

HÉMISYNTHÈSE DE NOUVEAUX GLYCOSIDES ANALOGUES DE LA DAUNORUBICINE

JEAN BOIVIN, ALAIN MONTAGNAC, CLAUDE MONNERET ET MARY PAÏS

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 - Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 19 novembre 1979; accepté le 12 février 1980)

ABSTRACT

Seven daunorubicin analogs containing α -L-, α -D-, and β -D-glycosidic linkages, in which the natural occurring sugar (L-daunosamine) was replaced by diastereoisomeric 3-amino-2,3,6-trideoxyhexoses (3-epi-L-daunosamine, D-acosamine, D-daunosamine, D-ristosamine, and 3-epi-D-daunosamine), were prepared. In all cases, glycosidation with daunomycinone was performed in the presence of *p*-toluenesulfonic acid starting from 1-*O*-acetyl-2,3,6-trideoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-trifluoroacetamidohexopyranoses (prepared from the corresponding methyl 3-amino-2,3,6-trideoxyhexopyranosides) or from 1,5-anhydro-2,3,6-trideoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-trifluoroacetamidohex-1-enitols (prepared from glycals or pseudoglycals, the 3-amino group being introduced by substitution with sodium azide and subsequent reduction). Glycosidation was followed by removal of the protecting groups.

SOMMAIRE

Sept glycosides α -L, α -D et β -D de la daunomycinone comportant une partie sucre constituée respectivement par la 3-épi-L-daunosamine (α -L), la D-acosamine (α -D), la D-daunosamine (α -D), la D-ristosamine (α -D), la D-acosamine (β -D) et la D-daunosamine (β -D) ont été préparés par couplage des sucres convenablement protégés avec la génine, puis coupure des groupes protecteurs. Dans tous les cas, les couplages ont été effectués en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, les dérivés osidiques utilisés étant soit des 1-*O*-acétyl-2,3,6-tridésoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamidohexopyranoses (préparés à partir des méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxyhexopyranosides correspondants), soit des 1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamidohex-1-énitols (obtenus à partir de glycals ou de pseudoglycals, le groupe 3-amino étant introduit par substitution au moyen d'azoture de sodium suivie de réduction).

INTRODUCTION

Un certain nombre de glycosides hémisynthétiques analogues des deux anthracyclines antitumorales d'origine naturelle, la daunorubicine (1) et l'adriamycine¹ (2),

ont été préparés à ce jour afin d'obtenir des dérivés possédant un spectre d'activité plus large ou un indice thérapeutique plus favorable². Dans le même but, parallèlement à des travaux poursuivis par d'autres équipes, nous avons entrepris d'effectuer la synthèse des 3-amino-2,3,6-tridésoxyhexoses isomères du sucre naturel, la L-daunosamine (3-amino-2,3,6-tridésoxy-L-*lyxo*-hexose) pour les coupler ensuite avec la daunomycinone.

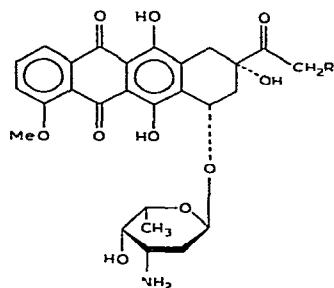
C'est ainsi que nous avons rapporté récemment³ la synthèse du méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- β -L-*xylo*-hexopyranoside ou méthyl-glycoside de la 3-épi-L-daunosamine (**17**) et, au cours du même travail, la préparation des méthyl-3-acétamido-2,3,6-tridésoxy- α -D-*arabino*- et -*lyxo*-hexopyranosides (**22** et **29**), dérivés respectifs déjà connus de la D-acosamine et de la D-daunosamine. Dans une note préliminaire, une méthode simple de glycosidation applicable aux 2,6-didésoxy-sucres *O*-acétylés en C-1 a été décrite⁴. Nous rapportons ici l'obtention à partir des méthyl-glycosides **17**, **22** et **29** des trois amino-sucres convenablement protégés et *O*-acétylés en C-1 **21**, **27-28** et **34-35**, puis leur couplage avec la daunomycinone.

Par ailleurs, compte tenu de la possibilité de préparer des glycosides de 3-amino-2,3-didésoxy-sucres à partir de glycals^{5,6}, nous avions réalisé⁷ une synthèse en trois étapes principales à partir du 1,5-anhydro-3,4-di-*O*-benzoyl-2,6-didésoxy-D-*arabino*-1-éitol de deux glycals aminés en C-3 correspondant respectivement à la L-ristosamine (3-amino-2,3,6-tridésoxy-L-*ribo*-hexose) et à la L-acosamine; leur glycosidation avec la daunomycinone a conduit aux 3',4'-diépi- et 4'-épi-daunorubicines précédemment obtenues par une voie hémisynthétique plus longue^{8,9}. Nous décrivons présentement la préparation à partir du 3,4-di-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-D-*arabino*-hex-1-éitol des trois glycals aminés en C-3 **44**, **46** et **57** correspondant respectivement à la D-ristosamine, la D-acosamine et la 3-épi-D-daunosamine, suivie de leur glycosidation par la daunomycinone.

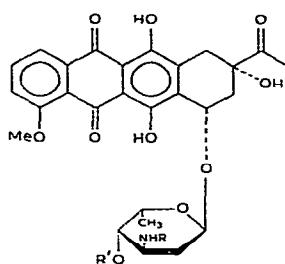
Après déprotection, au total cinq glycosides de la daunomycinone ont été obtenus à l'état pur, soit un glycoside α -L (**4**), dont le sucre est la 3-épi-L-daunosamine, trois glycosides α -D (**6**, **14** et **16**), dont la partie sucre est constituée respectivement par la D-acosamine, la D-ristosamine et la 3-épi-D-daunosamine et, enfin, un glycoside β -D (**10**), dont le sucre est la D-acosamine; mais il n'a pas été possible de séparer à l'échelle préparative les deux glycosides anomères α -D **8** et β -D **12**, dont le sucre est constitué par la D-daunosamine.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

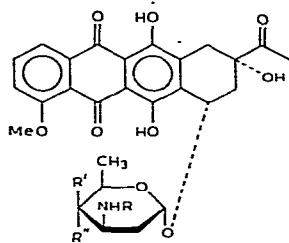
Hémisynthèse de glycosides protégés de la daunomycinone à partir de sucres O-acétylés en C-1. — Un même chemin réactionnel a été suivi pour la préparation des 1-*O*-acétyl-2,3,6-tridésoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α -L-*xylo*-hexopyranose (**21**), - α - (**27**) et - β -D-*arabino*-hexopyranose (**28**), et - α - (**34**) et - β -D-*lyxo*-hexopyranose (**35**). Ainsi, à partir du méthyl-glycoside de la 3-épi-L-daunosamine³ **17**, la protection successive des groupes amine et hydroxyle respectivement par un groupe trifluoroacétyle et *p*-nitrobenzoyle conduit à¹¹ **18**, puis à **19**; ce dernier, traité



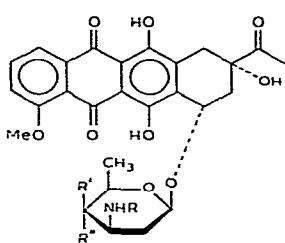
1 R = H
2 R = OH



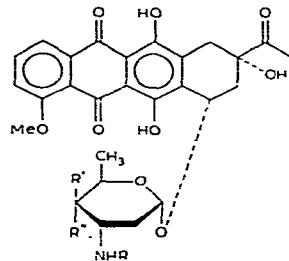
3 R = COCF₃, R' = COC₆H₄NO₂ (*p*)
4 R = R' = H



5 R = COCF₃, R' = H, R'' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*)
6 R = R' = H, R'' = OH
7 R = COCF₃, R' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*), R'' = H
8 R = R'' = H, R' = OH



9 R = COCF₃, R' = H, R'' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*)
10 R = R' = H, R'' = OH
11 R = COCF₃, R' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*), R'' = H
12 R = R'' = H, R' = OH



13 R = COCF₃, R' = H, R'' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*)
14 R = R' = H, R'' = OH
15 R = COCF₃, R' = OCOC₆H₄NO₂ (*p*), R'' = H
16 R = R'' = H, R' = OH

par l'acide acétique aqueux, donne le sucre libre **20** qui, par acétylation pyridinée, fournit l'acétylglycoside α -L **21**. La structure de **21** est déduite de l'examen de son spectre de r.m.n.-¹H (Tableau I), qui indique pour ce produit une conformation ¹C₄(L) malgré la présence de substituants axiaux en C-3 et C-4.

