

# SYNTHESE DE SUCRES A CHAINE ALLONGEE HEPTOSE ET OCTOSE PAR C-ACYLATION NUCLEOPHILE

A. GATEAU-OLESKER,<sup>†</sup> A. M. SEPULCHRE, G. VASS et S. D. GÉRO\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 1 July 1976; Received in the UK for publication 9 August 1976)

**Abstract**—The synthesis of extended chain; heptoses and octoses was achieved by nucleophilic C-acylation using carbanions derived from 1,3-dithiane 1 and 2-methyl-1,3-dithiane 10 on 1,2:3,4-di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-galacto-1,5-hexodialdopyranose 2. The diastereoisomeric products 3 and 4 or 11 and 12 are formed in different proportion according to the solvent used. 11 was transformed by azidolysis into dithiepane derivatives 14, 15 and 16. From the intermediate 12, the diol 18, a precursor of lincosamine, was obtained.

**Résumé**—La synthèse des sucres à chaîne allongée (heptoses et octoses) a été réalisée par C-acylation nucléophile par les carbanions du 1,3-dithiane 1 et du 2-méthyl-1,3-dithiane 10 sur le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-1,5-hexodialdo-pyranose 2. Cette réaction conduit aux deux diastéréoisomères 3, 4 et 11, 12 dont les proportions relatives varient avec le solvant utilisé. Le composé 11 a été transformé en dérivés du type dithiépanne 14, 15 et 16. A partir du composé 12, le diol 18 (précurseur de la lincosamine) a été préparé.

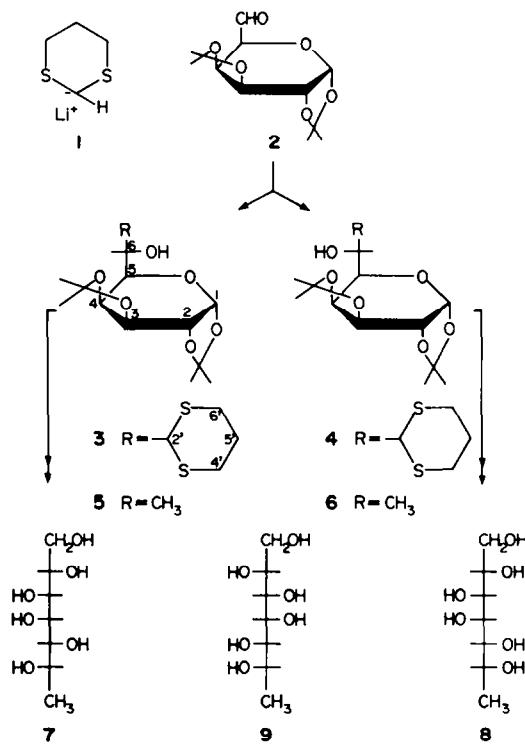
La découverte d'antibiotiques où la partie glucidique est constituée par un heptose, comme dans la septacidine, ou d'un octose, comme dans la lincomycine, la célesticétine,<sup>1,2</sup> et l'apramycine,<sup>3</sup> a stimulé la recherche de nouvelles méthodes de synthèse d'hydrates de carbone à chaîne allongée. L'action des dérivés 1,3-dithian-2-ylium, agents de C-acylation introduits par Corey et Seebach,<sup>4</sup> a permis la synthèse de sucres à chaîne ramifiée,<sup>5,6</sup> fragments glucidiques de nombreux antibiotiques. Cette méthode peut également être appliquée à la synthèse de sucres à chaîne allongée. Nous avons montré précédemment que l'ouverture d'un époxyde terminal et la substitution nucléophile d'un atome d'halogène par ces carbanions dithiannyles conduisent aux homologues supérieurs avec apparition d'un site désoxy.<sup>7</sup> Nous décrivons ici une voie d'accès au squelette heptose ou octose de ces antibiotiques par action du 1,3-dithian-2-ylium 1 et du 2-méthyl-1,3-dithian-2-ylium 10 sur un composé possédant une fonction aldéhyde exocyclique: le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-1,5-hexodialdopyranose,<sup>8</sup> ainsi que l'application de cette méthode à la synthèse d'un précurseur de la lincosamine, amino-octose principal constituant de l'antibiotique lincomycine.

Dans un premier temps, afin de tester cette méthode d'allongement de la chaîne, nous avons étudié l'action du carbanion 1, sur le composé 2 (Fig. 1). Lorsque la réaction est effectuée dans le THF, on obtient un mélange de deux diastéréoisomères 3 (30%) et 4 (52%). La même réaction effectuée cette fois dans le HMPT conduit presque exclusivement à l'isomère 4 avec un rendement de 52%.

