

160. Synthèse totale d' α -disaccharidyles de tridésoxy-2,5,6-streptamine apparentés aux aminosides à partir du maltose et du lactose

par Nicole Rolland, Georges Vass, Jeanine Cleophax, Anne-Marie Sepulchre et Stephan D. Gero

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

et André Cier

Sanofi-Recherche, 37, Avenue Pierre 1er de Serbie, F-75008 Paris

(13.IV.82)

Total synthesis of α -disaccharidyl-2,5,6-trideoxy-streptamines related to aminoglycoside antibiotics derived from maltose and lactose

Summary

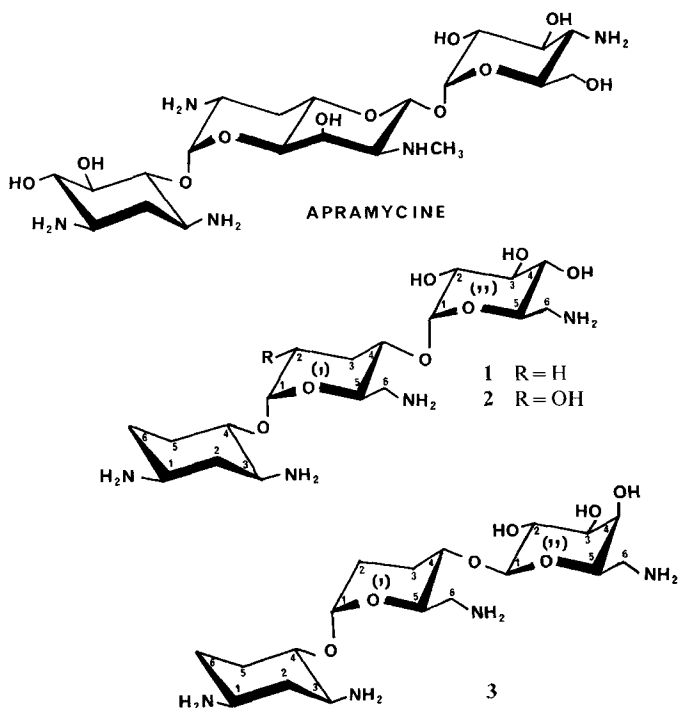
The synthesis of the hitherto unknown 4-*O*-substituted α -linked pseudo-trisaccharides **1**, **2** and **3** is described. The key intermediates required in the reaction sequence are the glycals **12**, **13** and **14**, prepared from maltose, lactose and the chiral ditosyloxy-cyclohexanol **15**, readily accessible from quinic acid. The pivotal step in the reaction's scheme – a stereospecific α -glycosylation procedure –, is an acid-catalyzed addition of the alcohol **15** to the glycals **12**, **13** and **14** leading to the corresponding 2,3-unsaturated trisaccharides. The latter compounds were transformed to the target α -glycosides of 2,5,6-trideoxystreptamine **1**, **2** and **3** which were devoid of significant antibacterial activity. These results indicate that the presence of an ether linkage at the position 4' is probably critical for antibacterial activity.

La recherche de nouveaux agents antibactériens de la famille des aminosides, susceptibles de présenter, par rapport aux antibiotiques déjà connus, un meilleur indice thérapeutique, a suscité de très nombreux travaux [1]. La modification des antibiotiques déjà existants a donné naissance aux aminosides de la deuxième génération tels que la dibekacine, l'amikacine, la nétilmicine, etc. [1]. Cette approche a permis de franchir une étape importante dans la lutte contre les bactéries ayant acquis une résistance aux antibiotiques de la première génération; cependant une percée analogue reste à faire en ce qui concerne la diminution de la néphro- et oto-toxicité.

Pour aborder ce problème, nous avons décidé de faire appel à des composés apparentés aux aminosides mais dont l'analogie structurale ne serait pas aussi marquée que celle des antibiotiques semi-synthétiques connus jusqu'à ce jour. Pour ce faire, la synthèse totale nous est apparue comme une approche plus

flexible et plus prometteuse que la mutasynthèse [2] ou la semi-synthèse [1]. Nous décrivons dans cet article la synthèse totale de trois pseudotrisaccharides (**1**, **2** et **3**) où l'aglycone, la tridésoxy-2,5,6-streptamine, est liée par une liaison glycosidique α respectivement au diamino-6,6'-tétradésoxy-2,3,6,6'-maltose (**1**), au diamino-6,6'-tridésoxy-3,6,6'-maltose (**2**) et au diamino-6,6'-tétradésoxy-2,3,6,6'-lactose (**3**) (*Schéma 1*).

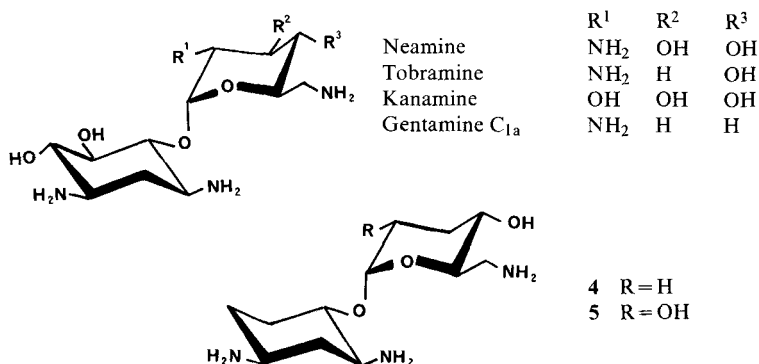
Schéma 1



Pour le choix de ces structures (**1**, **2** et **3**) nous nous sommes inspirés de celle de l'Apramycine [3]. Dans cet antibiotique (*Schéma 1*) la désoxy-2-streptamine est α -monoglycosylée en position 4 par un disaccharide formé d'un diamino-octodiose et de l'amino-4-glucose alors que la structure de la grande majorité des aminosides est caractérisée par une disubstitution, soit en les positions 4 et 5 soit en 4 et 6 de la désoxy-2-streptamine, la sous-unité en position 4 étant toujours un monosaccharide [1]. Ceci implique évidemment pour l'Apramycine une structure spatiale notablement différente de celle des autres aminosides [4].

