

## CHLORURE D'ALUMINIUM, CATALYSEUR D'ACÉTONISATION DANS LA SYNTHÈSE DU 4-DÉSOXY-1,2-*O*-ISOPROPYLIDÈNE- $\beta$ -DL-*thréo*-PENTOPYRANOSE ET DE SES DÉRIVÉS\*

CHRISTIAN GAGNIEU ET ANNIE GROUILLER

Service de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA, 20 Av. A. Einstein, 69621 Villeurbanne (France)

(Reçu le 5 novembre 1979; accepté le 16 janvier 1980)

### ABSTRACT

4-Deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranose (**6**) has been synthesized according to a new method of acetal formation with acetone that employs aluminum chloride as the catalyst. The best yield was obtained when the acetonation was conducted on a column of silica gel as a heterogeneous phase. The 3-azido and 3-oximino derivatives of **6** were prepared as potential synthetic intermediates for the preparation of amino sugar nucleosides.

### SOMMAIRE

Le 4-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranose (**6**) a été synthétisé selon un nouveau procédé d'acétalisation par l'acétone en présence de chlorure d'aluminium anhydre comme catalyseur. Le meilleur rendement de cette acétonisation est obtenu lorsque la réaction est effectuée en phase hétérogène sur colonne de gel de silice. Les dérivés 3-azido et 3-oximino de **6** ont été préparés en tant qu'intermédiaires dans la synthèse de nucléosides osaminiques.

### INTRODUCTION

Dans le cadre de la synthèse de nucléosides osaminiques apparentés à la puromycine, nous avons déjà préparé<sup>1</sup> la 9-(3-amino-3,4-didésoxy- $\alpha$ -DL-*thréo*-pentopyranosyl)adénine qui s'est révélée être un inhibiteur de croissance de virus à ADN. Dans le but d'obtenir dans la partie osidique de ce nucléoside une configuration *érythro* plus proche de celle *ribo* de la puromycine, nous avons projeté de synthétiser la 9-(3-amino-3,4-didésoxy- $\beta$ -DL-*érythro*-pentopyranosyl)adénine. Pour éviter dans ce type de synthèse les problèmes de blocage au niveau de la fonction amine, il nous a semblé préférable de copuler la base avec un dérivé azide d'un sucre et de procéder ultérieurement à la réduction de l'azido-nucléoside résultant. Dans un premier temps nous avons mis au point la synthèse du 3-azido-3,4-didésoxy-1,2-*O*-isopropylidène-

\*Ce travail a bénéficié de l'aide du C.N.R.S. (ERA 560) et de l'I.N.S.E.R.M. (FRA 5).

$\alpha$ -DL-*érythro*-pentopyranose (**8**)\* pour laquelle nous avons été amenés à élaborer une nouvelle méthode d'acétonisation nécessaire à la préparation du 4-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranose (**6**). Le présent article décrit, outre ces résultats, le dérivé **10** d'oxydation de ce composé **6** qui nous ouvrira la voie à l'obtention d'autres nucléosides osaminiques.

#### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le méthyl-2,3-anhydro-4-désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-*érythro*-pentopyranoside<sup>2</sup> (**1**), traité par l'acide sulfurique 0,25M, est hydrolysé partiellement à température ambiante en méthyl-4-désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranoside (**2**) et totalement à chaud en 4-désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranose (**5**). Le composé **2** a été identifié par les isomères **3** et **4** de son dérivé acétyle qui ont pu être séparés. L'acétonisation de **5** selon les méthodes généralement appliquées<sup>3-8</sup> (voir Tableau I) conduit au 4-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\beta$ -DL-*thréo*-pentopyranose (**6**) avec de faibles rendements, le meilleur d'entre eux (26 %) étant obtenu avec l'acétone et le chlorure ferrique comme catalyseur. Dans le but d'améliorer ces résultats, nous avons pensé utiliser un acide de Lewis plus fort que le chlorure ferrique: le chlorure d'aluminium anhydre. Ce catalyseur présente l'avantage de complexer l'eau formée dans le milieu d'acétonisation et de l'éliminer complètement sous forme de précipité de chlorure d'aluminium hydraté, ce qui déplace l'équilibre de la réaction en faveur de la formation de l'acétal. C'est ainsi qu'en traitant dans les meilleures conditions le composé **5** dispersé dans de la silice par une solution acétonique de chlorure d'aluminium, le rendement en composé **6** a pu être élevé jusqu'à 53 %. La quantité de chlorure d'aluminium utilisée est choisie en fonction de celle de chlorure d'aluminium hexahydraté formé dans la

