

## OUVERTURE PAR LE *N*-BROMOSUCCINIMIDE DES ACÉTALS BENZYLIDÉNIQUES DE MÉTHYL-HEXOSIDES DE CONFIGURATION *MANNO* ET SYNTHÈSE DE LA *N*-ACÉTYL-*L*-MYCOSAMINE\*

JEAN-CLAUDE FLORENT ET CLAUDE MONNERET

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette (France)*

(Reçu le 6 décembre 1979; accepté le 18 mars 1980)

### ABSTRACT

Methyl 2,3:5,6-di-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-mannofuranoside and methyl 2,3-*O*-benzylidene- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside were prepared according to a new procedure by simultaneous glycosidation and acetalation of D-mannose and L-rhamnose. Treatment of these compounds and of 1,6-anhydro-2,3-*O*-benzylidene-D-mannose with *N*-bromosuccinimide gave exclusively the 3-bromo compounds by regiospecific opening of the acetal ring. Thus, starting from rhamnose, *N*-acetyl-L-mycosamine (3-amino-3,6-dideoxy-L-mannose) was prepared in seven steps with a 32% overall yield.

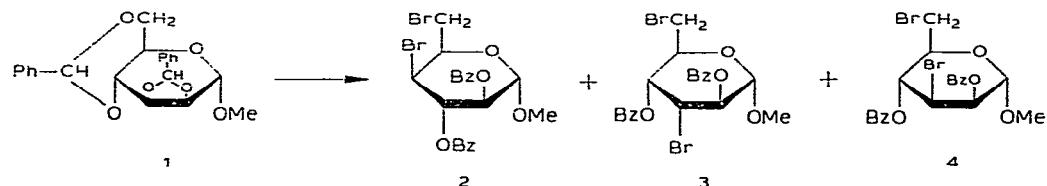
### SOMMAIRE

Les méthyl-2,3:5,6-di-*O*-benzylidène- $\alpha$ -D-mannofuranoside et méthyl-2,3-*O*-benzylidène- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside sont préparés selon une voie originale par glycosidation et acetalation concomitantes des D-mannose et L-rhamnose. Leur ouverture par le *N*-bromosuccinimide, ainsi que celle du 1,6-anhydro-2,3-*O*-benzylidène-D-mannose, donnent exclusivement les dérivés bromés en C-3 qui sont obtenus par ouverture régiospécifique du cycle acétalique. À partir du rhamnose il est ainsi possible d'accéder en sept étapes à la *N*-acetyl-L-mycosamine (3-amino-3,6-didésoxy-L-mannose) avec un rendement global de 32%.

### INTRODUCTION

Au cours d'une précédente étude concernant l'ouverture des acétals benzylidéniques en C-2-C-3 des méthyl-hexopyranosides de configuration *manno* par le *N*-bromosuccinimide, nous avions montré<sup>1,2</sup> que l'attaque par l'atome de brome se faisait exclusivement en C-3 pour donner régio- et stéréo-spécifiquement des dérivés 3-bromés de configuration *altro*. Ceci s'observait dans le cas des dérivés benzylidéniques du méthyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside<sup>1,2</sup> ou des méthyl-6-désoxy- ou méthyl-6-

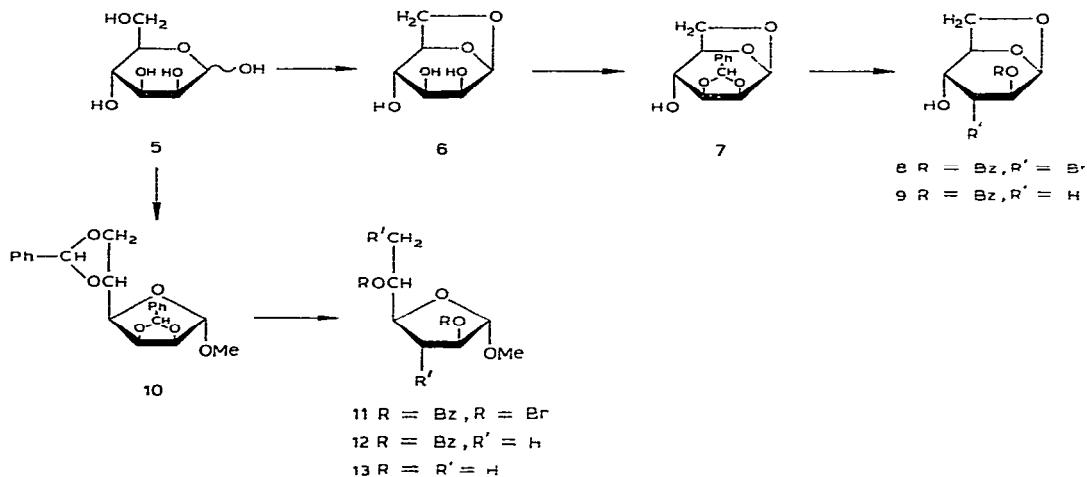
\*IIIème Partie. Pour les parties I et II, consulter réfs. 1 et 2.



amino-6-désoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosides<sup>3</sup>. En revanche dans le cas du méthyl-2,3:4,6-di-*O*-benzylidène- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1**) la réaction était plus complexe<sup>1</sup> par suite d'un réarrangement de type acyloxonium<sup>4,5</sup>, conduisant en particulier à la formation de trois dérivés bromés, **2**, **3** et **4**. Ceux-ci bien que fortement postulés n'avaient pu être isolés. Ce n'est que par l'obtention de deux didésoxy-sucres après réduction que la preuve de leur existence nous était acquise. Thiem et Elvers<sup>6</sup> constataient par la suite le même réarrangement, corroborant ainsi nos résultats. Toutefois l'isolement des dérivés bromés n'a été réalisé que très récemment dans notre laboratoire (voir Partie Expérimentale) ce qui nous a permis de confirmer, grâce à une étude en spectrométrie r.m.n., les structures précédemment proposées. Pour compléter cette étude, nous avons entrepris d'examiner la réaction d'ouverture par le *N*-bromosuccinimide des acétals benzylidéniques en C-2-C-3 de l'anhydro-sucré **7** et du dérivé furannique **10**, ainsi que du méthyl-2,3-*O*-benzylidène- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside (**14**). Il s'agissait de contrôler, dans ce dernier composé, la stéréospécificité de la réaction et utiliser le dérivé bromé pour introduire une fonction aminée avec inversion de configuration afin d'obtenir aisément des 3-amino-3-désoxy-manno-hexoses. En effet, nous avons vu précédemment que les 3-bromo-3-désoxy-*altro*-hexopyranosides ne se prêtaient pas à de simples réactions de substitution, et que même s'ils offraient la possibilité d'accéder aisément aux 2-amino-2,3-didésoxy-hexopyranosides<sup>2</sup>, ils ne permettraient donc pas de préparer les 3-amino-3-désoxy-manno-hexoses. Ceci devenait envisageable au niveau des conformères furanniques, la nature des interactions n'étant pas la même.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le 1,6-anhydro- $\beta$ -D-mannopyranose (**6**) a été préparé selon Angyal *et al.*<sup>7</sup>. D-Mannose (**5**), en solution dans le *N,N*-diméthylformamide, est chauffé en présence d'acide *p*-toluènesulfonique avec élimination de l'eau formée par azéotropie, et **6** est isolé par chromatographie, puis traité par de l' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène<sup>8</sup> pour donner l'acétal **7**. En fait, il n'est pas nécessaire d'isoler **6** pour préparer **7** à partir du D-mannose (**5**). Il suffit lors de la première étape d'ajouter l' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène au milieu réactionnel après disparition du produit de départ **5** (contrôle par c.c.m.). L'action du *N*-bromosuccinimide sur **7** conduit au dérivé bromé en C-3 (**8**). La localisation du résidu bromé, la configuration *altro* et la conformation  $^1C_4(D)$  du dérivé **8** sont établies d'après les données de r.m.n.- $^1H$ . Après hydrogénolyse en présence de charbon palladié et de triéthylamine, on isole le 1,6-anhydro-2-*O*-benzoyl-3-désoxy- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranose (**9**).



