

# SYNTHESE DE DERIVES DE LA PURPUROSAMINE C, COMPOSANT DE LA GENTAMICINE C<sub>1a</sub>

J. CLEOPHAX, A. OLESKER,<sup>†</sup> A. ROLLAND et S. D. GERO\*  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

et

A. FORCHIONI  
Service de Chimie Physique, BP No. 2, CEA 91190 Gif-sur-Yvette, France

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

**Abstract**—The synthesis of derivatives of purpurosamine C and *epi*-purpurosamine C is described, from methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methylsulphonyl- $\alpha$ -D-galacto and glucopyranosides 2 and 3 by reaction with azide ion to give diazides 4 and 5, transformed in a series of reactions via epoxides 6 and 7 into the corresponding olefines 16 and 17, thermal rearrangement to give diazides 18 and 19, which were transformed into the methyl glycosides 27 and 29 and mercaptolysis with ethanethiol followed by *N*-acetylation, gave 2,6-diacetamido-2,3,4,6-tetra-deoxy-D-erythro-hexose diethyl dithioacetal 30 (identical with authentic 30 prepared from gentamicin C<sub>1a</sub>) and 2,6-diacetamido-2,3,4,6-tetra-deoxy-D-threo-hexose diethyl dithioacetal 31, an enantiomer of a mercaptolysis product of dihydrosisomicin.

**Résumé**—La synthèse de dérivés de la purpurosamine C et de l'épipurpurosamine C été réalisée à partir des méthyl 2,3,4,6 tétra-*O*-méthylsulfonyl- $\alpha$ -D-galacto et gluco-pyranosides 2 et 3, une substitution sélective avec l'ion azide conduit aux dérivés 4-6-diazo 4 et 5 et ceux-ci ont été transformés en époxydes 6 et 7 puis en oléfines correspondantes 16 et 17. Le réarrangement thermique de ces composés a donné le mélange des diazides 16, 17, 18, 19. Les 2,6-diazides 18 et 19 ont été transformés par une suite de réactions et la mercaptolyse suivie de la *N*-acétylation en 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy-D-érythro-hexose diéthyl dithioacétal 30 identifié au produit authentique provenant de la mercaptolyse de la gentamicine C<sub>1a</sub>, et en 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy-D-théo-hexose diéthyl dithioacétal 31 enantiomère du produit provenant de la mercaptolyse de la dihydrosisomicine.

La gentamicine C<sub>1a</sub> 1 présente dans le complexe des gentamicines produit par *Micromonospora purpurea*<sup>1,2</sup> porte un diamino tétradésoxyhexopyranose, appelé purpurosamine C, sur la position 4 de la 2-désoxystreptamine. La position 6 est substituée par la garosamine. La structure de la purpurosamine C a été proposée sur la base des données physicochimiques,<sup>2</sup> et d'autre part Guthrie et Williams<sup>1</sup> ont préparé un dérivé, épimère en C-2, l'épipurpurosamine C, ce qui a permis de suggérer que la purpurosamine est le 2,6-diamino 2,3,4,6-tétradésoxy-D-érythro-hexopyranose.

Quand nous avons entrepris notre recherche, la configuration absolue de ce composant crucial de la gentamicine C<sub>1a</sub>, n'avait pas été confirmée par une comparaison directe entre un produit de synthèse et un dérivé d'hydrolyse de l'antibiotique naturel. Néanmoins, le méthyl glycoside de la purpurosamine C a été obtenu par Umezawa *et al.*<sup>4</sup> à partir de la néamine.

Un autre antibiotique, la sisomicine, après réduction catalytique et hydrolyse acide s'est révélé contenir le 2,6-diamino 2,3,4,6-tétradésoxy-1-*threo*-hexopyranose dont la structure a été fermement établie.<sup>5</sup>

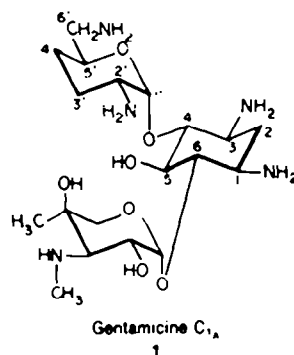
Notre travail a eu pour but la synthèse de dérivés de la purpurosamine C et de l'épipurpurosamine C, ce qui a permis de confirmer la configuration absolue proposée auparavant.<sup>1,2</sup>

Depuis la parution de nos travaux préliminaires,<sup>6</sup> plusieurs synthèses de la purpurosamine C ont été décrites.<sup>7-9</sup> La gentamicine C<sub>1a</sub> 1 ne possède pas d'hydroxyle sur les carbones 3' et 4', et de ce fait elle n'est pas inactivée par les néomycine kanamycine phospho-

transférases qui phosphorylent l'hydroxyle en 3' et sont parmi les agents d'inactivation les plus répandus. C'est ce qui explique l'intérêt porté à la purpurosamine C.

La voie de synthèse choisie a permis l'obtention de la purpurosamine C, de l'épipurpurosamine C et de dérivés 4,6-diamino 2,3,4,6-tétradésoxy hexopyranose; d'autres dérivés 4,6-diazo de hexopyranoses différemment substitués en C-2 et C-3 pourraient être obtenus à partir des produits intermédiaires de notre synthèse.

