

SYNTHÈSE DU 5-AZIDO-1,4-DI-*O*-BENZYL-5-DÉSOXY-2-*O*-*p*-TOLYLSULFONYL-D-RIBITOL ET DU 2-AZIDO-2-DÉSOXY-3,4-*O*-ISOPROPYLIDÈNE-1-*O*-(TÉTRAHYDROPYRAN-2-YL)-5-*O*-*p*-TOLYLSULFONYL-L-ARABINITOL À PARTIR DE LA D-RIBONO-1,4-LACTONE\*†

ANNE-MARIE SEPULCHRE, ALICE GATEAU ET STEPHAN DOV GERO

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, C N R S, 91-Gif-sur-Yvette (France)*

(Reçu le 7 décembre 1971, accepté le 21 avril 1972)

ABSTRACT

5-Azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-deoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-ribitol and 2-azido-2-deoxy-3,4-*O*-isopropylidene-1-*O*-(tetrahydropyran-2-yl)-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-L-arabinitol have been synthesized from D-ribono-1,4-lactone (2). In both compounds the functional azide and tosyloxy groups are conveniently located for intramolecular cyclization. The 1,5-lactone acetal 1 was formed in 20% yield besides the expected 1,4-lactone acetal 3, when 2 was heated with cyclohexanone in the presence of an acid catalyst. Chemical degradation of both lactones 1 and 3 gave derivatives of D- and L-erythrose, respectively.

SOMMAIRE

Les synthèses du 5-azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-désoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-ribitol et du 2-azido-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-L-arabinitol, pentitols possédant un groupement azide et un groupement tosyloxy convenablement situés pour une cyclisation intramoléculaire, ont été réalisées à partir de la D-ribono-1,4-lactone (2). Lors de l'acétalisation de 2 en présence de cyclohexanone, il se forme, à côté de la 2,3-cyclohexylidène-D-ribono-1,4-lactone (3), une 1,5-lactone (1) avec un rendement de 20%. Par dégradation ces deux lactones (1 et 3), conduisent à des dérivés D et L de l'erythrose.

