

## SUBSTITUTIONS D'ESTERS ALLYLIQUES: PRÉPARATION DE GLYCALS AMINÉS EN C-3 ET ÉTUDE DE LEUR GLYCOSIDATION ACIDO-CATALY-SÉE. APPLICATION À L'HÉMISYNTÈSE DE GLYCOSIDES DU GROUPE DES ANTHRACYCLINES\*

J. BOIVIN, M. PAIS ET C. MONNERET

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190-Gif-sur-Yvette (France)*

(Reçu le 9 avril 1979; accepté le 6 juillet 1979)

### ABSTRACT

3-Amino-1,5-anhydro-2,3,6-trideoxy-L-*arabino*- and -L-*ribo*-hex-1-enitol were prepared by substitution of the allylic ester function of 1,5-anhydro-3,4-di-*O*-benzoyl-2,6-dideoxy-L-*arabino*-hex-1-enitol with sodium azide, followed by reduction with lithium aluminum hydride. Glycosidation was performed with various alcohols, in particular daunomycinone. In the latter case, the partial synthesis of 4'-*epi*- and 3',4'-*epi*-daunorubicines was accomplished in three major steps.

### SOMMAIRE

Les 3-amino-1,5-anhydro-2,3,6-tri-désoxy-L-*arabino*- et -L-*ribo*-hex-1-énitols sont préparés par substitution de la fonction ester allylique du 1,5-anhydro-3,4-di-*O*-benzoyl-2,6-didésoxy-L-*arabino*-hex-1-énitol par l'azoture de sodium, suivie de la réduction des fonctions azides. Après protection convenable, leur glycosidation est effectuée avec différents alcools, en particulier la daunomycinone. Dans ce dernier cas, cette suite de réactions permet d'accéder en trois étapes principales aux 4'-épi- et 3',4'-diépi-daunorubicines.

### INTRODUCTION

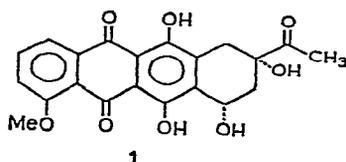
Les recherches entreprises dans notre laboratoire dans le domaine des anthracyclines antitumorales nous ont conduits à nous intéresser aux problèmes posés à la fois par la synthèse de 3-amino-2,3,6-tridésoxyhexoses<sup>2</sup> et par la glycosidation de ces derniers avec des alcools simples ou des génines plus complexes<sup>3</sup>.

Il est ainsi apparu que la fonction éther vinylique des glycols offrait une double possibilité. Elle permettait tout d'abord l'introduction d'une fonction azotée en C-3 par une substitution en position allylique. En effet, l'action de l'azoture de sodium sur des per-*O*-acétylglycols<sup>4-6</sup> (ou un autre ester en position  $\alpha$  d'une fonction éther

\*Pour la publication précédente, voir réf. 1.

d'énol<sup>1,7</sup>) conduisant à des dérivés comportant une fonction azide allylique avait été précédemment décrite. Il suffisait alors de réduire cette fonction pour obtenir des glycols aminés en C-3. On pouvait ensuite envisager la préparation de glycosides désoxygénés en C-2 par addition d'alcools, catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique, sur la double liaison en 1,2. Ce type de réaction est utilisé depuis longtemps pour préparer des éthers tétrahydropyranyliques<sup>8</sup>. On en trouve également deux exemples portant sur des glycols aminés en C-3, l'un dans le domaine des antibiotiques aminoglycosidiques<sup>10</sup>, l'autre dans celui des anthracyclines antitumorales<sup>11</sup>.

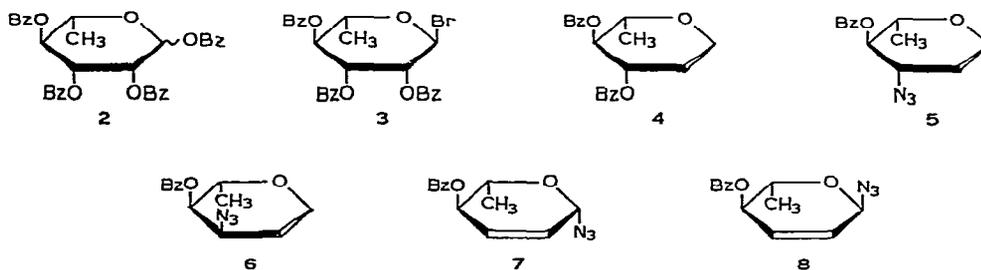
Dans le présent article, nous décrivons d'abord la préparation de deux 3-amino-3-désoxyglycols par substitution de la fonction ester allylique du 1,5-anhydro-3,4-di-*O*-benzoyl-2,6-didésoxy-*L*-arabino-hex-1-énitol (**4**) par l'azoture de sodium, suivie de la réduction des fonctions azides par l'aluminohydrure de lithium, puis, après protection convenable, leur glycosidation avec différents alcools, en particulier la daunomycine (**1**).



## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Deux méthodes distinctes ont été mises en jeu pour l'obtention d'azides allyliques à partir de glycols ou d'autres éthers vinyliques. Nous avons, en premier lieu, appliqué aux 3,4-di-*O*-acyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-*L*-arabino-hex-1-énitols la technique décrite par Monneret *et al.*<sup>1,7</sup>, c'est-à-dire l'action de l'azoture de sodium dans un solvant dipolaire aprotique à 140° sur un ester benzoïque en position  $\alpha$  d'un éther d'énol. Dans le cas présent, les meilleurs résultats ont été obtenus à partir de **4** dans le *N,N*-diméthylformamide (HCONMe<sub>2</sub>), plutôt que dans l'hexaméthylphosphorotriamide (PON<sub>3</sub>Me<sub>6</sub>) précédemment utilisé<sup>1,7</sup>. Le composé **4** est préparé à partir du 1,2,3,4-tétra-*O*-benzoyl-*L*-rhamnose (**2**), selon la méthode habituellement appliquée aux sucres per-*O*-acétylés<sup>12</sup>. Traité par 2,5 équiv. d'azoture de sodium à 140° dans HCONMe<sub>2</sub> pendant 2,5 h, **4** fournit un mélange d'azidosucres contenant non seulement les deux azidoglycols épimères en C-3 (**5** et **6**), mais également les deux glycosylazides anomères (**7** et **8**), les proportions respectives, déterminées par chromatographie liquide à hautes performances (c.l.h.p.) étant de 19:20:3:8 (rdt. global 58%). Les dérivés **5** et **6** peuvent être séparés par c.l.h.p. préparative, mais ne sont pas stables et redonnent respectivement les mélanges **5** + **7** et **6** + **8**; au bout d'environ 8 h, les proportions relatives de **5** à **7** et de **6** à **8** sont identiques à celles des mêmes produits dans le mélange initial, soit 17:3 pour **5** et **7** et 7:3 pour **6** et **8**. Un réarrangement sigmatropique semblable a été décrit par Heyns et Hohlweg<sup>4</sup> entre des 3-azido-3-désoxyglycols et des glycosylazides insaturés en 2,3 préparés à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2-désoxy-*D*-arabino-hex-1-énitol. La structure des

quatre dérivés **5**, **6**, **7** et **8** est établie par r.m.n.-<sup>1</sup>H (240 MHz) des mélanges **5** + **7** et **6** + **8** obtenus par c.l.h.p., tous les signaux étant parfaitement interprétables. Toutefois, la configuration du C-1 de **7** et **8** ne peut être déduite des constantes de couplages du proton H-1 ( $J_{1,2}$  et  $J_{1,3}$ ) faibles dans les deux cas. Elle découle essentiellement du mécanisme du réarrangement sigmatropique 3,3 nécessairement suprafacial<sup>4</sup>. Cependant, la configuration du C-1 de **7** et **8** est corroborée par le déplacement chimique du proton anomérique, respectivement à  $\delta$  5,31 pour **7** [ $H-1_{pseudo-ax}$  dans la conformation  ${}^5H_0$  (L)] et à  $\delta$  5,56 pour **8** [ $H-1_{pseudo-eq}$ , conformation  ${}^5H_0$  (L)]<sup>13</sup>.



Dans un but de comparaison, nous avons également appliqué à **4** une méthode précédemment décrite pour les 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2-désoxy-*D*-arabino-<sup>4,6</sup> et -*D*-lyxo-hex-1-énitol<sup>4</sup> et le 3,4-di-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2,6-didésoxy-*L*-arabino-hex-1-énitol<sup>5</sup> consistant à faire agir sur ces composés l'éthérate de trifluorure de bore en présence d'azoture de sodium dans l'acétonitrile. On obtient, de nouveau, un mélange des quatre azidosucres (**5**, **6**, **7** et **8**), mais ici le spectre de r.m.n. du mélange, effectué immédiatement après l'extraction, montre que les deux glycosylazides **7** et **8** dominent très largement; les proportions évoluent ensuite pour ne plus varier après  $\sim 8$  h. Elles sont alors les suivantes: 25% de **5**, 51% de **6**, 4% de **7** et 20% de **8** (rdt. global 70%). Il est à remarquer que l'on n'observe pas dans les conditions réactionnelles qui ont été utilisées (voir Partie Expérimentale) la formation d'un dimère tel que cela avait été décrit par Heyns *et al.*<sup>5</sup> à partir du 3,4-di-*O*-acétyl-1,5-anhydro-*L*-arabino-hex-1-énitol. D'ailleurs la présence de tels dérivés n'a pas été signalée, ni par ces mêmes auteurs dans le cas des dérivés 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2-désoxy-*D*-arabino et -*D*-lyxo<sup>4</sup>, ni par Guthrie *et al.*<sup>6</sup>.

Si l'on compare les résultats obtenus par les deux méthodes, on observe que les proportions relatives à l'intérieur des couples **5** et **7**, et **6** et **8**, soit respectivement 17:3 et 7:3, sont semblables; elles correspondent, en effet, à l'équilibre purement thermique atteint par réarrangement sigmatropique 3,3 à la température ambiante. Par contre, il n'en est pas de même pour le rapport **5** + **7**:**6** + **8**, qui passe de 9:11 ( $NaN_3-HCONMe_2$ ) à 3:7 ( $NaN_3-BF_3 \cdot Et_2O-CH_3CN$ ). Bien que la nature des produits formés soit exactement la même, il est évident que le mécanisme diffère en fonction des conditions expérimentales.

La réduction par l'aluminohydrure de lithium dans l'éther des mélanges de **5**, **6**, **7** et **8** préparés par l'une ou l'autre méthode conduit uniquement aux deux glycols aminés en C-3 **9** et **12**, qui sont séparés par chromatographie sur silice (rdt. 70%).