Une structure originale similaire a également été décrite récemment pour les antibiotiques LL BM 123 *a* et LL BM 782 *a*₂. Ces antibiotiques apparentés aux aminosides semblent remarquablement non toxiques [5]. De plus, notre choix était conforté par des résultats antérieurs [6], montrant que les pseudodisaccharides **4** et **5**, sous-unités des pseudotrisaccharides projetés (**1**, **2** et **3**), ont une activité antibactérienne comparable à celle des *O*-glycosyl-4 de désoxy-2-streptamine (néamine,

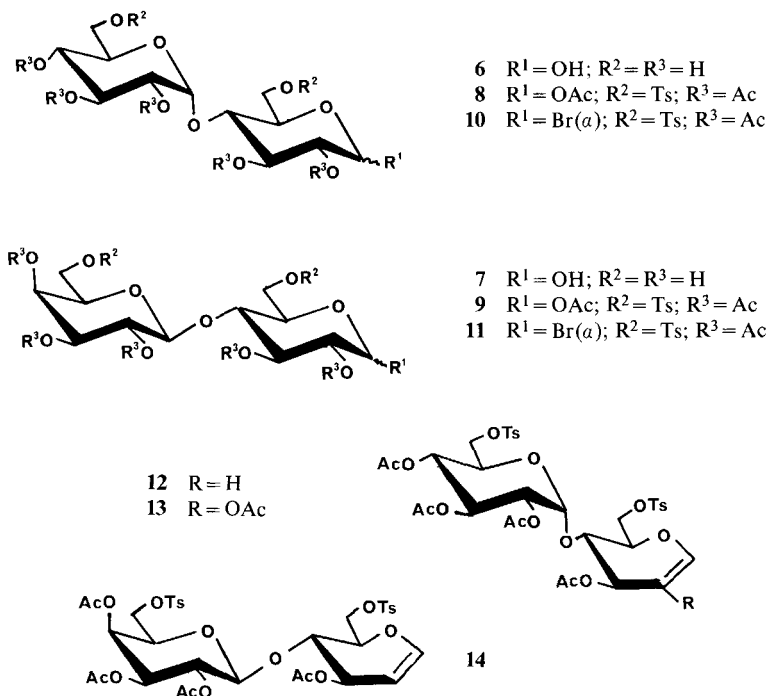
Schéma 2



tobramine, kanamine et gentamine) (Schéma 2), déterminants antibactériens des aminosides.

Pour la synthèse des composés **1**, **2** et **3**, nous avons exploité la méthodologie développée dans notre laboratoire [7], basée sur une addition acido-catalysée d'un dérivé cyclitol chiral, précurseur de l'aglycone, sur un glycal convenablement substitué pour permettre l'élaboration des différentes sous-unités amino-sucres des aminosides [8].

Schéma 3



La première étape a donc été la préparation du di-*O*-tosyl-6,6'-maltal (**12**), de l'acétoxy-2-di-*O*-tosyl-6,6'-maltal (**13**) et du di-*O*-tosyl-6,6'-lactal (**14**) (*Schéma 3*). Ces vinyl-éthers ont été synthétisés de façon classique. Pour la tosylation sélective des groupes hydroxyles primaires en C(6) et C(6') du maltose (**6**) et du lactose (**7**), nous avons été amenés à modifier les conditions décrites par *Umezawa et al.* [9]. Après peracétylation, les dérivés tosylés **8** et **9** sont isolés avec un rendement de 40%, on observe également la formation de dérivés monotosylés (5%) et tritosylés (10%). La structure des composés **8** et **9** a été confirmée par ^{13}C -RMN. sur la base des déplacements chimiques des atomes de carbone C(6) et C(6'). L'action de l'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial sur les composés **8** et **9** fournit, avec un rendement de 80%, les anomères- α **10** et **11**, exclusivement. A partir de ces derniers, en utilisant la méthode de *Helferich* [10], le maltal **12** et le lactal **14** ont été isolés cristallins avec un rendement de 60%. L'acétoxy-2-maltal **13** a été également obtenu sous forme cristalline avec un rendement de 70% à partir du dérivé bromé **10**, en utilisant les conditions décrites par *Lemieux & Lineback* [11].

Les caractéristiques spectrales des trois glycols **12**, **13** et **14** ont été établies par comparaison avec des composés modèles préparés dans notre laboratoire et certaines données de la littérature [12]; elles sont rassemblées dans les *Tableaux 1* et *2*.