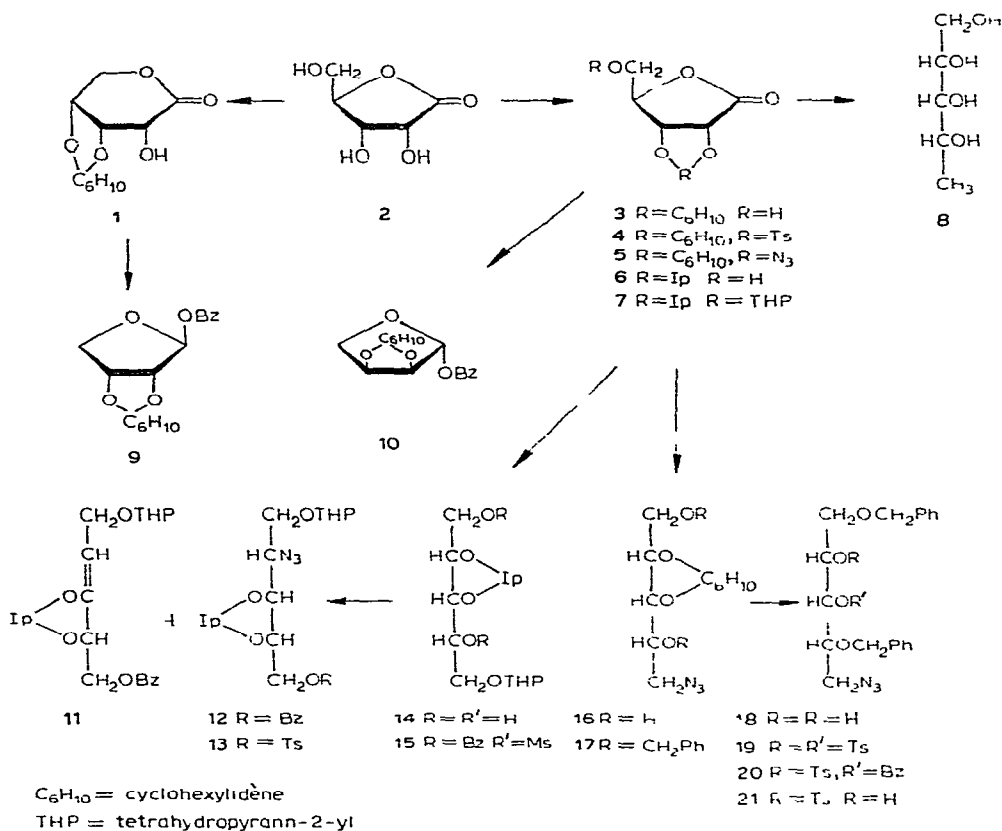
INTRODUCTION

Les dérivés hétérocycliques analogues aux formes furanoside et pyranoside des hydrates de carbone, où l'atome d'oxygène est remplacé par un atome de soufre ou d'azote, et qui sont des antimétabolites éventuels, ont fait l'objet de plusieurs études<sup>4-6</sup>. D'autre part, le cycle pyrrolidinique est présent dans la structure de nombreux antibiotiques tels que l'anisomycine, la mitomycine C et la lincomycine.

Poursuivant notre étude sur les systèmes pyrrolidiniques<sup>7</sup>, nous avons envisagé la synthèse d'analogues azotés du 2,5-anhydro-arabinitol où l'atome d'oxygène de l'hétérocycle est remplacé par un atome d'azote. Dans ce premier article, nous décrivons la préparation de deux pentitols: le 5-azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-désoxy-2-*O*-

\*Dédié au Professeur Jean-Émile Courtois à l'occasion de son 65ème anniversaire.

†Ce travail a fait l'objet de notes préliminaires, voir Réf. 1, 2 et 3.



*p*-tolylsulfonyl-D-ribitol<sup>1</sup> (**21**) et le 2-azido-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-L-arabinitol<sup>2</sup> (**13**), convenablement substitués pour une cyclisation intramoléculaire conduisant à deux dérivés pyrrolidiniques<sup>8</sup>. Ces deux synthèses ont été élaborées à partir de la D-ribono-1,4-lactone (**2**), grâce à un choix judicieux des groupements protecteurs.

Pour la synthèse du composé **21**, l'introduction d'un groupement azide en position 5 sur la D-ribono-1,4-lactone (**2**) nécessite la protection des hydroxyles en 2 et 3, la *p*-toluènesulfonation sélective en C-5 de la lactone **2** ne pouvant être effectuée<sup>9</sup>. Nous avons choisi de préparer le dérivé 2,3-*O*-cyclohexylidène (**3**) en vue d'obtenir des composés cristallins par la suite.

La condensation de la cyclohexanone avec la D-ribono-1,4-lactone (**2**) catalysée par une résine acide dans le benzène à reflux conduit, de façon assez surprenante, à deux composés, la 2,3-*O*-cyclohexylidène-D-ribono-1,4-lactone (**3**) avec un rendement de 60 % et la 3,4-*O*-cyclohexylidène-D-ribono-1,5-lactone (**1**) avec un rendement de 20 %. Avec l'acétone il se forme uniquement<sup>10</sup> l'acétal de la 1,4-lactone. L'analyse élémentaire, la spectrométrie de masse ainsi que la spectrométrie infra-rouge, suggèrent que les composés **1** et **3** sont en fait deux lactones isomères.

Après la *p*-toluènesulfonation de **3**, suivie d'une réduction par l'aluminohydruce

de lithium dans le tétrahydrofuranne et d'une désacétalisation par une résine acide dans un mélange méthanol-eau (9/1 v/v), on isole le 5-désoxy-D-ribitol (**8**)<sup>10</sup>, ce qui prouve la structure de **3**

