

SYNTHESE DE DERIVES DE LA TOBROSAMINE PAR ADDITION D'ACIDE HYDRAZOIQUE SUR UN SYSTEME ENONIQUE DANS LA SERIE HYDRATE DE CARBONE

J. LEBOUL,[†] J. CLEOPHAX, S. D. GERO* et A. ROLLAND

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

et

A. FORCHIONI

Service de Chimie Physique, B.P. No. 2, CEA, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 16 July 1976; Received in the UK for publication 25 October 1976)

Abstract—Derivatives of a new diaminotrideoxy-D-*ribo*-hexopyranose, a component of the antibiotic tobramycin, have been prepared by addition of the elements of hydrazoic acid to the α , β -unsaturated ketone **8**. After 5 min only the kinetically favored product **13** was observed, which is gradually transformed into the thermodynamically more-stable substance **20**. The equilibrium mixture after 5 hours contained D-*erythro* and D-*threo* isomers **20** and **13** in the ratio 6:4. The D-*erythro* azide **20** was converted into the derivatives of di-N-acetyl tobramycin.

Résumé—Différents dérivés d'un nouveau diamino tridéoxy D-*ribo*-hexopyranose, composant de l'antibiotique tobramycine ont été préparés par addition des éléments de l'acide hydrazoïque sur la cétone α - β -insaturée **8**. Après 5 minutes seul le produit cinétique **13** est observé; il est progressivement transformé en dérivé **20** thermodynamiquement le plus stable. Le mélange, à l'équilibre, après 5 heures, contient le composé D-*érythro* **20** et le composé D-*thréo* **13** dans la proportion 6:4. Le D-*érythro* azide **20** est transformé en dérivés de la di-N-acétyl tobramycine.

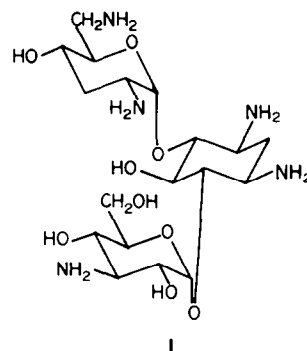
C'est en 1967 que Stark *et al.*¹ signalèrent la production d'un mélange d'antibiotiques par *Streptomyces tenebrarius*. La tobramycine **1**, antibiotique aminosidique, a été isolée de ce mélange.²

La tobramycine présente un large spectre antibactérien. Elle possède une excellente activité contre les bactéries gram-négatif et contre les staphylocoques. Soulignons que cet antibiotique est actif contre les *Pseudomonas*.³

La méthanolyse de la per-N-acetyl tobramycine a fourni, à côté d'autres composés, un dérivé de la tobrosamine **2** (nouveau diaminohexose): le méthyl - 2,6 - diacetamino - 2,3,6 - trideoxy - D - *ribo*-hexopyranoside **3**. C'est sur la base de données chimiques et physico-chimiques (RMN protonique principalement) qu'a été proposée la structure de ce diaminohexose jusqu'alors inconnu.⁴

Nous avons entrepris la synthèse d'un dérivé de la tobrosamine **2** dans le but de confirmer la structure de cette dernière et par conséquent celle de l'antibiotique tobramycine **1**.

La cétone α , β insaturée **9** constitue l'intermédiaire clé de notre approche. Nous l'avons synthétisée en suivant, pour l'essentiel, des méthodes décrites dans la littérature: à partir du D-glucose **4**, on obtient le tri-O-acétyl-D-glucal⁵ **5** qui a fourni le dérivé insaturé cristallin **6**, selon le processus de Ferrier.⁶ La déacétylation de **6** par le méthanolate de sodium a donné le diol **7**. L'oxydation de la fonction alcool allylique de **7** par le carbonate d'argent sur Célide selon Fétizon⁷ (Fraser-Reid⁸ utilise le dioxyde de manganèse) permet d'obtenir **8** avec un très bon rendement. La tosylation de **8** à basse température a donné la cétone α , β insaturée **9**.⁸



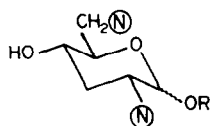
Signalons que nous avons aussi effectué la synthèse de **11** à partir du 6-O-*p*-toluène sulfonyl-3,4-di-O acetyl D-glucal **10**,⁹ qui a fourni **12** après déacétylation. Mais nous n'avons pas réussi à oxyder l'hydroxyle allylique de **12** par le carbonate d'argent sur Célide pour obtenir le dérivé **9**.

