

## SYNTHÈSE DU DÉSOXY-1 D-ÉRYTHRITOL ET DU DÉSOXY-1 D-THREITOL

R. CHABY et L. SZABO

Equipe No. 55 du C.N.R.S., Institut de Biochimie, Faculté des Sciences, 91-Orsay, France

(Received in France 28 January 1971; Received in the UK for publication 15 March 1971)

**Résumé**—Les synthèses du désoxy-1 D-érythritol et du désoxy-1 D-thréitol à partir de O-éthylidène-4,6 D-glucose et de O-éthylidène-4,6 D-galactose sont décrites.

**Abstract**—Syntheses of 1-deoxy-D-erythritol and 1-deoxy-D-threitol from 4,6-O-ethylidene-D-glucose and 4,6-O-ethylidene-D-galactose, respectively, are described.

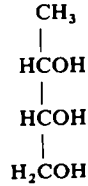
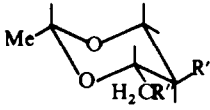
LES désoxy-6 hexoses, L-rhamnose et L-fucose, sont des constituants majeurs de macromolécules d'intérêt biologique (polysaccharides spécifiques de microorganismes, substances déterminant les groupes sanguins etc.). Pour déterminer le point de substitution du L-rhamnose présent dans les oligosides spécifiques de Salmonelles, Staub et ses collègues<sup>1</sup> ont proposé d'appliquer la dégradation de Smith<sup>2</sup> à la macromolécule: le rhamnose lié par son groupe hydroxyle en positions 4 devant fournir du désoxy-1 D-érythritol. Dans des conditions analogues le L-fucose donnerait naissance au désoxy-1 D-thréitol. Aucun des deux polyols n'étant connu, les analyses et les conclusions concernant la structure des macromolécules reposent sur des comparaisons indirectes. Le présent travail qui porte sur la synthèse de deux stéréoisomères du butanetriol-1,2,3 a été entrepris pour lever, d'une part, l'incertitude entachant les résultats d'analyses et, d'autre part, pour permettre l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour l'étude de structure de ces polysaccharides.

### *Synthèse du désoxy-1 D-érythritol (5)*

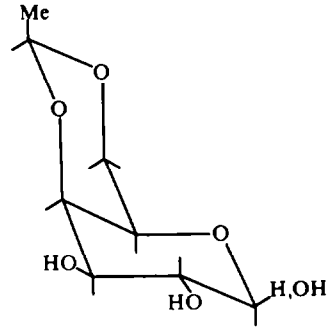
Le O-éthylidène-2,4 D-érythritol (1), obtenu en trois étapes à partir de D-glucose,<sup>3,4</sup> a été transformé en O-benzoyl-3 O-éthylidène-2,4 O-(*p*-toluènesulfonyl)-1 D-érythritol (2) par traitement d'abord, à 0°, avec un équivalent molaire de chlorure de *p*-toluènesulfonyle, puis, à 20°, avec un excès de chlorure de benzoyle. La structure postulée découle des spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire. La substitution du groupe *p*-toluènesulfonyle par l'iode à l'aide de l'iodure de sodium en solution acétonique, pour obtenir (3) s'est effectuée sans difficulté ainsi que la réduction du groupe —CH<sub>2</sub>I en groupe méthyle par l'hydrogène en présence de Ni de Raney. Le O-benzoyl-3 désoxy-1 O-éthylidène-2,4 D-érythritol (4) ainsi obtenu fut transformé en désoxy-1 D-érythritol (5) par saponification alcaline du groupe benzoyle et hydrolyse du groupe acétal. Purifié par distillation, le triol, un liquide visqueux et hygroscopique, a été caractérisé par oxydation périodique et préparation du tri-O-(*p*-nitrobenzoate), cristallin.

### *Synthèse du désoxy-1 D-thréitol (17)*

Le O-éthylidène-2,4 D-thréitol (7) étant facilement accessible à partir du D-galactose,<sup>5,6</sup> l'obtention du désoxy-1 D-thréitol par une voie analogue à celle utilisée pour

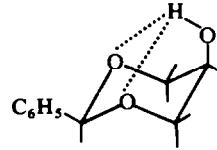


5

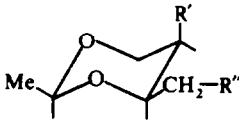


6

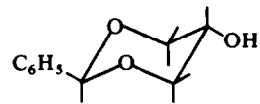
- 1:  $R' = R'' = -\text{OH}$   
 2:  $R' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 $R'' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$   
 3:  $R' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 $R'' = -\text{I}$   
 4:  $R' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 $R'' = -\text{H}$   
 15:  $R' = R'' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$



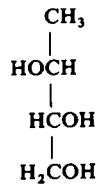
11



- 7:  $R' = R'' = -\text{OH}$   
 8:  $R' = R'' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 9:  $R' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 $R'' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$  F.:  $84^\circ$   
 10:  $R' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$  F.:  $136^\circ$   
 $R'' = -\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 13:  $R' = R'' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$   
 14:  $R' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$   
 $R'' = -\text{I}$   
 16:  $R' = -\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}(p)$   
 $R'' = -\text{H}$



12



17

la synthèse du désoxy-1 D-érythritol à partir du D-glucose. nous a paru toute indiquée. De très notables différences dans le comportement et dans les réactivités des deux éthylidène tétritols nous ont cependant obligés à élaborer une séquence de réactions différente pour l'obtention du désoxy-1 D-thréitol.