Pour déterminer la structure de **1** on réduit cette dernière par le borohydrure de sodium en solution aqueuse à température ambiante, puis on la soumet *in situ* à un clivage oxydatif par action du métaperiodate de sodium, le produit de la réaction étant isolé sous forme de benzoate. Le spectre de r m n du dérivé *O*-benzoylé cristallin ainsi obtenu ressemble à celui du dérivé 2,3-*O*-isopropylidène-L-érythrofuraneose<sup>11</sup>. Le singulet à 6,37 p p m est dû au proton anomérique et il est compatible avec une disposition *trans* des protons H-1 et H-2. Mais les données de r m n ne permettent pas de différencier le 1-*O*-benzoyl-2,3-*O*-cyclohexylidène-β-L-érythrofuraneose (**10**) du 1-*O*-benzoyl-2,3-*O*-cyclohexylidène-β-D-érythrofuraneose (**9**). Afin de préciser la structure du produit de dégradation de **1**, le dérivé **10** a été préparé à partir de la lactone **3**, dont la structure a été précédemment établie par la même suite de réactions que celle qui fut utilisée pour la dégradation de **1**. Le dérivé **10** ainsi obtenu présente un pouvoir rotatoire spécifique de valeur absolue identique mais de signe opposé à celui du composé benzoylé issu de la dégradation de **1**. Il en découle que la dégradation de **1** conduit au dérivé 1-*O*-benzoyl-2,3-*O*-cyclohexylidène-β-D-érythrofuraneose (**9**) et que **1** est la 3,4-*O*-cyclohexylidène-D-ribono-1,5-lactone. Ainsi, l'acétalisation est accompagnée de la transformation partielle d'une lactone 1,4 en une lactone 1,5.

Pour la synthèse de **21**, la lactone **3** est d'abord tosylée en C-5. L'azide cristallin **5** est ensuite préparé par action de l'azothhydrate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide à 120° sur le *p*-toluènesulfonate **4**. L'emploi du borohydrure de sodium dans le 2-propanol à 0° permet de réduire sélectivement la fonction lactone et d'isoler le 5-azido-2,3-*O*-cyclohexylidène-5-désoxy-D-ribitol (**16**). Pour la suite de la synthèse, les hydroxyles en C-1 et C-4 ont été protégés par un groupement benzyle. Par action du chlorure de benzyle dans le diméthyl sulfoxyde en présence d'hydrure de sodium, on obtient le composé **17**. L'hydrolyse acide du groupement cyclohexylidène de **17** donne le 5-azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-désoxy-D-ribitol (**18**).

Pour la cyclisation intramoléculaire qui doit être réalisée par la suite<sup>8</sup>, un groupement tosyloxy doit être introduit en C-2 du diol **18**. Par action de 3 équivalents de chlorure de *p*-toluènesulfonyl dans la pyridine anhydre, deux composés cristallins sont formés dans le rapport 9/1, un mono *p*-toluènesulfonate (**21**) et un di *p*-toluènesulfonate (**19**). Pour localiser la position du groupement tosyloxy sur le mono *p*-toluènesulfonate isolé, ce dernier est benzoylé. Le spectre de r m n<sup>8</sup> du benzoate obtenu présente un quadruplet à 5,3 p p m, attribuable au proton fixé sur l'atome de carbone porteur du groupement benzyle, ce qui indique que le groupement benzyle est fixé en C-3 du composé **20**. Le mono *p*-toluènesulfonate obtenu est donc le 5-azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-désoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-ribitol (**21**), produit désiré.

Le composé **13** a également été préparé à partir de la D-ribono-1,4-lactone (**2**), grâce à l'emploi de groupements protecteurs différents. Le traitement de la 2,3-*O*-isopropylidène-D-ribono-1,4-lactone<sup>10</sup> (**6**) par le 2,3-dihydro-4H-pyranne dans le dichlorométhane en présence d'acide conduit à la 2,3-*O*-isopropylidène-5-*O*-(tétra-

hydropyrann-2-yl)-D-ribo-1,4-lactone (7) cristalline Le 2,3-*O*-isopropylidène-5-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-D-ribitol (14) est isolé après réduction de la lactone 7 par le borohydrure de sodium dans le 2-propanol Le diol 14 est ensuite converti en 1-*O*-benzoyl-2,3-*O*-isopropylidène-4-*O*-méthylsulfonyl-5-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-D-ribitol (15) par monobenzoylation sélective en C-1 suivie *in situ* d'une méthane-sulfonylation L'action de l'azothhydrate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide à 140° sur le composé 15 conduit à deux produits Le composé principal (55%) est une huile visqueuse, la présence d'une bande azide à 2100 cm<sup>-1</sup> en spectrométrie i r. indique qu'il s'agit du 2-azido-5-*O*-benzoyl-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-L-arabinitol (12), en accord avec la présence d'un pic à M-15 en spectrométrie de masse Le second composé, isolé avec un rendement de 43 %, est un liquide distillable, son spectre de r m n. indique la présence d'un proton olefinique à 5,2 p p m, ce qui suggère la structure 11

