

SYNTHÈSE, À PARTIR DU D-GALACTOSE, D'UN DÉRIVÉ PROTÉGÉ DE LA CÉLESTOSAMINE (6-AMINO-6,8-DIDÉSOXY-7-O-MÉTHYL-D-érythro-D-galacto-OCTOSE), SUCRE DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE LA LINCOMYCINE

SERGE M. DAVID ET JEAN-CLAUDE FISCHER

Laboratoire de Chimie Organique Multifonctionnelle, Bât. 420, Université Paris-Sud,
91405-Orsay (France)

(Reçu le 5 mai 1974; accepté le 22 juillet 1974)

ABSTRACT

Treatment of 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranuronyl chloride with diazoethane gave a diazoketone that was converted with methanol in the presence of boron trifluoride into a mixture of keto-ethers. One of these keto-ethers was transformed by reduction of its oxime and *N*-acetylation into a blocked derivative of celestosamine, which was found to be identical with **5** prepared from a natural source, *i.e.* lincomycine. The properties of the other two keto-ethers are in agreement with a (D or L)-*glycero-L-altro* configuration (**14**) for one of them, and with the presence of a 3-oxetanone ring in the structure (**18**) of the other one.

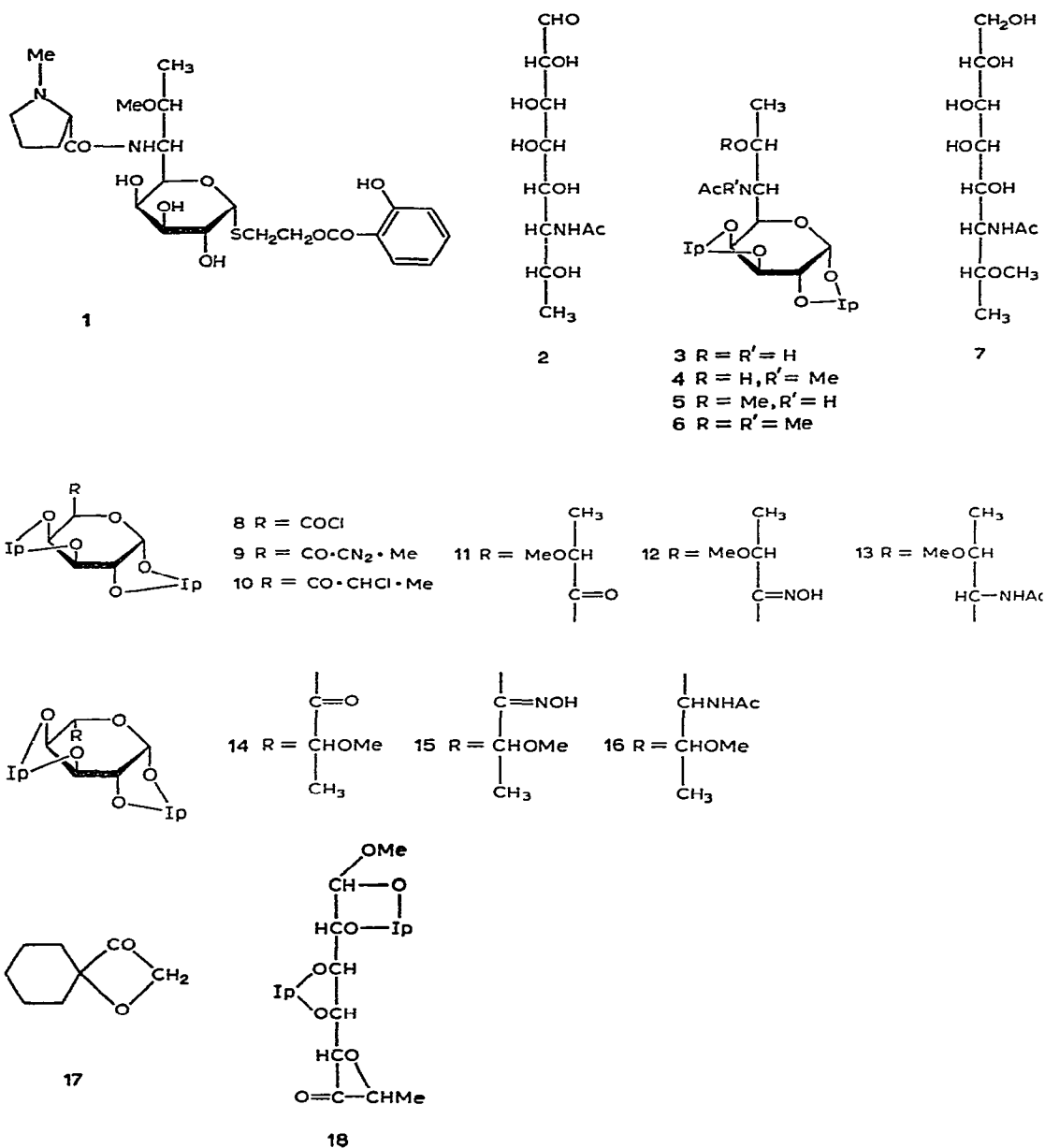
SOMMAIRE

Le traitement du chlorure de 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranuronyle par le diazoéthane donne une diazocétone, elle-même convertie en un mélange de céto-éthers par le méthanol en présence de trifluorure de bore. L'un d'eux est transformé par oximation, réduction et *N*-acylation, en un dérivé protégé de la célestosamine qui s'est révélé identique au composé **5** préparé à partir d'une source naturelle, la lincomycine. Les propriétés des deux autres céto-éthers sont compatibles avec une configuration (D ou L)-*glycéro-L-altro* (**14**) pour l'un d'eux et la présence d'un cycle de 3-oxétanone dans la structure (**18**) de l'autre.