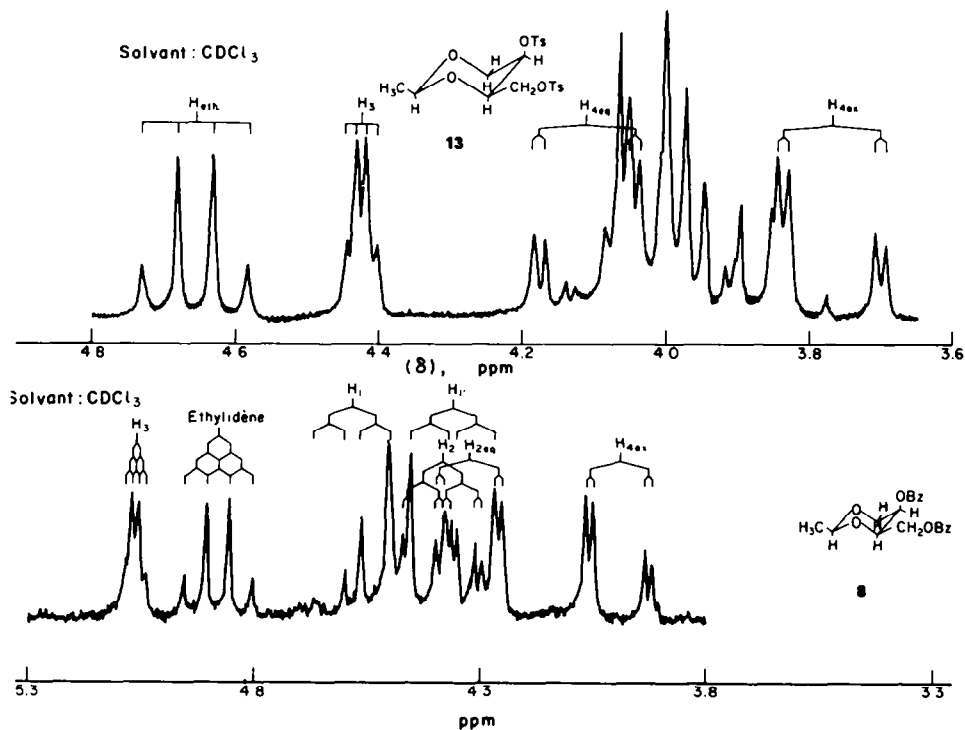


FIG 1

Une première difficulté a surgi lorsque nous avons cherché à modifier la méthode d'obtention décrite<sup>6</sup> pour le *O*-éthylidène-2,4 D-thréitol afin de l'adapter à l'échelle préparative, en évitant d'une part l'isolement du *O*-éthylidène-2,4 D-thréose (intermédiaire instable) et en remplaçant, d'autre part, la réduction catalytique préconisée par Ball<sup>6</sup> par une réduction à l'aide de borohydrure, cette même technique ayant donné d'excellents résultats pour la synthèse du *O*-éthylidène-2,4 D-érythritol. En effet, après clivage du *O*-éthylidène D-galactose (6) par le periodate et la réduction, par le borohydrure, de l'éthylidène D-thréose obtenu, ce n'est pas l'éthylidène thréitol qui est isolé, mais un complexe borique cristallin de celui-ci. On ne libère l'éthylidène thréitol (7) cherché que par des passages successifs sur résines échangeuses d'ions.

Lorsque nous avons traité l'éthylidène thréitol (7), à  $-20^\circ$ , successivement avec le chlorure de *p*-toluènesulfonyl et le chlorure de benzoyle, trois composés différents ont pu être isolés par chromatographie sur colonne d'alumine: le di-*O*-benzoyl-1,3 *O*-éthylidène-2,4 D-thréitol (8), le *O*-benzoyl-3 *O*-éthylidène-2,4 *O*-(*p*-toluènesulfonyl)-1 D-thréitol, F.  $84^\circ$  (9) et le *O*-benzoyl-1 *O*-éthylidène-2,4 *O*-(*p*-toluènesulfonyl)-3 D-thréitol, F.  $136^\circ$  (10), élués dans cet ordre. Les structures respectives des isomères

(9) et (10) ont été assignées sur la base des spectres RMN et de masse (voir ci-dessous). Contrairement à ce que l'on observe dans la série de l'érythritol, la tosylation de l'éthylidène thréitol n'est donc ni complète, ni sélective, même à  $-20^{\circ}$ . La différence notable entre les deux séries s'explique par des liaisons d'hydrogène qui ne peuvent s'établir que dans l'éthylidène thréitol. En effet les deux éthylidène tétritol ont, en toute probabilité les conformations (1) et (7); le dérivé de l'érythritol (1) ayant son groupe hydroxyle secondaire équatorial ne peut former les liaisons d'hydrogène.

