

THESE  
présentée  
à  
L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

VAT/1110

Pour obtenir le titre de DOCTEUR 3<sup>ème</sup> CYCLE

Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE

par  
Jean-Michel VATELE

Sujet de la Thèse:

Nouvelle voie d'accès aux oligosaccharides par cycloaddition  
sur un diényl éther de sucre.

Soutenue le 29 AVRIL 1977, devant la commission d'examen

MM. S. DAVID : Président

A. GAUDEMER

Examineurs

H. KAGAN

THESE  
présentée  
à  
L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

5/14/77  
VAT/1110

Pour obtenir le titre de DOCTEUR 3<sup>ème</sup> CYCLE  
Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE

par  
Jean-Michel VATELE

Sujet de la Thèse:

Nouvelle voie d'accès aux oligosaccharides par cycloaddition  
sur un diényl éther de sucre.

Soutenue le 29 AVRIL 1977, devant la commission d'examen

MM. S. DAVID : Président

A. GAUDEMER

Examineurs

H. KAGAN

Je remercie beaucoup Monsieur le Professeur DAVID de m'avoir accueilli dans son Laboratoire et proposé le présent travail.

Je remercie également M.LUBINEAU qui a guidé mes premiers pas dans la recherche avec bienveillance et enthousiasme et dont l'esprit critique dans les discussions s'est toujours avéré constructif.

Ma gratitude va également a Messieurs les Professeurs KAGAN et GAUDEMER pour avoir accepté de faire partie de la commission d'examen.

Mes remerciements s'adressent enfin à mes camarades de laboratoire, qui par leurs conseils et leur aide m'ont permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique.

**A ma Mère,**

**Avec toute mon affection.**

## Sommaire

I - INTRODUCTION . . . . .	Page 1
II - SYNTHESE DE DISACCHARIDES . . . . .	" 5
A. Chemins synthétiques de fonctionnalisation :	
1) Configurations $\alpha$ -D- <u>altro</u> , $\alpha$ -L- <u>altro</u> et $\beta$ -L- <u>altro</u> . . . . .	" 5
2) Configurations $\alpha$ -D- <u>galacto</u> et $\alpha$ -D- <u>allo</u> . . . . .	" 6
3) Construction de la configuration $\alpha$ -L- <u>fuco</u> . . . . .	" 8
B. Discussion des réactions	
1) Epoxydations . . . . .	" 9
2) Isomérisation des époxydes en alcools allyliques . . . . .	" 10
3) Inversion de configuration sur C-2 . . . . .	" 11
4) Cis-hydroxylation . . . . .	" 11
5) Pouvoirs rotatoires moléculaires . . . . .	" 11
III - CONCLUSION . . . . .	" 13
IV - PARTIE EXPERIMENTALE . . . . .	" 14
1) Mode opératoire utilisé pour la synthèse d'époxydes . . . . .	15
2) Mode opératoire utilisé pour isomérisation d'époxyde en alcool allylique . . . . .	17
3) Mode opératoire utilisé pour l'oxydation de l'alcool allylique . . . . .	19
4) Mode opératoire utilisé pour la détritylation . . . . .	20
5) Mode opératoire utilisé pour la cis hydroxylation des alcools allyliques . . . . .	21
6) Méthodes utilisées pour caractériser les deux hexoses composant le disaccharide . . . . .	23
7) Mode opératoire utilisé pour la formation des disaccharides libres. . . . .	23

## I - INTRODUCTION

La création d'une liaison entre le carbone hémiacétalique d'un sucre simple cyclique 1 et l'oxygène de l'un des hydroxyles d'un autre sucre, pour obtenir un disaccharide est traditionnellement réalisée par "activation" de cette position hémiacétalique (C-1 ou parfois C-2).

Les modes d'activation les plus utilisés sont la conversion en  $\alpha$ -chloro-éther correspondant au sucre 2, ou en ortho-ester 3, ou pour les sucres aminés en oxazoline 4 (schéma A). Le moteur de la réaction de substitution par l'oxygène est alors la présence d'un bon groupement portant sur le sucre "activé".

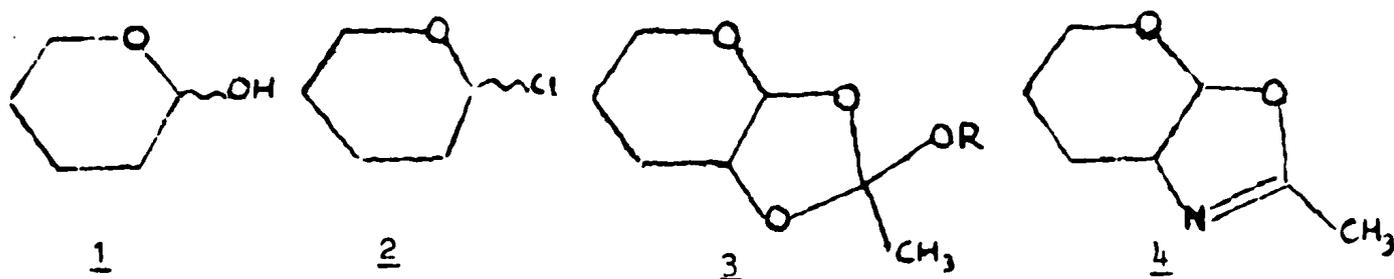


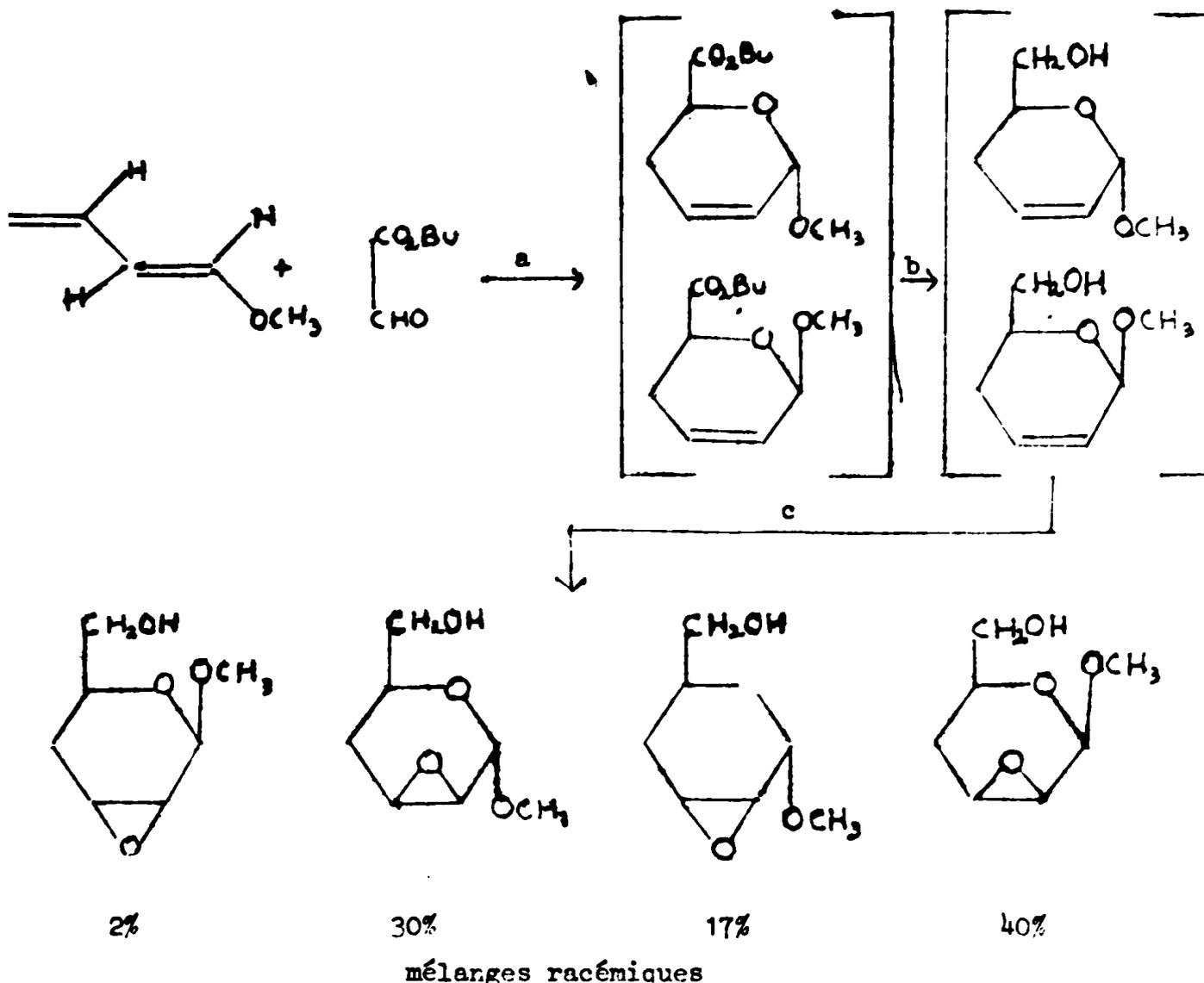
Schéma A

(on n'a pas représenté les fonctions sur les sucres)

L'immense avantage de ces méthodes éprouvées, qui est particulièrement évident lorsqu'on veut glycosider par un sucre banal, est l'introduction en une seule fois d'un système chiral à nombreux carbones asymétriques.

Leur inconvénient est que l'on ne connaît pas encore très bien les conditions dont dépend le rendement global de la condensation et les proportions des deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  dans les produits obtenus. Dans certains cas d'espèce, on peut orienter la réaction et obtenir des rendements quantitatifs en produit désiré. Cependant, si l'on désire poursuivre jusqu'à un trisaccharide, il faut pouvoir découvrir sélectivement une des fonctions alcools après glycosidation. Aussi le jeu des groupements protecteurs doit-il être prévu dès le début de la synthèse, qui se poursuit sur des rails qu'elle ne peut quitter. Enfin s'il s'agit de glycosider avec un sucre rare, la nécessité de le préparer, de le mettre sous une forme activée et de faire une étude préalable des propriétés chimiques de cette forme activée, fait perdre l'avantage de la simplicité de ce genre de réactions.

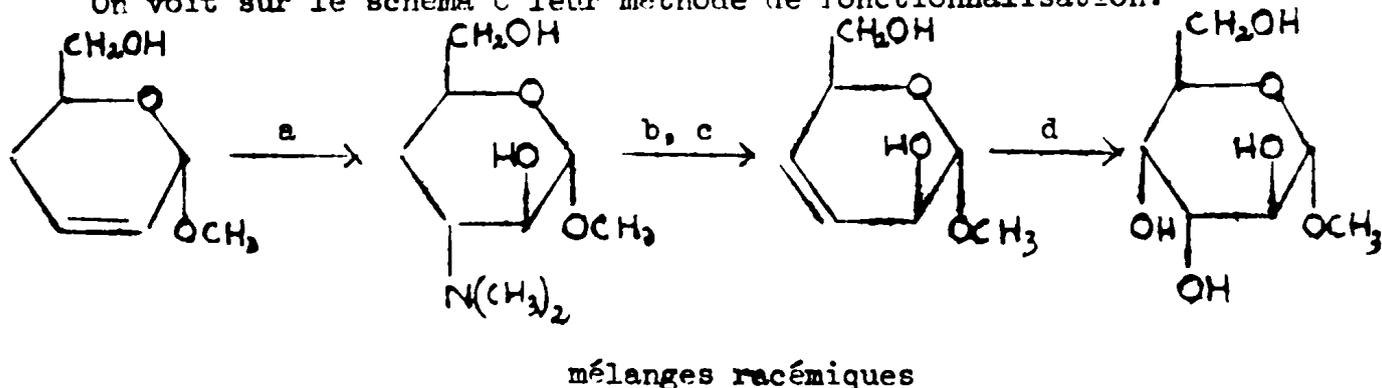
Les recherches de Zamojski et ses collaborateurs (1) ont suggéré une autre solution au problème de la synthèse de disaccharides. Ils ont pu préparer tous les méthyl hexopyranosides racémiques à partir de produits de cyclo-addition du glyoxylate de butyle sur le 1-méthoxybutadiène (schéma B).



**Schéma B** : a) réaction thermique ; b)  $\text{LiAlH}_4$  ; c)  $\text{PhCN}/\text{H}_2\text{O}_2$

Ils n'ont pu séparer le mélange cis-trans initial, mais à l'étape ultérieure, ils ont séparé très facilement les quatre époxydes par chromatographie sur colonne.

On voit sur le schéma C leur méthode de fonctionnalisation.