INTRODUCTION

La double homologation, à l'extrémité non réductrice, de dérivés du D-galactose, et la construction d'une chaîne latérale de même configuration que celle de la lincosamine (6-amino-6,8-didésoxy-D-érythro-D-galacto-octose)¹, constituant de l'antibiotique lincomycine, ont déjà été réalisées de quatre façons. Trois voies partent du 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-hexodialdopyranose². L'une débute par une réaction de Wittig avec l'éthylidènetriphénylphosphorane, suivie de cinq étapes, et une autre par une synthèse au nitroéthane suivie de trois étapes³. Dans ces deux

cas, le rendement global est de l'ordre de 1-2%. Dans la troisième synthèse, la cyanhydrine de ce même dialdose est transformée en α -acétamidoaldéhyde, qui est traité par l'iodure de méthylmagnésium⁴. Le rendement global des sept étapes semble inférieur à 0,3%. La quatrième synthèse part du méthyl 2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-désoxy-6-iodo-1-thio- α -D-galactopyranoside, converti en un dérivé 6-désoxy-6-nitro qui est condensé avec l'acétaldéhyde⁵. Le rendement final est de 0,1%. D'ailleurs, une



synthèse chimique d'antibiotique est généralement moins efficace qu'un procédé de fermentation. L'intérêt principal de ces recherches est l'examen de voies nouvelles, et la préparation d'analogues des produits naturels. Précisément dans le cas de la lincomycine, il est remarquable que de légères modifications maintiennent, ou augmentent considérablement certaines des activités antibactériennes. La présente publication concerne le dérivé 7-*O*-méthyle de la lincosamine, la célestosamine, sucre constituant de plusieurs antibiotiques du groupe de la lincomycine⁶, en particulier de la célesticétine (1)⁷. Nous en donnons une synthèse directe, à partir du D-galactose, qui n'utilise pas de *O*-méthylation. Nous avons déjà publié un rapport préliminaire⁸.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le composé de référence de notre travail est le dérivé 5, dont nous avons effectué la synthèse, à partir du D-galactose, et que nous avons également préparé à partir de la lincomycine. Pour la commodité de l'exposé, nous décrirons d'abord la préparation de « l'échantillon authentique ». En effet nous n'avions pas de célesticétine (1) à notre disposition.

Nous avons converti la lincomycine en méthyl *N*-acétylthiolincosaminide de la façon décrite¹. Pour la démercaptalation en *N*-acétyllincosamine (2), l'addition d'éthérate de trifluorure de bore à la suspension d'oxyde jaune de mercure dans le tétrahydrofurane aqueux selon une méthode préconisée dans un autre contexte⁹ nous a donné un rendement de 88 % en produit pur en c.c.m. Nous avons préparé le dérivé di-*O*-isopropylidène (3) de la *N*-acétyllincosamine (2) avec le catalyseur traditionnel, chlorure de zinc-acide sulfurique, dont l'emploi s'est révélé supérieur à celui de l'acide phosphorique⁴. La méthylation consécutive de *O*-7 est assez difficile, elle exige des conditions rigoureuses (hydrure de sodium-*N,N*-diméthylformamide) qui entraînent une *N*-méthylation partielle. On obtient toujours, en plus du composé de départ 3, un mélange de trois produits, 4 (*N*-méthylé), 5 (*O*-méthylé) et 6 (*N,O*-diméthylé). On isole facilement le mélange des composés 4 et 5. En acétylant ce mélange, on modifie radicalement les propriétés chromatographiques de l'alcool 4, ce qui permet de séparer l'éther méthylique recherché 5, non modifié par ce traitement. Ce dernier est amorphe, mais donne un acétamidopolyol cristallisé 7 par hydrolyse des groupements isopropylidène et réduction de la fonction aldéhyde par le borohydrure de sodium.

Le point de départ de notre synthèse du composé 5 à partir du D-galactose est un dérivé aisément accessible, l'acide 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacturonique. L'un de nous a déjà indiqué que l'on pouvait préparer le chlorure de D-galacturonyle (8) dans des conditions rigoureusement anhydres, puis le faire réagir avec le diazo-méthane¹⁰. La diazocétone 9, obtenue commodément par la réaction analogue avec le diazoéthane, présente la configuration de la lincosamine sur C-1-5, et C-8, et deux fonctions réactives sur C-6 et C-7. Ce composé amorphe, jaune orangé, relativement stable à -30°, n'a pu être purifié que par chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice. L'échantillon obtenu présente les fréquences d'absorption i.r.

et u.v. très caractéristiques des diazocétones. Par spectroscopie u.v. on peut estimer que le rendement de la réaction est voisin de 75 %. Le produit brut est employé directement pour les transformations ultérieures. Ainsi, par action du chlorure d'hydrogène, en solution étherée, on obtient le mélange des chlorocétones **10**, où l'un des diastéréoisomères domine, et peut être séparé, à l'état de gomme analytiquement pure, avec un rendement de 41 % à partir du composé **8**. Nous n'avons pas déterminé sa configuration. Le chlore occupe sur la chaîne d'octulose des chlorocétones **10** la même position que sur la chaîne d'octose de la clindamycine, médicament très actif préparé par transformation chimique de la lincomycine¹¹.

Newman et Beal¹² ont montré qu'en présence d'éthérate du trifluorure de bore, l'action d'un alcool sur la diazoacétophénone conduisait à l' α -céto-éther correspondant. Nous avons traité de la même façon une solution méthanolique de la diazocétone **9** par l'éthérate de trifluorure de bore, dans les conditions qui résultent d'une étude méthodique de l'effet de la température et de la concentration en catalyseur. L'examen du produit de la réaction par c.c.m. indique la présence, en plus de composés peu polaires, de trois composés voisins appelés, **18**, **11** et **14** dans l'ordre des polarités croissantes. Alors qu'il est possible d'obtenir assez facilement, par séparation sur colonne de gel de silice, les composés **14** et **18** à l'état pur, on ne peut isoler le composé **11** à l'état pur, et quantitativement, qu'après trois chromatographies sur colonne. Ces composés **11**, **14** et **18** sont trois isomères de composition commune $C_{15}H_{24}O_7$.

