

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 De La D-Glucono-1,5-Lactone Synthèse Et Etude De RMN De Derivés O-Méthyles Du KDG

Richard Plantier-Royon; Frédéric Cardona; Daniel Anker; Guy Condemine; William Nasser; Janine Robert-Baudouy

To cite this Article Plantier-Royon, Richard , Cardona, Frédéric , Anker, Daniel , Condemine, Guy , Nasser, William and Robert-Baudouy, Janine(1991) 'Nouvelle Synthèse de L'Acide 3-Desoxy-D-Erythro-2-Hexulosonique (KDG). A Partir De La D-Glucono-1,5-Lactone Synthèse Et Etude De RMN De Derivés O-Méthyles Du KDG', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 10: 5, 787 – 811

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309108543951

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309108543951>

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-ERYTHRO-2-HEXULOSONIQUE
(KDG). A PARTIR DE LA D-GLUCONO-1,5-LACTONE
SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE RMN DE DÉRIVÉS O-MÉTHYLES DU KDG

Richard Plantier-Royon, Frédéric Cardona 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)

Guy Condemine, William Nasser et Janine Robert-Baudouy

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

Received January 29, 1991 - Final Form June 14, 1991

ABSTRACT

3-Deoxy-D-erythro-2-hexulosonic acid (KDG), an important metabolite of bacterial polysaccharide degradation, was prepared from D-glucono-1,5-lactone through a six-step sequence, with a 45 % overall yield. Using suitable intermediates, KDG methyl ester and its 5- and 6-O-methylated derivatives were also synthesized. ¹H and ¹³C NMR studies of 5- and 6-O-methylated derivatives (pyranoid and furanoid forms respectively) compared to those of KDG and its methyl ester allowed us to conclude that these two latter compounds exist in equilibrium as forms whose percentages were determined.

INTRODUCTION

L'acide 3-désoxy-D-erythro-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 dans la synthèse des enzymes en se fixant sur une protéine répresseur qui interagit avec

l'ADN⁵ ; cette fixation modifie la conformation de la protéine et la lecture du code génétique est alors facilitée. Par contre, le KDG est en même temps métabolisé par phosphorylation de l'hydroxyle en C-6 puis coupure en acide pyruvique et en 3-O-phosphoryl-D-glycéraldéhyde.

Pour des études biochimiques, nous nous sommes proposés trois objectifs : mettre au point une bonne synthèse du KDG applicable à l'échelle de plusieurs grammes, obtenir des dérivés reconnus par la protéine répresseur mais non métabolisés (inducteurs gratuits), déterminer quel hydroxyle pourrait être utilisé pour fixer le KDG sur une résine afin d'envisager une purification de la protéine répresseur par chromatographie d'affinité.

Dans un précédent travail,⁶ après avoir brièvement examiné les synthèses du KDG décrites dans la littérature, nous avons exposé une assez bonne voie d'accès à ce même composé. Cependant, cette synthèse présente quelques inconvénients : six étapes sont nécessaires à partir du D-glucose pour accéder au produit et trois autres étapes pour la préparation d'un phosphonate fonctionnalisé employé dans cette synthèse ; de plus, le dérivé lithié de l'hexaméthylidisilazane et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle sont utilisés et ces composés sont relativement coûteux.

RESULTATS ET DISCUSSION

On peut considérer que le KDG dérive d'une élimination d'eau de l'acide D-gluconique (H en C-2 et OH en C-3) ; de la même façon, on peut envisager de l'obtenir également à partir de la D-glucono-1,5-lactone par une déshydratation formelle suivie d'une hydrolyse de la lactone. C'est cette voie d'accès que nous décrivons ci-dessous, ainsi que la synthèse des dérivés 5-O-méthylé, 6-O-méthylé et leurs études de RMN.

1°) Synthèse du KDG à partir de la D-glucono-1,5-lactone

La perbenzoylation de la D-glucono-1,5-lactone 1 a été décrite⁷ et conduit au dérivé 2 ; les mêmes auteurs ont montré qu'un traitement par la triéthylamine provoquait l'élimination d'acide benzoïque pour donner le benzoate d'énol 4. Par ailleurs, Kunesh et coll.⁸ ont proposé un procédé de désacétylation rapide, dans des conditions douces, bien adapté aux sucres. Nous avons donc envisagé de combiner ces deux procédés pour accéder aux produits 3 puis 5 et de désacétyler ce dernier (schéma 1).

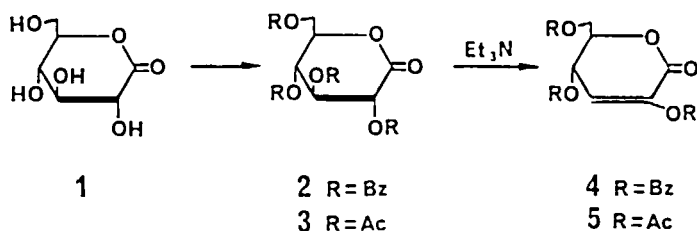


Schéma 1

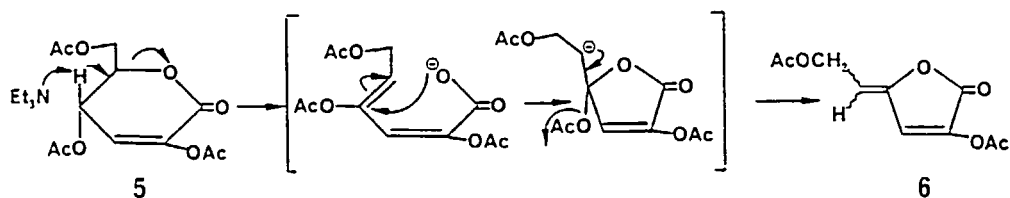


Schéma 2

Le passage de 3 à 5 peut être réalisé *in situ* lors de l'acétylation de la lactone 1 par addition d'une quantité catalytique de triéthylamine. Cependant, le triacétate 5 est peu stable et il se transforme au cours de la réaction en un mélange des deux isomères 6 (schéma 2) dont l'un a pu être isolé par chromatographie et identifié⁹.

Le produit 5 a néanmoins pu être purifié pour essayer la désacétylation ; malheureusement, tous les essais se sont révélés infructueux quelle que soit la technique utilisée : de nombreux produits sont formés et cette voie a dû être abandonnée (les mêmes inconvénients sont, par ailleurs, rencontrés à partir du tribenzoate 4). Nous avons alors envisagé de protéger les hydroxyles en position 4 et 6 par un groupement acido-labile tout en conservant la possibilité d'accéder à un ester d'énol (*a priori* facilement hydrolysable) en position 2. La protection par un groupement 4,6-*O*-isopropylidénique ayant donné de bons résultats pour ce qui concerne les conditions de déprotection,⁶ nous avons tenté d'obtenir la 4,6-*O*-isopropylidène-D-glucono-1,5-lactone dans les conditions décrites dans la littérature¹⁰ pour passer du D-glucose à son dérivé 4,6-*O*-isopropylidène¹¹ : le produit cherché n'a pu être isolé, vraisemblablement à cause de son instabilité ou de sa solubilité dans l'eau qui le rend difficile à séparer du solvant (DMF).¹³ Par contre, en réalisant la benzylation des hydroxyles en position 2 et 3 *in situ*, le dérivé 7 a

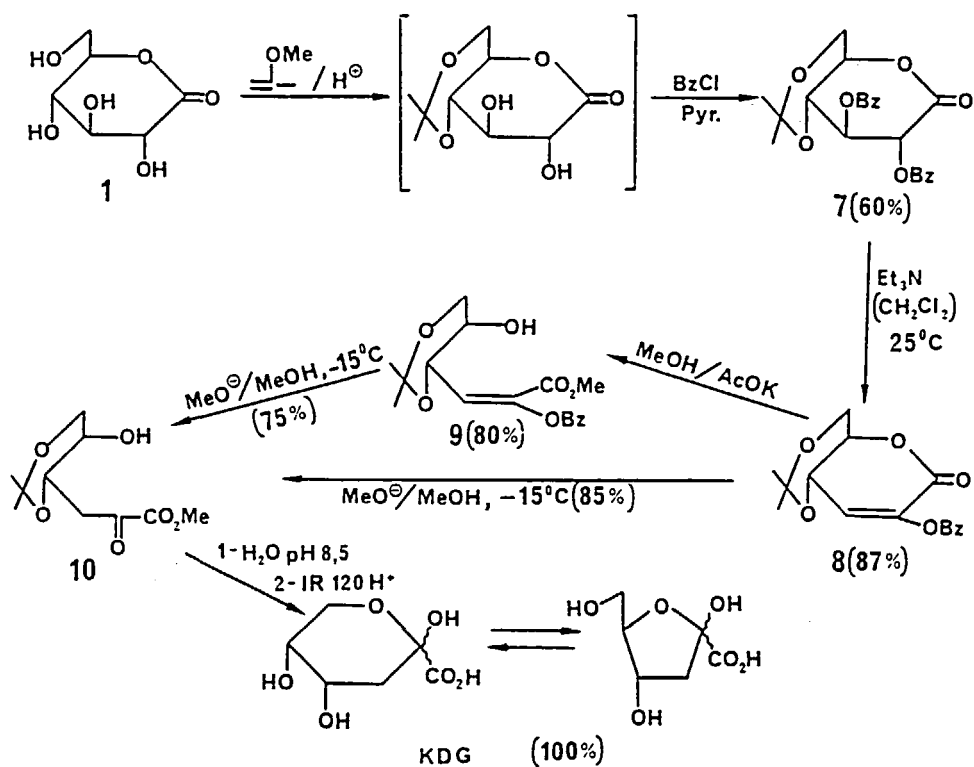


Schéma 3

été obtenu dans d'assez bonnes conditions (60 % à partir de la D-glucono-1,5-lactone 1). L'élimination d'acide benzoïque est ensuite réalisée par action de la triéthylamine pour conduire au benzoate d'énol 8 avec 87 % de rendement. A ce stade, de nombreux essais ont été réalisés pour méthanoliser la lactone et(ou) le benzoate d'énol en utilisant des bases variées et nous avons observé qu'une catalyse par l'acétate de potassium dans le méthanol conduisait à la seule méthanolyse de la lactone pour conduire au nouveau benzoate d'énol 9 (rendement 80 %) ; finalement, le cétoester 10 a pu être obtenu en traitant le benzoate 9 ou directement la lactone 8 par une quantité catalytique de méthylate de sodium dans le méthanol à -15°C avec des rendements respectifs de 75 et 85 % (schéma 3).