La configuration absolue du carbone 6 des deux diastéréoisomères 3 et 4, séparés par chromatographie, a été déterminée par corrélation chimique. Pour cela les composés 3 et 4 ont été transformés séparément en 7-désoxy-heptitols (7 et 8). Après désulfurisation par le nickel de Raney dans l'éthanol à reflux, les 7-désoxy-heptitols 5 et 6 ont été soumis à une hydrolyse acide suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium, pour

conduire aux 7-désoxy heptitols cristallins 7 et 8. Les caractéristiques physiques de ces derniers ont été comparées à celles du 7-désoxy-L-glycéro-L-galacto-heptitol 9.<sup>9</sup> Le dérivé 8 s'est avéré posséder le même point de fusion que le 7-désoxy-heptitol 9 et un pouvoir rotatoire spécifique inverse. Le composé 8 est donc l'énantiomère du composé 9 soit le 7-désoxy-D-glycéro-D-galacto-heptitol. Le composé 7, épimère en C-6 du composé 8, a donc la configuration L-glycéro-D-galacto.

Pour élaborer le squelette octose de la lincosamine, l'aldéhyde exocyclique 2, a été traité par le 2-méthyl-



<sup>†</sup>Cet article fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat d'Alice Gateau-Olesker enregistrée au C.N.R.S. sous le No. A 0 12-859.

Fig. 1.

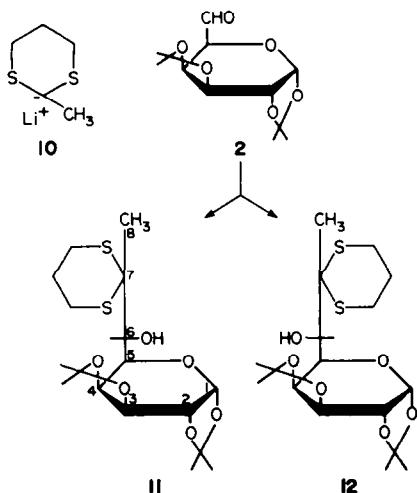


Fig. 2.

1,3-dithian-2-yle-lithium **10** (Fig. 2). Comme précédemment, cette réaction conduit à deux diastéréoisomères **11** et **12** dont les proportions respectives varient avec le solvant utilisé. Dans le THF, on isole 17% du composé **11** et 42% du composé **12**, alors que dans le HMPT, on obtient 34% du dérivé **11** et seulement 7% du dérivé **12**. La configuration absolue du carbone 6 de ces deux diastéréoisomères a été établie dans ce cas par dichroïsme circulaire.

Une étude effectuée sur des composés dithiannylés modèles possédant plusieurs centres asymétriques de configuration absolue connue, a montré que le signe de l'effet Cotton observé à 230 nm, dépend de la configuration absolue du carbone en  $\alpha$  du groupement dithiannyle: à une configuration S de ce carbone correspond un effet Cotton négatif et à une configuration R un effet Cotton positif. Le signe de l'effet Cotton observé pour le composé **12** est identique à celui observé pour le composé

**4** et il en est de même pour le composé **11** et le composé **3**, ceci indique que la configuration absolue du carbone 6 est respectivement S et R dans les composés **12** et **11**.

A partir de ces composés intermédiaires **11** et **12** possédant un squelette octose, pour élaborer la lincosamine, il est nécessaire d'introduire en position 6, une fonction azotée. Nous n'avons pas voulu a priori écarter la possibilité d'introduire une fonction azide en 6 par substitution nucléophile bien que d'une part dans les composés de configuration galacto où le substituant en 4 est axial, cette position soit réputée comme peu réactive<sup>10</sup> et que d'autre part la présence d'un atome de soufre en  $\beta$  laisse présager une réaction de participation.

A partir de l'alcool **11**, le mésylate **13** a été préparé selon la méthode classique avec un rendement de 78%. Malgré l'instabilité de ce mésylate **13**, nous avons essayé d'introduire une fonction azide par substitution nucléophile. L'action de l'azothydrate de sodium dans la DMF à 80°C sur le composé **13** conduit à trois composés **A**, **B** et **C** isolés par chromatographie (Fig. 3).

