, J 7 Hz), 6,32 (s, 3 H, CO_2Me), 7,4 (m, 4 H, Et), 7,96 et 7,99 (2 s, 6 H, Ac), 8,8 (m, 9 H, Et et Me du groupement lactyle), le reste du spectre n'a pas été analysé. Un échantillon analytiquement pur n'a pu être obtenu.

Le composé **19** a également été préparé, sous forme d'un sirop chromatographiquement pur, $[\alpha]_D^{20} -23,5^\circ$ (c 1, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3320 (NH), 3060 et 3030 (Ph), 1730 (CO_2Me et benzoate), 1670 (Amide I), 1600 et 1585 (COPh), 1525 (Amide II et NO_2), 1345 (NO_2), 740, 720 et 700 cm^{-1} (Ph).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$: C, 59,82; H, 6,24; N, 3,77. Trouvé : C, 59,47; H, 6,35; N, 3,63.

2-Acétamido-4-O-acétyl-5,6-di-O-benzyl-2-désoxy-3-O-[D-1-(méthoxycarbonyl)-éthyl]-D-glucose diméthylacétal (20). — Le composé **18** (1 g), soigneusement séché, est dissous dans du méthanol anhydre (45 ml), la solution étant agitée pendant 6 h en présence de sulfate de calcium (500 mg), de carbonate de cadmium (1,2 g) et de chlorure mercurique (2,5 g). L'ensemble est alors dilué avec du chloroforme (60 ml), filtré et le filtrat évaporé. Le résidu est dissous dans du chloroforme (100 ml), qui est lavé avec une solution de cyanure de potassium à 10 % puis à l'eau, séché sur carbonate de potassium et évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (50 g) dans un mélange chloroforme-méthanol (49:1, v/v), donnant **20** (600 mg, 67 %, R_F 0,4 dans B), sous forme d'un sirop, $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c 1, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 3330 (NH), 3080, 3060 et 3030 (Ph), 1735 (CO_2Me et OAc), 1665 (Amide I), 1500 (Amide II), 740 et 700 cm^{-1} (Ph); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*) : τ 2,69 et 2,73 (2 s, 10 H aromatiques), 3,16 (d, NH, J 7 Hz), 5,38 et 5,50 (2 s, 4 H, méthylènes benzyliques), 6,28 (s, 3 H, ester méthylique), 6,68 et 6,72 (2 s, 6 H, OMe), 7,95 et 7,97 (2 s, 6 H, Ac), 8,7 (d, méthyle de la chaîne lactyle, J 7 Hz). Une analyse élémentaire satisfaisante n'a pu être obtenue pour ce composé.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Sociétés Jeol-Europe et Perkin-Elmer pour l'enregistrement des spectres de résonance magnétique nucléaire et la Société Dynamit-Nobel pour un don généreux de *tert*-butylate de potassium.

RÉFÉRENCES

- 1 J.-C. JACQUINET, P. SINAÏ ET A. VEYRIÈRES, *Abstr. Papers Amer. Chem. Soc. Meet.*, 164 (1972) C-29.
- 2 A. VEYRIÈRES, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 203.
- 3 J.-P. COAT, J.-M. PETIT ET P. SINAÏ, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 272 (1971) 1582.
- 4 H. G. FLETCHER, JR. ET H. W. DIEHL, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2321.
- 5 R. GIGG ET P. M. CARROL, *Nature*, 191 (1961) 495.
- 6 S. KONSTAS, I. PHOTAKI ET L. ZERVAS, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 1288.
- 7 R. GIGG ET C. D. WARREN, *J. Chem. Soc., C*, (1968) 1903.
- 8 R. KUHN ET H. TRISCHMANN, *Chem. Ber.*, 96 (1963) 284.
- 9 G. SALL DIT CAU, *Thèse de 3ème Cycle*, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay (1973).
- 10 R. GIGG, communication personnelle.
- 11 F. SCHMITT ET P. SINAÏ, résultats non publiés.
- 12 P. H. GROSS ET R. W. JEANLOZ, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 2759.
- 13 C. C. PRICE ET W. H. SNYDER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83 (1961) 1773.
- 14 R. GIGG ET C. D. WARREN, *Tetrahedron Lett.*, (1964) 1191.
- 15 P. SINAÏ, M. D. HALFORD, M. S. CHOUDHARY, P. H. GROSS ET R. W. JEANLOZ, *J. Biol. Chem.*, 247 (1972) 39.
- 16 R. W. JEANLOZ, E. WALKER ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 184.
- 17 R. GIGG ET C. D. WARREN, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 295.
- 18 T. OSAWA ET R. W. JEANLOZ, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 448.
- 19 C. MERSER ET P. SINAÏ, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 1029.
- 20 W. T. NORTON, *Nature*, 184 (1959) 1144.
- 21 J.-C. JACQUINET ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) 101.