

## STRUCTURE DU CHROMOGÈNE I DE LA RÉACTION DE MORGAN-ELSON\*

JEAN-MARIE BEAU†, PATRICK ROLLIN ET PIERRE SINAY‡

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

(Reçu le 20 juillet 1976; accepté le 24 septembre 1976)

### ABSTRACT

Alkaline treatment of 2-acetamido-2-deoxy-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-*aldehydo*-D-glucose, or of the analogous D-mannose derivative, gave the same crystalline material, unambiguously identified as 2-acetamido-2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enofuranose (3) by n.m.r. and mass spectrometry, and crystallography. Treatment of 3 with methanol in acidic medium gave methyl 2-acetamido-2,3-dideoxy- $\alpha,\beta$ -D-*erythro*-hex-2-enofuranoside (11). The identical compound was obtained from Chromogen I under identical conditions.

### SOMMAIRE

Le traitement du 2-acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidène-*aldéhydo*-D-glucose ou de son analogue D-manno par la soude conduit à un même dérivé cristallin. Une étude physique complète (spectrométrie de r.m.n. et masse, et cristallographie) permet de lui attribuer sans ambiguïté la structure du 2-acétamido-2,3-didésoxy- $\alpha$ -D-*érythro*-hex-2-énofuranose (3). L'action du méthanol en milieu acide le transforme en méthyl-2-acétamido-2,3-didésoxy- $\alpha,\beta$ -D-*érythro*-hex-2-énofuranoside (11). Un dérivé en tout point identique est obtenu par le même traitement du Chromogène I.

### INTRODUCTION

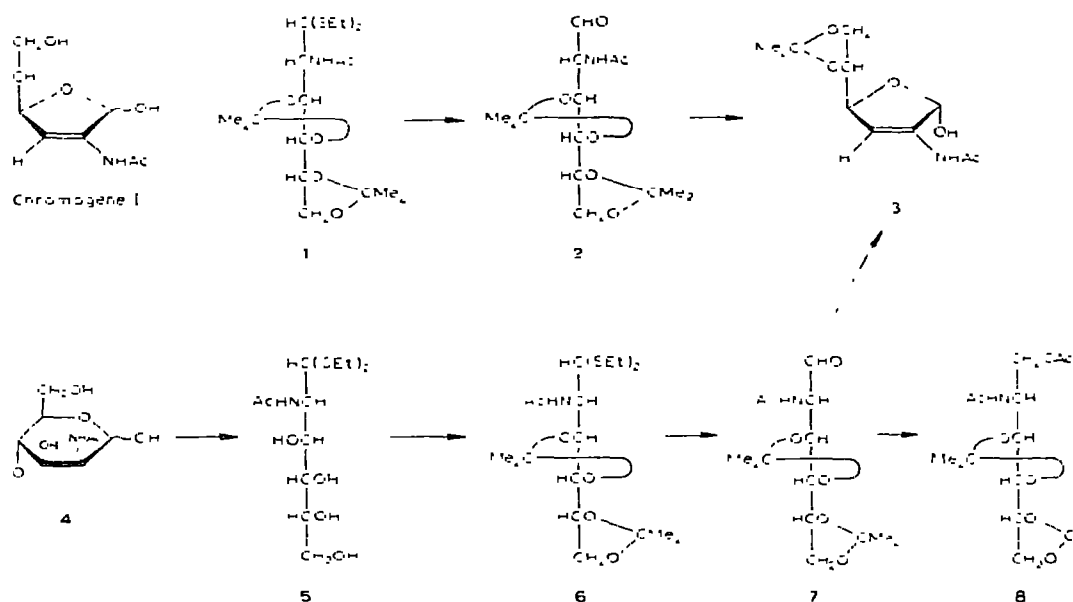
La réaction de Morgan-Elson<sup>1</sup> est à la base d'une méthode colorimétrique classique de dosage des 2-acétamido-2-désoxy-sucres. Le premier stade de la réaction consiste en la formation en milieu alcalin de chromogènes incolores, qui réagissent ensuite avec le réactif d'Ehrlich pour donner une coloration caractérisée par une rouge-

\*Ce travail a bénéficié de subventions du Centre National de la Recherche Scientifique et de la Ligue Nationale Française Contre le Cancer.

†Adresse actuelle : Institut für Physiologische Chemie, Ruhr-Universität, 463 Bochum-Querenburg, Postfach 2148, Allemagne de l'Ouest.

