

## SYNTHÈSE DES MÉTHYL-2,4,6-TRIDÉSOXY-4-TRIFLUOROACÉT-AMIDO-L-HEXOPYRANOSIDES. ACCÈS À DE NOUVELLES ANTHRA-CYCLINES

ALAIN MARTIN, CLAUDE MONNERET\*,

*Département de Pharmacognosie, U.A. au C.N.R.S. No 484, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4 avenue de l'Observatoire, F-75270 Paris 06 (France)*

ET MARY PAÏS

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

(Reçu le 13 juin 1986; accepté le 29 juillet 1986)

### ABSTRACT

The four diastereoisomeric methyl 2,4,6-trideoxy-4-trifluoroacetamido-L-hexopyranosides have been synthesized. Coupling of the corresponding 1-O-acetyl-3-O-benzoyl-L-*lyxo* and 1-O-acetyl-3-O-*p*-nitrobenzoyl-L-*arabino* derivatives with daunomycinone in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as catalyst afforded two new anthracyclines.

### SOMMAIRE

Les quatre méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido-L-hexopyranosides diastéréoisomères ont été préparés. Le couplage des dérivés correspondant 1-O-acétyl-3-O-benzoyl et 1-O-acétyl-3-O-*p*-nitrobenzoyl de configuration respective L-*lyxo* et L-*arabino* avec la daunomycine en présence d'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur a permis d'accéder à deux nouvelles anthracyclines.

### INTRODUCTION

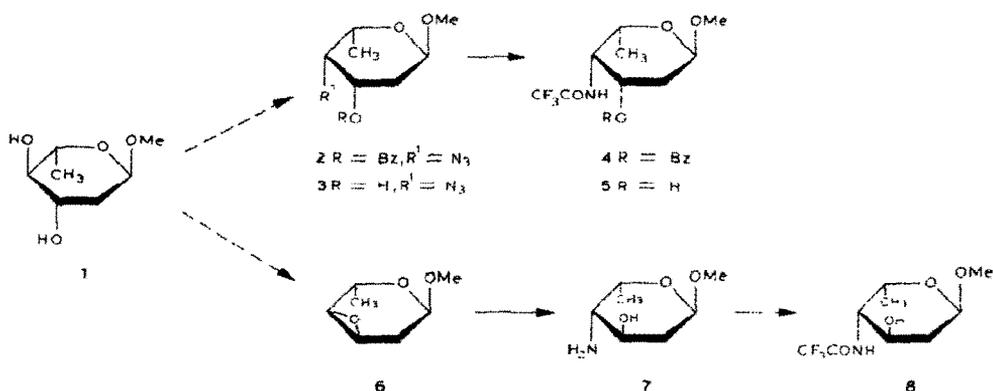
La synthèse d'analogues de la daunorubicine, anthracycline antibiotique antitumorale, par modification de la partie osidique, constitue le programme général de travail que nous développons depuis quelques années<sup>1</sup>. C'est ainsi que nous avons déjà décrit un certain nombre d'analogues comportant, soit des amino-hexoses diastéréoisomères de la L-daunosamine, 3-amino-2,3,6-tridésoxy-L-*lyxo*-hexose, naturellement présente dans la daunorubicine et dans la doxorubicine, soit leurs énantiomères<sup>2</sup> de la série D, soit enfin un disaccharide<sup>3</sup>.

Afin de poursuivre nos investigations dans cet axe de recherche et n'ayant relevé dans la littérature qu'un seul exemple<sup>4</sup> d'analogue de la daunorubicine ayant

\*Auteur pour correspondance.

la fonction amine en C-4 plutôt qu'en C-3, nous avons choisi de réaliser la synthèse des 4-amino-2,4,6-tridésoxy-L-hexopyranoses diastéréoisomères et de coupler deux d'entre eux avec la daunomycine.