De la même façon, les méthyl-glycosides de la D-acosamine **23** et de la D-daunosamine **30**, préparés par hydrolyse des dérivés *N*-acétylés correspondants³ **22** et **29**, conduisent aux méthyl-glycosides *N*-trifluoroacétylés^{1,2} **24** et **31**, puis *O-p*-nitrobenzoylés **25** et **32**, aux sucres libres **26** et **33** et, enfin, aux acétylglycosides **27** et

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.¹H DES COMPOSÉS 18-21, 23-28 ET 30-35^a

Composé	Déplacements chimiques (δ) ^b						Constantes de couplage (Hz)							
	$H\text{-}1$	$H\text{-}2\text{ on }H\text{-}2a$	$H\text{-}3$	$H\text{-}4$	$H\text{-}5$	$H\text{-}6$	$\text{O}Me$	OAc	$J_{1,2}\text{ on }J_{1,2r}$	$J_{1,3}\text{ on }J_{2a,3}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$
	$H\text{-}2c$									$J_{1,2r}$				
18	4,67	1,67	1,85	4,02	3,81	1,21	3,36	2,5	7,5	13,5	5	5	3,5	2,5
19	4,73	1,94	2,23	4,62	5,15	4,20	1,42	3,51	3	5,5	14	7	5	6,5
20 (a) ^c	5,10	1,88	2,31	4,39	5,54	4,50	1,21		2		14			6,5
20 (p) ^c	5,60	2,14	2,31	4,21	5,38	4,92	1,36	2,19	1	4	14	≤1	5	6
21	6,39	1,87	2,49	4,45	5,15	4,33	1,24		≤1	3	15	4	3	6,5
23	4,68	2,03	1,58	3,01	2,92	3,62	1,30	3,33	1	3	13	4	12	6,5
24 ^e	4,63	1,89	1,73	4,02	3,10	3,56	1,20	3,28		3,5	13	5	12	9,5
(6) ^d														6
25	4,82	2,31	1,84	4,66	4,84	4,10	1,27	3,40	0,5	3,5	12,5	5	12	9,5
26 ^e	6,43	1,90	2,06	4,63	4,86	4,22	1,15		≤1	3,5	12,5	4	12	9,5
(8) ^d														6
27	6,25	2,36	2,00	4,70	4,91	4,20	1,26	2,17	3	12	3	12	10	6
28	5,87	2,44	1,87	4,42	4,86	3,92	1,32	2,14	1,5	10	12	4	12	9,5
30	4,74	1,64-1,76		3,88	1,28	3,34								6,5
(6) ^d														6,5
31	4,72	1,67	2,03	4,21	3,53	3,87	1,20	3,30	≤1	3,2	12,5	4	12,5	1,5
32	4,94	1,96-2,04	4,69	5,42	4,20	1,20	3,41						≤1	6,5
(5) ^d														6,5
33 (a) ^f	5,44	1,72-2,28	4,76	5,53	4,48	1,19						8	≤1	≤1
(5) ^d														6,5
33 (p)	5,01	1,72-2,28	4,38	5,36	3,91	1,28			9					6,5
34	6,36	2,06	2,17	4,70	5,45	4,32	1,21	2,16	≤1	3,5	13	5	12	2
35	5,89	1,99	4,46	5,40	4,02	1,30	2,20	2,2	10				≤1	6,5

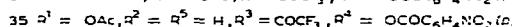
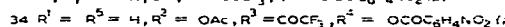
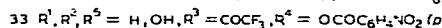
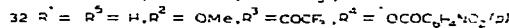
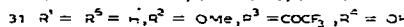
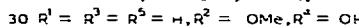
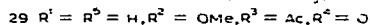
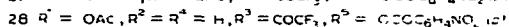
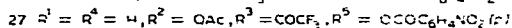
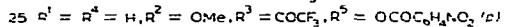
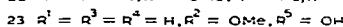
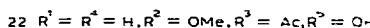
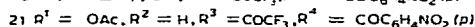
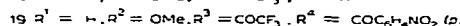
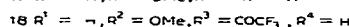
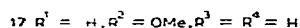
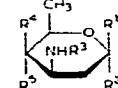
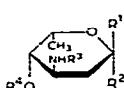
^aDéterminés en solution dans le chloroforme-*d* à 240, 250 ou 400 MHz, sauf exceptions signalées. ^bÀ partir du pic du tétraméthylsilane, analyse du premier ordre. ^cRapport α à β 5:1. ^dLargeur du signal à mi-hauteur exprimée en Hz. ^eEn solution dans diméthyl sulfoxyde-*d*₁-chloroforme-*d*₁ 1:1, v/v. ^fRapport α à β 2:1.

28, et 34 et 35. Les mélanges d'anomères α -D et β -D sont séparables par chromatographie, mais, en fait, utilisés tels quels pour la préparation des glycosides de daunomycinone.

Initialement, nous avions projeté d'effectuer le couplage du dérivé de la 3-épi-L-daunosamine **21** par la méthode de Koenigs-Knorr, pratiquement seule utilisée jusqu'alors pour l'hémisynthèse de glycosides de la daunomycinone et donc de préparer à partir de **21** un dérivé halogéné en C-1. En réalité, comme indiqué précédemment⁴, l'action de l'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane sur **21** n'a pas permis d'isoler selon la technique usuelle le chlorure de glycosyle, le seul produit obtenu étant le sucre libre **20***. De plus, dans le but d'obtenir un halogénure de glycosyle ou le glycal correspondant⁶, la préparation de l'ester *p*-nitrobenzoïque en C-1 de **20** a également été tentée; la formation de seuls produits de décomposition montrant l'instabilité de ce dérivé, nous avons alors considéré qu'un groupe OAc-1 tout en conférant une plus grande stabilité serait encore suffisamment partant en milieu acide protonique pour effectuer la glycosidation à partir de **21**. Les premiers essais ont été réalisés avec le méthanol ou le cyclohexanol en présence d'acide *p*-toluènesulfonique dans le benzène à 25°; seul le glycoside α -L a été obtenu avec 95% de rendement⁴. Dans des conditions semblables, le solvant étant un mélange benzène-dichlorométhane pour des raisons de solubilité, la daunomycinone donne également le seul anomère α -L **3** avec un rendement de 50%.

La même méthode, applicable de façon générale, aux 2,6-didésoxy-sucres⁴, conduit à un mélange de glycosides α -D et β -D de la daunomycinone avec les dérivés de la D-acosamine (**27** et **28**) et de la D-daunosamine (**34** et **35**), soit les glycosides **5** et **9** (rdt. global 48%; rapport α à β 29:21) dans le cas de **27** et **28**, et les glycosides **7** et **11** (rdt. global 28%; rapport α à β 11:9) dans le cas de **34** et **35**.

L'obtention de mélanges anomériques n'est pas surprenante; il a, en effet, été montré que la méthode de glycosidation à partir des acétylglycosides donne le mélange



*Fuchs *et al.*¹³ ont récemment observé un fait semblable dans le cas d'un 3,6-diamino-2,3,6-tridésoxyhexose.

cinétique des anomères α et β à la température ambiante⁴. Par contre, la stéréoselectivité de la réaction observée pour le dérivé de la 3-épi-L-daunosamine **21** ne peut recevoir d'explication immédiate.

Hémisynthèse de glycosides protégés de la daunomycinone à partir de glycals aminés en C-3. — Les deux glycals aminés en C-3 **43** et **45** correspondant à la D-ristosamine et à la D-acosamine ont été obtenus à partir du 3,4-di-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-D-arabino-hex-1-énitol (**37**), lui-même préparé par réduction au moyen d'aluminohydure de lithium du 1,5-anhydro-2-désoxy-5-*p*-tolylsulfonyl-D-arabino-hex-1-énitol¹⁴ (**36**), suivie d'acétylation pyridinée. La même suite de réactions faisant intervenir principalement une substitution de l'ester allylique en C-3 par l'azoture de sodium, déjà décrite⁷ en série L, a été mise en oeuvre. Traité par l'azoture de sodium en présence d'éthérate de bore dans l'acétonitrile, **37** conduit au mélange d'azidoglycals **38** et **39** et d'azides de glycosyle **40** et **41**. Les couples de dérivés **38** et **40**, d'une part, et **39** et **41**, d'autre part, sont en équilibre thermodynamique, celui-ci résultant d'un réarrangement sigmatropique 3-3; mais la réduction du mélange par l'aluminohydure de lithium donne uniquement, comme nous l'avons déjà montré⁷ en série L, les deux glycals aminés en C-3 désirés, soit les 3-amino-1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-D-arabino- (**43**) et -D-ribo-hex-1-énitols (**45**). Ceux-ci peuvent être séparés par chromatographie; cependant, le rendement est finalement plus élevé en protégeant d'abord les groupes amine et alcool respectivement sous forme de *N*-trifluoroacétamide et d'ester *p*-nitrobenzoïque et en séparant ensuite les glycals protégés **44** et **46**.

