

## Synthèse de disaccharides polydésoxygénés et iodés\*

Belgacem Abbaci, Jean-Claude Florent et Claude Monneret

Service de Chimie, C.N.R.S., U.R.A. 1387, Institut Curie, Section de Biologie, 26 rue d'Ulm, F-75231 Paris (France)

(Reçu le 30 avril 1991; accepté le 23 juillet 1991)

### ABSTRACT

3-Amino-polydeoxy disaccharides have been prepared by condensation of a glycal with methyl 2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-erythro- (or threo)-hex-2-enopyranoside in the presence of *N*-iodosuccinimide. After acid hydrolysis of the glycoside, 1,4-addition of hydrazoic acid to the corresponding hex-2-enopyranose led to 3-azido-disaccharides which were acetylated. Reduction of the azido group gave 2,2'-dideoxy- or 2,2'-dideoxy-2'-iodo compounds. Condensation of *O*-(3,4-di-*O*-acetyl-2,6-dideoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-*O*-acetyl-2,3,6-trideoxy-3-trifluoroacetamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose with daunomycinone, followed by 3',4'-*O*-deacetylation produced the new anthracycline, 7-*O*-[*O*-(2,6-dideoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-trideoxy-3-trifluoroacetamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl]-daunomycinone.

### SOMMAIRE

La synthèse de disaccharides polydésoxygénés et aminés en C-3 est basée sur le couplage d'un glycal avec un méthyl-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-érythro-(ou thréo)-hex-2-énopyranose en présence de *N*-iodosuccinimide. Après hydrolyse du méthyl-glycoside, l'introduction de la fonction azide est réalisée par addition en 1,4 d'acide azothydrique pour donner des 3-azido disaccharides qui sont acétylés. Suivant la méthode de réduction choisie, ce sont des disaccharides didésoxygénés en C-2 et C-2', ou des disaccharides désoxygénés en C-2 et iodés en C-2', qui sont finalement obtenus. La condensation de l'*O*-(3,4-di-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-*O*-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose avec la daunomycine a fourni la nouvelle anthracycline, 7-*O*-[*O*-(3,4-di-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl]daunomycine, qui fut ensuite *O*-désacétylée.

### INTRODUCTION

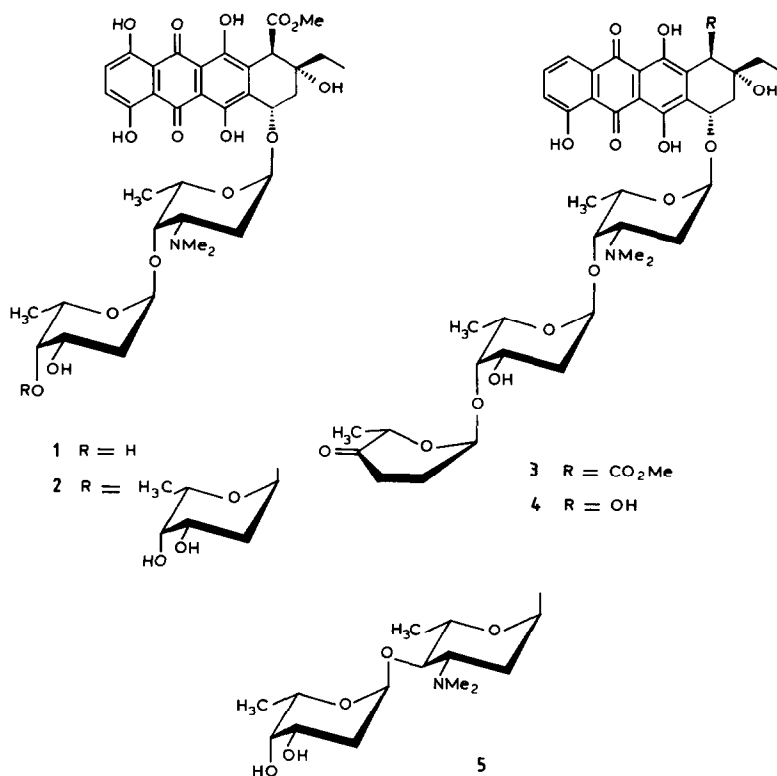
Depuis plusieurs années, nous avons entrepris un programme général de synthèse des di- et trisaccharides naturellement présents dans des anthracyclines naturelles, comme la musettamycine<sup>1</sup> (1), la marcellomycine<sup>2</sup> (2) et l'aclacinomycine<sup>3</sup> (3) ou la  $\beta$ -rhodomycine A (4). Les unités constitutives de ces oligosaccharides, que l'on peut désigner par A, B et C, par ordre d'éloignement du groupement aglycone, sont respectivement la *N,N*-diméthyl-L-daunosamine ou L-rhodosamine (2,3,6-tridésoxy-3-di-

\* Dédié au Professeur Serge David, à l'occasion de son 70ème anniversaire.

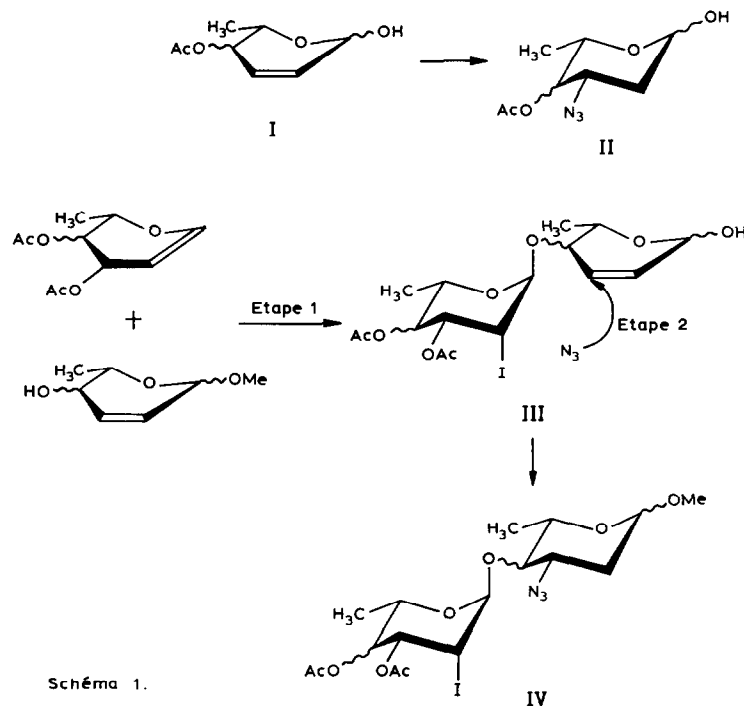
méthylamino-L-*lyxo*-hexose), le 2,6-didésoxy-L-*lyxo*-hexose et le cinérulose (2,3,6-tridésoxy-L-*glycéro*-hexopyranose-4-ulose) liés entre eux par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -L-(1 $\rightarrow$ 4). Lors d'une de nos premières synthèses, un précurseur de l'Unité A, de configuration D, avait été utilisé<sup>4</sup>. Toutefois, ultérieurement, le disaccharide de la musettamycine a été synthétisé par couplage de type Koenigs-Knorr entre le méthyl-N-trifluoroacétyl- $\alpha$ -L-daunosaminide (constituant l'unité A) et le bromure de 2,6-didésoxy-L-*lyxo*-hexosyle<sup>5</sup>, tandis que le fragment correspondant au disaccharide BC était obtenu<sup>6</sup> par couplage d'un glycal et activation par le N-iodosuccinimide. L'ensemble de ces résultats devait finalement nous permettre d'accéder aux trisaccharides de la marcelomycine<sup>7</sup> et de l'aclacinomycine A<sup>8</sup>.

Afin d'évaluer l'activité antitumorale d'analogues d'anthracyclines naturelles constituées de disaccharides liés à des groupements aglycones, comme la 9-désacétyl-9-hydroxyméthyl-4-déméthoxydaunomycinone<sup>9</sup> ou la  $\beta$ -rhodomycinone<sup>10</sup>, nous avons également rapporté la synthèse d'un nouveau disaccharide 5, dont l'unité A est une 4-*épi*-L-rhodamine<sup>11</sup>. Bien que cette synthèse ait été réalisée avec un rendement acceptable, elle comporte un nombre élevé d'étapes et nécessite, comme toutes les synthèses précédemment citées, l'élaboration multistades d'un précurseur de l'unité aminée A.