La synthèse des isomères de configurations *lyxo* **5** et *xylo* **8** a été réalisée à partir du méthyl-2-désoxy- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside<sup>5</sup> (**1**), celle des isomères de configuration *arabino* et *ribo*, **15** et **21**, à partir du méthyl-2-désoxy- $\beta$ -L-fucopyranoside<sup>6</sup> (**9**) préparé à partir du D-glucose<sup>7</sup>. Que ce soit à partir du dérivé du L-rhamnose **1** ou du dérivé du L-fucose **9**, la plus grande réactivité de OH-3 comparée à celle de OH-4 a permis, soit de protéger sélectivement ce groupe (synthèse de **5**, **15** et **21**), soit de l'activer sélectivement sous forme de *p*-toluènesulfonate (synthèse de **8**) pour obtenir intermédiairement l'anhydrosucre **6** selon Marsh *et al.*<sup>8</sup>.



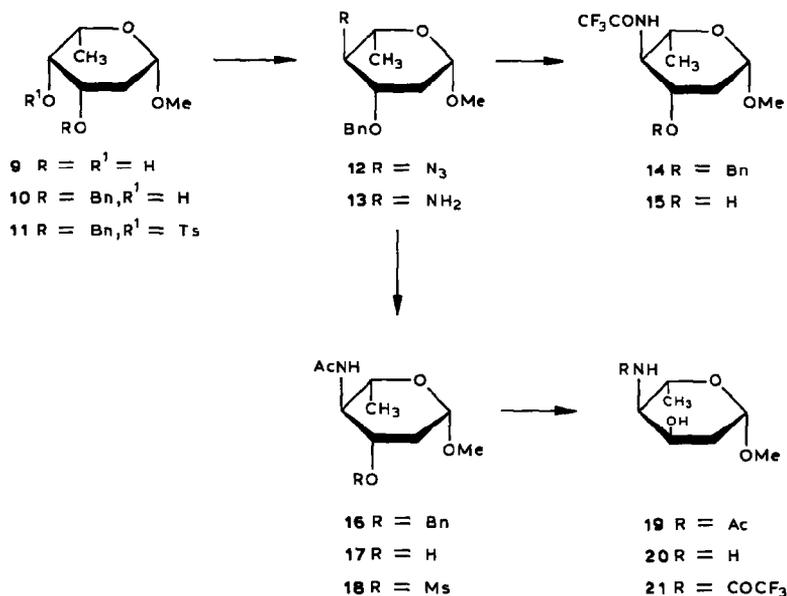
## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Afin d'accéder à l'isomère *lyxo*, le méthyl-4-azido-3-benzoyl-2,4,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopyranoside (**2**) a d'abord été préparé à partir de **1** selon Hadfield *et al.*<sup>9</sup>. La réduction de **2** suivie d'une *N*-trifluoroacétylation donne **4**. Alternative-ment, la transestérification de **2** (NaOMe-MeOH) conduit à **3**. Une réduction suivie d'une *N*-trifluoroacétylation fournit le méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopyranoside (**5**).

De son côté, l'anhydro-sucre **6** a été préparé selon Marsh *et al.*<sup>8</sup> à partir de **1**. Ainsi que nous l'avons précédemment rapporté<sup>10</sup>, l'ouverture du cycle anhydro de **6** par le méthanol ammoniacal à 150° donne un mélange équimolaire de **7** et de méthyl- $\alpha$ -L-acosaminide<sup>11</sup> (méthyl-3-amino-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranoside). La *N*-trifluoroacétylation de **7** fournit le méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-*xylo*-hexopyranoside (**8**).

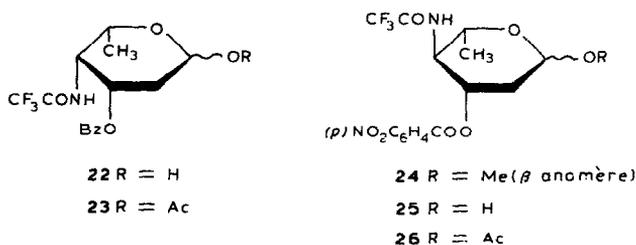
La synthèse des diastéréoisomères de configuration *arabino* **15** et *ribo* **21** a été réalisée à partir du méthyl-2-désoxy-L-fucopyranoside (**9**) protégé régiospécifi-quement sous forme de méthyl-3-*O*-benzyl-2-désoxy- $\beta$ -L-fucopyranoside<sup>12</sup> (**10**). Le

groupe OH-4 est activé par formation d'un *p*-toluènesulfonate donnant **11**. L'azidolyse de **11** conduit quantitativement à l'azido-sucre **12** dont l'hydrogénation catalytique, puis la *N*-trifluoroacétylation donnent successivement l'amino-sucre **13** et son dérivé *N*-trifluoroacétylé **14**. Enfin, le méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacét-amido- $\beta$ -L-*arabino*-hexopyranoside (**15**) résulte de l'hydrogénolyse de **14**.