De son côté, la synthèse du dérivé furannique **10** a nécessité la mise au point d'une méthode originale par glycosidation et benzylidénation simultanées, méthode que nous avons étendue par la suite à un certain nombre d'oses<sup>9</sup>. Le D-mannose (**5**) traité par un mélange d' $\alpha$ , $\alpha$ -diméthoxytoluène, acide *p*-toluènesulfonique et méthanol conduit à **10** avec 78 % de rendement. Ce composé est en réalité un mélange de quatre diastéréoisomères dont trois d'entre eux ont pu être isolés à l'état pur (cf. Partie Expérimentale). L'ouverture des cycles acétaliques de **10** par le *N*-bromo-succinimide conduit (90 % de rdt. global) au dérivé bromé en C-3 et C-6 (**11**). Son hydrogénolyse donne le didésoxy-sucre **12**. Enfin le traitement de **12** par du méthanolate de sodium fournit le méthyl-glycofuranoside du tyvélose<sup>10</sup> (**13**).

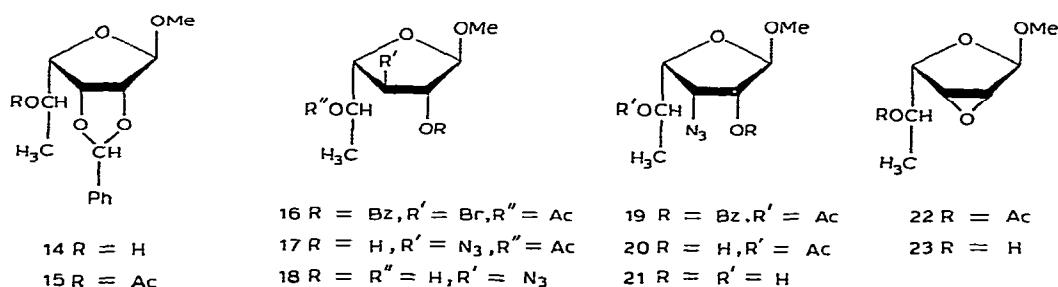
La synthèse du méthyl-2,3-*O*-benzylidène- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside (**14**) est délicate si l'on veut éviter d'avoir à la fois un mélange anomérique et un mélange de composés furanniques et pyranniques. C'est ainsi qu'elle nécessite la préparation du méthyl- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside dont l'obtention n'est pas stéréosélective<sup>11</sup>. De même la réaction classique d'acétonation et de glycosidation du rhamnose<sup>12</sup> conduit à des mélanges de dérivés isopropylidènes des différents méthyl-rhamnosides. De plus cette voie implique l'hydrolyse ultérieure du cycle acétalique. Le méthyl-rhamnofuranoside pourrait être obtenu plus directement par bref traitement du rhamnose dans du méthanol acide à température ambiante selon la technique de Fischer<sup>13</sup>. On pourrait espérer isoler de cette manière le dérivé furanosidique, produit cinétique de la réaction. En fait, cette technique, récemment utilisée par Anizuzzaman et Whistler<sup>14</sup> sur le L-rhamnose conduit à un mélange de méthyl-L-furanoside (30%) et -pyranoside (70%), ce qui nécessite une séparation chromatographique. Ce faible rendement en produit de forme furannique nous a amenés à étudier une autre voie pour obtenir stéréospécifiquement **14**. Elle consiste à effectuer en une seule étape les réactions de glycosidation et de benzylidénation<sup>9</sup>. Selon ce principe, le L-rhamnose est traité par un mélange d' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène et de méthanol en présence d'acide

*p*-toluènesulfonique. Ceci conduit directement à **14** (rdt. global 95%) qui est isolé par simple extraction.

En raison de l'instabilité du produit de la réaction du *N*-bromosuccinimide sur **14**, la réaction d'ouverture du cycle acétalique par ce réactif a été effectuée après acétylation de OH-5. Comme cette acétylation est particulièrement lente et incomplète en milieu pyridiné, elle a été réalisée en présence d'éthérate de trifluorure de bore, opération qui donne **15** avec 90 % de rendement. Le traitement de **15** par le *N*-bromosuccinimide fournit avec 95 % de rendement le seul méthyl-5-*O*-acétyl-2-*O*-benzoyl-3-bromo-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (**16**). Cette stéréospécificité peut s'expliquer par l'absence d'interactions lors de l'attaque de l'atome de brome en C-3 (interaction qui existe au niveau du C-2 avec OCH<sub>3</sub>-1), à laquelle s'ajoute la faible réactivité du C-2 lors des réactions de substitutions nucléophiles. Le traitement de **16** par quatre équivalents molaires d'azoture de sodium dans l'hexaméthylphosphorotriamide à 140° conduit principalement aux deux azido-sucres **19** et **20** (rdt. global 73%) dans le rapport 10:1. Le troisième produit n'a pu être obtenu pur; toutefois l'isolement de son dérivé *O*-désacétylé après transestérification (*vide supra*) montre qu'il s'agit de l'azido-sucre de configuration *altro* **17**.

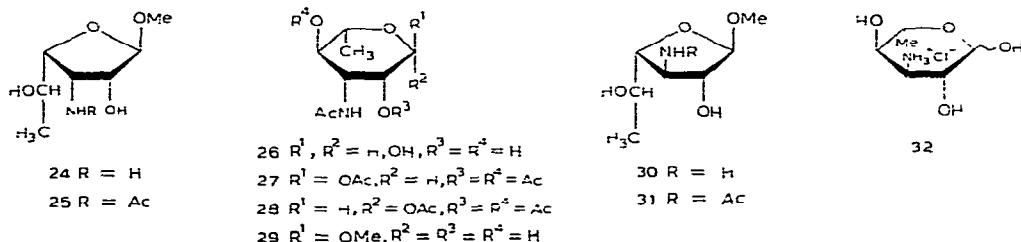
Il est nécessaire d'utiliser les conditions précitées pour avoir une conversion totale du dérivé bromé **16** en azido-sucres. Ces conditions (température élevée, large excès d'azoture de sodium) montrent que la réaction d'azidolyse est relativement difficile. Ceci tient au fait que la position en C-3 est très encombrée sur la face du cycle portant deux groupements *cis* (ester en C-2 et chaîne en C-4). On constate qu'au delà de quatre équivalents molaires (10 par exemple), la quantité d'azido-sucre **20** augmente (le rapport **19** à **20** devient alors environ égal à 3:1). Les dérivés **19** et **20** peuvent être séparés par chromatographie sur silice. Ils donnent tous deux par transestérification **21**. Si l'on traite immédiatement le produit d'azidolyse de **16** par une solution de méthanolate de sodium, on isole donc **21** (60%) et **18** (5%), ce dernier provenant de **17**.

