

SUBSTITUTIONS ALLYLIQUES

NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX AMINO-2 DIDÉSOXY-2,3 HEXOPYRANNOSES SYNTHÈSE D'UN DERIVÉ DE LA TOBROSAMINE

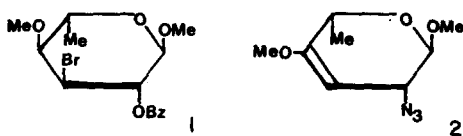
JEAN-CLAUDE FLORENT, CLAUDE MONNERET* et QUI KHUONG-HUU
Institut de chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190, Gif-sur Yvette, France

(Received in France 17 August 1977; Received in the UK for publication 30 September 1977)

Abstract—Synthesis of the methyl α -D-glycoside of N,N-diacetyl tobrosamine **16** from methyl α -D-mannoside **3** is described. Selective introduction of an azido function at C-6 gave **4**. Regio- and stereospecific ring opening of benzylidene derivative **7**, after O-methylation, afforded **8**. Elimination of bromine followed by O-debenzoylation on C-2 led to enose **10**. Azidolysis of **10** by means of alkoxyphosphonium salt (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate and N₃H) gave **12** with high stereoselectivity. Reduction, acetylation and acid hydrolysis furnished N,N-diacetyltobrosamine. Alternative way to **13**, epimeric 2-amino derivative of **14**, is also described.

Résumé—La synthèse de l' α -D-glycoside de méthyle de la N,N-diacétyl tobrosamine **16** à partir de l' α -D-mannoside de méthyle **3** est décrite. L'introduction sélective en C-6 de la fonction azide donne **4**. L'ouverture régio- et stéréospécifique du benzylidène **7**, après O-méthylation en C-4, conduit à **8**. L'élimination du brome suivie d'une O-débenzoylation en C-2 donne l'énose **10**. L'azidolyse de **10** via un sel d'alkoxyphosphonium fournit avec une bonne stéréosélectivité **12**, qui, après réduction, acétylation et hydrolyse acide, conduit au dérivé de la tobrosamine **16**. Est également décrite une voie d'accès au dérivé aminé, **13**, épimère en C-2 de **14**.

Nous avons récemment montré¹ que le O-benzoyl-2 bromo-3 didésoxy-3,6 O-méthyl-4 α -L-altropyranoside de méthyle **1** conduisait par azidolyse à l'azide α,β -insaturé **2** comme produit majoritaire. Cette réaction permet d'obtenir, en une seule étape, à partir d'un sucre bromé en C-3, aisément accessible, une fonction azide en C-2 et une fonction éther d'énol en C-4. L'hydrolyse acide de cette dernière conduit à un désoxy-3 sucre. Il s'agit donc d'une nouvelle voie d'accès vers les amino-2 didésoxy-2,3 hexopyranoses. De tels sucres sont d'autant plus importants qu'on les retrouve dans certains antibiotiques aminoglycosidiques. C'est le cas du diamino-2,6 tridésoxy-2,3,6 D-ribo-hexopyranose ou tobrosamine qui a été isolé de la nebramycine² et dont la synthèse du glycoside de méthyle N,N-diacétylé **16** fait l'objet du présent mémoire.



L'étude de la précédente réaction d'azidolyse a donc été reprise sur le dérivé bromé **8**, dérivé dont la configuration relative des carbones du cycle est la même que dans **1**. Nous verrons qu'en fonction des conditions réactionnelles, il a été possible d'orienter la sélectivité de la réaction d'azidolyse, soit vers la formation du dérivé *threo* **11**, soit vers celle du dérivé *erythro* **12**. A partir du dérivé de configuration *erythro* **12**, on accède aisément au glycoside de méthyle de la N,N-diacétyl-tobrosamine **16**. D'autres synthèses de cet amino-sucre ont déjà été réalisées.³