Nous avons précédemment montré⁶ que le composé 10 conduisait quantitativement au KDG dans des conditions douces.¹⁵ Cette voie de synthèse constitue donc une bonne amélioration par rapport à la précédente dans la mesure où elle n'utilise que

des réactifs aisément accessibles et peu onéreux : elle permet d'obtenir le KDG en 6 étapes (les deux premières et les deux dernières étant réalisées *in situ*) avec un rendement de 45 % à partir de la D-glucono-1,5-lactone commerciale. De plus, le benzoate d'énol 9 constitue un nouveau synthon intéressant pour réaliser des réactions sur l'hydroxyle libre en 5 car la fonction cétone est protégée ce qui permet, *a priori*, d'éviter une β -élimination lors du traitement par des réactifs basiques.

2°) Synthèse de dérivés O-méthylés du KDG

Disposant des deux synthons 9 et 10 dans lesquels l'hydroxyle en 5 est libre, nous avons, dans un premier temps, essayé d'obtenir le KDG 5-O-méthylé. La technique classique qui utilise l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent¹⁶ appliquée au benzoate d'énol 9 n'a conduit qu'à une cyclisation en lactone éthylénique 8 et l'utilisation de diazométhane¹⁷ n'a donné aucun résultat ; par contre, l'emploi de trifluorométhanesulfonate de méthyle selon Arnarp et coll.¹⁸ en présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine conduit au produit cherché 11 (60 %) en même temps qu'à un sous-produit isomère (15 à 20 %) aisément séparable par chromatographie et dont le spectre de RMN ¹³C indique qu'il comporte un cycle dioxolanique mais dont nous n'avons pas encore pu déterminer la structure exacte. La même technique, appliquée à 10, conduit à un résultat analogue mais le produit secondaire (observable en RMN ¹³C), n'a pu être séparé du dérivé méthylé 12. Le produit 11, traité par du méthylate de sodium dans du méthanol à -15°C conduit au produit 12 (80 %) pur. Cet éther méthylique traité comme précédemment¹⁵ par de l'hydrogénocarbonate de sodium puis par une résine acide (IR 120H⁺, H₂O) conduit quantitativement au KDG 5-O-méthylé 13. D'autre part, le même synthon 12 déprotégé par le méthanol en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium conduit à l'ester méthylique 14 (87 %)¹⁹ (schéma 4). Cette voie d'accès à l'ester 14 semble préférable à la méthylation de l'acide 13 par le diazométhane ; en effet, une telle méthylation conduit, avec un excès de diazométhane, à des sous-produits lorsqu'elle est appliquée à des acides analogues²⁰. La voie d'accès à l'ester 14 à partir du cétoester 12 a également été appliquée au cétoester 10 pour obtenir l'ester du KDG 15 (90 %).

La méthylation de l'hydroxyle en 6 peut être réalisée à partir de la lactone 8 en déprotégeant sélectivement les hydroxyles en 4 et 6 (100 %) par l'acide chlorhydrique dans le méthanol pour conduire à la nouvelle lactone 16. La technique utilisée précédemment pour l'obtention de l'éther méthylique 11 conduit à un mélange du dérivé 6-O-méthylé 17 (60 %) et du dérivé 4,6-di-O-méthylé 18 (5 %) aisément séparables par chromatographie (schéma 5). Le traitement par le méthylate de sodium dans le méthanol à -15°C appliqué au produit 18 conduit à l'ester du KDG 4,6-di-O-méthylé 19 (70 %) et à un produit de β -élimination 20 (25 %) totalement éno-

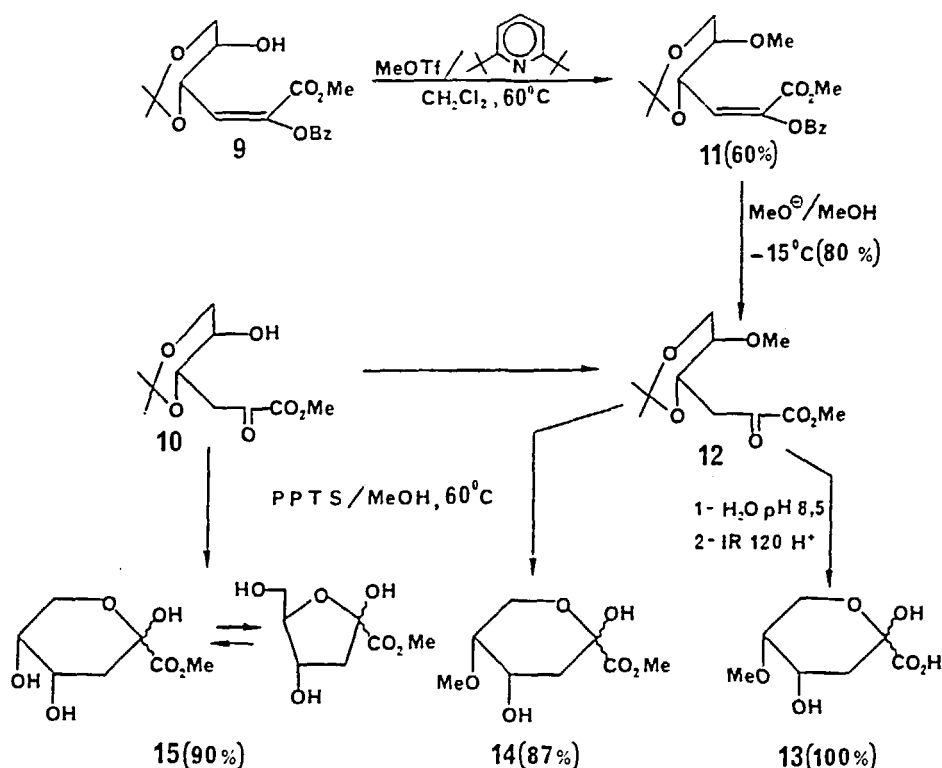


Schéma 4

lisé²¹. Par contre, ce traitement appliqué au composé 6-O-méthylé 17 ne conduit pas au produit cherché, mais à un composé dont le spectre de RMN semble correspondre à la lactone 21. Pour éviter cette cyclisation probable, l'hydroxyle en C-4 a été protégé par silylation (22, 84 %) et le produit a alors été méthanolysé comme précédemment pour conduire au dérivé 23 (60 %). La déprotection en C-4 par le trifluorhydrate de triéthylamine dans le méthanol⁶ à 50°C permet finalement d'isoler le produit cherché 24 (60 %). L'ester méthylique du KDG (15) peut également être obtenu directement à partir du composé 16 par traitement au méthylate de sodium, mais le rendement est moins intéressant (44 %) que par la voie décrite au schéma 4 et le produit est plus difficile à purifier.

3°) Etude de RMN

Aucune étude de RMN du KDG n'avait été faite jusqu'à présent et on ignorait sous quelles formes se présentait le KDG en solution aqueuse. Il semblait logique

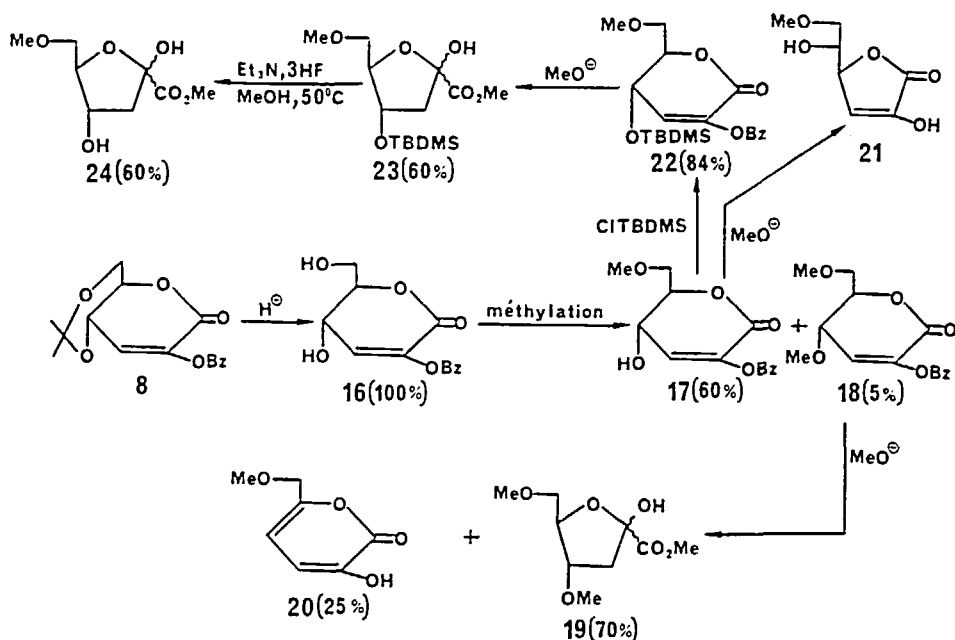
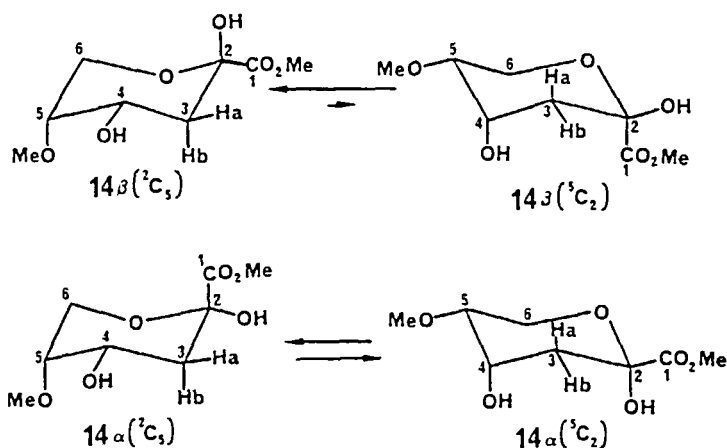


Schéma 5

d'envisager la coexistence, à l'équilibre, de formes furanosiques et pyranosiques et il était utile de pouvoir le préciser dans la mesure où ces formes pourraient jouer, dans le milieu biologique, des rôles différents (fixation sur le site actif de la protéine répresseur et reconnaissance par le site actif des enzymes de phosphorylation entre autres).