La préparation des deux glycals aminés épimères en C-4 de **43** et **45** correspondant respectivement à la 3-épi-D-daunosamine et à la D-daunosamine a été envisagée à partir du méthyl-4-*O*-acétyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (**47**) facilement accessible¹⁵ à partir du glycal **37**. En effet, une expérience préliminaire avait montré que l'on obtenait le même mélange d'azido-sucres **38**-**41** en traitant par l'azoture de sodium (en présence d'éthérate de trifluorure de bore dans l'acétonitrile) **47** et **37**, ce qui s'explique si l'on admet pour les deux réactions le même intermédiaire **42**. On pouvait alors, en utilisant la position allylique du groupe OAc-4 de **47**, effectuer facilement l'inversion de configuration du C-4 et obtenir ainsi le dérivé insaturé de configuration *thréo* **52**. Celui-ci, traité comme **47** par l'azoture de sodium, devait conduire *a priori* aux quatre azido-sucres épimères en C-4 des précédents et de là aux aminoglycals désirés.

Le dérivé insaturé **52** a été préparé par hydrolyse alcaline du groupe acétyle de **47** donnant **49**, suivie de l'action de l'acide benzoïque en présence d'azodicarboxylate de diéthyle et de triphénylphosphine¹⁶ sur **49** pour donner le méthyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-*thréo*-hex-2-énopyranoside (**50**). Le groupe benzoyle de ce dernier est ensuite remplacée par un groupe acétyle par transestérification suivie d'acétylation pyridinée (**50**→**51**→**52**)*.

*Il n'est pas possible d'obtenir **52** directement à partir de **49**, la réaction de ce dernier avec l'acide acétique dans des conditions semblables à celles utilisées avec l'acide benzoïque étant très lente. Par ailleurs, le traitement par l'azoture de sodium en présence d'éthérate de bore dans l'acétonitrile de **50** donne des résultats peu satisfaisants.

TABLEAU II
DONNÉES DE R.M.N.¹H DES COMPOSÉS 38-41 ET 43-57^a

Composé	Déplacements chimiques (δ) ^b					Constantes de couplage (Hz)									
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OMe	OAc	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{1,3}	J _{2,4}
38	6,49	4,79	4,15	4,82	4,11	1,30		2,15	6	5		10	6,5		
39	6,43	4,71	4,93		1,27		2,13	6	3	7	9	6,5	0,5		
40	5,46	5,75	5,92	5,07	3,96	1,28	2,09	~1	10	~1	9	6	~1	~1	
41	5,24	5,78					2,08								
43	6,35	4,87	3,27	3,40	3,53	1,38		6	6	5,5	9	6			
44	6,58	4,83	4,89	5,22	4,18	1,40		5,5	5	4,8	9,5	6			
45	6,27	4,58	3,32	3,15	3,82	1,39		6	2	8	8	6	2,0		
46	6,50	4,71	4,97	5,14	4,26	1,36		5,7	1,8	9	9	6		1,8	
47 ^c	4,64 (6) ^d	5,58	5,77	5,25	4,09	1,20	3,18	1,59	1,5	10	1,5	9	6,2	1,5	
48 ^c	4,80	5,69	5,78	5,26	3,80	1,22	3,24	1,61	1,5	10,5	1,5	6,2	6,2	3	
49	4,65	5,55	5,70	~3,74	~3,74	~3,74	1,30	3,20	2,5	10,5	6	6		2,5	
50	4,97	6,05	6,20	5,15	4,32	1,32	3,47	2,5	10	5,5	2	5,5			
51	4,87 (6) ^d	5,89	6,20	3,60	4,12	1,31	3,43		9,5	6	2	6,5			
52 ^c	4,90	~5,90-6,10	~5,90-6,10	4,90	4,23	1,22	3,40	2,08		6	3	6,2			
53	6,68	4,86	3,78	4,80	4,08	1,30		2,12	6	5	~1	~1	6	1	
54	5,58	5,97	6,17	4,97	4,23	1,27		2,12	3	10	5	2	6		
55	6,45	4,82	3,23	3,43	4,01	1,35		6,5	4	2,5	~1	6	1,2		
56	6,65	4,77	4,28	3,75	3,88	1,41		6	4	~1	6	1,5			
57	6,72	4,83	4,52	5,32	4,18	1,38		6,2	5	~1	6				

^aDéterminées en solution dans le chloroforme-*d* à 240, 250 ou 400 MHz, sauf exceptions signalées. ^bÀ partir du pic du tétraméthylsilane, analyse du premier ordre. ^cSolution dans le benzène-*d*. ^dLargeur du signal à mi-hauteur exprimée en Hz. ^eEn solution dans diméthyl sulfoxyde-*d*, 1:1, v/v.

L'action de l'azoture de sodium sur **52** fournit, en réalité, un seul couple d'azidoglycal et d'azide de glycosyle, soit **53** et **54**, qui ne sont pas accompagnés comme précédemment du couple des épimères en C-3 et C-1. La réduction de ce mélange par l'aluminohydure de lithium donne alors le seul glycal aminé en C-3 **55**, qui correspond à l'épi-3-D-daunosamine. Le glycal correspondant à la D-daunosamine s'est donc révélé inaccessible par cette voie. Les structures de l'azidoglycal **53** et de l'aminoglycal **55** sont déduites sans ambiguïté des constantes de couplage en r.m.n.-¹H de H-3 et H-4 (Tableau II). Traité successivement par l'anhydride trifluoroacétique et par le chlorure de *p*-nitrobenzoyle dans la pyridine, **55** conduit ensuite facilement aux glycals protégés **56**, puis **57**.

Les trois glycals aminés **44**, **46** et **57** ont été couplés avec la daunomycinone en présence d'acide *p*-toluènesulfonique selon la technique précédemment décrite⁷ en série L. À partir de **44** et de **57**, seuls les anomères α -D, soit respectivement **13** (rdt. 61 %) et **15** sont obtenus, le deuxième n'ayant cependant pas été isolé à l'état