Pour introduire en position γ du groupement azide un groupement tosyloxy, le dérivé 12 est débzoylé par action du méthanolate de sodium dans le méthanol Après traitement du produit de réaction par le chlorure de *p*-toluènesulfonyl, le 2-azido-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-L-arabinitol (13) est isolé et obtenu sous forme cristalline

L'étude de la cyclisation intramoléculaire des composés 13 et 21 fait l'objet de l'article suivant

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Conditions générales* — Les spectres de r m n. ont été mesurés dans le chloroforme-*d* au moyen d'un appareil Varian A-60 à la fréquence de 60 MHz Les spectres de masse ont été mesurés à l'aide d'un appareil MS 9 Les spectres i r. ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 21 La détermination des pouvoirs rotatoires a été faite à l'aide d'un appareil « Quick » de Roussel et Jouan Les points de fusion sont corrigés Les micro-analyses ont été effectuées au Laboratoire central du C N R S

2,3-*O*-Cyclohexylidène-D-ribo-1,4-lactone (3) et 3,4-*O*-cyclohexylidène-D-ribo-*n*-1,5-lactone (1) — À une solution de 2,96 g de D-ribo-1,4-lactone (2) dans 20 ml de benzène, on ajoute 9 ml de cyclohexanone et 3 ml d'Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>) Le mélange réactionnel est soumis à une distillation azéotropique pendant une nuit, puis filtré à chaud pour séparer la résine On laisse refroidir le filtrat, la 3,4-*O*-cyclohexylidène-D-ribo-1,5-lactone (1) cristallise spontanément (rdt 20%) et peut être purifiée par recristallisation dans le benzène, p f 148–150°, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> –133° (c 1,01, chloroforme), spectre i r.  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  1762 cm<sup>-1</sup> (C=O, lactone)

*Anal* Calc pour C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> · C, 57,88, H, 7,07, Trouvé C, 57,77, H, 7,06

Après filtration du composé 1, le mélange réactionnel est évaporé sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Davison La 2,3-*O*-cyclohexylidène-D-ribo-1,4-lactone (3) est éluée par un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (2/8) et cristallisée à partir d'acétate d'éthyle, p f 128–130°, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> –54° (c 1,53, chloroforme), spectre i r.  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  1785 cm<sup>-1</sup> (C=O, lactone)

*Anal* Calc pour C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> · C, 57,88; H, 7,07 Trouvé : C, 57,68; H, 7,07

*5-Désoxy-D-ribitol (8)* — À une solution de 2,66 g de **3** dans 10 ml de pyridine anhydre, refroidie à  $-20^{\circ}$  et maintenue sous agitation magnétique, on ajoute 4,26 g de chlorure de *p*-toluènesulfonyl. Le mélange réactionnel est conservé une nuit à  $-10^{\circ}$ . L'excès de chlorure de *p*-toluènesulfonyl est hydrolyse par addition d'eau glacée et le produit est ensuite extrait au chloroforme. La phase organique est lavée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à pH neutre et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, la 2,3-*O*-cyclohexylidène-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-ribono-1,4-lactone (**4**) est recueillie sous la forme d'un sirop (rdt 90%) qui n'a pu être cristallisé.

À une suspension de 532 mg d'aluminohydrure de lithium dans 10 ml de tétrahydrofurane on ajoute, à  $0^{\circ}$ , une solution de 592 mg de **4** dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 5 h. L'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle puis d'un mélange acétate d'éthyle-eau. Après filtration sur Célite et évaporation du solvant sous vide, on recueille 212 mg de sirop incolore.