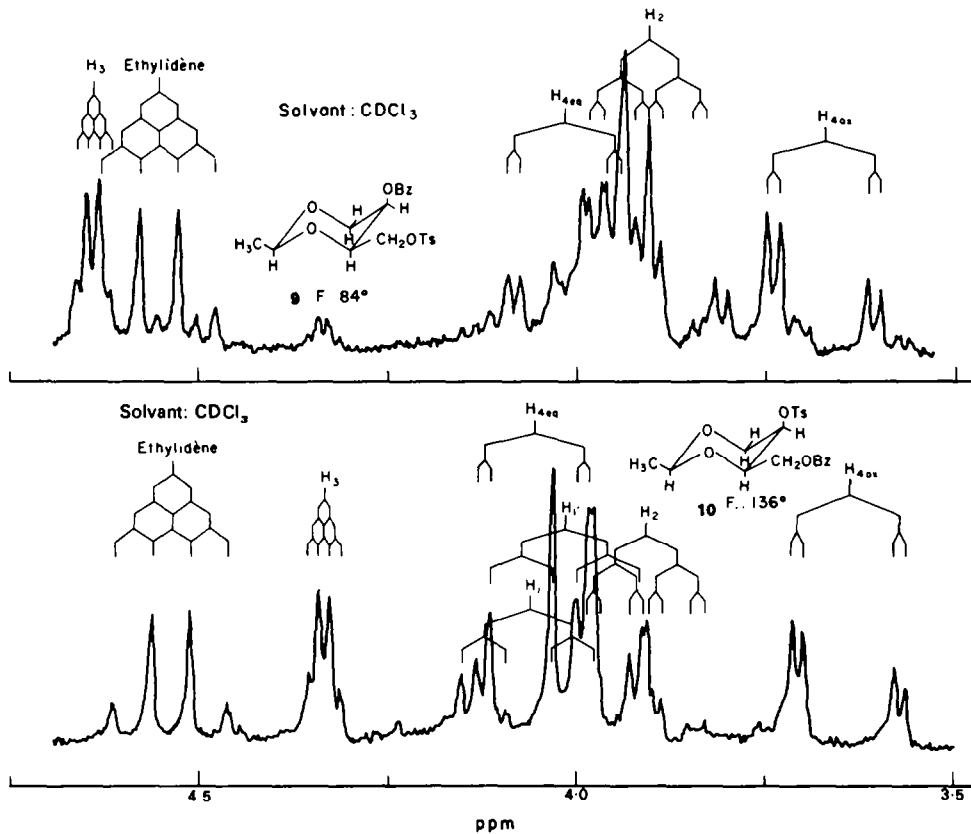


FIG 2

faciles à établir pour l'éthylidène thréitol (7) dont le groupe hydroxyle secondaire est axial; il en résulte une activité accrue du groupe hydroxyle axial et donc la sélectivité amoindrie de la tosylation. Cette interprétation est étayée, entre autre, par l'observation<sup>7</sup> qu'en présence de pyridine la vitesse d'estérification du *cis* hydroxy-5 phényl-2 dioxane-1,3 (11) par le chlorure de *p*-phénylazobenzoyle est six fois plus grande que pour le dérivé *trans* (12). En revanche, pour les phényl-4 cyclohexanols, pour lesquels les liaisons d'hydrogène intramoléculaires ne peuvent se former pour aucun des isomères, c'est l'isomère *trans* qui est estérifié plus rapidement.

Le rendement très faible de l'isomère (9) obtenu après tosylation et benzylation de l'éthylidène thréitol nous a contraint à trouver une autre voie d'accès au désoxy-1

D-thréitol. Nous avons donc préparé le *O*-éthylidène-2,4 di-*O*-(*p*-toluènesulfonyl)-1,3 D-thréitol (13) et traité ce composé avec du NaI dans l'acétone à 100°. Par chromatographie sur couche mince d'alumine on décèle dans le milieu réactionnel trois composés facilement séparables sur colonne d'alumine: il s'agit du ditosylate de départ (13) (40%), du désoxy-4 *O*-éthylidène-1,3 iodo-4 *O*-(*p*-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (14) (50%), dont la structure a été établie à l'aide de spectres de masse et de RMN (voir ci-dessous), et un dérivé di-iodé (10%). Au sujet de ce dernier composé il faut

