

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Nouvelle Synthèse De L'Acide 3-Desoxy-D-Erythro-2-Hexulosonique (KDG) A Partir Du D-Glucose

Richard Plantier-Royon; Daniel Anker; Janine Robert-Baudouy

To cite this Article Plantier-Royon, Richard , Anker, Daniel and Robert-Baudouy, Janine(1991) 'Nouvelle Synthèse De L'Acide 3-Desoxy-D-Erythro-2-Hexulosonique (KDG) A Partir Du D-Glucose', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 10: 2, 239 – 249

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309108543903

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309108543903>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ACIDE 3-DESOXY-D-ÉRYTHRO-2-
HEXULOSONIQUE (KDG) À PARTIR DU D-GLUCOSE

Richard Plantier-Royon et Daniel Anker *

Lab. de Chimie Organique 3, URA CNRS 467, Bât. 303, Université Claude Bernard-
Lyon I, 43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 VILLEURBANNE Cedex, France

Janine Robert-Baudouy

Lab. de Génétique Moléculaire des Microorganismes, Bât. 406, I.N.S.A., 20, Av. A.
Einstein, 69621 VILLEURBANNE Cedex, France

Received October 1, 1990 - Final Form November 27, 1990

ABSTRACT

3-Deoxy-D-*erythro*-2-hexulosonic acid (KDG), an important metabolite of bacterial polysaccharides degradation was prepared from D-glucose in six steps *via* the synthesis of 2,4-O-isopropylidene-D-erythrose and subsequent Wittig-Horner condensation followed by smooth deprotections of protecting groups. Overall yield was 35 % from D-glucose.

INTRODUCTION

L'acide 3-désoxy-D-*érythro*-2-hexulosonique communément appelé 2-keto-3-deoxy-gluconic acid (KDG) est un métabolite formé lors de la dégradation de l'acide D-glucuronique ou D-galacturonique par *Escherichia Coli*.¹⁻⁴ Le KDG est également un métabolite important de la dégradation des polygalacturonates par *Erwinia Chrysanthemi* car, dans cette dégradation, il joue un rôle régulateur en tant qu'inducteur d'enzymes.⁵ Pour des études biochimiques, nous nous sommes proposés de synthétiser le KDG avec trois objectifs : obtenir des quantités de l'ordre de la dizaine de grammes, être certains de la pureté énantiomérique et pouvoir disposer d'intermédiaires de synthèse dont les groupements hydroxyles sont sélectivement

protégés pour permettre l'accès à des dérivés du KDG susceptibles d'être des inducteurs gratuits (c'est-à-dire non métabolisés).

Plusieurs synthèses du KDG ont été rapportées dans la littérature :

- celles décrites à partir de l'acide 3-désoxy-D-gluconique⁶⁻¹⁰ sont mal adaptées à nos objectifs (difficiles à mettre en oeuvre sur des quantités importantes, pas d'intermédiaires de synthèse aisément utilisables) ;

- celle de Kuhn¹¹ (homologation du D-ribose par l'acide cyanhydrique) ne présente qu'un intérêt historique ;

- celle décrite par Portsmouth¹² est intéressante par sa simplicité mais elle est difficile à mettre en oeuvre sur plusieurs grammes, aucun intermédiaire dont les hydroxyles soient sélectivement protégés n'est utilisable ; de plus, l'emploi de l'aldéhyde D-glycérique (racémisable) laisse un doute sur la pureté énantiomérique du KDG obtenu ;

- la synthèse proposée par Baschang et Fritz¹³ (schéma 1, produits 1, 4 et 9) a retenu notre attention car elle paraît utilisable pour des quantités importantes, aucune ambiguïté n'existe quant à la pureté énantiomérique et l'énamine de la lactone 9, précurseur du carbonyle en C-2, peut être remplacée par un éther ou un ester d'énol pour permettre des déprotections sélectives.