**Schéma C** : a)  $\text{DMF}$  ; b)  $\text{H}_2\text{O}_2$  ; c) chauffage ; d)  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OsO}_4$  ;  
 puis  $\text{Me}_2\text{NH}$

L'étape essentielle est une élimination de Cope. Elle a été suggérée aux auteurs par une réaction analogue de certains dérivés de la désosamine. L'emploi de peracides au lieu du réactif de Milas permet d'accéder à d'autres configurations.

Finalement, les chimistes polonais ont montré que le dérivé cis, obtenu après cycloaddition, est isomérisé en dérivé trans en présence d'acide de Lewis. C'est en fait un équilibre qui est très en faveur du dérivé trans. Cette dernière observation est très importante pour l'application de ces réactions aux synthèses d'oligosaccharides.

En réexaminant les réactions du groupe de Zamojski, on voit qu'elles peuvent, en principe, permettre de préparer des disaccharides si l'on part du diényl éther d'un sucre au lieu du 1-méthoxybutadiène. Une série de méthodes originales et commodes pour préparer les diényl-éthers d'une fonction alcool déterminée d'un sucre, protégé par ailleurs, ont été mises au point par David, Eustache et Lubineau (2).

Les mêmes auteurs ont étudié la cycloaddition du glyoxylate de butyle sur le diényl-éther trans du diacétone glucose 5 et donné un procédé général pour déterminer la configuration des quatre produits formés (6, 8, 10, 12). Les produits réduits (7, 9, 11, 13) pouvaient, à la rigueur, être appelés "disaccharides" en remarquant qu'ils dérivait d'un "sucre" tout particulièrement déoxy (schéma D).

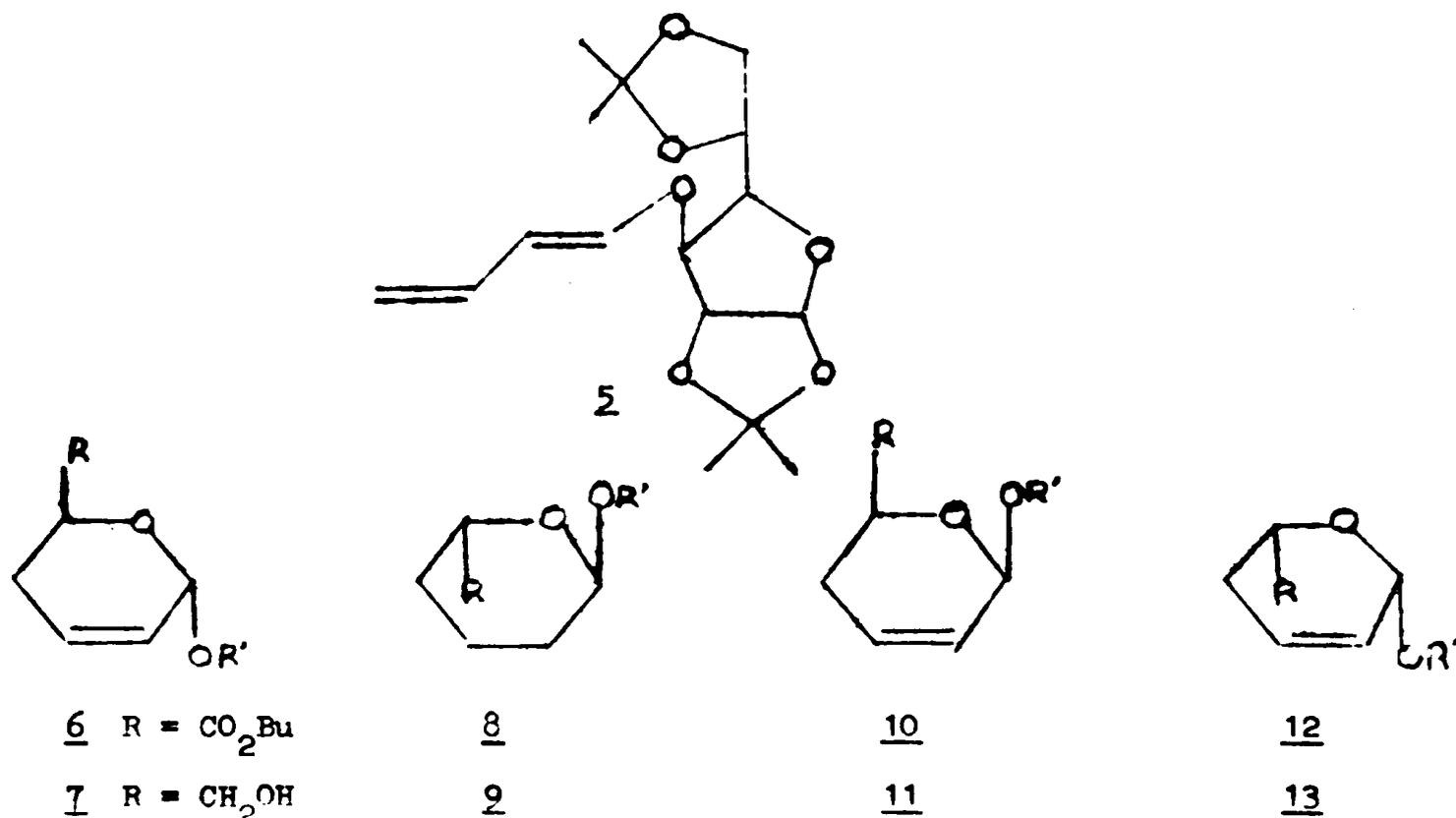


Schéma D

Ces composés sont aisément accessibles en quantité. Nous allons montrer dans le présent travail qu'on peut les convertir en disaccharides complètement fonctionnalisés, avec des configurations et fonctions très variées sur l'unité non réductrice.

Convention de numérotation

Les chiffres désignent les carbones de la nouvelle unité glucidique créée au cours de la synthèse, numérotée dans le sens habituel des sucres.

## II - SYNTHESE DES DISACCHARIDES

### A - Chemins synthétiques de la fonctionnalisation.

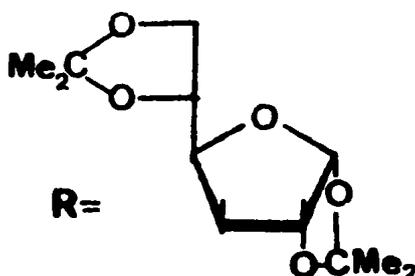
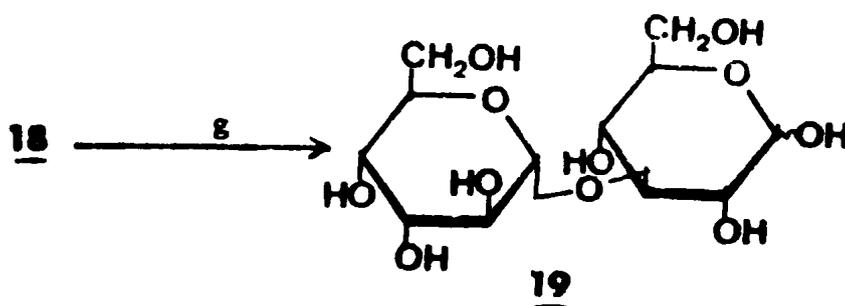
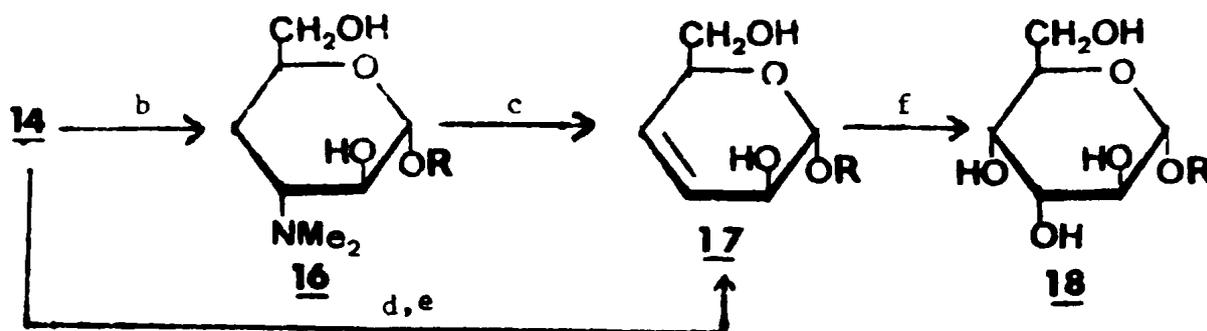
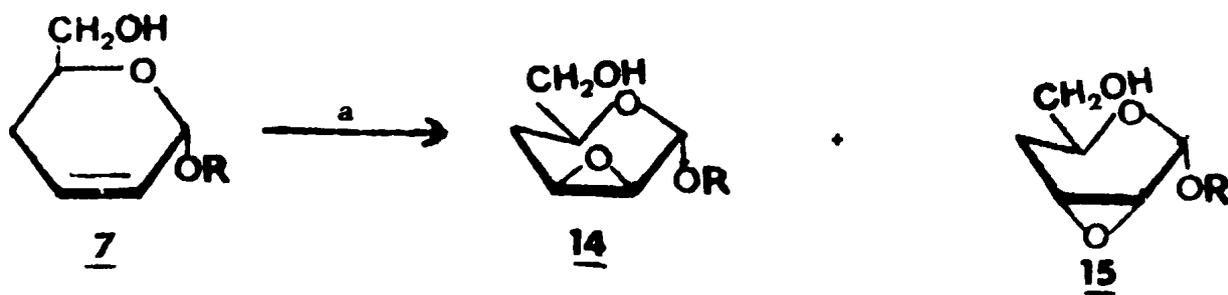
#### 1°) Configurations $\alpha$ -D-altro, $\alpha$ -L-altro, $\beta$ -L-altro

La première étape de la fonctionnalisation des composés 7, 9 et 13 est l'époxydation de la double liaison. Celle-ci avait été déjà réalisée sur des modèles simples par Banaszcek & Zamojski (1) (voir schéma B) en utilisant comme réactif le benzonitrile et l'eau oxygénée. Avec ce réactif, le composé 7 donne deux époxydes : l'un est une poudre amorphe (52%) et l'autre, cristallin (3%). A partir de l'époxyde majoritaire par la suite de réactions décrites dans le schéma 1, on obtient successivement une amine tertiaire, un alcool allylique et finalement le disaccharide partiellement protégé. Celui-ci doit-être un dérivé  $\alpha$ -D-hexopyranosyl car il est peu vraisemblable que les réactifs utilisés aient eu une action sur les carbones C-1 et C-5.

Afin de vérifier cette hypothèse, le disaccharide est hydrolysé en milieu acide : il donne deux composés. L'un d'eux est évidemment le D-glucose, l'autre se comporte comme le D-altrose en chromatographie sur papier et en phase gazeuse. On peut éliminer sélectivement le glucose du mélange par fermentation par de la levure de boulanger après un ajustement convenable du pH. A partir de la solution restante, on peut préparer un dibenzyl mercaptal cristallisé qui s'est révélé identique (point de fusion et pouvoir rotatoire) à un échantillon authentique. La structure de l'unité non réductrice étant confirmée, il s'ensuit que la structure de l'alcool allylique doit être 17 où la double liaison se trouve à la même place que le système cis diol du disaccharide 18. En ce qui concerne l'amine tertiaire, l'azote peut être fixé sur C-2 ou C-3 et en position trans par rapport à l'hydroxyle. La réaction d'élimination de Cope donnant le composé 11, l'azote est fixé sur le carbone 3, la structure de l'amine est donc 16. Il s'ensuit que, l'époxyde majoritaire a la configuration lyxo 14 et le minoritaire, la configuration ribo 15.