‡Auquel doivent être adressées les demandes de renseignements ou de tirés-à-part.

violette. Kuhn et Krüger<sup>2</sup> ont isolé trois chromogènes après traitement du 2-acétamido-2-désoxy-D-glucose par une base. La structure postulée pour le dérivé majeur (le Chromogène I) est celle du 2-acétamido-2,3-didésoxy- $\alpha,\beta$ -D-érythro-hex-2-énofuranose; elle résulte d'une réaction de  $\beta$ -élimination à partir du 2-acétamido-2-désoxy-D-glucopyranose.



Cependant, la structure du Chromogène I n'est pas encore établie<sup>3</sup> rigoureusement, principalement à cause de la fragilité de ce dérivé en milieu acide. Le but de ce article est de combler cette lacune, grâce à la synthèse d'un dérivé cristallin et stable du Chromogène I, dont une étude structurale détaillée a pu être conduite.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

**Synthèse du 2-acétamido-2,3-didésoxy-5,6-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (3).** — En vue de la synthèse totale de l'acide 4-O-méthyl-N-acétylneuraminique<sup>4</sup>, nous avons été amenés à étudier le comportement du 2-acétamido-2-désoxy-3,4,5,6-di-O-isopropylidène-aldéhyde-D-glucose (2) vis à vis d'agents nucléophiles. Cet aldéhyde instable a été préparé selon Mirzayanova *et al.*<sup>5</sup> par démercuration (oxyde mercurique-chlorure mercurique) du 2-acétamido-2-désoxy-3,4,5,6-di-O-isopropylidène-D-glucose diéthyl dithio-acétal<sup>5,6</sup> (1). Aucune élimination du type de celle décrite par Harmon *et al.*<sup>7</sup> ne se produit et l'aldéhyde 2 est isolé avec un rendement de 71 %. Dans l'espoir d'obtenir un dérivé en chaîne ouverte de l'acide N-acétylneuraminique, cet aldéhyde a été immédiatement condensé, dans le mélange méthanol-*p*-dioxane, avec le di(*tert*-butyl)oxaloacétate de potassium, selon la

technique décrite par Kuhn et Baschang<sup>8</sup>. Aucun allongement de chaîne ne se produit et le seul dérivé isolé (47,5 %) est le 2-acétamido-2,3-didésoxy-5,6-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (**3**). Ce même composé cristallin est obtenu par traitement de l'aldéhyde **2** avec une solution décimale d'hydroxyde de sodium (rendement 42,5 %). Enfin, une tentative d'allongement de la chaîne de l'aldéhyde **2** à l'aide du 2-lithio-1,3-dithiane<sup>9</sup> conduit également au dérivé **3** avec un bon rendement (71 %). Dans les conditions employées, on peut facilement invoquer un mécanisme de  $\beta$ -élimination d'une molécule d'acétone. La littérature offre d'ailleurs quelques exemples d'éliminations de ce genre<sup>10,11</sup>. La réaction de Wittig décrite par Mirzayanova *et al.*<sup>5</sup> serait alors à réexaminer, d'autant plus que la structure du produit isolé n'a pas été démontrée. Les mêmes réactions ont été effectuées sur le dérivé analogue de configuration *D-manno* **7**: elles conduisent au dérivé cristallin **3** avec des rendements similaires. L'aldéhyde **7** a été obtenu par une séquence classique de réactions: la mercaptalisation du 2-acétamido-2-désoxy-D-mannose (**4**) par l'éthanthiol en présence d'acide chlorhydrique donne avec un excellent rendement (91 %) le 2-acétamido-2-désoxy-D-mannose diéthyl dithio-acétal (**5**), identique au composé préparé par Gorin<sup>12</sup> par une autre technique. Le traitement par l'acétone-acide sulfurique-tamis moléculaire 4 Å conduit au 2-acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-mannose diéthyl dithio-acétal (**6**), dont la démercaptalisation fournit l'aldéhyde **7**. Ce composé instable est caractérisé par l'acétate **8**, obtenu à l'état cristallin après réduction, à froid, au borohydrure de sodium et acétylation. Ce dérivé (p.f. 77-78°,  $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$  dans le méthanol), homogène en c.c.m., est différent de son épimère *gluco*<sup>13</sup> (p.f. 61-62°,  $[\alpha]_D^{22} + 6,7^\circ$ , méthanol): une épimérisation n'a donc pas eu lieu au cours de la séquence utilisée.