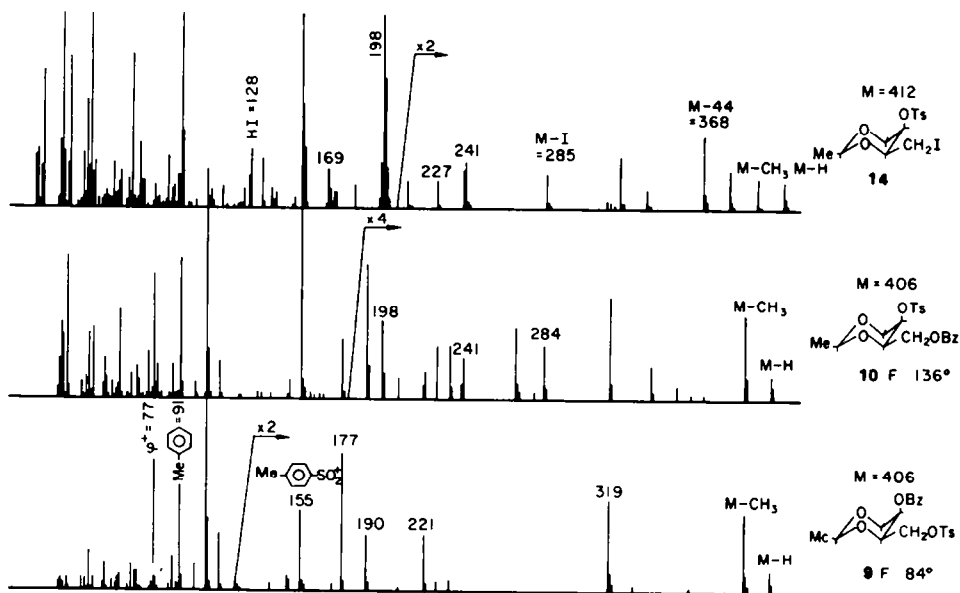


FIG 3

noter que son pouvoir rotatoire est de signe positif, alors que le D-thréitol et ses dérivés ont des pouvoirs rotatoires négatifs; par conséquent il est fort probable que lors de la substitution du groupe tosyloxy secondaire dans le composé (13) par l'iode une inversion de configuration du carbone 2, porteur du groupe sulfonyl, ait eu lieu. Le dérivé di-iodé serait donc le di-désoxy-2,4 *O*-éthylidène-1,3 di-iodo-2,4 D-érythritol. Lorsque, à titre de comparaison, nous avons préparé l'éthylidène-2,4 di-*O*-(*p*-toluènesulfonyl)-1,3 D-érythritol (15) et traité ce composé avec du NaI dans des conditions analogues, nous avons constaté que, pour ce corps, la substitution du groupement tosyloxy secondaire par l'iode s'effectue encore plus facilement que pour le di-tosylate dérivé du thréitol: à 95° en 5 heures on obtient environ 15% de dérivé di-iodé et 35% du dérivé mono-iodé mono-tosylé.

Le désoxy-4 di-*O*-éthylidène-1,3 iodo-4 *O*-(*p*-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (14) est facilement réduit par le Ni de Raney en désoxy-4 *O*-éthylidène-1,3 *O*-(*p*-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (16). Par traitement avec de l'amalgame de sodium celui-ci est détosylé et, après hydrolyse acide du groupe éthylidène, le désoxy-1 D-thréitol est isolé par distillation, puis caractérisé par son tri-(*p*-nitrobenzoate) cristallin.

### Etablissement des structures des isomères (9) et (10)

(a) *par RMN.* En comparant les spectres RMN du dérivé dibenzoylé (8) et du dérivé ditosylé (13) (Fig 1) de l'éthylidène thréitol, pris dans le  $\text{CDCl}_3$ , on constate que le déplacement chimique du proton  $\text{H}_3$  (quartet) vers les champs faibles est beaucoup plus fort pour le dibenzoate (8): 5.07 ppm, que pour le ditosylate (13): 4.42 ppm. Dans le premier cas  $\text{H}_3$  résonne à des champs plus faibles que  $\text{H}_{\text{eth}}$  ( $\text{H}_{\text{eth, dibenzoate}}$ : 4.87 ppm) facilement identifiable; dans le deuxième cas il résonne à des champs plus forts ( $\text{H}_{\text{eth, ditosylate}}$ : 4.66 ppm). Cette différence dans l'action des groupes benzoyle et tosylo attachés au carbone 3 sur le déplacement chimique du proton  $\text{H}_3$  permet d'assigner des structures aux deux isomères, fondant à  $84^\circ$  et à  $136^\circ$ , respectivement, formés à partir de l'éthylidène thréitol par traitements successifs avec le chlorure de *p*-toluène-sulfonyle et le chlorure de benzoyle. En effet, dans le spectre du composé fondant à  $84^\circ$  le proton  $\text{H}_3$  résonne à des champs plus faibles que  $\text{H}_{\text{eth}}$ , alors que dans l'isomère fondant à  $136^\circ$  le proton  $\text{H}_3$  résonne à des champs plus forts que  $\text{H}_{\text{eth}}$  (Fig 2). On peut donc conclure que dans le produit fondant à  $84^\circ$  le carbone 3 est substitué par un groupe benzoyle et possède la structure (9), alors que pour l'autre isomère, fondant à  $136^\circ$ , le substituant est un groupe tosylo et sa structure est (10).

(b) *Par spectrométrie de masse.* La fragmentation des dérivés du dioxane-1,3 se fait par plusieurs voies dont deux permettent d'assigner des structures aux deux isomères issus de la tosylation-benzoylation du *O*-éthylidène-2,4 D-thréitol. La première série de fragmentation représente des pertes de groupements non chargés selon le schéma A:

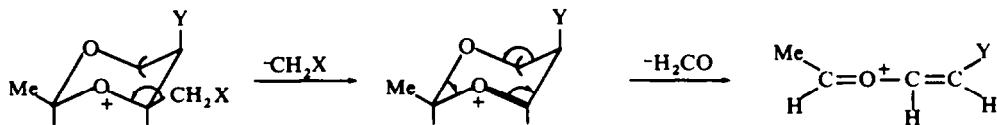
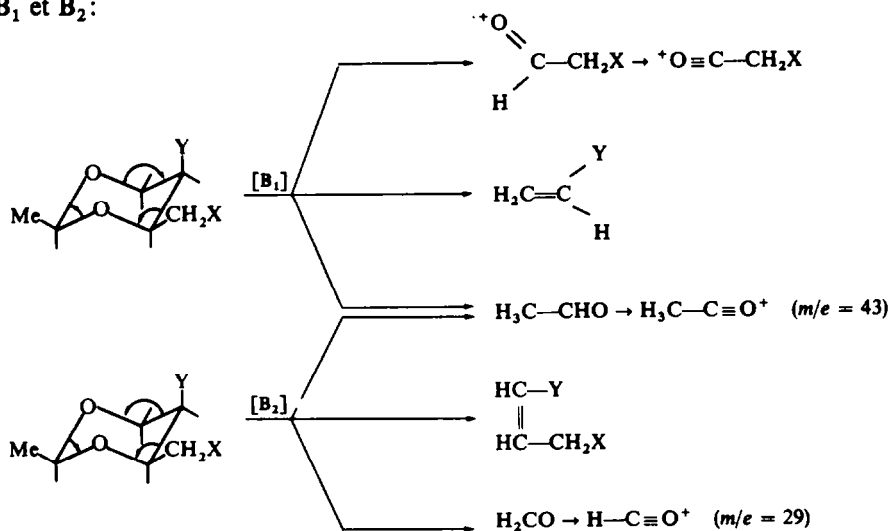


SCHÉMA A

La deuxième série consiste en une rupture du cycle en 3 fragments selon les schémas  $\text{B}_1$  et  $\text{B}_2$ :

SCHÉMA  $\text{B}_1$  (haut) et  $\text{B}_2$  (bas)

Dans le spectre de masse (Fig. 3) du désoxy-1 O-éthylidène-2,4 iodo-1 O-(p-toluènesulfonyl)-3 D-thréitol (X = I; Y = O—Ts; 14) les pics  $m/e$  241 et  $m/e$  198 proviennent respectivement des fragments  $H_3C-CH=O^+-CH=CH-O-Ts$  et  $H_2C=CH-O-Ts$ , formés selon les mécanismes de fragmentation A et B<sub>1</sub>; ces deux pics sont donc caractéristiques d'un groupement tosyle en position 3. Or, si ces deux pics sont présents dans le spectre de masse de l'isomère ayant F. 136°, ils sont absents de celui fondant à 84°; d'où il découle que la structure du premier composé est (9) et que celle de son isomère correspond à (10). Ces conclusions concordent avec celles tirées des spectres RMN.

L'application du même raisonnement à l'analyse des spectres de masse et de RMN du composé (2), confirme parfaitement la structure qui lui a été assignée.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Chromatographie sur papier Whatman No. 1, ascendante. Solvants: (A) n-Butanol: Pyridine: Eau 6:4:3; (B) n-Butanol: Ethanol: Eau 4:1:5; (C) n-Propanol: Acétate d'éthyle: Eau 7:1:2; (D) n-Butanol: Pyridine: Eau 10:3:3; tous v/v. Révélation: sucres réducteurs selon Partridge;<sup>8</sup> diols vicinaux selon Cifonelli et Smith.<sup>9</sup> Chromatographie sur couche mince d'alumine ou de silice G. Merck. Solvants: (E) CCl<sub>4</sub>: Acétate d'éthyle 8:2; (F) acétone. Révélation: 5 g de bichromate de K en solution dans 100 ml d'acide sulfurique à 40%; chauffage à 110° pendant 10 min. Les spectres RMN ont été pris par un appareil Varian H 100 Mc en solution dans le CDCl<sub>3</sub> avec le tétraméthyl silane comme zéro de référence; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

O-Benzoyl-3 O-éthylidène-2,4 O-(p-toluènesulfonyl)-1 D-érythritol (2). A une solution de 14.8 g (0.1 mole) de O-éthylidène-2,4 D-érythritol (1) dans 30 ml de pyridine anhydre et refroidie à 0° on ajoute une solution de 20 g de chlorure de p-toluènesulfonyle dans 30 ml de pyridine anhydre. On abandonne le mélange à 0° pendant 12 hr. puis à la temp. ambiante pendant 3 jours. Au mélange à nouveau refroidi à 0° on ajoute alors 15 ml de chlorure de benzoyle. puis abandonne le tout pendant 3 jours à la temp. ambiante. On ajoute alors 5 ml d'eau, abandonne le mélange pendant 3 heures à la température ambiante, puis chasse les solvants sous vide; on ajoute de l'éthanol au résidu et le fait évaporer sous vide. Cette opération est répétée plusieurs fois pour éliminer toute la pyridine du résidu qui cristallise spontanément. Après recristallisation dans le méthanol on obtient 28.6 g (70%) du produit (2). La chromatographie sur couche mince de silice avec le solvant E ne donne qu'une tache unique. F.: 140–142° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> –92.6° (c. 0.91, chloroforme). (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S. Calc.: C, 59.11; H, 5.42; S, 7.88; Trouvé: C, 59.06; H, 5.34; S, 7.8%).