Le composé **11** est obtenu à l'état pur avec un rendement de 12,5 % par rapport au sel de potassium de l'acide 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galactopyranuronique mis en œuvre. On observe sur le spectre infra-rouge la fréquence caractéristique du groupement carbonyle, ν_{\max} 1735 cm^{-1} , de l'ordre de grandeur attendu pour une cétone non cyclique rattachée à des substituants assez électronégatifs, et peut-être aussi soumise à certaines contraintes stériques. On peut préparer, avec un rendement presque quantitatif, le mélange des oximes, *syn* et *anti*, qui a déjà, avant toute purification, la composition analytique attendue, et les propriétés spectrales convenables (les oximes constituantes, extrêmement voisines en c.c.m., n'ont pu être séparées). Sur le spectre de r.m.n. du composé **11**, on reconnaît le singulet de trois protons du groupement OMe, et les signaux du groupement CHMe, composés d'un doublet de trois protons vers les champs forts et d'un quadruplet et un proton à 4,34 p.p.m., valeur acceptable pour l'enchaînement CO-CH(OMe)Me. Ces propriétés, jointes au fait que nous avons converti **11** en un dérivé de la célestosamine par une route qui ne change pas la configuration de C-7, permettent de lui attribuer la structure **11**. Celle de ses oximes sera alors **12**.

La réduction par l'aluminohydrure de lithium du mélange d'oximes **12** ne donne que deux composés visibles en c.c.m., apparemment les amines épimères sur C-6, dont le mélange brut est directement acétylé. Les amides obtenues se séparent nettement par chromatographie sur colonne de gel de silice. À l'amide la moins polaire (23,5 %) nous attribuons la structure **13**, parce qu'elle est différente de l'isomère **5** d'origine naturelle. L'amide la plus polaire est obtenue avec un rendement

de 52,5 %. Elle s'est révélée identique au composé **5** dans toutes ses propriétés examinées : état physique (amorphe), comportement en c.c.m. sur gel de silice avec deux systèmes irrigants différents, chromatographie en phase vapeur, pouvoir rotatoire, spectre i.r., spectre de r.m.n. Par hydrolyse acide modérée de cette amide, suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium, on obtient un acétamidopolyol cristallisé, de même point de fusion que le composé **7**, sans dépression au mélange. Le rendement global de la synthèse du composé **5** par cette voie est de 6,5 % à partir du D-galacturonate de potassium protégé.

En ce qui concerne la structure des produits secondaires **14** et **18** de la décomposition de la diazocétone **9**, le composé **14** présente un spectre de r.m.n. qui ressemble beaucoup à celui du composé **11**. Les signaux caractéristiques de OMe et CHMe y apparaissent presque au même endroit. La présence dans le spectre i.r. d'une fréquence ν_{\max} 1730 cm^{-1} indique le caractère cétonique du composé **14**, confirmé par la préparation des deux oximes, *syn* et *anti*, isolées chacune à l'état cristallisé. Il y a cependant une différence significative entre les composés **11** et **14** : le dichroïsme circulaire de la cétone **11** est négatif, $\Delta\epsilon$ -1,54 à 284 nm, et du même ordre de grandeur que celui qui a été observé avec d'autres composés où un groupement carbonyle est lié directement à un cycle D-galacto¹⁰. Il est par contre positif avec le composé **14**, $\Delta\epsilon$ 1,00. Si l'on admet que l'influence du carbone asymétrique C-5, élément d'un cycle assez rigide, doit l'emporter sur celle de C-7, plus libre de ses mouvements, on en conclut que les configurations de C-5 sont opposées dans **11** et le composé **14**, qui devrait alors avoir la configuration L-*altro*. Ceci fixerait la structure **15** pour les oximes. La réduction du mélange d'oximes a donné, vraisemblablement, un mélange de deux amines épimères sur C-7. Après N-acétylation, l'une des amides correspondantes a été isolée à l'état cristallisé, et serait l'un des diastéréoisomères de formule générale **16**. La comparaison avec les dérivés de conformation générale L-*thréo*-D-galacto récemment préparés à partir de la lincomycine¹³ devrait éclaircir ce problème.

Quant à l'isomère **18**, ses propriétés spectrales le classent à part. Dans le spectre de r.m.n., le quadruplet de H-7 est déplacé d'environ 1,3 p.p.m. vers les champs faibles. Il recouvre en partie un doublet étroit, δ 5,60 p.p.m., dont l'intensité correspond à un proton. Dans le spectre i.r., la seule bande d'absorption intense dans la région des groupements carbonyles apparaît à la fréquence très élevée ν_{\max} 1818 cm^{-1} . Cependant, le caractère cétonique du composé **18** paraît hors de doute, en raison de son spectre u.v., $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 289 nm (ϵ 15) et de la préparation des deux oximes, *syn* et *anti*, dont l'une a été obtenue cristallisée. Ces propriétés sont compatibles avec la présence d'un cycle de 3-oxétanone : dans cette famille de composés, la fréquence i.r. du groupement carbonyle est exceptionnellement élevée, et d'une façon générale, dans les oxétanes le signal de r.m.n. des protons en α de l'atome d'oxygène est très déplacé vers les champs faibles¹⁴. Les valeurs publiées¹⁵, par exemple, pour le composé **17** sont ν_{\max} 1815 cm^{-1} (CO) et δ 5,07 p.p.m. (H- α). À partir de ce dernier chiffre, en adoptant la valeur 0,47 pour la constante de Shoolery du groupement méthyle¹⁶, on peut estimer que le signal du proton α , dans une 2-méthyl-3-oxétanone, doit se trouver

vers 5,54 p.p.m. Ceci est presque la valeur observée (5,57 p.p.m.) pour le signal du proton H-7 sur le spectre de r.m.n. du composé **18**. Dans ces conditions nous attribuons le signal δ 5,60 p.p.m. (superposé au quadruplet de H-7) au proton H-5, qui est lui aussi un proton α dans une 3-oxétanone.

Le composé **17** peut être préparé à partir du 1-acétoxy-1-diazoacétylcyclohexane¹⁷. Si le composé **18** se forme d'une façon analogue, cela implique⁵ la participation de l'atome d'oxygène cyclique du pyranose, et la rupture de la liaison C-1-O. Pour le moment, c'est l'une des structures diastéréoisomères **18** qui s'accorde le mieux avec les propriétés observées.