*Structure du composé 3.* — Le spectre de r.m.n. protonique du dérivé **3** est en accord parfait avec la structure proposée. Un seul groupe isopropylidène est présent dans la molécule et le signal du NH (singulet échangeable par l'oxyde de deutérium à  $\delta$  9,63) indique une structure du type énamine. Le groupe hydroxyle anomère apparaît sous forme d'un doublet ( $\delta$  6,52,  $J_{OH,H1}$  8,0 Hz) échangeable par l'oxyde de deutérium. Le proton H-1 ( $\delta$  5,74) apparaît de façon caractéristique sous la forme d'un octet par suite de couplages avec OH (8,0 Hz), H-3 (0,7 Hz, couplage allylique) et H-4 (4,0 Hz, couplage homoallylique). La très forte valeur du couplage homoallylique H-1-H-4 est caractéristique<sup>14,15</sup> de molécules ayant une structure du type 2,5-dihydrofuranne dans laquelle les deux protons H-2 et H-5 sont en position *trans*.

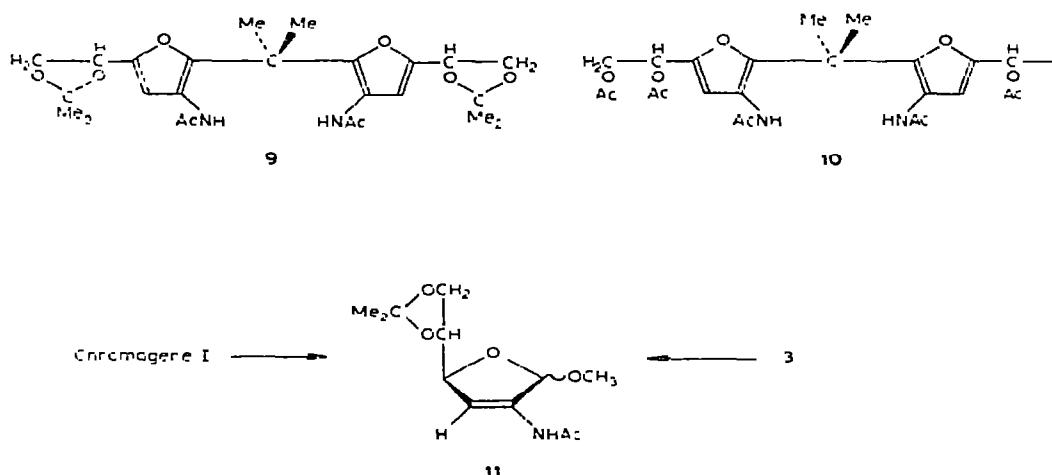
Il a été montré<sup>16</sup> que l'effet conjugué de l'hétéroatome et de la double liaison (« effet synergique ») conduit à une constante de couplage  $J_{2,5}$  *trans* nettement plus grande (3,5 à 4,4 Hz) que  $J_{2,5}$  *cis* (0,4 à 1,2 Hz). Cette règle permet d'attribuer ici une anomérie  $\alpha$  au composé **3** cristallin. Il faut signaler qu'une règle inverse a été initialement proposée par Culvenor *et al.*<sup>17</sup> et appliquée par Anet<sup>18</sup> dans le cas de déhydrofuranoses. Les attributions de stéréochimie de ces auteurs doivent être inversées, ainsi que le soulignent Batterham *et al.*<sup>19</sup>. Le composé **3** présente une mutarotation en solvant aqueux ( $-3,7^\circ \rightarrow +11,3^\circ$  dans méthanol-eau), que l'on

peut suivre en r.m.n. Après dissolution dans le diméthyl sulfoxyde- $d_6$  et addition d'oxyde de deutérium, le proton anomère (H-1- $\alpha$ ) apparaît sous forme d'un doublet de doublet ( $J_{1,3}$  0,7 Hz et  $J_{1,4}$  4,0 Hz). À l'équilibre, au bout d'une vingtaine d'heures, le signal H-1- $\beta$  (constantes de couplage  $J_{1,3}$  et  $J_{1,4}$  inférieures à 1 Hz) vient masquer la partie, à haut champ, du signal H-1- $\alpha$ . Finalement la structure du composé **3** a été pleinement confirmée par une étude cristallographique<sup>20</sup>.

*Structure du Chromogène I de la réaction de Morgan-Elson.* — Le Chromogène I a été préparé selon Kuhn et Krüger<sup>2</sup> en utilisant le procédé à la résine basique. Sa conversion contrôlée en acétal cristallin **3** n'a malheureusement pas été possible, par suite de la formation du composé **9**. Dans les conditions acides de la réaction, il est raisonnable d'admettre que le Chromogène I se transforme rapidement en Chromogène III, puis, après attaque nucléophile de l'acétone, en furylcarbinol qui conduit finalement au dérivé **9**.