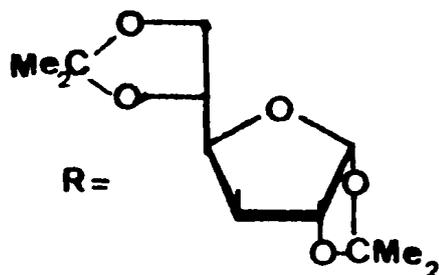
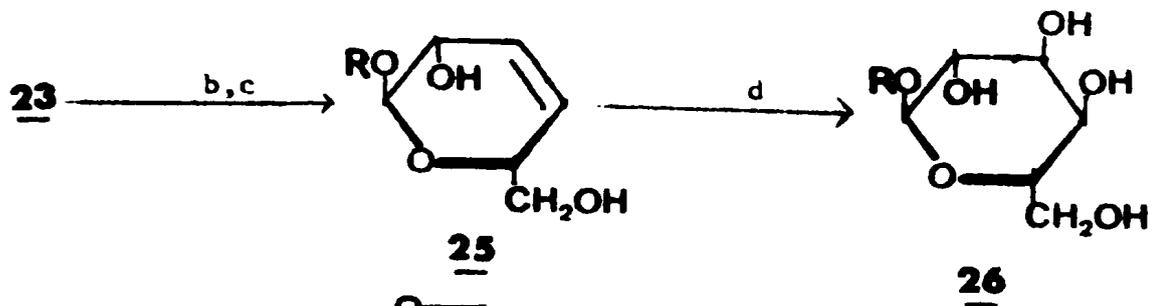
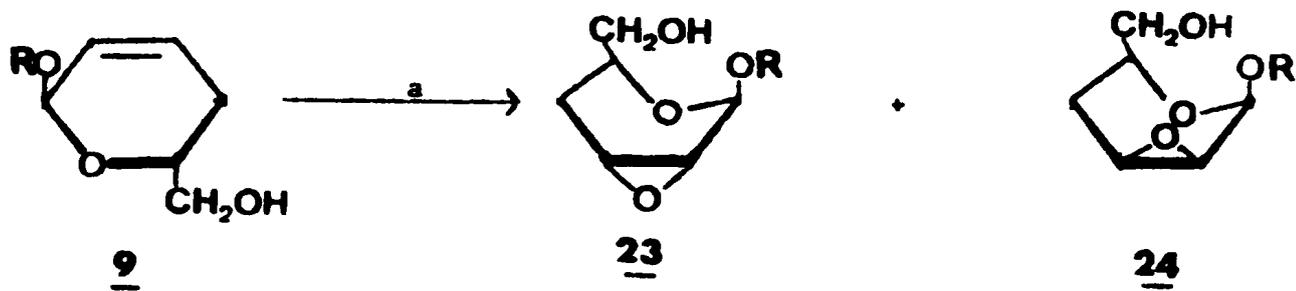
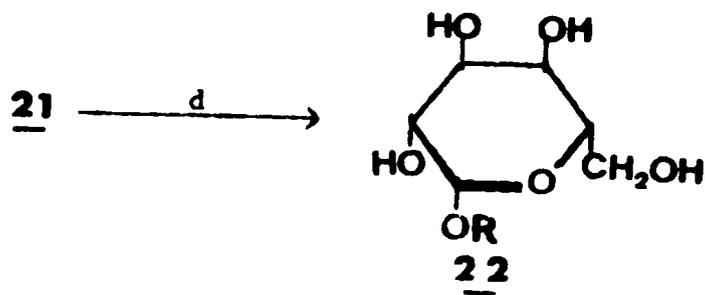
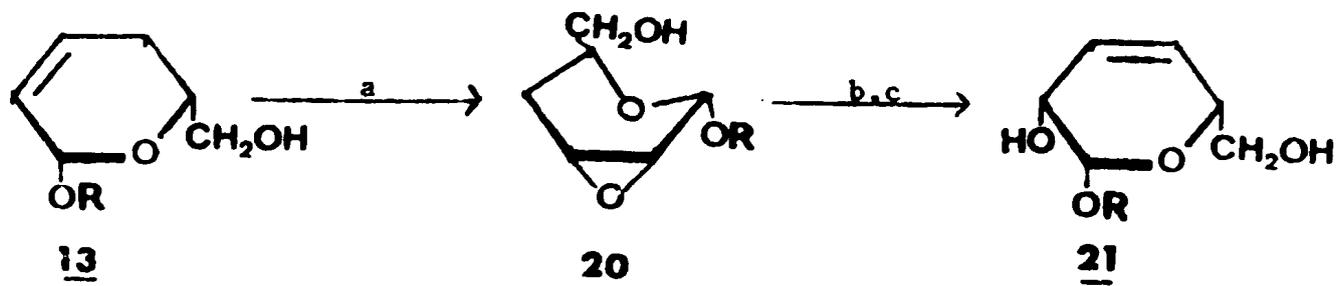
Nous avons d'abord fait la synthèse de l'alcool allylique par ouverture de l'époxyde par la diméthylamine suivie d'une élimination de Cope. Nous avons appliqué ensuite la réaction d'isomérisation nouvellement décrite qu'utilise le séléno-phénol  $C_6H_5SeH$  (3). Celui-ci ouvre rapidement un époxyde en donnant un phényl séléniure  $\beta$ -hydroxy. L'oxydation de ce séléniure par  $H_2O_2$ , suivie d'une élimination thermique rapide, conduit à un alcool allylique isomère du produit de départ. L'isomérisation se fait sans isoler les produits intermédiaires, avec un très bon rendement. Dans la suite, nous avons utilisé exclusivement cette méthode.

# SCHEMA 1

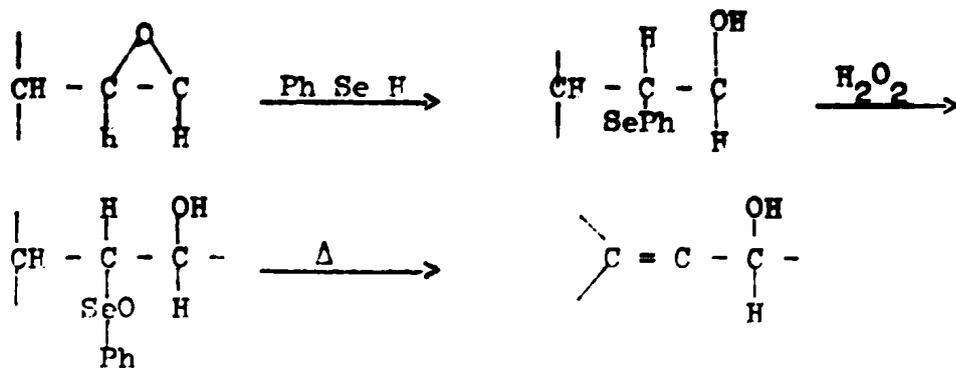


REACTIFS: a)  $\text{PhCN}/\text{H}_2\text{O}_2$ ; b)  $\text{Me}_2\text{NH}$ ; c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; d)  $\text{PhSeH}$ ; e)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; f)  $\text{OsO}_4$ ; g)  $\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+$ .

## SCHEMA 2



REACTIFS: a) PhCN/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; b) PhSeH ; c) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; d) OsO<sub>4</sub> .



Nous avons réalisé ensuite la fonctionnalisation du composé 13 (schéma 2). Le réactif benzonitrile-eau oxygénée donne un seul époxyde. Comme les composés 7 et 13 obtenus par cycloaddition sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice, on époxyde directement leur mélange. On obtient ainsi les époxydes 14, 15, 20 facilement séparés par chromatographie sur gel de silice. La même observation avait déjà été faite sur des analogues plus simples et apparaît être générale dans ces séries (1). L'époxyde correspondant au composé 13 est isomérisé en alcool allylique puis hydroxylé en disaccharide bloqué. D'après son origine, ce doit être un dérivé  $\beta$ -L-héxonyranosyl. Par hydrolyse acide, il donne le glucose et l'altrose. Après destruction du glucose par la levure de boulanger, le L-altrose est caractérisé à l'état de dibenzyl mercaptal cristallisé, par son point de fusion et son pouvoir rotatoire. Ceci établit avec certitude la structure du disaccharide 22 ainsi que celle de l'alcool allylique 21 et de l'époxyde 20.

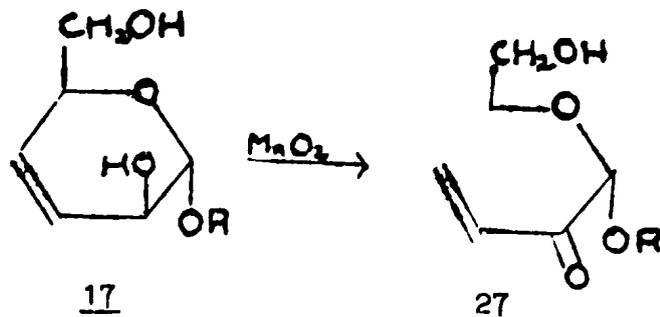
L'époxydation du composé 13 avec le mélange benzonitrile-eau oxygénée donne deux époxydes cristallisés avec des rendements très différents (65% et 7%).

L'époxyde majoritaire a été converti en deux étapes en disaccharide protégé 26 dont la structure a été établie comme ci-dessus, c'est-à-dire par hydrolyse et préparation d'un dérivé cristallin de l'altrose. Cela prouve les configurations de l'époxyde de départ, de son produit d'isomérisation et de l'époxyde minoritaire qui sont respectivement L-lyxo 23, L-thréo 25 et L-ribo 24 (schéma 2).

#### 2°) Configurations $\alpha$ -D-galacto et $\alpha$ -D-allo.

Pour obtenir des disaccharides comportant une unité galactose à priori plus intéressants, il est nécessaire d'inverser la configuration en C-2. Cette inversion est réalisée sur l'alcool allylique par la méthode classique, oxydation suivie de réduction. Nous avons d'abord essayé une oxydation sélective

de l'alcool en C-2. Nous avons ainsi obtenu la cétone conjuguée 27 en utilisant comme réactif le dioxyde de manganèse "actif" (4) avec un rendement faible de 11%.

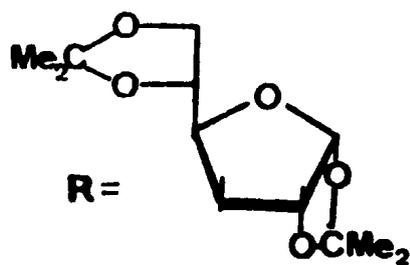
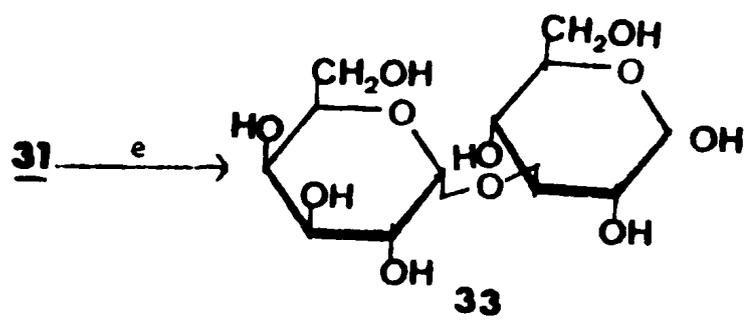
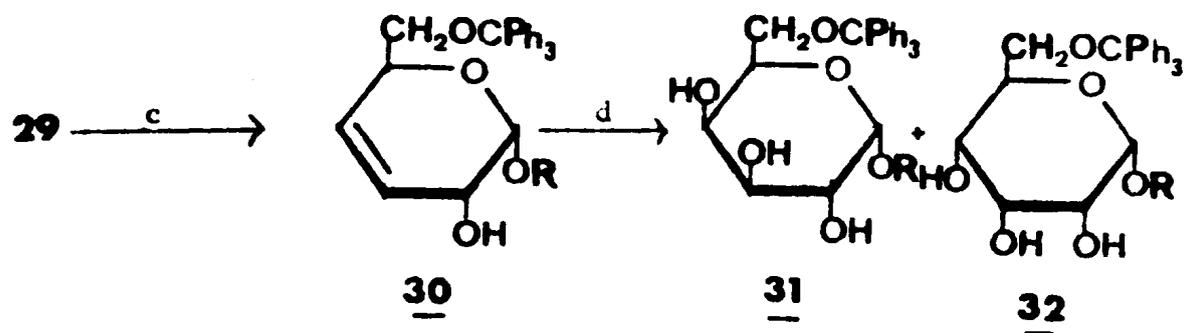
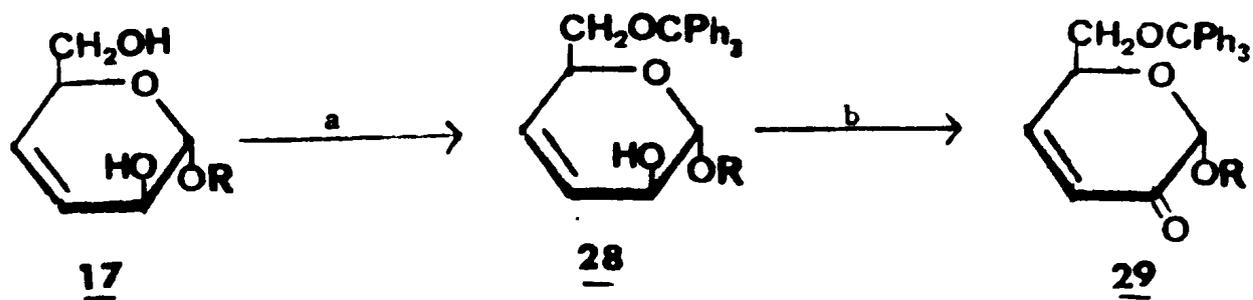