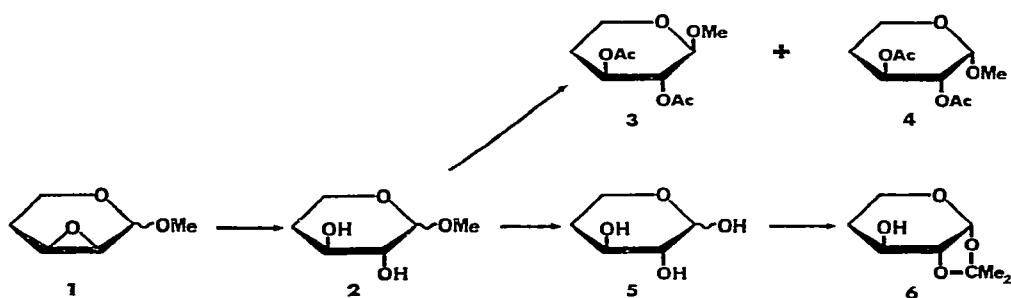
TABLEAU I

MÉTHODES ET RENDEMENTS D'ACÉTONISATION DU COMPOSÉ **5**

Réactif	Catalyseur	Temps de réaction (h)	Rdt. (%)	Réf.
Acétone	CuSO <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	13	3
Acétone	ZnCl <sub>2</sub> -H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5	17	4
Acétone	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	20	5
Acétone	HClO <sub>4</sub>	4	14	6
Diméthoxypropane	HClO <sub>4</sub>	24	très faible	7
Acétone	FeCl <sub>3</sub>	4	26	8
Acétone	AlCl <sub>3</sub>	4	53	
Acétone	AlCl <sub>3</sub> en colonne		70	

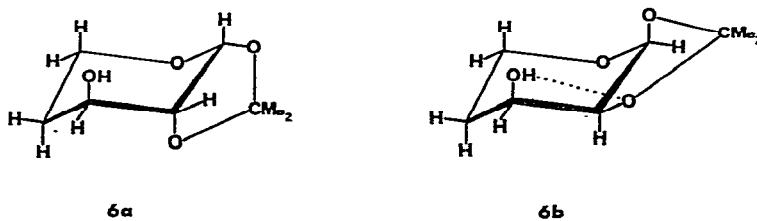
\*Tous les composés sont racémiques et les formules représentent un seul énantiomère du racémate correspondant.

réaction et représente donc 1/6 d'équivalent molaire de **5**. Une plus forte proportion en catalyseur augmente la vitesse de la réaction mais entraîne une importante déshydratation intermoléculaire de l'acétone qui gêne la purification de l'acétal. Pour renforcer le déplacement de l'équilibre réactionnel nous avons imaginé une méthode de synthèse sur colonne dans laquelle l'ose à acétoniser est déposé sur un gel de silice et "lavé" en continu par de l'acétone contenant 0,4% de chlorure d'aluminium. L'acétal formé étant seul soluble dans la phase mobile est entraîné au fur et à mesure vers le bas de la colonne où il est récolté, tandis que l'eau engendrée dans la réaction est captée par le chlorure d'aluminium qui précipite sous sa forme hydratée en tête de colonne. Avec cette technique le rendement de la réaction d'acétonisation de **5** est de 70%. Pour évaluer l'efficacité de ces nouveaux procédés d'acétonisation, nous les avons appliqués à trois oses naturels: le **D**-glucose, le **D**-galactose et le **D**-fructose. Le 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose et le 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose ont été obtenus avec des rendements comparables à ceux de la littérature<sup>8</sup>. Pour le **D**-fructose, deux types de dérivés isopropylidéniques sont obtenus selon la concentration du catalyseur dans l'acétone. Dans les conditions de synthèse du composé **6**, le 1,2:4,5-di-*O*-isopropylidène-D-fructose est isolé pur avec un rendement de 65%. Lorsque la concentration en chlorure d'aluminium est vingt fois supérieure, l'autre isomère, le 2,3:4,5-di-*O*-isopropylidène-D-fructose est formé avec un rendement de 68%. Ces résultats rejoignent ceux de Brady<sup>9</sup> qui synthétise l'un ou l'autre de ces isomères selon la proportion d'acide sulfurique dans l'acétone; néanmoins les rendements qu'il obtient sont inférieurs.