Le méthyl 2,3,4,6 tétra-*O*-méthyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside 3, par déplacement par l'azoture de sodium des groupes méthyloxy en 6 et en 4 selon Dick et Jones<sup>10</sup> conduit au



méthyl 4,6-diazo 4,6-didésoxy 2,3-di-*O*-méthyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside 5. La même réaction sur le méthyl 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl- $\alpha$ -D-galactopyranoside 2 fournit le dérivé 4,6-diazo de configuration *gluco* 4. La suite des réactions a été effectuée parallèlement sur ces diazides *gluco* 4 et *galacto* 5. Le traitement de 4 et 5 par le méthanolate de sodium a donné dans chacun des cas

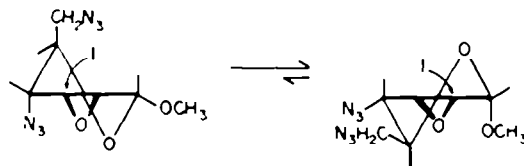
<sup>†</sup>Ce travail fait partie de la thèse de doctorat d'Etat d'Alain Olesker, enregistrée au CNRS sous le numéro AO 1209.

presque exclusivement un seul époxyde. Pour le dérivé *gluco* 4, l'époxyde *allo* 6 est formé avec un rendement de 80%. La structure 6 est établie sans équivoque par l'analyse du spectre RMN du proton. Pour le proton anomérique, on note un doublet à 4.95 ppm présentant une constante de couplage  $J_{1,2} = 2.5$  Hz qui est en accord avec une disposition *cis* des protons  $H_1$  et  $H_2$  pour un 2,3-époxyde.<sup>10,11</sup> Si la configuration avait été *manno*, on aurait dû observer un singulet ( $J_{1,2} < 1$  Hz).

Le dérivé galacto 5 conduit à l'époxyde *talo* 7 (Rdt 76%). Le spectre de RMN de 7 présente un singulet à 4.98 ppm ( $J_{1,2} < 1$  Hz), indiquant une disposition *trans* pour  $H_1$  et  $H_2$ . La formation préférentielle d'un des époxydes observée dans les deux cas est en accord avec les résultats obtenus par Dick et Jones<sup>10</sup> dans la série pentopyranoside et par Fox *et al.* dans la série hexopyranoside.<sup>11</sup> La suite des réactions envisagées comprend l'ouverture de l'époxyde par l'ion iodure, la formation d'une double liaison en 2,3, puis la transposition du groupe azide de la position 4 à la position 2 et la réduction totale de l'insaturation en 3,4 et des fonctions azides en 2 et 6.

L'époxyde 6 a été traité par l'iodure de sodium en présence d'acide acétique et d'acétate de sodium dans l'acétone: les deux iodhydrines 8 et 9 ont été obtenues presque quantitativement et isolées dans le rapport 1:1, 67. Leur structure a été établie par étude des spectres RMN du proton de leurs acétates 10 et 11 (Tableau I). Les

valeurs mesurées pour les constantes de couplage  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  et  $J_{1,4}$  permettent de confirmer sans équivoque leur stéréochimie. Le produit majoritaire 9, de configuration *altro*, correspond à l'ouverture *trans* diaxiale de l'époxyde 6 dans la conformation demi-chaise, la plus stable, alors que le produit minoritaire, de configuration *gluco* pourrait provenir de l'ouverture *trans* diaxiale de l'autre demi-chaise<sup>12</sup> (schéma ci-dessous).



L'époxyde 7 donne lui aussi deux produits d'ouverture 12 et 13 dans le rapport 8:2; il n'a pas été possible de les séparer ni comme iodhydrine ni comme acétate. Cependant le spectre de RMN du mélange des acétates, 14 et 15 à 250 MHz (Tableau I) est suffisamment clair pour attribuer la configuration *galacto* au produit majoritaire 14 et la configuration *ido* au produit minoritaire 15. L'attaque de l'ion iodure a lieu de façon prépondérante sur le carbone 2 de l'époxyde 7 contrairement à ce qu'on pourrait attendre.<sup>12</sup>

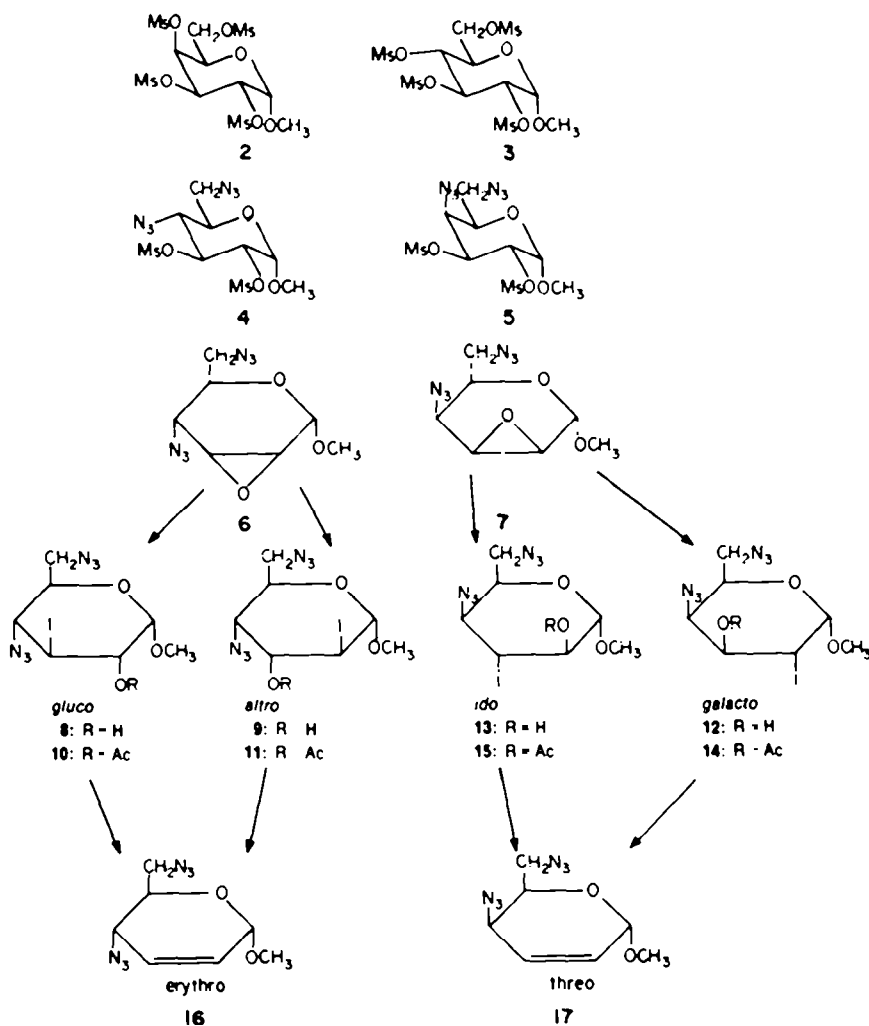
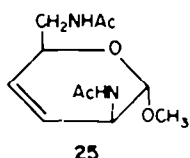
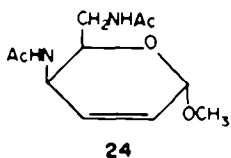
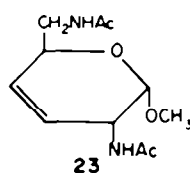
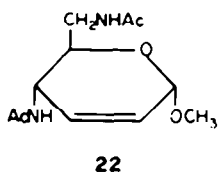
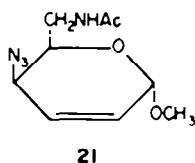
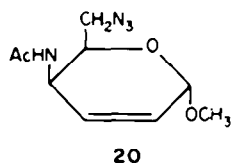
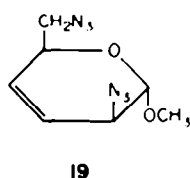
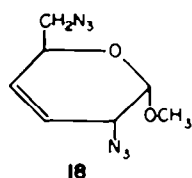