La cétone α , β insaturée **9** a été traitée par une solution aqueuse d'azoture de sodium en présence d'acide acétique¹⁰ à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par RMN protonique.

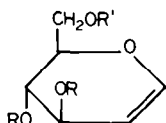
Après 5 minutes, on observe la formation pratiquement exclusive du dérivé de configuration *thréo* **13** (doublet à $\delta = 4.85$ ppm, H₁, J_{1,2} = 3.5 Hz) résultant de l'addition de l'ion azide sous contrôle cinétique. Le dérivé huileux est instable et a été soumis directement à l'action du borohydrure de sodium dans le méthanol.

On isole après séparation chromatographique, le composé huileux **14** de configuration D-*lyxo*, (Rdt 72%) caractérisé par le mésylate cristallin correspondant, **15** ainsi que le dérivé minoritaire **18** (Rdt 19%) caractérisé comme mésylate **19**.

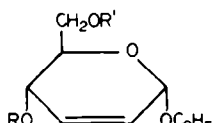
[†]Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de Jean Lebulou enregistré au CNRS sous le No. AO10608.

D-Glucose
4

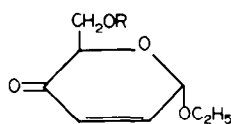
- 2: $\text{N} = \text{NH}_2$, $\text{R} = \text{H}$
3: $\text{N} = \text{NHAc}$, $\text{R} = \text{CH}_3$



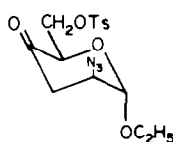
- 5: $\text{R} = \text{R}' = \text{Ac}$
10: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Ts}$



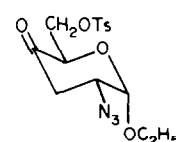
- 6: $\text{R} = \text{R}' = \text{Ac}$
7: $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$
11: $\text{R} = \text{Ac}$, $\text{R}' = \text{Ts}$
12: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Ts}$



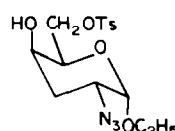
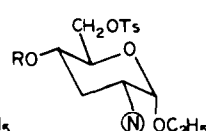
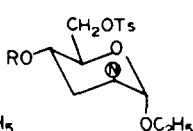
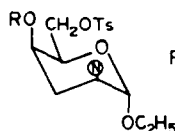
- 8: $\text{R} = \text{H}$
9: $\text{R} = \text{Ts}$



13



20



25

- 14: $\text{R} = \text{H}$, $\text{N} = \text{N}_3$
15: $\text{R} = \text{Ms}$, $\text{N} = \text{N}_3$
16: $\text{R} = \text{Bz}$, $\text{N} = \text{N}_3$
17: $\text{R} = \text{H}$, $\text{N} = \text{NHAc}$

- 18: $\text{R} = \text{H}$, $\text{N} = \text{N}_3$
19: $\text{R} = \text{Ms}$, $\text{N} = \text{N}_3$

- 21: $\text{R} = \text{H}$, $\text{N} = \text{N}_3$
22: $\text{R} = \text{Ms}$, $\text{N} = \text{N}_3$
23: $\text{R} = \text{H}$, $\text{N} = \text{NHAc}$
24: $\text{R} = \text{Ms}$, $\text{N} = \text{NHAc}$

La benzylation de **14** conduit au benzoate **16** dont la structure a été établie par étude du spectre RMN du proton à 250 MHz. En effet, quand on irradie le massif des protons H_{3a} , H_{3e} (2.28 ppm) le singulet large à 5.15 ppm (H_4) s'affine indiquant pour H_4 une position équatoriale. De même le singulet à 3.59 ppm (H_2) s'affine, les constantes de couplage $\text{J}_{2,3a}$ et $\text{J}_{2,3e}$ étant faibles, le proton H_2 est donc aussi équatorial. Par hydrogénation catalytique de **14** en présence de palladium sur charbon (ou d'oxyde de platine d'Adams) et d'anhydride acétique le dérivé *N*-acétylé cristallin **17** est obtenu.

En laissant la réaction plus longtemps, on observe l'apparition du dérivé **20** de configuration *érythro* (doublet à $\delta = 5.05$ ppm, H_1 , $\text{J}_{1,2} = 3.5$ Hz) comme produit thermodynamique provenant de l'équilibration de la réaction.