La structure de l'acétal **6** a été déduite d'une double étude de ce composé par spectrométrie r.m.n. et i.r. L'analyse de son spectre r.m.n. montre que les valeurs des constantes de couplage  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  et  $J_{3,4'}$  sont égales à 3,8 Hz et de ce fait compatibles seulement avec une orientation équatoriale pour H-3 et une orientation axiale pour OH-3. L'incertitude sur la structure réside dès lors au niveau du groupement isopropylidénique. La constante de couplage  $J_{1,2}$  est faible (3,0 Hz) et ne peut correspondre qu'à un couplage de type équatorial-axial. Les deux structures correspondant aux isomères **6a** et **6b** sont alors possibles. La mesure sur les stéréo-modèles de Dreiding des distances entre l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle et les atomes d'oxygène acétaliques montre que seule la structure **6b** peut présenter une

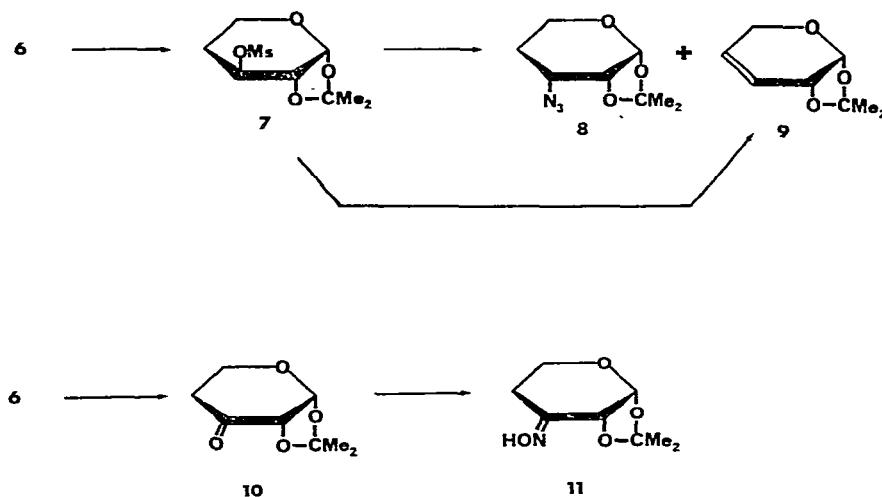
liaison hydrogène intramoléculaire. Nous avons donc recherché par une étude de spectrométrie i.r. l'existence d'une telle liaison dans le composé **6** pour choisir définitivement entre les deux structures possibles. Le spectre i.r. de **6** en solution dans le tétrachlorure de carbone est réalisé dans la zone de fréquence de 3700–3200 cm<sup>-1</sup> avec une largeur spectrale de fente de 1 cm<sup>-1</sup> et dans une atmosphère exempte de gaz carbonique et de vapeur d'eau. Pour une forte concentration de **5** (10 mM) il présente deux bandes d'absorption: l'une à 3615 cm<sup>-1</sup> avec un épaulement à 3590 cm<sup>-1</sup> et l'autre à 3500 cm<sup>-1</sup> correspondant toutes deux aux fréquences de vibration du groupe hydroxyle. La bande à 3615–3590 cm<sup>-1</sup> est imputable aux groupes hydroxyles libres; celle à 3500 cm<sup>-1</sup> qui disparaît totalement par dilution du produit (3 mM) est due uniquement aux groupes hydroxyles liés par des liaisons hydrogène intermoléculaires. La présence de liaisons hydrogène intramoléculaires est donc hautement improbable d'autant plus que la valeur de l'angle dièdre H-C-OH (43°) déduite de la constante de couplage  $J_{\text{HCOH}}$  mesurée en spectrométrie r.m.n. est trop faible pour permettre l'engagement du proton alcoolique dans une telle liaison. La structure **6a** est la seule compatible avec ces résultats et est en accord avec la stéréochimie d'ouverture des groupements époxydes.