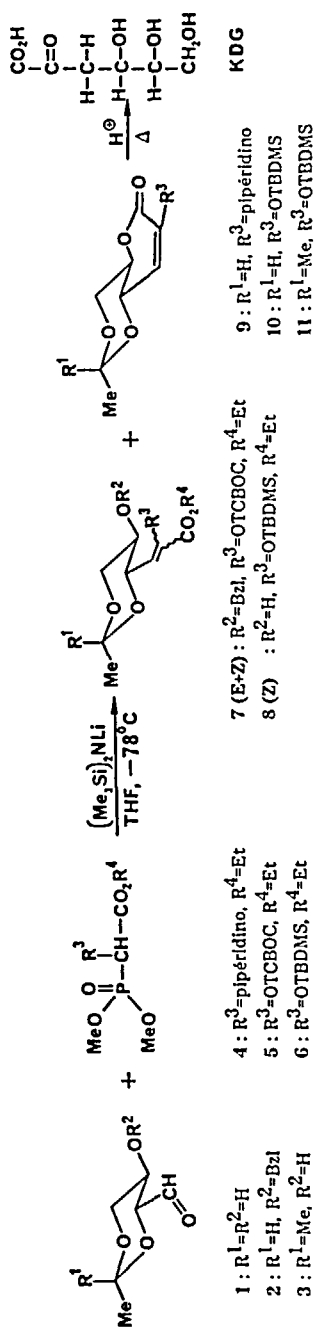
Cette voie de synthèse *via* 9 pose cependant plusieurs problèmes : les auteurs ne précisent pas comment l'érythrose protégé 1 est purifié, ce qui paraît important car Hauske et Rapoport¹⁴ indiquent que ce sucre existe souvent sous la forme de dimères peu réactifs dans les réactions de Wittig. De plus, la préparation du phosphonate 4 est insuffisamment décrite et la pureté du KDG obtenu doit être mise en doute car la déprotection finale a lieu par chauffage en milieu acide alors que plusieurs auteurs^{7,9,10} ont, plus récemment, mis en évidence l'instabilité de dérivés du KDG en milieu acide chaud.

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons, dans un premier temps, essayé de protéger l'hydroxyle du composé 1¹⁵ par un groupement benzyle¹⁶ pour obtenir 2 et réaliser la condensation de Wittig-Horner selon Horne et coll.¹⁷ avec le phosphonate 5 : on isole les carbonates d'énol 7 (E:Z = 3:1) avec 60 % de rendement. Cependant, la déprotection du groupe O-benzyle ne peut être réalisée sans une réduction importante de la double liaison, de plus, la déprotection sélective du carbonate d'énol par le mélange Zn/Et₂O/AcOH 5 %¹⁷ s'accompagne d'une réduction sensible du carbonyle libéré ; cette voie a donc été abandonnée, tant en ce qui concerne la protection de l'hydroxyle en C-3 de

l'érythrose protégé **1** que l'utilisation du groupement TCBOC pour la protection de l'hydroxyle du phosphonate. Nous avons observé que le produit **1** obtenu brut donnait un bon rendement de condensation avec le phosphonate **6**¹⁸ alors qu'après purification de **1**, le rendement devenait très faible probablement à cause des dimères formés lors de la cristallisation. On obtient dans cette condensation un mélange de l'éther d'énol **8** (**E**) et de la lactone **10** (**8:10** = 1:5) avec 80 % de rendement, les produits **8** et **10** pouvant être séparés par chromatographie. La déprotection sélective de la fonction éther d'énol silylé de **8** ou **10** ne peut être réalisée classiquement par les fluorures basiques ($\text{Et}_4\text{N}^+, \text{F}^-/\text{THF}$) sans une dégradation importante vraisemblablement due à une β -élimination mais nous avons pu réaliser cette déprotection dans de bonnes conditions en utilisant le trifluorhydrate de triéthylamine²¹ en solution dans l'éthanol : l'énolate formé est probablement protoné rapidement dans ces conditions, ce qui permet d'éviter la β -élimination. Les produits **8** et **10** conduisent au même α -cétoester¹³ et la déprotection peut être réalisée sur le mélange (rendement 80 %). L'ester **12** est ensuite hydrolysé dans des conditions très douces par l'ammoniaque dilué et la formation du carboxylate d'ammonium **14** est contrôlée par RMN ^1H et ^{13}C ; un traitement par une résine cationique ($\text{IR } 120 \text{ H}^+$) permet d'isoler l'acide **16** correspondant (schéma 2). Malheureusement, l'hydrolyse du groupement éthylidène n'a pu être réalisée dans des conditions satisfaisantes : l'acide **16** en solution aqueuse n'est pas assez fort pour provoquer spontanément cette hydrolyse et un contact plus long à température ambiante avec la résine (plusieurs heures) paraît conduire à un peu de KDG avec formation de sous-produits. Nous avons donc repris cette synthèse en utilisant le 2,4-*O*-isopropylidène-D-érythrose **3** (le rapport des vitesses d'hydrolyse d'un acétal isopropylidène et de l'acétal éthylidène correspondant est de l'ordre de 3000²²). Le composé **3** a été synthétisé à partir du 4,6-*O*-isopropylidène-D-glucose²³ par oxydation au periodate de sodium ; les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du periodate supporté sur silice²⁴. Le produit **3** brut est condensé avec le phosphonate **6** pour conduire au seul produit **11** (60 % à partir du glucose protégé). Les déprotections réalisées dans les conditions précédentes permettent d'isoler le cétoester **13** (85 %) puis d'obtenir quantitativement le carboxylate d'ammonium **15**.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec les structures des différents produits obtenus ; en particulier, ceux des lactones **10** et **11**, des cétoesters **12** et **13** et des sels d'ammonium **14** et **15** ont été comparés deux à deux : ils confirment bien les stéréochimies proposées (tableau). En effet, en RMN ^1H , les signaux des protons axiaux H-4 et H-6a sont déblindés quand on remplace dans les molécules **10**, **12** et **14** le proton acétalique par un méthyle ($\text{R}^1 = \text{Me}$) ($\Delta\delta = 0,24$ à $0,32$ ppm) alors que