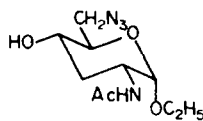
Après 5 heures (au-delà de cette durée, une décomposition importante se produit), le mélange réactionnel contient les deux dérivés *thréo* **13** et *érythro* **20** dans le rapport 4:6. L'huile obtenue après traitement est instable, les tentatives de séparation chromatographiques ont

échoué. Le mélange a été réduit directement par le borohydrure de sodium dans le méthanol.

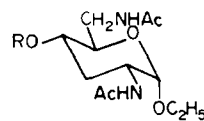
On peut isoler par séparation chromatographique comme précédemment le dérivé *D-lyxo*, **14**, provenant de la réduction de **13**, et le composé majoritaire **21** de configuration *D-ribo* provenant de **20**, contaminé par son épimère **18** (provenant de **13**). Après méthylation du mélange de **21** et **18**, on isole le mésylate **22** avec un rendement de 60%. Par hydrogénation catalytique de **20** en présence d'anhydride acétique et de palladium sur charbon (ou PtO_2), on isole après cristallisation le dérivé *N*-acétylé **23** dont le spectre de RMN du proton confirme la configuration *D-ribo* proposée: H_1 équatorial, H_2 axial ($\text{J}_{1,2} = 3.5$ Hz), H_4 axial ($\text{J}_{4,3e} = 5$ Hz; $\text{J}_{4,3a} = \text{J}_{4,5} = 11$ Hz). Le spectre de RMN du dérivé **24** obtenu après benzylation de **23** est aussi en accord avec cette structure.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation du dérivé **25** de configuration *D-xylo*: la réduction de l'azido-cétone **20** semble être stéréospécifique.

Le dérivé **23**, chauffé dans la *N,N'*-diméthylformamide à 100°C pendant 1 h en présence d'azoture de sodium a fourni **26** (rendement 90%). Après hydrogénation catalytique de **26** dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, nous avons obtenu le glycoside d'éthyle de la di-*N*-acétyl tobrosamine **27**. Les spectres de RMN de **27** et de son benzoate **28** sont en accord avec la



26



- 27: $\text{R} = \text{H}$
28: $\text{R} = \text{Bz}$

structure proposée par Koch *et al.* pour la tobrosamine.⁴

L'addition de l'acide azothydrique sur la cétone α, β insaturé **9** a donc permis d'introduire en position C-2 un

groupe azide (amine potentielle), soit axial, soit équatorial, et de créer sur la position C-3 un site non substitué. Cet arrangement des groupements fonctionnels sur un cycle hexopyranosique est très difficile à obtenir par d'autres voies. Le cycle ainsi formé est rencontré dans de nombreux antibiotiques aminosidiques d'intérêt clinique.

Nous avons en connaissance d'une autre synthèse de dérivés de la tobrosamine par Guthrie *et al.*¹¹ au moment de la parution de notre note préliminaire.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions générales

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil AEI MS-9. Les spectres de la RMN ¹H ont été effectués sur un spectromètre "Varian T-60" ou "Cameca TSN-250". Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm par rapport au TMS et les constantes de couplage en Hz. La détermination des pouvoirs rotatoires a été effectuée à l'aide d'un appareil "Quick" de Roussel et Jouan. Les points de fusion sont corrigés. Les micro-analyses ont été effectuées au Laboratoire Central du CNRS.

Les chromatographies préparatives sur couches épaisses sont effectuées sur des plaques préparées avec du gel de silice PF₂₅₄ ou d'aluminium oxyde PF₂₅₄ (type T) de Merck; l'élution est faite à l'acétate d'éthyle.

L'extraction du milieu réactionnel est généralement effectuée à l'aide d'un solvant organique. La phase organique séparée par décantation, est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique, il n'est fait mention que du solvant utilisé.