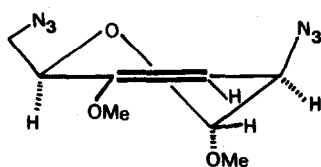
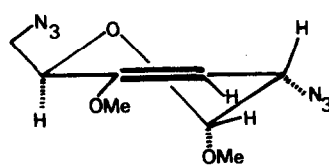
L'introduction régiospécifique de la fonction azide en C-6 à partir de l' α -D-mannoside de méthyle **3** a été réalisée selon la méthode décrite par Castro *et al.*,⁴ via un sel d'alkoxyphosphonium,[†] conduisant après substitution par l'anion azoture au dérivé **5** (Rdt global 86%). L'azido-6 désoxy-6 α -D-mannopyranoside de méthyle **4** a également été préparé (89%) selon la méthode de Hata *et al.*⁵ que nous avons légèrement modifiée (N,N-diméthylformamide, CCl₄, Ph₃P et NaN₃). Le traitement de **4** par l' α,α -diméthoxy-toluène selon la méthode d'Evans⁶ fournit le dérivé acétalique **6** (80%). Après méthylation de l'alcool en C-4, donnant **7**, l'action de la N-bromo-succinimide fournit par ouverture régio et stéréospécifique⁷ l'azido-6 O-benzoyl-2 bromo-3 didésoxy-3,6 O-méthyl-4 α -D-altropyranoside de méthyle **8** (71%).

Dans les conditions d'azidolyse précédemment décrites¹ en série L (azoture de sodium, hexaméthylphosphorotriamide, 140°, 4 h), le dérivé bromé **8** conduit au mélange des composés insaturés de configuration *threo* **11** et *erythro* **12** dans les proportions d'environ 5 : 1. La structure de ces composés a été déterminée à l'aide de la spectrométrie de masse (fragmentations rétrodiéniques⁸) et à l'aide de la r.m.n. du proton.

Achmatowicz *et al.*⁹ ont montré que la configuration et la conformation des hexèn-3 pyranosides de méthyle pouvaient être facilement déterminées par la valeur du couplage vicinal J_{1,2}.

Le singulet à δ 4.80 du proton anomérique du composé *threo* **11** montre que les protons H-1 et H-2 sont respectivement équatorial et pseudo-équatorial. Leur faible constante de couplage (J_{1,2} < 1 Hz) indique que **11** se trouverait dans la conformation ⁰H₁.⁹ Ceci est confirmé par la valeur du couplage vicinal entre H-3 vinylique et H-2 allylique. Le proton H-3 se présente sous la forme d'un doublet (J_{2,3} = 4 Hz) indiquant une orientation quasi-équatoriale pour H-2.¹⁰ La valeur du couplage homoallylique (J_{2,5} = 1-1.5 Hz) (H-2 pseudo-éq. et H-5

[†]Nous tenons à remercier Mrs. Castro et Chapleur qui nous ont procuré ce dérivé.

 ${}^0\text{H}_1$ *threo* ${}^0\text{H}_1$ *erythro*

pseudo-ax.)¹¹ confirme la préférence conformationnelle ${}^0\text{H}_1$ pour le composé *threo*.