Afin d'essayer de remédier à ces inconvénients, nous avons envisagé d'extrapoler



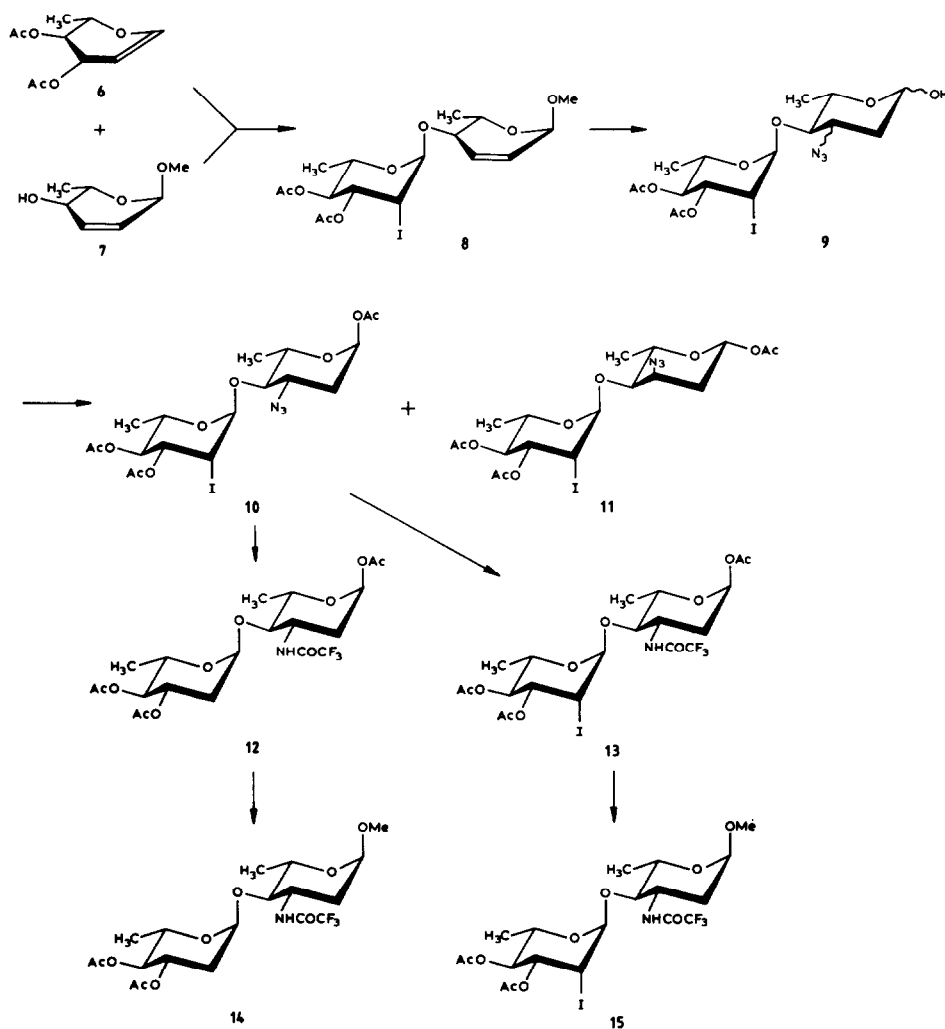
la nouvelle voie d'accès que nous avons développée pour accéder aux 3-aminohexoses<sup>12</sup>, à la synthèse d'oligosaccharides 2,2'-didésoxyaminés en C-3 sur l'unité A. Nous avons montré que l'addition de l'acide azothydrique sur un pseudo-glycal de type I conduisait, très stéréosélectivement, à des 3-azido sucres II possédant la fonction azide orientée équatorialement. L'extension de cette réaction à un disaccharide de type III devait nous permettre d'accéder au disaccharide de type IV, par le même mécanisme. Pour cela, la synthèse d'un disaccharide de type III doit être d'abord réalisée. Celle-ci est basée sur le couplage d'un méthyl-2,3,6-tridésoxy-L-hex-2-énopyranoside avec un glycal en présence de *N*-iodosuccinimide<sup>13</sup>, suivi d'une addition d'acide azothydrique sur le résidu hex-2-énopyranose obtenu après hydrolyse en C-1. Selon le Schéma général 1, ceci doit conduire aux disaccharides désirés IV si le contrôle thermodynamique de la réaction se fait de la même façon que dans le cas de monosaccharides.



## RÉSULTATS ET DISCUSSION

*Synthèse des méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (14) et méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (15). — Le méthyl-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-érythro-hex-2-énopyranoside (7) est couplé avec le 3,4-di-O-acé-*

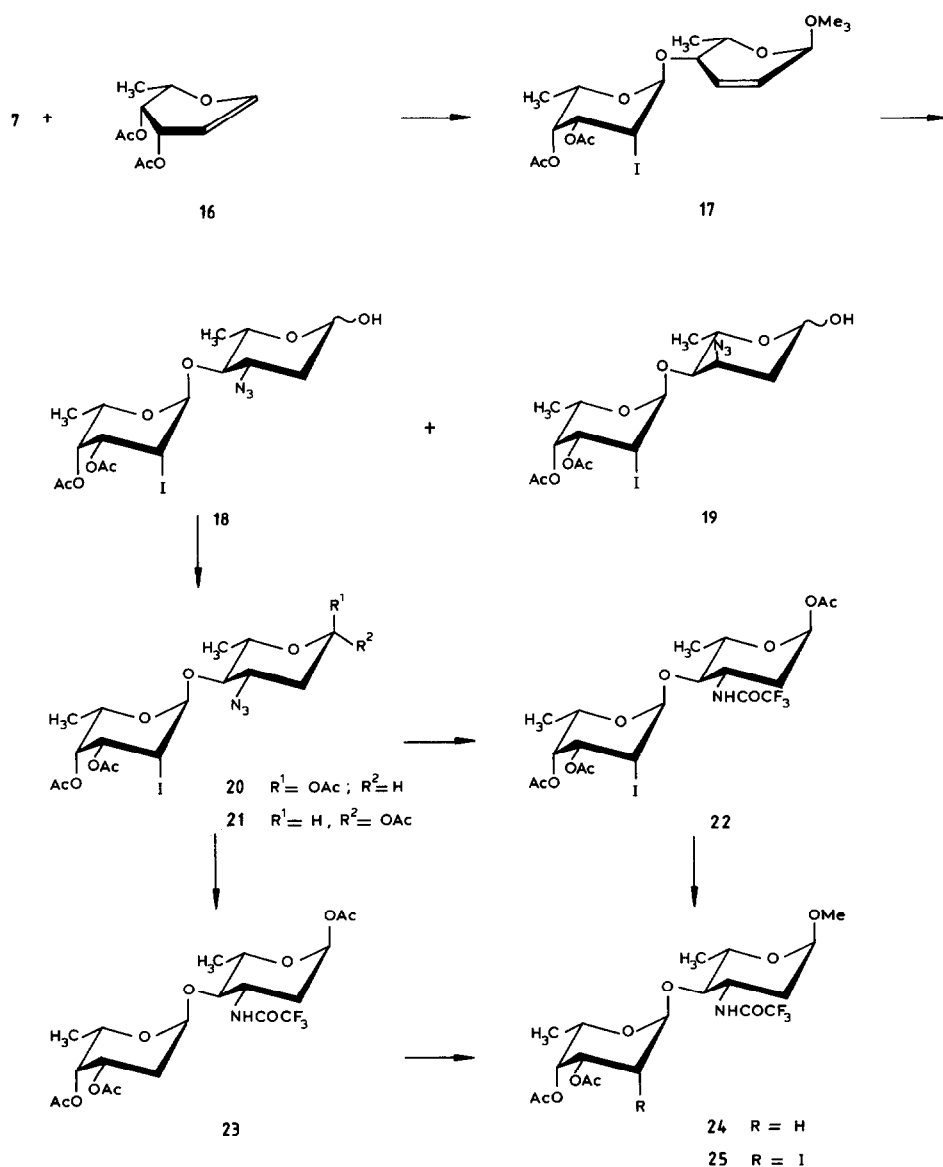
tyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-L-*arabino*-hex-2-énitol (**6**) en présence de *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile à 0°, et le glycoside **8** est isolé<sup>14</sup> très stéréosélectivement avec un rendement de 64%. La stabilisation de la liaison interglycosidique, due à la présence de l'atome d'iode en C-2', permet d'hydrolyser sélectivement le glycoside de méthyle afin d'obtenir intermédiairement l'énose sur lequel s'additionnera l'acide azothydrique formé *in situ*. Ainsi, soumis à une hydrolyse acide (acide acétique-eau en présence d'azoture de sodium) pendant 24 h à température ambiante, le composé **8** conduit au mélange d'hémiacétals **9**. Après acétylation pyridinée et chromatographie sur colonne, les disaccharides **10** et **11**, de configurations respectives  $\alpha$ -L-*manno*-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-*arabino* et  $\alpha$ -L-*manno*-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -L-*ribo*, sont isolés avec 42 et 21% de rendement. Leurs structures sont déduites essentiellement de leur spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H: les valeurs des constantes de