Ethyl - 2,3 - dideoxy - α - D - glycerohex - 2 - énopyranosid - 4 - ulose 8. 180 g de réactif de Fétizon⁷ (carbonate d'argent sur Célite) fraîchement préparés sont chauffés à reflux dans 1500 ml de benzène avec distillation azéotropique de l'eau (Dean-Stark) pendant 1 h. A ce milieu hétérogène on ajoute 8.3 g de dérivé 7.^{8b} La réaction nécessite une agitation vigoureuse. Elle est suivie par CCM (solvant: AcOEt). Après 1 h 15 min à reflux, la suspension noire obtenue est filtrée sur Célite. On rince abondamment avec du benzène. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé de l'éthanol absolu ou de l'éther de pétrole. On obtient 7.3 g du dérivé 8 (Rdt: 85%). F = 87–89°C. (litt.⁸ F = 85–86°C), $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ (c = 0.9; CHCl₃) (litt.⁸ $[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ (c = 2.06; CHCl₃)). IR: 1700 cm⁻¹ (C=O). Calcul. C₈H₁₂O₄: C, 55.80; H, 7.03. Tr. C, 55.75; H, 6.83%.

Ethyl - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - glycerohex - 2 - énopyranosid - 4 - ulose 9. 500 mg de cétone α - β insaturée 8 sont dissous dans 6 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est refroidi à -30°C puis on ajoute, goutte à goutte pendant 15 min, 1.1 g de chlorure de tosylène en solution dans 3 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est maintenu 30 min supplémentaires à -30°C puis on le place à 0°C pendant 18 h. Il est ensuite versé sur 50 ml d'eau glacée et extrait normalement au CHCl₃. Après évaporation du solvant, on obtient une huile orangée qui cristallise d'un mélange éther-éther de pétrole (une partie insoluble noirâtre est décantée). Nous isolons ainsi 700 mg de cristaux (Rdt 70%). F = 84–85°C, $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (c = 0.87; CHCl₃) (litt.⁸ F = 84–85°C, $[\alpha]_D^{25} = -29.61^\circ$ (c = 2.04; CHCl₃)). IR: 1700 cm⁻¹ (C=O); 1600 cm⁻¹ (OTs). Calc. C₁₅H₁₈O₆S: C, 55.21; H, 5.56; S, 9.81. Tr.: C, 55.22; H, 5.73; S, 9.83%.

Addition d'azothydrate de sodium en milieu acide acétique sur l'éthyl - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - glycerohex - 2 - énopyranosid - 4 - ulose 9. 1 g de cétone α , β insaturée tosylée 9 est dissous dans 10 ml d'acide acétique. On a ajouté à cette solution 1 g d'azothydrate de sodium dilué dans 5 ml d'eau. Après le temps de réaction désiré (2 min < t < 5 h), on verse sur 100 ml d'eau glacée. Après extraction habituelle au chloroforme, nous isolons 1.05 g (Rdt 85%) d'une huile assez mobile légèrement colorée. Cette huile est composée de l'éthyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - threo-hexopyranosid - 4 - ulose 13 et de l'éthyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - erythro-hexopyranosid

- 4 - ulose 20 dans des proportions qui sont fonction du temps. Ce mélange doit être conservé à basse température et il est préférable de l'utiliser aussitôt. IR = 2100 cm⁻¹ (N₃); 1735 cm⁻¹ (C=O); 1600 cm⁻¹ (OTs).

Ethyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - lyxo-hexopyranoside 14. 100 mg de borohydrure de sodium sont ajoutés, à 0°C, pendant 30 min en 3 fois à 1 g de 13 ou du mélange de 13 et 20 (isolé précédemment) en solution dans 60 ml de méthanol. Après 30 min supplémentaires on additionne de la résine Amberlite IR 120 (H⁺) pour neutraliser le mélange. La résine est éliminée par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite. On obtient une huile jaune (environ 1 g) peu mobile. L'examen par CCM analytique dénote la présence de deux taches (solvant: benzène-méthanol 3%). Après séparation par chromatographie préparative sur couche mince (solvant: benzène-méthanol 6%) nous isolons la fraction A (R_f supérieur) et la fraction B (R_f inférieur). La fraction A est le composé 14: $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ (c = 2.26; chloroforme).

La fraction B est constituée de l'éthyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - arabinohexopyranoside 18 ou 18 et de l'éthyl-2-azido-2,3-dideoxy-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D-ribo hexopyranoside 21. Bien entendu, les proportions relatives de 14, 18 et 21 dépendent de la composition du mélange des azido cétones de départ donc du temps t d'addition de N₃⁻ sur la cétone α , β insaturée 9.

Ethyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 4 - O - mesyl - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - lyxo - hexopyranoside 15. 0.1 ml de chlorure de mésyle sont ajoutés, à 0°C, à une solution de 200 mg du dérivé 14 (fraction A) dans 2 ml de pyridine. Après une nuit à 0°C, le mélange réactionnel est extrait au CHCl₃. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est cristallisé dans l'éthanol. F = 130°C; $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$ (c = 1.05; CHCl₃). Calc. C₁₄H₂₃O₈N₃S₂: C, 42.76; H, 5.16; N, 9.35; S, 14.27. Tr.: C, 42.99; H, 5.20; N, 9.42; S, 14.46%.

Ethyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 4 - O - benzoyl - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - lyxo - hexopyranoside 16

413 mg du dérivé 14 sont dissous dans 4 ml de pyridine. A 0°C, on ajoute 0.2 ml de chlorure de benzoyle (1.5 équiv.). Après une nuit à 0°C, le mélange réactionnel est versé sur de la glace et extrait au CHCl₃. Les solvants sont chassés sous pression réduite et on isole 520 mg d'une huile homogène. RMN (250 MHz, CDCl₃): massif centre à 2.28 ppm (H_{3a}, H_{3c}); singulet large 3.59 ppm (H₂); triplet dédouble 4.33 ppm (H₄); singulet élargi 4.78 ppm (H₁); singulet large 5.15 ppm (H₄).

Ethyl - 2 - acétamido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - lyxo - hexopyranoside 17. 208 mg d'azide 14 (fraction A) sont hydrogénés à température et pression ordinaires dans un mélange de 10 ml de méthanol, 0.1 ml d'anhydride acétique et 40 mg de palladium sur charbon 5% pendant 6 h. La solution est alors filtrée sur Célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Par cristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole, on obtient 167 mg du dérivé 17 (Rdt 77%). F = 172–173°C; $[\alpha]_D^{25} = +6.5^\circ$ (c = 1.7; CHCl₃). Calc. C₁₇H₂₄O₇NS: C, 52.71; H, 6.51; N, 3.62; S, 8.26. Tr.: C, 52.36; H, 6.44; N, 3.59; S, 8.30%.

Ethyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 4 - O - mesyl - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - arabinohexopyranoside 19. 400 mg de fraction B en solution dans 3 ml de pyridine sont traités, à 0°C, par 0.2 ml de chlorure de mésyle pendant 6 h. Après extraction classique au CHCl₃, l'huile obtenue est séparée par chromatographie sur couche mince d'alumine (solvant: CHCl₃ 65-Ether 35); deux migrations sont nécessaires. De cette manière on isole la bande de R_f supérieur qui fournit 19 après élution (huile jaune). $[\alpha]_D^{25} = +73^\circ$ (c = 1.23; CHCl₃). RMN: (60 MHz, CDCl₃) Triplet (3H) 1.18 ppm (CH₃ de l'éthyle anomérique); multiplet (2H) 2.3 ppm (H₃, H₂); singulet (3H) 2.42 ppm (CH₃ du tosyl); singulet (3H) 3.1 ppm (CH₃ du mésyle); multiplet (4H) 3.71 ppm (H₂, H₄, CH₂ de l'éthyle anomérique); doublet (2H) 4.2 ppm (H_{6a}, H_{6b}); singulet élargi (1H) 4.7 ppm (H₁); multiplet (1H) 4.7 ppm (H₄). Calcul. C₁₄H₂₃O₈N₃S: C, 42.71; H, 5.12; N, 9.34; S, 14.24. Tr. C, 42.90; H, 5.36; N, 9.29; S, 14.12%.

Ethyl - 2 - azido - 2,3 - dideoxy - 4 - O - mesyl - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - ribo - hexopyranoside 22. L'élution de la bande de R_f inférieur (voir obtention de 19) fournit le dérivé 22

après cristallisation d'un mélange éther-éther de pétrole. $F = +94^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +119^{\circ}$ ($c = 1.08$; CHCl_3). RMN: (60 MHz, CDCl_3) triplet (3H) 1.3 ppm (CH_3 de l'éthyle anomérique); multiplet (2H) 2.4 ppm (H_3 , H_4); singulet (3H) 2.5 ppm (CH_3 du tosylo); singulet (3H) 3.1 ppm (CH_3 du mésyle); ensemble de deux massifs centrés à 3.1 et 3.7 ppm (H_2 , H_5 , CH_2 de l'éthyle anomérique); doublet (2H) 4.2 ppm (H_6 , H_6'); quadruplet dédoublé (1H) 4.5 ppm (H_4); doublet (1H) 4.8 ppm (H_1 , $J_{1,2} = 3.5$ Hz). Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{N}_3\text{S}_2$: C, 42.71; H, 5.12; N, 9.34; S, 14.24. Tr.: C, 43.01; H, 5.12; N, 9.56; S, 14.48%.