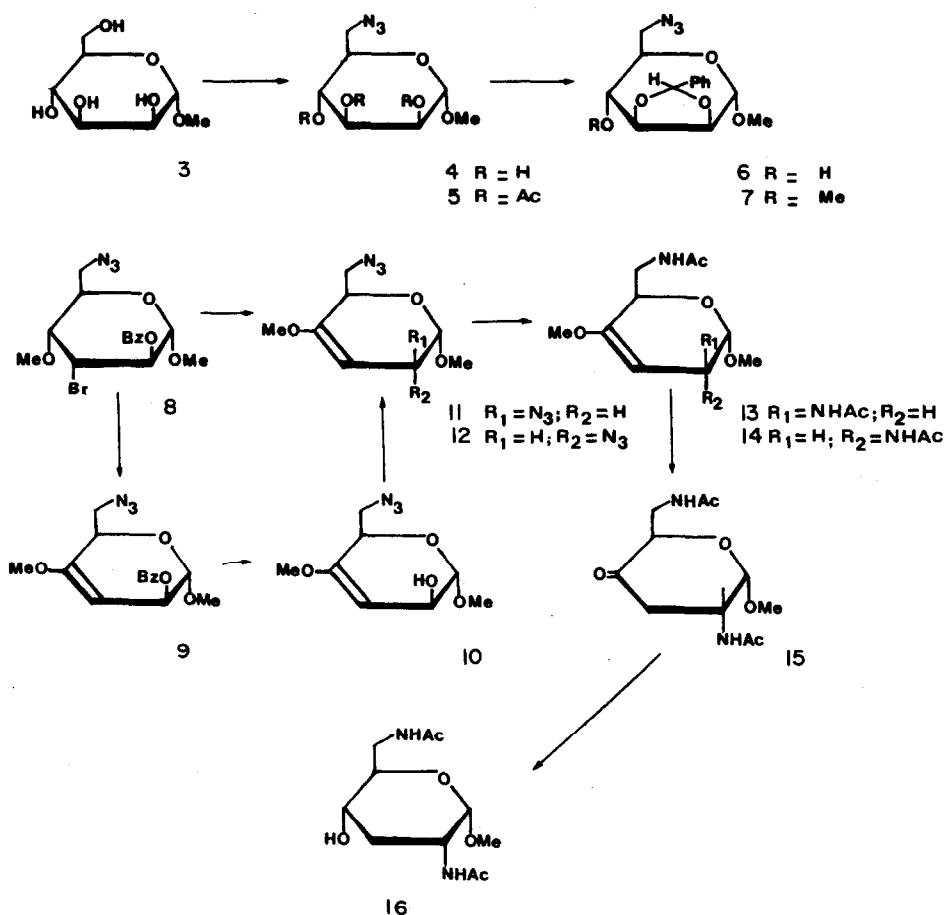
Le composé *erythro* 12 présente à δ 4.89 le signal du proton anomérique sous la forme d'un doublet ($J_{1,2} = 4.1$ Hz). Ce couplage est en accord avec ce type de composé dans une conformation ${}^0\text{H}_1$.⁹ Le couplage vicinal entre H-2 allylique et H-3 vinylique ($J_{2,3} = 1.7$ Hz) est celui d'un proton H-2 pseudo-axial.¹⁰ La valeur du couplage homoallylique ($J_{2,5} = 2.5$ Hz) (H-2 et H-5 pseudo-axiaux) confirme également la préférence conformationnelle ${}^0\text{H}_1$ pour 12.

Il est intéressant de noter que le proton vinylique H-3 résonne à champ plus fort (δ 0.08 ppm) dans le composé *erythro* (H-2 étant pseudo-éq.) par rapport au composé *threo* (où H-2 est pseudo-ax), ce qui est en accord avec de précédentes observations.¹¹

Les azido-sucres épimères en C-2, 11 et 12, résulteraient de la substitution nucléophile de l'ester allylique en C-2 du produit d'élimination intermédiaire 9. Le mélange obtenu s'expliquerait par une épimérisation du produit de substitution bimoléculaire 12 conduisant au

mélange thermodynamique des deux azido-sucres 11 et 12. Chaque composé remis dans les mêmes conditions de réaction donne le même mélange thermodynamique. Les proportions relatives des deux produits peuvent s'expliquer par la préférence conformationnelle pseudo-axiale pour les groupements allyliques.¹²

Afin d'orienter la réaction de substitution vers la formation de l'azido-sucres de configuration *erythro* 12, l'énose 9 est un excellent intermédiaire. Il est obtenu à partir du dérivé bromé 8 par action du fluorure d'argent dans la pyridine (86%). Le traitement de l'énose 9 par la baryte hydratée conduit à 10 (93%). La substitution directe de l'alcool allylique en C-2 a été envisagée par activation de cet alcool sous forme de sel d'alkoxyphosphonium. Gryniewicz *et al.*¹³ ont montré que l'on pouvait obtenir un ester avec inversion de configuration en traitant un alcool allylique en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle par de l'acide benzoïque. Par l'utilisation du même système, mais en opérant en présence d'acide azothydrique, Loibner *et al.*¹⁴ ont étudié la substitution



d'alcools allyliques par l'anion azoture. Dans ces conditions, l'énose **10** conduit à un mélange des composés insaturés de configuration *erythro* **12** et *threo* **11** dans les proportions d'environ 7:1. Le composé de configuration *erythro* **12** est ainsi obtenu avec une stéréosélectivité remarquable.