L'étude des spectres de RMN ¹H du KDG et de son ester 15 est relativement complexe car les protons H-4, H-5 et H-6 ont des déplacements chimiques assez voisins ; nous avons donc basé notre étude sur l'examen des protons H-3 (partie AB d'un spectre ABX) dont les déplacements chimiques sont compris entre 1,9 et 2,7 ppm, sans recouvrement avec d'autres protons de la molécule. Cependant, le KDG et son ester méthylique 15 comportant quatre formes en équilibre (α et β -pyranose, α et β -furanose), les huit raies dont est constituée la partie AB d'un spectre ABX classique sont remplacées par un système de trente deux raies partiellement masquées. L'étude a néanmoins pu être faite grâce à la comparaison des spectres de l'ester 15 avec ceux des composés pyranosique 14 et furanosique 24.



L'ester 14 présente deux formes pyranosiques α et β en équilibre dans des proportions très différentes (83 et 17 %). Sans chaîne carbonée sur le C-6, la conformation n'est pas, *a priori*, figée et chaque forme α et β peut être en équilibre entre les deux conformations 2C_5 et 5C_2 (schéma 6). Pour le dérivé 14 β , la conformation 2C_5 semble largement favorisée par l'effet anomère (OH-2 axial) et l'effet anti-anomère²³ (COOMe équatorial) tandis que la conformation 5C_2 est défavorisée par l'interaction 1,3-diaxiale entre le COOMe et l'OH-4. A l'inverse, pour le dérivé 14 α , l'effet anomère et l'effet anti-anomère (qui tendent à stabiliser la conformation 5C_2) sont compensés par l'interaction 1,3-diaxiale (qui défavorise la conformation 5C_2). Il est donc logique d'attribuer la constante de 11,1 Hz (tableau 1) à $J_{3b,4}$ de 14 β (isomère majoritaire, 83 %) et celle de 8,0 Hz à $J_{3b,4}$ de 14 α (isomère minoritaire, 17 %), la valeur plus faible de cette dernière constante reflétant un équilibre entre les deux conformations.

De plus, il est à remarquer que pour des molécules voisines décrites dans la littérature (schéma 7), on observe que l'isomère dans lequel l'OH-2 est axial est toujours largement majoritaire : pour le KDN²⁴ (schéma 7), seul l'isomère β (OH axial) est observé ; pour le KDO²⁵ les pourcentages relatifs des isomères α (OH-2 axial) et β (OH-2 équatorial) sont respectivement de 85 et 15 % ; pour les *D-arabino*-2-hexulonates de méthyle^{25,26}, les pourcentages relatifs sont respectivement de 87 et 13 % pour les isomères β (OH-2 axial) et α (OH-2 équatorial). Ces résultats sont en très bon accord avec notre attribution.

Tableau 1. Déplacements chimiques et constantes de couplage (300 MHz, D₂O) des protons H-3 du dérivé pyranosique (14).

| | δ (ppm) | | J (Hz) | | | % |
|------------------|----------------|------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| | H-3a | H-3b | J _{3a,3b} | J _{3a,4} | J _{3b,4} | |
| Isomère β | 1,97 | 2,0 | 13,0 | 5,7 | 11,1 | 83 |
| Isomère α | 2,26 | 2,02 | 13,7 | 4,0 | 8,0 | 17 |

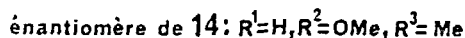
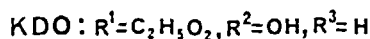
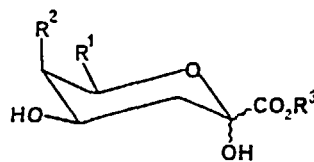
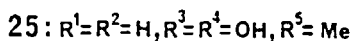
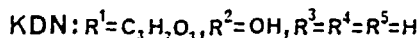
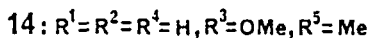
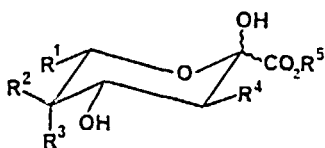
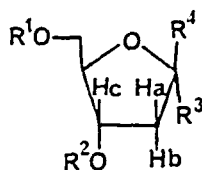


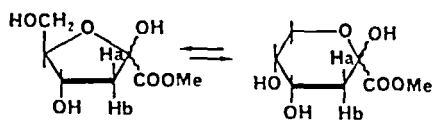
Schéma 7

L'attribution des signaux des protons H-3 des dérivés furanosiques 19, 23 et 24 a été faite par comparaison avec les données de la littérature²⁷ concernant les spectres de RMN ¹H des 2-désoxy-6-O-trityl- α et β -D-ribosides de méthyle (26 α et 26 β); l'examen du tableau 2 montre, en effet, qu'une même série d'observations peut être faite pour les dérivés furanosiques du KDG et les 2-désoxyribosides de méthyle: on observe notamment que $\delta_{Ha} > \delta_{Hb}$, que $J_{Ha,Hb}$ des isomères $\alpha > J_{Ha,Hb}$ des isomères β correspondants (sauf pour le dérivé 24 pour lequel les valeurs sont très proches), que pour les isomères α $J_{Ha,Hc} > J_{Hb,Hc}$ tandis que ces couplages sont très voisins pour les isomères β . Ces remarques semblent en accord avec les valeurs décrites²⁸ pour l'acide 2,5-anhydro-3-désoxy-D-ribo-hexonique 27 et son dérivé 4-O-benzylé 28 (bien que les auteurs n'aient pas précisé les attributions entre H-3a et H-3b). Remarquons également que, dans notre cas, l'isomère α est majoritaire (à l'exception du dérivé silylé 23 pour lequel les pourcentages des

Tableau 2. Déplacements chimiques et constantes de couplage (300 MHz, CDCl₃) des protons H-3 des dérivés furanosiques du KDG comparés à ceux de dérivés furanosiques apparentés.



| Produits | | δ (ppm) | | J (Hz) | | | % | |
|----------|---|----------------|------|-------------|-------------|-------------|-----|----|
| | | Ha | Hb | $J_{Ha,Hb}$ | $J_{Ha,Hc}$ | $J_{Hb,Hc}$ | | |
| 19 | $R^3=OH$ $R^4=CO_2Me$ $R^1=R^2=Me$ | α | 2,64 | 2,22 | 14,0 | 6,7 | 2,4 | 55 |
| | $R^3=CO_2Me$ $R^4=OH$ | β | 2,56 | 2,44 | 13,3 | 6,5 | 7,0 | 45 |
| | $R^3=OH$ $R^4=CO_2Me$ $R^1=TBDMS$ $R^2=Me$ | α | 2,65 | 2,08 | 13,5 | 6,3 | 4,0 | 50 |
| | $R^3=CO_2Me$ $R^4=OH$ | β | 2,48 | 2,32 | 12,8 | 8,2 | 7,0 | 50 |
| 24 | $R^3=OH$ $R^4=CO_2Me$ $R^1=H, R^2=Me$ | α | 2,66 | 2,16 | 13,8 | 6,3 | 2,3 | 55 |
| | $R^3=CO_2Me$ $R^4=OH$ | β | 2,53 | 2,43 | 14,1 | 4,6 | 6,6 | 45 |
| | $R^3=OMe$ $R^4=H$ $R^1=Trityle$ $R^2=H$ | α | 2,17 | 1,98 | 13,4 | 5,8 | 1,3 | |
| | $R^3=H$ $R^4=OMe$ | β | 2,10 | 1,96 | 13,0 | 6,4 | 6,4 | |
| 27 | $R^1=R^2=R^3=H$ $R^4=COOH$ | | 2,46 | 2,14 | 13,0 | 5,5 | 2,0 | |
| 28 | $R^1=R^3=H$ $R^2=Bzl$ $R^4=COOH$ | | 2,3 | 2,19 | 13,5 | 6,0 | 3,5 | |



15

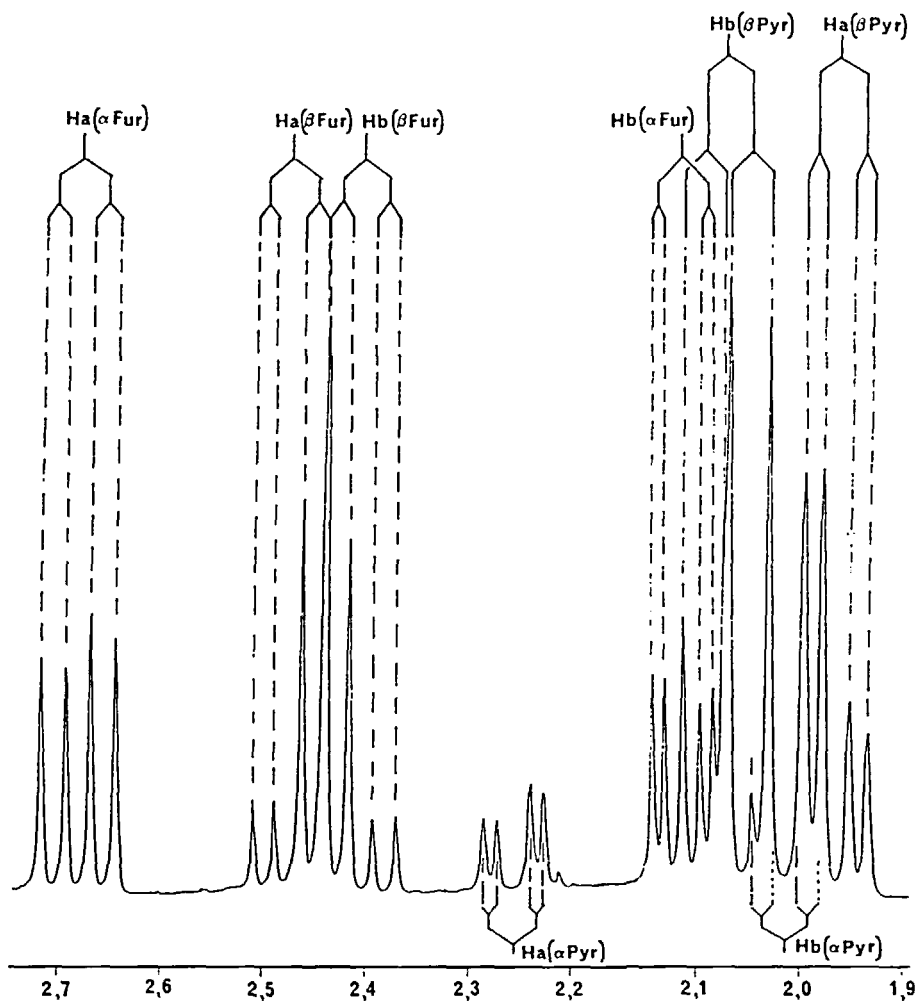


Fig. 1. Spectre de RMN (300 MHz, D₂O) de l'ester méthylique du KDG : région correspondant aux protons H-3.