Le couplage des trois glycols **12**, **13** et **14** a été réalisé avec le di-*O*-tosyl-cyclohexanetriol-1,2,4-(1*S*,2*R*,4*R*) (**15**), précurseur de la tridésoxy-2,5,6-strept-

Tableau 1. ^1H -RMN. à 250 MHz des composés **12**, **13** et **14**

Composés	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(1')	H-C(2')	H-C(3')	H-C(4')
12 (CDCl_3)	6,2 <i>d</i> $J(1,2)=6$; $J(1,3)<1$ $J(2,3)=4$	4,7 $d \times d$	5,1 <i>t</i>	5,4 <i>d</i> $J(1',2')=4$ $J(2',3')=J(3',4')=J(4',5')=10$	4,6 $d \times d$	5,3 <i>t</i>	5 <i>t</i>
13 (C_6D_6)	6,15 <i>s</i> $J(3,4)=5$	-	5,65 <i>d</i>	5,5 <i>d</i> $J(1',2')=4$ $J(2',3')=J(3',4')=J(4',5')=10$	4,8 $d \times d$	5,38 <i>t</i>	5,35 <i>t</i>
14 (CDCl_3)	6,2 <i>d</i> $J(1,2)=6$; $J(1,3)<1$ $J(2,3)=3,5$	4,7 $d \times d$	5,3 <i>t</i>	4,6 <i>d</i> $J(1',2')=8$; $J(2',3')=10$ $J(3',4')=3$	5,1 $d \times d$	4,9 $d \times d$	5,4 <i>d</i>

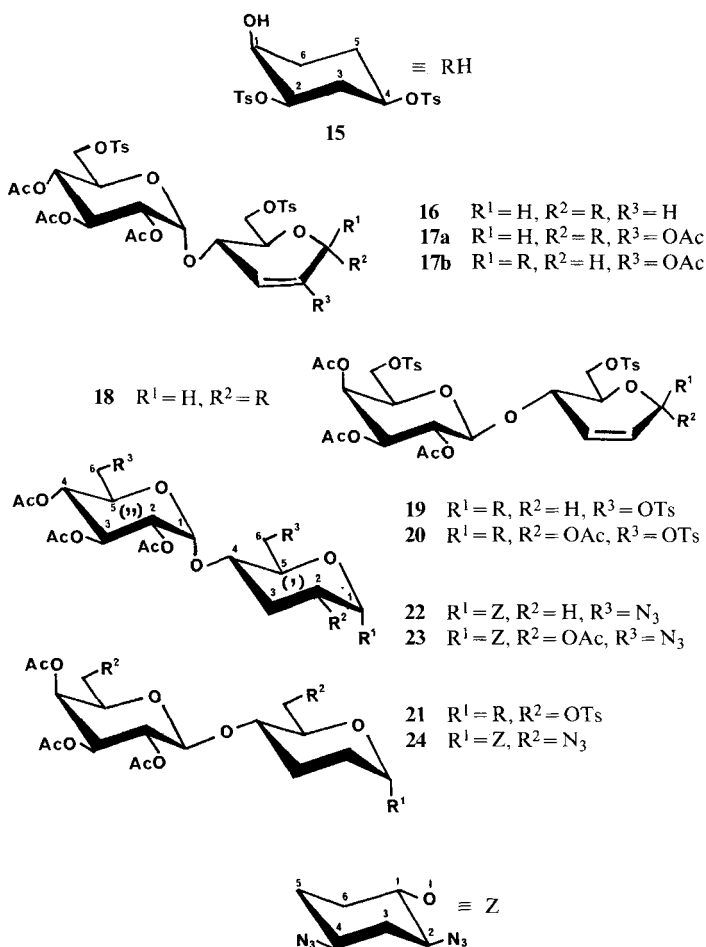
s = singulet, *d* = doublet, $d \times d$ = doublet de doublet, *t* = triplet, δ en ppm par rapport au TMS, constante de couplage (valeur absolue) en Hz.

Tableau 2. ^{13}C -RMN. à 90 MHz des composés **12**, **13** et **14** en solution dans CDCl_3

Composés	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')
12	145,6	98,9	69,6	70,9	73,6	66,8	95,4	70,3	69,4	68,1	68,0	67,3
13	128,3	130,2	67,2	71,6	73,9	66,0	95,4	70,1	69,7	68,3	68,3	67,2
14	145,2	99,1	68,2	73,6	73,6	66,8	100,7	68,7	70,8	66,8	70,8	65,9

δ en ppm par rapport au TMS.

Schéma 4



amine, synthétisée à partir de l'acide quinique [13] (Schéma 4). L'addition du cyclitol **15** sur les glycols **12** et **14**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, conduit exclusivement, avec un rendement de 75%, à un seul isomère insaturé, **16** et **18** respectivement. Par contre, dans le cas de l'ester acétique de l'énol **13**, on observe la formation de deux isomères **17a** et **17b** dans un rapport 4 : 1.

Vu les résultats antérieurs [6] [7], la configuration de la liaison glycosidique C(1'), O(1) des dérivés **16**, **17a** et **18** doit être de configuration α mais elle n'a pu être confirmée à ce stade par ^1H -RMN, à haut champ. Pour les composés **16** et **18**, après hydrogénation, en présence de platine d'Adams, de la double liaison C(2'), C(3'), le proton anomérique des dérivés saturés **19** et **21** correspondants se présente sous la forme d'un singulet élargi compatible avec une configuration α de la liaison glycosidique C(1'), O(1) entre la partie cyclitol et la partie sucre.

De même, pour le composé majoritaire **17a**, le proton H–C(1'), apparaît sous la forme d'un singulet et le proton H–C(3'), sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage $J(3',4')$ de 2 Hz, ce qui correspond aux valeurs citées dans la littérature [14] pour une orientation axiale de H–C(4'), suggérant une conformation HO–C(5) pour le cycle demi-chaise et par conséquent, une orientation α de la liaison glycosidique.