Les proportions de **9** et **12** reflètent exactement les proportions relatives des couples **5** et **7**, et **6** et **8**, quelles que soient, dans le cas de la méthode au  $\text{NaN}_3\text{-BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , les proportions de **7** et **8** à l'intérieur de ces couples. Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats: (a) La réduction de la fonction  $\text{N}_3$  en C-3 est nettement plus rapide, ce qui, par déplacement d'équilibre, donnerait finalement les seuls composés **9** et **12**; ceci serait dû à la formation sur C-4 d'un alkoxyaluminohydrure, qui par transfert intramoléculaire d'hydrure favoriserait la réduction de la fonction portée par l'atome de carbone vicinal<sup>14</sup>. (b) L'aluminohydrure de lithium pourrait provoquer le réarrangement figuré sur le Schéma 1; en effet, il a été montré que le site spécifique d'attaque électrophile par l'aluminohydrure de lithium d'une fonction azide est l'atome d'azote directement lié à l'atome de carbone<sup>15</sup>, ce qui conduirait à partir de **7** à l'intermédiaire **a**, de même type que celui postulé par Fraser-Reid *et al.*<sup>16</sup> pour expliquer la réduction anormale des glycosides de pseudoglycal en 3-désoxyglycals. Cependant, dans le cas présent, la rotation de la liaison C-1-N pourrait donner **b** susceptible d'évoluer à son tour, selon un mécanisme proche, pour conduire à **c** après rupture de la liaison C-1-N particulièrement labile.

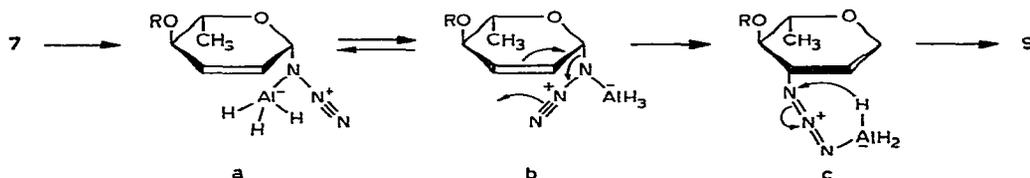
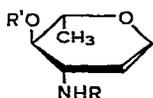


Schéma 1

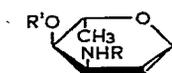
Les fonctions amines et alcools de **9** et **12** sont protégées respectivement par un groupe trifluoroacétyle et *p*-nitrobenzoyle, de façon à être facilement libérées, après glycosidation, dans des conditions d'hydrolyse douces compatibles avec des génines comme les anthracyclines. La trifluoroacétylation est effectuée par l'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine, afin d'éviter la protonation de la double liaison 1,2 par l'acide formé au cours de la réaction. Après méthanolyse des esters trifluoroacétiques par le méthanol absolu, on obtient **10** et **13**, qui donnent, par action du chlorure de l'acide *p*-nitrobenzoïque dans la pyridine, les deux glycals **11** et **14**. Ceux-ci sont les précurseurs respectifs des glycosides de la *L*-acosamine (3-amino-2,3,6-tridésoxy-*L*-arabino-hexose) et de la *L*-ristosamine (3-amino-2,3,6-tridésoxy-*L*-ribo-hexose).

Les glycosidations de **11** et **14** sont réalisées dans le benzène en présence de quantités catalytiques d'acide *p*-toluènesulfonique, à la température ambiante, pendant un temps qui varie de 7 à 16 h (sauf pour la daunomycine **1**, où la disparition du glycal est totale en 2,5 h) et donnent les glycosides **15-17** et **19-21** respectivement à partir de **11** et **14**.

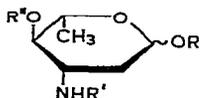
On observe (Tableau I), comme dans le cas des 2-désoxy sucres acétylés en C-1 correspondants<sup>3</sup>, que la glycosidation de **11** et de **14** n'est pas stéréospécifique avec le méthanol ou le cyclohexanol. Par contre, une très bonne stéréosélectivité en faveur du dérivé  $\alpha$ -*L* est constatée avec la daunomycine. Les deux glycosides déprotégés **18**



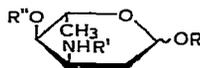
- 9 R = R' = H  
 10 R = COCF<sub>3</sub>, R' = H  
 11 R = COCF<sub>3</sub>, R' = *p*NBz



- 12 R = R' = H  
 13 R = COCF<sub>3</sub>, R' = H  
 14 R = COCF<sub>3</sub>, R' = *p*NBz



- 15 R = Me, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 16 R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 17 R = Z, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 18 R = Z, R' = R'' = H



- 19 R = Me, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 20 R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 21 R = Z, R' = COCF<sub>3</sub>, R'' = *p*NBz  
 22 R = Z, R' = R'' = H

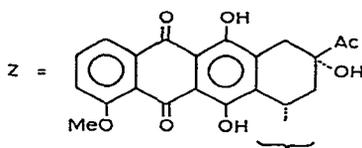


TABLEAU I

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET RENDEMENTS POUR 15-17 ET 19-21

Composé	Rdt. (%)	Anomère α-L		Anomère β-L		Rapport α à β
		P.f. (°)	[α] <sub>D</sub> (°) <sup>a</sup>	P.f. (°)	[α] <sub>D</sub> (°) <sup>a</sup>	
15	90	189	-9	227-228	-8	3:2
16	90	171	-103	160-161	+9	7:3
17	46	254-257	+444	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	47:3
19	60	85	-99		+75	3:2
20	60		-92	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	9:1
21	42	254-255	+333			1:0

<sup>a</sup>Voir Partie Expérimentale. <sup>b</sup>Non isolé pur.

et **22** isomères de la daunorubicine<sup>17</sup> avaient été précédemment préparés par la méthode de Koenigs-Knorr<sup>18</sup>, la voie de synthèse des chlorosucres utilisée étant nettement plus longue que celle des glycols présentée ici; de plus, dans le cas de **21**, la glycosidation était moins stéréosélective (rapport α à β: 7:3).