La formation des deux azido-sucres débenzoylés en O-2 (**17** et **20**) peut s'expliquer par une hydrolyse de la fonction ester en C-2, soit après substitution de Br-3 (**19** donnant **20**), soit préalablement à cette substitution avec formation intermédiaire d'un anhydro-sucre (**22** donnant **17**). Ces deux hypothèses ont été vérifiées de la façon suivante: l'azido-sucre de configuration *manno* **19** placé dans les conditions d'azidolyse fournit de façon appréciable **20**, démontrant ainsi la labilité de la fonction



ester benzoïque. De son côté l'anhydro-sucre **23** obtenu à partir de **16** (méthanolate de sodium) donne bien dans les conditions d'azidolyse précédentes l'azido-sucre **18** par attaque régiospécifique de  $N^-_3$  en C-3. Ce même dérivé peut être obtenu de façon quantitative si l'on opère en présence de sel d'ammonium et en milieu éthanolique.

Quoiqu'il en soit, afin d'accéder à la L-mycosamine, il n'est pas nécessaire de séparer les deux azido-sucres de configuration *manno* puisque c'est l'azido-sucre **21**, isolé après transestérification (60%, *vide infra*) qui est hydrogéné (charbon palladié à 10%) pour conduire à l'amino-sucre **24** (rdt. 93%). L'acétylation de **24** fournit (90%) l'acétamido-sucre **25** qui, hydrolysé en milieu sulfurique, donne la *N*-acétyl-L-mycosamine (**26**, 3-acétamido-3,6-didésoxy-L-mannose) avec 76% de rendement, la D-mycosamine étant l'amino-sucre isolé des antibiotiques antifongiques, lucenso-mycine et nystatine<sup>15</sup>. Une acétylation pyridinée de **26** donne un mélange de dérivés acétylés de configuration  $\alpha$ - (65%, **27**) et  $\beta$ -L (35%, **28**). Seul l'anomère  $\alpha$ -L (**27**) a été isolé à l'état pur par chromatographie. Le traitement du sucre libre **26** par une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 2M fournit le méthyl-glycoside **29** dont les données sont comparables à celles de son énantiomère, le méthyl-3-acétamido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -D-mannopyranoside<sup>16</sup>. La *N*-acétyl-L-mycosamine (**26**) est donc obtenue très stéréosélectivement à partir du L-rhamnose avec un rendement global d'environ 32%\*.

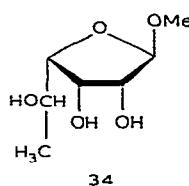
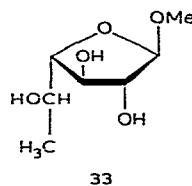


Parallèlement l'hydrogénéation de l'azido-sucre de configuration *altro* **18** donne l'amino-sucre correspondant **30** qui est acétylé dans le méthanol pour conduire à **31**. L'hydrolyse acide de **31** (acide chlorhydrique 2M) fournit le chlorhydrate de l'amino-sucre **32**.

Les données de r.m.n.-<sup>13</sup>C ont été comparées entre les azido-sucres et les amino-sucres de configuration *altro* et *manno*. Afin de compléter cette étude deux composés supplémentaires ont été préparés, les dérivés trihydroxylés: celui de configuration *altro* **33** par traitement de l'anhydro-sucre **24** par l'hydroxyde de sodium, et son épimère en C-3 **34** par hydrogénolyse de l'acétal benzylidénique de **14**.

De l'examen de ces spectres (Tableau I), il ressort que l'on observe un déplacement chimique vers les champs forts des signaux correspondant à C-2,-3 et -4 avec les composés de configuration *manno* par rapport aux isomères *altro*, une configura-

\*Au cours de la rédaction de ce manuscrit, une synthèse de la D-mycosamine a été rapporté par Dyong *et al.*<sup>17</sup>.



## TABLEAU I

## DONNÉES DE R.M.N.-<sup>13</sup>C DES DÉRIVÉS DE CONFIGURATION *manno* 21, 24 ET 34 ET DES DÉRIVÉS DE CONFIGURATION *altro* 18, 30 ET 33

Composé	Déplacement chimique ( $\delta$ )						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OMe
<b>18</b>	109,96	86,76	81,90	68,82	68,50	55,04	19,70
<b>21</b>	109,89	83,90	79,93	66,54	66,28	56,28	20,73
<b>24</b>	109,77	77,14	54,93	83,64	67,91	20,67	55,44
<b>30</b>	110,55	82,80	60,63	90,79	69,47	20,08	55,05
<b>33</b>	110,55	83,24	78,50	89,43	68,48	19,18	55,12
<b>34</b>	110,31	78,43	72,73	84,81	66,96	20,46	55,91

tion cis des substituants vicinaux entraînant généralement une augmentation substantielle du blindage<sup>18</sup>. Il semble que cet effet soit plus marqué avec un groupement aminé ou hydroxylé en C-3 qu'avec une fonction azide.

## 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 déterminés à l'aide du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC pour la raie D du sodium à la température moyenne de 20°. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un Infracord Perkin-Elmer modèle 257, les échantillons étant en film ou en suspension dans le Nujol. Les spectres de r.m.n.-<sup>13</sup>C ont été réalisés sur un appareil Bruker HXE 90 (solvant précisé), le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence. Les spectres de r.m.n.-<sup>1</sup>H ont été réalisés sur les spectromètres Varian T-60, HA-100, ainsi qu'à l'Institut d'Électronique d'Orsay, chez Mr. Kan, pour les spectres à 240 MHz (appareil expérimental). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe Atlas CH<sub>4</sub> ou AEI MS9; les pourcentages indiqués sont calculés par rapport au pic de base (100%). Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de Micro-analyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette. Les chromatographies sur couches minces et préparatives ont été réalisées sur gel de silice Merck G neutre ou alcalinisé (hydroxyde de sodium 0,5M). Les systèmes de solvants utilisés sont les suivants: hexane-acétate d'éthyle 2:1 (v/v) (A) et 4:1 (B); dichlorométhane-méthanol 9:1 (C), 19:1 (D) et 99:1 (E). Les chromatographies sur colonne ont été

réalisées à l'aide de Silice H Merck. La colonne utilisée est équipée d'un verre fritté à sa base. La silice (30 g/g de produit à chromatographier) est mise en suspension (5 mL/g) avec le solvant d'élution correspondant à un  $R_F$  de 0,25–0,35 pour les produits à séparer. Une fois la colonne tassée, le produit est chargé et l'élution effectuée par le solvant adéquat. Les fractions sont recueillies à l'aide d'un collecteur de fractions. Par extraction de façon habituelle, il faut entendre une extraction à l'aide d'un solvant organique (précisé) après dilution par de l'eau et neutralisation du milieu (par une solution basique ou acide). La phase organique est lavée par de l'eau jusqu'à neutralité et, enfin, par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le séchage sur sulfate de sodium anhydre est suivi d'une évaporation sous pression diminuée.

*Séparation des trois bromo-sucres, 2, 3 et 4.* — Le méthyl-2,3:5,6-di-*O*-benzylidène- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**1**) traité selon le protocole déjà décrit<sup>1</sup> donne le mélange des bromo-sucres. Ceux-ci ont été analysés par chromatographie liquide sur un appareil Waters Associates [pompe 6000A, injecteur UGK, détecteur UV Modèle 440 ( $\lambda$  254 nm)] équipé de deux colonnes de Microporasil (4 × 300 nm); éluant: cyclohexane-dichlorométhane 3:1 (v/v); débit 1 mL/min; injections de 5 mg dans 5  $\mu$ L et collections des pics après recyclage. Ceci donne par mesure des surfaces des pics un rapport pour **2** à **3** à **4** de 1:1,5:2. Une séparation d'ordre semi-préparatif a permis d'isoler environ 4 mg de chacun de ces dérivés et de réaliser un spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H à 240 MHz dans le chloroforme-*d*:

*Méthyl-2,3-di-*O*-benzoyl-4,6-dibromo-4,6-didésoxy- $\alpha$ -D-ido-hexopyranoside* (**2**):  $\delta$  5,63 (s,  $J_{2,3}$  1,  $J_{3,4}$  1 Hz, H-3), 5,12 (s,  $J_{1,2}$  1 Hz, H-2), 4,94 (s, H-1), 4,44 (m, H-5), 4,33 (s, H-4), 3,57 (s, OMe).

*Méthyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-dibromo-3,6-didésoxy- $\alpha$ -D-altro-hexopyranoside* (**3**):  $\delta$  5,53 (d,  $J_{1,2}$  1,  $J_{2,3}$  3,5 Hz, H-2), 5,33 (dd,  $J_{3,4}$  3,59,  $J_{4,5}$  9 Hz, H-4), 4,90 (s, H-1), 4,74 (dd, H-3), 4,56 (m,  $J_{5,6}$  6,5 Hz, H-5), 3,53 (s, OMe).

*Méthyl-2,4-di-*O*-benzoyl-3,6-dibromo-3,6-didésoxy- $\alpha$ -D-manno-hexopyranoside* (**4**):  $\delta$  5,62 (dd,  $J_{3,4}$  10,6,  $J_{4,5}$  10 Hz, H-4), 5,45 (dd,  $J_{1,2}$  1,5,  $J_{2,3}$  3 Hz, H-2), 4,92 (d, H-1), 4,13 (m, H-5), 3,52 (s, OMe).

*1,6-Anhydro- $\beta$ -D-mannopyranose* (**6**). — Il est préparé selon Angyal et Beeveridge<sup>7</sup>. Une chromatographie du produit brut de la réaction (2 g à partir de 5 g de D-mannose) avec élution par un mélange dichlorométhane-méthanol (95:1, v/v) permet d'isoler un anhydro-D-mannofuranose (non caractérisé plus avant) (0,25 g), puis **6** (1,1 g, 20%) cristallisant dans l'acétate d'éthyle, p.f. 209°,  $[\alpha]_D^{20} - 128^\circ$  (*c* 1,2, eau); litt.<sup>7</sup> p.f. 209°,  $[\alpha]_D - 126,4^\circ$  (*c* 1, eau); litt.<sup>19</sup> p.f. 210–211°,  $[\alpha]_D^{20} - 127,6^\circ$  (*c* 1,5, eau).

*1,6-Anhydro-2,3-*O*-benzylidène- $\beta$ -D-mannopyranose* (**7**). — (a) *À partir du D-mannose 5.* Le D-mannose (5 g) est traité selon le protocole ci-dessus mais après les 3 h de reflux dans le *N,N*-diméthylformamide le milieu réactionnel est refroidi à 25°. On ajoute alors de l' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène (15 mL) et agite durant la nuit à la température du laboratoire. Après addition de carbonate de baryum (25 g) on extrait de façon habituelle par de l'éther. Après concentration sous pression diminuée le

résidu est repris plusieurs fois par de l'eau et du toluène puis évaporé jusqu'à poids constant (2 g). Une purification par chromatographie sur silice (solvant *E*) donne 0,8 g de 7 pur.

(b) *À partir de 6.* À une solution de 6 (1,7 g, 10 mmol) dans du N,N-diméthyl-formamide (7 mL) on ajoute de l' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène (1,5 g) puis de l'acide *p*-toluènesulfonique (7 mg). On chauffe le milieu réactionnel à 50° sous pression diminuée (30 mm Hg) durant 3 h. Une extraction par de l'éther comme décrit ci-dessus conduit à 7 (1 g, 38 %) dont on isole l'un des diastéréoisomères par cristallisation dans un mélange acétone-éther, p.f. 197-198°; r.m.n.-<sup>1</sup>H (250 MHz, pyridine-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  5,9 (s, CH-Ph), 5,77 (s, H-1), 4,89 (d, *J*<sub>2,3</sub> 6,5 Hz, H-2), 4,60 (d, H-3), 4,44-4,40 (m étroit, H-4, -5), 4,13 (d, *J*<sub>6,6'</sub> 7 Hz, H-6), 3,83 (dd, *J*<sub>5,6</sub> 6,5 Hz, H-6').

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (250,24): C, 62,39; H, 5,64; O, 31,97. Trouvé: C, 62,33; H, 5,70; O, 32,03.

*1,6-Anhydro-2-O-benzoyl-3-désoxy- $\beta$ -D-altropyranose (8).* — À une solution de 7 (1,03 g, 4,12 mmol) dans du tétrachlorure de carbone (100 mL) on ajoute du N-bromosuccinimide (800 mg, 4,5 mmol) et du carbonate de baryum (800 mg). Après 3 h de reflux on filtre et lave le précipité par du dichlorométhane. Le filtrat est traité de façon habituelle pour conduire à 1,3 g de produit brut immédiatement chromatographié sur silice. Ceci donne 0,84 g de 8 (rdt. 62 %) cristallisant dans un mélange acétone-éther; p.f. 172-173°,  $[\alpha]_D^{20} -232^\circ$  (*c* 2,03, chloroforme); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, Me<sub>2</sub>SO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  5,81 (d, *J* 7 Hz, OH-4), 5,51 (s, *J*<sub>1,2</sub> 1 Hz, H-1), 5,21 (d, *J*<sub>2,3</sub> 10,5 Hz, H-2), 4,63-4,61 (m, *J*<sub>3,4</sub> 4, *J*<sub>5,6</sub> 5,5 Hz, H-3 et -5), 4,06 (d, *J*<sub>6,6'</sub> 8 Hz, H-6), 3,95 (m, *J*<sub>4,5</sub> 3,5 Hz, H-4), 3,65 (dd, H-6).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>5</sub> (329,15): C, 47,44; H, 3,98; Br, 24,28. Trouvé: C, 47,51; H, 3,95; Br, 24,19.

*1,6-Anhydro-2-O-benzoyl-3-désoxy- $\beta$ -D-arabino-hexopyranose (9).* — Une solution de 8 (154 mg, 0,47 mmol) dans du méthanol (10 mL) et de la triéthylamine (0,5 mL) est agitée en présence de charbon palladié à 10% (100 mg) sous atmosphère d'hydrogène. Après une nuit le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression diminuée. Le résidu est repris par du dichlorométhane et la solution organique est lavée par de l'eau puis traitée de façon habituelle. Ceci donne 88 mg de 9 (rdt. 75 %) qui cristallise dans un mélange hexane-acétate d'éthyle 1:1 (v/v); p.f. 144-145°,  $[\alpha]_D^{20} -134^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  1720, 1230, 1120 cm<sup>-1</sup> (CO ester); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,58 (s, *J*<sub>1,2</sub> 1,5 Hz, H-1), 5,20 (dd, *J*<sub>2,3a</sub> 11, *J*<sub>2,3e</sub> 6 Hz, H-2), 4,55 (m, H-5), 3,9-3,8 (2 s, H-6 et -6'), 2,27 (m, H-3), 2,02 (m, *J*<sub>3a,3e</sub> 14,5, *J*<sub>3a,4</sub> 4,5 Hz, H-3').

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (250,24): C, 62,39; H, 5,64; O, 31,97. Trouvé: C, 62,45; H, 5,58; O, 31,88.