Dans les mêmes conditions d'acétonation, le composé **3** et le Chromogène III, préparé selon Kuhn et Krüger<sup>21</sup>, conduisent également au dérivé sirupeux **9**. Après hydrolyse acide et acétylation, **9** est transformé en tétraacétate cristallin **10**.

Afin d'éviter cette réaction secondaire, l'acétonation du Chromogène I a été effectuée en présence de méthanol; elle conduit avec un bon rendement au mélange sirupeux des glycosides de méthyle (**11**), qui ne sont pas séparables par chromatographie (une seule tache en c.c.m.). L'allure des protons anomères du mélange **11** est



typique: H-1- $\alpha$  apparaît sous la forme d'un doublet de doublet ( $J_{1,4}$  *trans* 4 Hz), H-1- $\beta$  sous la forme d'un fin doublet ( $J_{1,4}$  *cis* très faible). Le dérivé **3** traité dans les mêmes conditions conduit très rapidement au même mélange **11**. Les spectres de r.m.n. des deux préparations sont identiques.

La conversion du dérivé **3** en Chromogène I par hydrolyse acide est difficile, par suite de la formation de divers produits de dégradation. Cependant, le spectre

de r.m.n. de **3** dans le mélange acide acétique deutérié-oxyde de deutérium est, au bout de 2 h, identique à celui du Chromogène I, enregistré dans le même système de solvants.

L'absorption en ultra-violet de **3** ( $\lambda_{\max}$  231 nm,  $\epsilon_{\max}$   $1,45 \cdot 10^4$ ) est voisine<sup>3</sup> de celle du Chromogène I ( $\lambda_{\max}$  230 nm,  $\epsilon_{\max}$   $10^4$ ). La réaction de Morgan-Elson directe, effectuée avec **3**, donne une coloration violette ( $\lambda_{\max}$  585 nm,  $\epsilon_{\max}$   $3,4 \cdot 10^4$ ). A cette même longueur d'onde, le Chromogène I donne<sup>3</sup>  $\epsilon_{\max}$   $4,95 \cdot 10^4$ . Les courbes d'absorption dans le visible de la substance colorée sont identiques (deux maxima à 545 et 585 nm).

Cette étude montre que la structure généralement admise peut être attribuée avec certitude au dérivé appelé Chromogène I qui est le produit majoritaire lors de la première phase de la réaction de Morgan-Elson (traitement en milieu alcalin). Il résulte d'une réaction de  $\beta$ -élimination à partir du 2-acétamido-2-désoxy-D-glucose (ou de son analogue D-manno).

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Conditions générales.* — Les points de fusion ont été mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141). Les spectres infra-rouge ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Jouan-Jasco IRA-1, les spectres ultra-violet et visible à l'aide d'un appareil Beckmann Acta C-V, les spectres de résonance magnétique nucléaire à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer R-32 (90 MHz). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont indiqués par rapport à  $\text{Me}_4\text{Si}$  interne ou externe ( $\text{D}_2\text{O}$ ) (s, singulet; d, doublet; t, triplet; dd, doublet de doublet; o, octet; m, multiplet). L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie (c.c.m.) sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice Merck HF 254 (épaisseur 0,25 mm) et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50 % de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. et chauffage au moyen d'un épiradiateur. Les chromatographies sur colonne sont effectuées au moyen de gel de silice Merck (0,063–0,200 mm). Les analyses élémentaires ont été faites par le Service Central de Micro-Analyse du Centre National de la Recherche Scientifique (Thiais).

*2-Acétamido-2-désoxy-D-mannose diéthyl dithio-acétal (5).* — Le 2-acétamido-2-désoxy-D-mannose<sup>2,2</sup> (**4**, 1 g) est dissous à 0° dans HCl conc. (4 ml) et de l'éthanethiol (4 ml) est ajouté. Après agitation vigoureuse à 0° durant 24 h, le mélange réactionnel est dilué par de l'eau puis neutralisé par un excès de  $\text{PbCO}_3$ . Les sels sont essorés et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu solide obtenu est séché puis extrait avec du méthanol anhydre (10 ml), afin d'éliminer les dernières traces de sel. Le résidu obtenu après évaporation du méthanol est cristallisé dans un mélange méthanol-éther (1,2 g, 91 %), p.f. 150–152°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16,3^\circ$  (c 1,24, éthanol); spectre i.r.:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3400 (OH), 3140 (NH), 1640 (Amide I), 1555 (Amide II); litt.<sup>1,2</sup>: p.f. 145°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15^\circ$  (c 0,3, éthanol).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$ : C, 44,02; H, 7,70; N, 4,28; O, 24,44; S, 19,58. Trouvé: C, 44,13; H, 7,56; N, 4,48; O, 24,47; S, 19,56.