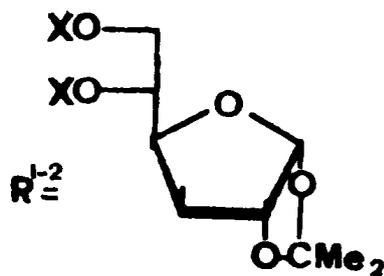
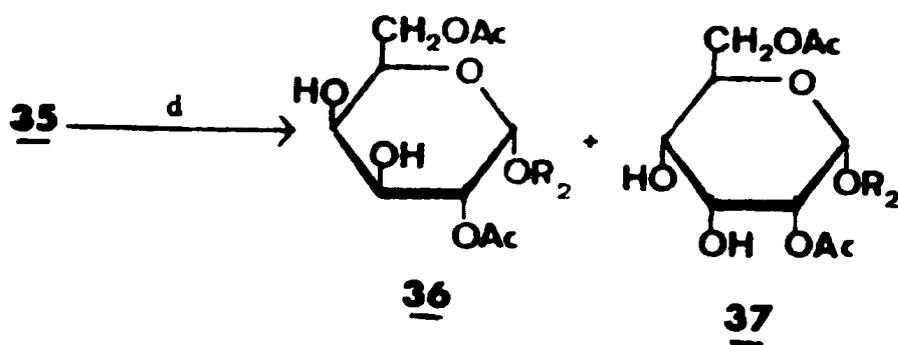
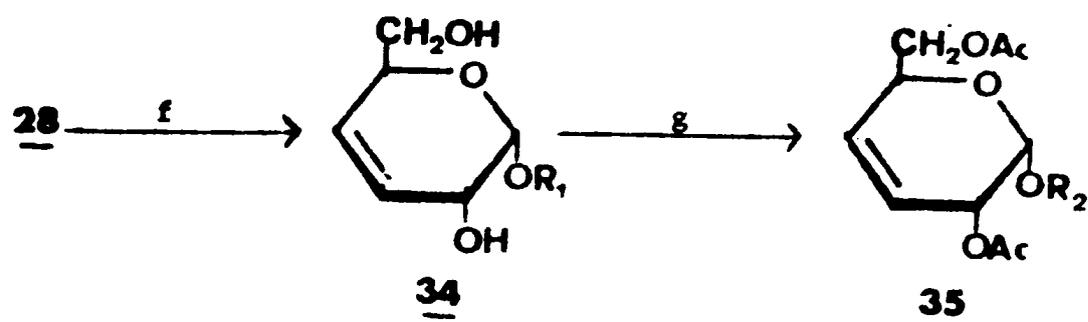
Le réactif de Fétizon (carbonate d'argent adsorbé sur célite), déjà utilisé dans la littérature comme oxydant sélectif d'alcool secondaire (6), se révéla inactif vis-à-vis de notre alcool allylique.

Dans la suite, nous avons protégé l'alcool primaire en C-6 par tritylation. L'oxydation de cet éther tritylique 28 (schéma 3) par le réactif de Pfitzner-Moffatt (7) donne la cétone conjuguée 29 avec un rendement supérieur à 90%. La réduction de celle-ci par l'aluminohydrure de lithium, donne principalement le composé 30 (75%) épimère en C-2 de l'alcool initial. La cis-hydroxylation de 30 donne un mélange de deux disaccharides partiellement bloqués. Dans le produit majoritaire (54%) la présence d'une unité galactose est prouvée par chromatographie en phase gazeuse, après hydrolyse acide du dissaccharide. Dans des conditions d'hydrolyse plus douces, on obtient le disaccharide libre O-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-(1+3)- $\alpha$ -D-glucose, c'est une poudre amorphe dont le pouvoir rotatoire est identique à celui qui est donné dans la littérature (8). Donc, le produit principal d'hydroxylation à la structure 31 et le dérivé mineuritaire (30%) la configuration  $\alpha$ -D-allopyranosyl 32. La présence d'allose est confirmée par chromatographie en phase gazeuse. Le disaccharide galacto peut être préparé avec un bien meilleur rendement. La détritylation de 29 par l'acide acétique aqueux s'accompagne de la perte du groupement isopropylidène en 5,6 de l'unité glucose. On acétyle et on obtient le tri-acétate 35. La cis hydroxylation donne alors, avec 80% de rendement, le disaccharide cristallisé 36, à côté de traces de son isomère allo.

On pouvait aussi songer à utiliser l'époxyde 15. En effet, celui-ci traité par le séléno-phénol, donne 2 phényl-séléniures en proportions équivalentes. Sur le spectre R.M.N., le signal de H-1 apparait à 5,1 ppm pour le séléno-éther.

### SCHEMA 3





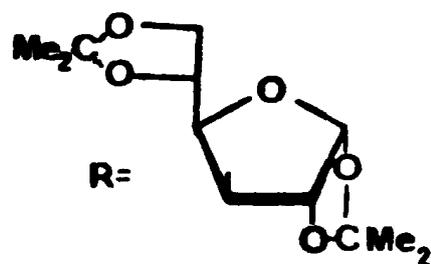
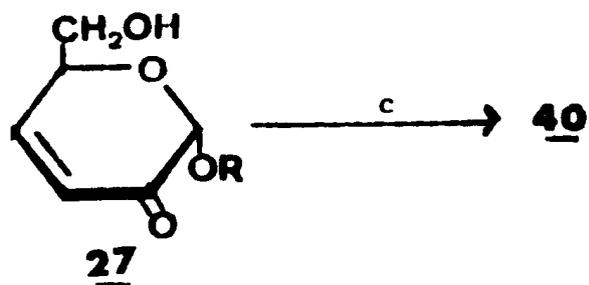
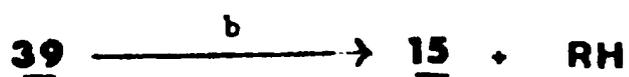
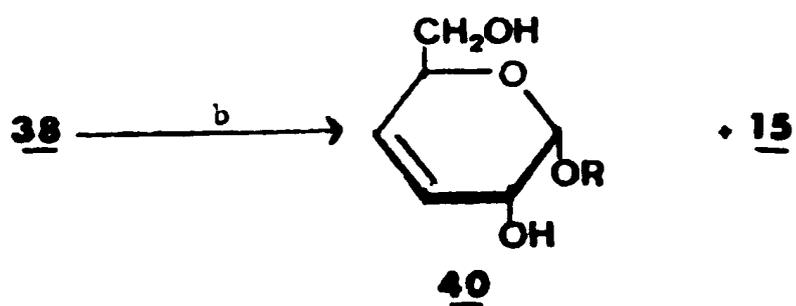
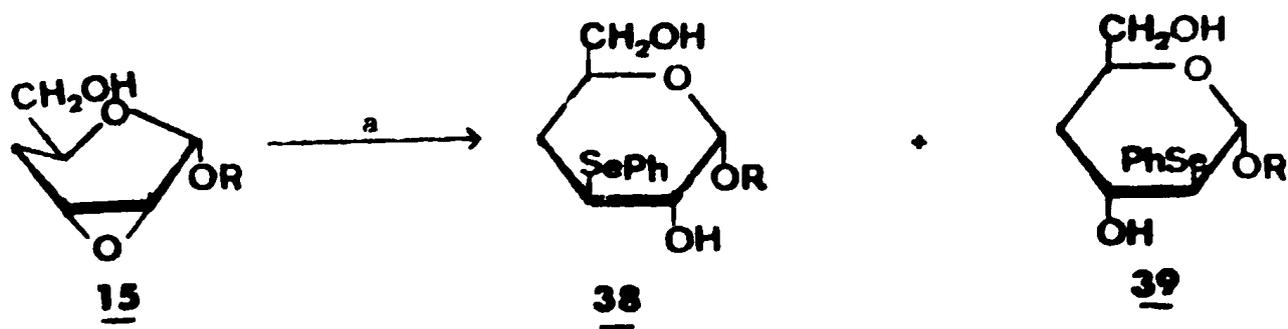
$R_1, X = H$

$R_2, X = Ac$

REACTIFS: a)  $Ph_3Cl$ /pyridine ; b)  $ME_2SO$ , dicyclohexylcarbodiimide,  $H^+$  ;

c)  $LiAlH_4$  ;  $OsO_4$  ; e)  $H_2O, H^+$  ; f)  $AcOH, H_2O$  ; g)  $Ac_2O$ , pyridine .

# SCHEMA 4



REACTIFS: a)  $\text{PhSeH}$ ; b)  $\text{H}_2\text{O}_2, \Delta$ ; c)  $\text{LiAlH}_4$ .

majoritaire (50%) et à 5.56 p.p.m. pour le phényl-sélénure minoritaire (35%). Nous admettons que le déplacement de H-1 de ce dernier composé est dû à la proximité du groupement phényle. La structure 39 est alors attribuée à ce sélénio-éther et la structure 38 à l'autre. Le phényl sélénure 38 est ensuite traité par l'eau oxygénée en milieu tamponné et donne le diol insaturé 40 et l'époxyde 15 difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Le composé 30 a aussi été obtenu par réduction de la cétone conjuguée 27 par l'alumino-hydrure de lithium. Un traitement à l'eau oxygénée du phényl sélénure 39 redonne l'époxyde de départ et du diacétone glucose, produit de coupure de la liaison glycosidique. Cette voie d'accès aux disaccharides de configuration galacto a donc été abandonnée à cause de son faible rendement.

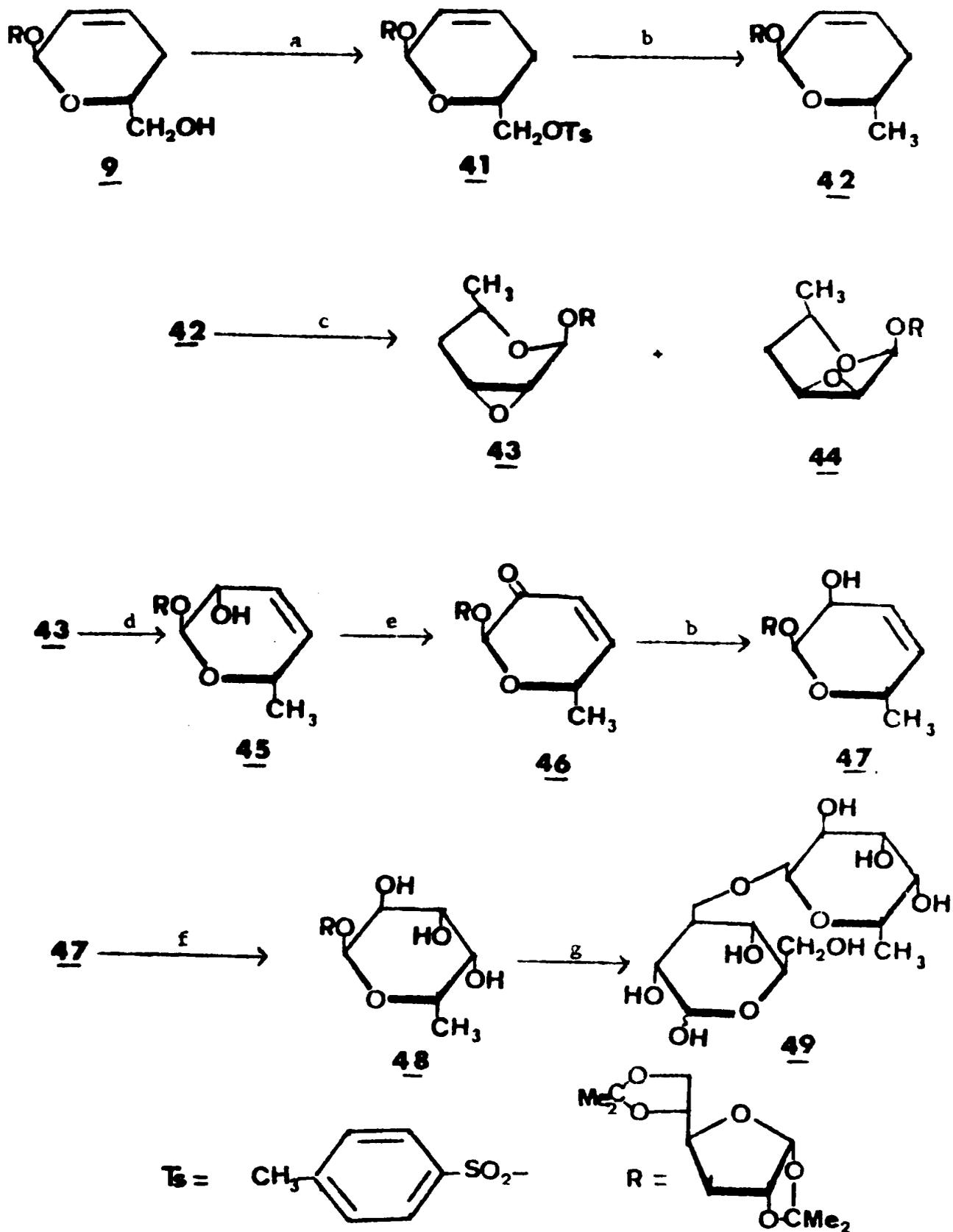
### 3°) Construction de la configuration $\alpha$ -L-fuco.