*Méthyl-2,3:4,6-di-O-benzylidène- $\alpha$ -D-mannofuranoside (10).* — À une solution de D-mannose (5) (2 g, 1,1 mmol) dans du méthanol (16 mL), on ajoute de l' $\alpha,\alpha$ -diméthoxytoluène (6 mL, 36 mmol) puis de l'acide *p*-toluènesulfonique (300 mg). Après 5 min d'agitation à la température de 80° (complète solubilité), on ajoute de l'hexane (8 mL). On porte au reflux et utilise un appareil de Dean-Stark de façon

à éliminer le méthanol par azéotropie. Après 2 h de reflux on récupère ainsi 22 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution à 20% d'hydrogénocarbonate de sodium puis extrait par de l'éther. On obtient après traitement habituel, 3,46 g de **10** (78%) présentant en c.c.m. (solvant *B*) trois taches. Une chromatographie sur silice (même solvant, mais 8:1, v/v) permet d'isoler trois fractions. La moins polaire est en fait constituée de deux produits *a* et *b* (analyse du spectre de r.m.n.). La fraction *a* est isolée par cristallisation dans l'hexane, les eaux mères contenant principalement la fraction *b*. Les deux autres fractions représentent les diastéréoisomères *c* et *d*.

**Composé 10a.** P.f. 186° (hexane),  $[\alpha]_D^{20} -1,5^\circ$  (*c* 1, chloroforme); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,25 et 5,60 (2 s, CH-Ph), 4,97 (s, H-1), 3,37 (s, OMe); s.m.: *m/e* 370 (M<sup>+</sup>, 2), 369 (M<sup>+</sup> - 1, traces), 338 (traces), 149 (58), 148 (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>, 74), 105 (100), 91 (100), 77 (74), 70 (53).

*Anal.* Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (370,39): C, 68,09; H, 5,99. Trouvé: C, 67,62; H, 5,97.

**Composé 10b.** R.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,90 et 5,75 (2 s, CHPh), 5,02 (s, H-1), 3,37 (s, OMe).

**Composé 10c.** R.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,76 et 5,28 (2 s, CHPh), 5,08 (s, H-1), 3,37 (s, OMe).

**Composé 10d.** R.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,95 et 5,74 (2 s, CHPh), 5,09 (s, H-1), 3,37 (s, OMe).

**Méthyl-2,5-di-O-benzoyl-3,6-didésoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexofuranoside (12).** — À une solution de **10** (3,46 g, 9,4 mmol.) dans du tétrachlorure de carbone (500 mL) on ajoute du *N*-bromosuccinimide (3,75 g, 1,1 éq. mol.) et du carbonate de baryum (3,75 g). Après 2,5 h de réaction au reflux, on filtre, puis le mélange réactionnel est concentré et extrait par de l'éther. On obtient une laque (6,3 g) présentant une seule tache en c.c.m. (solvant *B*); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,52 (m, H-5), 5,50 (d, *J*<sub>1,2</sub> 1,5 Hz, H-2), 5,10 (s, H-1), 4,98 (dd, *J*<sub>3,4</sub> 6,5, *J*<sub>4,5</sub> 6 Hz, H-4), 4,24 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 1,5 Hz, H-3), 3,80-3,76 (m, H-6, -6'), 3,48 (s, OMe). Du fait de la grande instabilité de ce composé dibromé celui-ci est immédiatement traité selon le protocole suivant:

Le produit brut de la réaction du *N*-bromosuccinimide (6,3 g, 12 mmol) est mis en solution dans le méthanol (100 mL) et agité sous atmosphère d'hydrogène en présence de triéthylamine (4,9 mL) et de charbon palladié à 10% (1,5 g). Après une nuit le catalyseur est éliminé par filtration et la solution méthanolique est concentrée sous pression diminuée. Le résidu est repris par du dichlorométhane et est traité de façon habituelle. On obtient 3,9 g de laque qui présente en c.c.m. (solvant *A*) une tache très majoritaire. Par chromatographie sur silice (solvant: hexane-acétone 10:1, v/v) on isole **12** (1,13 g, rdt. 33% à partir de **10**),  $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$  (*c* 2,12, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1725, 1285 et 1100 cm<sup>-1</sup> (CO ester); r.m.n.-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5,39 (m, *J*<sub>4,5</sub> 5,5, *J*<sub>5,6</sub> 6,5 Hz, H-5), 5,30 (dd, *J*<sub>2,3a</sub> 1, *J*<sub>2,3b</sub> 7 Hz, H-2), 5,10 (s, H-1), 4,33 (m, *J*<sub>3a,4</sub> 6, *J*<sub>3b,4</sub> 7 Hz, H-4), 3,42 (s, OMe), 2,69 (m, *J*<sub>3a,3b</sub> 15 Hz, H-3b), 2,09 (m, H-3a), 1,42 (d, *J*<sub>5,6</sub> 6,5 Hz, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $C_{21}H_{22}O_6$  (370,38): C, 68,09; H, 5,98; O, 25,91. Trouvé: C, 68,14; H, 6,02; O, 25,87.

**Méthyl-3,6-didésoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexofuranoside (13).** — Le dérivé **12** (439 mg, 1,18 mmol) en solution méthanolique de méthanolate de sodium 0,1M (7 mL) est agité durant une nuit à la température du laboratoire. Après neutralisation par de la résine Amberlite IR-50 ( $H^+$ ) puis évaporation sous pression diminuée on obtient le méthyl-tyveloside **13** (150 mg, 78%),  $[\alpha]_D^{20} + 73^\circ$  (*c* 1,6, eau); litt.<sup>10</sup>  $[\alpha]_D^{20} + 73^\circ$ . Les spectres i.r. et de r.m.n. sont absolument superposables à ceux déjà décrits<sup>10</sup>.

**Méthyl-2,3-O-benzylidène- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside (14).** — À une solution de L-rhamnose (500 mg, 3 mmol) dans du méthanol anhydre (2 mL), on ajoute de l' $\alpha$ , $\alpha$ -diméthoxytoluène (3 mL, 19,2 mmol) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (100 mg, 0,6 mmol). On chauffe au reflux durant une nuit, puis à la température de 35–40° sous pression diminuée (30 mm Hg) durant 1,5 h. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (25 mL) et extrait au dichlorométhane. Après concentration sous pression diminuée le résidu est repris plusieurs fois par un mélange eau-toluène 1:1 (v/v) (6 × 20 mL) de façon à éliminer l'excès de réactif par co-évaporation. La laque obtenue (750 mg, 93%) est un mélange de diastéréoisomères (2 tâches en c.c.m., solvant *E*): r.m.n.-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,82 (s, H-*endo*), 5,63 (s, H-*exo*), 4,96 (d, *J* < 1,5 Hz, H-1), 3,31 (s, OMe), 1,37–1,33 (2 d, *J* 6 Hz, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $C_{14}H_{18}O_5$  (266,29): C, 63,14; H, 6,80; O, 30,04. Trouvé: C, 63,20; H, 6,57; O, 29,96.

**Méthyl-5-O-acétyl-2,3-O-benzylidène- $\alpha$ -L-rhamnofuranoside (15).** — À une solution refroidie à 0° de **14** (2,95 g, 11,1 mmol) dans de l'anhydride acétique (10 mL) on ajoute de l'éthérate de trifluorure de bore (0,05 mL) et laisse en agitation durant 3 min (apparition d'une coloration brune). Le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse (20%) d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. On obtient 2,94 g de produit brut composé de deux diastéréoisomères qui sont séparés par chromatographie sur silice (éluant: dichlorométhane-méthanol 197:3, v/v). L'élution fournit successivement 1,6 g de **15a** (H-*endo*) puis 1,1 g de **15b** (H-*exo*).