Afin d'inverser la configuration en C-3 pour obtenir l'isomère *ribo* **21**, la fonction amine de **13** a été acétylée (77%) donnant **16** qui, après hydrogénolyse, fournit **17** avec 97% de rendement. Le traitement de **17** par le chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine suivie d'une solvolysse du dérivé mésylé intermédiaire **18**, présent dans le milieu, donne l'acétamido-sucre **19** (rendement global de **17** à **19**,  $\cong$  86%). Enfin, la déprotection de la fonction amine par la baryte hydratée, suivie d'une *N*-trifluoroacétylation donne successivement **20**, puis **21**.

Afin de coupler avec la daunomycine **27** les 4-amino-2,4,6-tridésoxy-L-hexopyranoses de configuration *lyxo* (**4**) et *arabino* (**15**) qui représentent respectivement les isomères de position de la daunosamine et de la 4-épidaunosamine ou acosamine<sup>13</sup> dans les conditions acido-catalysées précédemment décrites<sup>2,3</sup>, il était nécessaire après protection des fonctions OH et NH<sub>2</sub> d'activer le carbone anomère sous forme d'un ester acétique. Ainsi, le traitement de **15** par le chlorure de *p*-nitrobenzoyle dans la pyridine donne **24**. L'acétylation pyridinée de **25**, obtenu par hydrolyse acide de **24**, conduit au 1-*O*-acétylhexose **26** sous forme d'un mélange d'anomères dont la séparation est inutile pour l'étape de glycosidation. Les deux dernières réactions appliquées à **4** fournissent **22** puis **23**.



La glycosidation de la daunomycine **27** par **23** ou **26** a donc été réalisée dans un mélange benzène-dichlorométhane en présence d'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur. La configuration  $\alpha$ -L des anomères stéréospécifiquement obtenus, **28** et **29**, a été confirmée en spectrométrie de r.m.n.- $^1\text{H}$  d'une solution dans le deutérochloroforme par le signal de H-1', singulet élargi à  $\delta$  5,30. Les spectres de masse par ionisation chimique en présence de  $\text{NH}_3$  comme gaz réactant<sup>14</sup> confirment les structures par la présence d'ions associés au pic moléculaire ( $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ) à  $m/z$  745 pour **28** (OBz-3) et  $m/z$  790 pour **29** [OCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(*p*)-3]. Ils présentent également des fragments caractéristiques comme ceux correspondant à l'aglycone lui-même ( $\text{M}$  398) à  $m/z$  381 et  $m/z$  363 (cycle A aromatisé) (Schéma 1). Les ions relatifs à la partie osidique, c'est-à-dire  $m/z$  365, 243 et 225 dans le cas de **28** ou  $m/z$  410, 243 et 225 dans le cas de **29** sont également présents.

Contrairement à ce que l'on observait avec les glycosides dérivés de 3-amino-2,3,6-tridésoxy-L-hexoses type daunosamine, il n'a pas été possible de régénérer de façon satisfaisante, à partir de **28** ou de **29**, la fonction amine en C-4'. Ainsi le