L'azidolyse du dérivé mésylé **7** de **6** est réalisée dans le N,N',N"-hexaméthylphosphorotriamide par 2 équiv. molaires d'azoture de sodium dans différentes conditions de température et de temps. Quelle que soit la température de réaction comprise entre 70 et 150°, après 24 h de temps de réaction, deux produits sont obtenus en proportion invariable 3 : 4, le 3-azido-3,4-didésoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-érythro-pentopyranose (**8**) attendu et le dérivé **9** séparés par chromatographie liquide sous basse pression. La nature d'énose a été attribuée à **9** d'après l'étude de son spectre de r.m.n. à 250 MHz. Le composé **9** a été également obtenu en traitant le dérivé mésylé **7** par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium dans du N,N',N"-hexaméthylphosphorotriamide à haute température.

L'oxydation de **6** par le chlorochromate de pyridinium<sup>10,11</sup> dans le dichlorométhane conduit au 4-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-glycéro-pentopyranos-3-ulose (**10**) avec un très bon rendement. Cet ulose a été caractérisé par son dérivé oximino **11** dont la structure a été complètement déterminée en vue de recherches ultérieures sur ce composé. La synthèse de cette oxime peut conduire à priori au mélange des deux isomères *syn* et *anti* par rapport au groupement isopropylidénique; mais le spectre de résonance magnétique nucléaire de **11** présentant un signal unique pour chaque proton de la molécule indique qu'un seul isomère est formé au cours de

la réaction. La distinction entre les deux formes *syn* et *anti* n'a pas pu être faite par l'étude des effets de solvant en spectrométrie r.m.n. selon la méthode de Karabatsos et Taller<sup>12</sup> parce que l'oxime **11** est totalement insoluble dans le benzène et faiblement soluble dans le tétrachlorure de carbone. Cette distinction a pu être réalisée en procédant comme pour le composé **6** à une étude de liaison hydrogène en spectrométrie i.r. En effet seul l'isomère *syn* peut présenter une telle liaison de type intramoléculaire. Le spectre i.r. de **11** en solution dans le tétrachlorure de carbone, enregistré dans l'intervalle de fréquence 3700–3200 cm<sup>-1</sup> dans les mêmes conditions que précédemment, montre deux bandes d'absorption, l'une à 3580 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fréquence de vibration du groupe hydroxyle libre et l'autre à 3300 cm<sup>-1</sup> pour le groupe hydroxyle lié. Cette dernière bande disparaît complètement par dilution (1mM), ce qui permet de conclure à l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire et donc à une forme *anti* pour le composé **11**.



Le dérivé tosylé de cette oxime est actuellement soumis au réarrangement de Neber qui doit conduire à l' $\alpha$ -amino-cétone correspondante dont la réduction en  $\alpha$ -amino-alcool fournira une osamine précurseur d'un nucléoside analogue de la gougerotine.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Méthodes générales.** — Les points de fusion pris sur banc Kofler ne sont pas corrigés. Les indices de réfraction sont mesurés sur un réfractomètre O.P.L. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur les spectrophotomètres Beckman Acculab-4 et Perkin-Elmer 225. Les spectres de r.m.n. ont été réalisés sur les spectromètres Bruker WP-80, Cameca-250 et Cameca-350. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m., le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Les adsorbants utilisés

sont des gel de silice Merck: 60 F<sub>254</sub> pour les chromatographies sur couche mince (E. Merck, 5735) et sur colonne sèche (E. Merck, 10757), et 60 pour les autres chromatographies sur colonne (E. Merck, 7734). Les chromatographies en phase liquide sous basse pression ont été réalisées avec un dispositif Duramat et une colonne prête à l'emploi Lobar Merck Lichroprep Si 60. Les élutions sont réalisées avec les systèmes de solvant: *A* (chloroforme-méthanol, 3:1, v/v), *B* (hexane-acétate d'éthyle, 1:1, v/v) et *C* (hexane-acétate d'éthyle, 3:1, v/v).