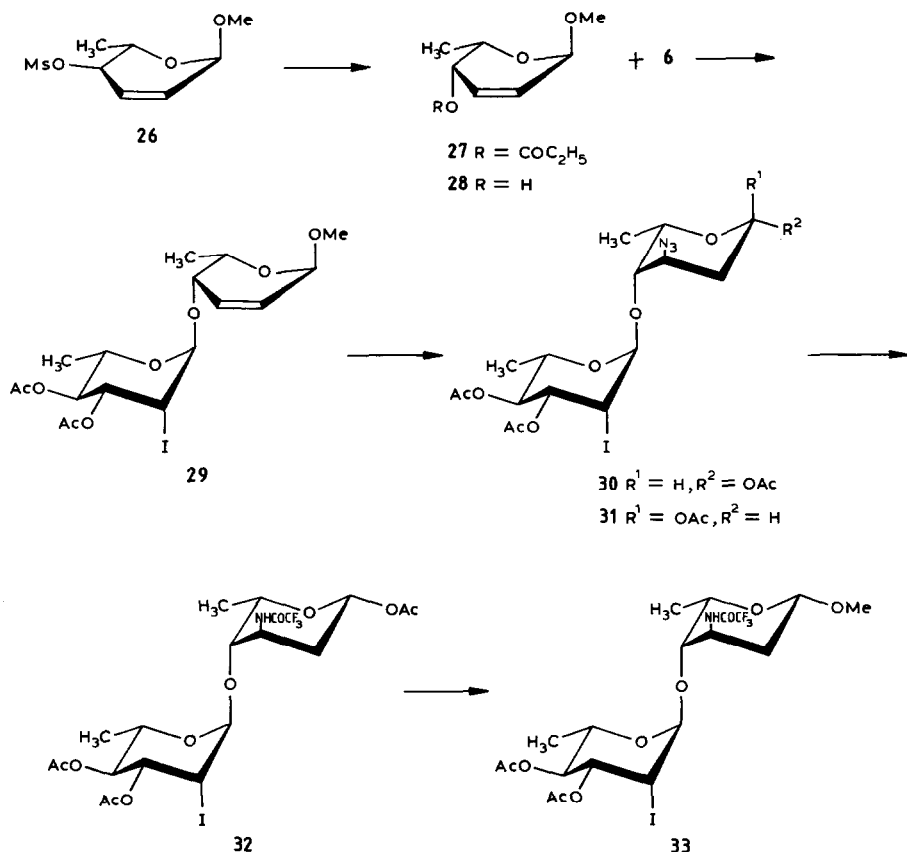
couplage sont en accord pour une orientation équatoriale de N<sub>3</sub>-3 pour le disaccharide **10** ( $J_{2e,3a}$  5,  $J_{2a,3a}$  13,  $J_{3a,4a}$  9 Hz) et axiale pour **11** ( $J_{3e,4a}$  3 Hz), celles des protons H-1 permettant d'établir sans ambiguïté, respectivement les configurations  $\alpha$ -L ( $J_{1e,2a}$  3,  $J_{1e,2e}$  < 1 Hz) pour **10** et  $\beta$ -L ( $J_{1a,2a}$  7,  $J'_{1a,2e}$  3 Hz) pour **11**, dans leur conformation  ${}^1C_4$  (L). L'hydrogénation catalytique de **10** en présence de charbon palladié à 10% et de triéthylamine dans un solvant neutre et non hydroxylé, comme l'acétate d'éthyle, suivie d'une trifluoroacétylation dans le dichlorométhane, fournit le 2,2'-didésoxy disaccharide **12**. La glycosidation de **12** par le méthanol, en présence de triflate de triméthylsilyle<sup>15</sup>, fournit le méthyl-glycoside attendu **14** (60%), accompagné de produits secondaires qui n'ont pu être isolés mais qui sont vraisemblablement des produits de transglycosidation. Pour éviter ces problèmes, la synthèse d'un disaccharide iodé en C-2' a été réalisée. Pour cela, le disaccharide **10** a été réduit dans les conditions de Staudinger<sup>16</sup>, pour donner le disaccharide **13** après *N*-trifluoroacétylation. La glycosidation de **13** par le méthanol, en présence de triflate de triméthylsilyle, conduit alors, stéréosélectivement, au méthyl- $\alpha$ -glycoside **15** avec 75% de rendement, sans réaction parasite de transglycosidation.

*Préparation du méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (**24**) et du méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-didésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (**25**). —* La préparation du disaccharide précurseur **20** a été réalisée en suivant un chemin réactionnel similaire à celui utilisé pour obtenir le composé **10**. Le pseudo-glycal de configuration L-érythro **7** est couplé cette fois-ci avec le 3,4-di-O-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-L-lyxo-hex-1-énitol<sup>24</sup> (**16**) selon la méthode décrite ci-dessus. La réaction conduit au glycoside iodé **17** (68%) dont la liaison  $\alpha$ -L entre les deux unités est déterminée par le signal caractéristique à  $\delta$  5,49 pour H-1' avec une constante de couplage  $J < 1$  Hz, dans le spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H. Le traitement de **17** dans des conditions acides douces et en présence d'azoture de sodium conduit aux disaccharides **18** et **19** avec respectivement 45 et 25% de rendement. L'acétylation pyridinée de **18** donne le mélange des anomères **20** et **21** (rapport 2:1) séparés par chromatographie sur colonne. L'hydrogénation catalytique de **20** conduit, après trifluoroacétylation dans le dichlorométhane, au disaccharide *N*-trifluoroacétylé **23**. Par contre, c'est le disaccharide iodé en C-2', **22**, qui est obtenu lorsque la réduction est réalisée dans les conditions de Staudinger, suivie d'une trifluoroacétylation. La glycosidation de ce dernier par le méthanol en présence de triflate de triméthylsilyle fournit le méthyl-glycoside **25** avec un excellent rendement (83%). En revanche, dans les mêmes conditions de glycosidation, **23** conduit au méthyl-glycoside **24** (66%), accompagné de l'anomère  $\beta$  en faible quantité. Il est intéressant de noter que les glycosidations des disaccharides porteurs d'un groupement *N*-trifluoroacétylé en C-3, comme **13** et **22**, s'avèrent très stéréosélectives.

*Préparation du méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\beta$ -L-xylo-hexopyranoside (**33**). —* Afin de se rapprocher beaucoup plus de l'unité disaccharidique des marcellomycine et aclacinomycine A, nous avons pensé utiliser le pseudo-glycal de configuration L-thréo **28** et le coupler avec le dérivé L-arabino **6**. Le méthyl-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-thréo-



hex-2-énopyranoside (**28**) est obtenu par inversion de configuration en C-4 du composé **17** **26** en deux étapes. Il est alors couplé avec **6** selon la méthode précédemment décrite et l'on obtient le disaccharide **29** avec 70% de rendement. Le signal dû à H-1' (s à  $\delta$  5,21) dans le spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H de **29** est en accord avec une configuration  $\alpha$  de la liaison interglycosidique, l'unité **B** étant par ailleurs dans sa conformation habituelle pour un sucre de la série L, c'est à dire <sup>1</sup>C<sub>4</sub> (H-4' sous forme de triplet,  $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 9$  Hz). L'action de l'azoture de sodium sur **29** dans un mélange acide acétique-eau à température ambiante pendant 24 h, suivie d'une acétylation pyridinée fournit, après chromato-

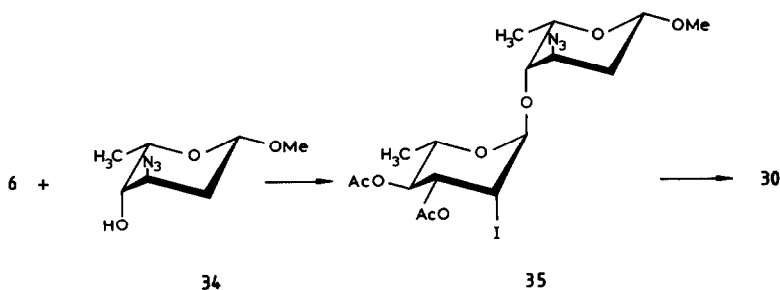


graphie sur colonne, les deux anomères **30** et **31** dans un rapport 2:1 ( $\beta$  à  $\alpha$ ) possédant N<sub>3</sub>-3 orienté axialement.

La structure du composé **30** a été déterminée d'après son spectre i.r. qui indique la présence d'un groupement azide à 2100 cm<sup>-1</sup> et de fonctions esters à 1750 cm<sup>-1</sup>, et d'après son spectre de masse en ionisation chimique (dans l'ammoniac) qui présente un pic (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> à m/z 573. L'examen du spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H à haut champ d'une solution dans le benzène permet d'attribuer une configuration  $\beta$ -L-xylo à l'unité monosaccharidique A portant le groupement azide. Ainsi, H-1 résonne sous forme d'un doublet dédoublé à  $\delta$  6,01 ( $J_{1a,2a}$  8,  $J'_{1a,2e}$  2,5 Hz). Le signal du H-2a centré à  $\delta$  1,77 apparaît sous forme d'un multiplet avec des constantes de couplage de 13 ( $J_{gem}$ ), 8 ( $J_{1a,2a}$ ) et 3,5 Hz ( $J_{2a,3e}$ ), tandis que H-2e centré à  $\delta$  1,44 présente des constantes de couplage égales à 13 ( $J_{gem}$ ), 2,5 ( $J_{1a,2e}$ ) et 5 Hz ( $J_{2e,3e}$ ). Ceci est également en accord avec le signal correspondant à H-4 (dd de constantes de couplage, à  $\delta$  2,81, égales à 4,5 et 2,5 Hz). En revanche, l'analyse du signal de H-3 reste délicate, ce dernier étant superposé au signal de H-5 dans un multiplet centré à  $\delta$  3,64. L'attribution des signaux de H-3 et de H-5 a été confirmée par double irradiation. Ainsi l'irradiation du doublet de CH<sub>3</sub>-5 à  $\delta$  0,97

transforme le multiplet de 2 H, centré à  $\delta$  3,64 (H-3,5), en un quadruplet (H-5) et un ddd (H-3). Les constantes de ce dernier deviennent mesurables et sont de 5, 3 et 2,5 Hz. L'irradiation de H-1 à  $\delta$  6,01 simplifie les multiplets centrés à  $\delta$  1,44 et 1,77 en deux doublets dédoublés correspondant à H-2e ( $J_{\text{gem}}$  13,  $J_{2e,3e}$  5 Hz) et à H-2a ( $J_{\text{gem}}$  13,  $J_{2a,3e}$  3,5 Hz).

Cette structure a été confirmée par corrélation chimique. Pour cela, l'azido-sucre de configuration  $\beta$ -L-xylo<sup>18</sup>, **34**, a été couplé avec **6** en présence de *N*-iodosuccinimide à 0° dans l'acétonitrile. Le disaccharide **35** a fourni après hydrolyse acide puis acétylation pyridinée un disaccharide dont les constantes physiques et les caractéristiques spectrales sont les mêmes que celles de **30**.



La configuration  $\alpha$ -L-xylo du dérivé minoritaire **31** a également été déduite de l'examen de son spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H, en particulier de l'examen du signal de H-1 situé à  $\delta$  6,11 ( $J$  2,5,  $J'$  < 1 Hz) et de la similitude du signal dû à H-4 (dd,  $J$  4,5,  $J'$  2,5 Hz) avec celui de **30**. Le disaccharide majoritaire **30** a finalement été transformé en disaccharide **33** selon la séquence de réactions précédemment décrite, c'est-à-dire réduction du groupement azide par la triphénylphosphine, trifluoroacétylation, et enfin glycosidation de **32** avec le méthanol.