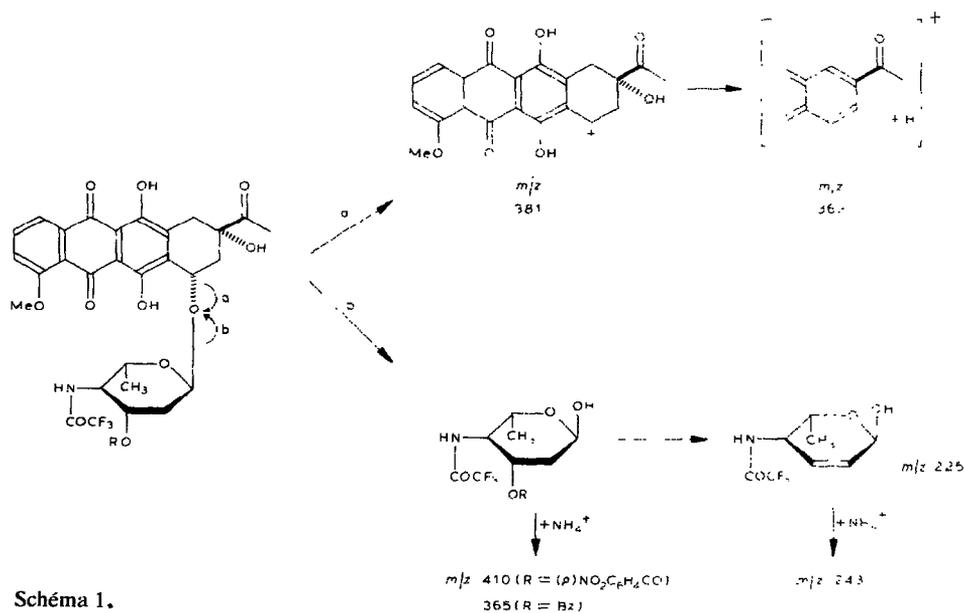
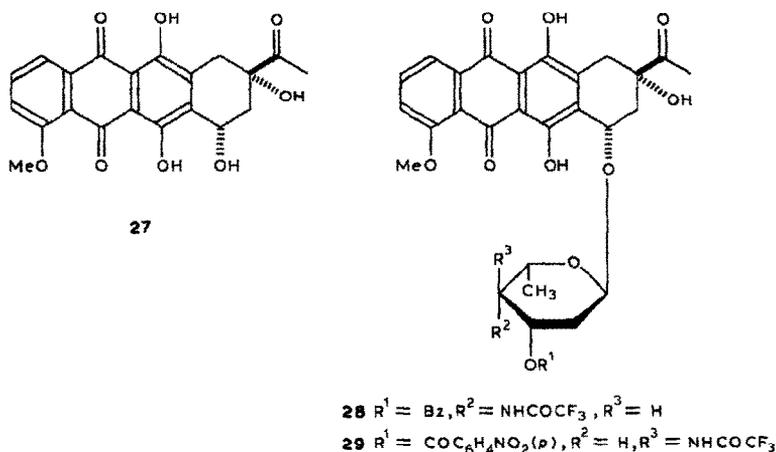


Schéma 1.

traitement de ces glycosides en solution dans l'oxolane par une solution M d'hydroxyde de sodium aqueuse à 0° durant 1-2 h ne conduit qu'à une déacétylation en O-3' tandis qu'un temps plus prolongé (16-18 h) entraîne une dégradation complète de la molécule. Ces glycosides seront donc testés sous forme de leurs dérivés complètement ou partiellement protégés. L'accès aux glycosides comportant les fonctions OH et NH<sub>2</sub> libres sera envisagé par couplage des 4-azidohexoses précurseurs puis réduction des glycosides ainsi formés.



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Les points de fusion, pris en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen du polarimètre Perkin-Elmer 141MC pour la raie D du sodium à 20°. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de r.m.n.-<sup>1</sup>H ont été déterminés sur un appareil Cameca (250 MHz) ou sur un appareil Bruker WR 400 (400 MHz). Les déplacements chimiques sont mesurés à partir du signal du tétraméthylsilane (référence 0). Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées à l'aide de silice H type 60 (Merck). L'éluant est précisé à chaque fois entre parenthèses. Par "extraction habituelle", il faut entendre: extraction à l'aide d'un solvant organique (précisé) après dilution du milieu réactionnel par de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporée sous pression réduite. Les analyses ont été réalisées dans le Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

*Méthyl-4-azido-2,4,6-tridésoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (3).* — À une solution de **2** (ref. 9, 3 g, 10,3 mmol) dans du méthanol (20 mL), on ajoute une solution M de méthylate de sodium dans le méthanol (4 mL). Après 1 h à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé sur résine échangeuse d'ions

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.<sup>1</sup>H POUR LES COMPOSÉS 2-6, 8, 10-12, 14-17, 19, 21-26. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES (δ)<sup>a</sup>