Une solution méthanolique du produit précédent, contenant quelques gouttes d'eau et de l'Amberlite IR 120 ( $H^{+}$ ), est chauffée à reflux pendant 3 h. La résine est alors séparée par filtration et le filtrat est évaporé sous vide. On isole 84 mg d'un produit cristallisé à partir d'acétate d'éthyle-méthanol, *p* f  $80-85^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{23} -11,2^{\circ}$  (*c* 1,41, méthanol), [litt <sup>10</sup> *p* f  $77-80^{\circ}$ , après séchage sous vide poussé *p* f  $65-69^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D -10,6^{\circ}$  (*c* 1,7)]

*1-O-Benzoyl-2,3-O-cyclohexylidène-β-D-erythrofurano-9* (**9**) — À une solution de 430 mg du dérivé **1** dans 15 ml d'eau, on ajoute à  $0^{\circ}$  250 mg de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation magnétique pendant 8 h à temp ambiante. Puis le pH de la solution est ajusté à 6 par addition d'acide acétique. Le mélange est refroidi à  $0^{\circ}$ , on ajoute ensuite en trois fois 489 mg de métaperiodate de sodium. Après 5 h d'agitation à l'obscurité et à temp ambiante le précipité blanc formé est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée de la phase aqueuse et cette dernière est lavée trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées plusieurs fois à l'eau saturée de chlorure de sodium. Après évaporation du solvant, on recueille 327 mg d'un sirop incolore qui est dissous dans 5 ml de pyridine. À cette solution refroidie à  $0^{\circ}$ , on ajoute 0,26 ml de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est maintenu une nuit à temp ambiante, puis versé sur de la glace en présence d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait au chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchée sur sulfate de sodium. Le produit obtenu après évaporation du solvant cristallise dans un mélange méthanol-eau, *p* f  $68-69^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{23} -96^{\circ}$  (*c* 0,97, chloroforme).

*Anal* Calc pour  $C_{17}H_{20}O_5$  C, 67,09, H, 6,62 Trouvé C, 66,92, H, 6,65

*1-O-Benzoyl-2,3-O-cyclohexylidène-β-L-érythrofurano-9* (**10**) — On répète à partir du dérivé **3** la même suite de réactions que celle décrite précédemment, pour obtenir le benzoate **10**, énantiomère du benzoate **9**, *p* f  $68-69^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{22} +95,5^{\circ}$  (*c* 1,11, chloroforme), spectres r m n et i r identiques à ceux du dérivé **9**.

**5-Azido-2,3-O-cyclohexylidène-5-désoxy-D-ribo-1,4-lactone (5)** — Le mélange réactionnel formé de 230 mg de *p*-toluènesulfonate **4** et de 81 mg d'azohydrate de sodium, en solution dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide, est chauffé pendant 5 h à 120°, sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée puis extrait au chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous vide on isole l'azide **5** (rdt. 78 %), qui cristallise dans un mélange éthanol-eau, p f. 81–82°,  $[\alpha]_D^{21} +20,9^\circ$  (c 0,91, chloroforme), spectre i r.  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ) et 1785  $\text{cm}^{-1}$  (lactone).

*Anal* Calc pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  C, 52,17, H, 5,97, N, 16,59 Trouvé C, 52,46, H, 6,22; N, 16,79.

**5-Azido-1,4-di-O-benzyl-5-désoxy-D-ribitol (18)** — À une solution de 721 mg d'azide **5** dans 15 ml de 2-propanol, refroidie à 0°, on ajoute 600 mg de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à temp. ambiante. Puis on ajoute une solution saturée de chlorure de sodium pour détruire l'excès d'hydrure. On extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau saturée de chlorure de sodium, jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant sous vide, on recueille 561 mg de 5-azido-2,3-O-cyclohexylidène-5-désoxy-D-ribitol (**16**) sous forme de sirop incolore, spectre i r.  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ), disparition de la bande lactone à 1785  $\text{cm}^{-1}$ . À une solution de 416 mg d'hydrure de sodium dans 10 ml de diméthyl sulfoxyde on ajoute, goutte à goutte, sous atmosphère d'azote, une solution de 677 mg d'alditol **16** dans 10 ml de diméthyl sulfoxyde. Le mélange est agité pendant 1 h, puis on ajoute goutte à goutte 4 ml de chlorure de benzyle. L'agitation est maintenue pendant 18 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de la glace et extrait à l'éther et la phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Le résidu liquide obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur une colonne de gel de silice Davison. On élue avec un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (1/9) 990 mg de 5-azido-1,4-di-O-benzyl-2,3-O-cyclohexylidène-5-désoxy-D-ribitol (**17**) sous forme de liquide (rdt. 85%), données de r m n  $\delta$  7,3 (Ph) et 1,58 ( $\text{C}_6\text{H}_{10}$ ), s m  $\text{M}^+$  437.