Tableau I.

Composé	Déplacements chimiques en ppm			Constantes de couplage en Hz		
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>
<i>Gluco</i> 10	4.78	5.04	4.30	3.5	11.	11
<i>Altro</i> 11	5.05	4.40	5.32	1.5	3.5	3.5
<i>Galacto</i> 14	4.70		5.30	5.5	9	6.5
<i>Ido</i> 15	4.43	5.06	4.10	1.7	3.6	3.6



Le passage d'une iodhydrine au dérivé insaturé correspondant a été décrit avec de nombreuses variantes.<sup>11,13,14</sup> Dans notre cas, nous avons trouvé que la méthode rapportée par Crabbé<sup>11</sup> dans la série cyclopentanique (action de l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine) était de loin la meilleure. Les dérivés insaturés 16 et 17 sont obtenus respectivement à partir du mélange des iodhydrines 8 et 9 et 12 et 13 avec un rendement de l'ordre de 80%.

La position de la double liaison en 2,3 est confirmée par spectrométrie de masse.<sup>16</sup> Dans le spectre de masse des dérivés 16 et 17, on observe le pic à *m/e* 125  $N_1 \sim \sim \sim OCH_3$ , caractéristique de la coupure

rétrodiénique due à une insaturation en 2-3.

L'obtention des dérivés 2,6-diazo hex-3-ène-pyranoside fait intervenir le réarrangement thermique de dérivés 4-azido hex-2-ène pyranoside en 2-azido hex-3-ène pyranoside développé par Ferrier.<sup>17</sup>

Par chauffage en solution dans le 2-méthoxyéthanol, le dérivé 16 se réarrange partiellement en son isomère 18, la proportion relative de 16 et 18 après 1 h à 120° est de l'ordre de 3:2. Au cours des essais de séparation par chromatographie sur gel de silice, on observe à nouveau l'isomérisation des deux composés. Le mélange de réaction a donc été réduit directement.

De même à partir du diazide 17, le chauffage dans le toluène à reflux conduit au mélange de 17 et 19 dans le rapport de 1:1.

Différents essais de réduction ont été effectués sur le diazide 17. Par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney, le produit de départ est récupéré en grande partie et aucun autre produit défini n'a pu être mis en évidence.

Par contre la réduction en présence de platine d'Adams et d'anhydride acétique dans le méthanol conduit aux produits 20 et 21, qui correspondent à la réduction d'un seul des groupes azides soit en position 4 soit en position 6. La structure de 20 et 21 a pu être déterminée par l'examen des spectres de masse. En effet pour le composé 20, on observe le pic à *m/e* 141  $AcHN \sim \sim \sim OCH_3$ , correspondant à la coupure

rétrodiénique, et pour le composé 21 le pic à *m/e* 125  $N_1 \sim \sim \sim OCH_3$ .

De toute façon le rendement de la réaction est très faible (22%). Notons que la réduction des diazides est connue pour être difficile.<sup>12,18</sup>

Les diazides 16 et 17 ont été traités par l'hydrate d'hydrazine en solution éthanolique et en présence de Nickel de Raney. Dans ces conditions, seules les fonctions azides sont réduites. Après *N*-acétylation, on isole le méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-érythro-hex-2-ène pyranoside 22 à partir de 16, le méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-thréo hex-2-ène pyranoside 24 à partir de 17. De la même manière la réduction du mélange 16 et 18 obtenu par isomérisation thermique conduit après *N*-acétylation au mélange de 22 et 23 qui sont séparés par chromatographie sur alumine, et

