

SYNTHÈSE DES SUBSTANCES DE GROUPE SANGUIN—IX†

UNE SYNTHÈSE DU 2-O-(α -L-FUCOPYRANOSYL)-3-O-(α -D-GALACTOPYRANOSYL)-D-GALACTOSE, LE DETERMINANT ANTIGENIQUE DU GROUPE SANGUIN B

J. C. JACQUINET et P. SINAÏ*

E.R.A. No. 739 Synthèse Osidique, Laboratoire de Biochimie Structurale, U.E.R. de Sciences Fondamentales et Appliquées, 45045 Orléans Cédex, France

(Received in France 7 June 1978)

Résumé—Le trisaccharide 2-O-(α -L-fucopyranosyl)-3-O-(α -D-galactopyranosyl)-D-galactose a été synthétisé de façon stéréospécifique par emploi de la méthode à l'imidate. L'allyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside est d'abord α -L-fucosylé à l'aide du 1-O-(*N*-méthyl)-acétimidyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -L-fucopyranose. Après *O*-débenzoylation, le dérivé obtenu est α -D-galactosylé par le 1-O-(*N*-méthyl)-acétimidyl-2,3,4,6-tétra-O-benzyl- β -D-galactopyranose. Le même trisaccharide peut être obtenu à partir de l'allyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside après α -D-galactosylation, *O*-débenzoylation et α -L-fucosylation. Ces glycosylations sont effectuées à température ambiante dans le nitrométhane, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. Une désallylation suivie d'une hydrogénation catalytique conduit au déterminant antigénique du groupe sanguin B. Le groupement allyle peut également être sélectivement transformé en groupement hydroxyéthyle.

Abstract—The trisaccharide 2-O-(α -L-fucopyranosyl)-3-O-(α -D-galactopyranosyl)-D-galactose has been synthesised stereospecifically using the imidate procedure. Allyl 3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidene- β -D-galactopyranoside was first α -L-fucosylated by 1-O-(*N*-methyl)-acetimidyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -L-fucopyranose then, after *O*-debenzoylation, α -D-galactosylated by 1-O-(*N*-methyl)-acetimidyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-galactopyranose. The resulting trisaccharide has also been obtained from allyl 2-O-benzoyl-4,6-O-benzylidene- β -D-galactopyranoside after α -D-galactosylation, *O*-debenzoylation and α -L-fucosylation. The glycosylations were performed at room temperature in nitromethane in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. Desallylation followed by catalytic hydrogenolysis gave the B blood-group antigenic determinant. The allyl group was also selectively transformed into hydroxyethyl group.

Nous avons décrit en 1977 une nouvelle technique de synthèse de disaccharides 1,2-*cis*, que nous proposons désormais d'appeler la méthode à l'imidate.¹ Etant donné notre intérêt dans la préparation des déterminants antigéniques à structure oligosaccharidique des substances de groupes sanguins humains, l'application de cette méthode à la synthèse stéréospécifique du trisaccharide du titre nous est apparue comme un bon test de son efficacité. Une préparation à haut rendement de ce composé présente en outre un grand intérêt pratique: l'obtention ultérieure d'immunoabsorbants permettant l'absorption sélective d'un anticorps anti-B. La détermination des groupes sanguins des donneurs de sang s'effectue à l'aide de sérums-tests d'origine humaine. C'est ainsi que pour effectuer la détermination systématique du groupe Rhésus standard (antigène D), il est utilisé chaque année en France plusieurs milliers de litres d'antisérum anti-D. Pour que la spécificité de ce réactif, d'origine humaine, soit dirigée uniquement contre l'antigène D, il est nécessaire d'absorber les anticorps naturels

anti-A ou anti-B, initialement présents dans ces sérums, sur des globules rouges A ou B de groupe Rhésus négatif. Plusieurs milliers de litres de sang du groupe B Rhésus négatif sont utilisés à cet effet. Ceci représente non seulement des manipulations de très gros volumes, mais surtout utilise un sang relativement rare (fréquence du groupe B Rhésus négatif: 1,2% de la population). Par fixation sur un support solide de notre dérivé synthétique, nous pouvons créer un modèle artificiel des globules B Rhésus négatif.

Le trisaccharide B a été synthétisé pour la première fois avec un rendement modeste,² ensuite amélioré,³ par Lemieux et al. en employant la méthode de catalyse par les ions bromure.⁴ Cet antigène a ensuite été fixé sur des billes de verre.⁵

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'intermédiaire clé de la synthèse est l'allyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 6. Par équilibre en milieu alcalin, il conduit au benzote 7. Ainsi les glycosylations successives des hydroxyles en C-2 et C-3 sont réalisables dans un ordre quelconque. Le choix du groupement allyle comme protecteur de l'hydroxyle anomère permet de la souplesse: son élimination en fin de synthèse conduit au trisaccharide libre; sa transformation conduit à un dérivé fixable sur un support insoluble.

L'allyl- β -D-galactopyranoside²⁻⁷ a été préparé en s'in-

†Partis VIII. R&F. 10. Ce travail a bénéficié de l'aide de subventions de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (CRL 76.1.120.1.), de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie du Centre et de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Contrats ASCO NO. 75.7.1364 et 77.7.0769).