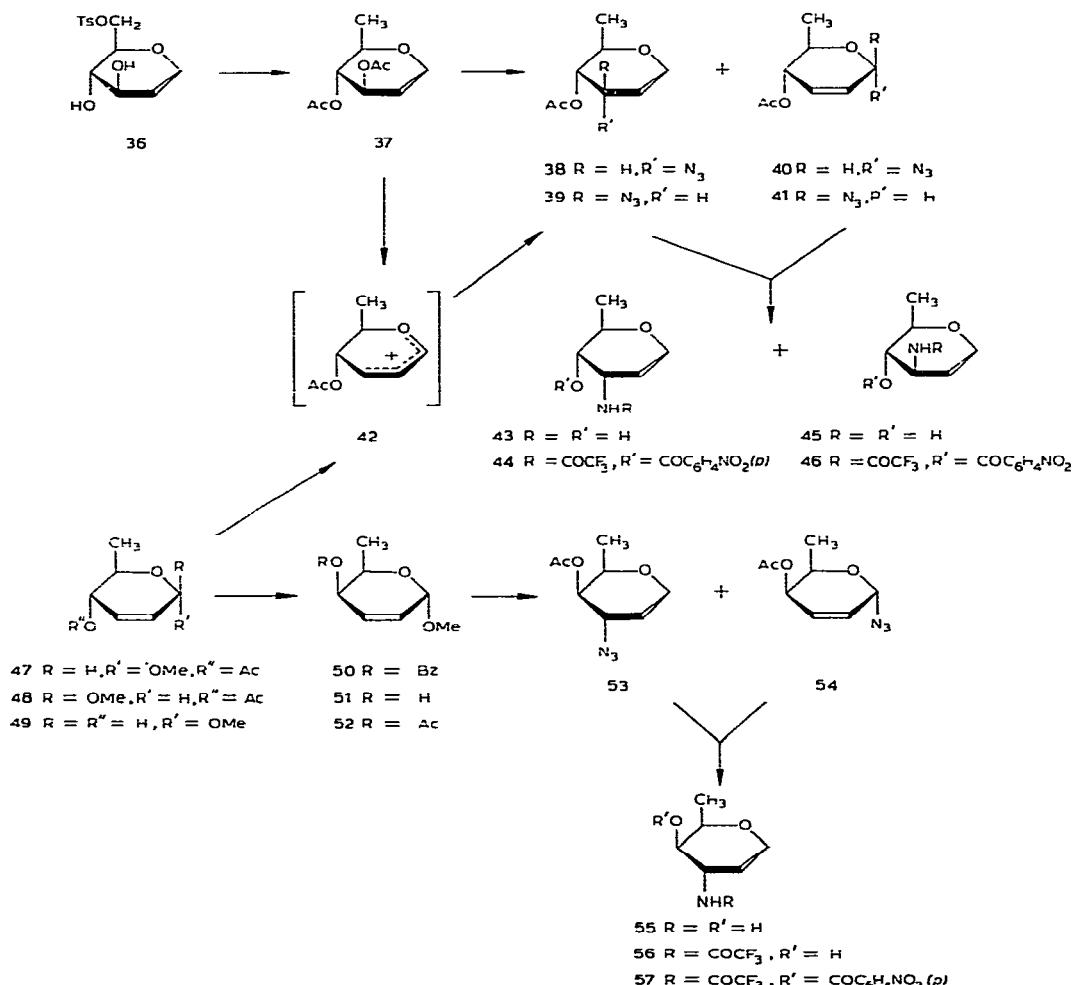


TABLEAU III
DONNÉES DE R.M.N.¹H DES COMPOSÉS 3-14 ET 16^a

Composés	Déplacements chimiques (δ) ^b	Constantes de couplage (Hz) ^c																
		$H-1'$	$H-2'e$	$H-2'a$	$H-3'$	$H-4'$	$H-5'$	$H-6'$	OMe	Ac	$H-7$	$H-8a$	$H-10a$	$H-10b$	$J_{1',2'e}$	$J_{1',3'}$	$J_{1',4'}$	$J_{1',5'}$
3	5,00	4,40	5,57	4,56	1,22	4,08	2,41	5,22			3,04			2,5				≤1
4	5,41	2,09	2,09	3,23	3,33	4,58	1,29	4,08	2,43	5,21	2,37		2,98	3,18	<1	3	14	≤1
5	5,37	2,27	2,00	4,52	4,87	4,60	1,29	4,12	2,40	5,60	2,47	2,00	3,02	3,32	<1	3	14	10
6	5,23						1,32	4,06	2,40	5,52					3			10
7	5,37	1,93 \leftrightarrow 2,20	4,56	5,37	4,75	1,25	4,11	2,42	5,62		3,00	3,30			12			≤1
8	5,32			3,15	3,37	4,36	1,31	4,10	2,41	5,57		3,00	3,27	<1	~3	13		
9	5,23	2,13	1,73	4,41	4,88	3,91	1,37	4,08	2,44	5,36	2,63	2,40	2,88	3,22	<1	9,5	14	
10	5,04	1,93 \leftrightarrow 2,22				3,60	1,37	4,07	2,42	5,29	2,66	2,90	2,89	3,22	1	9		9,5
11	5,19	1,93 \leftrightarrow 2,20	4,42	5,38	4,02	1,31	4,08	2,45	5,50		2,91	3,25	<1	8	12			≤1
12	4,99		3,00	3,37	3,65	1,38	4,08	2,43	5,32		2,90	3,22	<1	9				
13	5,48	1,97	4,82	4,97	4,76	1,30	4,14	2,42	5,58	2,61	2,33	3,07	3,26	<1	3	15		
14	5,31	1,95	1,87	3,07	3,19	4,15	1,33	4,10	2,40	5,50	2,52	2,07	3,00	3,22	<1	3,5	15	4,0
16	5,36	1,59	1,90	3,12	3,32	4,63	1,17	4,10	2,41	5,52	2,48	2,23	3,02	3,25	1	3	14,5	6
															1			

^aDéterminés en solution dans le chloroforme-*d* à 240, 250 ou 400 MHz. ^bÀ partir du pic du tétraméthylsilane, analyse du premier ordre. ^cLa constante de couplage $J_{6',6'}$ est égale à 6 Hz, sauf pour les dérivés 3, 4 et 16 où elle est égale à 6,5 Hz; $J_{10a,10b}$ varie de 18 à 21 Hz.

pur. Par contre, **46** conduit au mélange d'anomères α -D (**5**) et β -D (**9**) (rdt. global 44%; rapport α à β 59:41), le rendement global et les proportions relatives des deux produits étant sensiblement identiques à ceux décrits plus haut à partir des dérivés *O*-acétylés en C-1 **27** et **28**. Il semble donc raisonnable de penser que les deux réactions passent par un intermédiaire commun.

La déprotection réalisée par l'hydroxyde de sodium 0,05M dans le 1,4-dioxane aqueux⁹ conduit, avec un rendement qui varie entre 61 et 95%, aux glycosides **4**, **6**, **10**, **14** et **16** (isolés sous forme de chlorhydrates) respectivement à partir de **3**, **5**, **9**, **13** et **15** et aux bases **8** et **12** (séparées par chromatographie liquide) à partir de **7** et **11**. Les valeurs des constantes de couplage en r.m.n.-¹H de la partie osidique des bases libres, ainsi que celles des produits protégés correspondants (exception faite pour le dérivé **15** non isolé à l'état pur) sont en accord avec une conformation ⁴C₁ pour les glycosides de la série L, et ¹C₄ en série D, celles des protons H-1 permettant de distinguer sans ambiguïté les anomères α et β (Tableau III). Tous ces analogues de la daunorubicine sont nouveaux à l'exception de **6** et **10** récemment préparés par la méthode de Koenigs-Knorr¹³.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires avec un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer type 141 MC. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257, les échantillons étant en film ou en dispersion dans le Nujol. Les spectres de r.m.n.-¹H ont été enregistrés à 240, 250 ou 400 MHz grâce à l'obligeance de Mrs. Mérienne et Kan (Institut d'Électronique d'Orsay). Les analyses ont été effectuées par le Laboratoire de Micro-analyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette. Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) utilisent le Kieselgel G (Merck) comme adsorbant, neutre ou alcalinisé (NaOH 0,5M) dans le cas des composés aminés. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées à l'aide de silice H type 60 Merck; la colonne utilisée est munie d'un verre fritté à sa base. La silice (30 g/g de substances à séparer) est mise en suspension dans le solvant d'élution (5 mL/g de silice) choisi de façon à donner un *R*_F de 0,2-0,3 pour les produits à séparer. Lorsque la silice est tassée, le produit, dissous dans le minimum de solvant, est disposé à la surface; l'éluat est recueilli à l'aide d'un collecteur de fractions. Par extraction habituelle, il faut entendre: lavage à l'eau jusqu'à neutralité, lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporation du solvant sous pression réduite.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- β -L-xylo-hexopyranoside (18). — À une solution de **17** (réf. 3; 676 mg) dans du dichlorométhane (52 mL), on ajoute, goutte à goutte, de l'anhydride trifluoroacétique (5,2 mL). Après 3 h d'agitation à 20°, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite; le résidu obtenu est dissous

dans du méthanol (50 mL) et laissé une nuit sous agitation. L'évaporation sous pression réduite fournit un résidu qui est cristallisé dans le méthanol (331 mg). Les eaux-mères sont chromatographiées sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 49:1, v/v) et donnent 192 mg de **18**, soit au total 523 mg (rdt. 48%). Un échantillon est recristallisé dans le méthanol; p.f. 184–185°, $[\alpha]_D^{20} +44,7^\circ$ (*c* 1,1, méthanol); litt.¹¹ p.f. 175–177° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$ (*c* 0,3, méthanol); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujo}} 3420, 3300$ (OH, NH), 1690, 1560 cm^{-1} (NHCOCF₃).

Anal. Calc. pour C₉H₁₄F₃NO₄: C, 42,03; H, 5,49; N, 5,45. Trouvé: C, 42,11; H, 5,42; N, 5,32.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-β-L-xylo-hexopyranoside (19). — À une solution de **18** (400 mg) dans la pyridine (3,3 mL) à 0°, on ajoute du chlorure de *p*-nitrobenzoyle (316 mg). Après 3 h sous agitation, le mélange réactionnel est additionné de glace, puis extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, à l'acide chlorhydrique 0,5M, à l'eau saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis traitée de façon habituelle. On obtient un résidu cristallin (606 mg, 96%) homogène en c.c.m. (éluant: dichlorométhane). Un échantillon est recristallisé dans l'éther; p.f. 163°, $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$ (*c* 1, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujo}} 3300$ (NH), 1725 (ester), 1520 cm^{-1} (NHCOCF₃).

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₇F₃N₂O₇: C, 47,30; H, 4,22; N, 6,89. Trouvé: C, 47,42; H, 4,05; N, 6,66.