Ethyl - 2 - acetamido - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - ribo - hexopyranoside 23. 1.1 g de fraction B sont hydrogénés catalytiquement comme précédemment dans un mélange de 50 ml de méthanol, 1 ml d'anhydride acétique et 1.1 g de palladium sur charbon 5% pendant une nuit. Nous isolons 800 mg d'acétamido **23** après cristallisation de l'acétate d'éthyle (Rdt 70%). $F = 170.5^{\circ}\text{--}173^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +99^{\circ}$ ($c = 1.24$; pyridine); Spectre de masse $m/e = 387$ (M^+); $m/e = 342$ ($\text{M}^+ - \text{OEt}$). RMN (250 MHz, pyridine deutérié): triplet (3H) 0.98 ppm (CH_3 de l'éthyle anomérique); singulet (3H) 2.02 ppm (CH_3 de $-\text{N}-\text{Ac}$); singulet (3H) 2.14 ppm (CH_3 du tosylo); doublet de triplets (1H) 2.13 ppm ($\text{H}_{3\text{aa}}$); doublet de triplets (1H) 2.32 ppm ($\text{H}_{3\text{eq}}$); 2 massifs centrés à 3.27 et 3.65 ppm (H et H' du CH_2 de l'éthyle anomérique); triplet de doublets (1H) 3.91 ppm (H_4 , $J_{4,3\text{a}} = J_{4,5} = 11$ Hz; $J_{4,3\text{e}} = 5$ Hz); triplet (1H) 4.11 ppm (H_3); doublet de triplets (1H) 4.55 ppm (H_2 , $J_{1,2} = 3.5$ Hz; $J_{2,3\text{a}} = 4.5$ Hz; $J_{2,3\text{e}} = 12$ Hz); multiplet (1H) 4.54 ppm (H_6); multiplet (1H) 4.75 ppm (H_6'); doublet (1H) 4.99 ppm (H_1). Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{NS}$: C, 52.71; H, 6.51; N, 3.62; S, 8.26. Tr.: C, 52.55; H, 6.41; N, 3.88; S, 8.26%.

Ethyl - 2 - acetamido - 4 - O - benzoyl - 2,3 - dideoxy - 6 - O - p - toluenesulfonyl - α - D - ribo - hexopyranoside 24. 0.1 ml de chlorure de benzoyle est ajouté, à 0°C , à une solution de 94 mg d'acétamido **23** dans 3 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est extrait classiquement au chloroforme après une nuit de réaction à 0°C . Les solvants sont chassés sous pression réduite et l'huile ainsi obtenue fournit 90 mg de **24** par cristallisation dans le benzène (Rdt 75%). $F = 131\text{--}133^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +83.5^{\circ}$ ($c = 3.06$; CHCl_3). Calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{NS}$: C, 58.65; H, 5.95; N, 2.85; S, 6.51. Tr.: C, 58.74; H, 5.83; N, 2.85; S, 6.54%.

Ethyl - 2 - acetamido - 6 - azido - 2,3,6 - trideoxy - α - D - ribo - hexopyranoside 26. 410 mg du dérivé tosylé **23** et 250 mg d'azohydrate de sodium sont ajoutés à 6 ml de N,N -diméthylformamide. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 1 hr; la réaction suivie par CCM (solvant: CHCl_3 -MeOH 15%) est alors complète. L'extraction au CHCl_3 , l'évaporation des solvants et la cristallisation du résidu d'un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole permettent d'isoler 250 mg de dérivé **26** (Rdt 90%). $F = 103\text{--}104^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +124.5^{\circ}$ ($c = 1.43$; MeOH). Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 46.50; H, 7.02; N, 21.69. Tr.: C, 46.22; H, 6.79; N, 21.75%.