1

2: R = R' = H

3: R = R' = Ph-CH₂

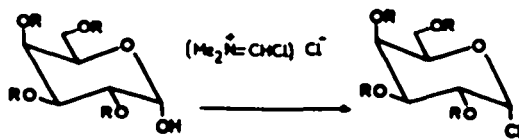
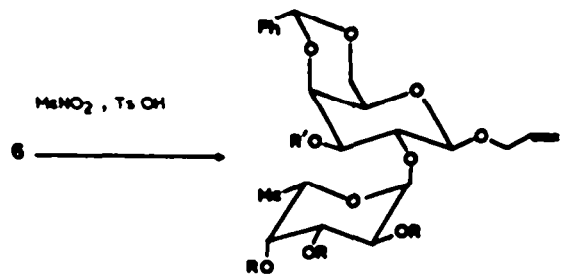
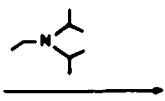
4: R = R' = Ac

5: R = R' = Ph-CO

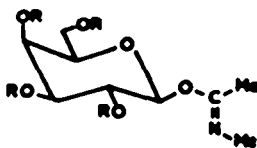
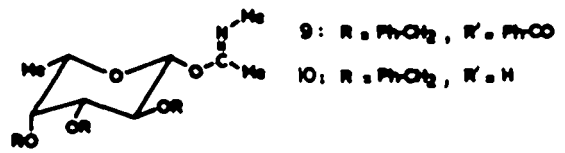
6: R = H, R' = PhCO

7: R = PhCO, R' = H

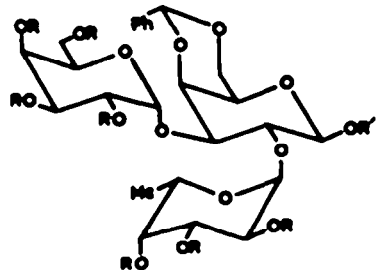
spirant de la technique décrite par Schroeder *et al.*⁸ Il est transformé en allyl-4,6-*O*-benzylidène-β-D-galactopyranoside 2 par action de l'aldéhyde benzoïque en présence de chlorure de zinc. Une benzylation à l'aide de *N*-benzoylimidazole conduit sélectivement avec un bon rendement (85%) à l'allyl-3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzylidène-β-D-galactopyranoside 6. Une telle sélectivité a déjà été observée par Chittenden⁹ sur des dérivés voisins. La localisation de la fonction ester en C-3 est confirmée par le déplacement chimique du proton H-3.

11: R = Ph-CH₂12: R = Ph-CH₂Me-NH-CO-Me, Ag₂O

Tamis moléculaire 4Å

13: R = Ph-CH₂8: R = Ph-CH₂9: R = Ph-CH₂, R' = Ph-CO10: R = Ph-CH₂, R' = HMeNO₂, TsOH

13

14: R = Ph-CH₂, R' = CH₂-CH=CH₂15: R = Ph-CH₂, R' = H (α, β)16: R = Ph-CH₂, R' = CH₂-CH₂-OH17: R = Ph-CH₂, R' = CH₂-CH₂-OAc

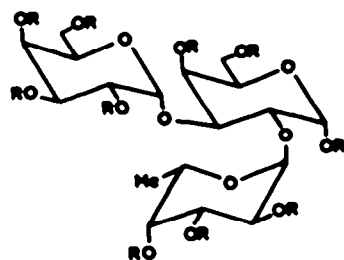
La méthode à l'imidate¹ a alors été appliquée à l'α-L-fucosylation stéréospécifique de l'alcool 6. Le 1-*O*-(*N*-méthyl)-acétimidyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-β-L-fucopyranose 8¹⁰ est condensé à la température ambiante et à l'abri de l'humidité avec l'alcool 6 dans le nitrométhane en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. L'allyl-3-*O*-benzoyl-2-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-4,6-*O*-benzylidène-β-D-galactopyranoside 9 est ainsi obtenu avec un excellent rendement (91%). Le déplacement chimique du proton H-3 (δ 5.40) indique que cette position est benzoylée et que la condensation ne s'est pas accompagnée d'une migration de l'ester. Le proton H-2, dont l'hydroxyle correspondant est glycosylé, sort à champ plus élevé (δ 4.10). Une débenzylation (méthylate de sodium) conduit à l'alcool 10 cristallin. La méthode à l'imidate a maintenant été

appliquée à l'α-D-galactosylation stéréospécifique de cet alcool 10. Par action du chlorure de diméthylchloroformimium,¹¹ le 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-α-D-galac-

topyranose 11¹² est aisément transformé (rendement 93%) en chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyle 12.¹³ Lorsqu'une solution benzénique de ce chlorure est agitée à la température ambiante en présence de *N*-méthylacétamide, d'oxyde d'argent, de diisopropyléthylamine et de tamis moléculaire 4 Å en poudre, le 1-*O*-(*N*-methyl)-acétimidyl-2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- β -D-galactopyranose 13 est obtenu stéréospécifiquement (rendement 92%). Cet imidate est ensuite condensé avec l'alcool 10 à la température ambiante et à l'abri de l'humidité, dans le nitrométhane en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, conduisant au trisaccharide protégé cristallin 14, avec un rendement de 84%.

Dans une autre approche du trisaccharide 14, l'allyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzylidène- β -D-galactopyranoside 7 a été utilisé comme produit de départ. Il est obtenu par équilibration du benzoate 6 en milieu alcalin. Cet alcool 7 est condensé avec l'imidate 13 à la température ambiante et à l'abri de l'humidité, dans le nitrométhane en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. L'allyl-2-*O*-benzoyl-3-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-4,6-*O*-benzylidène- β -D-galactopyranoside 20 est obtenu avec un bon rendement (86%). Une débenzoylation (méthylate de sodium) conduit à l'alcool cristallin 21 (94%). Avant de poursuivre la synthèse, ce composé a été successivement désallylé¹⁴ puis hydrogéné catalytiquement, le disaccharide connu^{4,15,16} 3-*O*-(α -D-galactopyranosyl)-D-galactose 23 étant obtenu sous forme d'une poudre amorphe. Il a été caractérisé par un β -peracétate cristallin 24 dont les propriétés physiques (p.f. et pouvoir rotatoire) sont très voisines de celles décrites par Morgan et O'Neill.¹⁵ L'alcool 21 a alors été stéréospécifiquement α -L-fucosylé à l'aide de l'imidate 8 dans les conditions décrites ci-dessus, conduisant au trisaccharide protégé 14 identique à celui obtenu précédemment.