Le composé **A** qui se forme avec un rendement de 28% s'est avéré être un composé oléfinique, les produits **B** (12%) et **C** (15%) présentent en IR une bande à 2100  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de la présence d'un groupement azide. D'autre part leurs spectres de masse sont superposables et présentent un pic de plus haute masse à  $m/e$  417. Pour les trois composés **A**, **B**, **C**, il n'existe pas de pic  $m/e$  133 caractéristique de la présence du groupement 2-méthyl-1,3-dithian-2-yle. Tous ces résultats suggèrent que l'azidolyse tentée sur le composé **13** s'est déroulée avec participation du soufre et agrandissement du cycle. Nous avons pu confirmer cette hypothèse et déterminer la structure des trois composés par l'étude de leur spectre de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  et ainsi que par analyse aux rayons X.

Le spectre de RMN du  $^1\text{H}$  du composé **A** indique d'une part l'absence de groupement méthyle autre que ceux des groupements isopropylidènes, et d'autre part la présence de deux protons oléfiniques à 5.4 et 5.6 ppm. En RMN du

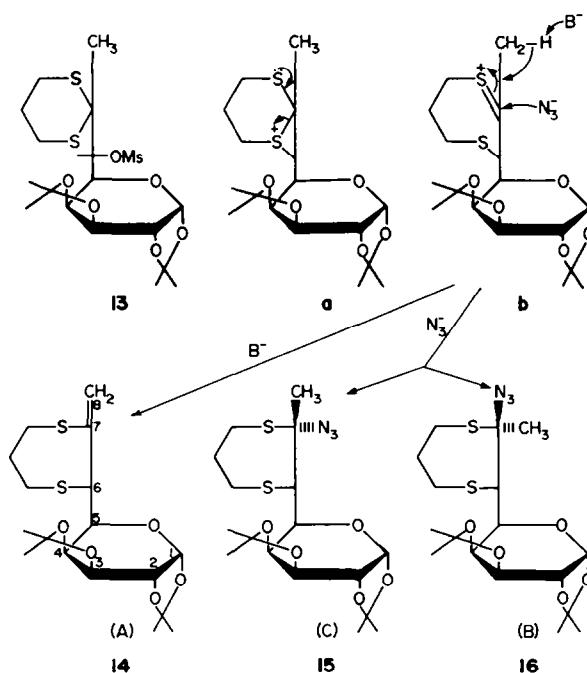


Fig. 3.

<sup>13</sup>C on observe, sur le spectre de découplage total des protons deux signaux correspondant à des carbones sp<sup>2</sup> à 142,3 ppm et 121 ppm, auxquels correspondent sur le spectre de découplage partiel, un singulet et un triplet respectivement ce qui est en faveur de la présence d'une double liaison exocyclique. Le composé A possède donc la structure indiquée par la formule 14. En ce qui concerne les produits B (*R*, inférieur) et C (*R*, supérieur) qui possèdent un groupement azide, le produit C a pu être cristallisé et sa structure 15 a été déterminée par une étude cristallographique,<sup>11</sup> le composé B, non cristallin, s'est révélé être le diastéréoisomère en position 7 du composé C d'après les données de RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C. Le composé B a donc la structure 16.

On peut proposer pour expliquer la formation de ces trois composés A (14), B (16) et C (15) le mécanisme indiqué dans la Fig. 3.

Par un déplacement intramoléculaire faisant intervenir un atome de soufre en position  $\beta$  du groupement mésylate, il y a formation d'un ion épisulfonium a qui évolue, avec agrandissement de cycle vers un intermédiaire b. A partir de ce dernier b, par perte d'un proton, on obtient l'oléfine 14 et par attaque de l'ion azide sur C-7 les deux diastéréoisomères 15 et 16.

La voie d'accès à la lincosamine à partir de l'octose 11, n'étant pas possible, nous avons envisagé une autre synthèse utilisant son diastéréoisomère 12 (Fig. 4). L'hydrolyse du groupement dithiannylique par le chlorure mercurique en présence de carbonate de cadmium dans l'éthanol absolu à 80°C conduit à la cétone 17. La réduction de cette cétone 17 par NaBH<sub>4</sub> dans MeOH conduit presque exclusivement au diol 18, isolé avec un rendement de 60% à partir du composé 12.

Après recristallisation et sublimation, les constantes physiques du produit obtenu 18 sont identiques à celles d'un échantillon authentique synthétisé par Szarek *et al.*<sup>12</sup> par une autre voie. Le diol épimère en C-7 de 18 ne se forme qu'en très faible quantité et n'a pu être isolé.