2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-α,β-L-xylo-hexopyranose (20). — Une solution de **19** (567 mg) dans un mélange d'eau (57 mL) et d'acide acétique (57 mL) est portée au reflux pendant 75 min. Le mélange réactionnel est alors évaporé sous pression réduite et repris plusieurs fois par du dichlorométhane laissant un résidu (547 mg) qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane). On recueille 472 mg (86%) de **20** sous forme de laque, $[\alpha]_D^{20} -51^\circ$ (*c* 1,05, méthanol, 30 min); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}} 3360$ (OH, NH), 1730, 1610, 1525 cm^{-1} (ester et amide).

Anal. Calc. pour C₁₅H₁₅F₃N₂O₇: C, 45,93; H, 3,85; N, 7,14. Trouvé: C, 45,74; H, 3,92; N, 7,02.

1-O-Acetyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-α-L-xylo-hexopyranose (21). — À une solution de **20** (430 mg) dans la pyridine (11,5 mL), on ajoute de l'anhydride acétique (4 mL). Après 20 h à 25°, le mélange réactionnel, additionné de glace, est extrait par le dichlorométhane (*cf.* préparation de **19**) et conduit à un résidu (470 mg) qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane). On obtient ainsi **21** (381 mg, 80%) dont un échantillon est cristallisé dans le mélange hexane-acétone; p.f. 162–164°, $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ (*c* 0,95, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujo}} 3410$ (NH), 1750, 1730, 1525 cm^{-1} (CO esters et amide).

Anal. Calc. pour C₁₇H₁₇F₃N₂O₈: C, 47,01; H, 3,94; O, 29,47. Trouvé: C, 46,95; H, 3,98; O, 29,41.

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-D-arabino-hexopyranoside (23). — À une solution de **22** (réf. 3; 2,28 g) dans l'eau (122 mL), on ajoute de l'hydroxyde de barium hydraté (10,5 g). Après chauffage pendant 20 h au reflux, l'excès de baryte

est détruit par passage d'un courant de dioxyde de carbone et l'insoluble éliminé par filtration. Le filtrat est déminéralisé par passage sur une colonne de résine IR-400 (OH^-) et fournit après évaporation sous pression réduite un résidu cristallin (1,75 g, 97%) dont un échantillon est recristallisé dans le mélange méthanol-éther; p.f. 128–129°, $[\alpha]_D^{20} + 123^\circ$ (*c* 1, méthanol); litt.¹⁷ (énanthiomère) p.f. 132–133°, $[\alpha]_D^{20} - 145^\circ$ (*c* 0,6, méthanol).

Anal. Calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 52,16; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,04; H, 9,45; N, 8,58.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- α -D-arabino-hexopyranoside (24).

— Le composé 23 (308 mg) est traité par l'anhydride trifluoroacétique (2,4 mL) dans le dichlorométhane (24 mL) selon la technique utilisée pour préparer 18, (rdt. quantitatif); p.f. 198–199° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} + 112^\circ$ (*c* 1, méthanol); litt.¹² p.f. 194–196° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{21} + 115,8^\circ$ (*c* 0,38, méthanol); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3420, 3280 (OH, NH), 1690, 1560 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$: C, 42,03; H, 5,49; N, 5,45. Trouvé: C, 42,12; H, 5,41; N, 5,45.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α -D-arabino-hexopyranoside (25). — Le composé 24 (257 mg) est traité par le chlorure de *p*-nitrobenzoyle (203 mg) dans la pyridine (2 mL) selon la technique employée pour préparer 19 (rdt. quantitatif); p.f. 189° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{20} + 9^\circ$ (*c* 1,05, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3280 (NH), 1730, 1610 (ester), 1560 et 1520 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$: C, 47,30; H, 4,22; N, 6,89. Trouvé: C, 47,25; H, 4,30; N, 6,93.

2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-D-arabino-hexopyranose (26). — Une solution de 25 (244 mg) dans un mélange d'eau (8 mL) et d'acide acétique (24 mL) est portée au reflux pendant 48 h. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et repris plusieurs fois par du dichlorométhane. On obtient un résidu cristallin (236 mg, rdt. quantitatif) de 26 dont un échantillon est recristallisé dans le mélange hexane-acétone; p.f. 178–179°, $[\alpha]_D^{20} + 35^\circ$ (*c* 1,1, méthanol); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3380, 3280 (OH, NH), 1740 (ester), 1700, 1570 et 1530 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$: C, 45,93; H, 3,85; N, 7,14. Trouvé: C, 45,85; H, 3,92; N, 7,02.

1-O-Acetyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α - et β -D-arabino-hexopyranose (27) et (28). — À une solution de 26 (400 mg) dans la pyridine (16 mL), on ajoute de l'anhydride acétique (8 mL) (*cf.* préparation de 19). On obtient un résidu (424 mg) qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-acétate d'éthyle, 97:3, v/v). On recueille successivement 59 mg (13%) de 28, 50 mg (11%) d'un mélange à parties égales de 27 et 28 et enfin 260 mg (58%) de 27.

Composé 27: p.f. 162–163° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 89^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$: C, 47,01; H, 3,94; N, 6,45; O, 29,47. Trouvé: C, 46,95; H, 3,99; N, 6,51; O, 29,32.

Composé 28: p.f. 205–206° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{17}F_3N_2O_8$: C, 47,01; H, 3,94; N, 6,45; O, 29,47. Trouvé: C, 47,08; H, 4,02; N, 6,38; O, 29,53.

Méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -D-lyxo-hexopyranoside (30). — Une solution de 29 (réf. 3; 2,50 g) dans l'eau (150 mL) est traitée par de l'hydroxyde de baryum (7,5 g) selon la technique employée pour préparer 23. On obtient 30 (1,82 g, rdt. 92%) dont un échantillon est cristallisé dans le mélange dichlorométhane-hexane; p.f. 106–108°, $[\alpha]_D^{20} + 158^\circ$ (*c* 0,65, chloroforme); litt.¹⁸ (énanthiomère) p.f. 109–110°, $[\alpha]_D^{20} - 210^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{15}NO_3$: C, 52,16; H, 9,38; N, 8,69. Trouvé: C, 52,08; H, 9,43; N, 8,75.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido- α -D-lyxo-hexopyranoside (31). — À une solution de 30 (1,98 g) dans le dichlorométhane sec (50 mL), on ajoute de l'anhydride trifluoroacétique (10 mL) et laisse une heure sous agitation à 20° (*cf.* préparation de 18). Le résidu cristallin est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 49:1, v/v). On recueille 2,44 g (77%) de 31 dont un échantillon est cristallisé dans le mélange hexane-acétone; p.f. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} + 148^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme); litt.⁹ (énanthiomère) p.f. 108–109° (éther-éther de pétrole), $[\alpha]_D^{20} - 148^\circ$ (*c* 0,5, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3450, 3320 (OH, NH), 1710, 1690, 1555 et 1180 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}F_3NO_4$: C, 42,03; H, 5,49; N, 5,45. Trouvé: C, 42,12; H, 5,42; N, 5,28.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α -D-lyxo-hexopyranoside (32). — Le composé 31 (1,40 g) est traité par le chlorure de *p*-nitrobenzoyle (1,40 g) dans la pyridine (30 mL) (*cf.* préparation de 19). On obtient un résidu (2,14 g) qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane) et recueille 1,80 g (81%) de 32 dont un échantillon est cristallisé dans le mélange hexane-acétone; p.f. 76–78°, $[\alpha]_D^{20} + 193^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3340 (NH), 1740–1700 (ester et amide), 1530 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{17}F_3N_2O_7$: C, 47,30; H, 4,22; N, 6,89. Trouvé: C, 47,22; H, 4,35; N, 6,70.

2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-D-lyxo-hexopyranose (33). — Une solution de 32 (1,69 g) dans un mélange d'eau (120 mL) et d'acide acétique (68 mL) est portée pendant 24 h au reflux (*cf.* préparation de 26). On obtient 1,62 g (99%) de 33 sous forme de laque. Un échantillon est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 49:1, v/v); $[\alpha]_D^{20} + 182^\circ$ (*c* 0,77, méthanol); litt.¹⁹ (énanthiomère) $[\alpha]_D^{20} - 184^\circ$ (*c* 0,65, chloroforme-méthanol, 1:1, v/v); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3400 (OH, NH), 1735–1710 (ester et amide), 1530 cm^{-1} (amide).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{15}F_3N_2O_7$: C, 45,93; H, 3,85; N, 7,14. Trouvé: C, 45,68; H, 3,92; N, 7,06.

1-O-Acetyl-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α - et β -D-lyxo-hexopyranose (34) et (35). — Une solution de 33 (1,625 g) dans la pyridine (32 mL) est traitée par l'anhydride acétique (16 mL) (*cf.* préparation de 21). On obtient un

résidu (1,684 g) chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane-acétone, 4:1, v/v) ce qui donne 517 mg de **34**, 890 mg d'un mélange à parties égales de **34** et **35**, et 59 mg de composé **35**.