La séquence réactionnelle décrite dans le présent article a donc permis d'effectuer l'hémisynthèse des 4-épidaunorubicine (**18**) et 3',4'-diépidaunorubicine (**22**) en trois étapes principales à partir de **4**. La même suite de réaction appliquée au 1,5-anhydro-3,4-di-*O*-benzoyl-2,6-didésoxy-*L*-lyxo-hex-1-énitol devrait conduire de façon similaire à la 3'-épidaunorubicine<sup>3</sup> et à la daunorubicine elle-même.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires avec un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer type 141 MC. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) utilisent le Kieselgel G Merck comme adsorbant. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur Kieselgel H, type-60, Merck (30 fois le poids). Par extraction habituelle il faut entendre: lavage à l'eau jusqu'à neutralité, lavage avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchage sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporation du solvant sous pression réduite. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

*1,2,3,4-Tétra-O-benzoyl-6-désoxy- $\alpha$ (et  $\beta$ )-L-mannopyranose (2).* — Ces composés sont préparés selon Ness *et al.*<sup>19</sup>. Les deux anomères peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Ainsi à partir de 0,5 g de 2 brut, l'élution par le mélange hexane-dichlorométhane (7:3, v/v) fournit successivement l'anomère  $\alpha$ -L (0.31 g) et l'anomère  $\beta$ -L (0.05 g) sous forme de laques. Les constantes sont en accord avec celles données par la littérature; anomère  $\alpha$ -L:  $[\alpha]_D^{20} + 83^\circ$  (*c* 1, chloroforme), litt.<sup>19</sup>  $[\alpha]_D^{23} + 68-78^\circ$ ; anomère  $\beta$ -L:  $[\alpha]_D^{20} + 135^\circ$  (*c* 1, chloroforme), litt.<sup>19</sup>  $[\alpha]_D^{23} + 138^\circ$ .

*Bromure de 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-désoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyle (3).* — Ce composé est obtenu selon Ness *et al.*<sup>19</sup>, p.f. 162-163°,  $[\alpha]_D^{20} + 56^\circ$  (*c* 1, chloroforme); litt.<sup>19</sup> p.f. 163-164°,  $[\alpha]_D^{20} + 64,8^\circ$  (*c* 1,44).

*Anal. Calc.* pour C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>7</sub>: C, 60,11; H, 4,31; Br, 14,82. Trouvé: C, 60,38; H, 4,42; Br, 15,30.

*1,5-Anhydro-3,4-di-O-benzoyl-2,6-didésoxy-L-arabino-hex-1-énitol (4).* — Sous agitation mécanique vigoureuse, 27 g de poudre de zinc sont mis en suspension dans un mélange d'acide acétique (90 mL) et d'eau (83 mL). On ajoute, à 0°, 2,7 g de sulfate de cuivre · 5 H<sub>2</sub>O dissous dans 12 mL d'eau, puis, après 3 min, goutte à goutte, une solution de 3 (13,5 g, 25 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (45 mL). On agite pendant 20 h à 0° puis élimine l'insoluble par filtration; le filtrat dilué à l'eau glacée est extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques lavées à l'eau, à l'eau saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis traitées de façon usuelle, donnent un résidu (9 g), purifié par chromatographie sur gel de silice. L'élution par un mélange hexane-dichlorométhane (1:1, v/v) fournit 6,50 g (77%) de 4 sous forme d'un sirop qui finit par cristalliser au bout de plusieurs semaines, p.f. 25°,  $[\alpha]_D^{20} + 177^\circ$  (*c* 1,5, chloroforme). Ce composé a été préalablement décrit par Lundt et Pedersen<sup>20</sup> comme produit amorphe,  $[\alpha]_D^{23} + 221^\circ$  (*c* 6,1, chloroforme).

*Mélange de 5, 6, 7 et 8 à partir de 4.* — *Méthode A.* À une solution de 4 (6,5 g, 19,2 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide (80 mL), on ajoute de l'azoture de sodium (3,12 g, 48 mmol) et chauffe à 140° durant 2,5 h sous atmosphère d'argon. Après refroidissement le milieu réactionnel est dilué à l'eau puis extrait à l'éther de manière habituelle. Le résidu obtenu est chromatographié tout d'abord sur gel de

silice Mallinckrodt de façon à éliminer les produits très polaires (élution par hexane-dichlorométhane 1:1, v/v), puis sur gel de silice Merck H (type 60). L'élution par le mélange hexane-acétate d'éthyle (49:1, v/v) fournit successivement 2,9 g du mélange de 5, 6, 7 et 8 (58 %) dont la composition est donnée plus loin et 1,1 g (17 %) de 4.