Tableau 3. Déplacements chimiques et constantes de couplage (300 MHz, D₂O) des protons H-3 du KDG et de son ester méthylique (15), proportions des α et β -pyranoses et furanoses

| | δ_{3a} | δ_{3b} | $J_{3a,3b}$ | $J_{3a,4}$ | $J_{3b,4}$ | % | |
|-----|--------------------|---------------|-------------|------------|------------|------|------|
| KDG | β -pyranose | 1,97 | 2,06 | 13,0 | 5,5 | 11,4 | } 82 |
| | α -pyranose | 2,24 | 2,05 | 13,8 | 4,0 | * | |
| | β -furanose | 2,44 | 2,44 | * | * | * | } 43 |
| | α -furanose | 2,66 | 2,12 | 14,3 | 7,2 | 3,4 | |
| 15 | β -pyranose | 1,96 | 2,05 | 13,1 | 5,2 | 11,5 | } 83 |
| | α -pyranose | 2,26 | 2,04 | 13,8 | 4,0 | * | |
| | β -furanose | 2,46 | 2,41 | 13,9 | 6,2 | 6,8 | } 48 |
| | α -furanose | 2,68 | 2,11 | 14,3 | 7,2 | 3,7 | |

* ces valeurs n'ont pas pu être déterminées.

isomères α et β sont égaux), ce qui est en accord avec les remarques faites sur l'ester méthylique du KDO.²⁵

Une comparaison directe des spectres du dérivé pyranosique 14 et du dérivé furanosique 24 avec celui de l'ester méthylique du KDG 15, tant en ce qui concerne les constantes de couplage et les déplacements chimiques que les pourcentages des isomères, a permis d'attribuer les signaux aux protons H-3 des différentes formes de l'ester 15 (fig. 1). L'intégration permet de déterminer la composition du mélange à l'équilibre : 48 % de β -pyranose, 22 % d' α -furanose, 20 % de β -furanose et 10 % d' α -pyranose, soit pour les formes pyranosiques, des pourcentages relatifs de 83 % de β -pyranose pour 17 % d' α -pyranose et, pour les formes furanosiques, des pourcentages relatifs de 53 % d' α -furanose pour 47 % de β -furanose. Ces pourcentages relatifs sont très voisins de ceux observés pour les dérivés pyranosiques 14 et furanosiques 19, 23 et 24.

La détermination des pourcentages des isomères en équilibre de l'ester méthylique 15 du KDG a permis l'attribution en RMN ¹³C des signaux correspondant aux quatre formes. Pour le KDG lui-même, on observe en RMN ¹H des déplacements chimiques et des constantes de couplage très voisins de ceux de l'ester 15 (les protons H-3 de la forme β -furanosique ont cependant le même déplacement chimique) ;

Tableau 4. Déplacements chimiques (75,5 MHz, D₂O^a) ou CDCl₃^b) des carbones des formes furanosiques du KDG et de ses dérivés

| Produits | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OCH ₃ | COOCH ₃ |
|---------------------|-------|-------|------|------|------|------|------------------|--------------------|
| 15 _α a) | 171,9 | 102,3 | 43,5 | 70,9 | 87,2 | 61,2 | | 53,4 |
| 15 _β a) | 171,5 | 102,1 | 43,5 | 70,4 | 87,2 | 61,8 | | 53,4 |
| KDG _α a) | 173,3 | 102,4 | 43,6 | 71,0 | 87,0 | 61,3 | | |
| KDG _β a) | 173,6 | 102,0 | 43,5 | 70,5 | 87,0 | 61,9 | | |
| 19 _α b) | 169,8 | 102,5 | 42,6 | 73,5 | 87,0 | 72,7 | 59,4 | 53,3 |
| 19 _β b) | 171,2 | 102,6 | 44,4 | 73,6 | 86,8 | 73,4 | 59,4 | 53,5 |
| 24 _α b) | 169,8 | 102,6 | 40,1 | 81,9 | 83,6 | 72,6 | 57,3 59,4 | 53,1 |
| 24 _β b) | 170,2 | 102,3 | 41,6 | 81,1 | 84,0 | 73,7 | 57,4 59,3 | 53,2 |

Tableau 5. Déplacements chimiques (75,5 MHz, D₂O) des carbones des formes pyranosiques du KDG et de ses dérivés

| Produits | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OCH ₃ | COOCH ₃ |
|------------------|-------|------|------|-------|-------|------|------------------|--------------------|
| 15 _β | 171,3 | 95,3 | 33,2 | 64,4 | 66,7 | 64,6 | | 53,3 |
| 15 _α | 171,1 | 95,2 | 35,2 | 65,7* | 66,0* | 62,9 | | 53,3 |
| KDG _β | 173,1 | 95,3 | 33,1 | 64,4 | 66,8 | 64,5 | | |
| KDG _α | 172,7 | 95,0 | 35,2 | 65,7* | 66,2* | 62,5 | | |
| 14 _β | 171,2 | 95,3 | 34,0 | 64,2 | 76,4 | 60,5 | 57,0 | 53,3 |
| 14 _α | 171,1 | 95,3 | 35,5 | 64,5 | 75,0 | 60,0 | 56,6 | 53,3 |
| 13 _β | 172,8 | 95,1 | 33,9 | 64,3 | 76,4 | 60,4 | 57,0 | |
| 13 _α | 172,6 | 95,3 | 35,5 | 64,5 | 75,0 | 59,7 | 56,3 | |

* ces valeurs peuvent être échangées.

les pourcentages des différentes formes en présence sont voisins de ceux observés pour l'ester : ces données concernant la RMN ^1H du KDG et de son ester 15 figurent au tableau 3. De la même façon que pour le composé 15, les pourcentages différents des quatre formes en présence ont permis l'attribution des signaux en RMN ^{13}C . Les tableaux 4 et 5 rassemblent respectivement les données RMN ^{13}C des formes et des dérivés furanosiques et pyranosiques du KDG.

4) Essais biochimiques

Des essais biochimiques ont été réalisés sur les pectates lyases selon le procédé décrit par Moran et Starr.²⁹ Comme il était prévisible, le KDG synthétisé s'est révélé être un inducteur vrai ; son ester méthylique 15 a montré les mêmes propriétés mais, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de préciser si cet effet était dû au produit lui-même ou à la présence d'estérases qui le transformeraient *in situ* en KDG. Les dérivés furanosiques 19 et 24 sont sans activité ; par contre, les dérivés pyranosiques 13 et 14 se sont révélés être des inducteurs gratuits (reconnus par la protéine répresseur mais non métabolisés) des enzymes de dégradation des pectates lyases chez *Erwinia Chrysanthemi*. La reconnaissance des produits 13 et 14 (tous deux 5-O-méthylés) par la protéine répresseur laisse penser que l'OH-5 pourrait être utilisé pour la fixation sur une résine afin de purifier cette protéine par chromatographie d'affinité ; les travaux relatifs à cette purification sont en cours. Les précisions concernant les essais biochimiques et les conclusions qui peuvent être proposées sur le rapport entre la structure chimique et l'activité inductrice des divers composés seront publiées ultérieurement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités. Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous. Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil VARIAN EM 360 fonctionnant en onde continue et à 300,13 MHz sur un appareil BRUKER AM 300 fonctionnant par transformée de FOURIER. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'un BRUKER AM 300 fonctionnant à 75,47 MHz. La multiplicité des raies, en RMN ^{13}C , a été obtenue à l'aide d'une séquence "DEPT 135". Les déplacements chimiques (δ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS pour les solvants organiques et, soit par rapport au 2,2,3,3-tétradeutério-3-triméthylsilylpropionate de sodium (référence externe pour le ^{13}C), soit par rapport au pic HOD fixé arbitrairement à 4,79 ppm (RMN ^1H) pour D_2O . Le solvant utilisé pour les spectres de RMN est, sauf

indication contraire, CDCl_3 . Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet pour la RMN ^1H et s, C-quaternaire ; d, C-tertiaire ; t, C-secondaire ; q, C-primaire pour la RMN ^{13}C . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Pour les spectres de RMN ^1H et ^{13}C est indiquée, entre parenthèses après le déplacement chimique, la multiplicité due au couplage avec les protons, puis les constantes de couplage entre ces différents protons. Le nombre de carbones pour une raie est précisé lorsque celui-ci est supérieur à 1. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil PERKIN-ELMER 141. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de gel de silice sur aluminium KIESELGEL 60 F 254 ; la révélation, après examen sous U.V., est réalisée à l'aide d'une solution à 10 % d'acide phosphomolybdique dans de l'éthanol additionnée d'acide sulfurique (solution pulvérisée sur la plaque de gel de silice puis chauffage). Les séparations par chromatographie ont été réalisées avec le gel de silice MERCK 60 (0,063-0,200 mm) et les chromatographies éclair avec le gel de silice MERCK 60 H. Les points de fusion (pf) non corrigés ont été déterminés en tube capillaire au moyen de l'appareil du Docteur TOTTOLI (BUCHI) ou au moyen d'un banc KOFLER. Les analyses centésimales ont été faites au Service d'Analyses du CNRS à SOLAISE lorsque les produits étaient suffisamment stables.