À une solution de 637 mg de dérivé **17** dans 30 ml d'un mélange méthanol-eau (9/1), on ajoute 3 ml d'Amberlite IR 120 ( $\text{H}^+$ ). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. Après filtration et évaporation du méthanol sous vide, on isole 550 mg de solide blanc qui cristallise dans l'éthanol, p f. 95–96°,  $[\alpha]_D^{23} -36,7^\circ$  (c 0,9, chloroforme).

*Anal* Calc pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$  C, 63,85, H, 6,48, N, 11,76 Trouvé C, 63,73, H, 6,57, N, 11,66.

**5-Azido-1,4-di-O-benzyl-5-désoxy-2-O-p-tolylsulfonyl-D-ribitol (21)** — À une solution de 800 mg de diol **18** dans 8 ml de pyridine on ajoute, à 0°, 3 équivalents de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (2,8 g). Le mélange est maintenu une nuit à 0°, puis versé sur de la glace et extrait au chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%, puis une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, enfin à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchée sur sulfate de

sodium Après évaporation du chloroforme on recueille 1 g de sirop La c c m (gel de silice, acétate d'éthyle-éther de pétrole, 3/7) révèle la présence de deux produits dont l'un en très faible quantité Le produit principal de la réaction (21), cristallise à partir de l'éthanol, p f 82–83°,  $[\alpha]_D^{22} + 11,7^\circ$  (c 1,37, chloroforme), données de r m n  $\delta$  2,4 (CH<sub>3</sub> de Ts), 3,0 (OH, disparaît par addition de D<sub>2</sub>O)

*Anal* Calc pour C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S C, 61,09, H, 5,71, N, 8,22, S, 6,26 Trouve C, 61,10, H, 5,76, N, 8,31, S, 6,57

*5-Azido-1,4-di-O-benzyl-5-désoxy-2,3-di-O-p-tolylsulfonyl-D-ribitol* (19) — Le deuxième produit obtenu lors de la préparation de 21 peut être isolé après chromatographie sur plaque préparative de gel de silice PF<sub>254</sub> (éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 3/7) Il cristallise dans un mélange chloroforme-éther de pétrole, p f 77–78°,  $[\alpha]_D^{22} + 22^\circ$  (c 0,91, chloroforme) Les deux *p*-toluènesulfonates 21 et 19 se forment dans le rapport 9/1

*Anal* Calc pour C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> C, 59,54, H, 5,30, N, 6,31, S, 9,61 Trouvé C, 59,74, H, 5,29, N, 6,59, S, 9,67

*1-O-Benzoyl-2,3-O-isopropylidène-4-O-méthylsulfonyl-5-O-(tétrahydropyrann-2-yl)-D-ribitol* (15) — Une solution 7M de gaz chlorhydrique dans le *p*-dioxanne (1 ml) et 12 ml de dihydropyranne sont ajoutés à une solution de 6 g du dérivé<sup>10</sup> 6 dans 60 ml de dichlorométhane On laisse réagir pendant 6 h dans des conditions rigoureusement anhydres, puis le mélange réactionnel est neutralisé avec de l'hydrogénocarbonate de potassium et agité pendant une nuit Après filtration, le filtrat est versé sur de l'eau glacée additionnée d'hydrogénocarbonate de sodium On extrait au chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous vide Le produit solide obtenu (7) est recristallisé dans l'éthanol (rdt 85%), p f 75–80°,  $[\alpha]_D^{23} - 73^\circ$  (c 1, chloroforme), s m pic à M–15 À une solution de 4,7 g de ce dérivé dans 170 ml de 2-propanol sont ajoutés 4,7 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation magnétique pendant une nuit à temp ambiante L'excès d'hydrure est détruit par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau salée jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium Après évaporation sous vide on obtient 4,5 g (rdt 96%) de 14 sous forme d'une huile pure (c c m) Celle-ci (5,8 g) est traitée par 1,1 équivalents de chlorure de benzoyle dans la pyridine à –20°. On ajoute ensuite à 0°, 2,5 équivalents de chlorure de méthanesulfonyle Le mélange réactionnel est conservé une nuit à 0° puis versé sur de l'eau glacée additionnée d'hydrogénocarbonate de sodium Après extraction au chloroforme la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 9,7 g d'une huile qui, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice Davison (élution avec un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 2/8), fournit 8,2 g de produit qui cristallise dans le mélange éther-éther de pétrole, p f 54–59°,  $[\alpha]_D^{23} - 10^\circ$  (c 1,34, chloroforme)