Compound	H-1	H-2a	H-2e	H-3	H-4	H-5	H-6	OMe	Autres
2	4,85	2,21	2,04	5,59	3,88	4,07	1,32	3,34	OMs 2,88
3	4,78	1,78-1,94		4,19	3,60	3,95	1,33	3,31	
4	4,89	1,87	2,21	5,56	4,51	4,28	1,22	3,39	NH 6,60
5	4,80	1,60	2,00	4,29	4,20	4,11	1,18	3,33	NH 6,61
6	4,64	2,00-2,17		3,25	3,00	4,14	1,40	3,34	
8	4,81	1,50-2,00			3,94	4,48	1,18	3,40	NH 6,42
10	4,28	1,76	2,01	3,52	3,70	3,42	1,36	3,48	
11	4,26	1,58-1,95		3,34-3,67	4,91	3,34-3,67	1,31	3,43	OTs 2,33
12	4,26	1,58	2,32	←	2,87-3,71	↔	1,31	3,45	
14	4,35	1,61	2,42	←	3,41-3,65	↔	1,27	3,49	NH 6,12
15	4,40	1,64	2,33	3,80			1,30	3,50	NH 6,31
16	4,34	1,61	2,35	←	3,40-3,67	↔	1,37	3,49	NH 5,44
17	4,33	1,58	2,24	3,62	3,29-3,67		1,31	3,49	NH 5,40
19	4,72	1,78	2,00	4,13	3,73-3,84		1,24	3,48	Ac 2,07
21	4,75	1,82	2,07	4,19			1,25		NH 5,95
22	5,46	1,85	2,21	5,60	3,75-3,90		1,20	3,49	Ac 2,02
β	4,97	1,70	2,36	5,28	4,42	3,86	1,27		NH 6,74
23	6,30	2,01	2,21	5,56	4,61	4,38	1,22		NH 6,56
α	5,81	1,83	2,34	5,32	4,49 ou	4,38	1,28		NH 6,77
β	4,53	1,91	2,47	5,27	4,56	3,95	1,36	3,53	NH 6,58-6,65
24	5,77	2,17	2,68	6,28	4,00	3,60	1,51		OAc 2,15
25	6,56	2,25	2,57	5,98	4,58	4,78	1,43		NH 6,53
α	6,12	2,25	2,67	5,85	4,54	4,38	1,43		OAc 1,86
β					4,50	4,10	1,50		OAc 2,05

<sup>a</sup>Mesurés à 250 ou 400 MHz, sur des solutions dans le (C<sup>2</sup>H)<sub>5</sub>chloroforme; signal du tétraméthylsilane, δ 0.

TABLEAU II

DONNÉES DE R.M.N.  $^1\text{H}$  POUR LES COMPOSÉS 2-6, 8, 10-12, 14-17, 19, 21-26. CONSTANTES DE COUPLAGES (Hz)<sup>a</sup>

Composés	$J_{1,2a}$	$J_{1,2e}$	$J_{2a,2e}$	$J_{2a,3}$	$J_{2e3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{4,NH}$
2	3,5	<1	12,5	12	5	3,5	1	6	
3	2,5	<1		11	5,5	3,5	<1	6,5	
4	3,5	<1	13,5	13	5	4	<1	6,5	9
5	4	<1	13,5	11,5	5,5	4	<1	6,5	10
6	3,5	3,5				4,5	<1	7	
8	<1	<1				<1	<1	6,5	6,5
10	9,5	2,5	12	12	5	3	<1	6,5	
11	9	3				3		6	
12	9,5	2,5	12	12	5			6	
14	9,5	2	12	12	4			6	
15	9,5	2	13	12	5	9		6	
16	9,5	2	12,5	9	4,5			6	
17	9,5	2	12,5	11,5	5	9		6	7
19	10	2	14	3	4	5		6	
21	10	2	14	3	3	5		6	
22 $\alpha$	3,5	<1	13	12	5	4		6,5	8,5
22 $\beta$	10	2	13	12,5	5	4	<1	6	10
23 $\alpha$	3,5	<1	12,5	12,5	5	3,5	<1	6,5	10
23 $\beta$	10	2,5	12,5	12,5	5	3,5	<1	6,5	10
24	10	1,5	13	12	5	10	10	6,5	9,5
25	2,5	<1	12	12	5	10	10	6	
26 $\alpha$	2	<1	13	12	5	10	10	6	
26 $\beta$	10	3,5	12	12	5	10	10	6	

<sup>a</sup>Mesurés à 250 ou 400 MHz sur des solutions dans le ( $^2\text{H}$ )chloroforme.