*Méthyl-4-désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-thréo-pentopyranoside (2).* — Une solution de l'époxyde **1** (5,2 g, 40 mmol) dans de l'acide sulfurique 0,25M (50 mL) est agitée pendant 4 h à température ambiante. Après neutralisation du mélange réactionnel par du carbonate de potassium, l'eau est évaporée à 40° sous pression réduite. Les sels sont précipités par addition de méthanol (40 mL) et éliminés par filtration. Après évaporation à froid du méthanol, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. L'élution par le solvant *A* donne 5,75 g (97 %) de **2**, p.f. 54–60°, c.c.m. (chloroforme-méthanol, 4:1, v/v):  $R_F$  0,59;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3440 cm<sup>-1</sup> (OH); r.m.n. (80 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  4,59 et 4,02 (2 d, 2/5 H, J<sub>1,2</sub> 3,2 Hz, H-1 $\beta$ ; 3/5 H, J<sub>1,2</sub> 7 Hz, H-1 $\alpha$ ), 3,90–2,90 (m, 4 H, H-2, -3, -5, -5'), 3,40 et 3,31 (2 s; 3/5 3 H, OMe $\alpha$ ; 2/5 3 H, OMe $\beta$ ), 2,00–1,25 (m, 2 H, H-4, -4').

*Anal.* Calc. pour C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 48,65; H, 8,11. Trouvé: C, 48,64; H, 8,01.

*Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4-désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-thréo-pentopyranosides (3 et 4).* —

À une solution du composé **2** (200 mg, 1,35 mmol) dans de la pyridine (2 mL) est ajouté goutte à goutte de l'anhydride acétique (0,3 mL, 3,2 mmol) sous agitation à température ambiante. Après 4 h de réaction la solution est versée sur de la glace pilée et après 30 min de repos extraite par du dichlorométhane (3 × 20 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 × 20 mL), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. La chromatographie liquide sous basse pression du résidu huileux obtenu (solvant *B*) donne 95 mg (30 %) de l'isomère  $\alpha$  (**3**) et 125 mg (40 %) de l'isomère  $\beta$  (**4**).

*Isomère  $\alpha$ .* P.f. 67–68°, c.c.m. (solvant *B*):  $R_F$  0,55;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1730 et 1250 cm<sup>-1</sup> (OAc); r.m.n. (80 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  4,88 (m, 1 H, J<sub>2,3</sub> 8, J<sub>3,4</sub> 5,5, J<sub>3,4'</sub> 8 Hz, H-3), 4,70 (dd, 1 H, J<sub>1,2</sub> 7 Hz, H-2), 4,31 (d, 1 H, H-1), 3,91 (m, 1 H, J<sub>5,5'</sub> –12,5 Hz, H-5'), 3,56 (m, 1 H, H-5), 3,36 (s, 3 H, Me), 2,13–1,50 (m, 2 H, H-4, -4'), 1,98 et 1,95 (2 s, 6 H, OAc).

*Anal.* Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 51,72; H, 6,89. Trouvé: C, 51,83; H, 7,08.

*Isomère  $\beta$ .* C.c.m. (solvant *B*):  $R_F$  0,58;  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1730 et 1250 cm<sup>-1</sup> (OAc); r.m.n. (80 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  5,16 (m, 1 H, J<sub>3,4'</sub> 10,5, J<sub>3,4</sub> 5,5, J<sub>3,2</sub> 10 Hz, H-3), 4,79 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> 3,5 Hz, H-1), 4,68 (dd, 1 H, H-2), 3,84–3,50 (m, 2 H, H-5, -5'), 3,31 (s, 3 H, Me), 2,13–1,40 (m, 2 H, H-4, -4'), 1,98 et 1,95 (2 s, 6 H, OAc).

*Anal.* Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 51,72; H, 6,89. Trouvé: C, 51,68; H, 6,81.