Le cours de la réduction des oximes du composé **18** contraste avec celui de la réduction des oximes **12** et **15**. On obtient un mélange compliqué qui n'a pas été analysé. Il est connu que le cycle oxétane peut être ouvert par l'aluminohydruide de lithium¹⁴.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Sauf indication contraire, les opérations ont été effectuées à la température ambiante. Les points de fusion sont déterminés par l'appareil Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres de r.m.n. sont mesurés sur des solutions dans le chloroforme-*d*, avec le tétraméthylsilane comme référence (δ 0,00) et, sauf indication contraire, à 100 MHz. Les couplages sont exprimés en Hz. Les parties éventuellement non décrites des spectres sont compatibles avec la structure et le degré de pureté proposés. L'extrait chloroformique est le résultat d'une extraction au chloroforme suivie de lavage à l'eau, de séchage sur sulfate de sodium anhydre, et d'évaporation à sec vers 35° de la phase organique.

Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) sont effectuées sur des plaques Merck, avec révélation par le réactif à l'anisaldéhyde. Sauf indication contraire, on utilise pour les colonnes le gel de silice Merck 7734. La composition des fractions (5–15 ml) est vérifiée par c.c.m. Les éluants sont : benzène-acétate d'éthyle (*A*) 9:1, (*B*) 17:3, (*C*) 4:1, (*D*) 3:1; chloroforme-méthanol (*E*) 9:1, (*F*) 1:1; éther-méthanol 19:1 (*G*); éther-éther de pétrole 4:1 (*H*); benzène-acétate d'éthyle-méthanol 6:3:1 (*J*); acétate d'éthyle-éther 7:3 (*K*).

Méthyl-6-acétamido-6,8-didésoxy-1-thio- α -D-érythro-D-galacto-octopyranoside. — On fait passer une solution de chlorhydrate de lincosamine (30 g) dans l'eau (300 ml) sur une colonne de résine Amberlite IR (OH⁻) (100 g). On élue à l'eau jusqu'à ce que l'effluent soit neutre. On évapore à sec les éluants réunis et on dissout le résidu dans l'hydrate d'hydrazine (200 ml). On fait bouillir à reflux pendant 24 h, puis on évapore à sec à 100°/15 mm. Le résidu sec, finement broyé, est extrait pendant 4 h à l'acétonitrile (300 ml), avec agitation vigoureuse. Le résidu insoluble, séché (17,054 g), est mis en suspension dans le méthanol (200 ml) auquel on ajoute de l'anhydride acétique (20 ml), avec agitation. Il y a dissolution rapide, puis une nouvelle précipitation apparaît peu après. Après 24 h, on ajoute de nouveau de l'anhydride acétique (5 ml). On agite encore pendant 20 h, filtre et lave le précipité au méthanol

puis à l'éther (10,580 g; 51 %), homogène en c.c.m. : R_F (F) 0,50; p.f. 236–7°; litt.¹ : p.f. 243–5°.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-D-érythro-D-galacto-octose (2). — On ajoute goutte à goutte une solution du thioglycoside dans l'eau (100 ml) et le tétrahydrofurane (200 ml) à une suspension agitée d'oxyde mercurique jaune (8,664 g) dans le tétrahydrofurane (160 ml) contenant de l'eau (24 ml) et de l'éthérate du trifluorure de bore (5,080 g). On poursuit l'agitation pendant 6 h. La réaction, contrôlée par c.c.m., est alors complète. On filtre sur amiante cardée, on évapore à sec le filtrat auquel on incorpore du gel de silice et on dépose le tout au sommet d'une colonne (4 × 40 cm) du même gel. On élue par le mélange F, et on évapore à sec les fractions réunies contenant le composé 2. Le résidu est repris à l'eau, filtré et le filtrat évaporé à sec. Le résidu (8,423 g, 88 %), pur en c.c.m. : R_F 0,43 (chloroforme-méthanol, 1:4), est recristallisé dans l'alcool absolu : p.f. 135° (contraction) à 145° (décomposition, dégagement gazeux); $[\alpha]_D^{20} + 65^\circ \rightarrow +54^\circ$ (c 1, eau); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1555 (Amide II), 1645 (CO), 3300 cm^{-1} (large, OH, NH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 45,28; H, 7,22; N, 5,28; O, 42,22. Trouvé : C, 45,39; H, 7,32; N, 5,01; O, 42,22.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-érythro-D-galactooctopyranose (3). — On met en suspension le composé 2 (8,423 g) dans l'acétone anhydre (100 ml), on ajoute de l'acide sulfurique concentré (0,5 ml) et du chlorure de zinc (8,5 g) et on agite pendant 24 h. On verse dans une solution aqueuse glacée, saturée d'hydrogénocarbonate de potassium (500 ml); on filtre, et on élimine l'acétone du filtrat sous vide. L'extrait chloroformique (7,250 g) est recristallisé dans l'acétate d'éthyle (4,625 g), p.f. 164–7°; $[\alpha]_D^{20} - 52,9^\circ$ (c 2,25, chloroforme); litt.³ : p.f. 165,5–166,5°, $[\alpha]_D - 58,3^\circ$; litt.⁴ : p.f. 166–7°, $[\alpha]_D - 53^\circ$; c.c.m. : R_F 0,43 (benzène-acétate d'éthyle-méthanol, 12:5:3).

Par concentration des eaux-mères, on obtient une quantité supplémentaire de 3 cristallin (0,540 g), p.f. 163–6,5°, ce qui porte le rendement total à 46 %.

6,8-Didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-(N-méthylacétamido)- α -D-érythro-D-galactooctopyranose (4), 6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl-6-(N-méthylacétamido)- α -D-érythro-D-galactooctopyranose (6) et 6-acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl- α -D-érythro-D-galactooctopyranose (5) à partir de 3. — On dissout le composé 3 (4,090 g) dans la *N,N*-diméthylformamide anhydre (30 ml). On refroidit à 0° et on ajoute une suspension d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile (576 mg). On agite pendant 2 h à 0°, puis on ajoute de l'iodure de méthyle (10 ml). On agite pendant 20 h à température ambiante puis on dilue à l'eau. L'extrait chloroformique (5,432 g) contient quatre constituants visibles par c.c.m. : R_F (K) 0,09 (3), 0,16, 0,23, 0,30. On sépare sur colonne, avec éluant K, trois fractions, 3 n'étant pas élué.