*2-Acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannose diéthyl dithio-acétal* (6). — Le composé 5 (2 g) est agité pendant 3 h à température ambiante dans de l'acétone anhydre (50 ml), en présence de tamis moléculaire 4 Å. Après refroidissement à  $-20^{\circ}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. est ajouté goutte à goutte (7,4 ml); le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 4 h à température ambiante, puis neutralisé à  $0^{\circ}$  à l'aide d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après essorage des sels, le filtrat est extrait au chloroforme. Les extraits sont lavés avec de l'eau, séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporés, donnant un résidu qui est chromatographié sur une colonne de gel de silice (40 g) dans l'éther diisopropylique-acétone (11,5:1, v/v, contenant 0,1 % de triéthylamine). L'acétal 6 est ainsi obtenu (2,31 g, 93 %) sous la forme d'une huile très légèrement colorée,  $[\alpha]_D^{20} + 20,7^{\circ}$  (c 8,19, chloroforme); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  3280 (NH), 1660 (Amide I), 1510 (Amide II).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2$ : C, 53,05; H, 8,16; N, 3,44; S, 15,73. Trouvé: C, 52,96; H, 7,93; N, 3,35; S, 15,43.

*2-Acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-aldéhydo-D-mannose* (7). — Une solution de l'acétal 6 (1 g) dans le mélange acétone (25 ml) et eau (2,5 ml) est agitée à température ambiante pendant 24 h en présence de  $\text{HgO}$  jaune (2,6 g) et de  $\text{HgCl}_2$  (2,6 g). En fin de réaction, le mélange est chauffé pendant 15 min à  $50^{\circ}$ , puis, après refroidissement, essoré. Le filtrat est évaporé et le résidu dissous dans du chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec une solution aqueuse m de KI, avec de l'eau, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporée. Le résidu (0,76 g), chromatographié sur une colonne de gel de silice (35 g) dans l'éther diisopropylique-méthanol (6:1, v/v, contenant 0,1 % de triéthylamine), donne l'aldéhyde sirupeux 7 (0,51 g, 69 %), qui ne peut pas être conservé,  $[\alpha]_D^{20} + 39^{\circ}$  (c 6,59, chloroforme); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  3340 (NH), 1740 (C=O), 1650 (Amide I), 1530 (Amide II). Une analyse élémentaire satisfaisante n'a pu être obtenue sur cet aldéhyde instable, qui est caractérisé par le dérivé cristallin 8.

*2-Acétamido-1-O-acétyl-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol* (8). — L'aldéhyde 7 (102 mg) est dissous dans le mélange méthanol-eau (1:1, v/v, 10 ml) et  $\text{NaBH}_4$  (100 mg) est ajouté en deux fois à 5 min d'intervalle. Après 30 min à  $0^{\circ}$ , le mélange est neutralisé à la même température à l'aide d'une solution aqueuse à 2 % d'acide acétique, puis évaporé. Le résidu est dissous dans de l'eau et la solution extraite au chloroforme. Les extraits sont lavés avec de l'eau, séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporés. Le résidu (91 mg), chromatographié sur une colonne de gel de silice (3,5 g) dans l'éther diisopropylique-acétone (13:9, v/v, contenant 0,1 % de triéthylamine) conduit au 2-acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol, obtenu sous la forme d'un verre incolore qu'il n'a pas été possible de cristalliser (70,3 mg, 70 %),  $[\alpha]_D^{20} + 34^{\circ}$  (c 2,75, méthanol); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3600 (OH), 3320 (NH), 1650 (Amide I),  $1550\text{ cm}^{-1}$  (Amide II). Ce composé (37 mg) est acétylé (pyridine-anhydride acétique) pour donner l'acétate 8 (41 mg, 100 %), lequel est cristallisé dans un mélange éther de pétrole(40-60°)-éther (35,5 mg, 80 %), p.f.  $77-78^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 31^{\circ}$  (c 0,58, méthanol); spectre i.r.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3350 (NH), 1740 (OAc), 1660 (Amide I),  $1550\text{ cm}^{-1}$  (Amide II).

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{27}NO_7$ : C, 55,64; H, 7,88; N, 4,06. Trouvé: C, 55,58; H, 7,73; N, 4,11.