L'hydrogénation de **12** (palladium sur carbonate de calcium) suivie d'une acétylation conduit au diacétamido-sucrose **14**. L'hydrolyse acide de la fonction éther d'énol fournit le cétose **15** qui est réduit stéréosélectivement en diacétamido-2,6 tridésoxy-2,3,6 α -D-ribo-hexopyranoside de méthyle **16** (69%). Les données spectrales de **16** sont identiques à celles indiquées dans la littérature pour la N,N-diacétyl-tobrosamine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tubes capillaires, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été pris, sauf indication contraire, en solution chloroformique (chloroforme RP contenant 0.5% d'éthanol) à une concentration voisine de 1% et à une temp. de 20° à l'aide du Polarimètre Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres IR ont été obtenus à l'aide du Spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de masse ont été mesurés à l'aide d'un Spectromètre AEI, MS9, les intensités relatives des ions étant exprimées en % du pic de base. Par extraction habituelle, il faut entendre, lavages avec de l'eau jusqu'à neutralité, lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de sodium anhydre puis évaporation du solvant sous pression réduite. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur gel de silice type G-60 Merck. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués. Ces analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-Analyse du C.N.R.S.

Azido-6 désoxy-6 α -D-mannopyranoside de méthyle 4

(a) Selon Ref. 4. Le dérivé **5** (8.6 g, 25 mmoles) est dissous dans une solution méthanolique de méthanolate de sodium M (50 ml). Après chauffage à 100° durant une heure, la solution est refroidie, neutralisée par de la résine Amberlite IR 50 (H⁺) puis évaporée à sec. On obtient 5.5 g de produit brut sous forme de laque. Après purification par chromatographie sur Florisil (200 g, solvant: dichlorométhane puis dichlorométhane-méthanol 99:1 et 98:2 v/v) on obtient 4.9 g de **4** (91%).

(b) Selon Ref. 5. A une solution de **3** (25 g, 129 mmoles) dans du N,N-diméthylformamide (300 ml) on ajoute de la triphénylphosphine (45 g, 384 mmoles) de l'azoture de sodium (25 g, 380 mmoles) puis du tétrachlorure de carbone (25 ml). La suspension est agitée à 45° pendant une nuit. Après addition de méthanol (5 ml) le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat évaporé sous vide (0.01 mm) pour donner un résidu qui est dissous dans de l'eau. La solution aqueuse est extraite avec du

cichlorométhane (élimination de l'excès de triphénylphosphine) puis concentrée. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (750 g). L'éluion avec un mélange dichlorométhane-méthanol 9:1, puis 8.5:1.5, donne 25 g de **4** (89%). $[\alpha]_D + 70^\circ$. IR 2100 cm⁻¹ (azide). SM *m/e* 60 (100); 71 (100); 73 (100); 74 (100); 75 (100); 85 (59); 87 (54); 99 (92); 131 (100); 145 (100); 163 (59); 188 (M-31, traces). Anal. Calc. pour C₇H₁₃O₅N₃ (219.20). (C, H, N).

Azido-6 O-benzylidène-2,3 désoxy-6 α -D-mannopyranoside de méthyle 6

A une solution d'azide **4** (30 g, 137 mmoles) dans du N,N-diméthylformamide (250 ml), on ajoute de l' α,α -diméthoxy-toluène (30 g, 195 mmoles) et de l'acide p-toluène sulfonique (600 mg). Le mélange est traité selon la technique d'Evans⁶ par chauffage à 60° sous pression réduite (15 mm de Hg) pendant 6 h. Après dilution avec de l'eau (100 ml), le produit est extrait avec du dichlorométhane, la phase organique est lavée avec une solution (20% v/v) de bicarbonate de sodium puis traitée de façon habituelle. On obtient une laque qui est purifiée sur colonne de silice (800 g). Après éluion avec du dichlorométhane, on obtient 33.6 g de benzylidène **6** (80%). Un échantillon analytique est obtenu après cristallisation (Ether-cyclohexane): F: 75-85°. $[\alpha]_D + 20^\circ$. IR 2100 cm⁻¹ (azide), 3460 cm⁻¹ (OH). SM *m/e* 77 (73), 85 (38), 91 (100), 99 (33), 100 (21), 103 (70), 105 (100), 121 (100), 148 (100), 178 (42), 251 (M-CH₂N₃, 9), 306 (M-1, 18), 307 (traces), 308 (traces). Anal. Calc. pour C₁₄H₁₇O₅N₃ (307.30). (C, H, N).