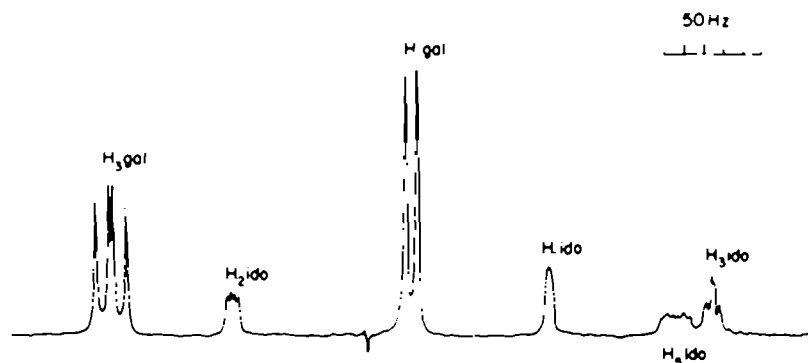
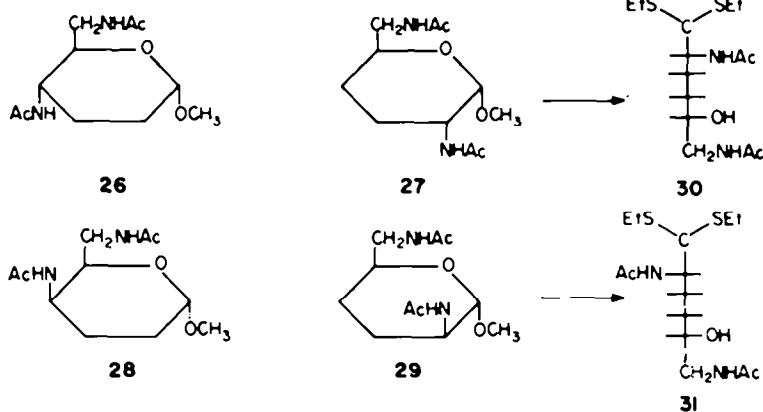


Fig. 1. Spectre de RMN à 250 MHz du mélange des acétates 14 et 15.



le mélange des diazides 17 et 19 fournit les diacétamides 24 et 25. La position de la double liaison dans les quatre composés 22, 23, 24, 25 est établie par étude des spectres de masse, et les spectres de RMN du proton sont en accord avec les structures proposées.

La réduction catalytique de l'insaturation en présence de platine d'Adams fournit respectivement à partir de 22 le méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-*erythro* hexopyranoside 26, à partir de 23 le méthyl 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-*erythro*-hexopyranoside 27, à partir de 24 le méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-*threo*-hexopyranoside 28 et à partir de 25 le méthyl 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-*threo* hexopyranoside 29.

Le composé 27 qui est le méthyl glycoside de la purpurosamine C, a été traité par l'éthanethiol et l'acide chlorhydrique puis *N*-acétylé, et a conduit au diéthyl dithioacétal de la purpurosamine C 30 identique à un échantillon authentique obtenu à partir de la gentamicine C<sub>1a</sub>.<sup>2</sup>

La mercaptolyse de 29 puis la *N*-acétylation permettent de même d'isoler le diéthyl dithioacétal de l'épipurpurosamine C 31 identique à celui décrit par Guthrie<sup>1</sup> et énantiomère de celui obtenu à partir de la dihydrosisomicine.<sup>4</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Conditions générales

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil AFI MS-9. Les spectres de la RMN <sup>1</sup>H ont été effectués sur un spectromètre "Varian T-60" ou "Cameca TSN-250". Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm rapport au TMS et les constants 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 PF<sub>254</sub> ou d'aluminium oxyde PF<sub>254</sub> (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.

### Méthyl 2,3,4,6-tétra-O-méthyl $\alpha$ -D-galactopyranoside 2

A 5 g d' $\alpha$ -D-galactopyranoside de méthyle, dissous dans 25 ml de pyridine, sont ajoutés, goutte à goutte à 0°C, 12 ml de chlorure de mésyle. Après 48 h à 0°C, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée, additionnée d'un peu de bicarbonate de sodium; un solide jaune précipite; après filtration et lavage du précipité à l'eau, celui-ci est redissous dans le chloroforme et reprécipité par

addition d'éther. On récupère 11 g de tétramésyle 2 (Rdt = 85%). Un échantillon analytique a été recristallisé dans le CHCl<sub>3</sub>. F = 116–118°C;  $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$  ( $c \approx 1.0$  CHCl<sub>3</sub>). Calc. C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>: C, 26.08; H, 4.34; S, 25.29. Tr.: C, 26.27; H, 4.31; S, 25.11%.

### Méthyl 4,6-diazo 4,6-didésoxy 2,3-di-O-méthyl $\alpha$ -D-glucopyranoside 4

Le mélange de 2 g de tétramésyle 2 et de 975 mg de NaN<sub>3</sub>, est chauffé à 120°C pendant 90 min. Une extraction au CHCl<sub>3</sub>, conduit, après évaporation des solvants, à un sirop qui est cristallisé dans un mélange Ether. hexane (1.55 g, Rdt 85%). F = 68–70°C,  $[\alpha]_D^{20} = +194^\circ$  ( $c = 1.16$  CHCl<sub>3</sub>). RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.15 et 3.19 ppm (s, CH<sub>3</sub>, des méthyls); 3.47 ppm (s, CH<sub>3</sub>, anomérique); 3.5–3.8 ppm (m, H-6, H-6', H-5); 4.6 ppm (q, H-2); 4.9 ppm (m, H-3); 5.1 ppm (d, H-1). Calc. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 27.27; H, 4.07; N, 21.20; S, 16.18. Tr.: C, 27.12; H, 4.07; N, 20.80; S, 16.16%.