L'hydrogénation catalytique (PtO₂) de la double liaison C(2'), C(3') du composé **17a** s'est révélée stéréospécifique et conduit au dérivé **20** pour lequel, d'après les résultats antérieurs [6] [7], on peut attendre une disposition *cis* des substituants en C(1') et C(2').

La suite des réactions, conduisant des composés **19**, **20** et **21**, aux composés projetés **1**, **2** et **3** apparentés aux aminosides, est classique. Après azidolyse dans le *N,N*-diméthyl-formamide, les composés correspondants **22**, **23** et **24**, assez peu stables, sont désacétylés et la réduction des groupements azides est effectuée en présence de platine d'*Adams*.

La structure des pseudotrisaccharides **1**, **2** et **3** a été établie à ce stade ultime, par spectrométrie de masse en ionisation chimique [15] et par ¹³C-RMN. (Tabl. 3).

Tableau 3. ¹³C-RMN. des pseudotrisaccharides **1**, **2** et **3** en solution dans D₂O à pH 3^{a)}

	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
1	48,3	33,0	52,9	73,4	26,3	28,1
2	48,1	32,9	52,6	74,1	26,2	27,9
3	48,4	33,0	52,9	73,5	26,2 ^{a)}	28,1
	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')
1	92,8	26,3	28,5	73,2	69,4	41,5 ^{a)}
2	93,4	66,3	30,2	73,0	68,2	41,8
3	92,9	25,9 ^{a)}	28,8	76,5	69,9	41,0 ^{b)}
	C(1'')	C(2'')	C(3'')	C(4'')	C(5'')	C(6'')
1	94,5	72,1 ^{b)}	71,8 ^{b)}	69,4	71,4 ^{b)}	42 ^{a)}
2	94,5	71,9 ^{a)}	71,2 ^{a)}	69,4	70,8 ^{a)}	41,6
3	104,2	71,8 ^{c)}	73,2	70,1 ^{c)}	71,6 ^{c)}	41,7 ^{b)}

^{a)} a,b,c= valeurs interchangeables; la numérotation des atomes de carbone est celle du Schéma 1.

Les déplacements chimiques des atomes de carbone C(1') et C(5') pour les trois composés **1**, **2** et **3** sont en accord avec une configuration α de la liaison glycosidique C(1'), O(4) et de plus, le déplacement chimique du C(4') pour le dérivé **2**, est compatible avec une orientation équatoriale du substituant en C(2').

Les pseudotrisaccharides synthétisés **1**, **2** et **3** ont été testés contre différentes souches bactériennes (*Streptocoques*, *Staphylocoque*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonelle*, *Pasteurelle*, *Pseudomonas*) et champignons (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Aspergillus niger*). Contrairement à notre attente, ces trois composés se sont révélés dépourvus d'activité antibactérienne ou antifongique, même à des concentrations de 500 µg/ml, soit 10 à 50 fois plus élevées que la concentration minimale inhibitrice des déterminants antibactériens

des aminosides (*Schéma 2*). Par rapport aux pseudodisaccharides **4** et **5** qui – rap-pelons-le – ont une activité antibactérienne comparable à celle des *O*-glycosyl-4-désoxy-2-streptamines, la glycosylation en position 4' s'est traduite par une perte de l'activité.

Nous remercions le PIRMED, Directeur *P. Potier*, pour le soutien financier accordé à ce travail.

Partie expérimentale

Généralités. Les extractions sont effectuées de la façon suivante: Le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée et les produits sont extraits (3 fois) au CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont lavées 2 fois à l'eau, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Les chromatographies sur couche mince analytique sont effectuées sur gel de silice 1500 LS 254 de Schleicher et Schüll sur support plastique. Les chromatographies sur plaques préparatives sont réalisées avec le gel de silice 60 PF 254 de Merck. Les chromatographies à haute performance sont effectuées sur l'appareil Jobin-Yvon Chromatospac Prep. Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Quick de Roussel et Jouan pour la raie D du sodium. Les spectres ^1H -RMN, ont été mesurés à haut champ sur le Cameca TSN 250 (250 MHz) et les spectres ^{13}C -RMN, sur les appareils Bruker HX 90 (22,63 MHz) et WP 60 (15,08 MHz); les déplacements chimiques sont donnés par rapport au triméthylsilane. Les spectres de masse sont enregistrés sur les appareils MS 50 (impact électronique) ou MS 9 (ionisation chimique) par le service de notre Institut et l'on indique les valeurs de m/z .

Préparation du O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)[tri(O-acétyl)-1,2,3-O-(p-tosyl)-6-a,β-D-glucopyranose] (8). On ajoute à 0° 27 g (143 mmol) de chlorure de tosylé à une solution de 10 g (41 mmol) de maltose (**6**) dissous dans 100 ml de pyridine anhydre et agite une nuit à température ambiante. L'avancement de la réaction est suivie par CCM. ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 9:1). Le mélange est ensuite refroidi à 0° et additionné de 63 ml (617 mmol) d'anhydride acétique. Après 24 h, la solution est extraite comme décrit dans les généralités. Le mélange de produit obtenu est purifié par HPLC. ($\text{AcOEt}/\text{hexane}$ 1:1). On isole ainsi un mélange cristallin de deux anomères α et β (**8**) (rdt. 40%). – ^{13}C -RMN. (CDCl_3): 88,5 (C(1 α)); 91 (C(1 β)); 67,7 (C(6)); 95,5 (C(1')); 67 (C(6')).