**Composé 15a.** Amorphe,  $[\alpha]_D^{20} - 29^\circ$  (*c* 3,5, chloroforme);  $\nu_{max}^{film}$  1750, 1245, 1100  $cm^{-1}$  (CO ester); r.m.n.-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,89 (s, CHPh), 5,23 (dd, *J*<sub>4,5</sub> 6,15, *J*<sub>5,6</sub> 6,4 Hz, H-5), 5,06 (s, H-1), 4,83 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 5,85, *J*<sub>3,4</sub> 3 Hz, H-3), 4,68 (d, H-2), 3,93 (dd, H-4), 3,34 (s, OMe), 2,03 (s, OAc), 1,42 (d, Me-6).

**Composé 15b.** Amorphe,  $[\alpha]_D^{20} - 7^\circ$  (*c* 3,3, chloroforme);  $\nu_{max}^{film}$  1740, 1275, 1100  $cm^{-1}$  (CO ester); r.m.n.-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,73 (s, CHPh), 5,15 (m, *J*<sub>4,5</sub> 5,2, *J*<sub>5,6</sub> 6,15 Hz, H-5), 5,02 (s, H-1), 4,79 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 6,15, *J*<sub>3,4</sub> 3,5 Hz, H-3), 4,64 (d, H-2), 4 (dd, H-4), 3,34 (s, OMe), 2,02 (s, OAc), 1,43 (d, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{20}O_6$  (308,33): C, 62,32; H, 6,54; O, 31,14. Trouvé: C, 62,25; H, 6,60; O, 31,16.

**Méthyl-5-O-acétyl-2-O-benzoyl-3-bromo-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (16).** — À une solution de **15** (8,5 g, 27,6 mmol) dans du tétrachlorure de carbone (400 mL)

on ajoute du *N*-bromosuccinimide (7 g, 39,3 mmol) et du carbonate de baryum (7 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux durant 3 h puis filtré. Le filtrat est évaporé sous pression diminuée puis le résidu extrait de manière habituelle par du dichlorométhane. On obtient ainsi 11 g de **16** sous forme de laque ne présentant qu'une tâche en c.c.m. (solvant *B*);  $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$  (*c* 2,5, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1740, 1260 et 1100  $\text{cm}^{-1}$  (CO ester); r.m.n.-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,47 (d, *J* 2 Hz, H-2), 5,24 (m, H-5), 5,09 (s, H-1), 4,34 (dd, *J*<sub>3,4</sub> 6,3, *J*<sub>4,5</sub> 4,2 Hz, H-4), 4,10 (dd, H-3), 3,45 (s, OMe), 2,01 (s, OAc), 1,38 (d, *J*<sub>5,6</sub> 6,7 Hz, Me-6); s.m.: *m/e* 357 (3), 356 (traces), 355 (3), 301 (31), 300 (5), 229 (31), 105 (100).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$  (387,23): C, 49,62; H, 4,94; Br, 20,63. Trouvé: C, 49,54; H, 5,06; Br, 20,70.

*Azidolyse de 16.* — À une solution de **16** (1,2 g, 3,1 mmol) dans de l'hexaméthylphosphorotriamide (19 mL) on ajoute de l'azoture de sodium (806 mg, 12 mmol). Après 5 h à 140° le mélange réactionnel est refroidi puis extrait par un mélange éther-acétate d'éthyle 1:1 (v/v) ce qui donne 1,05 g de laque. Par chromatographie sur silice (solvant: hexane-acétone 5:1, v/v) on isole successivement **19** (713 mg, 66%) puis **20** (73 mg, 7%).

*Méthyl-5-O-acétyl-3-azido-2-O-benzoyl-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (19).* — P.f. 78-79° (éther de pétrole-acétate d'éthyle),  $[\alpha]_D^{20} -22^\circ$  (*c* 3,2, acétone);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  2120 (azide), 1740, 1240 (CO ester), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (Ar); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,35 (m, *J*<sub>1,2</sub> 2,9, *J*<sub>2,3</sub> 5,3 Hz, H-2), 5,16 (d, H-1), 5,12 (m, H-5), 4,41 (m, *J*<sub>3,4</sub> 4 Hz, H-3), 4,20 (m, *J*<sub>4,5</sub> 8 Hz, H-4), 3,43 (s, OMe), 2,08 (s, OAc), 1,39 (d, *J*<sub>5,6</sub> 6,15 Hz, Me-6). L'irradiation du signal à  $\delta$  5,35 transforme le d à 5,16 en s (H-1) et le dd à 4,41 en d (H-3). L'irradiation du m à 5,12 transforme le dd à 4,20 en d (H-4).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$  (349,34): C, 55,01; H, 5,48; N, 12,03. Trouvé: C, 55,12; H, 5,49; N, 12,07.

*Méthyl-5-O-acétyl-3-azido- $\alpha$ -L-mannofuranoside (20).* — P.f. 84-85° (hexane-éther),  $[\alpha]_D^{20} -105^\circ$  (*c* 1,02, chloroforme); r.m.n.-<sup>1</sup>H (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,03 (m, *J*<sub>4,5</sub> 5,5, *J*<sub>5,6</sub> 7,6 Hz, H-5), 4,81 (d, *J*<sub>1,2</sub> 2 Hz, H-1), 3,38 (s, OMe), 2,09 (s, OAc), 1,36 (d, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$  (245,23): C, 44,08; H, 6,17; N, 17,14. Trouvé: C, 44,20; H, 5,99; N, 17,20.

*Azidolyse de 16 suivie de transestérification.* — Une solution de **16** dans de l'hexaméthylphosphorotriamide (30 mL) est traitée comme précédemment en présence d'azoture de sodium (3 g, 46 mmol). La laque obtenue (2,8 g) est dissoute dans une solution méthanolique de methanolate de sodium (20 mL). La solution est agitée durant 6 h à la température du laboratoire puis neutralisée par de la résine Amberlite IR-50 ( $\text{H}^+$ ). La résine est éliminée par filtration puis le filtrat concentré sous pression diminuée à une température inférieure à 45°. Le résidu (1,5 g) présente deux taches en c.c.m. (solvant *C*). Une chromatographie sur silice (solvant: méthanol-dichlorométhane 3:97, v/v) permet d'isoler **21** (1,27 g, 60%) puis **18** (0,1 g, 5%).

*Méthyl-3-azido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (21).* — P.f. 79-80° (acétate

d'éthyle-hexane),  $[\alpha]_D^{20} -62^\circ$  (*c* 1,41, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  2120  $\text{cm}^{-1}$  (azide); r.m.n.- $^1\text{H}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,84 (d,  $J_{1,2}$  1,8 Hz, H-1), 3,38 (s, OMe), 1,34 (d,  $J_{5,6}$  5,15 Hz, Me-6); s.m.: *m/e* 172 ( $M^+ - 31,6$ ), 158 ( $M^+ - 45,6$ ), 74 (100), 59 (100), 45 (100).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$  (203,20): C, 41,37; H, 6,45; N, 20,68. Trouvé: C, 41,51; H, 6,38; N, 20,77.

*Méthyl-3-azido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (18).* — Laque  $[\alpha]_D^{20} -97^\circ$  (*c* 1,78, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  2140  $\text{cm}^{-1}$  (azide); r.m.n.- $^1\text{H}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,87 (s, H-1), 3,38 (s, OMe), 1,24 (d,  $J$  6,4 Hz, Me-6); s.m.: *m/e* 172 ( $M^+ - 31,27$ ), 158 ( $M^+ - 45,21$ ), 116 ( $M^+ - 45 - 42,78$ ), 74 (100), 59 (100), 45 (100).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$  (203,20); C, 41,37; H, 6,45; N, 20,68. Trouvé: C, 41,28; H, 6,47; N, 20,72.