La transformation du diol 18 en lincosamine a déjà été décrite.<sup>13</sup> Cette méthode représente donc une synthèse

totale de la lincosamine, constituant glucidique de la lincomycine. Il faut souligner également que cette méthode donne la possibilité de faire varier la nature du substituant en C-7 et donc de modifier les propriétés biologiques de cette famille de composés. Citons comme exemple la clindamycine,<sup>14</sup> dérivé de la lincomycine dans laquelle l'hydroxyle en C-7 a été remplacé, avec inversion de configuration, par un atome de chlore. Les propriétés biologiques de cet antibiotique sont nettement supérieures à celles de la lincomycine.<sup>14</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Conditions générales

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil AEI MS-9. Les spectres de la RMN <sup>1</sup>H ont été effectués sur un spectromètre Varian T-60. Les spectres de <sup>13</sup>C ont été mesurés sur un spectromètre Bruker HX 90E et WP 60 muni d'une transformée de Fourier. Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm par rapport au TMS et les constantes de couplage en Hz. La détermination des pouvoirs rotatoires a été effectuée à l'aide d'un appareil Quick de Roussel-Jouan. Les points de fusion sont corrigés. Les micro-analyses ont été effectuées au laboratoire Central du CNRS. Les chromatographies préparatives sur couches épaisses sont effectuées sur des plaques préparées avec du gel de silice PF<sub>24</sub>; l'élation est faite à l'acétate d'éthyle.

### C-Acylation: mode opératoire général

Suivant le processus décrit par Corey et Seebach,<sup>4</sup> la solution de 1,3-dithiane ou de 2-méthyl-1,3-dithiane dans le THF, fraîchement distillé sur aluminohydre de lithium, est réalisée dans un triclo balayé par un courant d'azote. La solution est refroidie à -30°C par un bain d'alcool et de carboglace. On injecte goutte à goutte à l'aide d'une seringue à travers un bouchon à jupon, la quantité stoechiométrique d'une solution de n-butyllithium dans l'hexane, préalablement dosée (=1 à 1,5 N). Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 h à -30°C. On injecte ensuite, à -50°C, la solution du substrat à acyler dans le THF ou le HMPT. Après 2 à 3 h d'agitation, le mélange réactionnel est conservé à 0°C. Il est ensuite versé sur de l'eau glacée. L'extraction est généralement effectuée au CHCl<sub>3</sub>. Lorsque le HMPT a été utilisé pour dissoudre le substrat, le résidu obtenu après extraction au CHCl<sub>3</sub>, est repris au benzène et lavé 3 fois à l'eau. La phase benzénique est ensuite traitée suivant le processus habituel.

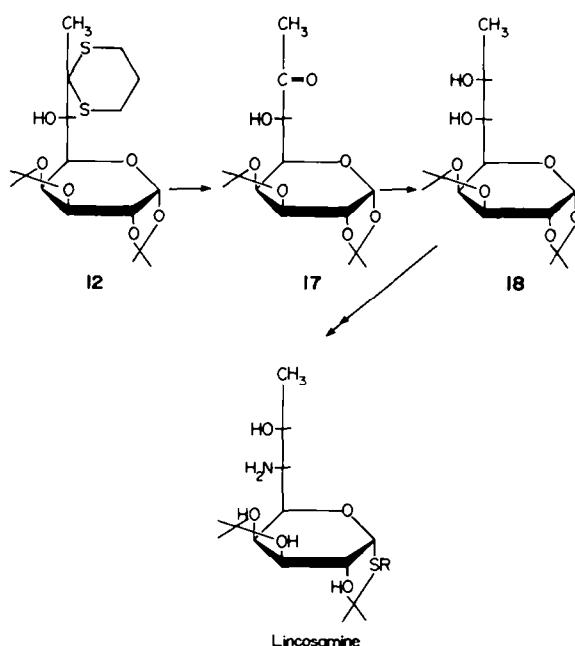


Fig. 4.

**Action du carbanion 1 sur le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène  $\alpha$ -D-galacto-1,6-hexodialdo-1,5-pyranose 2**

Dans le THF-HMPT. A une solution de 864 mg de carbanion 1 dans 10 ml de THF, on injecte goutte à goutte une solution de 1.85 g de dérivé 2 dans 6 ml de HMPT. Le mélange réactionnel est conservé 48 h à 0°C. Après extraction au benzène, on observe en CCM une tache principale et une tache plus faible qui migre légèrement au-dessus de la première. Par chromatographie sur plaques préparatives (acétate d'éthyle-éther de pétrole 35:65) on isole 1.4 g du composé 3 (52%) et seulement des traces du dérivé 4.