*Méthode B.* — À une solution de 4 (12,1 g, 36 mmol) dans de l'acétonitrile (240 mL) on ajoute de l'azoture de sodium (12,1 g, 186 mmol) puis en 30 s, de l'éthérate de trifluorure de bore (52 mL, 413 mmol). Après 5 min à 20°, on dilue à l'hexane et verse sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'extraction par l'hexane fournit un résidu (10,5 g) qui est chromatographié sur gel de silice. L'élution par le mélange hexane-acétate d'éthyle (49:1, v/v) conduit à 6,44 g (70 %) du mélange de 5, 6, 7 et 8. Une faible proportion du mélange 6 + 8 (~3 %) a pu être isolée par cette technique en ne prenant que les dernières fractions; l'examen en r.m.n.-<sup>1</sup>H (voir Tableau II) et par c.l.h.p. (*vide infra*) indique l'absence de tout autre produit. Le spectre de r.m.n.-<sup>1</sup>H enregistré immédiatement après extraction montre que le rapport 5 + 6 à 7 + 8  $\simeq$  1:9 (intégration des protons H-1 de 5 et 6 par rapport à celle des protons H-6 de 5 + 6 + 7 + 8). Ces proportions évoluent progressivement pour être stables au bout de 8 h et atteindre les valeurs indiquées ci-dessous.

*Détermination de la composition des mélanges obtenus par les méthodes A et B, et étude de leur équilibration.* — Les mélanges d'azido-sucres 5, 6, 7 et 8 ont été analysés par c.l.h.p. sur un appareil Waters Associates [pompe 6000A, injecteur U 6 K, détecteur u.v. modèle 440 ( $\lambda$  254 nm)] équipé de deux colonnes de Microporasil, avec pour éluant le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle [99:1, v/v, débit de 1 mL/min et injection de 0,1 (analytique) à 10 mg (préparatif) de produit dissout dans le cyclohexane]. Les temps de rétention sont les suivants: 5 (16 min), 6 (18 min), 7 (19 min) et 8 (24 min). Les couples 5 + 7 et 6 + 8 ont été séparés en injectant à trois reprises 10 mg de mélange obtenu par la méthode A et en collectant les pics qui correspondent à 5 et 8. À l'équilibre, les proportions déterminées par mesure de la surface des pics (triangulation) en c.l.h.p. et par intégration en r.m.n.-<sup>1</sup>H sont en accord à  $\pm 2\%$  près; les coefficients d'extinction molaire (à 254 nm) de 5, 6, 7 et 8 sont donc très voisins.

*3-Amino-1,5-anhydro-2,3,6-tridésoxy-L-arabino- (9) et -L-ribo-hex-1-énitol (12).*  
— (a) *Par réduction du mélange d'azido-sucres 5, 6, 7 et 8 obtenu par la méthode A.* À une solution du mélange de 5, 6, 7 et 8 (2,74 g, 10,6 mmol) dans l'éther (75 mL) on ajoute, à 0°, de l'aluminohydrure de lithium (1,2 g, 31,6 mmol). Après 15 min sous agitation à 0°, l'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La fraction insoluble est éliminée par filtration et lavée successivement par du dichlorométhane et par un mélange dichlorométhane-méthanol (49:1, v/v). Le filtrat, après évaporation sous pression réduite, fournit un résidu (2,41 g) qui est chromatographié sur gel de silice. L'élution par le mélange dichlorométhane-méthanol-ammoniacal (190:10:1, v/v) conduit à 535 mg de 12 (39 %) et 465 mg (34 %) de 9. Un échantillon de 9 est recristallisé dans un mélange chloroforme-hexane, p.f. 115°,  $[\alpha]_D^{20} +63^\circ$  (c 1, chloroforme).