Composé 34: p.f. 172-173° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{20} + 166^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{17}F_3N_2O_8$: C, 47,01; H, 3,94; O, 29,47. Trouvé: C, 46,91; H, 3,92; O, 29,42.

Composé 35: p.f. 192-193° (hexane-acétone), $[\alpha]_D^{20} + 98^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{17}F_3N_2O_8$: C, 47,01; H, 3,94; N, 6,45. Trouvé: C, 47,10; H, 3,92; N, 6,41.

Litt.¹⁹ (énanthiomère) p.f. 152-156°, $[\alpha]_D^{20} - 139^\circ$ (*c* 0,3, chloroforme), vraisemblablement un mélange des deux anomères.

7-O-(2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α -L-xylo-hexopyranosyl)daunomycinone (3). — À une solution de daunomycinone (91 mg) et de **21** (200 mg) dans un mélange de benzène (50 mL) et de dichlorométhane (50 mL) on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique sec (100 mg). Après 2 h sous agitation à 20°, le mélange réactionnel est versé sur une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. L'extraction par le dichlorométhane fournit un résidu (279 mg) qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 199:1, v/v). Les fractions homogènes en c.c.m. (même éluant) sont réunies (88 mg, 50%) et cristallisées dans le mélange dichlorométhane-méthanol; p.f. 171-173°, $[\alpha]_D^{20} - 58^\circ$ (*c* 0,1, chloroforme); s.m.: *m/e* 772 (M^+).

Anal. Calc. pour $C_{36}H_{31}F_3N_2O_{14}$: C, 55,96; H, 4,04; N, 3,63. Trouvé: C, 55,62; H, 4,12; N, 3,50.

Chlorhydrate de 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-xylo-hexopyranosyl)daunomycinone (4, 3'-épidaunorubicine). — À une solution de **3** (88 mg) dans le 1,4-dioxane (8,8 mL), on ajoute, sous atmosphère d'argon, de l'hydroxyde de sodium 0,1M (8,8 mL). Après 40 min sous agitation à 20°, le pH est ajusté à 4-4,5 par addition d'acide chlorhydrique M; la phase aqueuse est lavée trois fois au dichlorométhane, alcalinisée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (pH 8,3) et extraite par le dichlorométhane de façon habituelle. On obtient ainsi 57 mg (92%) de **4**. À une solution de **4** (28 mg) dans le dichlorométhane sec (5 mL) on ajoute 1 mL d'une solution 0,25M d'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane. Le solvant est évaporé sous pression réduite laissant un résidu (30 mg) qui est recristallisé dans le mélange méthanol-acétate d'éthyle; p.f. 160°, $[\alpha]_D^{20} + 146^\circ$ (*c* 0,12, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}ClNO_{10} \cdot 2 H_2O$: C, 54,05; H, 5,71. Trouvé: C, 53,86; H, 5,80.

7-O-(2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α - (5) et - β -D-arabino-hexopyranosyl)daunomycinone (9) à partir de 27 et 28. — La technique utilisée est identique à celle employée pour préparer **3** à partir de **21**, soit daunomycinone (199 mg), mélange de **27** et **28** (434 mg), acide *p*-toluènesulfonique (285 mg) dans benzène-dichlorométhane (1:1, v/v) (60 mL) pendant 2 h à 20°. Le résidu obtenu (623 mg) est chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 49:1, v/v) et fournit 211 mg de **9** (55%) et 108 mg de **5** (28%).

Composé 5: p.f. 250° (éther-acétone), $[\alpha]_D^{20} +505^\circ$ (*c* 0,08, chloroforme); litt.¹³ p.f. 254° (acétate d'éthyle-hexane), $[\alpha]_D^{27} +493^\circ$ (*c* 0,03, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{36}H_{31}F_3N_2O_{14}$: C, 55,96; H, 4,04. Trouvé: C, 56,07; H, 4,10.

Composé 9: p.f. 215° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} -45^\circ$ (*c* 0,06, chloroforme); litt.¹³ p.f. 230–232° (benzène), $[\alpha]_D^{27} -81,3^\circ$ (*c* 0,03, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{36}H_{31}F_3N_2O_{14}$: C, 55,96; H, 4,04. Trouvé: C, 55,91; H, 4,09.

Chlorhydrate de 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)daunomycinone (6). — Ce composé est préparé à partir de 5 (48 mg) selon la technique utilisée pour obtenir 4, soit 1,4-dioxane (5 mL), hydroxyde de sodium 0,1M (5 mL) pendant 30 min à 20°. On obtient 24 mg (73%) de 6 dont le chlorhydrate a les constantes suivantes: p.f. 200–202° (éthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} +430^\circ$ (*c* 0,08, chloroforme), $[\alpha]_D^{20} +364^\circ$ (*c* 0,02, méthanol); litt.¹³ p.f. 184°, $[\alpha]_D^{27} +379^\circ$ (*c* 0,03, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}ClNO_{10} \cdot 4 H_2O$: C, 50,99; H, 6,02. Trouvé: C, 50,87; H, 5,87.

Chlorhydrate de 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-daunomycinone (10). — Ce composé a été obtenu à partir de 9 (165 mg) selon la technique employée pour préparer 4, soit 1,4-dioxane (16,5 mL), hydroxyde de sodium 0,1M (16,5 mL) pendant 30 min à 20°. On obtient 68 mg (61%) de 10 dont le chlorhydrate a les constantes suivantes: p.f. 192° (méthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} +180^\circ$ (*c* 0,08, chloroforme), $[\alpha]_D^{20} +122^\circ$ (*c* 0,018, méthanol); litt.¹³ p.f. 198°, $[\alpha]_D^{22} +148^\circ$ (*c* 0,03, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}ClNO_{10} \cdot 3 H_2O$: C, 52,47; H, 5,87. Trouvé: C, 52,37; H, 5,73.

7-O-(2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α - et - β -D-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (11). — Une solution de daunomycinone (136 mg) et d'un mélange de 34 et 35 (296 mg) dans le benzène-dichlorométhane (1 : 1, v/v) (28 mL) est traitée par l'acide *p*-toluènesulfonique (194 mg) pendant 3 h à 20° (cf. préparation de 3). Le résidu obtenu (433 mg) est chromatographié sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol, 49 : 1, v/v); les fractions homogènes en c.c.m. (même éluant) sont réunies (117 mg, 44%); elles sont constituées, d'après l'examen du spectre de r.m.n.-¹H ($CDCl_3$, 400 MHz), de 7 et 11 dans les proportions de 11 : 9. Il n'a pas été possible de résoudre ce mélange par les techniques usuelles de séparation.

7-O-(3-Amino-2,3,6-tridésoxy- α - et - β -D-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (12). — La technique employée est identique à celle utilisée pour préparer 4, soit 7 et 11 (57 mg), 1,4-dioxane (5,7 mL), hydroxyde de sodium 0,1M (5,7 mL) pendant 1 h à 20°. On obtient 28 mg (80%) du mélange de bases 8 et 12 ne présentant qu'une tache en c.c.m. (éluant: dichlorométhane-méthanol-ammoniaque, 180 : 20 : 1, à haute performance v/v). Un échantillon de ce mélange a pu être résolu par chromatographie liquide avec un appareil Waters Associates (pompe 6000 A, injecteur U6K, détecteur UV modèle 440, λ 254 nm) équipé de deux colonnes de Microbondapak C 18 dans les conditions de séparation suivantes: élution par méthanol-solution

aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 0,01 M 7:3 (v/v), débit de 2 mL/min. Temps de rétention: 13 min (8) et 20 min (12), rapport 8 à 12 11:9 (déterminé par mesure de surface des pics).

Composé 8: $[\alpha]_D^{20} + 100^\circ$ (*c* 0,014, méthanol).

Composé 12: $[\alpha]_D^{20} + 140^\circ$ (*c* 0,020, méthanol).

1,5-Anhydro-3,4-di-O-acétyl-2,6-didésoxy-D-arabino-hex-1-énitol (37). — À une solution d'ester sulfonique¹⁴ 36 (38 g) dans du tétrahydrofurane (700 mL) on ajoute, par petites portions, de l'aluminohydrure de lithium (20 g). Le mélange réactionnel est porté pendant 1 h à reflux. Après refroidissement, l'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. L'insoluble est éliminé par filtration; le filtrat, évaporé sous pression réduite, laisse un résidu qui est dissous dans la pyridine (256 mL) et additionné d'anhydride acétique (154 mL). Après 18 h à 0°, on ajoute de la glace et extrait par l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, à l'acide chlorhydrique M, à l'eau, à l'eau saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau, enfin à l'eau saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite, laissant un résidu qui est distillé sous vide, p.é.b_{1 mm} 94°. On obtient ainsi 17,4 g (66%) de 37, $[\alpha]_D^{20} - 52^\circ$ (*c* 1,4, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1750, 1250 (esters), 1660 cm^{-1} (-O-CH=CH-).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₄O₅: C, 56,07; H, 6,59; O, 37,34. Trouvé: C, 55,72; H, 6,65; O, 37,25.