2,4,6-tri-O-acétyl-3-désoxy-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (5). On dissout 9,9 g (55,5 mmol) de D-glucono-1,5-lactone dans une solution contenant 75 mL de DMF et 8 mL (57 mmol) de triéthylamine. On ajoute progressivement par une ampoule de coulée de 47 mL (500 mmol) d'anhydride acétique. La réaction est suivie par CCM (éther de pétrole-éther 1:2) et est finie au bout de 2,5 h. On verse alors quelques gouttes d'eau dans le milieu réactionnel pour hydrolyser l'anhydride acétique restant et on maintient l'agitation pendant encore 10 mn. On verse alors la solution dans l'eau et on extrait le produit organique à l'éther. Après lavages successifs de la phase étherée avec une solution aqueuse saturée d'hydro-génocarbonate de sodium puis à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Le produit obtenu après évaporation sous vide du solvant est purifié sur colonne de silice (éther de pétrole-éther 1:2).

On isole deux produits, 3,3 g (22,4 %) du produit triacétylé (composé qui révèle mal à l'UV et à l'acide phosphomolybdique) et 2,85 g (21,8 %) d'un produit diacétylé (composé qui révèle bien à l'UV). On a pu déterminer par analyse des spectres de RMN que le produit diacétylé 6 était un mélange de deux isomères dosables par RMN et qui existe dans le milieu dans des proportions relatives de 1:3 ; l'isomère majoritaire a été isolé et caractérisé après recristallisation dans le cyclohexane. RMN ^1H (60 MHz) du produit 5 : 2.15 (s, 3H, OCOCH_3) ; 2.2 (s, 3H, OCOCH_3) ; 2.3 (s,

3H, OCOCH₃) ; 4,3 (d, 2H J_{6,5}=5,0, H-6, H-6') ; 4,7 (q, 1H, H-5) ; 5,5 (dd, 1H, J_{4,5}=5,0, J_{4,3}=4,0, H-4) ; 6,4 (d, 1H, H-3).

3-acétoxy-5-(2'-acétoxyéthylidène)-2,5-dihydro-2-furanone (6). Il est isolé par chromatographie lors de la purification du produit précédent. *pf* = 73°C. RMN ¹H : 2,10 (s, 3H, OCOCH₃) ; 2,36 (s, 3H, OCOCH₃) ; 4,89 (d, 2H, J_{6,5}=J_{6',5'}=7,3, H-6, H-6') ; 5,47 (t, 1H, H-5) ; 7,37 (s, 1H, H-3). RMN ¹³C : 20,8 (q, COCH₃) ; 20,9 (q, COCH₃) ; 58,0 (t, C-6) ; 109,3 (d, C-5) ; 123,3 (d, C-3) ; 139,0 (s, C-2) ; 147,5 (s, C-4) ; 162,8 (s, OCO) ; 166,6 (s, OCO) ; 170,6 (s, OCO).

Anal. calc. pour C₁₀H₁₀O₆ : C, 53,1 ; H, 4,4. tr. : C, 53,1 ; H, 4,4.

2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-isopropylidène-D-glucono-1,5-lactone (7). On dissout 10 g (56,1 mmol) de D-glucono-1,5-lactone dans 200 mL de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute à la solution 80 mg d'acide camphosulfonique. Le mélange est refroidi à 0°C et on ajoute goutte-à-goutte 10,8 mL de 2-méthoxypropène (112,2 mmol). On agite 10 mn à 0°C puis on laisse la réaction se poursuivre au réfrigérateur (4°C) pendant 48 h. Le mélange réactionnel est à nouveau refroidi à 0°C et on ajoute 38 mL de pyridine (448,8 mmol) et, goutte-à-goutte, 28 mL de chlorure de benzoyle (224,4 mmol). On laisse la réaction 4 h à température ambiante. La solution orangée est alors versée dans 2 L d'eau glacée ; il se forme une gomme qui va progressivement se solidifier (environ 2 h). Le solide est alors filtré et dissous dans environ 1 L d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est repris par environ 100 mL d'éther pour dissoudre l'anhydride benzoïque formé puis placé dans un bain de glace et filtré. On obtient 14,6 g (61 %) d'un solide blanc qui est cristallisé dans l'acétone. *pf* = 234°C (déc.). [α]_D²⁵ = +137° (c, 1,06, chloroforme). RMN ¹H : 1,4 (s, 3H, CH₃) ; 1,5 (s, 3H, CH₃) ; 3,90 (dd, 1H, J_{6a,6e}=11,0, J_{6a,5}=10,5, H-6a) ; 4,16 (dd, 1H, J_{6e,5}=5,4, H-6e) ; 4,24 (dd, 1H, J_{4,5}=10,0, J_{4,3}=10,0, H-4) ; 4,50 (ddd, 1H, H-5) ; 5,30 (d, 1H, J_{2,3}=8,1, H-2) ; 5,89 (dd, 1H, H-3) ; 7,43 (m, 4H, 4H-*mé*ta) ; 7,57 (m, 2H, 2H-*para*) ; 8,01 (m, 4H, 4H-*ortho*). RMN ¹³C : 18,9 (q, CH₃ axial) ; 28,6 (q, CH₃ équatorial) ; 61,3 (t, C-6) ; 69,4, 69,5, 71,9, 73,1 (4d, C-2, C-3, C-4, C-5) ; 100,3 (s, Cq acétalique) ; 128,3, 129,2 (2s, Cq arom.) ; 128,5, 128,5, 129,9, 130,2 (4d, 4x2C, C-*m*, C-*o*) ; 133,5, 133,9 (2d, 2C-*p*) ; 165,2, 165,2, 165,8 (3s, 3COO).

Anal. calc. pour C₂₃H₂₂O₈ : C, 53,3 ; H, 4,5 ; tr. : C, 53,1 ; H, 4,5.

2-O-benzoyl-3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (8). On dissout 14 g (46 mmol) du produit 7 dans 120 mL de dichlorométhane puis

on ajoute à la solution 6,9 mL (50 mmol) de triéthylamine. On agite à température ambiante pendant environ 3 h en suivant la réaction par CCM (éther de pétrole-éther 1:1, le produit 7 cristallise sur la plaque de silice, la migration doit être effectuée immédiatement après le dépôt). Après évaporation du solvant, on dissout le solide dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau. Les phases aqueuses de lavage sont réunies et reprises par 2 x 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées puis, le solvant est évaporé. On obtient 8,8 g (89 %) de produit 8 qui est cristallisé dans le cyclohexane. $pf = 144^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25} = +14^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{25} = -49^{\circ}$ (c 2,0, chloroforme). RMN 1H : 1,45 (s, 3H, CH_3); 1,54 (s, 3H, CH_3); 3,99 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=10,9$, $J_{6a,5}=10,5$, H-6a); 4,05 (dd, 1H, $J_{6e,5}=5,3$, H-6e); 4,40 (ddd, 1H, $J_{5,4}=10,5$, H-5); 4,81 (dd, 1H, $J_{4,3}=1,7$, H-4); 6,62 (d, 1H, H-3); 7,47 (m, 2H, 2H-*méta*); 7,60 (m, 1H, H-*para*); 8,09 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 18,8 (q, CH_3 axial); 28,8 (q, CH_3 équatorial); 61,4 (t, C-6); 66,5 (d, C-4); 74,1 (d, C-5); 100,6 (s, Cq acétalique); 128,0 (s, Cq arom.); 128,6, 130,4 (2d, 2 x 2C, C-*m*, C-*o*); 132,6, 134,1 (2d, C-*p*, C-3); 137,3 (s, C-2); 158,3 (s, C-1); 164,1 (s, COO benzoate).

Anal. calc. pour $C_{16}H_{16}O_6$: C, 63,2; H, 5,3. tr.: C, 62,9; H, 5,1.

2-O-benzoyl-3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-erythro-2-hexénonate de méthyle (9). On dissout 400 mg de lactone monobenzoylée 8 (1,3 mmol) dans 10 mL de méthanol en chauffant légèrement dans un bain-marie, puis on ajoute 130 mg (1,3 mmol) d'acétate de potassium sec. On agite à température ambiante en suivant la réaction par CCM. On évapore le méthanol puis on reprend avec 100 mL d'éther et on lave à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On isole ensuite le benzoate d'énol 9 par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 1:2). On obtient 360 mg (80 %) d'une huile épaisse. $[\alpha]_D^{23} = +10^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{23} = +17^{\circ}$ (c 1,4, chloroforme). RMN 1H : 1,41 (s, 3H, CH_3); 1,55 (s, 3H, CH_3); 3,49 (s, 1H, OH); 3,59 (ddd, 1H, $J_{5,6e}=5,2$, $J_{5,6a}=11,2$, $J_{5,4}=8,9$, H-5); 3,73 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=11,2$, H-6a); 3,79 (s, 3H, $COOCH_3$); 3,99 (dd, 1H, H-6e); 5,21 (dd, 1H, $J_{4,3}=8,6$, H-4); 6,03 (d, 1H, H-3); 7,47 (m, 2H, 2H-*méta*); 7,62 (m, 1H, H-*para*); 8,07 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 19,2 (q, CH_3 axial); 28,7 (q, CH_3 équatorial); 52,8 (q, $COOCH_3$); 64,7 (t, C-6); 66,7 (d, C-4); 69,9 (d, C-5); 98,8 (s, Cq acétalique); 128,2 (s, Cq arom.); 128,6, 130,2 (2d, 2 x 2C, C-*m*, C-*o*); 130,6 (d, C-*p*); 134,0 (d, C-3); 139,9 (s, C-2); 163,1, 165,0 (2s, C-1, COO benzoate).

3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-D-erythro-2-hexulosonate de méthyle (10).