$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{21}\text{S}_2$ (902,9) Calc. C 50,55 H 5,14 S 7,10% Tr. C 50,29 H 5,24 S 7,84%

Un échantillon de l'anomère β a été isolé pur par chromatographie et cristallisé dans l'éthanol; F. 189° (Litt. [9]; F 190–192°).

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-β-D-galactopyranosyl](1→4)[tri(O-acétyl)-1,2,3-O-(p-tosyl)-6-a,β-D-glucopyranose] (9). Préparé à partir du lactose (**7**) suivant le même mode opératoire que pour le dérivé **8** (rdt. 40%). – ^{13}C -RMN. (CDCl_3): 88,8 (C(1 α)); 91,5 (C(1 β)); 66,8 (C(6)); 100,6 (C(1')); 65,9 (C(6')).

$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{21}\text{S}_2$ (902,9) Calc. C 50,35 H 5,14 S 7,10% Tr. C 50,35 H 5,24 S 7,34%

Préparation du bromure de [O-tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)[di-(O-acétyl)-2,3-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl] (10). On ajoute, à 0°, 4 g (4,4 mmol) de **8** dissous dans un minimum de dichloroéthane anhydre à 20 ml d'une solution à 35% d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est maintenu 4 h à temp. ambiante puis traité comme décrit dans les généralités. Le produit **10** est obtenu par cristallisation dans l'hexane (rdt. 80%). F 150° (Litt. [9]; F 141–142°).

Préparation du bromure de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-β-D-galactopyranosyl](1→4)[di-(O-acétyl)-2,3-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl] (11). Le dérivé **11** a été obtenu à partir du dérivé **9**, comme décrit ci-dessus, sous forme d'une colle blanche (rdt. 80%), $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{BrO}_{19}\text{S}_2$ (923,75) Calc. C 46,80 H 4,69 S 6,94% Tr. C 46,59 H 4,68 S 6,42%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)[O-acétyl-3-anhydro-1,5-didésoxy-1,2-O-(p-tosyl)-6-D-arabino-hexèn-1-itol] (12). La solution de 5 g (5,4 mmol) de **10** dissous dans 20 ml d'acide acétique/eau 2:1 est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 15 g d'acétate de sodium, 400 mg de sulfate de cuivre et 5 g de poudre fine de zinc dans 30 ml d'acide acétique/eau 2:1

et maintenu à une température inférieure à 0°. Au bout de 5 h, on vérifie par CCM. (AcOEt/hexane 6:4) qu'il n'y a plus de produit de départ (**10**). La suspension est filtrée et le filtrat extrait comme décrit dans les généralités. Le glycol **12** cristallise dans le 2-propanol avec un rendement de 60%, F 70°, $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. et ¹³C-RMN.: voir Tableaux 1 et 2.

C₃₄H₄₀O₁₇S₂ (784,8) Calc. C 52,03 H 5,13 S 8,17% Tr. C 51,92 H 5,32 S 7,93%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-α-D-glucopyranosyl] (1 → 4) [di(O-acétyl)-2,3-anhydro-1,5-désoxy-1,2-O-(p-tosyl)-6-D-arabino-hexène-1-itol] (13). On ajoute à la solution de 3 g (3,2 mmol) de **10** et de 1 g de bromure de tétrabutylammonium dans 5 ml d'acétonitrile, 2,5 ml de diéthylamine. Après 3 h, on peut vérifier par CCM. (AcOEt/hexane 6:4) qu'il n'y a plus de produit de départ. Le mélange réactionnel est neutralisé par de l'acide chlorhydrique. Il est ensuite versé sur de l'eau glacée contenant du NaHCO₃ et extrait comme décrit dans les généralités. Le produit **13** cristallise dans le 2-propanol (rdt. 70%), F 74°, $[\alpha]_D^{25} = +64^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. et ¹³C-RMN.: voir Tableaux 1 et 2.

C₃₆H₄₃O₁₉S₂ (842,8) Calc. C 51,30 H 5,02 S 7,60% Tr. C 50,96 H 5,03 S 7,63%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-β-D-galactopyranosyl] (1 → 4) [O-acétyl-3-anhydro-1,5-didésoxy-1,2-O-(p-tosyl)-6-D-arabino-hexène-1-itol] (14). Obtenu à partir de **11**, comme décrit pour le dérivé **12**, le glycol **14** cristallise dans l'éthanol (rdt. 65%). F 78°, $[\alpha]_D^{25} = +11,5^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. et ¹³C-RMN.: voir Tableaux 1 et 2.

C₃₄H₄₀O₁₇S₂ · 0,5 H₂O (793,8) Calc. C 51,44 H 5,20 S 8,08% Tr. C 51,38 H 5,20 S 8,49%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-α-D-glucopyranosyl] (1 → 4) O-[didésoxy-2,3-O-(p-tosyl)-6-α-D-erythro-hexène-2-pyranosyl] (1 → 1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (16). A une solution de 460 mg (1 mmol) de **15** dans 5 ml de dichloroéthane anhydre on ajoute, à –15°, 0,8 ml d'éthérate de trifluorure de bore, puis, goutte à goutte, une solution de 1 g (1,2 mmol) de **12** dans 8 ml de dichloroéthane anhydre. Après 1 h (CCM: AcOEt/hexane 6:4), le mélange réactionnel est neutralisé par du NaHCO₃, ajoute quelques gouttes de méthanol, puis filtre et évapore. Le produit **16** est obtenu après cristallisation dans l'éthanol avec un rdt. de 76%, F 91°, $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. (CDCl₃): 4,75 ($d \times d$, $J(1'',2'') = 4$, $J(2'',3'') = 10$, H–C(2'')); 4,9 (s él., H–C(1'')); 5,1 (t , $J(4'',5'') = 10$, H–C(4'')); 5,2 (d , H–C(1'')); 5,4 (t , $J(3'',4'') = 10$, H–C(3'')); 5,65 (d , $J(2',3') = 11$, H–C(2'')); 5,9 (d , H–C(3')).