O-Benzoyl-2 désoxy-4 O-éthylidène-1,3 iodo-4 L-érythritol (3). Un mélange de 5 g du produit précédent (2), de 7 g NaI sec et de 70 ml d'acétone sèche est chauffé dans un tube scellé pendant 8 hr à 100°. Après refroidissement les contenus de huit tubes identiques sont réunis et filtrés: on recueille 18.9 g de p-toluènesulfonate de Na (100%). Le filtrat est amené à sécheresse, le résidu repris dans de l'éther et la solution lavée avec une solution de thiosulfate de Na. On sèche la solution étherée avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris dans un mélange d'eau-méthanol et la solution abandonnée à 0°. Le produit (21.7 g, 58%) cristallise lentement. F.: 59–61°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> –69.7° (c. 2.92, chloroforme). (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>I. Calc.: C, 43.09; H, 4.14; O, 17.68; Trouvé: C, 43.17; H, 4.34; O, 17.81%).

O-Benzoyl-3 désoxy-1 O-éthylidène-2,4 D-érythritol (4). 21.7 g du dérivé iodé précédent (3) en solution dans 175 ml d'éthanol sont traités avec de l'hydrogène à la pression et à la température ambiantes en présence de 5 g de Ni de Raney et de 12.4 ml (2 équivalents molaires) de diéthylamine. L'hydrogénation est terminée en 2 hr; 1520 ml d'hydrogène sont consommés (théorie 1450 ml). On filtre, chasse le solvant sous vide et recueille 14.2 g de résidu sous forme de sirop que l'on distille sous 0.15 mm de Hg. On recueille 10 g (75%) de produit. Eb 0.15 mm Hg: 78°.  $n_D^{23}$ : 1.504. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –73.8° (c 1, EtOH) (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Calc.: C, 66.1; H, 6.7; Trouvé: C, 66.3; H, 6.8%).

Désoxy-1 D-érythritol (5). A une solution de 13.7 g du produit précédent (4) dissous dans 10 ml de méthanol, on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse de soude 2N, puis on chauffe le mélange pendant 2 h à reflux. Le pH du mélange est alors environ 7. On rajoute 10 ml de soude 4 N et fait refluer le mélange pendant deux heures encore puis la solution est refroidie et passée à travers une colonne de résine Amberlite IR 120 H<sup>+</sup> (90 ml). L'effluent acide est chauffé à reflux pendant 5 hr. refroidi, filtré et neutralisé par addition de la résine Amberlite IR 45 OH<sup>-</sup>, filtré à nouveau puis concentré en un sirop que l'on distille sous la pression de

0.05 mm de Hg: le désoxy tétritol (5) très hygroscopique passe à 94°. Rendement 3 g (50%),  $n_D^{29}$ : 1.4568. Le produit est homogène en chromatographie sur papier: solvant A  $R_f$  = 0.58; solvant B  $R_f$  = 0.53; solvant C  $R_f$  = 0.63. Le produit réduit 1.99 équivalents molaires de periodate<sup>10</sup>; 1.04 équivalents molaires de formaldéhyde sont formés simultanément.<sup>11</sup>

*Tri-O-(p-nitrobenzoyl)-2,3,4 désoxy-1 D-érythritol*. 568 mg de chlorure de p-nitrobenzoyl et 94 mg du désoxy tétritol (5) sont dissous dans 6 ml de pyridine anhydre. Après 24 hr de repos à la température ambiante on ajoute 2 gouttes d'eau; 2 hr plus tard on chasse les solvants sous vide, triture le résidu avec une solution de bicarbonate de sodium et recristallise la partie insoluble dans un mélange de chloroforme-méthanol. Les cristaux fondent d'abord à 86–88° puis, après l'évaporation du chloroforme de cristallisation se resolidifient pour fondre à nouveau à 159–160°. ( $C_{25}H_{19}O_{12}N_3$ ,  $\frac{1}{3} CHCl_3$ . Calc. C, 51.6; H, 3.3; N, 7.14. Trouvé: C, 51.3; H, 3.3; N, 6.97%).

Après recristallisation dans un mélange acétone/eau le produit fond à 159–160 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> + 81.07° (c 2.05, chloroforme). ( $C_{25}H_{19}O_{12}N_3$ . Calc.: C, 54.25; H, 3.44; N, 7.59. Trouvé: C, 54.48; H, 3.28; N, 7.62%).

*O-Éthylidène-2,4 D-thréitol* (7) (cf. ref.<sup>6</sup>). En 45 min on ajoute, goutte à goutte, une solution de 72 g de periodate de sodium dans 600 ml d'eau à une solution de 30.9 g de O-éthylidène-4,6 D-galactose<sup>5</sup> dans 120 ml d'eau. Pendant l'addition le pH de la solution est maintenu entre 4 et 5, sa température inférieure à 10°. Le mélange dont le pH est ajusté à 5 est abandonné pendant deux hr; le pH est ensuite ajusté à 7. 30 min plus tard on chasse le solvant sous vide, reprend le résidu par du méthanol et élimine la partie insoluble par essorage. On chasse le méthanol du filtrat, redissout le résidu dans 500 ml d'eau et y ajoute, sous agitation, goutte à goutte, une solution de 9 g de NaBH<sub>4</sub> dans 150 ml d'eau; l'addition dure une demi heure. On maintient l'agitation pendant 2 hr encore puis ajoute de la résine Amberlite IR 120 H<sup>+</sup> jusqu'à la destruction du borohydrure présent en excès. La solution est alors refroidie à 0°, puis percolée à travers une colonne de résine Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>, également refroidie à 0°. L'effluent acide traverse immédiatement une colonne de résine Amberlite IRA 400 OH<sup>-</sup> également maintenue à 0°. On évapore les solvants de l'effluent sous vide et dissout le résidu dans du chloroforme. La solution est séchée sur du sulfate de Na puis le solvant chassé sous vide. Le sirop résiduel, repris dans un mélange éther éthylique/chloroforme, cristallise. Rendement 16.8 g, 76%. F.: 78–79° (lit.<sup>6</sup> F.: 78–80°).