La première fraction [R_F (K) 0,30] contient 6 amorphe, (0,732 g); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1480 (Amide II), 1652 (CO), 2820 cm^{-1} (OCH_3); spectre de r.m.n. (mélange de rotamères) : δ 1,40 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 6,5 Hz, CH_3 -8), 2,05, 2,17 (deux s, 3 H, COCH_3), 2,85, 3,08 (deux s, 3 H, NCH_3), 3,34 (s, 3 H, OCH_3), 3,64 (q, 1 H, H-7), 4,05

(d, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, H-4), 4,11 (2 H, H-5, H-6) 4,34 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, $J_{2,3}$ 2,5 Hz, H-2), 4,64 (q, 1 H, H-3), 5,57 (d, 1 H, H-1).

La seconde fraction [1,440 g, $R_F(K)$ 0,23] contient **4** et cristallise à partir du mélange éther-éther de pétrole (1,058 g; 24 %), p.f. 98°; $[\alpha]_D^{20}$ -36,4° (c 2, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1615 (CO), 3300 cm^{-1} (large, OH); spectre de r.m.n. : rotamère principal (60 %), δ 1,16 (d, J_{7,CH_3} 7,0 Hz, CH_3 -8), 2,22-2,60 [massif, deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2,20 (s, COCH_3), 2,77 (s, NCH_3), 3,41 (d, 1 H, $J_{7,\text{OH}}$ 3,0 Hz, OH), 5,62 (d, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1); rotamère minoritaire (40 %) δ 1,13 (d, J_{7,CH_3} 7,0 Hz, CH_3 -8), 2,03 (s, COCH_3), 3,08 (s, NCH_3), 5,59 (d, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé : C, 56,57; H, 8,02; N, 4,05; O, 31,02.

La troisième fraction [1,590 g, $R_F(K)$ 0,16] est dissoute dans la pyridine anhydre (10 ml). On ajoute quelques gouttes d'anhydride acétique. Après 24 h on ajoute une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, on agite pendant 1 h et dilue à l'eau. L'extrait chloroformique (1,471 g) est chromatographié sur colonne (2,5 × 98 cm). L'élution par le mélange acétate d'éthyle-éther (1:1) donne le composé **5** sous forme de mousse solide (1,288 g; 29 %); c.c.m. : $R_F(G)$ 0,33, (J) 0,45; chromatographie en phase vapeur : voir préparation à partir du D-galactose; $[\alpha]_D^{20}$ -58,2° (c 1,75, chloroforme); spectres de r.m.n. et i.r. identiques à ceux du dérivé **5** préparé à partir du D-galactose.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: O, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé : C, 56,85; H, 8,11; N, 3,87; O, 31,00.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-7-O-méthyl-D-érythro-D-galacto-octitol (7). — À une solution du composé **5** (1,030 g) dans le tétrahydrofurane (10 ml), on ajoute de l'eau (20 ml) et de la résine Dowex 50 (H^+ , 100-200 mesh, 3 g) et on chauffe pendant 6 h à reflux. On filtre et évapore à sec. L'huile résiduelle (0,644 g; 80 %), homogène en c.c.m. (chloroforme-méthanol, 1:4) est dissoute dans le méthanol (20 ml); on ajoute à cette solution du borohydrure de sodium (0,650 g). Après 4 h on ajoute de l'eau (20 ml), concentre à mi-volume, et fait passer la solution sur une colonne de résine Dowex 50 (H^+). On chasse l'acide borique de l'éluat par coévaporation avec du méthanol. Le résidu (0,631 g) est recristallisé dans l'alcool absolu (0,431 g; 52 %), p.f. 181,5°; $[\alpha]_D^{20}$ +6,0° (c 1,9, eau); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1550 (Amide II), 1640 (CO), 3300 cm^{-1} (large, OH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 46,97; H, 8,18; N, 4,98; O, 39,85. Trouvé : C, 47,15; H, 7,97; N, 5,13; O, 39,55.

Chlorure de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranuronyle (8). — On sèche soigneusement le sel de potassium de l'acide 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranuronique (32,1 g; 0,10 mole) par coévaporation avec du benzène (4 × 300 ml), puis par chauffage à 100°/0,1 mm pendant 6 h en présence d'anhydride phosphorique. On le met alors en suspension dans le benzène anhydre (150 ml) en présence de tamis moléculaire 4 Å (activé à 500°; 20 g). À cette suspension refroidie à 0° et agitée on ajoute goutte à goutte en 30 min une solution de chlorure d'oxalyle (20 ml) dans le benzène (80 ml). On maintient pendant une nuit à l'abri de l'humidité,

filtre rapidement sur Célite anhydre, puis évapore à sec le filtrat, qui est purifié par plusieurs coévaporations avec du benzène : gomme jaune pâle (30,0 g).

7,8-Didésoxy-7-diazo-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galacto-6-octosulopyranose (9). — On ajoute goutte à goutte, en 30 min, à l'abri de l'humidité, une solution du chlorure **8** (30,0 g; 0,1 mole) dans le benzène (150 ml) à une solution agitée et refroidie à -5° de diazoéthane (0,5 mole) dans l'éther (800 ml). On laisse réchauffer en 1 h à 0° , et on évapore à sec à 25° . La gomme jaune orangé obtenue (32 g), examinée par c.c.m. ne contient qu'un constituant visible en u.v.; la révélation indique la présence de traces de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranuronate d'éthyle, et l'absence de chlorocétone **10**. On purifie une fraction (1 g) sur plaque préparative ($0,2 \times 20 \times 20$ cm), avec de fortes pertes : on récupère la diazocétone purifiée (0,3 g), $[\alpha]_D^{20} - 136^{\circ}$ (*c* 1,3, chloroforme); $R_F(A)$ 0,31; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{cyclohexane}}$ 245 (11.300), 290 (4950) nm; spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 2090 (C=N), 1615 cm^{-1} (CO); spectre de r.m.n. (60 MHz): δ 1,98 (s, 3 H, CH₃). Les données des pectrophotométrie u.v. permettent de calculer que la réaction ci-dessus procède avec un rendement voisin de 75%, et que la décomposition de la diazocétone est d'environ 10 % en deux mois au congélateur à -30° .