C₅₂H₆₀O₂₂S₄ (1165,26) Calc. C 53,6 H 5,19 S 11,0% Tr. C 53,18 H 5,19 S 10,93%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-α-D-glucopyranosyl] (1 → 4) O-[O-acétyl-2-désoxy-3-O-(p-tosyl)-6-D-erythro-hexène-2-pyranosyl] (1 → 1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (17). L'addition de **15** sur le glycol **13**, effectuée dans les mêmes conditions que ci-dessus, conduit à un mélange cristallin des deux anomères **17a** (α) et **17b** (β), l'anomère **17a** étant majoritaire (8:2). Ce dernier est purifié par recristallisation dans l'éthanol. F 78°, $[\alpha]_D^{25} = +85^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. (CDCl₃): 4,75 ($d \times d$, $J(2'',1'') = 4$, $J(2'',3'') = 10$, H–C(2'')); 4,9 (s , H–C(1'')); 5,05 (t , $J(4'',5'') = 10$, H–C(4'')); 5,1 (d , H–C(1'')); 5,25 (t , H–C(3'')); 5,45 (d , $J(3',4') = 2$, H–C(3')).

C₅₄H₆₂O₄S₄ (1223,3) Calc. C 53,01 H 5,10 S 10,48% Tr. C 53,12 H 5,12 S 10,42%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-β-D-galactopyranosyl] (1 → 4) O-[didésoxy-2,3-O-(p-tosyl)-6-α-D-erythro-hexène-2-pyranosyl] (1 → 1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (18). Ce composé est obtenu comme décrit précédemment pour la préparation de **16**, par addition du cyclitol **15** sur le glycol **14**. Le composé **18** cristallise dans l'éthanol (rdt. 75%), F 105°, $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). – ¹H-RMN. (CDCl₃): 4,85 (s él., H–C(1'')); 5,14 ($d \times d$, $J(2'',1'') = 8$, $J(2'',3'') = 10$, H–C(2'')); 5,6 (d , $J(2',3') = 11$, H–C(2'')); 6,05 (d , H–C(3')).

C₅₂H₆₂O₂₂S₄ (1165,26) Calc. C 53,6 H 5,19 S 11,0% Tr. C 53,37 H 5,01 S 11,01%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-α-D-glucopyranosyl] (1 → 4) O-[didésoxy-2,3-O-(p-tosyl)-6-α-D-erythro-hexopyranosyl] (1 → 1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (19). On hydrogène 900 mg (0,77 mmol) de composé **16** dissous dans 10 ml d'acétate d'éthyle sous pression ordinaire en présence de platine d'Adams (90 mg). Après 12 h, le mélange réactionnel est filtré et

éaporé. Le produit **19** cristallise dans l'éthanol (rdt. 90%), F 88°, $[\alpha]_D^{25} = +75^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 4,6 (s él., $\text{H-C}(1'')$); 5,2 (s, $\text{H-C}(1'')$); 5,35 (t, $\text{H-C}(3'')$).

$\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{O}_{22}\text{S}_4$ (1167,28) Calc. C 53,50 H 5,35 S 10,98% Tr. C 53,07 H 5,36 S 10,87%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)O-[O-acétyl-2-désoxy-3-O-(p-tosyl)-6-a-D-ribo-hexopyranosyl](1→1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (20). L'hydrogénation catalytique de **17a**, effectuée comme décrit pour le composé **19**, conduit au dérivé **20** qui cristallise dans l'éthanol (rdt. 90%), F 88°, $[\alpha]_D^{25} = +91^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (C_6D_6): 4,9 ($d \times d$, $J(1'',2'') = 4$, $J(2'',3'') = 10$, $\text{H-C}(2'')$); 5,2 (d, $\text{H-C}(1'')$); 5,3 (d, $J(1',2') = 5$, $\text{H-C}(1')$); 5,5 (t, $J(3'',4'') = J(4'',5'') = 10$, $\text{H-C}(4'')$); 5,7 (m, $\text{H-C}(2'')$); 5,8 (t, $\text{H-C}(3'')$).

$\text{C}_{54}\text{H}_{64}\text{O}_{24}\text{S}_4$ (1225,3) Calc. C 52,93 H 5,26 S 10,46% Tr. C 52,84 H 5,14 S 10,39%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-O-(p-tosyl)-6-β-D-galactopyranosyl](1→4)O-[didésoxy-2,3-O-(p-tosyl)-6-a-D-erythro-hexopyranosyl](1→1) [di-O-(p-tosyl)-2,4-cyclohexanetriol-1,2,4-(1S,2R,4R)] (21). L'hydrogénation catalytique de **18**, effectuée dans les conditions indiquées ci-dessus conduit au dérivé **21** qui cristallise dans l'éthanol (rdt. 90%), F 93°, $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 4,5 (d, $J(1'',2'') = 8$, $\text{H-C}(1'')$); 4,6 (s él., $\text{H-C}(1'')$); 4,65 ($d \times d$, $J(2'',3'') = 10$, $J(3'',4'') = 4$, $\text{H-C}(3'')$); 5,15 ($d \times d$, $\text{H-C}(2'')$).