Azido-6 O-benzylidène-2,3 désoxy-6 O-méthyl-4 α -D-mannopyranoside de méthyle 7

A une solution de **6** (4.7 g, 15.3 mmoles) dans du tétrahydrofurane anhydre (75 ml) on ajoute de la soude pulvérisée (10 g) puis du sulfate de méthyle (5 ml). Après 20 h d'agitation à la température ambiante puis addition de 100 ml d'eau, le milieu réactionnel est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité puis traitées de manière habituelle. On obtient 4.6 g (94%) de composé **7** sous la forme d'une laque: $[\alpha]_D + 49^\circ$. SM *m/e* 71 (100), 75 (98), 77 (100), 85 (99), 91 (100), 98 (100), 105 (100), 113 (99), 121 (100), 145 (83), 147 (97), 148 (98), 163 (85), 178 (87), 191 (100), 265 (M-CH₂N₃, 34), 320 (M-1, 19), 321 (M⁺, 13), 322 (M+1, traces). Anal. Calc. pour C₁₅H₁₉O₅N₃ (321.33). (C, H, N).

Azido-6 O-benzoyl-2 bromo-3 didésoxy-3,6 O-méthyl-4 α -D-altrropyranoside de méthyle 8

A une solution de **7** (4.6 g, 14 mmoles) dans du tétrachlorure de carbone (250 ml), on ajoute de la N-bromosuccinimide (3 g, 17 mmoles) et du carbonate de baryum (3 g). On porte au reflux pendant 2 h, jusqu'à décoloration du mélange réactionnel. Après refroidissement, on filtre puis concentre sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans du dichlorométhane puis traité de manière habituelle. On obtient 4.1 g de **8** (71%) sous la forme d'une laque: $[\alpha]_D + 53.5^\circ$. IR 2100 cm⁻¹ (azide), 1730, 1270, 1100 cm⁻¹ (CO, ester). SM *m/e* 71 (100), 113 (95), 137 (99), 184 (92), 198 (100), 217 (100), 260 (41), 288 (21), 320 (100), 343 (16),

Tableau I. Déplacements^a chimiques du ¹³C des composés **5**, **8**-**12**

Composés	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	OMe ₁	OMe ₄
5	98,6	70,0	69,57	67,26	68,9	51,18	55,49	
8	99,32	67,20	45,47	73,03	72,61	51,36	55,79	55,9
9	98,59	68,36	90,16	157,36	68,36	51,66	54,76	56,09
10	101,38	65,26	94,10	155,48	68,06	51,97	54,58	56,15
11	99,87	54,82	87,67	157,36	68,12	52,27	56,56	56,16
12	98,05	54,82	90,40	154,93	68,66	51,78	55,85	56,10

(a) exprimés en ppm par rapport au TMS, dans le chloroforme-d.

Tableau 2. Déplacements chimiques du proton des composés 4, 6-16

Composés	Déplacements chimiques δ (ppm, TMS = 0) ^{a, b,}											
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	OMe	Ac			
<u>4</u>	4,76(s)							3,46(s)				
<u>6</u>	5,0 (s)	4,08(m)	4,37(m)			3,76-3,78		3,4 (s)				H endo 6,12
<u>7</u>	5,02(s)	4,14(d)	4,48(ad)	3-3,5(m)	3,5-3,8(m)			3,43(s)				H exo 5,88
	4,94(s)	4,04(d)	4,38(ad)					3,52(s)				H endo 6,14
<u>8</u>								3,38(s)				H exo 5,86
								3,36(s)				
<u>9</u>	4,83(s)	5,58(d)	4,63(ad)		4,23(m)	3,5-3,7(m)		3,47(s)				
<u>10</u>								3,37(s)				
	4,93(s)	5,39(d)	5,09(d)		4,36(m)			3,61(s)				
<u>11</u>								3,51(s)				
	4,76(s)	4,01(m)	5,06(d)		4,27(m)	3,56(m)		3,60(s)				
<u>12</u>								3,47(s)				
	4,80(s)	3,8-3,9(m)	4,83(d)		4,28(m)	3,49-3,6(m)		3,63(s)				
<u>13</u>								3,48(s)				
	4,89(d)	3,97(m)	4,75(m)		4,33(m)	3,48-3,62(m)		3,63(s)				
<u>14</u>								3,54(s)				
	4,63(s)	4,43(dd)	4,76(d)		4,16(m)	3,4-3,65(m)		3,55(s)		2 (s)		
<u>15</u> ^c								3,43(s)				
	4,76(m)	4,16(m)	4,52(s)		3,59(m)	3,5-3,9(m)		3,51(s)		1,99(s)		
<u>16</u> ^d								3,45(s)				
	4,78(s)	4,32(m)	2-2,5(m)		4,10(dd)	3,3-3,45(m)		3,39(s)		1,83(s)		
	4,91(d)	4,55(m)	2-2,5(m)	3,3-4(m)	3,3-4(m)			3,26(s)		2,17(s)		

a) 90 MHz dans le chloroforme-d' sauf exceptions. b) multiplicité: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; m, multiplet. c) diméthylsulfoxyde-d₆. d) pyridine-d₅. L'analyse des protons est du 1er ordre.