7-Choro-7,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -(D ou L)-glycéro-D-galacto-6-octosulopyranose (10). — À une solution de la diazocétone **9** brute (9,1 g; 25 mmoles) dans l'éther anhydre à 0° (20 ml), on ajoute goutte à goutte, avec agitation, en 5 min, une solution de chlorure d'hydrogène (60 mmoles) dans l'éther anhydre (12 ml). On poursuit l'agitation pendant 15 min, on évapore à sec, redissout la gomme dans le benzène et ajoute du noir animal (2 g) et du carbonate d'argent (5 g). On agite pendant 30 min, puis filtre sur Célite. On évapore à sec le filtrat et chromatographie le résidu (9,0 g) sur une colonne (4×85 cm). L'élution par les mélanges (A) (1 l) puis (B) (2 l) sépare un des diastéréoisomères (10), gomme (3,7 g; 41 % par rapport à **8**, $[\alpha]_D^{20} - 174^{\circ}$ (*c* 1,6, chloroforme); $R_F(C)$ 0,85; spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 682 (C-Cl), 1736 cm^{-1} (CO); spectre de r.m.n. : δ 1,42, 1,45, 1,50, 1,59 [deux C(CH₃)₂] 1,64 (d, *J* 5,5 Hz, CH₃-8), 4,45 (q, 1 H, *J*_{1,2} 5,0 Hz, *J*_{2,3} 1,0 Hz, H-2), 4,59 (s, 1 H, H-5), 4,71, 4,72 (2 H, H-3, H-4), 4,98 (q, 1 H, H-7), 5,72 (d, 1 H, H-1).

Anal. Calc. pour C₁₄H₂₁ClO₆ : C, 52,41; H, 6,55; O, 29,95. Trouvé : C, 51,88; H, 6,51; O, 29,49.

La poursuite de la chromatographie donne le deuxième diastéréoisomère (10, 0,85 g, R_F 0,80) ayant le même spectra infra-rouge que le précédent, non pur en c.c.m.

Préparation du mélange des céto-éthers 11, 14 et 18. — À une solution de la diazocétone **9** brute (39 g) dans le méthanol anhydre (150 ml), refroidie à 0° , on ajoute en 15 min, avec agitation, une solution d'éthérate de trifluorure de bore (0,5 ml) dans l'éther anhydre (15 ml). On laisse revenir en 2 h à la température ambiante, on ajoute une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de potassium (300 ml) et on élimine le méthanol sous vide. L'extrait chloroformique de la phase aqueuse (33 g) contient en plus des produits parasites migrant en tête trois constituants repérables par c.c.m. (18, 11, 14) dont les $R_F(D)$ sont respectivement 0,51, 0,46 et 0,41. Il est chromatographié sur une colonne (5×78 cm) avec l'éluant C. On

recueille successivement les fractions mixtes : (a) produits parasites (5,0 g); (b) produits parasites et **18** (5,5 g); (c) **11**, **18** et traces de **14** (5,0 g); (d) **11**, **14** et **18** (5,9 g); (e) **11** et **14** (7,2 g); (f) **14** (2,0 g). Total des cétoéthers : 22,6 g (70 %).

La fraction (c) est chromatographiée sur une colonne (5 × 80 cm) de gel de silice Mallinckrodt n° 2847 (100 mesh) avec l'éluant C et donne une fraction contenant **18** pur (1,7 g).

La fraction (e) est chromatographiée sur une colonne (4 × 80 cm) de gel de silice Mallinckrodt n° 7083 (100–200 mesh) avec l'éluant H et donne une fraction, contenant **14** à l'état pur (2,044 g).

Toutes les fractions obtenues dans les trois séparations précédentes, qui contiennent **11**, **14** et **18** et les eaux-mères de recristallisations de **18** sont réunies (21,6 g) et leur mélange est chromatographié sur une colonne (5 × 140 cm) de gel de silice Mallinckrodt n° 2847 (100 mesh) avec l'éluant D. On sépare les fractions : (g) composés parasites; (h) **18** (0,345 g); (i) **18** (2,680 g); (j) **11** et traces de **18** (3,885 g); (k) **14** et traces de **11** (6,0 g); (l) **14** (4,040 g).

Enfin, la fraction (k) est chromatographiée sur gel de silice Mallinckrodt n° 2847 (100 mesh, colonne 5 × 80 cm) avec l'éluant H et séparée en fractions (m) **11** pur (0,860 g); (n) **14** et traces de **11** (2,417 g); (o) **14** pur (2,490 g).

1-(R ou S)-5,7-Anhydro-8-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-1-O-méthyl-(D ou L)-glycéro-D-galacto-6-octulose (18). — On recristallise dans l'éther de pétrole les fractions contenant **18** (3,700 g), p.f. 94,5°; $[\alpha]_D^{20} - 49,4^\circ$ (c 1, chloroforme); dichroïsme circulaire : $\Delta\epsilon - 0,03$ (294 nm); spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 289 nm (ϵ 15); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1818 (CO), 2820 cm^{-1} (OCH₃); spectre de r.m.n. : δ 1,42, 1,52, 1,64 [12 H, 2 C(CH₃)₂], 1,54 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 7,1 Hz, CH₃-8), 3,45 (s, 3 H, OCH₃), ~4,40 (massif, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4,87 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,5 Hz, H-1), 5,57 (q, 1 H, H-7), 5,60 (d, 1 H, H-5).

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₄O₇ : C, 56,95; H, 7,65; O, 35,40. Trouvé : C, 57,00; H, 7,76; O, 35,30.

Oximes syn et anti de 18. — On maintient pendant 3 jours à l'abri de l'humidité une solution du composé **18** (0,9 g) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,5 g) dans la pyridine anhydre en présence de tamis moléculaire 4 Å. On évapore à sec, reprend à l'eau et extrait au chloroforme. L'extrait chloroformique (0,9 g; 95 %) contient les deux oximes isomères visibles en c.c.m., $R_F(H)$ 0,44 et 0,52. Par recristallisations répétées dans l'éther-éther de pétrole, on obtient encore un mélange (0,39 g), p.f. 168–172°, contenant surtout l'oxime de R_F 0,52; spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 3300 cm^{-1} (OH), pas d'absorption de 1500 à 2800 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour C₁₅H₂₇NO₇ : C, 54,37; H, 7,61; N, 4,23; O, 33,80. Trouvé : C, 54,17; H, 7,50; N, 4,35; O, 33,79.