*Méthyl-2,3-anhydro-6-désoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (23).* — Ce composé est obtenu par agitation du bromo-sucre **18** (117 mg, 0,3 mmol) dans une solution méthanolique de méthanolate de sodium 0,2M (5 mL) durant 30 h, puis par traitement selon le procédé utilisé pour obtenir **18** et **21**. Le produit d'arrivée **23** (43 mg, 90%) cristallise dans un mélange éther de pétrole-éther; p.f. 71–72°,  $[\alpha]_D^{20} -79^\circ$  (*c* 1,6, chloroforme); r.m.n.- $^1\text{H}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,94 (s, H-1), 3,42 (s, OMe), 1,32 (d, ( $J_{5,6}$  6,15 Hz, Me-6); s.m.: *m/e* 116 (33), 115 ( $M^+ - 45,44$ ), 85 (33), 61 (100), 45 (18).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$  (160,17): C, 52,49; H, 7,55; O, 39,96. Trouvé: C, 52,61; H, 7,50; O, 39,78.

*Action de l'azoture de sodium sur l'anhydro-sucre 23.* — (a) *En solution dans l'hexaméthylphosphorotriamide.* À une solution de l'anhydro-sucre **23** (50 mg) dans l'hexaméthylphosphorotriamide (3 mL) on ajoute de l'azoture de sodium (25 mg) et chauffe durant 6 h à 140°. Le milieu réactionnel est refroidi puis extrait de manière habituelle. Ceci donne une laque (35 mg) présentant deux taches en c.c.m. (solvant C). Une séparation chromatographique (même solvant) fournit **18** (15 mg) et de l'anhydro-sucre **23** inchangé (15 mg).

(b) *En solution éthanolique et en présence de sel d'ammonium.* À une solution de **23** (863 mg, 5 mmol) dans de l'éthanol aqueux à 10% (v/v), 100 mL, on ajoute de l'azoture de sodium (2,4 g, 36 mmol) puis du chlorure d'ammonium (513 mg). Après 18 h de reflux et évaporation sous pression diminuée, le résidu est repris par de l'éther et traité de façon habituelle. On obtient **18** (922 mg, 87%) cristallisé dont les constantes sont celles déjà décrites (*vide supra*).

*Méthyl-3-amino-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (24).* — À une solution d'azido-sucre **21** (1,18 g, 5,8 mmol) dans du méthanol (50 mL) on ajoute du palladium sur charbon à 10% (500 mg) puis agite sous atmosphère d'hydrogène durant une nuit. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat concentré sous pression diminuée. Le résidu constitué de **24** (962 mg, 93%) est homogène en c.c.m. (solvant D); laque,  $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$  (*c* 1,2, méthanol).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (177,20); C, 47,44; H, 8,53; N, 7,91. Trouvé: C, 47,61; H, 8,44; N, 7,83.

*Méthyl-3-acétamido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (25).* — L'amino-sucre

**24** (862 mg, 4,8 mmol) dans un mélange de méthanol (20 mL) et d'anhydride acétique (5 mL) est agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation sous pression diminuée puis co-évaporation répétées avec du toluène, on isole **25** (976 mg, 90%), p.f. 118–119° (acétate d'éthyle-éther de pétrole),  $[\alpha]_D^{20} -147^\circ$  (*c* 1,38, méthanol);  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nuol}}$  3420, 3280 (NH), 1625 et 1555  $\text{cm}^{-1}$  (CO acétamide); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, méthanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  4,80 (d, *J* 2,5 Hz, H-1), 4,52 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 6, *J*<sub>3,4</sub> 4 Hz, H-3), 4,15 (dd, H-2), 3,73 (d, H-4), 3,35 (s, OMe), 3,31 (m, H-5), 2,03 (s, OAc), 1,19 (d, *J*<sub>5,6</sub> 5,1 Hz, Me-6); s.m.: *m/e* 220 (M<sup>+</sup> + 1,11), 188 (M<sup>+</sup> – 31,27), 174 (16), 156 (18), 116 (91), 114 (91), 112 (91), 86 (89), 72 (95), 60 (93), 45 (96), 45 (100).

*Anal.* Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (219,23): C, 49,30; H, 7,82; N, 6,39. Trouvé: C, 49,35; H, 7,91; N, 6,45.

**3-Acétamido-1,2,4-tri-O-acétyl-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannopyranose (27).** — Une solution de l'acétamido-sucre **25** (976 mg, 4,45 mmol) dans de l'acide sulfurique aqueux (35 mM, 100 mL) est chauffé au reflux durant 3 h. La solution est ensuite désionisée par filtration sur résine Amberlite IR-45 (OH<sup>–</sup>) puis concentrée sous pression diminuée. Le résidu (693 mg, 76%) est constitué par la *N*-acétyl-L-mycosamine **26**. Il n'est pas purifié plus avant mais immédiatement traité par un mélange pyridine-anhydride acétique (12 mL, 2:1, v/v). Après une nuit d'agitation à température ambiante puis extraction habituelle par du dichlorométhane on obtient une laque (590 mg) présentant en c.c.m. (solvant *E*) les deux taches correspondant à un mélange d'anomères  $\alpha$ - et  $\beta$ -L. L'anomère  $\alpha$ -L (27) est isolé par chromatographie (350 mg); laque,  $[\alpha]_D^{20} -34^\circ$  (*c* 0,8, éthanol); litt.<sup>16</sup> (énanthiomère)  $[\alpha]_D^{20} +39,3^\circ$  (*c* 1, méthanol);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1747, 1220 et 1140 (CO ester), 1675 et 1505  $\text{cm}^{-1}$  (acétamide); r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,02 (s, H-1), 5,84 (d, *J* 9 Hz, NH), 4,97 (dd, *J*<sub>1,2</sub> 1,5, *J*<sub>2,3</sub> 3 Hz, H-2), 4,85 (dd, *J*<sub>3,4</sub> 9, *J*<sub>4,5</sub> 10 Hz, H-4), 4,65 (m, H-3), 3,85 (m, *J* 6 Hz, H-5), 2,19, 2,17, 2,09 et 1,95 (4 s, 3 OAc et 1 NHAc), 1,22 (d, Me-6).

*Anal.* Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub> (331,22): C, 50,76; H, 6,34; N, 4,22. Trouvé: C, 50,85; H, 6,25; N, 4,17.

L'anomère  $\beta$ -L (28) n'a pas été isolé à l'état pur.

**Méthyl-3-acétamido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-mannopyranoside (29).** — On chauffe au reflux durant 18 h une solution de *N*-acétyl-L-mycosamine (26, 40 mg) dans du méthanol chlorhydrique 0,03M. La solution est neutralisée par de la résine Amberlite IR-45 (OH<sup>–</sup>), puis évaporée. Une purification du résidu par chromatoplaque préparative (solvant *C*) permet d'isoler le méthyl- $\alpha$ -L-glycoside **29** (30 mg), laque,  $[\alpha]_D^{20} -42^\circ$  (*c* 1,09, méthanol); litt.<sup>16</sup> (énanthiomère)  $[\alpha]_D +47^\circ$  (*c* 0,9, éthanol); r.m.n.-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 240 MHz):  $\delta$  6,52 (d, *J* 7 Hz, NH), 4,62 (s, H-1), 4,12 (m, *J*<sub>3,NH</sub> 7 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 3, *J*<sub>3,4</sub> 10 Hz, H-3), 3,78 (m, H-2), 3,72 (m, H-5), 3,33 (dd, *J*<sub>4,5</sub> 10 Hz, H-4), 3,39 (s, OMe), 2,07 (s, NHAc), 1,32 (d, *J* 6 Hz, Me-6).

*Anal.* Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N (219,23): C, 49,30; H, 7,82; N, 6,39. Trouvé: C, 49,52; H, 7,85; N, 6,28.