L'obtention stéréospécifique d'un composé tel que 14 avec un rendement très élevé constitue un exemple particulièrement frappant de l'efficacité de la méthode à l'imidate.

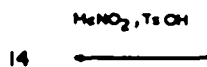


16: R = H (α, β)

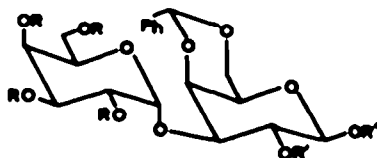
17: R = Ac

En vue de préparer le trisaccharide 16, le composé 14 est désallylé à l'aide d'un traitement au *tert*-butoxyde de potassium dans le diméthylsulfoxyde suivi d'une hydrolyse douce à l'aide de chlorure mercurique et d'oxyde mercurique.¹⁴ Le dérivé 15 obtenu est hydrogéné dans l'acide acétique glacial en présence de palladium sur charbon à 10% donnant le trisaccharide cherché 16 avec un rendement pratiquement quantitatif. Le pouvoir rotatoire de ce dérivé est identique à celui publié par Lemieux et Driguez.² Il a de plus été caractérisé par un α -peracétate cristallin 17.

Le but de ce travail est la réalisation d'un modèle artificiel des globules B Rhésus négatif. Le groupement allyle est transformé selon le Schéma 1, dans lequel R représente un mono-ou oligosaccharide complètement substitué par des éthers benzyles et un benzylidène acétal. A titre de modèle simple, l'allyl-2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidène- β -D-galactopyranoside 3 a été aisément transformé, selon ce schéma, en alcool 25 cristallin avec un rendement de 80%. La même série de transformation, appliquée au trisaccharide protégé 14, conduit à l'alcool 18 avec un rendement de 79%. L'emploi de cet alcool pour l'élaboration d'immunoabsorbants synthétiques est à l'étude dans notre laboratoire.



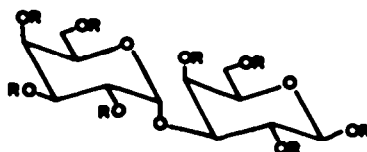
8



20: R = PhCH₂, R' = PhCO, R'' = CH₂-CH=CH₂

21: R = PhCH₂, R' = H, R'' = CH₂-CH=CH₂

22: R = PhCH₂, R' = H, R'' = H (α, β)



23: R = H (α, β)

24: R = Ac

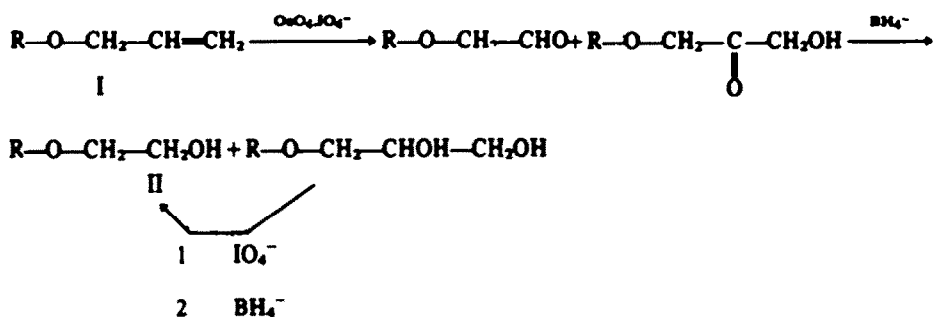
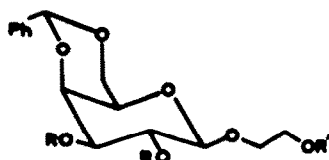


Schéma 1.

25 : R = PhCH₂, R' = H26 : R = PhCH₂, R' = Ac

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil B&chi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires optiques sont déterminés à 20° au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141). Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre Jouan-Jaeco IRA-1, les spectres de résonance magnétique nucléaire à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer R-32 (90 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne ou externe (s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublets; m, multiplet.) Les protons de l'unité D-galactopyranose non réductrice sont affectés d'un indice prime, ceux de l'unité L-fucopyranose d'un indice seconde. Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées au moyen d'un chromatographe Girde (Modèle 3000) muni d'un détecteur à ionisation de flamme en utilisant une colonne en verre Pyrex de 3,40 m contenant 4% de OV-17 sur Gas Chrom Q (80-100 mesh) avec un programme de 10° par min de 150 à 300°. Le gaz porteur est de l'azote sous une pression de 1,5 bars à 150°, avec un débit de 20 ml/min. Les temps de rétention (t_R) sont exprimés par rapport à l'hexa-O-(triméthylsilyl)-myo-inositol pris comme référence. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck HF 254 (épaisseur 0,25 mm) et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50% d'acide sulfurique et chauffage au moyen d'un éclairateur. Les chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice Merck (0,063-0,200 mm). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique.

Allyl- β -D-galactopyranoside 1. Un mélange d'alcool allylique (25 ml) et de 1,2-dichloroéthane (80 ml) est agité à température ambiante, à l'abri de l'humidité, en présence d'oxyde mercurique jaune (6 g), de bromure mercurique finement broyé (8,4 g) et de sulfate de calcium anhydre (10 g). Après 30 min, le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-galactopyranose (12 g) est ajouté en une seule fois et l'agitation est maintenue pendant 12 h. Le mélange réactionnel est alors filtré (verre frité, porcelaine No. 5, avec lit de Célite 535) et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est dissous dans du chloroforme (200 ml) et la solution obtenue est lavée avec une solution aqueuse à 10% d'iodure de potassium, avec de l'eau, séchée (chlorure de calcium) et évaporée. Le sirop obtenu est déacétylé (méthylate de sodium dans le méthanol).

Après le traitement habituel, le résidu est cristallisé dans l'éthanol pour donner 1 (5,20 g, 81%); F 103-104°; lit.³⁻⁷ F 102-103°, F 103-104°, F 102-103°.

Allyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 2. Le composé 1 (5,96 g) est agité à l'abri de la lumière pendant 15 h à la température ambiante en présence d'aldéhyde benzoinique (80 ml) et de chlorure de zinc (5,5 g, fondu et pulvérisé). La solution obtenue est alors versée lentement sous forte agitation dans l'éther diisopropylique (300 ml). Le précipité obtenu est essoré, rincé avec de l'éther et recristallisé dans l'éthanol pour donner 2 (6,92 g, 82%); F 178-179°; $[\alpha]_D^{20}$ -7° (c 1, pyridine); RMN (diméthylsulfoxyde- d_6): δ 7,40 (5H, m, Ph), 4,95 et 4,85 (2H, OH); Calc. pour C₁₆H₂₀O₆, H₂O: C, 58,88; H, 6,79. Tr.: C, 58,94; H, 6,47%.

Allyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 3. Le composé 2 (1,85 g, 6 mM) est dissous dans du N,N-diméthylformamide (20 ml) et de l'hydrure de sodium (432 mg, 18 mM) est ajouté par petites portions. Après arrêt du dégagement d'hydrogène, du bromure de benzyle (1,54 ml, 13 mM) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 2 h à la température ambiante et l'excès d'hydrure est alors détruit par addition de méthanol (10 ml) et l'agitation est poursuivie pendant 2 h. Le mélange réactionnel est dilué avec du chloroforme (80 ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, avec de l'eau, séchée (chlorure de calcium) et évaporée. Le résidu est cristallisé dans un mélange éther-hexane pour donner 3 (2,481 g, 92%); F 126-127°; $[\alpha]_D^{20} +29^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme- d): δ 7,40 (15H, m, Ph), 4,45 (1H, d, J_{1,2} 8Hz, H₁), 4,08 (1H, dd, J_{1,2} 3,5Hz, J_{4,5} 1Hz, H₄), 3,88 (1H, dd, J_{2,3} 9Hz, H₂), 3,56 (1H, dd, H₃), 3,26 (1H, m, H₅); Calc. pour C₂₈H₃₂O₆: C, 73,75; H, 6,60. Tr.: C, 73,86; H, 6,61%.

Allyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 4. Le composé 2 (100 mg) est acétylé (anhydride acétique-pyridine) à la température ambiante pendant 3 h. Le traitement habituel conduit à un résidu qui est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther-pentane pour donner 4 (112 mg, 88%); F 94-95°; $[\alpha]_D^{20} +56^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme- d): δ 7,45 (5H, m, Ph), 5,44 (1H, dd, J_{2,3} 10Hz, H₂), 4,96 (1H, dd, J_{1,2} 3Hz, H₁), 4,54 (1H, d, J_{1,2} 8Hz, H₁), 2,03 (6H, s, OAc); Calc. pour C₂₈H₃₂O₈: C, 61,22; H, 6,16. Tr.: C, 61,31; H, 6,12%.

Allyl-2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 5. Une benzyloxylation du composé 2 (100 mg) dans la pyridine conduit à un résidu qui est cristallisé deux fois dans un mélange acétate d'éthyle-éther pour donner 5 (152 mg, 91%); F 164-165°; $[\alpha]_D^{20} +141^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme- d): δ 7,42 (11H, m, Ph), 5,92 (1H, dd, J_{2,3} 10Hz, H₂), 5,38 (1H, dd, J_{1,2} 4Hz, H₁), 4,80 (1H, d, J_{1,2} 8Hz, H₁), 4,48 (1H, dd, J_{4,5} 1 Hz, H₄); Calc. pour C₃₀H₃₂O₇: C, 69,76; H, 5,46. Tr.: 69,57; H, 5,60%.

Allyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 6. Une solution de chlorure de benzoyle (457 mg) dans du chloroforme anhydre (2 ml) est ajoutée en une seule fois à une solution d'imidazole (443 mg) dans du chloroforme anhydre (5 ml). Après 10 min à 5°, le chlorhydrate d'imidazole est essoré et le filtrat est ajouté à une suspension du

composé 2 (1 g) dans du chloroforme anhydre (20 ml). L'ensemble est porté à reflux à l'abri de l'humidité pendant 18 h. Après refroidissement et dilution avec du chloroforme (50 ml), le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse à 5% d'hydrogencarbonate de sodium, avec de l'eau, séché (chlorure de calcium) et évaporé. Le solide blanc obtenu est cristallisé deux fois dans un mélange acétate d'éthyle-éther pour donner 6 (1.136 g, 85%); F 172-173°; $[\alpha]_D^{20} + 83^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.45 (BH, m, Ph), 5.16 (1H, dd, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H₃), 2.70 (1H, OH); Calc. pour $C_{27}H_{32}O_7$: C, 66.98; H, 5.87. Tr.: C, 67.01; H, 5.75%.

Allyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène- β -D-galactopyranoside 7. Une solution aqueuse de soude 0.05 N (50 ml) est ajoutée en une seule fois à une solution du benzoate 6 (1.5 g) dans l'acétone (15 ml). Après 2 min à 0°, le mélange est extrait avec du chloroforme (4 x 20 ml). Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées (CaCl₂), filtrées et évaporées. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (80 g). L'éluion par le mélange acétate d'éthyle-hexane (1:1, v/v) donne, par ordre d'éluion le benzoate 6, cristallisant dans un mélange acétate d'éthyle-éther (782 mg, 52%); F 172-173°, et le benzoate 7, cristallisant dans un mélange acétate d'éthyle-éther (661 mg, 44%); F 144-145°; $[\alpha]_D^{10} + 10^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.45 (BH, m, Ph), 5.40 (1H, dd, $J_{1,2}$ 8 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz, H₂), 2.68 (1H, OH); Calc. pour $C_{27}H_{32}O_7$: C, 66.98; H, 5.87. Tr.: C, 67.04; H, 6.03.

Allyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)- β -D-galactopyranoside 9. Une solution du benzoate 6 (619 mg, 1.5 mM) dans le nitrométhane (20 ml) est agitée pendant 3 h à la température ambiante sous courant d'azote sec et en présence de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (1 g). L'imidate 8¹⁰ (1.22 g, 2.5 mM) et l'acide *p*-toluènesulfonique anhydre (344 mg, 2 mM) sont ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 20 h. Après addition de triéthylamine (1 ml), le mélange réactionnel est filtré et le filtrat évaporé. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (150 g). L'éluion par le mélange hexane-acétate d'éthyle (5:2, v/v) donne le disaccharide 9 à l'état pur, sous forme d'un sirop qu'il n'a pas été possible de cristalliser (1.131 g, 91%, $[\alpha]_D^{13} + 13^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.30 (20H, m, Ph), 5.40 (1H, dd, $J_{2,3}$ 12 Hz, $J_{3,4}$ 4 Hz, H₃), 5.19 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, H₁), 1.13 (3H, d, J 7 Hz, CMe); Calc. pour $C_{49}H_{52}O_{11}$: C, 72.44; H, 6.32. Tr.: C, 72.66; H, 6.32%.

Allyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)- β -D-galactopyranoside 10. Le disaccharide 9 (1.03 g) est débénzoylé (méthylate de sodium dans le méthanol) pendant 1 h à la température ambiante. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, versé dans un mélange eau-glace (100 ml) et extrait avec du chloroforme. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées (chlorure de calcium) et évaporées. Le résidu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther-hexane pour donner 10 (847 mg, 94%); F 166-167°; $[\alpha]_D^{20} - 58^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.40 (20H, m, Ph), 5.25 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, H₁), 1.12 (3H, d, J 7 Hz, CMe); Calc. pour $C_{43}H_{48}O_{10}$: C, 71.52; H, 6.67. Tr.: C, 71.68; H, 6.62%.

1-O-(N-méthyl)-actémidyl-2,3,4,6-tétra-O-benzyl- β -D-galactopyranose 13. Une solution de N,N-diméthylformamide anhydre (0.383 ml) dans le tétrachlorure de carbone (4 ml) est ajoutée rapidement à une suspension de pentachlorure de phosphore (1.04 g) dans le tétrachlorure de carbone (10 ml). Le mélange réactionnel est agité 10 min et le précipité blanc formé est essoré et ajouté le plus rapidement possible à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-galactopyranose^{12,13} 11 (1.08 g, 2 mM) dans le dichlorométhane (20 ml). Après agitation pendant 15 min à la température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (50 ml). La solution obtenue est lavée avec de l'eau, séchée (chlorure de calcium) et évaporée. Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyle 12 est obtenu sous forme d'un sirop incolore (1.041 g, 93%); $[\alpha]_D^{10} + 151^\circ$ (c 2.5, benzène); lit.¹² $[\alpha]_D^{10} + 147^\circ$ (c 2, benzène).

Une solution de N-méthylacétamide (160 mg, 2.2 mM) dans le benzène est agitée à l'abri de la lumière et sous courant d'azote sec en présence d'oxyde d'argent (1.15 g, 5 mM, fraîchement préparé) et de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (1 g) pendant 5 h à

la température ambiante. Le chlorure 12 (1.04 g, 1.85 mM) et l'éthylidiamine (0.260 g, 2.2 mM) sont alors ajoutés et le mélange réactionnel est laissé 20 h dans ces conditions. Après filtration (verre fritté, porosité n° 5, lit d'alumine neutre activé 1) et lavage des solides avec un mélange benzène-éther (100 ml, 1:1, v/v, contenant 0.1% de triéthylamine), le filtrat est évaporé à sec pour donner l'imidate 13 sous forme d'un sirop qu'il n'a pas été possible de cristalliser (1.023 g, 92%); $[\alpha]_D^{20} + 25^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.30 (20H, m, Ph), 5.82 (1H, d, $J_{1,2}$ 8 Hz, H₁), 2.95 (3H, s, N-Me), 1.84 (3H, s, CMe); IR (nujol): ν_{max} 1710 cm⁻¹ (C=N); Calc. pour $C_{37}H_{44}NO_6$: C, 74.60; H, 6.94; N, 2.75. Tr.: C, 74.68; H, 6.91; N, 2.10%.

Allyl-4,6-O-benzylidène-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-3-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranoside 14. Une solution du disaccharide 10 (600 mg, 0.825 mM) et de l'imidate 13 (900 mg, 1.5 mM) dans le nitrométhane anhydre (15 ml) est agitée sous courant d'azote sec en présence de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (1 g) pendant 3 h à la température ambiante. Une solution d'acide *p*-toluènesulfonique anhydre (150 mg, 0.8 mM) dans le nitrométhane anhydre (5 ml) est alors ajoutée et l'agitation est maintenue 48 h dans ces conditions. Après addition de triéthylamine (1 ml) et dilution avec du chloroforme (100 ml), les solides sont essorés et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris dans du chloroforme (50 ml), la solution est lavée avec une solution aqueuse à 5% d'hydrogencarbonate de sodium, avec de l'eau, séchée (chlorure de calcium) et évaporée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (80 g). L'éluion par le mélange hexane-acétate d'éthyle (5:2, v/v) permet de recueillir le trisaccharide 14 à l'état pur, cristallisant dans un mélange éthanol-eau (19:1, v/v) et recristallisé dans un mélange éther-hexane (965 mg, 84%); F 117-118°; $[\alpha]_D^{20} + 2^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.25 (40H, m, Ph), 5.60 (1H, d, J 2.5 Hz), 5.38 (1H, d, J 3 Hz), 1.18 (3H, d, CMe, J 7 Hz); Calc. pour $C_{77}H_{82}O_{15}$: C, 74.13; H, 6.62. Tr.: C, 74.22; H, 6.64%.