Le 6-C-(1',3'-dithian-2'-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène - L-glycéro- $\alpha$ -D-galacto-hexopyranose 3 cristallise dans l'éthanol. F = 139-142°C,  $[\alpha]_D^{20} -65^\circ$  ( $c = 1.08$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 378 (M<sup>+</sup>), *m/e* 119 (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.37-1.6 ppm (s, CH<sub>3</sub>, isopropylidène); 2.1 (m, H-5'); 3.0 (m, H-4' et H-6'); 3.23 (s, OH disparait après deutération); 5.6 (d, H-1). (Calc C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 50.79; H, 6.93; S, 16.92. Tr C, 50.93; H, 6.76; S, 16.65%).

Dans le THF. A une solution de 840 mg de carbanion 1 dans 10 ml de THF on injecte 1.89 g de dérivé 2 dissous dans 7 ml de THF. Le mélange réactionnel est conservé 18 h à 0°C puis extrait au chloroforme. En CCM on observe deux taches, celle de R<sub>f</sub> inférieur correspond au composé 3 isolé précédemment. L'autre tache, correspond au diastéréoisomère 4. Ces deux composés ont été séparés par chromatographie sur plaques préparatives (acétate d'éthyle-éther de pétrole: 4:6). On isole ainsi 1.34 g du dérivé 4 (52%) et 761 mg du dérivé 3 (30%). Le 6-C-(1',3'-dithian-2'-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène - D-glycéro- $\alpha$ -D-galacto-hexopyranose 4 cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole. F = 131-133°C,  $[\alpha]_D^{20} -57.6^\circ$  ( $c = 0.99$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 378 (M<sup>+</sup>), *m/e* 119 (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.35-1.63 ppm (s, CH<sub>3</sub>, isopropylidène); 2.2 (m, H-5'); 2.4 (s élargi, OH disparait après deutération); 2.96 (m, H-4' et H-6'); 5.9 (d, H-1). (Calc C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 50.72; H, 6.93; S, 16.92. Tr C, 51.09; H, 7.09; S, 16.68%).

**7-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-L-glycéro- $\alpha$ -D-galactoheptopyranose 5**

440 mg de dérivé 3 dissous dans l'éthanol à 95% sont chauffés à reflux en présence de nickel de Raney pendant 48 h. Après filtration sur cérite et évaporation du filtrat, le résidu obtenu est repris au CHCl<sub>3</sub>. La phase chloroformique est à nouveau filtrée. Après évaporation du solvant, on recueille 323 mg de dérivé 5 qui cristallisent dans l'acétate d'éthyle. F = 92-93°C,  $[\alpha]_D^{20} -52^\circ$  ( $c = 1.13$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 259 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 ppm (d, CH, en 7); 1.33-1.55 (s, CH, isopropylidène); 2.9 (s élargi; OH disparait après deutération); 5.62 (d, H-1). (Calc C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: C, 56.92; H, 8.08. Tr C, 57.11; H, 8.15%).

**7-Désoxy-L-glycéro-D-heptitol 7**

**Hydrolyse des groupements isopropylidène.** 244 mg du dérivé 5 sont dissous dans 15 ml d'acide acétique à 30%. Cette solution est chauffée à 80°C pendant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, on isole 195 mg d'un produit solide hygroscopique.

**Réduction par le borohydrure de sodium.** Le produit isolé est dissous dans 7 ml d'eau. A cette solution sont ajoutés 180 mg de NaBH<sub>4</sub>. Le mélange réactionnel est agité 48 h à température ambiante puis neutralisé avec de l'Amberlite IR120 H<sup>+</sup>. Le filtrat est évaporé à sec. Le dérivé 7 cristallise dans le méthanol. F = 137-140°C,  $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$  ( $c = 1.02$ ; H<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$  ( $c = 0.8$ ; C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N). (Calc C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 42.85; H, 8.22. Tr C, 42.77; H, 8.43%). Le dérivé péricacétylé du composé 7 a été également préparé: hexa-O-acetyl-7-désoxy-L-glycéro-D-heptitol. 117 mg de 7 sont dissous dans 4 ml de pyridine. A cette solution refroidie à 0°C on ajoute 2 ml d'anhydride acétique. Après 30 h d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait au CHCl<sub>3</sub>. La phase chloroformique est lavée successivement avec une solution diluée d'HCl, avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on isole 280 mg de produit cristallin (dans l'éthanol). F = 169-171°C,  $[\alpha]_D^{20} -8.4$  ( $c = 0.95$ ; CHCl<sub>3</sub>). (Calc C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>: C, 50.89; H, 6.29. Tr C, 50.85; H, 6.21%).