Bzl : benzyle ; TCBOC : 2,2,2-trichloro-tert-butylloxycarbonyle ;
 TBDMS : tert-butyl diméthylsilyle.

Schéma 1

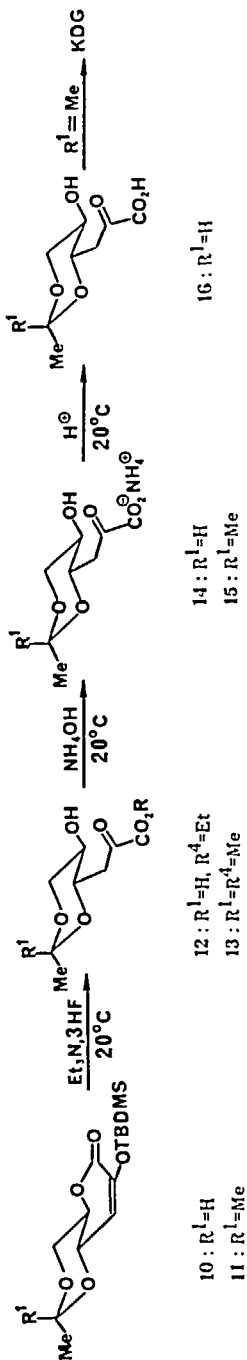
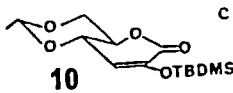
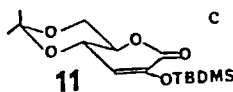
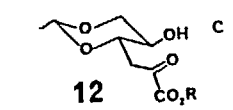
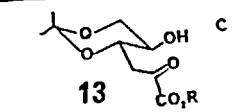
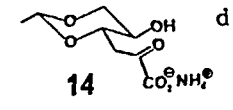
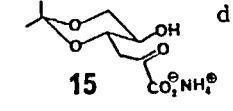


Schéma 2

Tableau. Déplacements chimiques comparés des protons H-4, H-5 et H-6 (300 MHz) et des carbones C-4, C-5 et C-6 pour les lactones 10 et 11, les cétoesters 12 et 13 et les cétocarboxylates 14 et 15.

	^{13}C			^1H			
	C ₄	C ₅	C ₆	H-4 ^b	H-5 ^b	H-6a ^b	H-6e ^b
 10 ^c	73,3 ^a	73,1 ^a	67,3	4,4	4,2	3,75	4,2
 11 ^c	66,5	74,1	61,5	4,65	4,1	3,95	3,9
$\delta_{11} - \delta_{10}$	-6,8	+1,0	-5,8	+0,25	-0,1	+0,2	-0,3
 12 ^c	77,0	65,4	70,8	3,95	3,55	3,4	4,1
 13 ^c	70,4	66,9	64,8	4,2	3,5	3,65	3,85
$\delta_{13} - \delta_{12}$	-6,6	+1,5	-6,0	+0,25	-0,05	+0,25	-0,25
 14 ^d	79,7	66,9	72,6	4,0	3,5	3,5	4,15
 15 ^d	72,2	67,6	65,8	4,35	3,5	3,75	3,95
$\delta_{15} - \delta_{14}$	-7,5	+0,7	-6,8	+0,35	0	+0,25	-0,2

a. Ces deux valeurs peuvent être interverties.