*4-Désoxy- $\alpha$ - et - $\beta$ -DL-thréo-pentopyranose (5).* — Une solution de **2** (4,5 g, 30 mmol) dans de l'acide sulfurique 0,25M (40 mL) est chauffée pendant 20 min à 95°. Le traitement du mélange réactionnel effectué comme pour la préparation de **2** donne 3,62 g (92 %) de **4**;  $n_D^{20}$  1,5049; c.c.m. (chloroforme-méthanol, 4:1, v/v):

$R_F$  0,24;  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH); r.m.n. (80 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  5,06 et 4,35 (2 d; 2/5 H,  $J_{1,2}$  3,3 Hz, H-1 $\beta$ ; 3/5 Hz,  $J_{1,2}$  7,5 Hz, H-1 $\alpha$ ), 3,90–2,90 (m, 4 H, H-2, -3, -5, -5'), 2,00–1,25 (m, 2 H, H-4, -4').

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$ : C, 44,75; H, 7,46. Trouvé: C, 44,71; H, 7,80.

**4-Désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\beta$ -DL-thréo-pentopyranose (6).** — A. À de l'acétone anhydre (150 mL) refroidie à  $-15^\circ$  est ajouté du chlorure d'aluminium anhydre (500 mg, 3,8 mmol). La solution est agitée pendant 5 min, puis du triol 5 (2,68 g, 20 mmol) dispersé dans du sable (20 g) est ajouté en une seule fois sous forte agitation. Après 4 h de réaction le sable est éliminé par filtration et lavé avec de l'acétone anhydre (50 mL). Le pH du filtrat est ajusté à froid à 8,5 par addition de carbonate de potassium (800 mg dans 10 mL d'eau). L'acétone est évaporée et la solution aqueuse résiduelle est traitée par le chloroforme ( $6 \times 15$  mL). L'extrait chloroformique séché sur sulfate de magnésium et filtré sur charbon végétal est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue cristallise rapidement. Sa recristallisation dans l'hexane (100 mL) contenant de l'acétate d'éthyle (2 mL) fournit 1,84 g (53%) de 6, p.f.  $71$ – $72^\circ$ , c.c.m. (solvant B):  $R_F$  0,32;  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3420 (OH), 1380 et 1370  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ); r.m.n. (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,35 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3 Hz, H-1), 4,23 (q, 1 H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{3,4'}$  3,8 Hz, H-3), 3,88 (q, 1 H, H-2), 3,85–3,74 (m, 2 H, H-5, -5'), 2,06 (m, 1 H,  $J_{4',4} = 14,2$ ,  $J_{4',5}$  5,4,  $J_{4',5'}$  9,1 Hz,  $H_{\text{endo}} = 4'$ ), 1,58 (m, 1 H,  $J_{4,5}$  3,8,  $J_{4,5'}$  3,8 Hz,  $H_{\text{exo}} = 4'$ ), 1,56 et 1,39 (2 s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C, 55,15; H, 8,05. Trouvé: C, 55,06; H, 8,17.

B. Une colonne (2 × 32 cm) est remplie avec du gel de silice 60 (65 g) préalablement séché 4 h à  $120^\circ$  et mis en suspension dans de l'acétone contenant 0,4% de chlorure d'aluminium anhydre (200 mL). Après avoir déposé en tête de colonne du triol 5 (1 g, 7,5 mmol) dispersé dans du gel de silice 60 (3,5 g), on fait couler sur ce mélange une solution acétonique de chlorure d'aluminium à 0,4% par fractions de 30 mL à la vitesse de 1 mL par min. En sortie de colonne l'éluant est recueilli dans une solution de carbonate de potassium refroidie à  $0^\circ$  et maintenue constamment à pH 8,5. L'élution est arrêtée lorsque la formation de 6 n'est plus détectable en c.c.m. Les extraits acétoniques sont traités comme dans la méthode A et donnent 900 mg (70%) de 6.