4-O-Acétyl-1,5-anhydro-3-azido-2,3,6-tridésoxy-D-ribo- (38) et -D-arabino-hex-1-énitol (39), *et azide de 4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-α- (40) et -β-D-érythro-hex-2-énopyranosyle* (41). — À une solution de 37 (15 g) dans l'acetonitrile (240 mL) on ajoute de l'azoture de sodium (22,6 g) puis, en 30 sec à 0°, 35 mL d'éthérate de trifluorure de bore fraîchement distillé. Après 5 min à 20°, on dilue à l'hexane et verse sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'extraction par l'hexane fournit un résidu (13,1 g) qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 9:1, v/v). On recueille 8,2 g (60%) du mélange d'azido-sucres 38-41 dont la composition (après 24 h) a été évaluée par r.m.n.-¹H à 400 MHz (CDCl₃): rapport 38 et 40 à 39 et 41 7:3, rapport 38 à 40 \simeq 1:1, rapport 39 à 41 \geq 4:1.

3-Amino-1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-D-ribo-hex-1-énitol (43) *et 3-amino-1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-D-arabino-hex-1-énitol* (45). — Ces composés ont été préparés par réduction de 38-41 (8,2 g) par l'aluminohydrure de lithium (4,7 g) dans l'éther (235 mL), puis soit séparés selon la technique décrite pour les composés énantiomères⁷, soit *N*-trifluoroacétylés et *O*-*p*-nitrobenzoylés*.

Composé 43: rdt. 53%, p.f. 64-65°, $[\alpha]_D^{20} + 250^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.⁷ (énantiomère) p.f. 65°, $[\alpha]_D^{20} - 251^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

*Les composés 44 et 46 (rdt. 48% et 18% respectivement à partir de 38-41), obtenus par *N*-trifluoroacétylation puis *p*-nitrobenzoylation directement à partir du mélange 43 et 45, sont séparés par chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 17:3, v/v).

Anal. Calc. pour $C_6H_{11}NO_2$: C, 55,80; H, 8,58; N, 10,84. Trouvé: C, 55,85; H, 8,49; N, 10,92.

Composé 45: rdt. 19%, p.f. 116°, $[\alpha]_D^{20} - 62^\circ$ (*c* 1,05, chloroforme); litt.⁷ (éantiomère) p.f. 115°, $[\alpha]_D^{20} + 63^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_6H_{11}NO_2$: C, 55,80; H, 8,58; N, 10,84. Trouvé: C, 55,71; H, 8,68; N, 10,70.

1,5-Anhydro-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-D-ribohex-1-énitol (44). — Ce dérivé est préparé selon la technique précédemment décrite pour son éantiomère⁷, soit 480 mg de 43, pyridine (17 mL), chlorure de *p*-nitrobenzoyle (530 mg) pendant 16 h à 20°. On obtient 760 mg (92%) de 44, $[\alpha]_D^{20} + 110^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme); litt.⁷ (éantiomère) $[\alpha]_D^{20} - 113^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{13}F_3N_2O_6$: C, 48,14; H, 3,50; O, 25,65. Trouvé: C, 48,06; H, 3,59; O, 25,43.

1,5-Anhydro-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-D-arabinohex-1-énitol (46). — Ce composé est préparé à partir de 45 selon la technique précédemment décrite pour 44 (mêmes quantités et même rendement); p.f. 165–167°, $[\alpha]_D^{20} + 35^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme); litt.⁷ (éantiomère) p.f. 167°, $[\alpha]_D^{20} - 35^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{13}F_3N_2O_6$: C, 48,14; H, 3,50; O, 25,65. Trouvé: C, 48,19; H, 3,62; O, 25,72.

Méthyl-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy- α - (47) et - β -D-érythro-hex-2-énopyranoside (48). — À une solution de 37 (6,0 g) dans un mélange d'acétonitrile (180 mL) et de méthanol (6 mL), on ajoute, à 0°, de l'éthérate de trifluorure de bore (5,6 mL) fraîchement redistillé. Après 5 min à 20°, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'extraction par l'éther conduit à un résidu sous forme de laque (6,6 g) qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 19:1, v/v). On recueille 3,0 g (58%) de 47, 369 mg (7%) d'un mélange de 47 et 48 à parties égales, enfin 310 mg (6%) de 48.

Composé 47: p.éb._{0,2 mm} 50°, $[\alpha]_D^{20} + 186^\circ$ (*c* 1, chloroforme); litt.²⁰ (éantiomère), $[\alpha]_D^{20} - 187^\circ$ (*c* 1, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1745, 1235 cm^{-1} (ester).

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}O_4$: C, 58,05; H, 7,58. Trouvé: C, 57,96; H, 7,65.

Composé 48: amorphe, $[\alpha]_D^{20} + 134^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1730, 1230 cm^{-1} (ester).

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}O_4$: C, 58,05; H, 7,58. Trouvé: C, 58,12; H, 7,42.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (49). — On dissout 47 (2,4 g) dans une solution méthanolique 0,1M de méthanolate de sodium (17,2 mL). Après 1 h à 20°, le mélange réactionnel est déminéralisé par passage sur une colonne de résine IR-50 (H^+). Le solvant est évaporé sous pression réduite laissant un résidu liquide (1,7 g, 91%), $[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$ (*c* 1,5, chloroforme), p.éb._{15 mm} 140°; litt. (éantiomère) $[\alpha]_D^{20} - 94^\circ$ (*c* 1, chloroforme)²⁰, $[\alpha]_D - 115^\circ$ (*c* 0,66, chloroforme)²¹, $[\alpha]_D^{24} - 103^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme)²².

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_3$: C, 58,32; H, 8,39. Trouvé: C, 58,22; H, 8,42.

Méthyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-thréo-hex-2-énopyranoside (50). — À

une solution de **49** (2,42 g) dans du tétrahydrofurane (130 mL), on ajoute de la triphénylphosphine (17,5 g), de l'acide benzoïque (4,0 g) et enfin, goutte à goutte, à 0°, de l'azodicarboxylate de diéthyle (10,8 mL). Après 10 min à 20°, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par l'éther. On obtient un résidu qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 9:1, v/v). On recueille 3,58 g (86 %) de **50**, $[\alpha]_D^{20} -239^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{16}O_4$: C, 67,73; H, 6,50. Trouvé: C, 67,58; H, 6,60.

Méthyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-thréo-hex-2-énopyranoside (51). — Le traitement de **50** (5,41 g) par une solution méthanolique de méthanolate de sodium 0,1M (100 mL) (*cf.* préparation de **49**) fournit **51** (2,85 g, 91 %), $[\alpha]_D^{20} -150^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_7H_{12}O_3$: C, 58,32; H, 8,39. Trouvé: C, 58,36; H, 8,48.

Méthyl-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-thréo-hex-2-énopyranoside (53). — Une solution de **51** (2,85 g) dans la pyridine (30 mL) est traitée par l'anhydride acétique (15 mL) (*cf.* préparation de **27** et **28**). On obtient une laque (3,49 g, 95 %), $[\alpha]_D^{20} -248^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}O_4$: C, 58,05; H, 7,58. Trouvé: C, 57,98; H, 7,63.

4-O-Acétyl-1,5-anhydro-3-azido-2,3,6-tridésoxy-D-xylo-hex-1-énitol (53) et azide de 4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy- α -D-thréo-hex-2-énopyranosyle (54). — À une solution de **53** (290 mg) dans l'acétonitrile (10 mL) on ajoute de l'azoture de sodium (290 mg) et de l'éthérate de trifluorure de bore (0,72 mL) (*cf.* préparation de **38-41**). On obtient un résidu (330 mg) qui est chromatographié sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle, 9:1, v/v); les fractions homogènes en c.c.m. (même éluant) sont réunies (147 mg, 48 %); l'examen du spectre de r.m.n.-¹H (voir Tableau II) indique qu'elles sont constituées des composés **53** et **54** (rapport **53** à **54**, 17:3), amorphe; $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2100 (azide), 1735, 1230 (ester), 1640 cm^{-1} (-O-CH=CH-).