En conclusion nous avons mis au point une méthode d'accès rapide à des 2,2'-didésoxy disaccharides aminés en C-3 (unité A), iodés ou non en C-2' (unité B), analogues structuraux de ceux présents dans les anthracyclines oligosaccharidiques naturelles. Néanmoins, la présente méthode ne peut être étendue à la synthèse de composés dont l'unité A possède un sucre de configuration L-lyxo, du fait des interactions gauches trop importantes au cours de la réaction d'addition du groupe azide sur l'hex-2-énopyranose de configuration L-thréo. Ainsi, le composé A' [ $\alpha$ -L-arabino-(1→4)- $\alpha$ -L-lyxo] n'a pu être préparé dans ces conditions.

L'explication suivante peut être donnée (Schéma 2): Le mécanisme d'addition de l'acide azothydrique sur l'aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé **B** ou **B'** permet d'expliquer pourquoi, dans le cas où le deuxième résidu de sucre est lié à un atome d'oxygène axial en 4, la réaction ne suit pas le même cours stéréochimique que dans le cas où il est lié à un atome d'oxygène équatorial. En effet, il est connu que l'addition d'azide azothydrique dans l'acide acétique est sous contrôle thermodynamique. Nous avons pu montrer, par exemple, que le mélange complexe des produits de l'azidolyse, étudié en spectroscopie



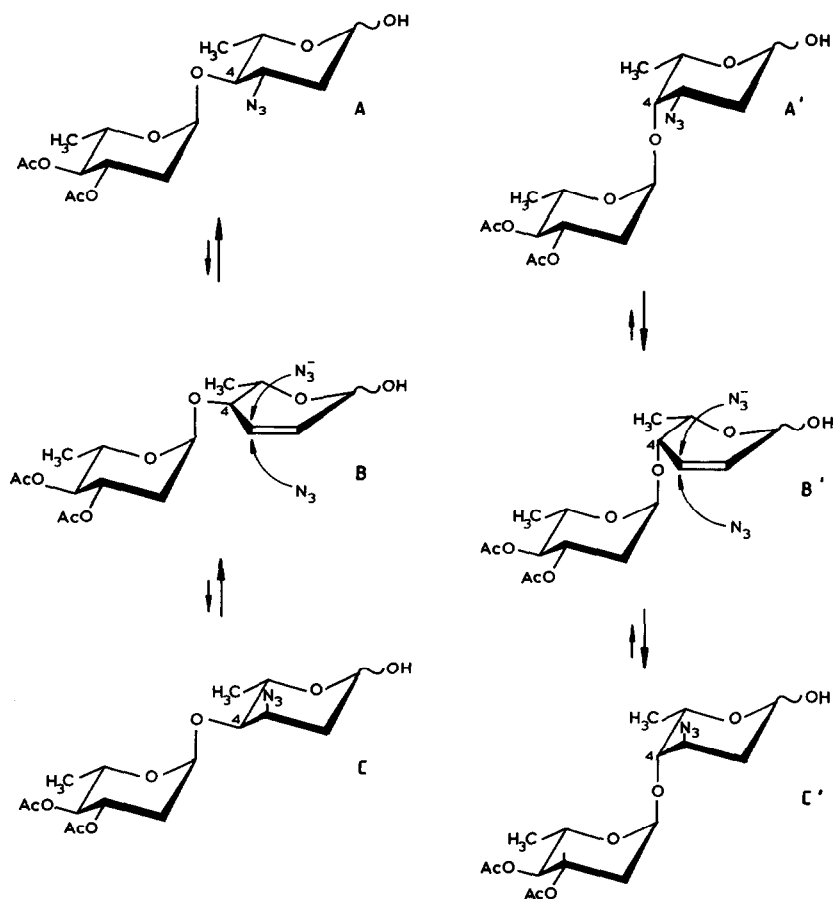
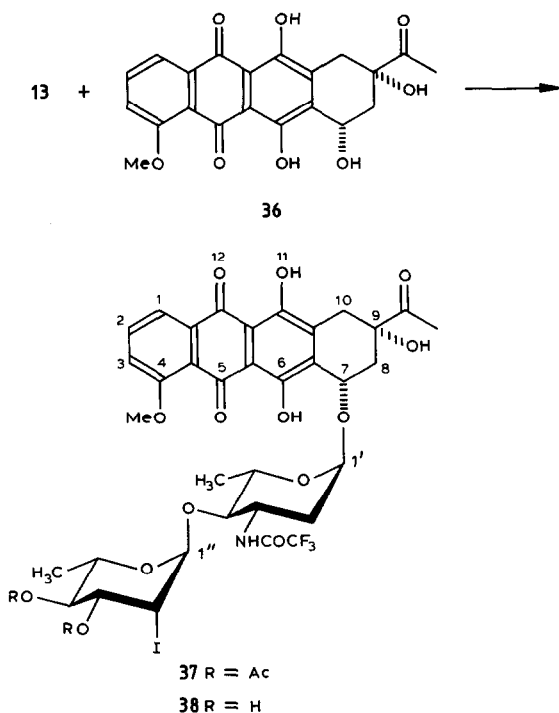


Schéma 2.

de r.m.n.- $^1\text{H}$  (temps court de réaction) était différent de celui obtenu dans un temps plus long.

L'addition de l'anion azoture sur **B** ou **B'** conduit à un mélange de produits d'addition **A** ou **A'** et **C** ou **C'** en équilibre par l'intermédiaire de **B** ou **B'**. Les proportions des produits d'addition dans ces conditions thermodynamiques dépendent de deux facteurs, (a) la préférence équatoriale du groupe  $\text{N}_3$ -3 et (b) des interactions gauches défavorables entre ce groupement et la liaison en 4. Il apparaît que ce dernier facteur est le plus important puisque en passant de **B** à **B'**, on inverse totalement l'équilibre de la réaction vers la formation de **C'**, plus stable thermodynamiquement.

*Synthèse de l'anthracycline 38.* — La synthèse d'anthracyclines à partir de ces oligosaccharides a été entreprise. En se basant sur les résultats des études de relation structure-activité établis à partir d'anthracyclines monosaccharidiques<sup>19</sup>, le disaccharide **32** ayant la fonction  $\text{NH}_2$ -3 orientée axialement au dessus du plan (unité **A** de configuration *L*-xylo) a été écarté d'emblée. Il est en effet connu, que les 3',4'-diépi et



3'-épi-DNR présentent une faible affinité pour l'ADN comparativement à la DNR, l'inversion de configuration du centre en 3' semblant être responsable de cette différence. Si expérimentalement l'activité antitumorale des 3',4'-diépi-DNR et DXR, mesurée sur la L1210 inoculée à la souris, s'exprime encore mais à des doses 12 fois supérieures à celles de la DNR, aucune activité antitumorale n'a été trouvée dans le cas de la 3'-épi-DNR.

Parmi les autres disaccharides, c'est celui comportant une unité **A** de configuration *L-arabino* et une unité **B** de configuration  $\alpha$ -*L-manno*, c'est à dire **13**, qui a été choisi. La glycosidation de **13** avec la daunomycinone **36** a été réalisée en solution dans du dichlorométhane et en présence de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle à  $-50^\circ$ . Le glycoside **37** a été obtenu avec 65% de rendement. La structure de cette nouvelle anthracycline est établie sans ambiguïté par examen des différents spectres, notamment le spectre de masse (d.i.c.-NH<sub>3</sub>), qui présente un pic à 981 ( $M + NH_4^+$ ; 85%), et les différents pics attribuables aux fragmentations du disaccharide ( $m/z$  601 et 584) et du groupe aglycone ( $m/z$  398)<sup>20</sup>. Les groupes OH-3' et OH-4' du disaccharide ont été libérées par l'action d'une solution méthanolique d'hydroxyde de sodium aqueuse 0.1M à 0° sur **37** durant une nuit. Ceci a permis l'obtention de l'anthracycline **38** avec un rendement de 80%.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Méthodes générales.** — Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141MC. Les spectres i.r. (pour des solutions dans le chloroforme) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, Modèle 1710, ceux de r.m.n.-<sup>1</sup>H sur un spectromètre Bruker (270 MHz) avec le tétraméthylsilane comme référence interne et, enfin, ceux de masse sur un spectromètre Nermag R10.10C (DIC/NH<sub>3</sub>). Les chromatographies "flash"<sup>21</sup> sont réalisées sur de la silice Merck 60 (Art. 9385).

**Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-érythro-hex-2-énopyranoside (8).** — À une solution de **6** (réf. 22; 2 g, 9,34 mmol) et de **7** (réf. 23; 1,34 g, 9,30 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL), on ajoute à 0° de la *N*-iodosuccinimide (2,10 g, 9,33 mmol, 1 équiv.). Après 24 h d'agitation magnétique, le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, puis à l'eau. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, puis évaporation de l'acétate d'éthyle, on obtient un résidu (5 g), qui est chromatographié sur silice (éluant: 4:1 hexane-EtOAc) permettant d'isoler **8** (2,90 g, 65%); laque, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -126° (c 1,3; chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  1750 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,26 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,06, 2,08 (2 s, 2 OAc), 3,42 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,88-4,17 (m, H-5,5',3'), 4,52 (dd, *J* 5, *J'* 3 Hz, H-2'), 4,55 (d, *J* 9 Hz, H-4), 4,87 (d, *J* 3 Hz, H-1), 5,17 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,35 (d, *J* 1 Hz, H-1'), 5,84 (dd, *J* 10, *J'* 3 Hz, H-2), 5,99 (d, *J* 10 Hz, H-3); s.m. (d.i.c.): *m/z*: 502 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 470, 376 et 341.