b. Les attributions des signaux en RMN ^1H ont été réalisées en tenant compte de la multiplicité des signaux et par irradiation sélective.

c. Spectre enregistré en solution dans CDCl_3 .

d. Spectre enregistré en solution dans D_2O .

l'effet est inverse pour les signaux H-6e ($\Delta\delta = -0,20$ à $-0,28$ ppm) conformément à la littérature.²⁵⁻²⁷ L'effet γ , bien connu en RMN ^{13}C entraîne un blindage, ce qui a permis l'attribution des signaux des carbones C-4 et C-5 pour les composés 11, 13 et 15. Signalons enfin, en accord avec Portsmouth¹², que les protons H-3 sont échangeables par le deutérium en solution dans l'eau lourde en quelques heures.

Le traitement du sel d'ammonium 15, en solution dans l'eau lourde, par la résine cationique précédente (IR 120 H^+) permet d'observer, immédiatement après filtration de la résine, les raies des méthyles en RMN ^1H ; en quelques heures à température ambiante, ces signaux disparaissent et un seul singulet correspondant à l'acétone libérée est observé : il y a donc hydrolyse spontanée de l'acétal catalysée par l'acide cétonique lui-même pour conduire au KDG. Les conditions très douces des deux dernières déprotections permettent d'éviter toute dégradation du KDG (instable en milieu basique ou en milieu acide chaud) qui est obtenu à partir du D-glucose avec un rendement global de 35 %. De plus, les intermédiaires 11 et 13 pourraient permettre des réactions sélectives sur les hydroxyles en position 4, 5 et 6. Le pouvoir rotatoire du KDG et le point de fusion de sa 2,4-dinitrophénylhydrazone sont en accord avec les données de la littérature.¹² Une étude RMN ^1H et ^{13}C détaillée du KDG a été réalisée par comparaison avec celle de ses dérivés dont les hydroxyles en position 5 et 6 ont été sélectivement méthylés (ces derniers ne comportant respectivement que les formes pyraniques ou furaniques α et β) ; la synthèse des dérivés et l'étude RMN, qui seront publiées prochainement, ont montré que le KDG existait dans l'eau sous quatre formes en équilibre dans les proportions suivantes : α -pyranose 10 %, β -pyranose 50 %, α -furanose 20 % et β -furanose 20 %.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Varian EM 360 fonctionnant en onde continue, à 80 MHz sur un appareil Brüker WP 80 fonctionnant en transformée de Fourier et sur un appareil Brüker AM 300 fonctionnant en transformée de Fourier. Les spectres RMN ^{13}C ont été déterminés à l'aide d'un appareil Brüker AM 300 à 75,47 MHz, la multiplicité des signaux a été obtenue à l'aide d'une séquence DEPT 135. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au tétraméthylsilane ($\delta = 0,00$ ppm). Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un banc Kofler. Les pouvoir rotatoires spécifiques ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 141. Les séparations chromatographiques ont été réalisées sur gel de silice Merck 60H et les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur plaques de gel de silice sur aluminium 60 F

254 Merck, puis révélées par pulvérisation d'une solution à 10 % d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol additionnée d'acide sulfurique et chauffage.

4,6-O-isopropylidène-D-glucose. La synthèse a été réalisée selon Wolfrom et coll.²³ mais le produit a été extrait selon Kiso et Hasegawa²⁸ et le produit a été purifié par chromatographie éclair avec comme éluant : dichlorométhane-méthanol 9:1. On obtient un rendement de 70 % en produit cristallisé.

2,4-O-isopropylidène-D-érythrose (3). A une suspension de 52 g de silice dans 400 mL d'acétate d'éthyle, on ajoute 7,4 g (35 mmol) de periodate de sodium dissous dans 55 mL d'eau. On agite vigoureusement pendant 5 mn puis on ajoute 5,6 g (25,5 mmol) de 4,6-O-isopropylidène-D-glucose en suspension dans 50 mL d'acétate d'éthyle. On agite environ 4 h (CCM : dichlorométhane-méthanol 9:1) puis on filtre et on lave la silice en l'agitant énergiquement avec de l'acétate d'éthyle pour récupérer le produit retenu sur la silice. On obtient 3,7 g d'un liquide jaune qui peut être un formiate (rendement \approx 85 %). Ce produit sera utilisé sans autre purification pour la réaction de Wittig-Horner.