Tableau 3. Coupages du 1er ordre des protons: Composés 6-16

Composés	6	7	8 ^a	9	10	11	12 ^b	13	14 ^c	15	16 ^d
J _{1,2}	<1	:	:	:	<1	<1	4,1	<1	4,2	2,9	3,5
J _{2,3}	5,5	5,5	2,5	6,1	6,4	6	1,7	6,15	1-1,5	:	:
J _{2,5}	:	:	:	1,5	1-1,5	1,5	2	1,5	2,5	:	:
a) J _{3,4} = 3 ; b) J _{3,5} = 1,5 ; c) J _{1,3} = 2 ; d) Dans D ₂ O - Pyridine -d ₅ : J _{1,2} = 4, l'irradiation de H-1 transforme m, H-2 en quadruplet ; J _{2,3a} = 12, J _{2,3e} = 4.											

345 (16), 357 (14), 359 (14), 368 (29), 370 (29). Anal. Calc. pour C₁₅H₁₈O₅N₃Br (400.22). (C, H, N, Br).

Azido-6 O-benzoyl-2 didésoxy-3,6 O-méthyl-4 α-D-threo hexèn-3 pyranoside de méthyle 9

A une solution du dérivé 8 (10 g, 25 mmoles) dans de la pyridine (100 ml) on ajoute du fluorure d'argent (17 g, 124 mmoles). La solution est agitée à température ambiante pendant une nuit. Après dilution avec de l'éther, la solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris plusieurs fois avec un mélange chloroforme-méthanol (3:1 v/v) puis purifié par chromatographie sur Florisil (200 g). L'élution par du dichlorométhane donne 6.8 g de produit cristallin 9 (86%): F: 78-79°. [α]_D + 282°. IR 2110 cm⁻¹ (azide), 1720, 1270 et 1120 cm⁻¹ (CO, ester), 1680 cm⁻¹ (C=C, éther d'énol). SM *m/e* 77 (85), 105 (76), 126 (100), 127 (36), 141 (82), 154 (6), 170 (8), 217 (67), 231 (259 - N₂, 42), 259 (fragmentation retrodiénique, 8), 263 (traces), 287 (34), 288 (M - 31, 9), 319 (M⁺, traces). Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇O₅N₃ (319.31) (C, H, N).

Azido-6 didésoxy-3,6 O-méthyl-4 α-D-threo hexèn-3 pyranoside de méthyle 10

L'éther d'énol 9 (4.85 g, 15.3 mmoles) est dissous dans une solution méthanolique d'hydroxyde de baryum (10%, 70 ml). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau (100 ml) puis extrait de manière habituelle avec du dichlorométhane. On obtient 3.04 g de 10 (93%) sous la forme d'une laque: [α]_D + 162°. IR 3400 cm⁻¹ (OH), 2100 cm⁻¹ (azide), 1670 cm⁻¹ (C=C, éther d'énol). SM *m/e* 71 (110), 81 (18), 98 (10), 99 (18), 111 (21), 112 (13), 113 (155-N₃, 100), 121 (11), 141 (5), 155 (fragmentation retrodiénique, 6), 159 (M - CH₂N₃, traces). Anal. Calc. pour C₈H₁₃O₄N₃ (215.21) (C, H, N).