**4-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthylsulfonyl- $\beta$ -DL-thréo-pentopyranose (7).** — Le dérivé isopropylidénique 6 (200 mg, 1,15 mmol) est dissous à  $-5^\circ$  dans du dichlorométhane (5 mL) contenant de la triéthylamine fraîchement distillée (0,4 mL). Après addition en une seule fois de chlorure de méthanesulfonyle (0,3 mL) et agitation de la solution pendant 20 min, le mélange réactionnel est lavé par de l'eau glacée ( $2 \times 15$  mL), puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ( $2 \times 15$  mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. La chromatographie sur colonne sèche (solvant B) du résidu huileux obtenu donne 278 mg (96%) de 7 qui cristallise à froid, p.f.  $62^\circ$ , c.c.m. (solvant B):  $R_F$  0,56;  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  1380 et 1370 ( $\text{CMe}_2$ ), 1350 et 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ); r.m.n. (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,33 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3,2 Hz, H-1), 5,00 (m, 1 H,

$J_{3,4}$  5,7,  $J_{3,4}$  4 Hz, H-3), 3,96 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  4 Hz, H-2), 3,80 (m, 2 H, H-5, -5'), 2,30–1,75 (m, 2 H, H-4, -4'), 1,55 et 1,42 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

Anal. Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>S: C, 42,80; H, 6,35; O, 38,00. Trouvé: C, 42,80; H, 6,50; O, 37,70.

**3-Azido-3,4-didésoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-érythro-pentopyranose (8).** — Un mélange de **7** (290 mg, 1,15 mmol) et d'azoture de sodium (150 mg, 2,30 mmol) dans Me<sub>6</sub>N<sub>3</sub>PO (12 mL) est chauffé à 100° durant 18 h. Le milieu réactionnel est dilué par de l'eau (25 mL) et traité par l'éther (6 × 25 mL). L'extrait éthétré est lavé une fois par de l'eau (10 mL), séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous pression réduite. La chromatographie liquide sous basse pression (solvant C) de l'huile obtenue donne 85 mg (40%) de **8** et 83 mg (53%) de **9**. Le composé **8** est un liquide incolore, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4743, c.c.m. (solvant C): R<sub>F</sub> 0,38; ν<sub>max</sub><sup>film</sup> 2100 (N<sub>3</sub>), 1375 et 1365 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>); r.m.n. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,22 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> 3 Hz, H-1), 4,24 (t, 1 H, J<sub>2,3</sub> 3 Hz, H-2), 4,00 (m, 1 H, J<sub>5,5'</sub> 12, J<sub>5,4'</sub> 5,5, J<sub>5,4</sub> 3,8 Hz, H<sub>endo</sub>-5), 3,59 (m, 1 H, J<sub>3,4'</sub> 12, J<sub>3,4</sub> 5,8 Hz, H-3), 3,51 (m, 1 H, J<sub>5,4'</sub> 9,5, J<sub>5,4</sub> 4,5 Hz, H<sub>exo</sub>-5'), 2,06 (m, 1 H, J<sub>4,4'</sub> 13 Hz, H<sub>endo</sub>-4'), 1,88 (m, 1 H, H<sub>exo</sub>-4), 1,60 et 1,41 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

Anal. Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 48,24; H, 6,44; N, 21,10. Trouvé: C, 48,06; H, 6,48; N, 20,96.

**3,4-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-glycéro-pent-3-énopyranose (9).** — À une solution du dérivé mésylé **7** (100 mg, 0,4 mmol) dans Me<sub>6</sub>N<sub>3</sub>PO (10 mL) est additionné de l'hydroxyde de sodium aqueux 5M (0,5 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 130° durant 7 h, puis traité comme pour la préparation du composé **8**. La chromatographie sur colonne sèche (solvant C) de l'huile obtenue fournit 47 mg (76%) de liquide incolore, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4459, c.c.m. (solvant C): R<sub>F</sub> 0,45; ν<sub>max</sub><sup>film</sup> 3020 et 710 (C=C), 1380 et 1370 (CMe<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; r.m.n. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,14 (m, 1 H, J<sub>3,4</sub> 10, J<sub>3,2</sub> 3,5 Hz, H-3), 5,99 (m, 1 H, J<sub>4,5</sub> 2, J<sub>4,5'</sub> 4 Hz, H-4), 5,27 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> 3,5 Hz, H-1), 4,36–4,24 (m, 1 H, H<sub>endo</sub>-5), 4,30–4,24 (m, 1 H, H-2), 4,11 (m, 1 H, J<sub>5,5'</sub> 15 Hz, H<sub>exo</sub>-5'), 1,55 et 1,41 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

Anal. Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 61,50; H, 7,69. Trouvé: C, 61,39; H, 7,67.