Le résidu amorphe obtenu par évaporation à sec des eaux-mères a la même composition : C, 54,81; H, 7,78; N, 4,24; O, 33,00.

8-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl-α-D-glycéro-D-galacto-6-octosulopyranose (11). — Les fractions (g) et (m) de la chromatographie décrite précédemment sont recristallisées dans l'éther de pétrole pour donner **11** (3,181 g), p.f. 119–

121°; $[\alpha]_D^{20} -113,7^\circ$ (*c* 1, chloroforme); dichroïsme circulaire : $\Delta\epsilon -0,16$ (294 nm); spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 289 nm (ϵ 35); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1735 cm^{-1} (CO); spectre de r.m.n. : δ 1,35, 1,44, 1,51 [deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1,35 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 7,5 Hz, CH_3 -8), 3,34 (s, 3 H, OCH_3), 4,34 (q, H-7), 4,38 (d, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-2), 4,44, 4,67, 4,69 (H-3, H-4, H-5), 5,65 (d, 1 H, H-1).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7$: C, 56,95; H, 7,65; O, 35,40. Trouvé : C, 57,03; H, 7,65; O, 35,63.

Oximes syn et anti (12) de 11. — On maintient pendant 3 jours à température ambiante une solution du composé **11** (1,37 g) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (1,0 g) dans la pyridine (15 ml). On traite comme pour les oximes de **18** : mousse blanche (1,384 g; 97%); c.c.m. : tache allongée, $R_F(H)$ $\sim 0,33$; spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 3320 cm^{-1} (OH), pas d'absorption de 1500 à 2700 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 54,37; H, 7,61; N, 4,23. Trouvé : C, 54,13; H, 7,66; N, 4,18.

8-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl-(α -D ou β -L)-glycéro-L-altro-6-octosulopyranose (14). — Les fractions de la chromatographie décrite précédemment contenant **14** sont réunies et donnent une gomme qui se solidifie lentement (8,574 g); dichroïsme circulaire : $\Delta\epsilon$ 1,00 (294 nm); spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 287 nm (ϵ 50); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 1730 cm^{-1} (CO); spectre de r.m.n. : δ 1,38, 1,41, 1,52 [deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1,47 (d, J_{7,CH_3} 8,0 Hz, CH_3 -8), 3,40 (s, 1 H, OCH_3), 4,29 (q, 1 H, H-7), 4,45 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, $J_{2,3}$ 2,0 Hz, H-2), 4,60 (d, 1 H, J 2,0 Hz, H-3) 4,75 (m, 2 H, H-4, H-5), 5,74 (d, 1 H, H-1).

Oximes syn et anti (15) de 14. — On maintient pendant 3 jours à l'abri de l'humidité une solution du composé **14** (12,563 g) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (3,450 g) dans la pyridine anhydre (100 ml) en présence de tamis moléculaire 4 Å. Le traitement habituel donne le mélange d'oximes, à l'état de mousse blanche (12,6 g; 96%), c.c.m. (*H*) : R_F 0,42 et 0,30 (dominante). Les cristaux obtenus à partir de l'éther de pétrole sont essentiellement constitués par l'oxime de R_F 0,30, p.f. 150–165°; spectre de r.m.n. : δ 1,27, 1,39, 1,50 [deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1,30 (d, J_{7,CH_3} 2,3 Hz, CH_3 -8), 3,30 (s, 3 H, OCH_3), 4,34 (q, 1 H, H-7), 5,66 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,5 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 54,37; H, 7,61; N, 4,23; O, 33,80. Trouvé : C, 54,18; H, 7,33; N, 4,43; O, 33,75.

Par chromatographie sur colonne, avec l'éluant *C*, on peut séparer une petite quantité de l'oxime de R_F 0,42, recristallisée dans l'éther de pétrole, p.f. 180–2°; spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 3280 cm^{-1} (OH), pas d'absorption de 1500 à 2200 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_7$: C, 54,37; H, 7,61; N, 4,23; O, 33,80. Trouvé : C, 54,48; H, 7,69; N, 4,27; O, 33,58.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl- α -D-thréo-D-galacto-octopyranose (13). — À une solution du mélange d'oximes **12** (3,924 g) dans le tétrahydrofurane anhydre (30 ml), en présence de tamis moléculaire 4 Å (3 g), on ajoute de l'aluminohydruure de lithium (0,6 g). Après 2 h à température ambiante, on fait bouillir pendant 6 h à reflux. On refroidit à 0°, détruit l'excès de réactif avec la quantité d'eau juste nécessaire, filtre et lave le précipité avec du tétrahydrofurane.