**7-Désoxy-D-glycéro-D-galacto-heptitol 8**

670 mg de dérivé 4 sont traités par le nickel de Raney dans l'éthanol à reflux pendant 30 h. Le mélange réactionnel est filtré sur cérite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. On recueille 330 mg de dérivé 6 qui n'a pu être cristallisé. RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 ppm (d, CH<sub>3</sub> en 7), 1.33-1.53 (s, CH, isopropylidène), 2.63 (s élargi, OH disparait après deutération), 5.53 (d, H-1). 172 mg de dérivé 6 sont dissous dans 10 ml d'acide acétique à 30%. Cette solution est chauffée à 80°C pendant 2 h puis concentrée sous pression réduite. 100 mg du produit obtenu sont dissous dans 7 ml d'eau et traités par 100 mg de borohydrure de sodium. Après 18 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité de la même façon que pour le dérivé 7. Un échantillon analytique du composé 8 est obtenu après plusieurs recristallisations dans le méthanol. F = 182-184°C,  $[\alpha]_D^{20} -15^\circ$  ( $c = 1.02$ ; H<sub>2</sub>O). (Calc C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 42.85; H, 8.22. Tr C, 42.82; H, 8.27%). Litt<sup>r</sup> pour le 7-désoxy-L-glycéro-L-galacto-heptitol 9. F = 180-183°C,  $[\alpha]_D^{20} +14^\circ$  (H<sub>2</sub>O). Le dérivé péricacétylé du composé 8 a été également préparé: hexa-O-acetyl-7-désoxy-D-glycéro-D-galacto-heptitol. L'acétylation est effectuée dans les mêmes conditions que pour celle du dérivé 7. Le solide obtenu cristallise dans l'éthanol. F = 154-156°C,  $[\alpha]_D^{20} -7^\circ$  ( $c = 0.8$ ; CHCl<sub>3</sub>). (Calc C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>: C, 50.89; H, 6.29. Tr C, 51.05; H, 6.13%).

**Action du carbanion 10 sur le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-1,6-hexodialdo-1,5-pyranose 2**

Dans le THF-HMPT. A une solution de 2.68 g de carbanion 10 dans 38 ml de THF on injecte goutte à goutte une solution de 5 g de dérivé 2 dans 7 ml de HMPT. Le mélange réactionnel est conservé 20 h à 0°C. Après extraction au benzène on observe en CCM une tache principale et une tache plus faible qui migre au-dessus de la première. Par chromatographie sur plaques préparatives (acétate d'éthyle-éther de pétrole 25:27) on isole 2.58 g du composé 11 (34%) et 530 mg du composé 12 (7%). Le 6-C-(2'-méthyl-1',3'-dithian-2'-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -L-glycéro-D-galacto-octopyranose 11 cristallise dans l'éthanol. F = 111-112°C,  $[\alpha]_D^{20} -53^\circ$  ( $c = 1.7$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 392 (M<sup>+</sup>), *m/e* 133 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33-1.63 ppm (s, CH<sub>3</sub>, isopropylidène et CH<sub>3</sub> en 8), 2.1 (m, H-5') 2.9 (m, H-4' et H-6'), 3.4 (d, OH disparait après deutération), 5.8 (d, H-1) (calc C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 52.03; H, 7.19; S, 16.31. Tr C, 52.12; H, 7.06; S, 16.37%). Le 6-C-(2'-méthyl-1',3'-dithian-2'-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glycéro-D-galacto-octopyranose 12 cristallise dans l'éthanol. F = 106-109°C,  $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$  ( $c = 1.22$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 392 (M<sup>+</sup>), *m/e* 133 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.3-1.6 ppm (s, CH<sub>3</sub>, isopropylidène et CH<sub>3</sub> en 8); 2.1 (m, H-5'); 2.8 (m, H-4' et H-6'); 3.2 (d, OH disparait après deutération); 5.4 (d, H-1). (Calc C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 52.03; H, 7.19. Tr C, 51.90; H, 7.07%).

Dans le THF. A une solution de 2.62 g de carbanion 10 dans 38 ml de THF on injecte 5 g de dérivé 2 dissous dans 10 ml de THF. Le mélange réactionnel est conservé 18 h à 0°C puis extrait au chloroforme. En CCM on observe deux taches, la moins intense de R<sub>f</sub> inférieur correspond au composé 11 et l'autre au diastéréoisomère 12, les deux composés ont été séparés par chromatographie sur plaques préparatives (acétate d'éthyle-éther de pétrole 25:75). On isole ainsi 1.3 g du dérivé 11 (17%) et 3.1 g du dérivé 12 (42%).