4,6-O-benzylidène-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-3-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-D-galactopyranose 15. Une solution du trisaccharide 14 (312 mg, 0.25 mM) dans le diméthylsulfoxyde (10 ml) est agitée à 100°, sous courant d'azote sec, en présence de *tert*-butyle de potassium (224 mg, 2 mM) pendant 2 h. Après refroidissement le mélange réactionnel est versé dans une solution glacée à 10% de chlorure d'ammonium et extrait avec du chloroforme. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées (chlorure de calcium) et évaporées. Le résidu est dissous dans un mélange acétone-eau (9:1, v/v, 10 ml) et agité en présence d'oxyde mercurique jaune (214 mg) et de chlorure mercurique (136 mg) pendant 30 min à la température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, les solides sont lavés avec du chloroforme (100 ml) et le filtrat est lavé avec une solution aqueuse à 10% d'iode de potassium, avec de l'eau, séché (chlorure de calcium) et évaporé. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (30 g). L'éluion par le mélange hexane-acétate d'éthyle (3:2, v/v) permet de recueillir le trisaccharide réducteur 15 sous forme d'un sirop qu'il n'a pas été possible de cristalliser (248 mg, 82%); $[\alpha]_D^{50} + 50^\circ$ (c 1, méthanol-eau, 19:1, v/v), pas de mutarotation; RMN (chloroforme-d): δ 7.30 (40H, m, Ph), 5.49 (1H, d, J 3 Hz), 5.37 (1H, d, J 2.5 Hz), 1.00 (3H, d, J 7 Hz, CMe); Calc. pour $C_{74}H_{78}O_{15}$: C, 73.61; H, 6.51. Tr.: C, 73.80; H, 6.58%.

2-O-(α -L-fucopyranosyl)-3-O-(α -D-galactopyranosyl)-D-galactose 16. Le trisaccharide 15 (480 mg) est hydrogénéolysé dans l'acide acétique glacial (20 ml) en présence de palladium sur charbon à 10% (500 mg) pendant 20 h à la température ambiante. Le catalyseur est essoré et le filtrat est évaporé. Le résidu est trituré dans l'éthanol pour donner le trisaccharide 16 sous forme d'une poudre blanche qu'il n'a pas été possible de cristalliser (186 mg, 96%); F 135-138° (décomposition); $[\alpha]_D^{20} + 35^\circ$ (c 1, eau-méthanol, 19:1, v/v) pas de mutarotation; RMN (D₂O): δ 5.88 (d, J 3, 5 Hz), 5.72 (d, J 3 Hz), 5.62 (d, J 3 Hz), 1.70 (d, J 7 Hz, CMe); la présence d'une faible quantité d'anomère β (20% environ) est indiquée par un dédoublement du signal à 1.70; lit.² $[\alpha]_D^{20} + 35.1^\circ$ (c 1.1, eau); Calc. pour $C_{18}H_{32}O_{15}$: C, 44.26; H, 6.61. Tr.: C, 44.29; H, 6.71%.

Après réduction au borohydride de sodium et per(triméthyl-

silylation,¹⁷ le dérivé obtenu est homogène en chromatographie en phase gazeuse, t_R 2.34.

1,4,6 - Tri - O - acétyl - 2 - O - (2,3,4 - tri - O - acétyl - α - L - fucopyranosyl) - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - acétyl - α - D - galactopyranosyl) - α - D - galactopyranose 17. Le trisaccharide 16 (65 mg) est acétylé (anhydride acétique-pyridine) pendant 2 h à 0° puis 18 h à la température ambiante. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (10 g). L'élué par le mélange 1,2-dichloroéthane-acétone (9:1, v/v) permet de recueillir le persacétate 17, cristallisant dans un mélange éther-éthanol (66 mg, 55%); F 215-216°; $[\alpha]_D^{25} + 51^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 6.40 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H₁), 5.62 (1H, d, J 4 Hz), 2.30, 2.26, 2.24, 2.10, 2.08, 2.02, 1.99 et 1.90 (30H, 8a, OAc), 1.08 (3H, d, J 6.5 Hz, CMe); Calc. pour C₃₀H₅₂O₂₃: C, 50.22; H, 5.77. Tr.: C, 50.14; H, 5.81%.

2 - Hydroxyéthyl - 4,6 - O - benzylidène - 2 - O - (2,3,4 - tri - O - benzyl - α - L - fucopyranosyl) - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - benzyl - α - D - galactopyranosyl) - β - D - galactopyranose 18. Une solution du trisaccharide 14 (312 mg, 0.25 mM) dans le mélange dioxane-eau (3:1, v/v, 16 ml) est agitée pendant 1 h à la température ambiante en présence de tétrahydroxyde d'osmium¹⁸ (2.5 mg, 10 mM). Du périodate de sodium finement pulvérisé (112 mg, 0.525 mM) est alors ajouté par petites portions et l'agitation est maintenue pendant 4 h. Du borohydrure de sodium (50 mg) est alors ajouté et, après 10 min, le mélange réactionnel est évaporé. Le résidu est dissous dans du chloroforme (100 ml), la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10% de sulfate de sodium, avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, avec de l'eau, séchée (chlorure de calcium) et évaporée. Le résidu est dissous à nouveau dans un mélange dioxane-eau (16 ml, 3:1, v/v) et agité en présence de périodate de sodium (52 mg). Après 3 h, du borohydrure de sodium (50 mg) est ajouté et l'agitation est maintenue 10 min. Le mélange réactionnel est traité comme précédemment et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (20 g). L'élué par le mélange acétate d'éthyle-hexane (3:1, v/v) donne le dérivé 18, cristallisant dans un mélange acétate d'éthyle-hexane (247 mg, 79%); F 84-85°; $[\alpha]_D^{25} - 6^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.30 (40H, m, Ph), 5.46 (1H, d, J 3 Hz), 5.33 (1H, d, J 2.5 Hz), 1.16 (3H, d, J 7 Hz, CMe); Calc. pour C₃₀H₅₂O₁₈: C, 72.94; H, 6.60. Tr.: 72.69; H, 6.60%.