La cycloaddition sur le butadiényl éther du diacétone glucose donne principalement un composé dont la configuration en C-1 et C-5 de l'unité non réductrice est la même que celle des pyranoses  $\alpha$ -L. Les deux sucres naturels les plus importants de la série L sont le L-fucose (6-désoxy-L-galactose) et le L-rhamnose (6-désoxy-L-mannose). Le groupement  $\alpha$ -L-fucosyl est très fréquent sur les glycoprotéines des mammifères, telles que les substances de groupes sanguins, mais toujours comme unité terminale non réductrice. On a publié une méthode d'introduction de ce groupe qui est très efficace (9), si bien que l'intérêt de la construire peut sembler limité. Cependant, il y a maintenant des indications que les unités  $\alpha$ -L-fucosyl apparaissent à l'intérieur du motif périodique de certains antigènes bactériens avec des ramifications sur O<sup>3</sup> et O<sup>4</sup>. Ceci légitime donc l'extension de notre méthode à cette configuration.

La tosylation du produit de cycloaddition " $\alpha$ -L", donne le tosylate primaire 41 qui est réduit par LiAlH<sub>4</sub>, donnant 42, avec un rendement de 60%. L'époxidation par la manière habituelle (PhCN-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) donne deux époxydes cristallisés 43 (81%) et 44 (8,5%).

On isomérisé l'époxyde majoritaire 43 en alcool allylique par la méthode au sélénophénol. A partir de cet alcool 45, la même séquence d'oxydo-réduction que précédemment permet l'inversion de configuration, par l'intermédiaire de la cétone conjuguée 46, pour donner finalement le nouvel alcool allylique 47. Celui-ci est traité par O<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et donne le disaccharide 48, protégé seulement sur l'unité glucose.

# SCHEMA 5



**REACTIFS :** a) TsCl, pyridine ; b) LiAlH<sub>4</sub> ; c) PhCN/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ; d) PhSeH ;  
 e) Me<sub>2</sub>SO, dicyclohexylcarbodiimide,  $\text{Et}_3\text{N}$  ; f) OsO<sub>4</sub> ; g) CF<sub>3</sub>COOH

## B - Discussion des réactions

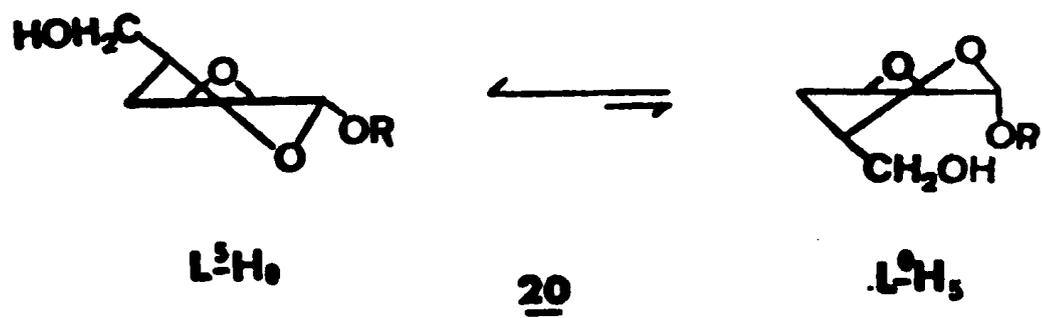
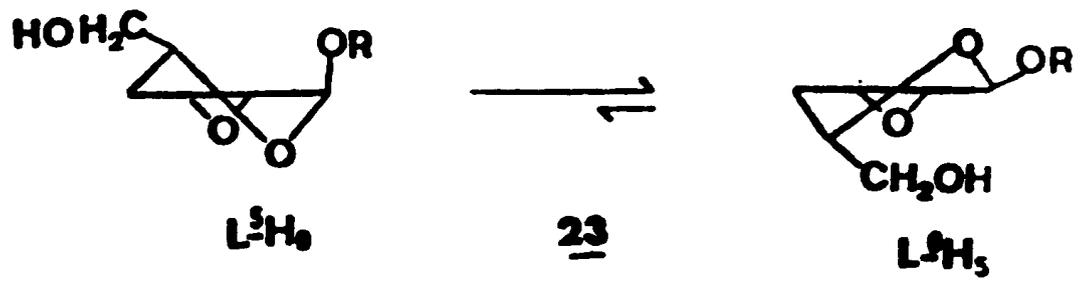
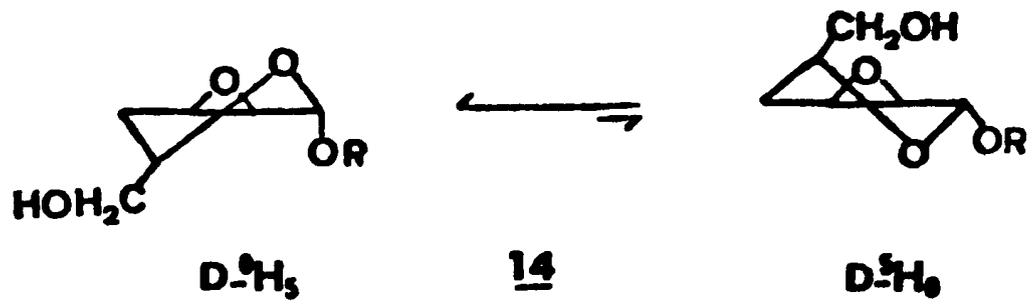
### 1°) Epoxydations -

Lors de l'époxydation des composés 7, 13, 42 par le réactif PhCN-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'isomère où l'oxygène est en cis du groupement (CH<sub>2</sub>OH ou CH<sub>3</sub>) porté par C-5 se forme en quantité au moins sept fois plus forte que l'autre. Un résultat analogue avait déjà été constaté sur des modèles simples de ces composés (1). D'ailleurs les unités dihydropyranne des composés 7 et 11 qui sont énantiomères, donnent des mélanges d'époxydes avec le même rapport lyxo/ribo, ce qui indique que la chiralité du substituant " iacétone-fluc " n'a que peu ou pas d'effet sur la réaction. Dans l'époxydation d'un composé insaturé cyclique α-hydroxy, la fonction alcool proche de la double liaison se coordonne à l'intermédiaire époxydant, et oriente l'addition de son côté (10). La fonction hydroxy méthyle des composés 7, 9, 13 pourrait jouer ce rôle, bien que cela implique le passage par une conformation plus énergétique du cycle (par exemple D<sup>-5</sup>HO dans le cas du composé 7). La coordination par l'intermédiaire époxydant est confirmée en considérant la vitesse d'époxydation du composé 42 6-déoxy qui est deux fois plus lente que dans le cas de composés comportant une fonction hydroxyméthyle en C-6. En effet, la vitesse d'une réaction intramoléculaire est plus rapide que celle d'une réaction intermoléculaire. Donc si l'intermédiaire époxydant se coordonne avec l'hydroxyméthyle, et forme un composé unique il donnera plus rapidement l'époxyde que le composé 42 qui ne peut se coordonner.

L'autre influence à considérer est l'encombrement du substituant porté par C-1 qui doit orienter l'addition d'oxygène en trans par rapport à ce substituant. Le fait que le composé 9 semble s'époxyder exclusivement en cis de l'oxygène O<sup>1</sup> indique que cet effet d'encombrement n'est pas dominant.

La conformation la plus stable des époxydes 14 et 15 est probablement la demi-chaise D<sup>-0</sup>H<sub>5</sub>, et celle des époxydes 23, 24, 43, 44, la demi-chaise L<sup>-5</sup>HO car dans ces conformations, la chaîne latérale se trouve en position quasi équatoriale et l'aglycone dans la position quasi axiale favorisée par l'effet anomère.

La conformation de l'époxyde 20 doit être aussi la demi-chaise L<sup>-5</sup>HO, car il y aurait des interactions 1,3-diaxiales dans la conformation alternative L<sup>-0</sup>H<sub>5</sub>. Pour les époxydes 14 et 15, la constante de couplage <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>, égale à 12,5 Hz, indique que H-5 est axial. Le signal de H-1 des époxydes 14 est à l'aspect d'un singulet, tandis que celui des époxydes 15 et 24 est un doublet (<sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 3,0Hz). Il avait déjà été montré précédemment, sur des modèles simples (11) que la constante <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> permettait de distinguer les époxydes α-lyxo de leurs isomères α-ribo.

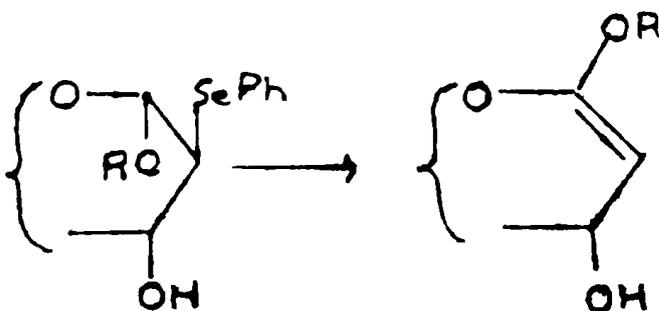


## 2°) Isomérisation des époxydes

Nous l'avons d'abord pratiquée dans cette série, selon une extension de travaux antérieurs (12), par addition de  $\text{Me}_2\text{NH}$ , ce qui donne l'amine tertiaire  $\alpha$ -hydroxylée, celle-ci oxydée en aminoxyde subit une élimination de Cope. La nouvelle réaction, récemment introduite (3), est formellement analogue dans son déroulement : attaque nucléophile par le sélénophénol, oxydation du phényl sélénure par  $\text{H}_2\text{O}_2$  en sélénioxyde et élimination d'acide phényl sélénique. Cependant, la réaction d'isomérisation peut se faire en une seule étape et le rendement global est bien meilleur.

La structure des alcools allyliques obtenus par isomérisation des époxydes 14, 23, 20, 43 indique que l'attaque initiale du sélénophénol (comme d'ailleurs celle de  $\text{Me}_2\text{NH}$ ) a lieu sur C-3. Ceci correspond à une ouverture trans-diaxiale. Cette orientation, qui est conforme à la règle de Fürst-Plattner, peut aussi être expliquée dans le cas des composés 14, 23, 43 par l'inertie connue du carbone C-2 d'un pyranose, lorsque le substituant sur C-1 est axial. Une telle explication ne pourrait être plus considérée comme valable dans le cas de l'époxyde 20, car on a montré (13) qu'on pouvait effectuer des substitutions  $\text{S}_\text{N}2$  sur C-2 d'un glycoside dont le substituant sur C-1 est équatorial.

Par contre, l'ouverture trans-diaxiale de l'époxyde 15 par  $\text{PhSeH}$ , pour donner le phényl sélénure 39 implique l'attaque de C-2, processus défavorisé du point de vue électronique, si bien que l'attaque en C-3, trans diéquatoriale devient compétitive. En fait, on obtient le phényl sélénure correspondant 38 avec un meilleur rendement que 39. Les deux phényl sélénure subissent en partie une élimination lors de leur conversion en phényl sélénioxyde, avec retour à l'époxyde de départ 15. Cette réaction, où le groupement phényl sélénioxyde se comporte comme un bon groupement partant, ne semble pas avoir été signalée auparavant pour cette classe de composés. Le traitement du phényl sélénure 39 par  $\text{H}_2\text{O}_2$  entraîne aussi la rupture de la liaison glycosidique. On peut expliquer ceci par une cis élimination de H-1, conduisant à une structure à priori instable vis-à-vis de l'hydrolyse.



### 3°) Inversion de configuration sur C-2

La réduction des cétones conjuguées 29 et 46 par aluminohydrure de lithium a lieu presque exclusivement en trans du substituant de C-1. La stéréosélectivité de cette réduction dans le cas de la cétone conjuguée 29 n'est pas totale à cause du léger encombrement stérique de l'éther tritylique.