### Méthyl 2,3-anhydro 4,6-diazo 4,6-didésoxy $\alpha$ -D-allopyranoside 6

A une solution de 1 g de diazido 4 dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sec, on ajoute une solution contenant 173 mg de sodium dans 4 ml de MeOH anhydre. La réaction est terminée après 5 jours. Après une extraction normale au CHCl<sub>3</sub>, et évaporation des solvants, l'huile mobile récupérée est cristallisée dans l'éther (516 mg, Rdt. 60%). F = 79–80°C;  $[\alpha]_D^{20} = +201^\circ$  ( $c = 1.08$  CHCl<sub>3</sub>). RMN (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 3.5 ppm (s, CH<sub>3</sub>, anomérique); 3.4–4.1 ppm (m, H-6, H-6', H-4, H-3 et H-2); 4.95 ppm (d, H-1, J<sub>1,2</sub> = 2.5 Hz). Calc. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 37.17; H, 4.46; N, 37.16. Tr.: C, 37.43; H, 4.54; N, 37.33%.

### Méthyl 4,6 diazido 3,4,6-tridésoxy 3-iodo $\alpha$ -D-glucopyranoside 8 et méthyl 4,6 diazido 2,4,6-tridésoxy 2-iodo $\alpha$ -D-altropyranoside 9

713 mg d'époxyside 6, 1.4 g d'iodure de sodium sec, 900 mg d'acétate de sodium sont ajoutés à un mélange de 15 ml d'acétone, 2.5 ml d'acide acétique et 1 ml d'eau. Après 6 h à reflux, l'analyse en CCM (CHCl<sub>3</sub>, 7, ether 3) montre que deux produits nouveaux sont formés. Après une extraction normale au CHCl<sub>3</sub>, et une évaporation des solvants, 1.19 g du mélange huileux obtenu est séparé par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice. On isole un produit de R<sub>f</sub> supérieur (450 mg) de configuration *gluco* 8 qui cristallise dans l'éther. F = 107–109°C;  $[\alpha]_D^{20} = +200^\circ$  ( $c = 0.9$  CHCl<sub>3</sub>). RMN (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 3.5 ppm (s, CH<sub>3</sub>, anomérique); 3.5–4.2 ppm (m, H-6, H-6', H-5, H-4, H-3, H-2); 4.7 ppm (d, H-1, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz). Calc. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 23.80; H, 2.83; I, 35.95; N, 23.80. Tr.: C, 23.83; H, 3.04; I, 36.16; N, 23.59%, et un produit de R<sub>f</sub> inférieur (754 mg) de configuration *altro* 9, non cristallin. RMN (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 3.5 ppm (s, CH<sub>3</sub>, anomérique); 3.6 ppm (m, H-6, H-6'); 4–4.4 ppm (m, H-5, H-4, H-3, H-2); 5.06 ppm (s élargi, H-1). Les 2 produits 8 et 9 ont été transformés en acétate correspondants 10 et 11 non cristallins, leur spectre de RMN est décrit dans la partie théorique.

### Méthyl 4,6-diazo 2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène- $\alpha$ -D-*erythro*-pyranoside 16

A un mélange d'1.2 g d'iodhydrines 8 et 9 dissous dans 6 ml de pyridine, est ajouté, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0.6 ml de POCl<sub>3</sub> dans 6 ml de pyridine. La réaction est laissée, à 0°C pendant

45 min, puis versée sur une solution glacée de bicarbonate de sodium. Après une extraction normale au  $\text{CHCl}_3$ , et évaporation des solvants, on récupère 500 mg de colle (Rdt = 72%). Un échantillon analytique, a été obtenu par distillation  $E_{b_{\text{m}}}$  = 95°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +176° ( $c$  = 1.6,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 3.5 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.6–4 ppm (m, H-6, H-6', H-5, H-4); 4.92 ppm (d, H-1); 5.98 ppm (s élargi, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 40.00; H, 4.80; N, 39.98. Tr.: C, 39.70; H, 4.80; N, 40.03%.

**Méthyl 4,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène  $\alpha$ -D-érythro-pyranoside 22 et méthyl 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy hex-3-ène  $\alpha$ -D-érythro-pyranoside 23**

**Isomérisation partielle du diazide 16 en diazide 18.** Une solution de 400 mg du diazide 16 dans 5 ml de 2-méthoxyéthanol est chauffée à 110°C. L'analyse en CCM ( $\text{CHCl}_3$ , 9, ether 1) montre qu'après 2 h le mélange des deux produits formés reste dans un rapport constant. A ce stade on n'a pas pu séparer les constituants par chromatographie sur gel de silice car ils se réisomérisent l'un en l'autre partiellement au cours de la séparation.

**Hydrogénation et acétylation conduisant aux composés diacétamido 22 et 23.**

Après évaporation du 2-méthoxy-éthanol, le mélange de 16 et 18 est dissous dans 15 ml d'éthanol, puis 2 ml d'hydrate hydrazine et une spatule de nickel de Raney sont ajoutés. Après 3 h à reflux, filtration sur célite et évaporation des solvants, le résidu est repris dans 10 ml de méthanol et 2 ml d'anhydride acétique sont rajoutés à la solution. Après une nuit à température ordinaire, le mélange réactionnel est évaporé à sec et conduit à 800 mg d'une mousse correspondante aux composés 22 et 23. Après séparation sur plaques préparatives d'alumine, (révélation au bleu de bromocresol) on récupère 460 mg du dérivé 4,6-diacétamido 22 qui cristallise avec une molécule de benzène.  $F$  = 117–120°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -141° ( $c$  = 0.68,  $\text{CHCl}_3$ ). Après chauffage, sous vide, à 80°C pendant 4 h on obtient un produit analytiquement pur, sous forme de masse solide. RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 et 2.05 ppm (s,  $\text{CH}_3$  des acétates), 3.4 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.8–4 ppm (m, H-6, H-6', H-5, H-4); 4.8 ppm (s élargi, H-1); 5.75 ppm (s, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 54.53; H, 7.49; N, 11.56. Tr.: C, 54.34, H, 7.43; N, 11.51% et 157 mg du dérivé 2,6-diacétamido 23 qui cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol.  $F$  = 217–219°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -39° ( $c$  = 0.63, MeOH). RMN (60 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.96 ppm (s,  $\text{CH}_3$  des acétates); 3.45 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.33–3.5 ppm (m, H-6, H-6', H-5); 4.73 (s, H-1); 5.67 ppm (m, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 54.53; H, 7.49; N, 11.56. Tr.: C, 54.33; H, 7.38; N, 11.72%.

**Méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-érythro-pyranoside 26**

313 mg de dérivé 22 dissous dans 25 ml de MeOH et 55 mg de platine d'Adams sont hydrogénés pendant 4 h sous pression ordinaire. Après avoir filtré le mélange réactionnel et évaporé le solvant, on obtient 289 mg d'un solide blanc qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.  $F$  = 178–180°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +169° ( $c$  = 0.86,  $\text{CHCl}_3$ ). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 54.08; H, 8.25; N, 11.47. Tr.: C, 53.93; H, 8.11; N, 11.75%.

**Méthyl-2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-pyranoside 27 (Méthyl glycoside de la di-N acétyl purpurosamine C)**

84 mg de dérivé 23 dissous dans 10 ml de MeOH sont hydrogénés en présence de 18 mg de platine d'Adams pendant 4 h sous pression ordinaire. Après avoir filtré le mélange réactionnel et évaporé le solvant, on obtient un solide qui donne, après cristallisation dans l'acétate d'éthyle 60 mg de cristaux.  $F$  = 200–202°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +161° ( $c$  = 0.9, MeOH). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 ppm (s,  $\text{CH}_3$  des acétates); 3.4 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 4.63 ppm (d, H-1,  $J_{1,2}$  = 4 Hz). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 54.08; H, 8.25; N, 11.47. Tr.: C, 53.95; H, 8.44; N, 11.57%.

**2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy D-érythro-hexose diéthyl dithioacétal 30**

On laisse réagir, pendant une nuit, à 0°C, 60 mg du diacétamido 27 dans un mélange de 0.6 ml d'éthanthiol et de 0.6 ml d'HCl conc. Après avoir évaporé l'éthanthiol, la solution est diluée dans

50 ml d'eau et neutralisée au carbonate de plomb. Après filtration suivie d'une lyophilisation, le résidu est réacétylé pendant une nuit dans un mélange de 5 ml de méthanol et d'1 ml d'anhydride acétique. Après évaporation à sec, le résidu est cristallisé dans un mélange benzène-méthanol.  $F$  = 111–113°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +27° ( $c$  = 0.44, MeOH) (Litt.<sup>7</sup>  $F$  = 109–112°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +27° ( $c$  = 0.3, MeOH) (Point de fusion mixte avec un échantillon authentique.  $F$  = 110–112°C).

**Méthyl 2,3-anhydro 4,6-diazo 4,6-didésoxy  $\alpha$ -D-galactopyranoside 7**

A 5 g de méthyl 4,6-diazo 4,6-didésoxy 3,4-di-O-mésyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside de méthyle<sup>10</sup> 5, dissous dans 100 ml de méthanol sec sont ajoutés 50 ml d'une solution normale de méthanolate de sodium dans le méthanol. Après 5 h à reflux, l'analyse en CCM (AcOEt, 1-EDP 1) montre que la réaction est terminée. Le mélange est évaporé à sec et le résidu est repris dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ ; la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre. Après évaporation des solvants, on obtient 3.05 g de colle qui sont purifiés par chromatographie sur une colonne de 100 g de Florisil 100/200 Mesh. On récupère 2.15 g d'époxyde 7 pur (Rdt = 76%) qui cristallise dans l'hexane.  $F$  = 52–53°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -178° ( $c$  = 1.26,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 3.5 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.0–4.2 ppm (m, H-6, H-6', H-5, H-4, H-3, H-2); 4.98 ppm (s élargi, H-1). Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 37.17; H, 4.46; N, 37.16. Tr.: C, 37.36; H, 4.41; N, 37.19%.

**Méthyl-4,6-diazo 3,4,6-tridésoxy 3-iodo  $\alpha$ -D-idopyranoside 13 et méthyl 4,6-diazo 2,4,6-tridésoxy 2-iodo  $\alpha$ -D-galactopyranoside 12**

1.4 g d'époxyde 7, 3 g d'iodure de sodium sec, 1.4 g d'acétate de sodium sont ajoutés à un mélange de 30 ml d'acétone, 4 ml d'acide acétique et 1 ml d'eau. Après 6 h à reflux, extraction normale au  $\text{CHCl}_3$  et évaporation des solvants, les 2 g de colle brune obtenus sont purifiés par chromatographie sur plaques préparatives ce qui permet de récupérer 317 mg de produit de départ 7 n'ayant pas réagi et 1.56 g du mélange d'iodhydrines 12 et 13 (Rdt = 95% par rapport au produit ayant réagi) que nous n'avons pas pu séparer. L'acétylation du mélange fournit les deux composés 14 et 15 et les structures du mélange 14 et 15 ont été déterminées par étude du spectre de RMN du proton. Voir la partie théorique.