2 - Acétoxyéthyl - 4,6 - O - benzylidène - 2 - O - (2,3,4 - tri - O - benzyl - α - L - fucopyranosyl) - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - benzyl - α - D - galactopyranosyl) - β - D - galactopyranoside 19. Le composé 18 (60 mg) est acétylé (anhydride acétique-pyridine) pendant 20 h à la température ambiante. Après évaporation à sec, le résidu est cristallisé deux fois dans un mélange éther-hexane pour donner 19 (54 mg, 87%); F 116-117°; $[\alpha]_D^{25} + 14^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.30 (40H, m, Ph), 5.62 (1H, d, J 2.5 Hz), 5.38 (1H, d, J 3 Hz), 1.97 (3H, d, J 6.5 Hz, CMe); Calc. pour C₃₇H₆₄O₁₇: C, 72.43; H, 6.55. Tr.: C, 72.48; H, 6.61%.

Allyl - 2 - O - benzoyl - 4,6 - O - benzylidène - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - benzyl - α - L - fucopyranosyl) - β - D - galactopyranoside 20. Une solution du benzoate 7 (285 mg, 0.66 mM) et de l'imidate 13 (596 mg, 1 mM) dans le nitrométhane (10 ml) est agitée pendant 3 h à la température ambiante sous courant d'azote sec en présence de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (1 g). Une solution d'acide p-toluènesulfonique anhydre (115 mg, 0.66 mM) dans le nitrométhane (2 ml) est ajoutée et l'agitation est maintenue pendant 24 h. De la triéthylamine (0.5 ml) et du chloroforme (50 ml) sont ajoutés, les solides sont essorés et le filtrat est lavé avec une solution aqueuse à 5% d'hydrogencarbonate de sodium, avec de l'eau, séché (chlorure de calcium) et évaporé. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (40 g). L'élué par le mélange hexane-acétate d'éthyle (2:1, v/v) permet de recueillir le disaccharide 20 à l'état pur, sous forme d'un sirop qu'il n'a pas été possible de cristalliser (594 mg, 94%); $[\alpha]_D^{25} + 80^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.35 (28H, m, Ph), 5.71 (1H, dd, $J_{2,3}$ 10 Hz, H₂), 5.14 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H₁), 4.62 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, H₁); Calc. pour C₃₀H₅₄O₁₁: C, 73.21; H, 6.25. Tr.: C, 73.06; H, 6.02%.

Allyl - 4,6 - O - benzylidène - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - benzyl - α - L - fucopyranosyl) - β - D - galactopyranoside 21. Le disaccharide 20 (500 mg) est débenzoylé (méthylate de sodium dans le méthanol) pendant 30 min à la température ambiante. Le

mélange réactionnel est traité de la même manière que pour le composé 18. Le résidu est cristallisé dans un mélange méthanol-eau (19:1, v/v) pour donner 21 (417 mg, 94%); F 150-151°; $[\alpha]_D^{25} + 44^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.35 (25H, m, Ph), 5.21 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, H₁), 2.85 (1H, d, J 3 Hz, OH); Calc. pour C₃₀H₅₀O₁₁: C, 72.27; H, 6.55. Tr.: C, 72.46; H, 6.52%.

Trisaccharide 14 (à partir du composé 21). Une solution du disaccharide 21 (275 mg, 0.33 mM) et de l'imidate 10 (325 mg, 0.66 mM) dans le nitrométhane (12 ml) est agitée pendant 3 h à la température ambiante, sous courant d'azote sec en présence de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (0.5 g). Une solution d'acide p-toluènesulfonique anhydre (60 mg, 0.04 mM) dans le nitrométhane (5 ml) est ajoutée et l'agitation est maintenue pendant 48 h. De la triéthylamine (1 ml) est ajoutée et le mélange réactionnel est traité de la manière décrite pour le composé 14. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (45 g). L'élué par le mélange hexane-acétate d'éthyle (5:2, v/v) permet de recueillir le composé 14, cristallisant dans un mélange éther-éthanol-eau (19:1, v/v), (370 mg, 89%); F 115-116°; $[\alpha]_D^{25} + 2^\circ$ (c 1, chloroforme).

4,6 - O - Benzylidène - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - benzyl - α - D - galactopyranosyl) - D - galactopyranose 22. Une solution du composé 21 (334 mg, 0.4 mM) dans le diméthylsulfoxyde (10 ml) est agitée pendant 1 h à 100° sous courant d'azote sec en présence de *tert*-butylate de potassium (250 mg, 2 mM). Le mélange réactionnel est traité de la manière décrite pour le composé 15. Le résidu est dissous dans un mélange acétone-eau (9:1, v/v, 20 ml) et agité pendant 15 min à la température ambiante en présence d'oxyde mercurique jaune (216 mg) et de chlorure mercurique (135 mg). Après le traitement habituel, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (15 g). L'élué par le mélange acétate d'éthyle-hexane (2:1, v/v) permet de recueillir le composé réducteur 22, cristallisant dans un mélange éther-éthanol-eau (281 mg, 88%); F 154-155°; $[\alpha]_D^{25} + 114^\circ$ (c 0.5, méthanol-eau, 19:1, v/v), pas de mutarotation; Calc. pour C₃₇H₅₈O₁₁: C, 71.37; H, 6.37. Tr.: C, 71.35; H, 6.34%.