*Anal.* Calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>IO<sub>8</sub>: C, 42,16; H, 5,20. Trouvé: C, 42,08; H, 4,99.

**O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-azido-2,3,6-tridésoxy-L-arabino- et -ribo-hexopyranose (9).** — Le composé **8** (13 g, 26,84 mmol) est dissous dans un mélange acide acétique-eau 4:3 (v/v) (35 mL), puis on ajoute NaN<sub>3</sub> (3,6 g, 55 mmol). Après 24 h d'agitation à température ambiante, l'acide azothydrique en excès est neutralisé par NaHCO<sub>3</sub>. Après extraction par de l'acétate d'éthyle de façon habituelle, on obtient un mélange d'azido-sucre **9** sous forme de laque difficile à purifier, mais caractérisé par i.r. et s.m.;  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3500 (OH), 2100 (N<sub>3</sub>), 2900 (CH), 1750 cm<sup>-1</sup> (CO); s.m. (d.i.c.): *m/z* 531 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 513 (M)<sup>+</sup>, 215.

*Anal.* Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 37,44; H, 4,91; N, 8,18. Trouvé: C, 37,38; H, 4,86; N, 8,20.

**O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose (10) et O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- $\beta$ -L-ribo-hexopyranose (11).** — Le mélange brut de **9** (8,90 g, 17,34 mmol) est traité par un mélange pyridine-anhydride acétique 2:1 (v/v) (21 mL). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de glace, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, à H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5M, à l'eau saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis traitée de façon habituelle. On obtient un résidu (10 g), qui est

chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 5:1). L'élution fournit successivement les composés **10** et **11** dans un rapport 2:1.

**Composé 10.** P.f. 112° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $[\alpha]_D^{20} - 92^\circ$  (c 1,2, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100 (N<sub>3</sub>), 1750 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,25 (d, *J* 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,86 (ddd, *J* 13, *J'* 13, *J''* 4 Hz, H-2a), 2,12 (dd, *J* 13, *J'* 5 Hz, H-2e), 2,08, 2,13, 2,16 (3s, 3 OAc), 3,12 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,70-4,17 (m, H-5', 5,3), 4,51 (dd, *J* 9, *J'* 3 Hz, H-3'), 4,62 (dd, *J* 3 Hz, *J'* 0,5, H-2'), 5,08 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,41 (s, H-1'), 6,09 (d, *J* 3 Hz, H-1); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  1,18 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,21 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,46 (m, H-2a), 1,55 (m, H-2e), 1,62, 1,66, 1,68 (3s, 3 OAc), 1,73 (t, *J* 10 Hz, H-4), 3,44 (dq, *J* 9, *J'* 5 Hz, H-5), 3,60 (ddd, *J* 13, *J'* 10, *J''* 3 Hz, H-3), 4,08 (dq, *J* 10, *J'* 5 Hz, H-5'), 4,85 (dd, *J* 9, *J'* 5 Hz, H-3'), 4,90 (d, *J* 5 Hz, H-2'), 5,50 (s, H-1'), 5,56 (t, *J* 9,5 Hz, H-4'), 6,02 (d, *J* 3 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.): *m/z* 573 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 513 (M - CH<sub>3</sub>CO)<sup>+</sup>.

*Anal.* Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: C, 38,93; H, 4,72. Trouvé: C, 39,12; H, 4,85.

**Composé 11.** P.f. 58° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $[\alpha]_D^{20} - 30^\circ$  (c 1,3, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100 (N<sub>3</sub>), 1750 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,24 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,37 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,87 (m, H-2a), 2,06, 2,08, 2,11 (3s, 3 OAc), 2,12 (m, H-2e), 3,62 (dd, *J* 8, *J'* 3 Hz, H-4), 4,00 (dq, *J* 9, *J'* 6,5 Hz, H-5'), 4,12 (dq, *J* 8, *J'* 6,5 Hz, H-5), 4,20 (m, H-3), 4,54 (dd, *J* 9, *J'* 4 Hz, H-3'), 4,62 (dd, *J* 4, *J'* 0,5 Hz, H-2'), 5,15 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,30 (s, H-1'), 6,00 (dd, *J* 7, *J'* 3 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.): *m/z* 573 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 513 (M - CH<sub>3</sub>CO)<sup>+</sup>, 447, 340, 155, 130, 113.

*Anal.* Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: C, 38,93; H, 4,72. Trouvé: C, 38,75; H, 4,54.

O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose (**12**). — À une solution de **10** (130 mg, 0,234 mmol) dans l'acétate d'éthyle (4 mL), on ajoute de la triéthylamine (1 mL) et C-Pd à 10% (80 mg). Après 15 min d'agitation sous atmosphère de H<sub>2</sub>, le catalyseur est éliminé par filtration, et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu (85 mg, 90%) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (10 mL). Après addition d'anhydride trifluoroacétique (1 mL) et de triéthylamine (1 mL), la solution est agitée pendant 1 h à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétone 4:1). On isole ainsi **12** (54 mg, 52%) sous forme de laque,  $[\alpha]_D^{20} - 12^\circ$  (c 1,3, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1750 (CO), 1690 cm<sup>-1</sup> (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,18 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,82 (m, H-2a), 1,82 (m, H-2'a), 1,99, 2,04, 2,12 (3s, 3 OAc), 2,15 (m, H-2e), 2,15 (m, H-2'e), 3,41 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,86 (m, H-5'), 3,86 (m, H-5), 4,33 (m, H-3'a), 4,68 (t, *J* 9,5 Hz, H-4'), 5,03 (d, *J* 4 Hz, H-1'), 5,13 (m, H-3), 6,08 (s, H-1), 6,44 (d, *J* 7 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 517 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 475 (M + NH<sub>4</sub> - CH<sub>3</sub>CO)<sup>+</sup>, 457, 155.

*Anal.* Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>10</sub>: C, 48,10; H, 5,65. Trouvé: C, 47,68; H, 5,60.

O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose (**13**). — À une solution de **10** (350 mg, 0,63 mmol) dans l'oxolanne (20 mL), on ajoute de la triphénylphosphine (165 mg, 0,63 mmol), de l'eau (17 mg, 1,41 mmol) et un grain de pierre ponce pour régulariser le dégagement de N<sub>2</sub>. Après agitation pendant 16 h à température

ambiante, on arrête la réaction par addition de HCl aqueux, puis on neutralise avec NaOH *m* jusqu'à pH 7. Le mélange réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis évaporées sous pression réduite. On obtient un résidu (240 mg) qui est dissous dans du dichlorométhane anhydre (10 mL). Après addition d'anhydride trifluoroacétique (1 mL) et de triéthylamine (1 mL), la solution est agitée pendant 3 h à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. La chromatographie du résidu sur silice (éluant: dichlorométhane-méthanol 99:1) fournit **13**, qui est cristallisé de l'hexane-acétone, p.f. 215–216°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 84° (*c* 0,96, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1750 (CO, ester), 1690 cm<sup>-1</sup> (NHCOCH<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,24 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,35 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,05 (m, H-2a), 2,04, 2,06, 2,12 (3s, 3 OAc), 2,14 (m, H-2e), 3,47 (t, *J* 9,5 Hz, H-4), 3,89 (dq, *J* 9,5, *J'* 3 Hz, H-5), 3,97 (m, H-5'), 4,40 (m, H-3), 4,40 (dd, *J* 4, *J'* 1 Hz, H-2'e), 5,11 (t, *J* 9,5 Hz, H-4'), 5,25 (d, *J* 1 Hz, H-1'), 4,51 (dd, *J* 9,5, *J'* 4 Hz, H-3'a), 6,12 (s, H-1), 6,43 (d, *J* 8 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 643 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 517 (M + NH<sub>4</sub> – I)<sup>+</sup>.

*Anal.* Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>10</sub>: C, 38,41; H, 4,35. Trouvé: C, 38,98; H, 4,45.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (14).* — À une solution de **12** (100 mg, 0,2 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (15 mL) et du méthanol anhydre (10  $\mu$ L, 1,2 équivs.), on ajoute du triflate de triméthylsilyle (3,5  $\mu$ L) après avoir refroidi le milieu réactionnel à – 50°. Après 3 h à la même température, la réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (0,5 mL) et le milieu réactionnel est extrait de façon habituelle par du dichlorométhane. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétone 3:1, puis 2:1). L'élution fournit le composé **14** (56 mg), laque, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 81° (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1750 (CO), 1690 cm<sup>-1</sup> (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,17 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,75 (m, H-2'a), 1,78 (m, H-2a), 2,01, 2,05 (2s, 2 OAc), 2,17 (m, H-2e), 2,17 (m, H-2'e), 3,34 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,39 (t, *J* 8 Hz, H-4), 3,79 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5), 3,92 (dq, *J* 9,5, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,29 (m, H-3), 4,72 (s, H-1), 4,72 (t, *J* 9,5 Hz, H-4'), 5,04 (d, *J* 3 Hz, H-1'), 5,12 (ddd, *J* 12, *J'* 9, *J''* 5 Hz, H-3'), 6,50 (d, *J* 9 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 489 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 275.