### 4°) Cis hydroxylation

L'addition de tétraoxyde d'osmium aux sucres non saturés a lieu essentiellement en trans par rapport au groupement hydroxylé ou ester situé en C-2. Ceci conduit à la configuration altro à partir des composés 17, 21, 25. De même, on obtient la configuration galacto à partir de 30, 45, avec tout au plus des traces de l'isomère allo.

Ce n'est qu'à partir de l'éther tritylique 35 qu'on obtient un produit de configuration allo avec un rendement notable. Ceci est une conséquence évidente de la présence d'un substituant volumineux sur C-5 en trans par rapport à l'hydroxyle sur C-2. Mais, même dans ce cas-là, le rendement en dérivé allo est inférieur au rendement en dérivé galacto.

### 5°) Pouvoirs rotatoires moléculaires

Il était intéressant de voir si la théorie semi-quantitative de Hudson (14) s'appliquait à ces nouveaux disaccharides. Nous avons calculé les pouvoirs rotatoires moléculaires des disaccharides 18, 22, 26, 48, comme la somme d'une contribution du "diacétone glucose" et du méthyl altropyranoside correspondant. On voit sur le tableau ci-dessous que l'accord est convenable entre les valeurs calculées et mesurées, avec la précision habituelle de ce genre de calcul.

<u>Composés</u>	$ M _D^{20}$
"Diacétone glucose"	V
méthyl- $\alpha$ - <u>D</u> -altropyranoside	W
méthyl- $\alpha$ - <u>L</u> -altropyranoside	X
méthyl- $\beta$ - <u>L</u> -altropyranoside	Y
méthyl- $\alpha$ - <u>L</u> -fucopyranoside	Z
O- $\alpha$ - <u>L</u> -altropyranosyl-(1+3)-glucose	- 456°
X + V	- 293°
O- $\alpha$ - <u>D</u> -altropyranosyl-(1+3)-glucose	+ 170°
W + V	+ 196°
O- $\beta$ - <u>L</u> -altropyranosyl-(1+3)-glucose	+ 7°
Y + V	+ 53°
O- $\alpha$ - <u>L</u> -fucopyranosyl-(1+3)-glucose	- 491°
Z + V	- 423°

### III - CONCLUSIONS

Nous avons donc réalisé la synthèse de six disaccharides par une méthode totalement nouvelle, la première qui n'implique pas l'activation de la position hémi-acétalique du sucre glycosidant. Il est évident que nous devons nous considérer encore dans la phase exploratoire de la mise au point des réactions. Cependant nous pouvons déjà faire quelques remarques : le rendement global de la fonctionnalisation complète est voisin de 40%, sauf s'il faut inverser la configuration en C-2, et dans ce cas, il tombe au voisinage de 25%. Ainsi, l'utilité de la méthode dépend principalement de la disponibilité des produits de départ tels que 1, 9 et 13, donc du déroulement stérique de la cycloaddition. Celui-ci est encore imprévisible. A partir du diényl éther du "diacétone-glucose", on obtient principalement des dihydropyranes dont la configuration ne peut conduire qu'à la série L des sucres. Les disaccharides 22 et 26 sont donc facilement accessibles. On pourrait aussi aisément préparer des dérivés du L-galactopyranose, qui existe à l'état naturel. Nous avons préparé un dérivé du L-fucose, mais, comme nous l'avons dit, les  $\alpha$ -L-fucosides terminaux sont accessibles facilement par un perfectionnement des méthodes traditionnelles. Une caractéristique essentielle de notre méthode, c'est que les fonctions sont introduites l'une après l'autre dans l'unité non réductrice du disaccharide. On peut envisager dans ces conditions la glycosidation à une, ou à plusieurs étapes intermédiaires, avec un recours minimum aux groupements protecteurs.

#### IV - PARTIE EXPERIMENTALE

##### Détails expérimentaux généraux.

- Tous les solvants ont été éliminés à l'évaporateur rotatif sous le vide de la trompe à eau, à une température inférieure à 40°C.
- Les points de fusion ont été pris sur un microscope Reichert à platine chauffante. Ils ne sont pas corrigés.
- Les spectres U.V. ont été pris sur un spectrophotomètre Shimadzu MPS 50
- Les spectres R.M.N. ont été pris sur un spectromètre R 52 90 Mc Perkin Elmer ou 240 MC construit par l'institut d'électronique de la Faculté des Sciences d'Orsay.
- Les spectres I.R. ont été pris sur spectrophotomètre SP 1100 Unicam.
- Les pouvoirs rotatoires ont été pris sur un micropolarimètre Jouan.
- Les analyses ont été effectuées par le Centre de Microanalyse du C.N.R.S à Gif/Yvette.

---

O-(p-toluène sulfonyl-2,3,4-tridéoxy- $\alpha$ -L-glycérohex-2-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6 di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 41.

A une solution du composé 9 (2,3g : 6,2 mmole) dans la pyridine (23 ml) est ajouté du chlorure de tosylate (4,83 g : 25 mmole) en solution dans la pyridine (40 ml). Après une nuit à température ambiante, une solution glacée de bicarbonate de sodium est ajoutée puis le tosylate est extrait par le chloroforme. La phase chloroformique séchée sur sulfate de magnésium et évaporée, donne un résidu qui est chromatographié sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1:1, v/v), il donne le composé 41 (3,15 g ; 95%), p.f. 111-2° (étner),  $[\alpha]_D^{20} + 22,3^\circ$  (C, 1,4; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\nu_{\max}$  (KBr) 1600 (Ph), 1665 (C=C), 3070 cm<sup>-1</sup> (Ph) ;  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 2,5 (3H, s,  $\phi$ -Me), 5,05 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 2 Hz, H-1), 5,52-6,3 (3H, m, H-1' H-2, H-3), 7,46-7,95 (4 H, m, Ph).  
Anal. trouvé : C, 56,82 ; H, 6,32 ; O, 30,15. Calculé : (C<sub>25</sub>O<sub>10</sub>H<sub>34</sub>S) : C, 57,02 ; 6,51 ; O, 30,38.

O-(2,3,4,6-Tétradéoxy- $\alpha$ -L-glycéro-hex-2-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 42.

A une solution du composé 41 (3,55 g : 6,8 mmole) dans le tétrahydrofurane (50 ml) est ajouté de l'aluminohydrure de lithium (2g : 7 ég). La solution est portée à reflux 150 mn, puis refroidie à température ambiante. De l'acétate d'éthyle puis de l'eau sont ajoutés, les sels sont filtrés et lavés plusieurs

fois par le chloroforme. Les filtrats réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, évaporés à sec et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1: 1,5, V/V) donne le composé 42 (1,4 g ; 60%), p.f. 116° (hêxane),  $[\alpha]_D^{20} + 7,4^\circ$  (c, 1,1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 1,82-1,93 (2H, m, 2 H-4), 4,96 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 2 Hz, H-1), 5,6 (1H, o, J<sub>1,2</sub> = J<sub>2,4</sub> = 2 Hz J<sub>2,3</sub> 10 Hz, H-2), 5,75 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,2 Hz, H-1), 5,94 (1H, s, J<sub>3,4</sub> 3,7 Hz J<sub>2,3</sub> 10 Hz, H-3). Anal. trouvé : C, 60,62 ; H, 7,72 ; O, 31,72. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 60,66 ; H, 7,92 ; O, 31,43 %.

Mode opératoire utilisé pour la synthèse d'époxydes.

A une solution de disaccharide insaturé (10 mmoles) dans le méthanol (20 ml) sont ajoutés du bicarbonate de sodium (3 g), du benzonitrile (4,5 ml) et de l'eau oxygénée (30% ; 4,5 ml). La suspension est agitée 4 jours à température ambiante. Après filtration du bicarbonate, le filtrat est évaporé à sec. L'époxydation du mélange de composés 7 et 13 n'étant pas complète en 4 jours, du benzonitrile (1 ml) et de l'eau oxygénée (30% ; 1 ml) sont ajoutés et la suspension est agitée encore pendant 16 h. Dans ce cas, après évaporation du filtrat, de l'éther ajouté au résidu précipite la majorité de la benzamide formée.

O-(2,3-anhydro-4-déoxy- $\alpha$ -D-lyxo-hexopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 14 et O-(2,3-anhydro-4-déoxy- $\alpha$ -D-ribo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 15.

Le mélange brut des époxydes obtenu à partir du composé 7 (1,74 g) est chromatographié sur colonne de gel de silice (éther). L'époxyde 14 (0,95 g ; 52%) est obtenu en premier, c'est une poudre amorphe cependant distillable, p.e. 160° sous 0,01 mm de Hg,  $[\alpha]_D^{20} + 16,4^\circ$  (c, 0,9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,72-1,85 (2H, m, 2 H-4), 2,55 (1H, s, OH), 2,89 (1H, d, J<sub>2,3</sub> 3,8 Hz, H-2), 3,24 (1H, d, J<sub>2,3</sub> 3,8 Hz, H-3), 5,14 (1H, s, H-1) 5,76 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,4 Hz, H-1'). Anal. trouvé C, 55,5 ; H, 7,1 ; O, 36,9. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1%.

La seconde fraction est constituée de l'époxyde 15 (0,145 g ; 8%), p.f. 144° (méthanol-cyclohexane),  $[\alpha]_D^{20} + 18,5^\circ$  (c, 0,97, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,8 (1H, s, J<sub>4a,4e</sub> = J<sub>4a,5</sub> = 12,5 Hz J<sub>3,4a</sub> 2 Hz, H-4a), 2 (1H, d, H-4e), 3,4 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,1 Hz, H-2), 3,47 (1H, m, H-3). Anal. Trouvé : C, 55,5 ; H, 7,1 ; O, 36,9. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) : C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1 %.

O-(2,3-anhydro-4-déoxy- $\beta$ -L-lyxo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 20.

Une chromatographie sur gel de silice (2-isopropoxypropane-méthanol 94:6, V/V) du mélange brut d'époxydes obtenu à partir des composés 7 et 13 (3,53 g) donne l'époxyde 14 (1,31 g : 36%) puis un mélange de l'époxyde 15 et de la benzamide enfin l'époxyde 20 (1,22 g : 35%) p.f. 142°-3° (méthanol-éther),  $[\alpha]_D^{20} + 4,2^\circ$  (C, 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,67-2 (2H, m, H-4), 3,18 (1H, d, J<sub>2,3</sub> 4 Hz, H-2), 3,43 (1H, s, J<sub>2,3</sub> 4 Hz J<sub>3,4a</sub> 1,3 Hz, H-3), 5,13 (1H, s, H-1). Anal trouvé : C, 55,4 ; H, 7,05 ; O, 37,2. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1%.

L'époxyde 15 déparé de la benzamide par une nouvelle chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-méthanol 99:1, V/V) (0,25 g ; 7%).

O-(2,3-anhydro-4-déoxy- $\alpha$ -L-lyxo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 23 et O-(2,3-anhydro-4-déoxy- $\alpha$ -L-ribo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 24.

Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther) du mélange brut d'époxydes obtenu à partir du composé 9 (1,01 g) donne l'époxyde 23 (0,68 g ; 65%), p.f. 160° (méthanol-éther),  $[\alpha]_D^{20} - 72,4^\circ$  (C, 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 55,4 ; H, 7,15 ; O, 36,9. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1%.

La fraction suivante mélange de l'époxyde 24 et de la benzamide rechromatographié sur colonne de gel de silice (chloroforme-éther-toluène-méthanol 40 : 35 : 20 : 5, V/V) donne l'époxyde 24 (74 mg : 7%); p.f. 158.9° (éther),  $[\alpha]_D^{20} - 74,9^\circ$  (C, 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé, C, 55,5 ; H, 7,0 ; O, 37,1. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1%.

O-(2,3-anhydro-4,6-déoxy- $\alpha$ -L-lyxo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 43 et O-(2,3-anhydro-4,6-déoxy- $\alpha$ -L-ribo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 44.

A une solution de disaccharide insaturé (1,34 g : 3,7 mmoles) dans un mélange chloroforme-méthanol 1:2, V/V (9 ml) sont ajoutés successivement du bicarbonate de sodium (1 g), du benzonitrile 1,6 ml et de l'eau oxygénée à 30% (1,6 ml). Après 4 jours, de l'eau oxygénée (1 ml) et du benzonitrile (1 ml) sont ajoutés. Trois jours après, la suspension est traitée selon le mode opératoire habituel. Le résidu (mélange impur d'oxydes) est chromatographié sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1:1, V/V).