*2-Acétamido-2,3-didésoxy-5,6-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (3).* — A. À partir du 2-acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-aldéhydo-D-glucose (2). (a) Par action de l'hydroxyde de sodium. Le composé 2 {réf. 5,  $[\alpha]_{D}^{20} + 2,07^\circ$  ( $c$  8,25, méthanol), 3,93 g} est dissous dans le méthanol (5 ml) et une solution aqueuse 0,1M de NaOH est ajoutée (50 ml). Après 15 min à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé, à  $0^\circ$ , avec de la résine Dowex 50 W-X 4 (50–100 mesh). La résine est ensuite essorée et le filtrat évaporé. Le résidu (2,86 g) est cristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-méthanol, donnant 3 (1,34 g, 42,5%), p.f.  $156-158^\circ$ ,  $[\alpha]_{D}^{20} - 3,7^\circ$  (7 min)  $\rightarrow +11,3^\circ$  (20 h,  $c$  0,99, méthanol-eau, 4:1, v/v); spectre u.v.:  $\lambda_{\max}^{\text{éthanol}}$  231 mm,  $\epsilon_{\max}$   $1,45 \cdot 10^4$ ; spectre i.r.:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3210 (OH), 3155 (NH), 1672 (C=C), 1655 (Amide I), 1535  $\text{cm}^{-1}$  (Amide II); données de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde- $d_6$ ):  $\delta$  1,27 et 1,32 (6 H, 2 s, isopropylidène), 1,98 (o, 1 H,  $J_{4,5}$  5,7 Hz,  $J_{1,4}$  4,0 Hz,  $J_{3,4}$  1,3 Hz, H-4), 5,74 (o, 1 H,  $J_{H-1,OH}$  8,0 Hz;  $J_{1,4}$  *trans* 4,0 Hz, couplage homoallylique;  $J_{1,3}$  0,7 Hz, couplage allylique: H-1), 6,10 (s large, 1 H, H-3), 6,52 (d, 1 H, OH), 9,63 (s, 1 H, NH).

*Anal.* Calc. pour  $C_{11}H_{17}NO_5$ : C, 54,31; H, 7,04; N, 5,76; O, 32,89. Trouvé: C, 54,42; H, 6,95; N, 5,80; O, 33,23.

(b) Par action du 2-lithio-1,3-dithiane. Une solution à 20% de butyllithium dans de l'hexane (2,56 ml) est ajoutée, à  $-30^\circ$ , à une solution de 1,3-dithiane (960 mg) dans du tétrahydrofurane anhydre (30 ml). On laisse monter la température de  $-30^\circ$  à  $-20^\circ$  en 1,5 h. Cette solution est ensuite refroidie à  $-80^\circ$  et une solution de l'aldéhyde 2 (2,84 g) dans le minimum de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à  $0^\circ$  et neutralisé à cette température à l'aide d'une solution 0,1M de HCl. L'évaporation laisse un résidu qui est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les sels sont essorés et le filtrat évaporé. Le résidu (1,78 g) est cristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-méthanol, donnant 3 (1,14 g, 71%), identique au composé décrit sous (a).

(c) Par action du di(tert-butyl)oxaloacétate de potassium. Le di(tert-butyl)-oxaloacétate de potassium<sup>8</sup> (130 mg) est ajouté à une solution glacée de l'aldéhyde 2 (130 mg) dans un mélange méthanol-*p*-dioxanne (2 ml, 1:1, v/v). Après 5 h d'agitation à  $0^\circ$ , les solvants sont évaporés et le résidu cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol. Il donne 50 mg (47,5%) de produit 3, identique au composé décrit sous (a).

B. À partir du 2-acétamido-2-désoxy-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-aldéhydo-D-mannose (7). — Le même dérivé 3 est obtenu, avec des rendements comparables, par action sur 7 des trois réactifs utilisés ci-dessus (a, b et c).

*Essais d'acétonation du Chromogène I.* — Le Chromogène I (réf. 2, 230 mg) est agité pendant 7 h dans de l'acétone anhydre (30 ml) en présence de  $\text{CuSO}_4$  (10 g) et d'une goutte de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. Après neutralisation avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , on essore et évapore le filtrat. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (25 g) dans l'éther diisopropylique-méthanol (6:1, v/v). Le sirop pur obtenu (220 mg, 79%) est facilement identifié à 9 d'après son spectre de r.m.n. (chloroforme- $d$ ):

$\delta$  1,42 et 1,48 (2s, 12 H, isopropylidène), 1,67 (s, 6 H, CH<sub>3</sub> propaniques), 1,98 (s, 6 H, Ac), 4,14 (m, 4 H H-b-b', partie AB d'un système ABX), 5,99 (t, 2 H,  $J_{a,b} = J_{a,b'}$  6 Hz, H-a), 8,41 (s, 2 H, NH)\*.