**Méthyl 4,6-diazo 2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène  $\alpha$ -D-thréo-pyranoside 17**

A un mélange d'1.18 g d'iodhydrines 12 et 13, dissous dans 8 ml de pyridine, est ajouté à 0°C goutte à goutte, une solution de 0.6 ml de  $\text{POCl}_3$  dans 6 ml de pyridine. La réaction est laissée 30 mn à 0°. Après extraction au  $\text{CHCl}_3$ , et évaporation des solvants, on récupère 700 mg de colle qu'on purifie par chromatographie sur plaques préparatives ( $\text{CHCl}_3$ , 8, ether 2) (Rdt 90%). Un échantillon analytique a été obtenu par distillation  $E_{b_{\text{m}}}$  = 70–75°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -323°C ( $c$  = 1.9  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 3.5 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.2–3.7 ppm (m, H-6–H-6', H-4); 4.2 ppm (m, H-5); 5.0 ppm (d, H-1); 6.15 ppm (m, H-3, H-4). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 40.00; H, 4.80; N, 39.98. Tr.: C, 39.88; H, 4.89; N, 40.08%. A partir du diazide 5, on peut obtenir l'oléfine 17, sans isolement des intermédiaires, avec un rendement de 88%.

**Méthyl 4-acétamido 6-azido 2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène  $\alpha$ -D-thréopyranoside 20 et méthyl 6-acétamido 4-azido 2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène  $\alpha$ -D-thréo-pyranoside 21**

A 700 mg de diazide 17, dissous dans 15 ml de MeOH, sont ajoutés 1.5 ml d'anhydride acétique et 180 mg de platine d'Adams. L'ensemble est hydrogéné sous pression ordinaire pendant 90 min. Le mélange noirâtre obtenu est filtré, évaporé à sec, repris au méthanol puis décoloré au noir animal. La séparation par chromatographie sur plaques préparatives (AcOEt) permet de recueillir 200 mg du produit de départ 17 n'ayant pas été réduit ainsi que 51 mg ( $R_f$  supérieur) du dérivé 20 et 129 mg ( $R_f$  inférieur) du dérivé 21. Le dérivé 20 est recristallisé dans l'heptane.  $F$  = 138–140°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -154° ( $c$  = 0.9  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 ppm (s,  $\text{CH}_3$  de l'acétate); 3.5 ppm (s,  $\text{CH}_1$  anomérique); 3.4 ppm (m, H-6, H-6'); 4.1–4.5 ppm (m, H-4, H-5); 4.9 ppm (d, H-1); 6.0 ppm (m, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 47.78; H, 6.26; N, 24.77. Tr.: C, 47.80; H, 6.27; N, 24.47%.

Le dérivé **21** cristallise dans l'acétate d'éthyle  $F = 137-139^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -26^{\circ}$  ( $c = 0.88$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 ppm (s, CH, de l'acétate); 3.45 ppm (s, CH, anomérique); 3.2-3.75 ppm (m, H-6, H-6'); 3.92 ppm (m, H-4); 4.23 ppm (m, H-5); 4.93 ppm (d, H-1); 6.12 ppm (m, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 47.78; H, 6.26; N, 24.77. Tr.: C, 47.67; H, 6.30; N, 25.06%.

Le point de fusion de mélange **20** et **21** montre une dépression à  $110^{\circ}\text{C}$ .

**Méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy hex-2-ène  $\alpha$ -D-thréopyranoside **24** et méthyl 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy hex-3-ène  $\alpha$ -D-thréo-pyranoside **25****

(a) *Isomérisation partielle du diazide **17** en diazide **19***. Une solution de 600 mg de diazide **17** dans 5 ml de toluène est chauffée à reflux. L'analyse en CCM ( $\text{CHCl}_3$ , 9, ether 1) montre que les deux produits formés restent dans un rapport constant après 90 min.

(b) *Hydrogénation et acétylation conduisant aux dérivés diacétamido **24** et **25***. Après évaporation du toluène, le mélange est dissous dans 30 ml d'éthanol, puis 4 ml d'hydrate hydrazine et une spatule de nickel de Raney sont ajoutés. Après 90 min à reflux, filtration sur célite, évaporation des solvants, le résidu est repris dans 10 ml de MeOH et 2 ml d'anhydride acétique sont ajoutés à la solution. Après une nuit à température ordinaire, le mélange réactionnel est évaporé à sec et conduit à 600 mg d'une mousse contenant les deux produits **24** et **25**. Par séparation chromatographique sur plaques préparatives de gel de silice, on récupère pour le  $R_f$  supérieur 250 mg du dérivé diacétamido **24** qui cristallise dans un mélange AcOEt, MeOH.  $F = 249-250^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -103^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , MeOH). RMN (60 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.82 et 1.86 ppm (s, CH, des acétates); 3.2-3.4 ppm (m, H-6-H-6') 3.38 ppm (s, CH, anomérique); 3.9-4.4 ppm (m, H-4, H-5); 4.88 ppm (d, H-1); 5.92 ppm (m, H-2, H-3). Calc.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 54.53; H, 7.49; N, 11.56. Tr.: C, 54.62; H, 7.62; N, 11.60%. Pour le  $R_f$  inférieur 350 mg d'un liquide correspondant au dérivé diacétamido **25**, non cristallin est recueilli.  $[\alpha]_D^{25} = +98^{\circ}$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 ppm (s, CH, des acétates); 3.45 ppm (s, CH, anomérique); 3.3-3.6 ppm (m, H-6, H-6'); 4.15-4.45 ppm (m, H-2, H-5); 4.7 ppm (s élargi, H-1); 5.9 ppm (s élargi, H-3, H-4).