3 - O - (α - D - Galactopyranosyl) - D - galactose 23. Le composé 22 (220 mg) est hydrogénéolé pendant 24 h dans l'acide acétique glacial (10 ml) en présence de palladium sur charbon à 10% (200 mg). Le catalyseur est essoré et le filtrat est évaporé. Le résidu, trituré dans l'éthanol absolu, donne le disaccharide 23 sous forme d'une poudre blanche qu'il n'a pas été possible de cristalliser (90 mg, 94%); F 103-106° (décomposition); $[\alpha]_D^{25} + 155^\circ$ (c 0.5, eau) pas de mutarotation; RMN (D₂O): δ 5.84 (d, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, H_{1-\alpha}), 5.69 (d, $J_{1,2}$ 3 Hz, H₁); 5.15 (d, $J_{1,2}$ 7 Hz, H_{1-\beta}); le rapport α : β est de l'ordre de 1; lit.^{13,14} $[\alpha]_D^{25} + 155^\circ$ (c 0.3, eau); $[\alpha]_D^{25} + 184^\circ$ (c 1.25, eau); $[\alpha]_D^{25} + 155^\circ$ (eau).

Après réaction au borohydrure de sodium et per (triméthylsilylation,¹⁷ le dérivé obtenu est homogène en chromatographie en phase gazeuse, t_R 1.80.

1,2,4,6 - Tétra - O - acétyl - 3 - O - (2,3,4,6 - tétra - O - acétyl - α - D - galactopyranosyl) - β - D - galactopyranose 24. Le composé 23 (65 mg) est acétylé (pyridine-anhydride acétique) pendant 2 h à 0°, puis 10 h à la température ambiante. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (10 g). L'élué par le mélange 1,2-dichloroéthane-acétone (23:2, v/v) permet de recueillir le persacétate 24 cristallisant dans l'éthanol (54 mg, 42%); F 96-97° (ramollissement), 157-158° (fusion); $[\alpha]_D^{25} + 107.5^\circ$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 5.66 (1H, d, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H₁), 2.18, 2.14, 2.13, 2.06, 2.04, 1.94 (24H, 6a, OAc); lit.¹⁵ F 157.5-158.5°; $[\alpha]_D^{25} + 110.2^\circ$ (c 0.5, chloroforme).

2 - Hydroxyéthyl - 2,3 - di - O - benzyl - 4,6 - O - benzylidène - β - D - galactopyranoside 25. Une solution du composé 3 (400 mg, 0.82 mM) dans le mélange dioxane-eau (3:1, v/v, 16 ml) est agitée pendant 20 min à la température ambiante en présence de tétrahydroxyde d'osmium (5 mg). Du périodate de sodium (370 mg, 1.72 mM) est alors ajouté par petites portions. Après 24 h, du borohydrure de sodium (50 mg) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 10 min. Le mélange réactionnel est évaporé et repris par du chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10% de sulfate de sodium, avec de l'eau, séchée (sulfate de sodium) et évaporée. Le résidu est dissous dans le mélange dioxane-eau (3:1, v/v, 16 ml) et agité pendant

2 h à la température ambiante en présence de périodate de sodium (107 mg, 0.5 mM). Du borohydrure de sodium (50 mg) est ajouté et l'agitation est maintenue pendant 10 min. Le mélange réactionnel est évaporé et traité comme précédemment. Le résidu est cristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle pour donner 25 (317 mg, 81%); F 127-128°; $[\alpha]_D^{+35}$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.45 (1H, m, Ph), 4.44 (1H, d, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H₁), 3.56 (1H, dd, $J_{2,3}$ 9 Hz, $J_{3,4}$ 3 Hz, H₂), 3.30 (1H, H₃), 2.70 (1H, OH); Calc. pour C₂₃H₂₇O₇: C, 70.71; H, 6.55. Tr.: 70.88; H, 6.58%.

2 - Acétoxyéthyl - 2,3 - di - O - benzyl - 4,6 - O - benzylidène - β - D - galactopyranoside 26. Le composé 25 (55 mg) est acétylé (anhydride acétique-pyridine) pendant 3 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est évaporé à sec et le résidu est cristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle pour donner 26 (53 mg, 90%); F 121-122°; $[\alpha]_D^{+28}$ (c 1, chloroforme); RMN (chloroforme-d): δ 7.44 (1H, m, Ph), 4.42 (1H, d, $J_{1,2}$ 8 Hz, H₁), 3.55 (1H, dd, $J_{2,3}$ 9 Hz, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H₂), 3.28 (1H, H₃), 1.97 (3H, s, OAc); Calc. pour C₃₁H₃₄O₈: C, 69.65; H, 6.41. Tr.: C, 69.74; H, 6.44%.

REFERENCES

- ¹J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat et P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6762 (1977).
²R. U. Lemieux et H. Driguez, *Ibid.* **97**, 4069 (1975).
³R. U. Lemieux et collaborateurs, résultats non publiés.
⁴R. U. Lemieux, K. B. Hendrika, R. V. Stick et K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4056 (1975).
⁵E. Bourquelot et M. Bridel, *Compt. Rend.* **156**, 1104 (1913).
⁶R. Gigg et C. D. Warren, *J. Chem. Soc.* 2205 (1965).
⁷R. T. Lee et Y. C. Lee, *Carbohydrate Res.* **37**, 193 (1974).
⁸L. R. Schroeder, K. M. Counts et F. C. Haigh, *Ibid.* **37**, 368 (1974).
⁹G. J. F. Chittenden, *Ibid.* **16**, 495 (1971).
¹⁰J.-C. Jacquinet et P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, in press.
¹¹H. H. Boeshard, R. Mory, M. Schmid et Hch. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1653 (1959).
¹²S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata et S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Japan* **49**, 2639 (1976).
¹³P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan et J. Baddiley, *J. Chem. Soc.* 1419 (1965).
¹⁴R. Gigg et C. D. Warren, *Tetrahedron Letters* 1191 (1964).
¹⁵K. Morgan et A. N. O'Neill, *Can. J. Chem.* **37**, 1201 (1959).
¹⁶T. J. Painter, W. M. Watkins et W. T. J. Morgan, *Nature* **193**, 1042 (1962).
¹⁷C. C. Swooley, R. Bentley, M. Makita et W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2497 (1963).
¹⁸R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux et W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **21**, 478 (1956).