La première fraction est constituée par l'époxyde 43 (1,13 g ; 81%), p.f. 90-1° (éther de pétrole),  $[\alpha]_D^{20} - 66,7^\circ$  (C, 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,04 (3H, d, J<sub>5,6</sub> 5,8 Hz, 3 H-6), 2,14-2,25 (2H, m, 2 H-4), 2,74 (1H, d, J<sub>2,3</sub> 4 Hz, H-2), 3,15-3,24 (1H, m, H-3), 5,03 (1H, s, H-1). Anal. trouvé : C, 58,24 ; H, 7,63 ; O, 34,48. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>) C, 57,90 ; H, 7,63 ; O, 34,37 %.

La fraction suivante est composée de l'époxyde 44 (0,12 g ; 8,5%), p.f. 114-5° (hexane),  $[\alpha]_D^{20} - 57,6^\circ$  (C, 0,78, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,08 (3H, d, J<sub>5,6</sub> 5,8 Hz, 3 H-6), 1,88-2,07 (2H, m, 2 H-4), 3,05-3,13 (2H, m, H-2, H-3), 5,0 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,2 Hz, H-1). Anal. trouvé : C, 58,24 ; H, 7,59 ; O, 34,28. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>) C, 57,90 ; H, 7,63 ; O, 34,37%.

Mode opératoire utilisé pour l'isomérisation d'époxyde en alcool allylique

Du borhydure de sodium (1,4 mmole) est ajouté à une solution éthylique (4 ml) de diphenyldiséleniure (0,675 mmole) sous atmosphère d'azote sec. Quand la solution est devenue incolore, l'époxyde (1 mmole) dissous dans l'alcool éthylique anhydre (4 ml) est ajouté et la solution est agitée à température ambiante. Après 90 mn, de l'eau oxygénée est ajoutée (30%, 1,4 ml) et la solution est chauffée à reflux pendant 30 mn. La solution refroidie à température ambiante est diluée par l'eau. La phase aqueuse est alors extraite 3 fois par le chloroforme. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de magnésium et évaporés.

O-(3,4-didéoxy- $\alpha$ -D-thréo-hex-3-enopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 17.

L'évaporation de la phase chloroformique donne un composé cristallin 17 (74%), p.f. 153° (méthanol-éther),  $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$  (C, 0,8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,88 (1H, q, J<sub>6,6</sub> 11,2 Hz J<sub>5,6</sub> 4,8 Hz, H-6) 4,03 (1H, q, H-6), 5,34 ((1H, s, H-1), 6,10 (1H, d, J<sub>3,4</sub> 11,2 Hz, H-4) 6,14 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 4 Hz, H-1'), 6,33 (1H, O, J<sub>2,3</sub> 4,8 Hz J<sub>3,5</sub> 1,6 Hz, H-3). Anal. trouvé : C, 56,0 ; H, 7,2 . Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>) C, 55,7 ; H, 7,3 %.

O-(3,4-didéoxy- $\beta$ -L-thréo-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 21.

L'évaporation de la phase chloroformique donne le composé 21 (66%), p.f. 156-7° (méthanol-éther). En chromatographiant sur colonne de gel de silice le résidu obtenu par évaporation des eaux-mères (chloroforme-méthanol 94:6, V/V), le rendement global est porté à 72%.  $[\alpha]_D^{20} - 6,4^\circ$  (C, 0,9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,08 (1H, d,  $J_{1;2}$  2,6 Hz, H-1), 5,80 (1H, d,  $J_{3,4}$  10,9 Hz, H-4), 5,97 (1H, d,  $J_{3,4}$  10,9 Hz, H-3). Anal trouvé C, 55,98 ; H, 7,20. Calculé : ( $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9$ ) C, 55,7 ; H, 7,3 %.

O-(3,4-didéoxy- $\alpha$ -L-thréo-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 25.

Le résidu obtenu par évaporation de la phase chloroformique est chromatographié sur gel de silice, (éther-méthanol 98:2, V/V) et donne 72% d'alcool allylique de 25, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} - 97,5^\circ$  (C, 0,45,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,08 (1H, s, H-1), 5,85 (1H, d,  $J_{3,4}$  10,8 Hz, H-4), 5,9 (1H, d,  $J_{1;2}$  3,6 Hz, H-1), 6,05 (1H, q,  $J_{3,4}$  10,8 Hz  $J_{2,3}$  4,8 Hz, H-3) Anal. trouvé : C, 55,57 ; H, 7,3 ; O, 37,1. Calculé ( $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9$ ) : C, 55,7 ; H, 7,3 ; O, 37,1 %.

O-(3,4,6-tridéoxy- $\alpha$ -L-thréo-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 45.

Le résidu obtenu par évaporation de la phase chloroformique est chromatographié sur gel de silice (éther-éther de pétrole 2:1, V/V) donne le composé 45 sous forme d'une huile incolore p.e.  $140^\circ$  (0,01mm Hg),  $[\alpha]_D^{20} - 90,5^\circ$  (C, 1,58,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,87 (1H, s, H-1), 5,68 (1H, d,  $J_{3,4}$  11 Hz, H-4), 5,82 (1H, d, H-3). Anal. trouvé : C, 58,04 ; H, 7,76 ; O, 34,33. Calculé ( $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_8$ ) : C, 58,05 ; H, 7,58 ; O, 34,37 %.

O-(3,4-didéoxy-3-diméthylamino- $\alpha$ -D-arabino-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 16.

L'époxyde 14 (1 g) en solution dans la diméthylamine aqueuse (66%), est gardé 16 h à température ambiante. La solution évaporée à sec donne l'amine 16, poudre amorphe, (1,11 g, 99 %),  $[\alpha]_D^{20} + 21,6^\circ$  (C, 1,1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Anal. trouvé C, 55,15 ; H, 8,05 ; N, 3,1 ; O, 33,3. Calculé ( $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ ) C, 55,4 ; H, 8,1 ; N, 3,2 ; O, 33,2 %.

L'amine 16 (0,82 g) en solution dans un mélange d'acétone (30 ml) et d'eau oxygénée (10%; 12 ml) est gardé à température ambiante. Après 40 heures, la solution est évaporée à sec et le résidu très hygroscopique (le N-oxide) est chauffé à  $130^\circ$  sous 0,01 mm de Hg, pendant 15 mn. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-méthanol 9:1) donne l'alcool allylique 17 (0,41 g : 48%), p.f.  $153^\circ$  (méthanol éther) identique à l'échantillon préparé ci-dessus.

O-(3,4-didéoxy-6-O-trityl- $\alpha$ -D-thréo-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 28.

Le compos. 17 (0,7 g ; 1,8 mmole) et du triphénylchlorométhane sont dissous dans la pyridine (8 ml) et chauffés à 80°. Après 7 h., la solution est refroidie à température ambiante et diluée par l'eau.

La phase aqueuse est extraite par le chloroforme. Après évaporation de la phase organique, le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1:1,5 V/V) donne le trityl éther 28 (1,01 g ; 88%) sous forme d'une poudre amorphe  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$  (C, 0,75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 5,27 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,2 Hz, H-1), 5,40 (1H, d, J<sub>3,4</sub> 11,2 Hz, H-4), 5,82 (1H, q, J<sub>2,3</sub> 3,2 Hz, H-3). Anal. trouvé : C, 70,1 ; H, 6,8 ; O, 22,9. Calculé (C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>) : C, 70,5 ; H, 6,7 ; O, 22,8 %.

Mode opératoire utilisé pour l'oxydation de l'alcool allylique.

A une solution d'alcool allylique (1 mmole) dans le diméthylsulfoxyde (7 ml) sont additionnés du dicyclohexylcarbodiimide (4 mmole) et une solution benzénique (7 ml) de pyridine (1% ; V/V) et d'acide trifluoroacétique (0,5% ; V/V). Le mélange est agité 7 h. à température ambiante pour le composé 28 et une nuit pour 45. De l'éther est ajouté, la suspension est filtrée. Les filtrats étherés réunis sont lavés à l'eau puis séchés sur sulfate de magnésium.

O-(3,4-didéoxy-6-O-trityl- $\alpha$ -D-glycéro-hex-3-énopyranos-2-ulosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 29.

Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1:1, V/V) du résidu obtenu par oxydation du composé 28 (360 mg) donne la cétone conjuguée 29 (335 mg, 93,5 %), p.f. 94-5°,  $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$  (C, 0,68, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\nu_{\max}$  (KBr) 1635 (C=C), 1711 cm<sup>-1</sup> (CO).  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,29 (1H, s, H-1), 5,93 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3,7 Hz, H-1'), 6,2 (1H, q, J<sub>3,4</sub> 11 Hz, H-4), 7,1 (1H, q, H-3), 7,2-7,7 (trityl H). Anal. trouvé : C, 70,4 ; H, 6,5 ; O, 22,7. Calculé (C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub>) C, 70,7 ; H, 6,4 ; O, 22,9 %.

O-(3,4,6-tridéoxy- $\alpha$ -L-glycéro-hex-3-énopyranos-2-ulosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 46.

Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 1:2, V/V) du résidu obtenu par oxydation du composé 45 (560 mg) donne le composé 46 (470 mg, 84 %), sous forme d'une huile incolore,  $[\alpha]_D^{20} = +88,5^\circ$  (C, 0,65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}$  (KBr), 1625 (C=C), 1712 cm<sup>-1</sup> (CO),  $\lambda_{\max}^{\text{meOH}}$  225 nm, 9979,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,81 (1H, s, H-1), 5,78 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 3 Hz, H-1'), 5,98 (1H, d, J<sub>3,4</sub> 11 Hz, H-3), 6,80 (1H, d, H-4). Anal. trouvé : C, 58,62 ; H, 7,01 ; O, 34,03. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>) C, 58,37 ; H, 7,08 ; O, 34,56.

Mode opératoire utilisé pour la réduction des cétones conjuguées.

Une solution étherée (30 ml) de cétone conjuguée (6 mmole) est ajoutée goutte à goutte à une suspension étherée (22 ml) d'aluminohydrure de lithium (50 mg ; 1,3 eq). La suspension est agitée 90 mn à température ambiante, puis refroidie à 0°. De l'eau glacée est ajoutée, les sels minéraux filtrés et lavés à l'éther. Les filtrats réunis sont séchés (SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>) et évaporés.

O-(3,4-didéoxy-6-O-trityl- $\alpha$ -D-érythro-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 30.

Le résidu obtenu par réduction de la cétone 29 (850 mg) chromatographié sur gel de silice (éther-éther de pétrole 1,5:1, ) donne l'alcool allylique 30 (644 mg ; 75%), sous forme d'une poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20}$  -45,5° (C, 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 70,7 ; H, 6,8 ; O, 23,1. Calculé (C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>) C, 70,5 ; H, 6,7 ; O, 22,8 %.

La fraction suivante est l'alcool épimère 28 (59 mg : 7%).

O-(3,4,6-tridéoxy- $\alpha$ -L-érythro-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 47.

Par chromatographie sur gel de silice, éluant éther-éther de pétrole 1:2, du résidu obtenu par réduction du composé 46 (350 mg), on obtient exclusivement l'alcool allylique 47 (298 mg ; 86%). C'est une huile distillable, p.e. 140° (0,01 mm Hg),  $[\alpha]_D^{20}$  -54° (C, 0,3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>) 1,15 (3H, d, J<sub>5,6</sub> 6 Hz, CMe-6), 5,01 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 4,4 Hz, H-1) 5,58 (2H, s, H-3, H-4). Anal. trouvé : C, 57,76 ; H, 7,49. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>) C, 58,05 ; H, 7,58.

Mode opératoire utilisé pour la détritylation.

L'éther tritylique (1 ml) est dissous dans de l'acide acétique aqueux (60% ; 29 ml) maintenu à la température de 45° pendant 120 mn. La solution évaporée à sec, donne un résidu qui est repris par l'eau, le triphénylcarbinol est filtré et le filtrat évaporé à sec.

O-(3,4-didéoxy- $\alpha$ -D-érythro-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 34.

Le résidu obtenu par détritylation du composé 28 (434 mg) chromatographié sur colonne de gel de silice (éther-méthanol 9:1, V/V) donne l'alcool 34 sous forme d'une gomme (181 mg : 78%),  $[\alpha]_D^{20}$  + 102° (C, 0,4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 51,5 ; H, 7,1 ; O, 41,4. Calculé (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>) C, 51,7 ; H, 6,9 ; O, 41,3%.