Amberlite IR-50 ( $\text{H}^+$ ) et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Une chromatographie sur silice (hexane-acétate d'éthyle, 6:1, v/v) permet d'isoler **3** à l'état pur, p.f. 116° (hexane-acétate d'éthyle),  $[\alpha]_D^{20}$   $-171^\circ$  (c 1,2, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3300 (OH), 2110 et 2150  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  (187,20): C, 44,91; H, 6,96; O, 25,64. Trouvé: C, 45,04; H, 6,88; O, 25,63.

*Méthyl-3-O-benzoyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (4).* — À une solution de **2** (1,81 g, 6,22 mmol) dans de l'éthanol (2 mL), on ajoute 10% Pd-C (500 mg). Après 2 h d'agitation sous atmosphère de  $\text{H}_2$  (0.1 MPa), le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu brut (1,48 g, 90%) est dissous dans du dichlorométhane exempt d'éthanol (20 mL). Après addition d'anhydride trifluoroacétique (8 mL) et de triéthylamine (8 mL), la solution est agitée durant 15 min à température ambiante, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle, 4:1, v/v). On isole **4** (1,2 g, 75%),  $[\alpha]_D^{20}$   $-59^\circ$  (c 1, chloroforme);  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3300 (NH), 1740-1700  $\text{cm}^{-1}$  (ester et amine).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$  (361,31): C, 53,18; H, 5,02; N, 3,87. Trouvé: C, 53,24; H, 5,03; N, 3,92.

*Méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (5)*. — À une solution de **3** (1,15 g, 6,15 mmol) dans l'éthanol (20 mL), on ajoute du nickel de Raney (5 mL). Après 1 h d'agitation sous atmosphère de H<sub>2</sub>, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu (960 mg) est redissous dans le dichlorométhane exempt d'éthanol (50 mL), puis l'on ajoute, en 10 min environ et sous agitation, la triéthylamine (2 mL), puis l'anhydride trifluoroacétique (2 mL). À la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie durant 1 h, puis le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. On obtient **4**, laque (1,26 g, 82%) après avoir traité le résidu par du méthanol à température ambiante durant une nuit.  $[\alpha]_D^{20}$   $-88^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{dilim}}$  3430 et 3300 (OH, NH), 1710 cm<sup>-1</sup> (amide).

*Anal.* Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (257,21): C, 42,02; H, 5,48; O, 24,88. Trouvé: C, 42,12; H, 5,53; O, 24,80.

*Méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-xylo-hexopyranoside (8)*. — À une solution<sup>7</sup> de **7** (210 mg, 1,3 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL), on ajoute de l'anhydride trifluoroacétique (0,5 mL) et agite durant 1 h à 0°. Le solvant organique est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite, puis le résidu repris par du méthanol. Après une nuit d'agitation, l'évaporation du méthanol sous pression réduite laisse un résidu (278 mg). Une chromatographie sur silice (éluant hexane-acétone, 4:1, v/v) permet d'isoler **8** (297 mg, 91%). p.f. 118° (hexane-acétone),  $[\alpha]_D^{20}$   $-82^\circ$  (*c* 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3480, 3460 et 3240 (OH et NH), 1710 cm<sup>-1</sup> (amide).

*Anal.* Calc. pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (257,21): C, 41,99; H, 5,48; N, 5,44. Trouvé: C, 42,07; H, 5,40; N, 5,37.

*Méthyl-3-O-benzyl-2-didésoxy- $\beta$ -L-fucopyranoside*<sup>12</sup> (**10**). — À une solution de **9** (réfs. 6, 7; 9,35 g, 57,7 mmol) dans du benzène (1 L), on ajoute de l'oxyde de dibutylétain (14,4 g, 57,7 mmol). On porte le mélange au reflux pendant 16 h avec entraînement azéotropique de l'eau formée, puis le milieu est concentré jusqu'à un volume d'environ 250 mL. On ajoute de l'iodure de tétrabutylammonium<sup>15</sup> (21,3 g, 57,7 mmol) et du bromure de benzyle (14,5 mL) et chauffe à reflux durant 6 h. Le milieu est alors évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu (65 g) est chromatographié sur silice (éluant hexane-acétone, 4:1, v/v). On isole ainsi **10** (13,8 g, 95%) qui est recristallisé dans le mélange hexane-éther. p.f. 57°.  $[\alpha]_D^{20}$   $+9,5^\circ$  (*c* 1,3, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3500 (OH), 1510 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Ar).