3-Amino-1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-D-xylo-hex-1-énitol (55). — Ce composé a été préparé à partir du mélange de **53** et **54** (690 mg) selon la technique décrite précédemment⁷, avec aluminohydure de lithium (400 mg) et éther (20 mL) pendant 20 min à 0°. On obtient 276 mg (61 %) de **55** après chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-méthanol-ammoniaque, 190:10:1), p.f. 93° (éther-chloroforme), $[\alpha]_D^{20} +223^\circ$ (*c* 1,3, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_6H_{11}NO_2$: C, 55,80; H, 8,58; N, 10,84. Trouvé: C, 55,88; H, 8,48; N, 10,91.

1,5-Anhydro-2,3,6-tridésoxy-3-trifluoroacétamido-D-xylo-hex-1-énitol (56). —

Ce dérivé a été préparé à partir de **55** (276 mg) selon la technique précédemment décrite⁷ soit anhydride trifluoroacétique (0,5 mL), triéthylamine (0,5 mL) et dichlorométhane (20 mL) pendant 20 min à 20°. On obtient 308 mg (64 %) de **56** après chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane-acétone, 19:1, v/v); p.f. 117° (éther-hexane), $[\alpha]_D^{20} +99^\circ$ (*c* 1,25, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_8H_{10}F_3NO_3$: C, 42,67; H, 4,48; N, 6,22. Trouvé: C, 42,75; H, 4,42; N, 6,30.

1,5-Anhydro-2,3,6-tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido-D-xylo-hex-1-énitol (57). — Ce composé a été obtenu à partir de 56 selon la technique décrite pour 44 [308 mg de 56 donnent 486 mg (95%) de 57]; p.f. 130–131° (éther), $[\alpha]_D^{20} + 129^\circ$ (*c* 1,27, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{13}F_3N_2O_6$: C, 48,14; H, 3,50; N, 7,48. Trouvé: C, 48,09; H, 3,58; N, 7,53.

7-O-(2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α - (5) et - β -D-arabino-hexopyranosyl)daunomycinone (9) à partir de 46. — À une solution de daunomycinone (564 mg) et de 46 (1,068 g) dans 106 mL d'un mélange dichlorométhane–benzène (1:1, v/v), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique sec (134 mg). Après 1 h sous agitation à 50°, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'extraction par le dichlorométhane fournit un résidu (1,062 g) qui est chromatographié sur gel de silice (*vide supra*). On recueille 339 mg de 5 (31%) et 229 mg de 9 (21%) dont les constantes physiques et les données spectrales sont identiques à celles décrites lors de la préparation de ces composés à partir de 3.

7-O-(2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-trifluoroacétamido- α -D-ribo-hexopyranosyl)daunomycinone (13). — La technique utilisée est identique à celle employée lors de la préparation de 5 et 9 à partir de 46, soit daunomycinone (375 mg), 44 (711 mg) et acide *p*-toluènesulfonique (89 mg) dans benzène–dichlorométhane (1:1, v/v) (70 mL) pendant 3 h à 50°. On obtient, après chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane–acétate d'éthyle, 1:1, v/v), 445 mg (61%) de 13 qui cristallise dans le mélange méthanol–éther; p.f. 141–148° (déc.), $[\alpha]_D^{20} + 217^\circ$ (*c* 0,13, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{36}H_{31}F_3N_2O_{14}$: C, 55,96; H, 4,04. Trouvé: C, 55,88; H, 4,09.

Chlorhydrate de la 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl)daunomycinone (14). — La technique employée est la même que celle utilisée pour préparer 4 à partir de 3 soit 13 (360 mg), 1,4-dioxane (36 mL), NaOH 0,1M (36 mL) pendant 5 min à 20°, sous atmosphère d'argon. On obtient 234 mg (95%) de base 14. Le chlorhydrate est obtenu selon la préparation du chlorhydrate de 4: p.f. 169° (méthanol–éther), $[\alpha]_D^{20} + 412^\circ$ (*c* 0,08, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}ClNO_{10} \cdot 2 H_2O$: C, 54,05; H, 5,71; N, 2,33. Trouvé: C, 53,88; H, 5,65; N, 2,28.

Chlorhydrate de la 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -D-xylo-hexopyranosyl)daunomycinone (16). — La méthode employée est identique à celle utilisée pour préparer 5 et 9 à partir de 46, soit daunomycinone (75 mg), 57 (143 mg) et acide *p*-toluènesulfonique (36 mg) dans benzène–dichlorométhane (1:1, v/v) (28 mL) pendant 15 min à 50°. On obtient, après extraction par le dichlorométhane, 300 mg de 15 contenant des impuretés glucidiques.

L'hydrolyse des groupements protecteurs est réalisée par l'hydroxyde de sodium 0,1M dans le 1,4-dioxane (*cf.* obtention de 4); on obtient 33 mg (17%) de base 16 pure d'après la c.c.m. (éluant: dichlorométhane–méthanol–ammoniaque, 180:20:1, v/v) et la r.m.n.-¹H (voir Tableau III). Le chlorhydrate est obtenu selon la préparation

du chlorhydrate de **4**; p.f. 149° (éthanol-éther), $[\alpha]_D^{20} +180^\circ$ (*c* 0,1, méthanol).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}ClNO_{10} \cdot 3 H_2O$: C, 52,47; H, 5,87; N, 2,27. Trouvé: C, 52,69; H, 5,72; N, 2,30.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mr. P. Potier, Co-Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches et la Société Rhône-Poulenc qui a fourni la daunomycinone utilisée dans ce travail.

RÉFÉRENCES

- 1 A. DI MARCO, F. ARCAMONE ET F. ZUNINO, dans J. W. CORCORAN ET F. E. HAHN (Eds.), *Antibiotics*, Vol. 3, Springer, New York, 1975, pp. 101-128.
- 2 F. ARCAMONE, *Lloydia*, 40 (1977) 45-66; F. ARCAMONE, *Top. Antibiot. Chem.*, 2 (1978) 99-278.
- 3 J. BOIVIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 271-278.
- 4 J. BOIVIN, C. MONNERET ET M. PAÏS, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 1111-1114.
- 5 P. J. L. DANIELS, A. K. MALLAMS ET J. J. WRIGHT, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1973) 675.
- 6 F. ARCAMONE, A. BARGIOTTI, G. CASSINELLI, S. REDAELLI, S. HANESSIAN, A. DI MARCO, A. M. CASAZZA, T. DASDIA, A. NECCO, P. REGGIANI ET R. SUPINO, *J. Med. Chem.*, 19 (1976) 733-734.
- 7 J. BOIVIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 79 (1980) 193-204.
- 8 F. ARCAMONE, A. BARGIOTTI, A. DI MARCO ET S. PENCO, *Brev. Belg.*, 841 266 (1976).
- 9 F. ARCAMONE, S. PENCO, A. VIGEVIANI, S. REDAELLI, G. FRANCHI, A. DI MARCO, A. M. CASAZZA, T. DASDIA, F. FORMELLI, A. NECCO ET C. SORANZO, *J. Med. Chem.*, 18 (1975) 703-707.
- 10 C. MONNERET, J. BOIVIN ET M. PAÏS, *Int. Symp. Carbohydr. Chem.*, 9ème, Londres, Avril 1978.
- 11 T. M. CHEUNG, D. HORTON ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 74 (1979) 93-103.
- 12 D. HORTON, R. J. SORENSEN ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 58 (1977) 125-138.
- 13 E. F. FUCHS, D. HORTON, W. WECKERLE ET B. WINTER, *J. Antibiot.*, 32 (1979) 222-238.
- 14 G. DESCOTES, J. C. MARTIN ET TACHI-DUNG, *Carbohydr. Res.*, 62 (1978) 61-71.
- 15 K. BOCK, J. K. CHRISTIANSEN ET C. PEDERSEN, *Carbohydr. Res.*, 20 (1971) 73-81.
- 16 G. GRYNKIEWICZ ET H. BURZYNSKA, *Tetrahedron*, 32 (1976) 2109.
- 17 S. K. GUPTA, *Carbohydr. Res.*, 37 (1974) 381-383.
- 18 J. P. MARSH, JR., C. W. MOSHER, E. M. ACTON ET L. GOODMAN, *Chem. Commun.*, (1967) 973-975.
- 19 H. S. EL KHADEM, A. LIAV ET D. L. SWARTZ, *Carbohydr. Res.*, 74 (1979) 345-348.
- 20 J. S. BRIMACOMBE, L. W. DONER ET A. J. ROLLINS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1972) 2977-2979.
- 21 D. M. CLODE, D. HORTON ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 49 (1976) 305-314.
- 22 M. OHZEKI, T. MIZOGUCHI, K. KOGA ET S. I. YAMADA, *Chem. Pharm. Bull.*, 25 (1977) 2676-2680.