**Méthyl-3-amino-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (30).** — À une solution d'azido-sucre **18** (1,18 g, 5,8 mmol) dans du méthanol (50 mL), on ajoute du palladium sur charbon à 10% (500 mg) et agite durant une nuit sous atmosphère d'hydro-

gène. Une filtration suivie d'une concentration sous pression diminuée donne **30** (962 mg, 93%), amorphe,  $[\alpha]_D^{20} -111^\circ$  (*c* 1,2, méthanol).

*Anal.* Calc. pour  $C_7H_{15}NO_4$  (177,20): C, 47,44; H, 8,53; N, 7,91. Trouvé: C, 47,61; H, 8,48; N, 7,79.

*Méthyl-3-acétamido-3,6-didésoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (31).* — L'amino-sucre **30** (306 mg, 1,7 mmol) est agité durant 16 h dans du méthanol (20 mL) et de l'anhydride acétique (2 mL). Après évaporation sous pression diminuée puis co-évaporations ( $3 \times 5$  mL) avec du toluène, on obtient **31** (310 mg, 82%), p.f. 160–161° (acétate d'éthyl-acétone),  $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$  (*c* 1,52, méthanol);  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nuol}}$  3500, 3300 (NH), 1650 et 1550  $\text{cm}^{-1}$  (CO acétamide); r.m.n.- $^1\text{H}$  (240 MHz, méthanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  4,79 (s, H-1), 4,15 (m, H-3), 3,72 (d, *J*<sub>3,4</sub> 4, *J*<sub>4,5</sub> 6 Hz, H-4), 3,35 (s, OMe), 3,31 (m, H-5), 2,03 (s, OAc), 1,19 (d, *J*<sub>5,6</sub> 6 Hz, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $C_9H_{17}NO_5$  (219,23): C, 49,30; H, 7,82; N, 6,39. Trouvé: C, 49,27; H, 7,72; N, 6,13.

*Chlorhydrate de 3-amino-3,6-didésoxy-L-altropyranose (32).* — Une solution de **30** (50 mg) dans de l'acide chlorhydrique aqueux 2M (5 mL) est chauffée au reflux durant 2 h. Après évaporation à sec on obtient un résidu qui est repris plusieurs fois par de l'eau puis du méthanol jusqu'à cristallisation; p.f. 212–213°,  $[\alpha]_D^{20} +149^\circ$  (*c* 1,5, eau); litt.<sup>20</sup> (énanthiomère) p.f. 215–220°,  $[\alpha]_D -142^\circ$  (*c* 0,52, eau).

*Anal.* Calc. pour  $C_6H_{14}ClNO_4$  (199,63): C, 36,09; H, 7,06; Cl, 17,76; N, 7,01. Trouvé: C, 36,17; H, 7,02; Cl, 17,93; N, 7,05.

*Méthyl-6-désoxy- $\alpha$ -L-altrofuranoside (33).* — Une solution de **22** (400 mg, 2,5 mmol) dans de l'hydroxyde de sodium aqueux M (10 mL) est portée à l'ébullition durant une nuit puis, après refroidissement, désionisée par de la résine Amberlite IR-50 ( $\text{H}^+$ ). La résine est éliminée par filtration et le filtrat donne après évaporation sous pression diminuée, un résidu (410 mg) qui est purifié par chromatographie sur plaque préparative (solvant *C*) (380 mg, 85%), laque,  $[\alpha]_D^{20} -89^\circ$  (*c* 1,2, chloroforme); r.m.n.- $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,77, (s, H-1), 3,33 (s, OMe), 1,27 (d, *J* 6,5 Hz, Me-6).

*Anal.* Calc. pour  $C_7H_{14}O_5$  (178,18): C, 47,18; H, 7,92; O, 44,90. Trouvé: C, 47,33; H, 7,92; O, 44,95.

*Méthyl-6-désoxy- $\alpha$ -L-mannofuranoside (34).* — Le dérivé benzylidénique **14** (42 mg, 1,59 mmol) est dissous dans un mélange de méthanol (12,5 mL) et d'acide acétique (2,5 mL). On ajoute du palladium sur charbon à 10% et agite pendant 12 h sous atmosphère d'hydrogène. Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration et le filtrat concentré sous pression diminuée. Le résidu cristallisé dans l'éther donne **34** (250 mg, 88%), p.f. 59° (éther),  $[\alpha]_D^{20} -87^\circ$  (*c* 1,3, chloroforme); litt.<sup>11</sup> p.f. 62°,  $[\alpha]_D -98,6^\circ$  (*c* 2,2, eau); litt.<sup>14</sup> p.f. 58°,  $[\alpha]_D -92^\circ$  (*c* 1,2, chloroforme); r.m.n.- $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,9 (s, H-1), 3,65 (s, OMe), 1,33 (d, *J* 6,5 Hz, Me-6).

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions M. Weisenborn, Directeur du Département de Chimie Organique de l'Institut Squibb pour la Recherche Médicale, qui a bien voulu nous

communiquer le spectre i.r. de l'énantiomère 27 pour identification. Nous remercions également Mme. Adeline qui a réalisé la séparation des bromo-sucres en chromatographie liquide à haute performances (c.l.h.p.).

## RÉFÉRENCES

- 1 J.-C. FLORENT, C. MONNERET ET Q. KHUONG-HUU, *Carbohydr. Res.*, 50 (1976) 35-44; 56 (1977) 301-314.
- 2 J.-C. FLORENT, C. MONNERET ET Q. KHUONG-HUU, *Tetrahedron*, 34 (1978) 909-914.
- 3 C. MONNERET, J.-C. FLORENT ET Y. CHAPLEUR, *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C.*, 285 (1977) 587-589.
- 4 S. HANESSIAN ET R. PLESSAS, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1053-1058.
- 5 S. JACOBSEN ET C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 28 (1974) 866-872.
- 6 J. THIEM ET J. ELVERS, *Carbohydr. Res.*, 60 (1978) 63-73.
- 7 S. ANGYAL ET R. J. BEVERIDGE, *Aust. J. Chem.*, 31 (1978) 1151-1155.
- 8 M. E. EVANS, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 473-476.
- 9 C. MONNERET ET J.-C. FLORENT, résultats non publiés.
- 10 J.-C. FLORENT, C. MONNERET ET Q. KHUONG-HUU, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 243-244; J.-C. FLORENT ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 81 (1980) 225-238.
- 11 I. AUGESTAD ET E. BERNER, *Acta Chem. Scand.*, 10 (1956) 911-916.
- 12 P. A. LEVENE ET J. COMPTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 57 (1935) 2306-2310.
- 13 E. FISCHER, *Ber.*, 47 (1914) 1980-1989.
- 14 A. K. ANISUZZAMAN ET R. L. WHISTLER, *Carbohydr. Res.*, 55 (1977) 205-214.
- 15 J. D. DUTCHER, M. B. YONG, J. H. SHERMAN, W. E. HIBBITS ET D. R. WALTERS, *Antibiotics Annual 1956-1957*, Medical Encyclopedia, New York, 1957, p. 866.
- 16 J. D. DUTCHER, D. R. WALTERS ET O. WINTERSTEINER, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 995-999.
- 17 I. DYONG, G. SCHULTE, Q. LAM-CHI ET H. FRIESE, *Carbohydr. Res.*, 68 (1979) 257-273.
- 18 R. G. S. RITCHIE, N. CYR, B. KORSCH, H. J. KOCH ET A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 1424-1433.
- 19 A. E. KNAUF, R. M. HANN ET C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 1447-1451.
- 20 J. JARÝ, J. KOVÁŘ ET K. ČAPEK, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 30 (1965) 1144-1150.