TABLEAU II

DONNÉES DE R.M.N.-<sup>1</sup>H POUR LES COMPOSÉS 2 À 17 ET 19 À 21<sup>a</sup>

Composé	Déplacements chimiques ( $\delta$ ) <sup>b</sup>										Constantes de couplage (Hz)									
	H-1	H-2 ou H-2e	H-2a	H-3	H-4	H-5	H-6	OCH <sub>3</sub>	J <sub>1,2</sub> ou J <sub>1,2e</sub>	J <sub>1,2a</sub>	J <sub>2a,2e</sub>	J <sub>2,3</sub> ou J <sub>2e,3</sub>	J <sub>2a,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>1,6</sub>			
2 ( $\alpha$ )	6,57	5,89		5,90	5,82	4,39	1,41		1,7			2,0		9,0	9,3	6,0				
2 ( $\beta$ )	6,36	6,08		5,70	5,72	4,06	1,47		1,0			<2		6,0	6,2					
3	6,53	5,86		6,19	5,76	4,42	1,42		1,0			3,2		10,2	10,2	6,4				
4 <sup>c</sup>	6,55	5,08		5,72	5,52	4,36	1,46		6,0			3,0		6,0	8,0	6,5	1,5			
5	6,54	4,80		4,17	5,21	4,17	1,34		6,0			2,7		7,7	9,3	6,5	1,6			
6	6,57	4,91		4,30	5,12	4,30	1,37		6,0			6,0		4,2	10,0	6,5	<0,5			
7	5,31	5,88		6,15	5,35	4,03	1,41		<1			10,5		<2	9,0	6,5				
8	5,56	5,82		6,07	5,36	4,16	1,35		<1			10,5		<2	8,5	6,5				
9	6,27	4,58		3,32	3,15	3,82	1,39		6,0			2,0		8,0	8,0	6,0	2,0			
10	6,40	4,58		4,54	3,54	3,87	1,33		6,0			2,0		9,5	9,5	6,0	2,0			
11	6,50	4,71		4,97	5,14	4,26	1,36		5,7			1,8		9,0	9,0	6,0	1,8			
12	6,35	4,87		3,27	3,40	3,53	1,38		6,0			6,0		5,5	9,0	6,0	<0,5			
13	6,41	4,67		4,59	3,77	4,01	1,36		6,0			4,0		4,5	6,0	6,0	<0,5			
14	6,58	4,83		4,89	5,22	4,18	1,40		5,5			5,0		4,8	9,5	6,0	<0,5			
15 ( $\alpha$ )	4,81	2,32	1,86	4,66	4,85	4,09	1,26		<0,5	3,39	2,5	4,0	12,5	10,0	10,0	6,0				
15 ( $\beta$ )	4,58	2,39	1,75	4,39	4,82	3,78	1,33		1,7	3,54	9,0	4,5	12,5	9,5	9,5	6,0				
16 ( $\alpha$ )	5,09	2,26		4,71	4,81	4,19	1,22		<0,5		3,0	4,5	12,0	10,0	9,5	6,5				
16 ( $\beta$ )	4,82	2,37		4,37	4,82	3,77	1,31		1,0	10,0	10,0	4,0		10,0	10,0	6,0				
17 ( $\alpha$ )	5,58			4,46	4,90	4,33	1,31		<0,5		2,5			9,0	9,0	6,5				
17 ( $\beta$ )	5,21			4,76	4,76	4,12	1,31		2,0	8,0				9,0	9,0	6,5				
19 ( $\alpha$ )	4,86	2,00	2,22	4,76	4,90	4,12	1,29		<0,5	3,0	15,0	3,0	3,5	4,0	10,5	6,0				
19 ( $\beta$ )	4,80	2,08	2,20	4,83	5,11	4,11	1,48		3,5	8,0	13,5	4,0	3,0	3,5	5,0	6,5				
20 ( $\alpha$ )	5,14	1,99	2,22	4,75	4,90	4,18	1,27		<0,5	3,0	14,5	2,5	3,5	3,5	10,0	6,5				
21 ( $\alpha$ )	5,52	2,01	2,19	4,78	4,93	4,39	1,27		<0,5	3,0	15,0	3,0	3,0	3,5	10,5	6,0				

<sup>a</sup>Mesurées à 90 ou 240 MHz pour des solutions dans le chloroforme-d. <sup>b</sup>À partir du signal pour le Me<sub>2</sub>Si. <sup>c</sup>Spectre identique à celui décrit dans la réf. 20.<sup>d</sup>Pour une solution dans chloroforme-d-méthanol-d<sub>4</sub> (4:1, v/v).

*Anal.* Calc. pour  $C_6H_{11}NO_2$ : C, 55,80; H, 8,60; N, 10,85; O, 24,76. Trouvé: C, 55,61; H, 8,59; N, 10,62; O, 24,92.

Un échantillon de **12** est sublimé, p.f.  $65^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -251^\circ$  (*c* 1, chloroforme).

*Anal.* Calc. pour  $C_6H_{11}NO_2$ : C, 55,80; H, 8,60; N, 10,85; O, 24,76. Trouvé: C, 55,67; H, 8,71; N, 10,80; O, 24,72.

(b) *Par réduction du mélange d'azido-sucres 5, 6, 7 et 8 obtenus par la méthode B.* On soumet au même traitement que précédemment, 5,34 g du mélange d'azido-sucres (2,34 g d'aluminohydrure de lithium, 140 mL d'éther, 15 min à  $0^\circ$ ). Après chromatographie, on obtient 1,40 g (52%) de **12** et 0,46 g (17,5%) de **9**.

*2,3,6-Tridésoxy-3-(trifluoroacétamido)-L-arabino-hex-1-énitol (10).* — À une solution de **9** (132 mg, 1 mmol) dans du dichlorométhane (9 mL) on ajoute successivement de la triéthylamine (24 mL, 1,7 mmol) puis de l'anhydride trifluoroacétique (0,24 mL, 1,65 mmol). Après 5 min sous agitation à  $20^\circ$ , le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (à une température  $<30^\circ$ ). Le résidu obtenu est dissous dans du méthanol (15 mL) et désionisé par passage sur une colonne contenant 20 mL de résine échangeuse d'ion IR 45 ( $OH^-$ ); la solution méthanolique est évaporée, laissant un résidu cristallin (229 mg, quantitatif) ne présentant qu'une tache en c.c.m. (dichlorométhane-acétone, 19:1, v/v). Un échantillon est recristallisé pour analyse dans le mélange hexane-acétone (1:1, v/v), p.f.  $174-175^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +51^\circ$  (*c* 1, acétone).

*Anal.* Calc. pour  $C_8H_{10}F_3NO_3$ : C, 42,68; H, 4,49; N, 6,22. Trouvé: C, 42,77; H, 4,42; N, 6,27.

*2,3,6-Tridésoxy-3-(trifluoroacétamido)-L-ribo-hex-1-énitol (13).* — Une solution de **12** (307 mg) dans du dichlorométhane (22 mL) et de la triéthylamine (0,56 mL) est traitée par de l'anhydride trifluoroacétique (0,56 mL) (*cf.* préparation de **10**). On obtient 503 mg de **13** (95%). Un échantillon est recristallisé dans le mélange éther-hexane (2:1, v/v), p.f.  $88^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -115^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{Nujol}$  1710, 1655 ( $O-CH=CH-$ ), 1550, 1220-1160  $cm^{-1}$  ( $NHCOCF_3$ ).