A/ A partir du produit 9: on dissout 1,5 g de benzoate d'énol 9 (4,5 mmol) dans 20 mL de méthanol. La solution est mise au congélateur à $-15^{\circ}C$. Après 15 mn, on

ajoute 25 mg (0,1 équivalent soit 0,45 mmol) de méthylate de sodium (2,5 mL d'une solution 10 mg de méthylate/mL de méthanol). On suit la réaction par CCM (éther de pétrole-éther 1:2). Après 10 h de réaction à -15°C , il ne reste plus de produit de départ, on arrête la réaction par addition de 0,2 mL (1,2 équivalent environ) d'acide acétique. On évapore le méthanol, puis on purifie le produit par chromatographie éclair (50 g de silice, éther de pétrole-éther 1:2). On obtient 920 mg (88 %) d'un produit qui cristallise au congélateur.

B/ A partir de la lactone 8 : on dissout 1,55 g (5 mmol) du produit 8 dans 50 mL de méthanol en chauffant légèrement dans un bain-marie, puis on refroidit la solution à -15°C . Après 15 mn, on ajoute 54 mg (1 mmol) de méthylate de sodium (5,4 mL d'une solution 10 mg/mL). On suit la réaction par CCM (éther de pétrole-éther 1:2). Après 5 h de réaction à -15°C , on ajoute quelques gouttes d'acide acétique pour neutraliser le méthylate et on évapore le méthanol. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle et est purifié par chromatographie éclair (60 g de silice, éther de pétrole-éther 1:2). On obtient 1,1 g de cétoester 10 (87 %). $\text{pf} = 55\text{-}56^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -60,2^{\circ}$ (c. 3,75, chloroforme). RMN ^1H : 1,33 (s, 3H, CH_3 équatorial) ; 1,48 (s, 3H, CH_3 axial) ; 2,72 (s, 1H, OH) ; 3,07 (dd, 1H, $J_{3,3'}=16,2$, $J_{3,4}=7,6$, H-3) ; 3,21 (dd, 1H, $J_{3',4}=4,7$, H-3') ; 3,52 (ddd, 1H, $J_{5,6a}=9,3$, $J_{5,6e}=5,4$, $J_{5,4}=9,2$, H-5) ; 3,64 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=11,1$, H-6a) ; 3,87 (dd, 1H, H-6e) ; 3,88 (s, 3H, COOCH_3) ; 4,18 (ddd, 1H, H-4). RMN ^{13}C : 19,2 (q, CH_3 axial) ; 28,4 (q, CH_3 équatorial) ; 42,6 (t, C-3) ; 53,1 (q, COOCH_3) ; 64,8 (t, C-6) ; 66,9 (d, C-4) ; 70,4 (d, C-5) ; 99,1 (s, Cq acétalique) ; 161,2 (s, C-1) ; 192,0 (s, C-2).

Anal. calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$; C, 51,7 ; H, 6,9. tr. : C, 51,2 ; H, 6,9.

Acide 3-désoxy-D-erythro-2-hexulosonique (KDG). On dissout 80 mg (0,35 mmol) du cétoester 10 dans 4 mL d'eau et on ajoute 0,62 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (0,5 mmol). Après 1 h 30, le produit de départ a disparu (CCM : acétone pure). On ajoute 4 mL de résine IR 120H⁺ et agite 10 mn. On filtre la résine, lave à l'eau et laisse 20 h à température ambiante. On évapore ensuite les solvants sous vide et termine la dessiccation sous vide en présence d'anhydride phosphorique. Les caractéristiques physiques sont identiques à celles décrites précédemment.⁶ RMN : voir tableaux 3, 4 et 5.

2-O-benzoyl-3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-5-O-méthyl-D-erythro-2-hexénonate de méthyle (11). On dissout 2,28 g (6,8 mmol) du dérivé 9 dans 40 mL de dichlorométhane anhydre, puis on ajoute 9,2 mL (40,8 mmol) de 2,6 di-*tert*-butylpyridine. On purge ensuite l'air du ballon à l'azote et on ajoute 2,3 mL (20,4 mmol) de triflate de méthyle. On chauffe à 60°C dans un ballon bouché et on suit la réaction par CCM (éther de pétrole-éther 1:1). Après 10 h de réaction, on n'observe plus de

produit de départ. On verse alors le milieu réactionnel dans 350 mL d'éther et on lave avec 3 x 100 mL de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On filtre et évapore les solvants. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie éclair sur silice, on élue d'abord la di-*tert*-butylpyridine avec de l'éther de pétrole pur, puis on récupère le produit avec un mélange éther de pétrole-éther 3:1. Grâce à cette chromatographie éclair, on isole en premier un produit minoritaire dont la structure exacte n'a pas encore pu être déterminée, puis 1,52 g (64 %) de produit 11 qui peut être cristallisé dans l'éther de pétrole. $pf = 86-87^{\circ}C$. RMN 1H : 1,41 (s, 3H, CH_3 équatorial); 1,56 (s, 3H, CH_3 axial); 3,17 (ddd, 1H, $J_{5,4}=J_{5,6a}=9,3$, $J_{5,6e}=5,3$, H-5); 3,41 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=11,4$, H-6a); 3,79 (s, 3H, $COOCH_3$); 4,03 (dd, 1H, H-6e); 5,33 (dd, 1H, $J_{4,3}=8,9$, H-4); 5,98 (d, 1H, H-3); 7,47 (m, 2H, 2H-*mé*ta); 7,62 (m, 1H, H-*para*); 8,10 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 19,0 (q, CH_3 axial); 28,1 (q, CH_3 équatorial); 51,9 (q, $COOCH_3$); 57,9 (q, OCH_3); 61,7 (t, C-6); 67,7 (d, C-4); 75,7 (d, C-5); 98,5 (s, Cq acétalique); 128,2, 129,7 (2d, 2 x 2C, C-*m*, C-*o*); 128,2 (s, Cq arom.); 128,7 (d, C-*p*); 133,4 (d, C-3); 140,1 (s, C-2); 161,5, 164,5 (2s, C-1, COO benzoate).

Anal. calc. pour $C_{18}H_{22}O_7$: C, 61,7; H, 6,3. tr.: C, 61,6; H, 6,4.

3-désoxy-4,6-O-isopropylidène-5-O-méthyl-D-erythro-2-hexulose de méthyle (12). On dissout 720 mg (2,1 mmol) du dérivé 11 dans 25 mL de méthanol. La solution est refroidie à $-15^{\circ}C$ au congélateur puis on ajoute 17 mg de méthylate de sodium (0,32 mmol) à l'aide d'une solution à 10 mg/mL de méthylate de sodium dans le méthanol. On vérifie que le produit de départ ne cristallise pas à $-15^{\circ}C$ dans le méthanol (sinon, on forme *quasi* exclusivement des produits d'élimination) et on suit la réaction par CCM (éther de pétrole-acétate d'éthyle 3:1). Lorsque le produit de départ 11 a totalement disparu (environ 15 h), on ajoute un excès d'acide acétique puis on évapore le méthanol. Le produit 12 est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 2,5:1), le résidu est déposé sur la colonne dans le dichlorométhane. On obtient 410 mg (82 %) d'une huile. $[\alpha]_D^{25} = -53^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -112,1^{\circ}$ (c, 0,83, chloroforme). RMN 1H : 1,33 (s, 3H, CH_3 équatorial); 1,47 (s, 3H, CH_3 axial); 3,05 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,11 (ddd, 1H, $J_{5,6a}=9,1$, $J_{5,6e}=5,2$, $J_{5,4}=9,3$, H-5); 3,28 (s, 3H, OCH_3); 3,62 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=11,4$, H-6a); 3,87 (s, 3H, $COOCH_3$); 4,01 (dd, 1H, H-6e); 4,20 (ddd, 1H, $J_{4,3}=J_{4,3'}=6,7$, H-4). RMN ^{13}C : 19,3 (q, CH_3 axial); 28,3 (q, CH_3 équatorial); 43,0 (t, C-3); 52,9 (q, $COOCH_3$); 57,0 (q, OCH_3); 62,2 (t, C-6); 69,1 (d, C-4); 75,8 (d, C-5); 99,2 (s, Cq acétalique); 161,3 (s, C-1); 190,6 (s, C-2).

Acide-3-désoxy-5-O-méthyl-D-erythro-2-hexulopyranosonique (13). A partir du produit 12, la méthode est identique à celle utilisée pour la synthèse du KDG à partir du cétoester 10, mais la saponification est plus lente (5 h et 3 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium sont nécessaires pour observer la disparition de 12, éther de pétrole-éther 1:1), le KDG 5-O-méthylé 13 ainsi formé est conservé en solution dans l'eau au congélateur. $[\alpha]_D^{25} = -95,2^\circ$ (c, 1,15, eau). RMN ^1H (D_2O) isomère β majoritaire (86 %) : 1,82-1,92 (m, 2H, H-3, H-3', massif non interprétable) ; 3,31 (s, 3H, OCH_3) ; 3,39 (m, 1H, H-5, massif non interprétable) ; 3,76 (dd, 1H, $J_{6,6'}=13,0$, $J_{6,5'}<0,5$, H-6) ; 3,90 (dd., 1H, $J_{6',5}=2,1$, H-6') ; 4,02 (ddd, 1H, $J_{4,3a}=7,0$, $J_{4,3b}=10,1$, $J_{4,5}=3,2$, H-4) ; 4,80 (s, 1H, HOD). Les protons de l'isomère minoritaire (14 %) sont masqués par ceux de l'isomère majoritaire, on n'a pu déterminer ni leurs déplacements chimiques, ni leurs constantes de couplage. Les valeurs des déplacements chimiques en RMN ^{13}C sont indiquées dans le tableau 5.