$\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{O}_{22}\text{S}_4$ (1167,28) Calc. C 53,50 H 5,35 S 10,98% Tr. C 53,07 H 5,52 S 10,92%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-azido-6-désoxy-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)O-[azido-6-tri-désoxy-2,3,6-a-D-erythro-hexopyranosyl](1→1) [di-azido-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] (22). On additionne 530 mg (8,16 mmol) d'azothhydrate de sodium à une solution de 800 mg (0,68 mmol) de **19** dans 5 ml de DMF anhydre et chauffe à 100°. Après 1 h, la CCM. (AcOEt /hexane 3:2) indique qu'il n'y a plus de produit de départ. La solution est alors refroidie, versée sur de l'eau glacée saturée de NaCl et extraite comme indiqué dans les généralités. Le produit brut est purifié sur plaques chromatographiques préparatives (AcOEt /hexane 3:2). Le composé **22** est obtenu sous forme d'une huile (rdt. 60%), $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 4,5 (s él., $\text{H-C}(1'')$); 5 ($d \times d$, $\text{H-C}(2'')$); 5,1 (t, $\text{H-C}(4'')$); 5,2 (d, $\text{H-C}(1'')$). – $^{13}\text{C-RMN}$. (CDCl_3): 75,3 (C(1)); 62,9 (C(2)); 36 (C(3)); 57,4 (C(4)); 28,9 (C(5)); 26,3 (C(6)); 91,7 (C(1')); 21,8 (C(2')); 21,8 (C(3')); 71,1 (C(4')); 69,2 (C(5')); 51,1 (C(6')); 91,2 (C(1'')); 70,1 (C(2'')); 70,8 (C(3'')); 69,7 (C(4'')); 69,7 (C(5'')); 51,7 (C(6'')). – SM. (IC., isobutane): 651 ($M\text{H}^+$); 337 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_3^+$); 314 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_7^+$, ion oxonium).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_{10}$ (650,8) Calc. C 44,30 H 5,26% Tr. C 44,39 H 5,49%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-azido-6-désoxy-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)O-[O-acétyl-2-azido-6-didésoxy-3,6-a-D-ribo-hexopyranosyl](1→1) [di-azido-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] (23). L'azidolyse de **20**, effectuée dans les mêmes conditions que pour **19**, conduit à **23** isolé sous forme d'huile après purification par chromatographie (AcOEt /hexane 1:1) (rdt. 40%), $[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 4,5 (s él., $\text{H-C}(1'')$); 4,9 ($d \times d$, $J(2'',1'') = 4$, $J(2'',3'') = 10$, $\text{H-C}(2'')$); 5,3 (d, $\text{H-C}(1'')$); 5,6 ($d \times d$, $\text{H-C}(3'')$). – $^{13}\text{C-RMN}$. (CDCl_3): 75,1 (C(1)); 62,7 (C(2)); 35,8 (C(3)); 57,2 (C(4)); 28,7 (C(5)); 26,1 (C(6)); 91,5 (C(1')); 69,7 (C(2')); 28 (C(3')); 70,9 (C(4')); 69,1 (C(5')); 50,8 (C(6')); 90,9 (C(1'')); 70,6 (C(2'')); 69,6 (C(3'')); 69,5 (C(4'')); 69,7 (C(5'')); 51,5 (C(6'')).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ (708,67) Calc. C 44,06 H 5,12% Tr. C 44,60 H 5,45%

Préparation de O-[tri(O-acétyl)-2,3,4-azido-6-désoxy-6-β-D-galactopyranosyl](1→4)O-[azido-6-tri-désoxy-2,3,6-a-D-erythro-hexopyranosyl](1→1) [di-azido-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] (24). Le composé **24** est préparé, à partir du composé **21**, comme décrit pour le composé **22**, et est isolé sous forme d'une huile (rdt. 60%), $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). – $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 4,57 (d, $J(1'',2'') = 8$, $\text{H-C}(1'')$); 4,95 (s él., $\text{H-C}(1'')$); 5 ($d \times d$, $\text{H-C}(3'')$); 5,18 ($d \times d$, $\text{H-C}(2'')$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_{10}$ (650,8) Calc. C 44,30 H 5,26% Tr. C 44,70 H 5,11%

Préparation de O-[amino-6-désoxy-6-a-D-glucopyranosyl](1→4)O-[amino-6-tridésoxy-2,3,6-a-D-erythro-hexopyranosyl](1→1) [diamino-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] ou O-(diamino-6,6'-tétradésoxy-2,3,6,6'-a-D-maltosyl)-4-tridésoxy-2,5,6-streptamine (1). A une solution de 100 mg (0,15 mmol) de **22** dans 5 ml de méthanol anhydre on ajoute 0,5 ml d'une solution 0,1N de CH_3ONa . Au bout de 1 h,

le milieu réactionnel est neutralisé par de la résine *Amberlite IRC 50* (H^+), filtré et évaporé. Le résidu obtenu est dissous dans 15 ml de méthanol et hydrogéné pendant 3 h sous 3 atm (appareil de *Parr*) en présence de platine d'*Adams*. Après filtration et évaporation, le produit est purifié sur papier *Whatman* n° 3 ($MeOH/NH_4OH$ 4:1). – ^{13}C -RMN.: voir *Tableau 3*. – SM. (IC., isobutane): 421 (MH^+); 291 ($C_{12}H_{23}N_2O_6^+$); 260 ($C_{12}H_{26}N_3O_3^+$); 162 ($C_6H_{12}NO_4^+$); 131 ($C_6H_{15}N_2O^+$).