2-diméthoxyphosphoryl-2-tert-butylidiméthylsilyloxyacétate d'éthyle (6). On dissout 5,7 g (27 mmol) de phosphonate hydroxylé dans 100 mL de THF anhydre et on ajoute 9,6 mL (118,8 mmol) de pyridine et 3,5 g (32,4 mmol) de nitrate d'argent pulvérisé et sec. On agite 10 mn à température ambiante et on ajoute, en une fois, 5,3 g (35,1 mmol) de chlorure de *tert*-butylidiméthylsilyle. On bouche et agite à température ambiante pendant environ 1 h (la réaction peut être suivie par CCM : acétate d'éthyle, la plaque de silice est chauffée avant révélation pour éliminer la pyridine). On filtre les sels sur Celite puis on ajoute 300 mL d'éther, et on lave à l'acide chlorhydrique 0,1N, à l'eau, avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau. On sèche la solution étherée sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant. Le résidu est distillé ($Eb_{0,2} = 105-110^{\circ}C$) et on obtient 8,2 g d'une huile jaune pâle (rendement = 93 %). RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$) : 0,2 (s, 6H, CH_3-Si) ; 0,9 (s, 9H, *tert*-butyle) ; 1,3 (t, 3H, $O-CH_2-\underline{CH_3}$) ; 3,8 (d, 6H, $J_{H,P}=11$ Hz, OCH_3) ; 4,3 (q, 2H, $J_{H,H}=7,5$ Hz, $O-\underline{CH_2}-CH_3$) ; 4,6 (d, 1H, $J_{H,P}=18$ Hz, H-1).

5-O-benzyl-3-désoxy-4,6-O-éthylidène-2-O-(2',2',2'-trichloro-1',1'-diméthyléthoxycarbonyl)-D-érythro-2-hexénonate d'éthyle (7). La condensation a été réalisée selon Horne et coll.¹⁷ (méthode générale pour les carbonates d'énol). Après évaporation du solvant, on observe par CCM (éther de pétrole-éther 5:1) deux taches correspondant aux deux isomères Z et E. Une purification sur colonne de gel de silice (éther de pétrole-éther 5:1) a conduit à un rendement global de 61 % ; une séparation partielle des deux isomères a permis d'enregistrer les spectres RMN des isomères E et Z purs (l'attribution E ou Z pour chacun des isomères a été faite à

partir de la remarque de Nakamura¹⁹ qui indique que l'isomère E est toujours nettement majoritaire). Le rapport E:Z = 3:1 a été déterminé par intégration RMN des signaux H éthyléniques du mélange brut. RMN ¹H produit majoritaire E (60 MHz, CDCl₃) : 1,2 (d, 3H, CH₃ acétalique) ; 1,9 (s, 6H, 2 CH₃ du TCBOC) ; 3,1 à 4,3 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6e) ; 4,4 (s, 2H, O-CH₂-Ar) ; 4,7 (q, 1H, J_{H,H}=5 Hz, H acétalique) ; 5,0 (dd, 1H, J_{4,5}=J_{4,3}=9 Hz, H-4) ; 5,9 (d, 1H, H-3) ; 7,2 (s, 5H, H aromatiques). RMN ¹H produit minoritaire Z (60 MHz, CDCl₃) : 1,2 (d, 3H, CH₃ acétalique) ; 1,7 (s, 3H, CH₃ du TCBOC) ; 1,8 (s, 3H, CH₃ du TCBOC) ; 3,2 à 4,6 (m, 6H, H-4, H-5, H-6 a, H-6e et OCH₂-Ar) ; 4,6 (q, 1H, J_{H,H}=5 Hz, H acétalique) ; 6,4 (d, 1H, J_{3,4}=8 Hz, H-3) ; 7,2 (s, 5H, H aromatiques).

2-O-tert-butyldiméthylsilyl-3-désoxy-4,6-O-éthylidène-D-érythro-2-hexénonate d'éthyle (8) et 2-O-tert-butyldiméthylsilyl-3-désoxy-4,6-O-éthylidène-D-érythro-2-hexénono-1,5-lactone (10). La condensation et le traitement sont identiques à ceux du produit précédent (CCM : éther de pétrole-éther 2:1). On obtient un rendement global de 80 %, le rapport E:Z est de 5:1. Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont conformes aux structures proposées, les déplacements chimiques des protons et carbones les plus significatifs ont été indiqués dans le tableau. Le produit majoritaire est recristallisé dans un mélange éthanol-eau. pf = 51-52°C ; [α]_D²⁵ = -15,5°C (c 1,0, chloroforme).