Le résidu de l'évaporation à sec du filtrat (3,32 g) contient deux constituants visibles par c.c.m. (*E*) : R_F 0,40 et 0,62. Il est acétylé en solution dans la pyridine (50 ml) par l'anhydride acétique (4 ml), en 24 h. On ajoute alors une solution aqueuse saturée glacée de carbonate de potassium, agite pendant 1 h et dilue à l'eau. L'extrait chloroformique (3,927 g) ne contient que deux constituants visibles en c.c.m. (*G*) : R_F 0,44 (13) et 0,33 (5), parfaitement séparés sur colonne (4 × 80 cm) avec l'éluant *G*. On recueille d'abord le composé 13, mousse solide (1,000 g; 23,5%), $[\alpha]_D^{20} -71,2^\circ$ (*c* 2, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,44 (*G*), 0,58 (*J*); spectre i.r. : ν_{\max}^{film} 1625 (CO), 3300, 3440 cm^{-1} (NH libre et lié); spectre de r.m.n. : δ 1,18 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 6,5 Hz, CH_3 -8), 1,36, 1,48, 1,58 [12 H, deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2,03 (s, 3 H, COCH_3), 3,38 (s, 3 H, OCH_3), 3,68 (o, 1 H, $J_{6,7}$ 2,5 Hz, H-7), 4,05 (q, 1 H, J 2,0 Hz, 6,2), ~4,40 (m, 3 H), 4,69 (q, 1 H, J 7,5 Hz, 2,5), 5,63 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,5 Hz, H-1), 5,84 (d, 1 H, $J_{\text{NH,H-6}}$ 8,0 Hz, NH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé : C, 56,71; H, 8,00; N, 3,87; O, 31,19.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl- α -D-érythro-D-galacto-octopyranose (5) à partir de 12. — La poursuite de la chromatographie décrite ci-dessus donne le composé 5 (2,236 g; 52,5%) chromatographiquement pur; c.c.m. : R_F 0,33 (*G*), 0,52 (*J*); chromatographie en phase vapeur : un seul pic (colonne OV-17 de 3 m, pression du gaz vecteur : 2 kg, programmation : $2^\circ/\text{min}$, temp. = 240° au moment de l'élution); $[\alpha]_D^{20} -58,3^\circ$ (*c* 2, chloroforme); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1660 (CO), 3300 et 3420 cm^{-1} (NH); spectre de r.m.n. : δ 1,22 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 7,5 Hz, CH_3 -8), 1,33, 1,38, 1,52 [deux $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1,98 (s, 3 H, COCH_3), 3,36 (s, 3 H, OCH_3), 3,60 (q, 1 H, H-7), 4,15 (q, 1 H, $J_{4,5}$ 1,9 Hz, $J_{5,6}$ 5,6 Hz, H-5), 4,35 (q, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, $J_{2,3}$ 1,9 Hz, H-2), 4,50 (q, 1 H, $J_{3,4}$ 7,5 Hz, H-4), 4,65 (q, 1 H, H-3), 5,57 (d, 1 H, H-1), 6,75 (d, 1 H, $J_{6,\text{NH}}$ 8,0 Hz, NH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé : C, 56,94; H, 8,07; N, 3,83; O, 31,16.

L'hydrolyse des groupements isopropylidène et la réduction ultérieure, conduites comme il est décrit ci-dessus à propos d'un échantillon de 5 d'origine naturelle, donne l'échantillon de 7 synthétisé à partir du D-galactose : cristaux (éthanol absolu), p.f. $180,5^\circ$, non abaissé par mélange avec l'échantillon de 7 préparé à partir de la lincomycine; $[\alpha]_D^{20} +6,4^\circ$ (*c* 1,7, eau); les spectres i.r. des échantillons de 7, des deux origines, sont identiques.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl-octopyranose (16). — À une solution des oximes 15 dans le tétrahydrofurane, on ajoute de l'aluminohydruure de lithium (0,3 g) et on chauffe pendant 6 h à reflux. À la solution refroidie à 0° on ajoute du méthanol (1 ml) et de l'eau (1 ml), on filtre, lave le précipité et évapore à sec. L'huile obtenue (1,980 g), qui contient deux constituants visibles en c.c.m. [R_F (*E*) 0,25 et 0,49], est dissoute dans le méthanol (25 ml). On ajoute de l'anhydride acétique (2 ml) et après 2 h, on ajoute une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium (20 ml), agite pendant 1 h à température ambiante, ajoute de l'eau (50 ml) et extrait au chloroforme (3 × 50 ml). L'extrait (2,122 g) présente une

tache allongée en c.c.m. (benzène-acétate d'éthyle-méthanol, 13:5:2 : R_F 0,50, G : R_F 0,46. Il est recristallisé dans le mélange éther-éther de pétrole pour donner des cristaux purs en c.c.m. (0,600 g), p.f. 138–140°, $[\alpha]_D^{20}$ –107,8° (c 2,8, éthanol); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1520 (Amide II), 1660 (CO), 2820 (OCH₃), 3410 et 3565 cm⁻¹ (NH); spectre de r.m.n. : δ 1,17 (d, 3 H, J_{7,CH_3} 6,3, CH₃), 1,29, 1,35, 1,42, 1,58 (12 H, méthyle des isopropylidènes), 1,97 (s, 3 H, COCH₃), 3,37 (s, OCH₃), 3,34 (q, H-7), 4,17 (d, 1 H, $J_{6,\text{NH}}$ 8,8, H-6), ~4,30 (massif, 3 H), 4,65 (q, 1 H, J 7,5 et 2,0), 5,62 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0, H-1), 5,96 (d, 1 H, $J_{6,\text{NH}}$ 8,8, NH).

Anal. Calc. pour C₁₇H₂₉NO₇ : C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé : C, 56,72; H, 8,30; N, 3,84; O, 31,24.

RÉFÉRENCES

- 1 W. SCHROEDER, B. BANNISTER ET H. HOEKSEMA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2248–2453.
- 2 D. HORTON, M. NAKADATE ET J. M. J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 7 (1968) 56–65.
- 3 G. B. HOWARTH, W. A. SZAREK ET J. K. N. JONES, *J. Chem. Soc., C*, (1970) 2218–2224.
- 4 H. SACKI ET E. OHKI, *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo), 18 (1970) 789–802.
- 5 B. J. MAGERLEIN, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 33; brevet allemand 2 103 384 (26 janvier 1971).
- 6 A. D. ARGOUDELIS ET T. F. BRODASKY, *J. Antibiot.*, (Tokyo), Ser. B, 25 (1972) 194–196.
- 7 H. HOEKSEMA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 755–757.
- 8 S. DAVID ET J.-C. FISCHER, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, 277 (1973) 179–182.
- 9 E. VEDYS ET P. L. FUCHS, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 366–367.
- 10 S. DAVID ET M. O. POPOT, *Carbohydr. Res.*, 5 (1967) 234–239.
- 11 R. BIRKENMEYER ET F. KAGAN, *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 616–619.
- 12 M. S. NEWMAN ET P. F. BEAL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72 (1950) 5161–5163.
- 13 B. BANNISTER, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1974) 360–369.
- 14 S. SEARLES, JR., dans A. WEISSBERGER (Ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 19/2, Interscience, New-York, 1964, p. 983.
- 15 S. H. SCHROETER ET C. M. ORLANDO, JR., *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1181–1187.
- 16 B. P. DAILEY ET J. N. SHOOLERY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 (1955) 3977–3981.
- 17 J. R. MARSHALL ET J. WALKER, *J. Chem. Soc.*, (1952) 467–475.