Lorsque le composé cristallin **3** ou le Chromogène III (réf. 21) sont soumis au même traitement, le composé **9** se forme avec un rendement comparable. Il est caractérisé par le tétraacétate **10** décrit ci-après.

*2,2-Bis[3-acétamido-5-(D-glycéro-1,2-diacétoxyéthyl)-2-furyl]propane (10).* —

Le composé **9** (220 mg) est hydrolysé à température ambiante pendant 24 h à l'aide d'un mélange d'acétone (10 ml) et de HCl M (1 ml). Le mélange réactionnel est neutralisé par la résine Dowex 1X8, filtré et évaporé. Le résidu (140 mg) contient (c.c.m., éther diisopropylique-méthanol, 2,5:1, v/v) deux produits qui sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (10 g) (éther diisopropylique-méthanol, 2,5:1, v/v). Le premier composé élué est (données de r.m.n.) un mono-acétal résultant d'une hydrolyse partielle de **9**; son étude n'a pas été poursuivie. Le second composé élué est le 2,2-bis[3-acétamido-5-(D-glycéro-1,2-dihydroxyéthyl)-2-furyl]propane (40 mg, 22%): données de r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O):  $\delta$  1,58 (s, 6 H, CH<sub>3</sub> propaniques), 1,88 (s, 6 H, NAc), 3,60 (d, 4 H,  $J_{a,b}$  6 Hz, H-b et H-b'), 4,44 (t, 2 H,  $J_{a,b}$  6 Hz, H-a), 6,28 (s, 2 H, H-4). Avant échange des protons, on observe, en plus, les signaux suivants:  $\delta$  4,76 (t, 2 H,  $J_{OH,b} = J_{OH,b'}$  6 Hz, OH primaire), 5,30 (d, 2 H,  $J = J_{OH,a}$  6 Hz, OH secondaire), 9,13 (s, 2 H, NH). Le composé est transformé en son tétraacétate **10** (anhydride acétique-pyridine), p.f. 128–130°,  $[\alpha]_D^{20} + 57,5^\circ$  (c 0,77, chloroforme); i.r.:  $\nu_{max}^{Nujol}$  3240 (NH), 1743 (OAc), 1645 (Amide I), 1530 cm<sup>-1</sup> (Amide II): données de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  1,65 (s, 6 H, CH<sub>3</sub> propaniques), 1,98, 2,05 et 2,11 (3 s, 18 H, Ac), 4,50 (m, 4 H, H-b, H-b'), 6,05 (q, 2 H,  $J_{OH,a}$  6,0 Hz,  $J_{a,b} = J_{a,b'}$  7,0 Hz, H-a), 7,86 (s, 2 H, NH).

*Anal.* Calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>: C, 56,05; H, 5,92; N, 4,84. Trouvé: C, 55,98; H, 5,85; N, 5,13.

*Méthyl-2-acétamido-2,3-didésoxy- $\alpha,\beta$ -D-érythro-hex-2-énofuranoside (11).* —

*A. À partir du 2-acétamido-2,3-didésoxy-5,6-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (3).* — Le composé **3** (102 mg) est dissous dans un mélange de méthanol (2 ml) et d'acétone (30 ml) et la solution est agitée pendant 45 min à température ambiante en présence de CuSO<sub>4</sub> (3 g) et d'une goutte de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtré et évaporé. Le résidu (130 mg) est chromatographié sur colonne de gel de silice (10 g) (chloroforme-acétone, 6:1, v/v, contenant 0,1 % de triéthylamine), donnant un mélange des glycosides **3** (60 mg, 56%) sous forme d'un sirop; spectre i.r.:  $\nu_{max}^{film}$  3080 (C=C), 1680 (Amide I), 1660 (C=C), 1540 cm<sup>-1</sup> (Amide II); spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*):  $\delta$  1,37 et 1,45 (2 s, 6 H, C-Me), 2,15 (s, 3 H, Ac), 3,32 et 3,44 (2 s, 3 H, OMe,  $\alpha$  et  $\beta$ ), 4,00 (m, 3 H, H-5,6 et 6'), 4,89 (m, 1 H, H-4), 5,62 (d, 0,45 H,  $J_{1,3}$  0,7 Hz, H-1- $\beta$ ), 5,77 (dd, 0,55 H,  $J_{1,3}$  0,7 Hz,  $J_{1,4}$  4,0 Hz, H-1- $\alpha$ ), 6,45 (m, 1 H, H-3), 7,47 (d, 1 H, NH,

\* Les protons a, b et b' de **9** et **10** sont ceux des chaînes latérales.