**4-Désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-glycéro-pentopyranos-3-ulose (10).** — Du chlorochromate de pyridinium (2,5 g) en solution dans du dichlorométhane (15 mL) est agité pendant 15 min, puis additionné de dérivé isopropylidénique **6** (500 mg, 8,65 mmol). Après une agitation de 24 h, de l'eau (20 mL) est ajoutée au milieu réactionnel qui est traité par du dichlorométhane (6 × 15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur gel de silice 60 et évaporée sous pression réduite. La distillation à 130°<sub>0,8 mmHg</sub> de l'huile incolore obtenue fournit 370 mg (74%) de **10**; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4570, c.c.m. (solvant B): R<sub>F</sub> 0,50; ν<sub>max</sub><sup>film</sup> 1730 (C=O), 1380 et 1370 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>). L'analyse élémentaire et le spectre de r.m.n. ont été effectués sur le dérivé oximino (**11**) de **10**.

**4-Désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -DL-glycéro-pentopyranos-3-ulose-3-oxime (11).** — À une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (200 mg, 1,2 mmol) dans un mélange de méthanol (7 mL) et d'eau (7 mL) est ajoutée de la cétone **10** (330 mg, 1,92 mmol). Le pH du milieu est ajusté à 8 par addition d'hydrogénocarbonate de

sodium. Le mélange réactionnel est agité à 65° pendant 1,5 h. Après évaporation du méthanol et refroidissement de la phase aqueuse à -5°, le précipité d'oxime formé, récupéré par filtration, est recristallisé dans l'hexane pour donner 305 mg (85%) de **11** sous forme d'une poudre blanche, p.f. 167-168°, c.c.m. (solvant *B*):  $R_F$  0,50;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3360 (OH), 1650 (NOH), 1387 et 1380 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>); r.m.n. (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,56 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  4,8 Hz, H-1), 4,55 (d, 1 H, H-2), 4,05 (dd, 1 H,  $J_{5',5}$  -12,  $J_{5',4'}$  10,5,  $J_{5',4}$  4,8 Hz, H<sub>exo</sub>-5'), 3,78 (dd, 1 H,  $J_{5,4}$  6,8,  $J_{5,4}$  2,7 Hz, H<sub>endo</sub>-5), 3,00 (dd, 1 H,  $J_{4,4'}$  -18 Hz, H<sub>endo</sub>-4'), 2,42 (dd, 1 H, H<sub>exo</sub>-4), 1,65 et 1,42 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

*Anal.* Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 51,40; H, 6,95; N, 7,50. Trouvé: C, 51,15; H, 7,02; N, 7,33.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions les Docteurs C. Arnaud et M. Moreau de l'Université Claude-Bernard Lyon I pour les discussions que nous avons eues au sujet des déterminations de structure.

#### RÉFÉRENCES

- 1 D. BOUCHU, M. ABOU-ASSALI, A. GROUILLER, G. CARRET ET H. PACHEO, *Eur. J. Med. Chem.*, publication en cours.
- 2 D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C*, 283 (1976) 691-693.
- 3 P. A. LEVENE ET R. S. TIPSON, *J. Biol. Chem.*, 115 (1936) 731-747.
- 4 P. A. LEVENE ET R. S. TIPSON, *J. Biol. Chem.*, 121 (1937) 131-153.
- 5 L. LERNER ET P. KOHN, dans W. W. ZORBACH ET R. S. TIPSON (Eds.), *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1968, pp. 146-148.
- 6 J. A. ZDERIC, H. CARPIO ET C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 (1960) 446-451.
- 7 H. HASEGAWA ET M. KISO, *Carbohydr. Res.*, 63 (1978) 91-98.
- 8 P. P. SINGH, M. M. GHARIA, F. DASGUPTA ET H. C. SRIVASTAVA, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 439-440.
- 9 R. F. BRADY, JR., *Carbohydr. Res.*, 15 (1970) 35-40.
- 10 E. J. COREY ET J. W. SUGGS, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 2647-2650.
- 11 D. H. HOLLOWBEE, R. S. KLEIN ET J. J. FOX, *Carbohydr. Res.*, 67 (1978) 491-494.
- 12 G. J. KARABATSOS ET R. A. TALLER, *Tetrahedron*, 24 (1968) 3347-3359.