**Méthyl 4,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-thréopyranoside **28****

A 86 mg de dérivé insaturé **24**, dissous dans 10 ml de MeOH sont ajoutés 20 mg de platine d'Adams, l'ensemble est hydrogéné sous pression ordinaire pendant 1 h. Après filtration du mélange réactionnel et évaporation du solvant, le résidu obtenu cristallise dans l'acétate d'éthyle en donnant 80 mg de cristaux ( $R_d = 92\%$ ).  $F = 175-177^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +80^{\circ}$  ( $c = 0.80$ , MeOH). Calc.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 54.08; H, 8.25; N, 11.47. Tr.: C, 54.11; H, 8.40; N, 11.58%.

**Méthyl 2,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy  $\alpha$ -D-thréopyranoside **29** (méthyl glycoside de la di-N-acétyl épipurpurosamine)**

A 93 mg du dérivé insaturé **25**, dissous dans 10 ml de MeOH sont ajoutés 25 mg de platine d'Adams; l'ensemble est hydrogéné, sous pression ordinaire, pendant 3 h. Après avoir filtré le mélange réactionnel et évaporé le MeOH, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur plaque d'alumine (ether 92% isopropanol 8%) et conduit au dérivé **29** qui forme un gel dans le  $\text{CHCl}_3$ .  $[\alpha]_D^{25} = +85^{\circ}$  ( $c = 0.65$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Méthyl 2,6-diacétamido 2,3,4,6-tétradésoxy D-thréohexose di-éthylthioacétal **31****

On laisse réagir pendant une nuit à  $0^{\circ}\text{C}$ , 108 mg du diacétamido **29** dans un mélange de 0.6 ml d'éthanthiol et de 0.6 ml d'HCl conc. Après avoir évaporé l'éthanthiol, la solution est diluée dans 50 ml d'eau et neutralisée par du carbonate de plomb. Après filtration suivie d'une lyophilisation, le résidu est réacétylé pendant une nuit par un mélange de 5 ml de MeOH et de 1 ml d'anhydride acétique. Après évaporation à sec, la colle obtenue est purifiée par chromatographie sur une petite colonne de gel de silice (éluant: Benzène-MeOH 9-1). On récupère ainsi 86 mg de produit pur:  $[\alpha]_D^{25} = -31^{\circ}$  ( $c = 0.93$ , MeOH) (Litt.<sup>1</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -30^{\circ}$  ( $c = 0.36$ , MeOH)).

**Remerciements**—Nous remercions le Dr P. J. L. Daniels pour un échantillon authentique de diéthyl dithioacétal de di-N-acétyl-purpurosamine C.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>P. J. Daniels, In *Drug action and Drug Resistance in Bacteria*, Vol. 2, *Aminoglycoside antibiotics* (Edité par S. Mitsuhashi), p. 77. University Park Press, Tokyo (1975).
- <sup>2</sup>D. J. Cooper, M. D. Yudis, H. M. Marigliano et Th. Traubel, *J. Chem. Soc. (C)*, 2876 (1971); D. J. Cooper, P. J. L. Daniels, M. D. Yudis, M. M. Marigliano, R. D. Guthrie et S. T. R. Bukhari, *Ibid.* 3126 (1971).
- <sup>3</sup>R. D. Guthrie et G. J. Williams, *Chem. Comm.* 923 (1971); *J. Chem. Soc. Perkin I* 2619 (1972).
- <sup>4</sup>S. Umezawa, Y. Okazaki et T. Tsuchiya, *Bull. Soc. Chim. Japan* 45, 3619 (1972).
- <sup>5</sup>H. Reimann, R. S. Jaret et D. J. Cooper, *Chem. Comm.* 924 (1971); H. Reimann, D. J. Cooper, A. K. Mallams, R. S. Jaret, A. Yehaskel, M. Kugelman, H. F. Vernay et D. Schumacher, *J. Org. Chem.* 39, 1451 (1974).
- <sup>6</sup>J. Cleophas, J. Le Boul, A. Olesker et S. D. Géro, *Tetrahedron Letters* 4911 (1973).
- <sup>7</sup>J. S. Brimacombe, I. Da Aboul et L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. Perkin I* 263 (1974); 979 (1975).
- <sup>8</sup>S. Rakhit, M. Georges, *J. Carbohydrates, Nucleosides-Nucleotides* 2, 153 (1975).
- <sup>9</sup>J. Cleophas, S. D. Géro, E. Jegou-Aumont, J. Le Boul, D. Mercier et A. Forchioni, *J.C.S. Chem. Commun.* 11 (1975).
- <sup>10</sup>A. J. Dick et J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* 43, 977 (1965); 44, 79 (1966).
- <sup>11</sup>K. A. Watanabe, R. S. Goody et J. J. Fox, *Tetrahedron* 26, 3883 (1970).
- <sup>12</sup>Stereoselective Epoxide Cleavages in Selective Organic Transformations (Edité par B-S. Thyagarajan), Vol. II, p. 1. Wiley Interscience (1972).
- <sup>13</sup>J. W. Cornforth, R. H. Cornforth et K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* 112 (1959).
- <sup>14</sup>R. U. Lemieux, E. Fraga et K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.* 46, 61 (1968).
- <sup>15</sup>P. Crabbe et A. Guzman, *Tetrahedron Letters* 115 (1972).
- <sup>16</sup>R. J. Ferrier, N. Vethaviyasar, O. S. Chizhov, V. I. Kadentsev et B. M. Zolotarev, *Carbohydr. Res.* 13, 269 (1970).
- <sup>17</sup>R. J. Ferrier et N. Vethaviyasar, *J. Chem. Soc. (C)*, 1907 (1971).
- <sup>18</sup>J. S. Brimacombe, I. W. Doner et A. J. Rollins, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2619 (1972).