*Anal.* Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>9</sub>: C, 48,41; H, 5,99; N, 2,97. Trouvé: C, 48,20; H, 5,90; N, 3,02.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (15).* — À une solution de **13** (70 mg, 0,11 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL), on ajoute du méthanol (4,5  $\mu$ L, 0,11 mmol) et du triflate de triméthylsilyle (19  $\mu$ L, 0,11 mmol) à – 50°. Après 3 h d'agitation à la même température, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis extrait avec du dichlorométhane. Après évaporation sous pression réduite, on obtient **15** (50 mg, 75%) sous forme de laque, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 55° (*c* 1,1, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3328 (NH), 1741 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,20 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,28 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,94 (m, H-2a), 2,03, 2,05 (2s, 2 OAc), 2,05 (m, H-2e), 3,29 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,36 (t, *J* 8 Hz, H-4), 3,74

(dq,  $J$  9,  $J'$  6 Hz, H-5'), 3,95 (dq,  $J$  9,  $J'$  6 Hz, H-5), 4,20 (m, H-3), 4,64 (dd,  $J$  8,  $J'$  3,5 Hz, H-3'a), 4,66 (dd,  $J$  3,  $J'$  0,5 Hz, H-2'e), 5,05 (t,  $J$  9 Hz, H-4'), 5,18 (d,  $J$  < 1 Hz, H-1), 5,25 (d,  $J$  < 1 Hz, H-1'), 6,61 (d,  $J$  9 Hz, NH); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  615 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>, 589, 358, 341, 257, 226, 155.

*Anal.* Calc. pour  $C_{19}H_{27}F_3INO_9$ : C, 38,21; H, 4,56; N, 2,34. Trouvé: C, 38,32; H, 4,60; N, 2,30.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-érythro-hex-2-énopyranoside (17).* — À une solution de **16** (réf. 24; 3 g, 14 mmol) et de **7** (réf. 23; 2 g, 10 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL), on ajoute, à 0°, de la *N*-iodosuccinimide (3,12 g, 10 mmol). Après 24 h d'agitation à l'obscurité et à température ambiante, on ajoute de l'eau et le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques obtenues sont lavées avec une solution aqueuse de  $Na_2S_2O_3$ , puis à l'eau. Après séchage de la phase organique ( $Na_2SO_4$ ), puis évaporation de l'acétate d'éthyle, on obtient un résidu (6,20 g) sous forme de laque, qui est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 4:1, v/v), pour donner **17** (3,30 g, 68%), laque,  $[\alpha]_D^{20} - 148^\circ$  ( $c$  0,5, chloroforme);  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  2950 (CH), 1750  $cm^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,24 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 1,34 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 2,07 et 2,19 (2s, 2 OAc), 3,43 (s,  $OCH_3$ ), 3,86 (m, H-5), 3,93 (m, H-5'), 4,25 (d,  $J$  4 Hz, H-2'), 4,28 (dd,  $J$  9,5,  $J'$  4 Hz, H-4), 4,84 (d,  $J$  3 Hz, H-1), 4,86 (d,  $J$  4 Hz, H-3'), 5,25 (d,  $J$  < 1 Hz, H-4'), 5,49 (s, H-1'), 5,82 (dd,  $J$  10,  $J'$  2 Hz, H-2), 5,99 (d,  $J$  10 Hz, H-3); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  502 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>, 470, 359.

*Anal.* Calc. pour  $C_{17}H_{25}IO_8$ : C, 42,16; H, 5,20. Trouvé: C, 42,01; H, 5,12.

*O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-azido-2,3,6-tridésoxy-L-arabino-hexose (18) et O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-azido-2,3,6-tridésoxy-L-ribo-hexose (19).* — La technique employée est identique à celle utilisée pour préparer **9** à partir de **8**, soit l'agitation de **17** (3,20 g, 6,61 mmol) dans un mélange d'acide acétique-eau (20 mL, 2:1, v/v) en présence de  $NaN_3$  (4,2 g, 64,6 mmol) pendant 24 h à température ambiante. On obtient, après chromatographie sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 3:1, v/v), les composés **18** et **19** dans un rapport 2:1.

*Composé 18.* Laque,  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  3450 (OH), 2950 (CH), 2100 ( $N_3$ ), 1750  $cm^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,22 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 1,28 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 1,75 (m, H-2a), 2,08 et 2,22 (2s, 2 OAc), 2,23 (m, H-2e), 2,55 (s, OH), 3,11 (t,  $J$  9 Hz, H-4), 3,94 (m, H-5'), 4,22 (m, H-3,2'), 4,31 (m, H-5), 4,88 (dd,  $J$  5,  $J'$  5 Hz, H-3'), 5,24 (s, H-4'), 5,33 (s, H-1'), 5,65 (H-1, mélange anomérique); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  531 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>, 513 (M), 406.

*Composé 19.* Laque,  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  3450 (OH), 2950 (CH), 2100 ( $N_3$ ), 1750  $cm^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 1,32 (d,  $J$  6 Hz,  $CH_3$ ), 1,70 (m, H-2a), 2,15 et 2,25 (2s, 2 OAc), 2,28 (m, H-2e), 2,60 (s, OH), 3,11 (dd,  $J$  8,  $J'$  3 Hz, H-4), 3,90 (m, H-5'), 4,39 (dq,  $J$  8,  $J'$  6 Hz, H-5), 4,42 (m, H-3,2'), 4,70 (d,  $J$  5 Hz, H-3'), 5,30 (s, H-4'), 5,40 (s, H-1'), 5,70 (H-1, mélange anomérique); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  531 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>, 513 (M), 406.

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{24}IN_3O_8$ : C, 37,44; H, 4,91. Trouvé: C, 37,58; H, 4,96.

O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L (20) et - $\beta$ -L-arabino-hexopyranose (21). — Une solution de **18** (800 mg; 1,56 mmol) est traitée par pyridine-anhydride acétique (15 mL; 2:1, v/v). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné de glace, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, à H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5M, à l'eau saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis traitée de façon habituelle. On obtient un résidu (900 mg), qui est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 5:1). L'élution fournit successivement les composés **20** et **21** dans un rapport 2:1.

**Composé 20.** P.f. <25° (acétone-hexane),  $[\alpha]_D^{20}$  -47° (c 1,1; chloroforme),  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100 (N<sub>3</sub>), 1740 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,23 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,31 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,88 (ddd, *J* 13, *J'* 13, *J''* 3 Hz, H-2a), 2,06, 2,09 et 2,17 (3s, 3 OAc), 2,27 (m, H-2e), 3,18 (t, *J* 9,5 Hz, H-4), 3,83 (m, H-3,5), 4,28 (q, *J* 6 Hz, H-5'), 4,44 (d, *J* 5 Hz, H-2'), 4,90 (t, *J* 5 Hz, H-3'), 5,24 (d, *J* <2 Hz, H-4'), 5,66 (s, H-1'), 6,14 (d, *J* 2 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.): *m/z* 573 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 513, 470, 402, 275, 248.

*Anal.* Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: C, 38,93; H, 4,72. Trouvé: C, 38,70; H, 4,90.

**Composé 21.** Laque,  $[\alpha]_D^{20}$  -56° (c 0,5, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100 (N<sub>3</sub>), 1740 cm<sup>-1</sup> (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,21 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,35 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,82 (ddd, *J* 13, *J'* 13, *J''* 10 Hz, H-2a), 2,02, 2,06, 2,13 (3s, 3 OAc), 2,33 (m, H-2e), 3,17 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,52 (m, H-5), 3,61 (m, H-5'), 4,30 (m, H-3), 4,42 (dd, *J* 5, *J'* 5 Hz, H-3'), 4,88 (dd, *J* 5, *J'* 2 Hz, H-2'), 5,25 (d, *J* <2 Hz, H-4'), 5,66 (s, H-1'), 5,75 (dd, *J* 10, *J'* 3 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.): *m/z* 573 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 513, 470, 402, 275, 248.

O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranose (**22**). — Ce composé, préparé à partir de **20** selon la technique décrite pour synthétiser le composé **13**, est obtenu sous forme de cristaux, p.f. 197° (hexane-acétone),  $[\alpha]_D^{20}$  -103° (c 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1750 (CO), 1690 cm<sup>-1</sup> (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,21 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,32 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,98, 2,20 (m, H-2a,2e), 2,08, 2,14, 2,19 (3s, 3 OAc), 3,46 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,87 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5), 4,15 (dd, *J* 6, *J'* 2 Hz, H-5'), 4,27 (dd, *J* 4, *J'* 2,5 Hz, H-3'), 4,34 (m, H-3), 4,88 (t, *J* 4 Hz, H-2'), 5,23 (t, *J* 2,5 Hz, H-4'), 5,40 (d, *J* 2 Hz, H-1), 6,14 (s, H-1'), 6,67 (d, *J* 9 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 643 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 583 (M + NH<sub>4</sub> - AcOH)<sup>+</sup>, 517, 171, 155.

*Anal.* Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>10</sub>: C, 38,41; H, 4,35. Trouvé: C, 38,70; H, 4,70.

O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (**23**). — Ce composé est obtenu (80 mg, 65%) à partir du dérivé **20** (200 mg, 0,36 mmol) selon la technique décrite pour préparer **12**, laque,  $[\alpha]_D^{20}$  -96° (c 0,85, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1740 (CO), 1690 cm<sup>-1</sup> (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,30 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,80 (m, H-2a), 1,99, 2,13, 2,15 (3s, 3 OAc), 2,14 (m, H-2e), 3,38 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,45 (m, H-3'), 3,87 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5), 4,12 (q, *J* 6 Hz, H-5'), 4,39 (m, H-3), 5,14 (d, *J* 3 Hz, H-4'), 5,18 (s, H-1'), 5,18 (m, H-2'), 6,14 (s, H-1), 6,62 (d, *J* 9 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 517 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 440 (M + H - AcOH)<sup>+</sup>, 232, 215.