*p-Toluène-sulfonylation et benzylation du O-éthylidène-2,4 D-thréitol*. On ajoute à une solution de 29.6 g (0.2 mole) de l'acétal (7) dans 65 ml de pyridine anhydre refroidie à 0° une solution de 40 g (0.21 mole) de chlorure de p-toluènesulfonyl dans 70 ml de pyridine anhydre. Le mélange immédiatement refroidi à –20° est maintenu à cette température pendant 48 hr. On ajoute alors 35 ml (0.3 mole) de chlorure de benzoyle et laisse le mélange encore 12 hr à –20°, puis pendant 48 hr à la température ambiante. Après addition de 2 ml d'eau et un repos de 2 hr on chasse les solvants sous vide, reprend le sirop résiduel dans du CHCl<sub>3</sub> et lave cette solution successivement avec une solution diluée et glacée d'acide sulfurique avec une solution de bicarbonate de Na et avec de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage; on sèche sur sulfate de Na et évapore le solvant sous vide.

20 g du sirop résiduel sont adsorbés en haut d'une colonne (47 × 4 cm) d'alumine activée à 110°; on élue successivement par 1200 ml d'un mélange benzène/éther de pétrole (1/1 v/v), par 900 ml de benzène et par 2.5 l d'éther éthylique. Les 1200 premiers ml de l'effluent sont réunis, le solvant chassé sous vide et le sirop résiduel cristallisé dans le méthanol; après 2 cristallisations on obtient 2.7 g de di-O-benzoyl-1,3 O-éthylidène-2,4 D-thréitol (8). Rendement: 15.8%. F.: 76–78°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> – 106.3° (c 1, CHCl<sub>3</sub>). ( $C_{20}H_{20}O_6$ . Calc.: C, 67.41; H, 5.62; O, 26.96. Trouvé: C, 67.29; H, 5.73; O, 26.87%).

Les 1200 ml suivants de l'effluent sont réunis et le solvant chassé sous vide. Le résidu cristallise dans le méthanol. Le F. s'étale entre 55° et 130°. Par cristallisations fractionnées dans le méthanol on obtient 3.4 g (17.4%) de O-benzoyl-3 O-éthylidène-2,4 O-(p-toluènesulfonyl)-1 D-thréitol (9). F.: 81–84°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 81.5° (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>). ( $C_{20}H_{22}O_7$ . S. Calc.: C, 59.11; H, 5.42; S, 7.88. Trouvé: C, 58.90; H, 5.55; S, 7.93%).

Du reste de l'effluent on isole par un traitement identique 1.6 g (8.2%) de O-benzoyl-1 O-éthylidène-2,4 O-(p-toluènesulfonyl)-3 D-thréitol (10). F.: 136–138°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> – 66.2° (c 1.29, CHCl<sub>3</sub>). ( $C_{20}H_{22}O_7$ . S. Calc.: C, 59.11; H, 5.42; O, 27.59; S, 7.88. Trouvé: C, 59.11; H, 5.36; O, 27.41; S, 7.96%).

*O-Éthylidène-2,4 di-O-(p-toluènesulfonyl)-1,3 D-thréitol* (13). A une solution de 2.96 g de O-éthylidène-2,4 D-thréitol dans 20 ml de pyridine anhydre refroidie à 0° on ajoute une solution de 9.5 g de chlorure de p-toluènesulfonyl dans 10 ml de pyridine anhydre. Le mélange est abandonné à 0° pendant 12 hr puis à la température ambiante pendant 24 hr. Après addition de 1 ml d'eau et un repos de 12 hr le solvant est évaporé sous vide et le sirop résiduel dissous dans le chloroforme. La solution est lavée successivement avec une solution diluée et glacée d'acide sulfurique, une solution saturée de bicarbonate de Na glacée, puis avec de l'eau. La solution est séchée sur sulfate de Na puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est cristallisé



dans le méthanol. Rendement: 7.3 g (80%). F.: 90–91°.  $[\alpha]_D^{25} -25.5^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Calc.: C. 52.62; H. 5.26; S. 14.03. Trouvé: C. 52.40; H. 5.17; S. 14.14%).

**Désoxy-4 O-éthylidène-1,3 iodo-4 O-(p-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (14).** On chauffe une solution (répartie en 6 tubes scellés) de 54.72 g (120 mmoles) du ditosylate (13) précédent et de 36 g de NaI sec dans 360 ml d'acétone anhydre à 100° pendant 12 hr. De la solution refroidie on isole par essorage 14.4 g (théorie 23.28 g) de p-toluènesulfonate de Na. On chasse le solvant du filtrat, reprend le résidu dans de l'éther, lave la solution filtrée avec une solution aqueuse de thiosulfate de Na, sèche la solution étherée sur sulfate de Na et chasse le solvant sous vide. On obtient 50.1 g d'un sirop. 30 g de celui-ci sont déposés sur une colonne d'alumine (25 × 6.5 cm) puis on élue avec 4.5 l d'un mélange CCl<sub>4</sub>-acétate d'éthyle, la teneur du mélange en acétate d'éthyle variant de façon linéaire de 5 à 50% au cours de l'élution. Des fractions de 50 ml sont collectées et examinées par chromatographie sur couche mince (alumine, solvant E). Les fractions homologues sont réunies et leur contenu isolé. On obtient successivement:

3.04 g (13.8%) de di-désoxy-2.4 O-éthylidène-1.3 di-iodo-2.4, D-érythro (O)-tétritol. F.: 51–53°  $[\alpha]_D^{25} +63.3^\circ$  (c 2.1, MeOH) cristallisé dans le méthanol. (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>I<sub>2</sub>. Calc.: 19.56; H. 2.72; I. 69.02. Trouvé: C. 19.62; H. 2.80; I. 68.66%).

14.96 g (61.6%) de désoxy-4 O-éthylidène-1.3 iodo-4 O-(p-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (14). F.: 106–108°,  $[\alpha]_D^{25} -2.97$  (c 1.14, MeOH) cristallisé dans le méthanol. (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>SI. Calc.: C, 37.86; H, 4.12; S, 7.76. Trouvé: C, 37.97; H, 4.29; S, 7.42%).

11.9 g de di-tosylate (13) de départ, cristallisé dans le méthanol.

**Désoxy-4 O-éthylidène-1.3 O-(p-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (16).** 17.2 g du dérivé (14) précédent en solution dans 1.5 l de MeOH et en présence de 17 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 33%, sont hydrogénés sous pression atmosphérique à l'aide de 15 g de Ni de Raney, La réaction est terminée en 90 min. On essore le catalyseur, chasse le solvant sous vide et reprend le résidu dans l'éther. Après filtration de la solution étherée on chasse le solvant et cristallise le résidu dans un mélange éther éthylique/pentane et obtient 10 g (84%) de désoxy-4 O-éthylidène-1.3 O-(p-toluènesulfonyl)-2 D-thréitol (16), F.: 96–98°,  $[\alpha]_D^{25} -17.3$  (c 1.14, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S. Calc.: C, 54.54; H, 6.29; S, 11.19. Trouvé: C, 54.69; H, 6.48; S, 10.99%).

**Désoxy-1 D-thréitol (17).** On ajoute à une solution de 9.6 g de tosylate (16) précédent dans 50 ml de méthanol aqueux (80/20 v/v) 178.5 g d'amalgame de Na à 2% par petites quantités et en maintenant la température du mélange bien agité inférieure à +5°. Après l'addition de l'amalgame on maintient l'agitation à la temp ambiante pendant 24 hr, décante du Hg et répète le traitement par l'amalgame encore deux fois. On recueille 3 g du produit de départ qui cristallise spontanément au cours de ce traitement. La solution filtrée est percolée à travers une colonne de résine Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>; l'effluent acide est chauffé à reflux pendant 4 hr. Le pH de la solution est alors ramené à 7 par addition de résine IR 45 OH<sup>-</sup>, puis elle est concentrée sous vide et enfin le résidu est distillé sous 0.15 mm de Hg. On recueille 1.79 g (50.3%) de désoxy-1 D-thréitol (17). Eb.<sub>0.15 mm</sub>: 98–99°,  $n_D^{26}$ ; 1.4604. Le produit très hygroscopique est homogène par chromatographie sur papier; il possède les valeurs R<sub>f</sub> suivantes: solvant A: 0.58; B: 0.53; C: 0.63. Le produit réduit 2.04 équivalents molaires de periodate;<sup>10</sup> 0.99 équivalents molaires de formaldéhyde<sup>11</sup> sont formés simultanément. Tri-O-(p-nitrobenzoyl)-2.3.4 désoxy-1 D-thréitol. Préparé comme le tri-nitrobenzoate du 1-désoxy érythritol, après cristallisation dans le méthanol puis dans un mélange de chloroforme/méthanol, il fond à 129–131°.  $[\alpha]_D^{23} -9.05^\circ$  (c 2.19, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>O<sub>12</sub>N<sub>3</sub>. Calc.: C. 54.25; H. 3.44; N, 7.59. Trouvé:

#### BIBLIOGRAPHIE

- G. Bagdian, M. Etiévant et A. M. Staub, *La structure et les effets biologiques des produits bactériens provenant des germes gram-négatifs*. Colloque International du C.N.R.S. No. 174. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris (1969)
- I. J. Goldstein, J. K. Hamilton, et F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6252 (1959)
- R. Barker et D. L. MacDonald, *Ibid.* **82**, 2301 (1960)
- R. Schaffer, *Ibid.* **81**, 2838 (1959)
- D. H. Ball et J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.* 905 (1958)
- D. H. Ball, *J. Org. Chem.* **31**, 220 (1966)
- K. W. Buck, A. B. Foster, A. R. Perry et J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* 4171 (1963)
- S. M. Partridge, *Nature, London*, **164**, 433 (1949)
- J. A. Cifonelli et F. Smith, *Analyt. Chem.* **206**, 1132 (1954)
- c.f. *Methods in Carbohydr. Chem.* **1**, 439 (1962)
- D. A. Mac Fayden, *J. Biol. Chem.* **158**, 107 (1945)