Anal. calc. pour C₁₄H₂₄O₅Si (produit majoritaire) : C, 56,0 ; H, 8,0 ; Si, 9,33. tr. : C, 55,73 ; H, 7,75 ; Si, 9,12.

2-O-tert-butyldiméthylsilyl-3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-érythro-2-hexénono-1,5-lactone (11). Le mode opératoire est identique à celui des autres réactions de Wittig-Horner (CCM : éther de pétrole-éther 9:1). On obtient un seul isomère dans cette réaction. Les spectres RMN sont conformes à la structure proposée, les déplacements chimiques les plus significatifs ont été indiqués dans le tableau (rendement = 60 % à partir de 3). pf = 74-76°C ; [α]_D²⁵ = -20,1°, [α]₃₆₅²⁵ = -185° (c 1,0, chloroforme).

Anal. calc. pour C₁₅H₂₆O₅Si : C, 57,3 ; H, 8,3 ; Si, 8,9. tr. : C, 56,7 ; H, 8,3 ; Si, 8,1.

3-désoxy-4,6-O-éthylidène-D-érythro-2-hexuloseonate d'éthyle (12). On dissout 3 g de lactone 10 (10 mmol) dans 10 mL d'éthanol absolu puis on ajoute 0,8 mL (5 mmol) de Et₃N,3HF. Après 20 mn, la réaction est terminée (CCM : éther de pétrole-acétate d'éthyle 2:1). On évapore le solvant puis on dissout le résidu dans un minimum d'acétate d'éthyle à chaud et on dépose sur une colonne de gel de silice avec le même solvant d'éluion. On obtient 2,04 g (88 %) d'un solide blanc. Le produit peut être recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (rendement

après cristallisation = 78 %). Les déplacements chimiques des protons et des carbones les plus significatifs sont indiqués dans le tableau. $pf = 111-113^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} = -28,0$ (c 0,98, diméthylformamide); litt.¹³: $pf = 111-114^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} = -28,2^{\circ}$ (c 0,96, diméthylformamide).

3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-érythro-2-hexulosonate de méthyle (13). On utilise le même mode opératoire que précédemment à partir de 1,22 g de lactone 11 (3,9 mmol) dissoute dans 5 mL de méthanol avec 0,3 mL (1,9 mmol) de $Et_3N,3HF$. On obtient, après chromatographie sur colonne de gel de silice, 0,76 g (84 %) d'un produit qui se solidifie au réfrigérateur mais ne peut être cristallisé. Les déplacements chimiques des protons et des carbones les plus significatifs sont indiqués dans le tableau. $pf = 55-56^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} = -30,9^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -60,2$ (c 3,75, chloroforme).

Anal. calc pour $C_{10}H_{16}O_6$: C, 51,7; H, 6,9. tr.: C, 51,2; H, 6,9.

3-désoxy-4,6-O-éthylidène-D-érythro-2-hexulosonate d'ammonium (14). On dissout 230 mg de cétoester 12 (1,1 mmol) dans 3 mL d'eau et on ajoute 120 μL soit 1,5 équivalent d'ammoniaque à 28 %. On agite environ 10 mn et on vérifie la disparition totale de l'ester par CCM (éther de pétrole-acétate d'éthyle 2:1). On évapore l'ammoniaque et l'eau à la pompe à palettes et on sèche une nuit au dessiccateur sur P_2O_5 . Le rendement est quantitatif. Les déplacements chimiques des protons et des carbones les plus significatifs sont indiqués dans le tableau.

3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-érythro-2-hexulosonate d'ammonium (15). On utilise le même mode opératoire que précédemment avec 450 mg de cétoester 13 (1,9 mmol) dans 4 mL d'eau avec 180 μL d'ammoniaque (1,5 équivalent) à 28 %. Le rendement est quantitatif. Les déplacements chimiques des protons et carbones les plus significatifs sont indiqués dans le tableau.