*Anal.* Calc. pour  $C_{20}H_{28}F_3NO_{10}$ : C, 48,10; H, 5,65; N, 2,80. Trouvé: C, 47,90; H, 5,60; N, 2,67.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (24).* — Ce composé est obtenu (44 mg, 66%) à partir de **23** (70 mg, 0,13 mmol) selon la technique décrite pour préparer **14**, laque,  $[\alpha]_D^{20} - 73^\circ$  (*c* 1,2, chloroforme);  $\nu_{\max}^{CHCl_3}$  3300 (NH), 1750 (CO), 1690  $cm^{-1}$  (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,22 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,28 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,80–2,20 (m, H-2,2'), 2,17 et 2,22 (2s, 2 OAc), 3,30 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,82 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5), 3,95 (q, *J* 6 Hz, H-5'), 4,35 (m, H-3), 4,70 (s, H-4'), 4,72 (s, H-1), 5,10 (m, H-3'), 5,15 (d, *J* 4 Hz, H-1'), 6,65 (d, *J* 9 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 489 (*M* + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 275, 215.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-talo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (25).* — À partir du disaccharide **22**. Le traitement d'une solution de **22** (50 mg, 0,08 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) en présence de méthanol anhydre (3,24  $\mu$ L) par du triflate de triméthylsilyle (14  $\mu$ L; 1 equiv.) pendant 3 h à  $-50^\circ$  conduit après extraction habituelle et chromatographie sur colonne de silice (éluant: hexane-acétone 2:1) au composé **25** (40 mg, 83%) sous forme cristalline, p.f.  $69^\circ$  (hexane-acétone),  $[\alpha]_D^{20} - 80^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{CHCl_3}$  3300 (NH), 1738 (CO), 1690  $cm^{-1}$  (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,20 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,26 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,95–2,17 (m, H-2), 2,08 et 2,19 (2s, 2 OAc), 3,28 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (t, *J* 9 Hz, H-4), 3,60 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5), 4,08 (q, *J* 6 Hz, H-5'), 4,22 (m, H-3), 4,64 (s, H-2'), 4,80 (m, H-3'), 5,15 (s, H-4'), 5,31 (s, H-1), 5,38 (s, H-1'), 6,35 (d, *J* 8 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 615 (*M* + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 598, 489, 358, 341, 275, 257, 226, 155.

*Anal.* Calc. pour  $C_{19}H_{27}F_3INO_9$ : C, 38,20; H, 4,55. Trouvé: C, 38,80; H, 4,90.

À partir du disaccharide **18**. À un mélange de **20** et **21** (200 mg, obtenu par acétylation pyridinée de **18**) dans de l'oxolane (15 mL), on ajoute de la triphénylphosphine et traite comme lors de la préparation de **13** avec trifluoroacétylation ultérieure. Le produit brut ainsi obtenu (180 mg) est dissous dans un mélange de dichlorométhane anhydre (20 mL) et de méthanol anhydre (0,5 mL). Après refroidissement à  $-50^\circ$ , on ajoute du triflate de triméthylsilyle (10  $\mu$ L) et traite comme décrit ci-dessus. Après chromatographie, on isole **25** (100 mg, 50%) sous forme de cristaux.

*Méthyl-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-thréo-hex-2-énopyranoside (28).* — Le propionate de Cs (4 g, 14,4 mmol) est ajouté à une solution de **26** (réf. 17; 1 g, 4,5 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide anhydre (20 mL). Après 16 h d'agitation à  $60^\circ$ , le milieu réactionnel est filtré pour éliminer les sels de Cs et le filtrat est extrait par de l'éther. Après traitement habituel, on isole **27** (800 mg, 88%), qui n'est pas purifié plus avant mais qui, après être dissous dans le méthanol (20 mL), est traité par une solution de méthanolate de sodium *m* (5 mL). Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé par de la résine échangeuse d'ions (Amberlite IR-50, H<sup>+</sup>) et le filtrat obtenu donne, après évaporation sous pression réduite, **28** (550 mg, 95,5%), dont les données physicochimiques sont celles décrites dans la littérature<sup>17</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$



+ 139° (c 1, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3440 (OH), 2950  $\text{cm}^{-1}$  (CH); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  162 (M +  $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 144 (M).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$ : C, 58,32; H, 8,39. Trouvé: C, 58,25; H, 8,35.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1→4)-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-thréo-hex-2-énopyranoside (29).* — La technique employée est identique à celle utilisée pour préparer **8** et **17**: on mélange **6** (2,45 g, 11,44 mmol) et **28** (1,10 g, 7,63 mmol) dans l'acétonitrile (250 mL) et de la *N*-iodosuccinimide (2,59 g, 1,5 équiv.; 11,42 mmol) pendant 20 h à température ambiante. On obtient **29** (3,40 g, 70%) après chromatographie (éluant: hexane-acétate d'éthyle 5:1, v/v) sous forme de laque,  $[\alpha]_D^{20}$  + 37° (c 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2950 (CH), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO); n.m.r.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,05 et 2,07 (2s, 2 OAc), 3,43 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,57 (q, *J* 6 Hz, H-5), 4,02 (m, H-5'), 4,11 (m, H-3'), 4,58 (d, *J* 5 Hz, H-2'), 4,61 (s, H-4), 4,89 (d, *J* 3 Hz, H-1), 5,12 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,21 (s, H-1'), 5,94 (dd, *J* 10, *J'* 3 Hz, H-2), 6,07 (dd, *J* 10, *J'* 5 Hz, H-3); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  502 (M +  $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 376, 344.

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{IO}_8$ : C, 42,16; H, 5,20. Trouvé: C, 42,20; H, 5,11.

*O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1→4)-1-O-acétyl-3-azido-2,3,6-tridésoxy- $\beta$ - (30) et - $\alpha$ -L-xylo-hexopyranose (31).* — Le traitement de **29** (4,40 g, 9,09 mmol) par un mélange d'acide acétique-eau 2:1 (30 mL, v/v) et  $\text{NaN}_3$  (6 g, 92,3 mmol) conduit, après 24 h d'agitation à température ambiante et extraction, à 4,2 g d'un produit brut. Après acétylation dans la pyridine, une chromatographie sur silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 5:1, v/v) permet d'isoler successivement les composés **30** (1,24 g) et **31** (0,65 g).

*Composé 30.*  $[\alpha]_D^{20}$  - 37° (c 1,8, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2950 (CH), 2100 ( $\text{N}_3$ ), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  0,97 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,17 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,44 (ddd, *J* 13, *J'* 5, *J''* 2,5 Hz, H-2e), 1,58, 1,63 et 1,65 (3s, 3 OAc), 1,77 (ddd, *J* 13, *J* 8, *J'* 3,5 Hz, H-2a), 2,81 (dd, *J* 4,5, *J'* 2,5 Hz, H-4), 3,64 (m, H-3,5), 4,05 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,54 (d, *J* 4,5 Hz, H-2'), 4,76 (dd, *J* 9, *J'* 4,5 Hz, H-3'), 4,91 (s, H-1'), 5,49 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 6,01 (dd, *J* 8, *J'* 2,5 Hz, H-1); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,93 (m, H-2), 2,07, 2,10 et 2,12 (3s, 3 OAc), 3,40 (dd, *J* 4,5, *J'* 2,5 Hz, H-4), 4,04 (m, H-3,5), 4,10 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,60 (d, *J* 4 Hz, H-2'), 4,62 (dd, *J* 9, *J'* 4 Hz, H-3'), 5,13 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,20 (s, H-1'), 5,95 (dd, *J* 8, *J'* 2,5 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  573 (M +  $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 513, 447, 340, 130.

*Composé 31.*  $[\alpha]_D^{20}$  - 80° (c 1,5, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2950 (CH), 2100 ( $\text{N}_3$ ), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  0,95 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,27 (d, *J* 6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,60, 1,62 et 1,68 (3s, 3 OAc), 1,75 (m, H-2), 3,01 (dd, *J* 4, *J'* 2,5 Hz, H-4), 3,68 (m, H-3), 3,74 (m, H-5), 4,15 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,77 (d, *J* 4,5 Hz, H-2'), 4,84 (dd, *J* 9, *J'* 4,5 Hz, H-3'), 5,04 (s, H-1'), 5,54 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 6,11 (d, *J* 2,5 Hz, H-1); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  573 (M +  $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 447, 429, 340, 130.

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_9$ : C, 38,93; H, 4,72. Trouvé: C, 38,87; H, 4,65.

*O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1→4)-1-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\beta$ -L-xylo-hexopyranose (32).* — Ce composé est préparé à partir du dérivé **30** selon la technique décrite pour obtenir les composés **13** et **22**, p.f. 47° (hexane-acétone),  $[\alpha]_D^{20}$  - 57° (c 0,8, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3300

(NH), 1750 (CO), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,26 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,34 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,93 (m, H-2), 2,06, 2,11 et 2,13 (3s, 3 OAc), 3,43 (dd, *J* 4,5, *J'* 2,5 Hz, H-4), 4,06 (m, H-3,5,5'), 4,59 (d, *J* 4 Hz, H-2'), 4,61 (dd, *J* 9, *J'* 4 Hz, H-3'), 5,14 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,21 (s, H-1'), 5,95 (dd, *J* 8, *J'* 2,5 Hz, H-1), 6,45 (d, *J* 8 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 643 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 583, 517, 171, 155.

*Anal.* Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>10</sub>: C, 38,41; H, 4,35. Trouvé: C, 38,97; H, 4,88.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\beta$ -L-xylo-hexopyranoside (33).* — Le traitement d'une solution de **32** (100 mg, 0,16 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL), en présence de méthanol anhydre (6,4  $\mu$ L) et de triflate de triméthylsilyle (4  $\mu$ L) pendant 3 h à -50°, conduit, après extraction habituelle et chromatographie sur colonne de silice (éluant: hexane-acétone 3:1) au disaccharide **33** (70 mg, 73%) cristallisé, p.f. 98°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10° (c 0,9, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3300 (NH), 1750 (CO), 1700  $\text{cm}^{-1}$  (NHCOCF<sub>3</sub>); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,23 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,32 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,93 (m, H-2), 2,06 et 2,11 (2s, 2 OAc), 3,41 (dd, *J* 4,5, *J'* 2 Hz, H-4), 3,50 (s, OCH<sub>3</sub>), 4,08 (m, H-3,5), 4,12 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,61 (d, *J* 4 Hz, H-2'), 4,64 (dd, *J* 8, *J'* 4 Hz, H-3'), 5,14 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,15 (dd, *J* 8, *J'* 2,5 Hz, H-1), 5,20 (s, H-1'), 6,50 (d, *J* 8 Hz, NH); s.m. (d.i.c.): *m/z* 615 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 598, 489, 358, 275, 215, 155.