3-désoxy-5-O-méthyl-D-erythro-2-hexulopyranosate de méthyle (14). On dissout 200 mg du produit 12 (0,8 mmol) dans 8 mL de méthanol et on ajoute environ 25 mg (0,08 mmol) de *paratoluènesulfonate* de pyridinium. Le mélange est porté à 60°C dans un bain d'huile et on observe la disparition du produit de départ par CCM (éther de pétrole-éther 2:1). Après 45 mn à 60°C , on évapore le méthanol et on purifie le produit formé par chromatographie éclair sur silice (éther de pétrole-acétone 2:1). On obtient 150 mg de produit pur (91 %). $[\alpha]_D^{28} = -83,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{28} = -248^\circ$ (c, 2,55, chloroforme). RMN ^1H isomère β majoritaire : 1,97 (dd, 1H, $J_{3b,4}=11,1$, $J_{3b,3a}=13,0$, H-3b) ; 2,04 (dd, 1H, $J_{3a,4}=5,7$, H-3a) ; 3,44 (s, 3H, OCH_3) ; 3,52 (m, 1H, H-5) ; 3,81 (s, 3H, COOCH_3) ; 3,91 (dd, 1H, $J_{6a,6e}=13,1$, H-6a) ; 4,04 (dd, 1H, $J_{6e,5}=2,2$, H-6) ; 4,15 (ddd, 1H, $J_{4,5}=3,3$, H-4). Seuls les protons H-3 de l'isomère minoritaire α ont été identifiés, les valeurs sont indiquées dans le tableau 1. Les valeurs des déplacements chimiques en RMN ^{13}C sont indiquées dans le tableau 5.

3-désoxy-D-erythro-2-hexulose de méthyle (15).

A/ A partir du produit 16, on dissout 530 mg du diol 16 (2 mmol) dans 10 mL de méthanol. La solution est refroidie à -20°C au congélateur, puis on ajoute 54 mg (1 mmol) soit 0,5 équivalent (5,4 mL d'une solution 10 mg/mL de méthylate de sodium dans le méthanol) de méthylate de sodium. La réaction est maintenue à -20°C et on suit la réaction par CCM (éther de pétrole-acétone 1:1). Après 30 h à -20°C , on arrête la réaction par addition d'un excès d'acide acétique puis on évapore le méthanol. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur silice (30 g de silice, éther de pétrole-acétone 1:1), le produit est déposé sur la silice en solution dans l'acétone pure. On obtient 170 mg de produit (44 %).

B/ A partir du produit 10 : on dissout 120 mg de cétoester 10 dans 5 mL de méthanol (0,5 mmol) et on ajoute environ 15 mg (0,05 mmol) de *paratoluènesulfonate* de pyridinium. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C dans un bain d'huile et on observe la disparition du produit de départ par CCM (éther de pétrole-éther 1:2). Après 1 h à 60°C, la réaction est terminée, on évapore le méthanol et on purifie le produit par chromatographie éclair sur silice (10 g de silice, le produit est déposé dans l'acétone pure, éther de pétrole-acétone 1:1). On obtient 80 mg de produit 15 pur (84 %). $[\alpha]_D^{28} = -14^\circ$, $[\alpha]_{365}^{28} = -42,5^\circ$ (c 1,44, chloroforme). RMN ^1H : les protons H-3 sont décrits dans le tableau 3 ; les autres protons, à cause des quatre isomères présents, sont trop complexes et n'ont pu être analysés. RMN ^{13}C : les déplacements chimiques des carbones des quatre isomères sont indiqués dans les tableaux 4 et 5.

2-O-benzoyl-3-désoxy-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (16). On dissout 3 g (10 mmol) du produit 8 dans 80 mL de méthanol et chauffant légèrement dans un bain-marie puis on ajoute lentement 0,9 mL (10 mmol) de chlorure d'acétyle. On suit la réaction par CCM (éther de pétrole-acétone 2:1) ; après 15 mn, il ne reste plus de produit de départ. On évapore le solvant et le solide formé est dissous dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, à l'hydrogénocarbonate de sodium (solution aqueuse saturée) et à l'eau. Les phases aqueuses réunies sont extraites par 2 x 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. On obtient 2,5 g (95 %) d'un solide blanc. $\text{pf} = 126\text{-}127^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{27} = +52,9^\circ$, $[\alpha]_{365}^{27} = +130,7^\circ$ (c 1,6, acétone). RMN ^1H : 3,1 (s large, 1H, OH) ; 3,92 (dd, 2H, $J_{6,5} = J_{6',5'} = 4,0$, $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5,9$, H-6, H-6') ; 4,35 (t, 1H, OH-6) ; 4,48 (dt, 1H, $J_{5,4} = 8,1$, H-5) ; 4,89 (ddd, 1H, $J_{4,3} = 3,1$, $J_{4,\text{OH}} = 6,8$, H-4) ; 5,19 (d, 1H, OH-4) ; 6,77 (d, 1H, H-3) ; 7,58 (m, 2H, 2H-*mé*ta) ; 7,73 (m, 1H, H-*para*) ; 8,09 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 61,2 (t, C-6) ; 62,8 (d, C-4) ; 84,9 (d, C-5) ; 129,3 (s, Cq arom.) ; 129,6, 130,7 (2d, 2 x 2C, C-*m*, C-*o*) ; 134,4, 134,9 (2d, C-3, C-*p*) ; 137,8 (s, C-2) ; 159,2 (s, C-1) ; 164,8 (s, COO benzoate).

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$: C, 59,1 ; H, 4,5. tr. : C, 59,1 ; H, 4,6.

2-O-benzoyl-3-désoxy-6-O-méthyl-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (17) et 2-O-benzoyl-3-désoxy-4,6-di-O-méthyl-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (18). On met en suspension 3,24 g (12,3 mmol) du produit 16 dans 100 mL de dichlorométhane anhydre, le produit de départ n'est pas totalement dissous. On ajoute 14,3 mL (61,4 mmol) de 2,6-di-*tert*-butylpyridine puis 3,4 mL (30,8 mmol) de trifluorométhanesulfonate de méthyle. L'air contenu dans le ballon est purgé avec de l'azote, le mélange réactionnel est agité à température ambiante et la réaction suivie par CCM (on traite quelques gouttes de réaction par de l'éther et une solution aqueuse satu-

rée d'hydrogénocarbonate de sodium et on dépose un peu de la phase étherée sur la plaque, éther de pétrole-acétone 2:1). Après 24 h de réaction, la solution est toujours hétérogène, on met la solution quelques minutes dans un bain-marie à 40°C et elle devient homogène. Après 150 h de réaction, on n'observe plus de produit de départ, on évapore environ 50 mL de dichlorométhane et on verse la solution dans 300 mL d'éther, puis on lave avec 3 x 100 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis on filtre le sulfate et le sel de pyridinium formé et on évapore le solvant. Les produits 17 et 18 sont purifiés par chromatographie éclair sur silice. On dépose le résidu sur la silice dans l'acétone pure. On élue à l'éther de pétrole pur, on récupère la 2,6-di-*tert*butylpyridine, puis on élue à l'éther de pétrole-acétone 4:1, on récupère 0,2 g (8 %) de dérivé 18 qui est cristallisé dans le cyclohexane. $pf = 83-84^{\circ}C$. RMN 1H : 3,44 (s, 3H, OCH_3) ; 3,48 (s, 3H, OCH_3) ; 3,70 (dd, 1H, $J_{6,6'}=10,8$, $J_{6,5}=4,2$, H-6) ; 3,76 (dd, 1H, $J_{6',5}=4,0$, H-6') ; 4,43 (dd, 1H, $J_{4,5}=7,1$, $J_{4,3}=3,4$, H-4) ; 4,60 (ddd, 1H, H-5) ; 6,68 (d, 1H, H-3) ; 7,47 (m, 2H, 2H-*mé*ta) ; 7,63 (m, 1H, H-*para*) ; 8,11 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 57,2, 59,5 (2q, $2OCH_3$) ; 70,4 (t, C-6) ; 70,9 (d, C-4) ; 79,9 (d, C-5) ; 128,1 (s, Cq arom.) ; 128,6 (d, C-3) ; 128,6 (d, 2C, 2C-*m*) ; 130,4 (d, 2C, 2C-*o*) ; 134,0 (d, C-*p*) ; 138,2 (s, C-2) ; 158,2 (s, C-1) ; 164,2 (s, COO benzoate).

Anal. calc. pour $C_{15}H_{16}O_6$: C, 61,6 ; H, 5,5. tr. : C, 61,9 ; H, 5,4.

On récupère avec le même éluant le dérivé 6-O-méthylé 17 (2,06 g, 60 %), le produit est cristallisé dans l'acétate d'éthyle. $pf = 147-149^{\circ}C$. RMN 1H (hexafluoropropane-2-ol d-2) : 3,55 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (dd, 1H, $J_{6,6'}=11,7$, $J_{6,5}=3,7$, H-6) ; 3,93 (dd, 1H, $J_{6',5}=4,9$, H-6') ; 4,72 (ddd, 1H, $J_{5,4}=8,3$, H-5) ; 4,87 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,0$, H-4) ; 5,04 (s, 1H, OH) ; 6,74 (d, 1H, H-3) ; 7,53 (m, 2H, 2H-*mé*ta) ; 7,69 (m, 1H, H-*para*) ; 8,14 (m, 2H, 2H-*ortho*). RMN ^{13}C : 61,0 (q, OCH_3) ; 65,5 (d, C-4) ; 72,4 (t, C-6) ; 83,9 (d, C-5) ; 128,5 (s, Cq arom.) ; 130,8 (d, 2C, 2C-*m*) ; 132,3 (d, 2C, 2C-*o*) ; 135,6, 137,3 (2d, C-3, C-*p*) ; 139,2 (s, C-2) ; 162,7 (s, C-1) ; 169,3 (s, COO benzoate).

Anal. calc. pour $C_{14}H_{14}O_6$: C, 60,4 ; H, 5,0. tr. : C, 60,1 ; H, 5,1.