6-C-(2'-méthyl-1',3'-dithian-2'-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-mésyl- $\alpha$ -L-glycéro-D-galacto-octopyranose 13

On ajoute, à une solution refroidie à 0°C de 620 mg de dérivé 11 dans 6 ml de pyridine, 0.5 ml de chlorure de mésyle. Le mélange réactionnel est agité 24 h à 0°C, puis extrait au CHCl<sub>3</sub>. Le solide obtenu (582 mg, 78%) est recristallisé dans le mélange chloroforme-éther. Le mésylate est instable et se décompose relativement vite. F = 125°C (décomposition),  $[\alpha]_D^{20} -67^\circ$  ( $c = 1$ ; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 470 (M<sup>+</sup>), *m/e* 133 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.4-1.5 ppm (s, CH<sub>3</sub>, isopropylidène et CH<sub>3</sub> en 8); 2.1 (m, H-5'); 2.8 (m, H-4' et H-6'); 3.2 (s, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-); 4.3 (m, H-2 et H-5); 4.6 (m, H-3 et H-4); 5.3 (d, H-6, J<sub>1,6</sub> = 6.5 Hz); 5.6 (d, H-1, J<sub>1,2</sub> = 5 Hz). (Calc C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>: C, 45.95%; H, 6.43; S, 20.40. Tr C, 45.92; H, 6.35; S, 20.38%).

**Action de NaN<sub>3</sub> sur le mésylate 13**

A une solution de 2.1 g de mésylate 13 dans 20 ml de DMF sont ajoutés 2.1 g de NaN<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est chauffé 5 h à 80°C. Après extraction au CHCl<sub>3</sub>, et chromatographie sur plaques préparatives (benzène-méthanol: 99:1) on obtient 689 mg de l'oléfine 14 (28%), 348 mg de l'azide 15 (15%) et 53 mg de 16 (5%). Le 8-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7,8-ène-6,7-S,S-triméthylène-6,7-dithio- $\alpha$ -L-glycéro-D-galacto-octopyranose 14 est une huile instable. Spectre de masse: *m/e* 375 (M<sup>+</sup>), *m/e* 360 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), absence de *m/e* 133 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.3-1.6 ppm (s, CH<sub>3</sub> isopropylidène); 2.2 et 2.9 (m, CH<sub>2</sub> du cycle dithiépane); 4.1 (m, H-5 et H-6); 4.3 (dd, H-2 J<sub>1,2</sub> = 5 Hz et J<sub>2,3</sub> = 1.5 Hz); 4.6 (m, H-3 et H-4); 5.42 et 5.6 (s, H-8 et H-8'); 5.5 (d, H-1). 7 - Azido - 8 - désoxy - 1,2:3,4 - di - O - isopropylidène - 6,7 - S,S - triméthylène - 6,7 - dithio -  $\alpha$  - D - érythro - D - galacto - octopyranose 16. Ce dérivé de R, inférieur à 14 est huileux et peu stable. Spectre de masse: *m/e* 417 (M<sup>+</sup>), *m/e* 402 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), *m/e* 389 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>), absence de *m/e* 133 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.35-1.5 ppm (s, CH<sub>3</sub> isopropylidène); 1.7 (s, CH<sub>3</sub> en 8); 2.1 et 2.9 (m, CH<sub>2</sub> cycle dithiépane); 2.3 (d, H-6, J<sub>5,6</sub> = 10 Hz); 3.8 (dd, H-5, J<sub>5,4</sub> = 1 Hz); 4.3 (q, H-2, J<sub>1,2</sub> = 5 Hz J<sub>2,3</sub> = 2 Hz); 4.3 (q, H-2, J<sub>1,2</sub> = 5 Hz et J<sub>2,3</sub> = 2 Hz); 4.7 (m, H-3 et H-4); 5.6 (d, H-1). 7 - Azido - 8 - désoxy - 1,2:3,4 - di - O - isopropylidène - 6,7 - S,S - triméthylène - 6,7 - dithio -  $\alpha$  - L - thréo - D - galacto - octopyranose 15. F = 115-118°C (EtOH abs), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 137° (c = 0.92; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse: *m/e* 417 (M<sup>+</sup>), *m/e* 402 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), *m/e* 389 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>), *m/e* 374 (M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>H), absence de *m/e* 133 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>). IR: 2100 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.3-1.6 ppm (s, CH<sub>3</sub> isopropylidène); 1.9 (s, CH<sub>3</sub> en 8); 2 et 3 (m, CH<sub>2</sub> du cycle dithiépane); 3.2 (d, H-6, J<sub>6,5</sub> = 9 Hz); 3.9 (dd, H-5, J<sub>5,4</sub> = 1 Hz); 4.22 (q, H-2, J<sub>1,2</sub> = 4.5 Hz et J<sub>2,3</sub> = 2 Hz); 4.6 (m, H-3 et H-4); 5.5 (d, H-1). (Calc C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>N<sub>3</sub>; C, 48.90; H, 6.57; N, 10.06; S, 15.36. Tr C, 49.26; H, 6.63; N, 10.26; S, 15.40%).