*Anal.* Calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>9</sub>: C, 38,20; H, 4,55. Trouvé: C, 38,55; H, 4,21.

*Méthyl-O-(3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-azido-2,3,6-tridésoxy- $\beta$ -L-xylo-hexopyranoside (35).* — À une solution de **6** (223 mg, 1,04 mmol) et de **34** (réf. 18; 130 mg, 0,70 mmol) dans l'acétonitrile (10 mL), on ajoute, à 0°, de la *N*-iodosuccinimide (235 mg, 1,04 mmol). Après 24 h d'agitation magnétique à l'obscurité et à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle, la solution obtenue est lavée avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, puis à l'eau. Après séchage de la phase organique (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis évaporation de l'acétate d'éthyle, on obtient un résidu (220 mg) qui est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 4:1). On isole **35** (120 mg) sous forme de laque, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15° (c 1,2, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  2950 (CH), 2100 (N<sub>3</sub>), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (CO); r.m.n.-<sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,24 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,06 et 2,08 (2s, 2 OAc), 2,04 (m, H-2), 3,33 (dd, *J* 4,5, *J'* 2 Hz, H-4), 3,49 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (dd, *J* 6,5, *J'* 2 Hz, H-5), 4,06 (dq, *J* 9, *J'* 6 Hz, H-5'), 4,15 (m, H-3), 4,53 (d, *J* 3,5 Hz, H-2'), 4,57 (dd, *J* 9, *J'* 3,5 Hz, H-3'), 4,61 (dd, *J* 8, *J'* 2,5 Hz, H-1), 5,13 (t, *J* 9 Hz, H-4'), 5,22 (s, H-1'); s.m. (d.i.c.): *m/z* 545 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 419, 376, 358, 341, 155.

*Anal.* Calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 38,72; H, 4,97. Trouvé: C, 38,65; H, 5,03.

L'hydrolyse acide de **35** (70 mg, 0,13 mmol) au reflux (acide acétique-eau 1:1, v/v; 2 mL) pendant 4 h, suivie d'une acétylation (anhydride acétique-pyridine, 1:1, v/v; 2 mL) dans le dichlorométhane anhydre (2 mL) fournit, après 18 h, un composé (50 mg), dont le pouvoir rotatoire et le spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H sont identiques à ceux déjà décrits pour **30** (*vide supra*).

*7-O-[O-(3,4-Di-O-acétyl-2,6-didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)]daunomycine (37).* — À une solution du composé **13** (100 mg, 0,16 mmol) et de daunomycine

**36** (63,5 mg, 0,16 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL) sous Ar, on ajoute du tamis moléculaire activé 4A (200 mg) et on refroidit à  $-50^{\circ}$ . On additionne alors lentement du triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (36  $\mu$ L) et, après 3 h d'agitation, la réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis extraite au dichlorométhane. Le traitement habituel conduit à un résidu, qui est chromatographié sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol 99:1), ce qui fournit le composé **37** (100 mg, 65%),  $[\alpha]_D^{20} + 12^{\circ}$  ( $c$  0,36, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3423 (OH), 1737 (CO), 1619–1580 (arom.), 1284, 1212, 1188 (esters), 1447–1416  $\text{cm}^{-1}$  (amide); n.m.r.- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (d,  $J$  6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (d,  $J$  6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,06 et 2,08 (2s, 2 OAc), 2,14 (m, H-2), 2,38 (m,  $\text{CH}_2$ -8), 2,47 (s, OAc), 2,89 (d), 3,25 (d, AB,  $J$  18 Hz, H-10), 3,55 (t,  $J$  9 Hz, H-4'), 4,00 (m, H-5'', 5'), 4,06 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,10 (m, H-3'), 4,42 (dd,  $J$  4,5,  $J'$  2 Hz, H-2''), 4,51 (dd,  $J$  9,  $J'$  4 Hz, H-3''), 5,12 (t,  $J$  9,5 Hz, H-4''), 5,28 (dd,  $J$  4,  $J'$  2 Hz, H-1'), 5,28 (d,  $J$  1,5 Hz, H-1''), 5,49 (t,  $J$  3 Hz, H-7), 6,64 (d,  $J$  8,5 Hz, NH), 7,38 (d), 7,78 (t), 8,00 (d, H-Ar, 13,20 (s) et 13,95 (s) (OH phénolique); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  981 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$ , 964 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 623, 601, 584, 566, 397, 382, 363, 341, 243.

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{INO}_{16}$ : C, 48,60; H, 4,28. Trouvé: C, 48,95; H, 4,57.

7-O-[O-(2,3-Didésoxy-2-iodo- $\alpha$ -L-manno-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)]daunomycinone (**38**). — Une solution de **37** (50 mg, 0,052 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) et le méthanol (10 mL) est traitée pendant une nuit à  $0^{\circ}$  par NaOH 0,1M (1 mL). Le mélange réactionnel est additionné d'acide acétique (pH 4–3) et extrait de la façon habituelle par l'acétate d'éthyle. On obtient le composé **38** (36 mg, 80%), qui cristallise dans le toluène, p.f. 174–176 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 16,5^{\circ}$  ( $c$  0,46, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3528, 3414, 3320 (OH, NH), 1718, 1284, 1299, 1053 (CO, ester), 1579, 1559  $\text{cm}^{-1}$  (amide); r.m.n.- $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (d,  $J$  6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,27 (d,  $J$  6 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,91 (m, H-2'a), 2,11 (m,  $\text{CH}_2$ -8), 2,33 (dd,  $J$  13,  $J'$  4 Hz, H-2'e), 2,42 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 2,91 (d), 3,24 (d) (AB,  $J$  18 Hz, H-10), 3,37 (t,  $J$  9 Hz, H-4'), 3,48 (t,  $J$  9 Hz, H-4''), 3,81 (dq,  $J$  9,  $J'$  6 Hz, H-5''), 3,93 (dq,  $J$  9,  $J'$  6 Hz, H-5'), 4,00 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,00 (s, H-2''), 4,28–4,31 (m, H-3'', 3'), 5,22 (s, H-1'', 1'), 5,42 (s, H-7), 6,55 (d,  $J$  9 Hz, NH), 7,30 (d), 7,70 (t), 7,95 (d, H-Ar), 13,28 (s), 13,58 (s) (OH phénolique); s.m. (d.i.c.):  $m/z$  897 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$ , 769, 641, 517, 399, 261, 129.

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{INO}_{14}$ : C, 47,79; H, 4,23. Trouvé: C, 48,10; H, 4,50.

## RÉFÉRENCES

- 1 D. E. Nettleton, Jr., W. T. Bradner, J. A. Bush, A. B. Coon, J. E. Moseley, R. W. Myllymaki, F. A. O'Herron, R. H. Schreiber et A. L. Vulcano, *J. Antibiot.*, 30 (1977) 525–529.
- 2 T. Oki dans H. S. El Khadem (Éd.), *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, Orlando, 1982, pp. 75–96 et références citées.
- 3 T. Oki, I. Kitamura, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, T. Ogasawara, A. Yoshimoto, T. Inui, H. Naganawa, T. Takeuchi et H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 32 (1979) 801–819.
- 4 J. Boivin, C. Monneret et M. Pais, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 2413–2416; *Tetrahedron*, 24 (1981) 4219–4228.
- 5 A. Martin, M. Pais et C. Monneret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1983) 305–306.
- 6 A. Martin, M. Pais et C. Monneret, *Carbohydr. Res.*, 113 (1983) 21–29.
- 7 C. Monneret, A. Martin et M. Pais, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 575–578.
- 8 C. Monneret, A. Martin et M. Pais, *J. Carbohydr. Chem.*, 7 (1988) 417–434.
- 9 J.-C. Florent, J. Ughetto-Monfrin et C. Monneret, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 1051–1056.

- 10 H. Brockmann, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 21 (1963) 121.
- 11 C. Ramiliarison et C. Monneret, *J. Carbohydr. Chem.*, 8 (1989) 723–734.
- 12 B. Abbaci, J.-C. Florent et C. Monneret, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1989) 667–672.
- 13 J. Thiem, H. Karl et J. Schwentner, *Synthesis*, (1978) 696–698.
- 14 B. Abbaci, J.-C. Florent et C. Monneret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1989) 1896–1897.
- 15 Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe et S. Terashima, *Chem. Lett.*, (1984) 501–504.
- 16 N. Knouzi, M. Vaultier et R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1985) 815–819.
- 17 G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri et C. Tomasini, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 3951–3953.
- 18 T. M. Cheung, D. Horton et W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 74 (1979) 93–103.
- 19 F. Arcamone, *Med. Chem. Ser., Monogr.* 17 (1981).
- 20 C. Monneret et N. Sellier, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, 13 (1986) 319–326.
- 21 W. C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2923.
- 22 B. Iselin et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 27 (1944), 1146–1149.
- 23 J. S. Brimacombe, L. W. Doner et A. J. Rollins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1972) 2977–2979; P. Sammes et D. Thetford, *ibid.*, (1988) 111–123.
- 24 B. Iselin et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 27 (1944), 1200–1203.