Ethyl - 2,6 - diacetamido - 2,3,6 - trideoxy - α - D - ribo - hexopyranoside 27 (glycoside d'éthyle de la di- N -acétyl to-

brosamine). 300 mg d'azide **26** sont hydrogénés suivant les conditions déjà utilisées en présence de 300 mg de palladium sur charbon 5%. Après filtration et évaporation, le résidu obtenu est cristallisé de l'acétate d'éthyle pour fournir 224 mg du dérivé **27** (Rdt 70%). $F = 181\text{--}182^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +129^{\circ}$ ($c = 1.55$; MeOH). Spectre de masse: $m/e = 229$ ($\text{M}^+ - \text{OEt}$). RMN (250 MHz, D_2O). Référence interne utilisée: (triméthylsilyl)-3-propane sulfonate de sodium (DDS) triplet (3H) 1.20 ppm (CH_3 de OEt); quadruplet (1H) 1.71 ppm ($\text{H}_{3\text{a}}$); 2 singulets à 1.98 et 2.01 ppm (2CH_3 de $-\text{N}-\text{Ac}$); doublet de triplets (1H) 3.98 ppm (H_2 : le signal devient un quadruplet lorsque H_1 est irradié. $J_{2,1} = J_{2,3\text{a}} = 4\text{--}5$ Hz. $J_{2,3\text{e}} = 12.5$ Hz); doublet (1H) 4.80 ppm (H_1). Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 52.54; H, 8.08; N, 10.21. Tr.: C, 52.40; H, 7.83; N, 10.41%.

Ethyl - 4 - O - benzoyl - 2,6 - diacetamido - 2,3,6 - trideoxy - α - D - ribo - hexopyranoside 28. 0.2 ml de chlorure de benzoyle sont ajoutés, à 0°C , à 140 mg de dérivé **27** dissous dans 3 ml de pyridine. Après une nuit à 0°C , le mélange réactionnel est extrait au chloroforme (l'eau utilisée au cours des différents stades de l'extraction est saturée de chlorure de sodium). Les solvants sont chassés sous pression réduite et le résidu obtenu est cristallisé de l'acétate d'éthyle. Nous isolons de cette manière 131 mg de cristaux **28** (Rdt 68%). $F = 225^{\circ}\text{C}$ (changement de structure cristalline à $214\text{--}215^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +86^{\circ}$ ($c = 0.93$; CHCl_3). RMN: (250 MHz, CDCl_3) multiplet (1H) 3.92 ppm (H_3); doublet de triplet (1H) 4.28 ppm (H_2 , $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3\text{a}} = 12$ Hz, $J_{2,3\text{e}} = 4$ Hz); doublet (1H) 4.73 ppm (H_1); triplet de doublet (1H) 4.91 ppm (H_4 , $J_{4,3\text{a}} = J_{4,5} = 10.5$ Hz, $J_{4,3\text{e}} = 5$ Hz). Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 60.30; H, 6.93; N, 7.40. Tr.: C, 60.49; H, 7.05; N, 7.19%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹W. M. Stark, M. M. Hoehn et N. G. Knox, *Antimicrobiol. Agents and Chemotherapy*, 314 (1967).
- ²R. Q. Thompson et E. A. Presti, *Ibid.* 332 (1967).
- ³W. E. Wick et J. S. Weles, *Ibid.* 341 (1967).
- ⁴K. F. Koch et J. A. Rhoades, *Ibid.* 309 (1970).
- ^{5a}E. Fisher, *Ber.* 47, 196 (1914); ^bB. Helferich, E. N. Mulcahy et H. Zeigler, *Ibid.* 87, 233 (1954).
- ^{6a}R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydrate Chem.* 20, 67 (1965); ^bR. J. Ferrier et N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)*, 570 (1969).
- ⁷M. Fetizon et M. Golfier, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C*, 267, 900 (1968).
- ⁸B. Fraser-Reid, A. McLean, E. W. Usherwood et M. Yunker, *Canad. J. Chem.* 48, 2877 (1970).
- ⁹T. L. Nagabhushan, *Ibid.* 48, 257 (1970).
- ¹⁰N. Gregersen et C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* 26, 2695 (1972).
- ¹¹C. L. Brewer et R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc., Perkin I* 657 (1974).
- ¹²J. Cleophax, S. D. Gero, J. Leboul et A. Forchioni, *J.C.S. Chem. Comm.* 710 (1973).