**8 - Désoxy - 1,2:3,4 - di - O - isopropylidène -  $\alpha$  - D - érythro - D - galacto - octopyranose 18**

500 mg de dérivé 12 sont ajoutés à une solution de 595 mg de CdCO<sub>3</sub> dans 9.5 ml de méthanol absolu. On ajoute une solution de 1.79 g de HgCl<sub>2</sub> dans 4.8 ml de méthanol absolu et on porte à reflux 30 min. Le mélange réactionnel est filtré et 400 mg de NaBH<sub>4</sub> sont ajoutés à la solution méthanolique. Après 20h de réaction on

ajoute de l'eau salée et on extrait à EtOAc. On obtient 339 mg de produit qui sont recristallisés dans le mélange chloroforme-éther de pétrole et sublimés à 130°C sous 0.1 mm Hg. F = 149.5-151°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 57.4° (c = 0.88; CHCl<sub>3</sub>). Spectre de masse *m/e* 289 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), *m/e* 259 (M<sup>+</sup>-45). (Calc C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>; C, 55.25; H, 7.95. Tr, C, 55.20; H, 7.90%). Litt.<sup>12</sup> F = 151-152°C, [α]<sub>D</sub> - 57° (c = 1.4; CHCl<sub>3</sub>).

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>H. Grisebach et R. Schmid, *Angew. Chem. Intern. Edit.* **11**, 159 (1972).
- <sup>2</sup>S. Hanessian et T. H. Haskell, *The Carbohydrates*, Vol. IIA, 2nd Ed., p. 139. Academic Press, New York (1970).
- <sup>3</sup>S. O'Connor et Luke K. T. Lam, *Abstracts, 165th National Meeting, Amer. Chem. Soc.*, Dallas, Texas (April 1973). No MEDI-6.
- <sup>4</sup>E. J. Corey et D. Seebach, *Angew. Chem.* **77**, 1134 (1965); E. J. Corey et D. Seebach, *Angew. Chem. Intern. Edit.* **4**, 1075 (1965); D. Seebach, *Synthesis* **1**, 17 (1969); E. J. Corey et B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **36**, 3553 (1971).
- <sup>5</sup>A. M. Sepulchre, G. Lukacs, G. Vass et S. D. Géro, *Bull. Soc. Chim. France*, 4000 (1972); A. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Vass et S. D. Géro, *Biochemistry* **55**, 613 (1973).
- <sup>6</sup>H. Paulsen, V. Sinn Well et P. Stadler, *Chem. Ber.* **105**, 1978 (1972); H. Paulsen et M. Redlich, *Angew. Chem. Intern. Edit.* **11**, 1021 (1972).
- <sup>7</sup>A. M. Sepulchre, G. Vass et S. D. Géro, *Tetrahedron Letters* 3618 (1973).
- <sup>8</sup>D. Horton, M. Nakadate et J. M. Tronchet, *Carbohydrate Res.* **7**, 56 (1968).
- <sup>9</sup>E. Fischer et D. Siloty, *Chem. Ber.* **23**, 3106 (1890); Valentin, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **9**, 499 (1931).
- <sup>10</sup>A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **10**, 395 (1969).
- <sup>11</sup>A. Gateau-Olesker, S. D. Géro, C. Pascard-Billy, C. Riche, A. M. Sepulchre, G. Vass et N. A. Hughes, *J. C. S. Chem. Comm.* 811 (1974); C. Riche, C. Pascard-Billy, *Acta Cryst.* **B31**, 2565 (1975).
- <sup>12</sup>D. G. Lance, W. A. Szarek, J. K. N. Jones et G. B. Howarth, *Canad. J. Chem.* **47**, 2871 (1969).
- <sup>13</sup>G. B. Howarth, W. A. Szarek et J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc. (C)* 2218 (1970).
- <sup>14</sup>B. J. Magerlein et F. Kagan, *J. Med. Chem.* **12**, 780 (1969); R. D. Birkenmeyer et F. Kagan, *Ibid.* **13**, (1970).