$\alpha$  et  $\beta$ ). Malgré plusieurs essais, une analyse élémentaire satisfaisante de ce sirop n'a pu être obtenue.

*B. À partir du Chromogène I.* — Lorsque le Chromogène I (réf. 2) est soumis à la même réaction que décrite sous A, le dérivé II est obtenu avec un rendement comparable. Le spectre de r.m.n. est identique à celui obtenu précédemment.

*Conversion du 2-acétamido-2,3-didéso- $\alpha$ -5,6-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (3) en 2-acétamido-2,3-didésoxy- $\alpha$ , $\beta$ -D-érythro-hex-2-énofuranose (Chromogène I).* — Le composé cristallin 3 (52,5 mg) est dissous dans un mélange d'acide acétique deutérié (0,15 ml) et de D<sub>2</sub>O (0,35 ml). Au bout de 2 h à 35°, le spectre de r.m.n. de cette solution est identique à celui du Chromogène I:  $\delta$  2,20 (s, 3 H, Ac), 3,80 (m, 3 H, H-5,6 et 6'), 6,10 (d, 0,4 H,  $J_{1,3}$  0,7 Hz, H-1- $\beta$ ), 6,15 (dd, 0,6 H,  $J_{1,3}$  0,7 Hz,  $J_{1,4}$  4 Hz, H-1- $\alpha$ ), 6,35 (s élargi, 1 H, H-3). Un séjour prolongé de 3 dans l'acide acétique conduit à une décomposition du produit.

## REFERENCES

- 1 W. T. J. MORGAN ET L. A. ELSON, *Biochem. J.*, 28 (1934) 988-995.
- 2 R. KUHN ET G. KRUGER, *Chem. Ber.*, 89 (1956) 1473-1486.
- 3 D. J. TIPPER, *Biochemistry*, 7 (1968) 1441-1449.
- 4 J.-M. BEAU ET P. SINAY, résultats non publiés.
- 5 M. N. MIRZAYANOVA, L. P. DAVYDOVA ET G. I. SAMOKHVALOV, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, (1968) 1896-1898.
- 6 J. YOSHIMURA ET T. SATO, *Nippon Kagaku Zasshi*, 80 (1959) 1479-1483.
- 7 R. E. HARMON, G. WELLMAN ET S. K. GUPTA, *Chem. Ind. (London)*, (1973) 951-952.
- 8 R. KUHN ET G. BASCIANG, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 659 (1962) 156-163.
- 9 E. J. COREY ET D. SEEBACH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 4 (1965) 1077-1078.
- 10 D. HORTON ET J. D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 13 (1970) 33-47.
- 11 P. HOWGATE, A. S. JONES ET J. R. TITTENSOR, *Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 403-408.
- 12 P. A. J. GORIN, *Carbohydr. Res.*, 27 (1973) 309-323.
- 13 J. YOSHIMURA, T. NAKAGAWA ET T. SATO, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 35 (1962) 467-469.
- 14 C. BARBIER, D. GAGNAIRE ET P. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 2330-2338; D. GAGNAIRE ET P. VOTTERO, *ibid.*, (1970) 164-167.
- 15 R. U. LEMIEUX, K. A. WATANABE ET A. A. PAVIA, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 4413-4426.
- 16 M. BARFIELD, R. J. SPEAR ET S. STERNHELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 5322-5327.
- 17 C. C. J. CULVENOR, M. L. HEFFERNAN ET W. G. WOODS, *Aust. J. Chem.*, 18 (1965) 1605-1624.
- 18 E. F. L. J. ANET, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 448-460.
- 19 T. J. BATTERHAM, N. V. RIGGS, A. V. ROBERTSON ET W. R. J. SIMPSON, *Aust. J. Chem.*, 22 (1969) 725-749.
- 20 D. AVENEL, J. OHANESSIAN ET A. NEUMAN, *Acta Cryst., Ser. B*, 32 (1976) 21-24.
- 21 R. KUHN ET G. KRUGER, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 264-277.
- 22 J. YOSHIMURA, H. SAKAI, N. ODA ET H. HASHIMOTO, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45 (1972) 2027-2032.