Le dérivé 2-6-di-O-acétylé 35 du disaccharide 34 est obtenu par acétylation (pyridine-anhydride acétique 1:1) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 3:1, V/V) c'est une huile incolore (92,5%)  $[\alpha]_D^{20} - 32,6^\circ$  (C, 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 53,3 ; H, 6,4 ; O, 40,3. Calculé (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>) C, 53,5 ; H, 6,25 ; O, 40,3%.

Mode opératoire utilisé pour la cis hydroxylation des alcools allyliques

A une solution d'alcool allylique (1 mmole) dans la pyridine (1 ml) est ajouté une solution de tétraoxyde d'osmium dans la pyridine (10% ; 2,54 ml). La solution est agitée à température ambiante durant 5 h. Du métrisi sulfite de sodium (0,3 g) en solution dans un mélange pyridine-eau (1:3)(3,6 ml) est ajouté. Après 30 mn, la solution est évaporée à sec et le résidu extrait par le chloroforme.

O-(α-D-altrosyl)-(1+3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 18.

Le résidu obtenu par hydroxylation du composé 17 (0,6 g) est chromatographié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 85:15, V/V) donne le disaccharide protégé 18 sous forme d'une poudre amorphe (0,61 g)(93%),  $[\alpha]_D^{20} + 10,2^\circ$  (C, 1,4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 51,0 ; H, 6,8 ; O, 41,7. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>) C, 51,2 ; H, 7,2 ; O, 41,7%.

O-(β-L-altrosyl)-(1+3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 22.

Le résidu obtenu par hydroxylation du composé 21 (427 mg) chromatographié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 85:15) donne le disaccharide protégé 22 sous forme d'une poudre amorphe (416 mg ; 90,5%),  $[\alpha]_D^{20} + 1,7^\circ$  (C, 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 50,8 ; H, 7,2 ; O, 41,5. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>) C, 51,2 ; H, 7,2 ; O, 41,7%.

O-(α-L-altrosyl)-(1+3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 26.

Le résidu obtenu par hydroxylation du composé 25 (163 mg) chromatographié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 90:10), donne le disaccharide protégé 26 sous forme d'une poudre amorphe (157 mg ; 89%),  $[\alpha]_D^{20} - 108^\circ$  (C, 0,6 CHCl<sub>3</sub>). Anal. trouvé : C, 50,7 ; H, 7,3. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>) C, 51,2 ; H, 7,2 %.

O-(α-L-fucosyl)-(1+3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 48.

La forme obtenue par hydroxylation du composé 47 (143 mg) chromatographié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 90:10) donne le disaccharide protégé 48 (110 mg ; 72%) cristallin, p.f. 83-5° (tétrachlorure de carbone-

héxane,  $[\alpha]_D^{20} - 121^\circ$  (C, 0,9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5,00 (1H, s, H-1). Anal. trouvé C, 53,38 ; H, 7,42. Calculé (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>) C, 53,19 ; H, 7,44 %.

O-(6-O-trityl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 31 et O-(6-O-trityl- $\alpha$ -D-allo-pyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D glucofuranose 32.

Le résidu obtenu par hydroxylation du composé 30 (195 mg), chromatographié sur gel de silice (2-isopropoxypropane-méthanol-9:1) donne, dans l'ordre d'élu-tion, le disaccharide protégé galacto 31, poudre amorphe (0,11 g, 54%),  $[\alpha]_D^{20} = + 24^\circ$  (C, 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé C, 66,9 ; H, 6,9 ; O, 26,2. Calculé (C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>O<sub>11</sub>) : C, 66,9 ; H, 6,7 ; O, 26,5%.

La fraction suivante est constituée par le disaccharide protégé allo 32, poudre amorphe (70 mg ; 34%),  $[\alpha]_D^{20} + 28,8^\circ$  (C, 0,4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 66,8 ; H, 6,8 ; O, 26,6. Calculé (C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>O<sub>11</sub>) C, 66,9 ; H, 6,7 ; O, 26,5%.

O-(2,6-di-O-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-5,6-di-O-acétyl-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 36.

Le résidu obtenu après évaporation de la phase chloroformique chromatographié sur gel de silice, (chloroforme-méthanol 9:1), donne, dans l'ordre de l'élu-tion, le disaccharide protégé 36 (80%) ; cristallin, p.f. 103-5° (éther),  $[\alpha]_D^{20} + 86^\circ$  (C, 0,35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. trouvé : C, 50,0 ; H, 6,3 ; O, 43,3. Calculé (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>15</sub>) C, 50,2 ; H, 6,2 ; O, 43,6%.

La seconde fraction est l'isomère allo (15%) 37.

#### Mode opératoire utilisé pour la formation des disaccharides libres.

Une solution de disaccharide partiellement bloqué (1 mmole) dans l'acide trifluoracétique (6 ml) est gardée à température ambiante pendant 15 mn. La solution est évaporée à sec et le résidu est trituré dans l'éther. Le disaccharide impur est filtré et chromatographié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle-isopropanol-eau 3:3:2).

Le disaccharide libre est obtenu en général avec un rendement 70-75%.

Les disaccharides libres suivants furent obtenus par cette méthode :

- O-( $\alpha$ -L-altropyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucose, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} - 27,8^\circ$  (C, 0,5, H<sub>2</sub>O), R glucose 0,83.
- O-( $\alpha$ -D-altropyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucose, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} + 114^\circ$  (C, 1, H<sub>2</sub>O), R glucose 0,78.

- O-( $\beta$ -L-altropyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucose, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} + 42,3^\circ$  (C, 0,6, H<sub>20</sub>), R glucose 0,80
- O-( $\alpha$ -L-fucosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucose, cristallin 198-200° (éthanol),  $[\alpha]_D^{20} - 68^\circ$  (C, 2, H<sub>20</sub>).
- O-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucose, poudre amorphe,  $[\alpha]_D^{20} + 154^\circ$  (C, 0,7 H<sub>20</sub>), R glucose 0,60 ; R lactose 1,28.  
|lett (8).  $[\alpha]_D^{22} + 159^\circ$  (C, 1, H<sub>20</sub>)|

Méthodes utilisées pour caractériser les deux hexoses composant le disaccharide.

1) Par formation d'un dérivé cristallin (méthode utilisée pour les disaccharides de configuration altro).

Le disaccharide protégé 0,2 g en solution dans l'acide sulfurique 0,6 M est chauffé à 100° pendant 90 mn. La solution est refroidie à température ambiante et neutralisée par le carbonate de baryum. Après filtration du sulfate de baryum, une chromatographie sur couche mince du filtrat (acétate d'éthyle-isopropanol-eau 3:3:2) et une chromatographie sur papier (acétate d'éthyle-pyridine-eau 2:1:2), indique la présence exclusive d'altrose et de glucose. Le volume de la solution est ajusté à 10 ml et son pH amené à 5 par un tampon citrate 1M (0,3 ml).

Le glucose est détruit en agitant la solution 3 h à température ambiante avec de la levure de boulanger (poids sec : 45 mg). Après centrifugation, le surnageant est évaporé à sec et le résidu est agité 16 h avec un mélange d'acide chlorhydrique concentré (1 ml) et de benzylthiol (1 ml).

L'addition de glace à la solution précipite une pomme qui est collectée et dissoute dans l'éthanol chaud. Le dibenzylthioacétal cristallise par refroidissement. Nous avons obtenu :

- avec le composé 18, le D-altrose dibenzylthioacétal, p.f. 120-1°, seul ou mélangé d'un échantillon authentique,  $[\alpha]_D^{20} + 38^\circ$  (C, 0,74, pyridine)

|litt. (15) p.f. 119-20°  $[\alpha]_D^{20} + 39,8^\circ$  (C, 1,75, pyridine)|.

- avec les composés 22 et 26 nous avons successivement obtenu les constantes physiques suivantes :

$[\alpha]_D^{20} - 37^\circ$  (C, 0,73, pyridine) p.f. 117-8° ;

$[\alpha]_D^{20} - 38,7^\circ$  (C, 0,5, pyridine) p.f. 120-1°

2) Caractérisation par chromatographie en phase gazeuse des hexoses constituant les disaccharides bloqués, 18, 22, 26, 31, 32, 48.

L'hydrolyse des disaccharides est faite selon le mode opératoire ci-dessous. Le résidu sec (10 mg) est dissous dans la pyridine (1ml) l'héxaméthyl disila-

zane (0,2 ml) et d'acétyltriméthylsilane sont ajoutés. 0,5 ml de la solution est chromatographiée en phase gazeuse (colonne SF 30, température du four 150°). Les hexoses sont identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec des échantillons authentiques.

Les temps de rétention obtenus sont : glucose (14,4, 23,8 mn ; galactose (11,7, 13,4, 16,4 mn), allose (11,7, 12,8 mn), altrose (9,6, 12,2 mn), fucose (4,2, 4,7, 5,25 mn).

O-(3,4-didéoxy-3-phénylséléno- $\alpha$ -D-xylo-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 38 et O-(1,2,4-didéoxy-2-phénylséléno- $\alpha$ -D-arabino-héxopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 39.

A une solution de diphényldiselénure (220 mg) dans l'éthanol (5 ml) est ajouté du borhydrure de sodium (60 mg). A cette solution est additionné l'époxyde 15 (0,6 g) dissous dans l'éthanol anhydre (20 ml). La solution est portée à 60° pendant 3 h sous atmosphère d'azote sec. Elle est refroidie à température ambiante, diluée par l'eau et le séléno éther extrait par le chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. La chromatographie sur gel de silice (éther) du résidu donne le séléno éther 38, sous forme d'une poudre amorphe (0,27 g : 50%),  $[\alpha]_D^{20} + 85,7^\circ$  (C, 0,36, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,2-1,6 (12 H, m, 2 CMe<sub>2</sub>) 1,7-2,3 (2H, m, 2 H-4), 5,1 (1H, s, H-1, 5,99 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 4 Hz, H-1) 7,3-7,8 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Anal. trouvé : C, 52,7 ; H, 6,3 ; O, 26,1. Calculé (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>Se) C, 52,8 ; H, 6,3 ; O, 26,4%.

La fraction suivante est constituée par le séléno éther 39, c'est une poudre amorphe (180 mg, 34%)  $[\alpha]_D^{20} - 1,5^\circ$  (C, 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,2-1,6 (12 H, m, 2 CMe<sub>2</sub>) 1,7-1,8 (2H, m, 2 H-4) 5,56 (1H, s, H-1), 5,95 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 4 Hz, H-1'), 7,3-7,8 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

O-(3,4-didéoxy- $\alpha$ -D-érythro-hex-3-énopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose 40.

A une solution de sélénoéther 38 (250 mg) dans l'éthanol (10 ml) est additionné de l'eau oxygénée (30% ; 1 ml) et du bicarbonate de sodium (50 mg). La solution est chauffée à reflux. Après 7 h, une chromatographie sur couche mince montre la disparition du sélénoéther et l'apparition de 2 produits, le plus polaire étant l'époxyde 16. Ces produits extraits par le chloroforme sont chromatographiés sur colonne de gel de silice (2-isopropoxypropane-isopropanol 94:6). L'alcool allylique 40 est obtenu sous forme d'un solide cristallin,

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 - B. Naszcek et A. Zamojski, *Roczniki Chemii* 1971, 45, 2089
- 2 - S. David, J. Eustache et A. Lubineau, *J.C.S. Perkin I*, 1974, 2274
- 3 - K.B. Sharpless et R.F. Lauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2697.
- 4 - B. Fraiser Reid, A. Ma Lean, F.W. Usherwood, et M. Yunker, *Can J. Chem.*, 48, 2877, 1970.
- 5 - M. Fétizon et M. Golfier, *c. r. hebdom.*, *Sciences Acad. Sci* ; 267, 900, 1968.
- 6 - J.M. Tronchet, Mme J. Tronchet et Mme A. Berkhauser, *Helvetica Chimica Acta*, 53, 1489, 1970.
- 7 - K.E. Pfitzner et J.G. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3027, 1963.
- 8 - R.U. Lemieux, F. James et T.L. Nagabushan, *Can. J. Chem.* 420, 51, 1973.
- 9 - R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick, et K. James, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 4056.
- 10 - Ferrier R.J., Prasad N., *J. Chem. Soc., C*, 1969, 575
- 11 - Konoval, A. Zamojski, M. Masosodkova et J. Kokovtova, *Roczniki Chemii*, 44, 1741, 1970.
- 12 - Newman H., *J. Org. Chem.* 29, 1461, 1964.
- 13 - M. Miljkovic, M. Gligorijevic, et D. Vilsin, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3223.
- 14 - C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 1707, 1930.
- 15 - W. Sowa, *Canad. J. Chem.*, 1972, 50, 1092.