*Anal.* Calc. pour  $C_8H_{10}F_3NO_3$ : C, 42,68; H, 4,49; N, 6,22; Trouvé: C, 42,70; H, 4,53; N, 6,31.

*2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)-L-arabino-hex-1-énitol (11).* — À une solution de **10** (229 mg, 1 mmol) dans de la pyridine (9 mL) on ajoute du chlorure d'acide *p*-nitrobenzoïque (286 mg, 1,36 mmol). Après 16 h à  $20^\circ$ , le milieu réactionnel est additionné de glace puis extrait à l'éther. Les phases organiques lavées à l'eau, à l'acide chlorhydrique (solution aqueuse à 10%, v/v), à l'eau et avec une solution à 10% (v/v) d'hydrogénocarbonate de sodium, puis traitées de façon habituelle laissent un résidu (376 mg) purifié par chromatographie sur gel de silice. L'élution par le mélange hexane-acétone (6:1, v/v) conduit à 361 mg (95%) de **10** pur (c.c.m.: hexane-acétate d'éthyle, 17:3, v/v). Un échantillon est recristallisé dans le mélange hexane-acétone (1:1, v/v), p.f.  $167^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$  (*c* 1, chloroforme).

*Anal.* Calc. pour  $C_{15}H_{13}F_3N_2O_6$ : C, 48,15; H, 3,51; F, 15,22; N, 7,48. Trouvé: C, 48,43; H, 3,59; F, 14,88; N, 7,54.

*2,3,6-Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)-L-ribo-hex-1-énitol*

(14). — Une solution dans la pyridine (17 mL) de **13** (482 mg, 2,14 mmol) est traitée par du chlorure d'acide *p*-nitrobenzoïque (530 mg, 2,62 mmol) (cf. préparation de **11**). On obtient après purification sur gel de silice (éluant: hexane-acétone, 6:1, v/v) 800 mg (100 %) de **14** sous forme de laque,  $[\alpha]_D^{20} -113^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  3320 (NH), 1740–1700 (CO ester et amide),  $1645\text{ cm}^{-1}$  (O–CH=CH–).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 48,15; H, 3,51; F, 15,22; N, 7,48. Trouvé: C, 48,32; H, 3,57; F, 15,31; N, 7,53.

*Méthyl-* (**15**) *et cyclohexyl-*2,3,6-*tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)- $\alpha$ - et - $\beta$ -L-arabino-hexopyranoside* (**16**), *et méthyl-* (**19**) *et cyclohexyl-*2,3,6-*tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)- $\alpha$ - et - $\beta$ -L-ribo-hexopyranoside* (**20**). — Dans tous les cas, le mode opératoire suivant a été employé: À une solution de **11** (ou **14**) (100 mg, 0,27 mmol) dans du benzène anhydre (10 mL), on ajoute, sous agitation magnétique, 19 mg (0,10 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et du méthanol (0,1 mL, 2,5 mmol) ou du cyclohexanol (0,57 mL, 0,54 mmol). Après 16 h (méthanol) ou 7 h (cyclohexanol), le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. Les deux glycosides anomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Les rendements et propriétés physiques sont donnés dans le Tableau I.

7-O-[2,3,6-*Tridésoxy-4-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl*]daunomycine (**17**). — À une solution de daunomycine (**1**, 65 mg, 0,16 mmol) dans un mélange benzène-dichlorométhane (26 mL, 1:1, v/v), on ajoute le glycol **11** (130 mg, 0,35 mmol) et l'acide *p*-toluènesulfonique sec (15 mg, 0,08 mmol). Après 2,5 h sous agitation à  $20^\circ$ , le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. Le traitement habituel conduit à une résidu mis en suspension dans 2 mL de dichlorométhane. La fraction insoluble est filtrée puis recristallisée dans l'acéone (29 mg de **17**); les eaux-mères, purifiées par chromatographie (éluant: dichlorométhane-méthanol, 19:1, v/v) fournissent d'une part 30 mg de **17** et d'autre part 8 mg d'un mélange à parties égales de **17** et de son anomère  $\beta$ -L, qui n'a pu être complètement résolu (rdt. global 46 %, dont 3 % d'anomère  $\beta$ -L), p.f.  $254,7^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} +444^\circ$  (*c* 0,1, chloroforme-méthanol, 1:1, v/v).

*Chlorhydrate de 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)daunomycine (4'-épidaunorubicine)* (**18**). — À une solution de **17** (47 mg, 0,06 mmol) dans 5 mL de dioxane fraîchement distillé, on ajoute sous atmosphère d'argon, 5 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1M. Après 1 h à  $20^\circ$  on ajuste le pH à 4,5 par addition d'acide chlorhydrique 0,1M. La phase aqueuse est lavée au dichlorométhane afin d'éliminer les produits non basiques puis, après alcalinisation par l'hydroxyde de sodium 0,1M (pH 7–8), extraite par du dichlorométhane. Le résidu obtenu (29 mg, 90 %) est dissous dans 1 mL d'une solution 0,3M de chlorure d'hydrogène dans du dichlorométhane. Après évaporation on obtient le chlorhydrate de **18** qui cristallise dans le mélange éthanol-éther, p.f.  $181^\circ$  (déc.),  $215^\circ$  (bloc Kofler),  $[\alpha]_D^{20} +310^\circ$  (*c* 0,02, méthanol); litt.<sup>18</sup> p.f. 199–201° (bloc Kofler),  $[\alpha]_D^{20} +314^\circ$  (*c* 0,026, méthanol).