Diazido-2,6 tridésoxy-2,3,6 O-méthyl-4 α-D-threo hexèn-3 pyranoside de méthyle 11

A une solution de 8 (1.1 g, 2.7 mmoles) dans de l'hexaméthylphosphorotriamide (30 ml), on ajoute de l'azoture de sodium (0.36 g, 5.5 mmoles) puis on porte à la température de 140° sous atmosphère d'azote, pendant 4 h. La solution refroidie est extraite avec un mélange benzène-éther (1:1, v/v) et les phases organiques sont ensuite abondamment lavées à l'eau. Après traitement habituel, on obtient 533 mg de laque, présentant en CCM (cyclohexane-éther, 4:1, v/v) deux taches. Après purification sur plaque préparative de silice (même solvant que ccm) on obtient 55 mg de dérivé *erythro*-12 (8%) et 253 mg de produit *threo*-11 (38%). Composé *threo*-11, [α]_D + 345°. IR 2110 cm⁻¹ (azide), 1670 cm⁻¹ (C=C, éther d'énol). SM *m/e* 78 (51), 82 (72), 95 (49), 96 (60), 106 (70), 110 (100), 122 (79), 138 (26), 149 (84), 180 (fragmentation retrodiénique, 26), 191 (30), 207 (65), 221 (42). Anal. Calc. pour C₈H₁₂O₃N₆ (240.22) (C, H, N).

Diazido-2,6 tridésoxy-2,3,6 O-méthyl-4 α-D-erythro hexèn-3 pyranoside de méthyle 12

A une solution de 10 (1.69 g, 7.8 mmoles) dans du benzène anhydre (35 ml) on ajoute successivement de la triphényl-

phosphine (3.5 g, 13 mmoles), une solution benzénique d'acide azohydrique (80 ml, 0.25 N) puis une solution benzénique (5 ml) d'azodicarboxylate de diéthyle (1.5 g, 8.6 mmoles). Après 2 h de réaction à température ambiante, l'addition d'une solution glacée N de soude (10 ml) est suivie d'une extraction avec du dichlorométhane qui fournit une laque. Après purification sur colonne de silice (50 g, élution avec du pentane-dichlorométhane 1:1, v/v) pour enlever l'oxyde de triphénylphosphine, on obtient 1.4 g de laque. Après chromatographie préparative sur gel de silice (cyclohexane-éther 4:1, v/v) on obtient 1.16 g de composé *erythro* 12 (61.5%) et 0.16 g de dérivé plus polaire *threo* 11 (8.4%). Composé *erythro* 12: [α]_D + 100°. IR 2105 cm⁻¹ (azide), 1675 cm⁻¹ (C=C, éther d'énol). SM 55 (43), 82 (56), 96 (46), 110 (100), 138 (180 - N₃, 8), 149 (180 - OMe, 8), 180 (fragmentation retrodiénique, 23). Anal. Calc. pour C₈H₁₂O₃N₆ (240.22) (C, H, N).

Diacétamido-2,6 tridésoxy-2,3,6 α-D-threo hexèn-3 pyranoside de méthyle 13 et α-D-erythro 14

Une solution méthanolique (50 ml) du mélange d'azidosucres 11 et 12 (1.2 g, 5 mmoles) obtenus selon les conditions précédentes (Ph₃P, N₃H) est agitée sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur carbonate de calcium 5% (1.5 g). Après une nuit, le catalyseur est séparé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est immédiatement acétylé avec un mélange méthanol-anhydride acétique (40 ml, 3:1, v/v). Après une nuit d'agitation, la solution, évaporée sous pression réduite, donne 1.52 g de laque. La CCM (solvant: dichlorométhane-méthanol, 19:1, v/v) montre la présence de deux produits (R_f 0.26 et 0.22). Ces produits sont séparés par chromatographie sur colonne de silice 'Kieselgel H', avec élution avec le même solvant que celui de la CCM. On obtient 840 mg (61%) de composé *erythro* 14 et 120 mg (9%) de composé *threo*-13. Composé *threo*-13: F: 190-191° (éthanol). [α]_D + 114° (méthanol). SM *m/e* 43 (100), 70 (30), 96 (34), 98 (25), 110 (94), 111 (100), 112 (39), 115 (21), 126 (18), 138 (16), 153 (100), 158 (24), 169 (30), 181 (73), 182 (16), 200 (3), 213 (traces), 240 (M - MeOH, 5), 257 (M - 15.5), 272 (M⁺, traces). Anal. Calc. pour C₁₂H₂₀O₅N₂ (272.30) (C, H, N). Composé *erythro*-14: F: 239-240° (éthanol). [α]_D + 52° (méthanol). SM *m/e* 43 (100), 83 (50), 96 (25), 98 (25), 110 (65), 129 (45), 153 (85), 158 (15), 181 (25), 215 (20), 257 (M - 15, traces), 272 (M⁺, traces). Anal. Calc. pour C₁₂H₂₀O₅N₂ (272.30) (C, H, N).