Acide 3-désoxy-D-érythro-2-hexulosonique (KDG). On procède comme précédemment, mais on n'isole pas le sel d'ammonium intermédiaire. Quand on a observé la disparition totale du cétoester 13 par CCM, on ajoute un large excès de résine Amberlite IR 120 H^+ et on agite très lentement pendant environ 10 mn. On filtre puis on lave la résine à l'eau. La solution est laissée environ 15 h à température ambiante. Puis on évapore l'eau à la pompe à palettes et on sèche au dessiccateur sur P_2O_5 . $[\alpha]_D^{25} = -33,1^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -67,3^{\circ}$ (c 1,3, eau); litt.¹²: $[\alpha]_D^{22} = -31,6^{\circ}$, $[\alpha]_{437}^{22} = -55,8^{\circ}$ (c 1,67, eau à pH 6); litt.¹¹: $[\alpha]_D^{22} = -34^{\circ}$ (c 41,3, eau).

L'étude RMN du KDG sera effectuée ultérieurement.

2,4-dinitrophénylhydrazone de l'acide 3-désoxy-D-érythro-2-hexulosonique. La réaction est effectuée selon Portsmouth¹² mais la solution n'est pas chauffée car le chauffage risquerait de dégrader la molécule. Au bout de trois jours, un solide a précipité, ce solide est cristallisé dans l'acétate d'éthyle (cristaux jaunes). pf

(instantané) = 206°C (déc.), pf = 195-197°C (déc.) à l'appareil de BUCHI; litt.¹² :
pf = 189-191°C (déc.).

Anal. calc. pour C₁₂H₁₂N₄O₈ (lactone) : C, 42,4 ; H, 3,6 ; N, 16,5. tr. : 42,1 ; H,
3,4 ; N, 16,2.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier le Professeur A. Doutheau (Laboratoire de Chimie Organique de l'INSA de Lyon) pour les fructueuses discussions qu'ils ont eues tout au long de ce travail.

REFERENCES ET NOTES

1. J. Ashwell, A.J. Wamba et J. Hickman, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1559 (1960).
2. J. Hickman et J. Ashwell, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1566 (1960).
3. M.A. Gynkin et J. Ashwell, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1576 (1960).
4. J.D. Smiley et J. Ashwell, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1571 (1960).
5. G. Condemine, N. Hugouvieux-Cotte-Pattat et J. Robert-Baudouy, *J. Bacteriol.*, **165**, 937 (1986).
6. J. De Ley et M. Doudoroff, *J. Biol. Chem.*, **227**, 745 (1957).
7. F. Trigalo, W. Jachymczyk, J.C. Young et L. Szabo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 593 (1975).
8. F. Trigalo et L. Szabo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 604 (1975).
9. A. Danan, M. Mondange, S.R. Sarfati et P. Szabo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1275 (1982).
10. D. Charon et L. Szabo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1175 (1973).
11. R. Kuhn, D. Weiser et H. Fischer, *Ann. Chem.*, **628**, 207 (1959).
12. D. Portsmouth, *Carbohydr. Res.*, **8**, 193 (1968).
13. G. Baschang et H. Fritz, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 300 (1969).
14. J.R. Hauske et H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **44**, 2472 (1979).
15. I. Ziderman et E. Dimant, *J. Org. Chem.*, **31**, 223 (1966).
16. A. Kampf, A. Felsenstein et E. Dimant, *Carbohydr. Res.*, **6**, 220 (1968).
17. D. Horne, J. Gaudino et W.J. Thompson, *Tetrahedron Letters*, **25**, 3529 (1984).

18. Le phosphonate 6 est préparé selon Nakamura¹⁹ mais l'addition de nitrate d'argent à la réaction²⁰ permet de porter le rendement de 25 à 90 %.
19. E. Nakamura, *Tetrahedron Letters*, **22**, 663 (1981).
20. K.K. Ogilvie et G.H. Hakimelahi, *Carbohydr. Res.*, **115**, 234 (1983).
21. D. Picq et D. Anker, *Carbohydr. Res.*, **166**, 309 (1987).
22. M.M. Kreevoy et R.W. Taft Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5590 (1955).
23. M.L. Wolfrom, A.B. Diwadkar, J. Gelas et D. Horton., *Carbohydr. Res.*, **35**, 87 (1974).
24. M. Dumas, L. Voquang, Y. Voquang et F. Le Goffic., *Synthesis*, **1**, 64 (1989).
25. M.F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 286 (1975).
26. M.F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *ibid*, **7**, 628 (1975).
27. M.F. Grenier-Loustalot, A. Lectard, F. Metras et A. Forchioni, *ibid*, **10**, 92 (1977).
28. M. Kiso et A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **52**, 87 (1976).