3-désoxy-4,6-di-O-méthyl-D-erythro-2-hexulofuranosonate de méthyle (19). On dissout 150 mg du produit 18 (0,5 mmol) dans 10 mL de méthanol et la solution est refroidie à $-20^{\circ}C$. Ensuite, on ajoute 5,4 mg (0,1 mmol) de méthylate de sodium (0,54 mL d'une solution 10 mg/mL dans le méthanol) et on suit la réaction ($-20^{\circ}C$) par CCM (éther de pétrole-acétone 2:1). Après 24 h, il reste du produit de départ. On ajoute à nouveau 5,4 mg de méthylate de sodium en solution (0,1 mmol). Après 30 h, on arrête la réaction par addition de quelques gouttes d'acide acétique. On évapore le méthanol, les produits formés sont séparés par chromatographie éclair

sur silice (éther de pétrole-éther 1:1, produit déposé sur la silice en solution dans le dichlorométhane pur). On obtient 80 mg (72 %) de dérivé 19 pur. $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} = +42^\circ$ (c, 0,5, chloroforme). En RMN ^1H , nous n'avons pu identifier que les protons H-3, les autres protons sont, soit masqués par les pics des groupements OCH_3 et COOCH_3 , soit plus ou moins superposés et les massifs ne sont pas interprétables. Les valeurs des déplacements chimiques des deux isomères en RMN ^{13}C sont indiqués dans le tableau 4. Un produit minoritaire a été isolé et correspond à l'élimination du groupement *O*-méthyle en position 4 : composé 20. RMN ^1H (60 MHz) : 3,45 (s, 3H, OCH_3) ; 4,2 (s, 2H, H-6, H-6') ; 6,3 (d, 1H, $J_{3,4}=7,5$, H-3) ; 6,8 (d, 1H, H-4) ; 7,6 (s, 1H, OH).

2-O-benzoyl-4-O-tert-butyl-diméthylsilyl-3-désoxy-6-O-méthyl-D-erythro-2-hexénono-1,5-lactone (22). On dissout 450 mg du produit 17 (1,6 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 1,3 mL (14 mmol) de pyridine et 0,7 g (3,9 mmol) de nitrate d'argent. La solution est agitée dans un ballon bouché à l'abri de la lumière et, après 15 mn, on ajoute 0,65 g (4,2 mmol) de chlorure de *tert*-butyl-diméthylsilyle. La réaction est suivie par CCM (éther de pétrole-acétone 2:1). Après 6 h, on filtre les sels d'argent sur célite, on verse le mélange réactionnel dans 150 mL d'éther et on lave la phase organique avec de l'eau, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N, de l'eau, puis une solution saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée et le solvant est évaporé. On purifie le produit par chromatographie éclair sur silice : avec l'éther de pétrole pur, on élue d'abord les dérivés silylés formés puis avec éther de pétrole-éther 7:1, on récupère 525 mg (84 %) de produit 22 pur. RMN ^1H (60 MHz) : 0,15 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{-Si}$) ; 0,9 (s, 9H, CH_3 *tert*-butyl) ; 3,4 (s, 3H, OCH_3) ; 3,7 (d, 2H, H-6, H-6') ; 4,5 (m, 1H, H-5) ; 4,9 (dd, 1H, $J_{4,5}=8$, $J_{4,3}=3$, H-4) ; 6,5 (d, 1H, H-3) ; 7,4, 7,7 (m, 3H, 2H-*mé*ta, H-*para*) ; 8,1, 8,2 (m, 2H, H-*ortho*).

4-O-tert-butyl-diméthylsilyl-3-désoxy-6-O-méthyl-D-erythro-2-hexulosofurano-sonate de méthyle (23). On dissout 175 mg (0,45 mmol) du dérivé 22 dans 3 mL de méthanol et on refroidit la solution à -15°C . Puis, on ajoute 5 mg (0,09 mmol) de méthylate de sodium (0,5 mL d'une solution 10 mg/mL dans le méthanol). La réaction est suivie par CCM (éther de pétrole-éther 2:1). Après 24 h, on ajoute 5 mg (0,09 mmol) de méthylate de sodium. Après 50 h à -15°C , il reste peu de produit de départ, on verse le mélange réactionnel dans 100 mL d'éther et on lave avec de la saumure additionnée de quelques gouttes d'acide acétique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé. Le produit est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 3:1) et on obtient 85 mg (60 %) du dérivé 23 pur. RMN ^1H , isomère α : 0,08 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{-Si}$) ; 0,89 (s, 9H, CH_3 *tert*-bu-

tyl) ; 2,08 (dd, 1H, $J_{3,3'}=13,5$, $J_{H3-H4}=4,0$, H-3) ; 2,65 (dd, 1H, $J_{3',4}=6,3$, H-3') ; 3,36 (s, 3H, OCH₃) ; 3,40 (dd, 1H, $J_{6,6'}=10,5$, $J_{6,5}=4,5$, H-6) ; 3,44 (dd, 1H, $J_{6',5}=5,5$, H-6') ; 3,81 (s, 3H, COOCH₃) ; 4,25 (ddd, $J_{5,4}=4,1$, H-5) ; 4,35 (ddd, 1H, H-4) - isomère β : 0,10 (s, 6H, 2CH₃-Si) ; 0,90 (s, 9H, CH₃ *tert*-butyl) ; 2,32 (dd, 1H, $J_{3,3'}=12,8$, $J_{3,4}=7,0$, H-3) ; 2,48 (dd, 1H, $J_{3',4}=8,2$, H-3') ; 3,42 (s, 3H, OCH₃) ; 3,49 (dd, 1H, $J_{6,6'}=10,5$, $J_{6,5}=5,3$, H-6) ; 3,59 (dd, 1H, $J_{6',5}=3,0$, H-6') ; 3,82 (s, 3H, COOCH₃) ; 4,05 (ddd, 1H, $J_{5,4}=6,4$, H-5) ; 4,46 (ddd, 1H, H-4). RMN ¹³C ($\alpha:\beta=1:1$) : 53,0 et 53,1 (q, OCOCH₃) ; 59,3 et 59,4 (q, OCH₃) ; 72,1 et 72,8 (t, C-6) ; 85,5 et 85,6 (d, C-5) ; 71,5 et 73,2 (d, C-4) ; 43,4 et 44,2 (t, C-3) ; 101,3 et 102,4 (s,C-2) ; 169,7 et 170,6 (s, C-1).

3-désoxy-6-O-méthyl-D-erythro-2-hexulofuranosonate de méthyle (24). On dissout 55 mg (0,17 mmol) du composé 23 dans 3 mL de méthanol et on ajoute 30 μ L (0,17 mmol) de Et₃N,3HF, puis on chauffe à 50°C dans un flacon en polypropylène. Après 9 h à 50°C, on évapore le méthanol, puis on élimine Et₃N,3HF par filtration sur une colonne de gel de silice et le produit 24 est purifié par chromatographie éclairée (éther de pétrole-acétone 2:1). On obtient 20 mg (60 %) de dérivé 24 pur. $[\alpha]_D^{25} = +11,3^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} = +28,1^\circ$ (c, 0,16, chloroforme). En RMN ¹H, nous n'avons pu identifier que les protons H-3 (tableau 2), les autres protons sont, soit masqués par les pics des groupements OCH₃ et COOCH₃, soit plus ou moins superposés et les massifs ne sont pas interprétables. Les valeurs des déplacements chimiques des deux isomères en RMN ¹³C sont indiquées dans le tableau 4.

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. R. Plantier-Royon, D. Anker et J. Robert-Baudouy, *J. Carbohydr. Chem.*, sous presse.
7. M. De Ledenkremer, I. Litten et F. Sala, *Carbohydr. Res.*, **36**, 185 (1974).
8. N. Kunesch, C. Miet et J. Poisson, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3569 (1987).
9. Ce produit est également instable et, conservé à température ambiante, il perd de l'acide acétique et sa couleur passe du blanc au jaune.

10. M.L. Wolfrom, A.B. Diwadkar J. Gelas et D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **35**, 87 (1974).
11. Les conditions douces utilisées dans la référence précédente¹⁰ ont l'avantage d'éviter le risque d'isomérisation de la D-glucono-1,5-lactone en D-glucono-1,4-lactone mentionnée par ailleurs.¹²
12. G.J.F. Chittenden, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **107**, 455 (1988).
13. La 4,6-O-isopropylidène D-glucono-1,5-lactone a été obtenue antérieurement¹⁴ en oxydant le D-glucose protégé correspondant par du carbonate d'argent, mais le coût de ce réactif nous a incités à mettre au point une voie d'accès moins onéreuse.
14. S. Morgenlie, *Scandinavia Chem. Acta*, **B-31**, 63 (1977).
15. Nous avons décrit⁶ que le cétoester **10** pouvait être saponifié par l'ammoniaque dilué ; l'examen en RMN ¹³C a montré que le KDG obtenu était plus pur lorsqu'on utilise une solution d'hydrogénocarbonate de sodium pour réaliser la saponification.
16. R. Kuhn, H. Trischmann et H. Egge, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **2**, 515 (1963).
17. K. Ohno, H. Nishiyama et H. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, 4405 (1979).
18. J. Arnarp, H. Kenne, B. Lindberg et J. Lonngren, *Carbohydr. Res.*, **44**, C5-C7 (1975).
19. En milieu plus acide (HCl/MeOH, température ambiante), le produit **13** est formé en mélange avec des sous-produits qui paraissent être des osides de méthyle.
20. D. Charon et L. Szabo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1971 (1980).
21. L'analogue de **19**, non méthylé sur l'hydroxyle en C-6, a été identifié précédemment²² par déshydratation en milieu acide de l'épimère en C-4 du KDG.
22. D. Charon et L. Szabo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1175 (1973).
23. C.B. Anderson et D.T. Stepp, *J. Org. Chem.*, **33**, 3272 (1968).
24. C. Augé, C. Gautheron, S. David, A. Malleron, B. Cavaye et B. Bouxom, *Tetrahedron*, **46**, 201 (1990).
25. R. Cherniak, R.G. Jones et D.S. Gupta, *Carbohydr. Res.*, **75**, 39 (1979).
26. T.C. Crawford, G.C. Andrews, H. Faubl et G.N. Chmurny, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2220 (1980).
27. N.J. Leonard, F.C. Sciavolino et V. Nair, *J. Org. Chem.*, **33**, 3169 (1968).
28. F. Gasparini et P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **55**, 2451 (1990).
29. F. Moran et M.P. Starr, *Eur. J. Biochem.*, **11**, 291 (1969).