Diacétamido-2,6 tridésoxy-2,3,6 α-D-erythro hexulose-4 pyranoside de méthyle 15

Le composé 14 (120 mg, 0.44 mmole) en solution dans de l'acide chlorhydrique aqueux (0.02 N, 10 ml) est chauffé à 90-100°, pendant 1 h. Une CCM (dichlorométhane-méthanol 9:1, v/v) indique alors une complète disparition du produit de départ. Après refroidissement, la solution est filtrée sur résine Amberlite IR 45 (OH) puis évaporée sous pression réduite. Le résidu, repris par de l'éthanol, donne des cristaux (80 mg; 70%): F: 230-250° (décomposition). [α]_D + 132° (méthanol), +116° (éthanol). IR 1725 cm⁻¹ (CO), 1670 cm⁻¹ (amide I), 1510 cm⁻¹ (amide II). SM

m/e 43 (100), 60 (22), 72 (54), 73 (56), 85 (50), 115 (33), 129 (25), 139 (30), 155 (7), 167 (13), 168 (10), 187 (15), 199 (7), 227 (*M* - 31, 7), 258 (8). *Anal. Calc.* pour $C_{11}H_{18}O_5N_2$ (258, 27) (C, H, N).

Diacétamido-2,6 tridésoxy-2,3,6 α-D-ribo hexopyrannoside de méthyle 16

A une solution du cétose **15** (35 mg, 0.13 mmole) dans du méthanol anhydre (5 ml) on ajoute du borohydrure de sodium (50 mg). Après une nuit d'agitation à température ambiante, on ajoute 2 ml d'eau. Le mélange réactionnel est neutralisé avec de la résine Amberlite IR 120 (H^+) puis filtré. Après concentration du filtrat, on obtient une laque que l'on reprend plusieurs fois avec du méthanol, jusqu'à obtention d'une mousse (28 mg). La CCM (solvant: dichlorométhane-méthanol, 9:1, v/v) indique la présence d'un produit très majoritaire, accompagné d'un produit légèrement plus polaire. Après purification par chromatoplaque préparative de silice, on obtient 25 mg de **16** (69%) cristallisé. *F*: 207° (acétone-méthanol). $[\alpha]_D + 90^\circ$. *Anal. Calc.* pour $C_{11}H_{16}O_5N_2$ (260.29) (C, H, N).

REFERENCES

- ¹J. C. Florent, C. Monneret et Q. Khuong-Huu, *Carbohydr. Res.* **26**, 301 (1977).
- ²K. F. Koch et J. A. Rhoades, *Antimicrobiol. Agents and Chemotherapy* **314** (1967).
- ³C. L. Brewer et R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc., Perkin I* **657** (1974); J. Leboul, J. Cleophax, S. D. Gero, A. Rolland et A. Forchioni, *Tetrahedron* **33**, 965 (1977).
- ⁴B. Castro, Y. Chapleur et B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **3034** (1973).
- ⁵T. Hata, I. Yamamoto et M. Sekine, *Chemistry Letters* **977** (1975).
- ⁶M. E. Evans, *Carbohydr. Res.* **21**, 473 (1972).
- ⁷C. Monneret, J.-C. Florent, N. Gladieux et Q. Khuong-Huu, *Ibid.* **50**, 35 (1976).
- ⁸R. J. Ferrier, N. Vethaviasar, O. S. Chizhov, V. I. Kadentsev et B. M. Zolotarev, *Ibid.* **13**, 269 (1970).
- ⁹O. Achmatowicz, Jr., A. Banaszek, N. Chmielewski, A. Zamojski et W. Lobodzinski, *Ibid.* **36**, 13 (1974).
- ¹⁰E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5561 (1964).
- ¹¹D. W. Cameron, D. G. I. Kingston, N. Sheppard et L. Todd, *J. Chem. Soc.* **98** (1964); K. Karplus, *J. Chem. Phys.* **33**, 1842 (1960).
- ¹²R. J. Ferrier et G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. (C)*, 2345 (1966).
- ¹³G. Grynkiewicz et H. Burzyńska, *Tetrahedron* **32**, 2109 (1976).
- ¹⁴H. Loibner et E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100 (1976).