*Anal* Calc pour C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>S C, 55,01, H, 6,60, S, 6,98. Trouvé C, 55,09, H, 6,51; S, 6,94

**2-Azido-2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1-O-(tétrahydropyrann-2-yl)-5-O-p-tolylsulfonyl-L-arabinitol (13) à partir de 15** — À une solution de 5,5 g du dérivé 15 dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide on ajoute 1,95 g d'azohydrate de sodium. La réaction est effectuée à 140° et dure 6 h. Le mélange réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée et extrait au chloroforme. Le produit 16 et une oléfine ainsi obtenus sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice Davison.

Par élution avec un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (2/8) on obtient 55% d'azide 16 sous forme d'un sirop incolore,  $[\alpha]_D^{22} + 32,4^\circ$  (*c* 1,11, chloroforme), spectre i r  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  2100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ), s m pic à  $M - 15$ .

L'oléfine 11, éluee par un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (3/17) a été distillée sous 0,09 mm de Hg à 184–186°,  $[\alpha]_D^{22} - 78,9^\circ$  (*c* 2,7, chloroforme), données de r m n  $\delta$  5,2 (proton oléfinique).

*Anal* Calc pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6$  C, 66,10, H, 7,44. Trouvé C, 65,96; H, 7,33.

À une solution de 1,9 g d'azide 12 dans du méthanol anhydre on ajoute une quantité catalytique de sodium. Après agitation pendant 4 h, on neutralise par addition d'Amberlite MB<sub>3</sub>. La solution est ensuite filtrée et le filtrat est évaporé sous vide. On obtient 1,2 g d'un résidu huileux. Celui-ci est dissous dans 23 ml de pyridine et on ajoute 1,94 g de chlorure de *p*-toluènesulfonyl. Après une nuit à 0° le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée additionnée d'hydrogénocarbonate de sodium puis extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le dérivé 13 est isolé et recristallisé dans l'éthanol, *p* f 79–81°,  $[\alpha]_D^{23} + 16,5^\circ$  (*c* 0,91, chloroforme).

*Anal* Calc pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  C, 52,74, H, 6,42, N, 9,23, S, 7,03. Trouvé C, 52,86, H, 6,37, N, 8,97, S, 7,16.

#### REMERCIEMENTS

Cette étude a bénéficié d'une aide matérielle de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. Nous remercions Monsieur le Professeur E. Lederer de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

#### RÉFÉRENCES

- 1 A M SEPULCHRE, A GATEAU, A GAUDEMER ET S D GERO, *Chem Commun*, (1970), 759.
- 2 A GATEAU, A M SEPULCHRE, A GAUDEMER ET S D GERO, *Carbohydr Res*, 14 (1970) 128.
- 3 A M SEPULCHRE, A GATEAU ET S D GERO, *C R Acad Sci, Paris*, 269 (1969) 1312.
- 4 H PAULSEN, *Angew Chem Int Ed*, 5 (1966) 495.
- 5 H PAULSEN ET K TODT, *Advan Carbohydr Chem*, 23 (1968) 115, et autres références citées dans cette revue.
- 6 H SAEKI ET E OHKI, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 16 (1968) 2477, et autres références citées dans cet article.
- 7 A M SEPULCHRE, J CLEOPHAX, J. HILDESHEIM ET S D GERO, *Carbohydr Res*, 14 (1970) 1.
- 8 A GATEAU, A M SEPULCHRE, A GAUDEMER ET S D GERO, *Carbohydr Res*, 24 (1972) 474.
- 9 D L MITCHELL, *Can J Chem*, 41 (1963) 214.
- 10 L HOUGH, J K N JONES ET D L MITCHELL, *Can J Chem*, 36 (1958) 1720.
- 11 A S PERLIN, *Can J Chem*, 42 (1964) 1365.