*Préparation de O-[amino-6-désoxy-6- α -D-glucopyranosyl](1 $\rightarrow$ 4)O-[amino-6-didésoxy-3,6- α -D-ribohexopyranosyl](1 $\rightarrow$ 1)[diamino-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] ou O-(diamino-6,6'-tridésoxy-3,6,6'- α -D-maltosyl)-4-tridésoxy-2,5,6-streptamine (2). A partir du composé 23, le composé 2 est obtenu comme décrit pour le composé 1. – ^{13}C -RMN.: voir *Tableau 3*. – SM. (IC., isobutane): 437 (MH^+); 307 ($C_{12}H_{23}N_2O_7^+$); 276 ($C_{12}H_{26}N_3O_4^+$); 131 ($C_6H_{15}N_2O^+$).*

*Préparation de O-[amino-6-désoxy-6- β -D-galactopyranosyl](1 $\rightarrow$ 4)O-[amino-6-tridésoxy-2,3,6- α -D-erythro-hexopyranosyl](1 $\rightarrow$ 1)[diamino-2,4-cyclohexanol-(1S,2S,4S)] ou O-(diamino-6,6'-tétradésoxy-2,3,6,6'- α -D-lactosyl)-4-tridésoxy-2,5,6-streptamine (3). A partir du composé 24, le composé 3 est obtenu comme décrit pour le composé 1. – ^{13}C -RMN.: voir *Tableau 3*. – SM. (IC., isobutane): 421 (MH^+); 291 ($C_{12}H_{23}N_2O_6^+$); 260 ($C_{12}H_{26}N_3O_3^+$); 162 ($C_6H_{12}NO_4^+$); 131 ($C_6H_{15}N_2O^+$).*

RÉFÉRENCES

- [1] K.E. Price, J.C. Godfrey & H. Kawaguchi, 'Structure-Activity Relationships among the semi-synthetic Antibiotics', Ed. D. Perlman, Academic Press, N.Y. 1977, p. 302; H. Kawaguchi, J. Antibiot. 30(S), 190 (1977); D.A. Cox, K. Richardson & B.C. Ross, 'Topics in Antibiotics Chemistry'. Ed. P. Sammes, Ellis Horwood Limited, vol. I, p. 1, 1977; K.L. Rinehart, jr. & T. Suami, 'ACS Symposium Series, Aminocyclitol Antibiotics 1980', 125; K.E. Price, 'New trends in Antibiotics: Research and Therapy'. Ed. G.G. Grassi et L.D. Sabath, Elsevier/North-Holland 1981, p. 59.
- [2] C.A. Claridge, 'Secondary Products of Metabolism'. Ed. A.H. Rose, Academic Press, N.Y. 1979, p. 151; S.J. Daum & J.R. Lemke, Ann. Rev. Microbiol. 33, 241 (1979); A.M. Sepulchre, B. Quiclet & S.D. Gero, Bull. Soc. Chim. Fr. 1980, 56.
- [3] S. O'Connor, L.K.T. Lam, N.D. Jones & M.O. Chaney, J. Org. Chem. 41, 2087 (1976).
- [4] P.J.L. Daniels, A.K. Mallams, S.W. McCombie, J.B. Morton, T.L. Nagabhushan, D.F. Rane, P. Reichert & J.J. Wright, J. Chem. Soc., Perkin I 1981, 2209; E. Wenkert & E.W. Hagaman, J. Org. Chem. 41, 701 (1976).
- [5] K. Nakanishi, Zhi-Qin Wang, Hung-Wen Liu, W.J. McGahren & G.A. Ellestad, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 1134.
- [6] C. Colas, B. Quiclet-Sire, J. Cleophax, J.M. Delaumeny, A.M. Sepulchre & S.D. Gero, J. Am. Chem. Soc. 102, 857 (1980); N. Rolland, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay 1980.
- [7] J. Cleophax, Do Khac Duc, J.M. Delaumeny, S.D. Gero & A. Rolland, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 771; J. Cleophax, A. Rolland, C. Colas, L. Castellanos, S.D. Gero, A.M. Sepulchre & B. Quiclet, ACS Symposium Series, Aminocyclitol Antibiotics 125, 393 (1980). Ed. K.L. Rinehart, jr. et T. Suami.
- [8] B. Quiclet-Sire, D. Semeria, A.M. Sepulchre & S.D. Gero, 'New Trends in Antibiotics: Research and Therapy'. Ed. G.G. Grassi et L.D. Sabath, Elsevier/North-Holland 1981, p. 283.
- [9] S. Umezawa, T. Tsuchiya, S. Nakada & K. Tatsuta, Bull. Chem. Soc. Jpn. 40, 395 (1967).
- [10] B. Helferich, Chem. Ber. 87, 233 (1954).
- [11] R.V. Lemieux & D.R. Lineback, Can. J. Chem. 43, 94 (1964).
- [12] D.Y. Gagnaire, F.R. Taravel & M.R. Vignon, Carbohydr. Res. 51, 157 (1976).
- [13] L. Castellanos, J. Cleophax, C. Colas, S.D. Gero, J. Leboul, D. Mercier, A. Olesker, A. Rolland, B. Quiclet-Sire & A.M. Sepulchre, Carbohydr. Res. 82, 283 (1980).
- [14] R.V. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. 20, 68 (1965).
- [15] A.M. Sepulchre, P. Varenne, B.C. Das, S.D. Gero & H.E. Audier, Nouv. J. Chim. 2, 405 (1978).