*Anal.* Calc. pour  $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ : C, 55,92; H, 5,22; N, 2,41. Trouvé: C, 55,73; H, 5,34; N, 2,50.

7-O-[2,3,6-Tridésoxy-4'-O-p-nitrobenzoyl-3-(trifluoroacétamido)- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl]daunomycinone (**21**). — On ajoute 180 mg (0,49 mmol) de glycal **14** et 20 mg (0,10 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique sec à une solution de daunomycinone (**1**, 90 mg, 0,23 mmol) dans 36 mL d'un mélange de benzène-dichlorométhane (1 : 1, v/v). Après 2 h au reflux du dichlorométhane, on verse sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. Le traitement habituel conduit à un résidu qui est chromatographié sur gel de silice; l'élution par le mélange dichlorométhane-méthanol (99 : 1, v/v) fournit, après cristallisation dans le mélange hexane-acétone (1 : 1, v/v), 72 mg (41 %) de **21**, p.f. 254–255° (déc.),  $[\alpha]_D^{20} + 333^\circ$  (c 0,1, chloroforme).

*Anal.* Calc. pour  $C_{35}H_{32}F_3N_2O_{14}$ : C, 55,20; H, 4,24; F, 7,48; N, 3,68. Trouvé: C, 55,41; H, 4,22; F, 7,51; N, 3,59.

Chlorhydrate de 7-O-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)daunomycinone (3,4-diépidaunorubicine) (**22**). — Le glycoside **21** (70 mg) soumis au même traitement que celui appliqué à **17** pour préparer **18**, fournit 44 mg de base **22**. À une solution de **22** dans du chloroforme (4 mL) on ajoute une solution de chlorure d'hydrogène dans le dichlorométhane (1 mL, 0,2M). Après évaporation du solvant, le chlorhydrate de **22** est recristallisé dans le mélange éther-méthanol (1 : 1, v/v), p.f. 169–171° (déc.),  $[\alpha]_D^{20} + 250^\circ$  (c 0,02, méthanol); litt.<sup>21</sup> p. 180–181°,  $[\alpha]_D^{20} + 243^\circ$  (c 0,02, méthanol).

*Anal.* Calc. pour  $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ : C, 55,92; H, 5,22; Cl, 6,11; N, 2,41. Trouvé: C, 56,07; H, 5,52; Cl, 6,03; N, 2,40.

#### REMERCIEMENTS

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

#### RÉFÉRENCES

- 1 J. C. FLORENT, C. MONNERET ET Q. KHUONG-HUU, *Tetrahedron*, 34 (1978) 909–914.
- 2 J. BOIVIN, M. PAIS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 271–278.
- 3 J. BOIVIN, C. MONNERET ET M. PAIS, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 1111–1114 et résultats non publiés.
- 4 K. HEYNS ET R. HOHLWEG, *Chem. Ber.*, 111 (1978) 1632–1645.
- 5 K. HEYNS, M. J. LIM ET J. I. PARK, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 1477–1480.
- 6 R. D. GUTHRIE ET R. W. IRVINE, *Commun. Int. Symp. Carbohydr. Chem.*, 9th, 1978.
- 7 J. C. FLORENT, C. MONNERET ET Q. KHUONG-HUU, *Carbohydr. Res.*, 56 (1977) 301–314.
- 8 C. B. REESE, dans J. F. W. McOMIE (Ed.), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, 1973, pp. 104–106.
- 9 J. H. VAN BOOM, J. D. M. HERSCHIED ET C. B. REESE, *Synthesis*, (1973) 169–170.
- 10 P. J. L. DANIELS, A. K. MALLAMS ET J. J. WRIGHT, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1973) 675–676.
- 11 F. ARCAMONE, A. BARGIOTTI, G. CASSINELLI, S. REDAELLI, S. HANESSIAN, A. DI MARCO, A. M. CASAZZA, T. DARDIA, A. NECCO, P. REGGIANI ET R. SUPINO, *J. Med. Chem.*, 19 (1976) 733–734.

- 12 W. ROTH ET W. PIGMAN, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 405–408.
- 13 R. U. LEMIEUX, E. FRAGA ET K. A. WATANABE, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 61–69.
- 14 G. EKBORG ET S. SVENSSON, *Acta Chem. Scand.*, 27 (1973) 1437–1439.
- 15 S. C. CHEN, *Synthesis*, (1974) 691–703.
- 16 B. FRASER-REID ET B. RADATUS, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 2005–2016.
- 17 A. DI MARCO, F. ARCAMONE ET F. ZUNINO, dans J. W. CORCORAN ET F. E. HAHN (Eds.), *Antibiotics*, Vol. 3, Springer Verlag, New York, 1975, pp. 101–128.
- 18 F. ARCAMONE, S. PENCO, A. VIGEVANI, S. REDAELLI, G. FRANCHI, A. DI MARCO, A. M. CASAZZA, T. DASDIA, F. FORMELLI, A. NECCO ET C. SORANZO, *J. Med. Chem.*, 18 (1975) 703–707.
- 19 R. K. NESS, H. G. FLETCHER, JR., ET C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 296–300.
- 20 I. LUNDT ET C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.*, 25 (1971) 2320–2326.
- 21 F. ARCAMONE, A. BARGIOTTI, A. DI MARCO ET S. PENCO, *Ger. Offen* 2, 618, 822; *Brit. Appl.* 75/18098; *Chem. Abstr.*, 86: 1404162.