*Anal.* Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (252,31): C, 66,64; H, 7,99; O, 25,36. Trouvé: C, 66,72; H, 8,03; O, 25,15.

*Méthyl-3-O-benzyl-2,6-didésoxy-4-O-p-toluènesulfonyl- $\beta$ -L-lyxo-hexopyranoside (11)*. — À une solution de **10** (6,2 g, 24,6 mmol), dans de la pyridine (50 mL), on ajoute du chlorure d'acide *p*-toluènesulfonique (9,5 g, 50 mmol). Après 48 h d'agitation, à température ambiante, on ajoute 4,75 g (25 mmol) du même acide et prolonge l'agitation durant 48 h. Une extraction habituelle par du dichlorométhane fournit un résidu (8,9 g) qui est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane pur). On isole successivement **11** (6 g, 60%), puis **10** n'ayant pas

réagi (1,5 g). Composé **11**, p.f. 104° (hexane-éther),  $[\alpha]_D^{20} -52^\circ$  (c 1, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 1590 \text{ cm}^{-1}$  (Ar).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$  (406,50): C, 62,06; H, 6,44; O, 23,61. Trouvé: C, 62,15; H, 6,52; O, 23,70.

*Méthyl-4-azido-3-O-benzyl-2,4,6-tridésoxy-β-L-arabino-hexopyranoside (12).*

— Une solution de **11** (5 g, 12,3 mmol) et d'azoture de sodium (4 g, 61,5 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (70 mL) est agitée durant 18 h à 100°. Après extraction habituelle par de l'éther, on isole **12** (3,3 g, 97%) sous forme de laque,  $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$  (c 3,27, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{filim}} 2100$  ( $\text{N}_3$ ), 1660 et 1490  $\text{cm}^{-1}$  (Ar).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  (277,30): C, 60,63; H, 6,90; O, 17,30. Trouvé: C, 60,75; H, 7,03; O, 17,22.

*Méthyl-3-O-benzyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido-β-L-arabino-hexopyranoside (14).* — À une solution de **12** (2,6 g, 9,38 mmol) dans de l'éthanol (50 mL), on ajoute de la triéthylamine (2 mL) puis 10% Pd-C (1 g). Après 1,5 h d'agitation sous atmosphère de  $\text{H}_2$  (0.1 MPa), le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé sous pression réduite. On obtient l'amino sucre **13** sous forme de laque. Il est immédiatement redissous dans du dichlorométhane exempt d'éthanol et est traité selon le protocole décrit pour préparer **4**. On obtient un résidu brut (1,8 g) qui est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane-méthanol 19:1, v/v). On recueille 740 mg (45%) de **14**, p.f. 184° (éther),  $[\alpha]_D^{20} +63^\circ$ ;  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 3300$  (NH) et 1700  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$  (317,34): C, 51,10; H, 6,35; O, 20,16. Trouvé: C, 51,02; H, 6,23; O, 20,22.

*Méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido-β-L-arabino-hexopyranoside(15).*

— À une solution de **14** (350 mg, 1 mmol) dans de l'éthanol (20 mL), on ajoute Pd-C (200 mg). Après 24 h d'agitation sous atmosphère de  $\text{H}_2$  (0,1 MPa), le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé. Le résidu (228 mg, 88%) est cristallisé dans le chloroforme, p.f. 188°,  $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$  (c 1,47, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 3400$  et 3270 (OH, NH), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$  (258,07): C, 41,88; H, 5,46; O, 24,80. Trouvé: C, 41,92; H, 5,53; O, 24,68.

*Méthyl-4-acétamido-3-O-benzyl-2,4,6-tridésoxy-β-L-arabino-hexopyranoside*

**(16).** — À une solution de **13** brut (350 mg, 1,39 mmol), dans la pyridine (5 mL), on ajoute de l'anhydride acétique (1 mL). Après 18 h d'agitation à température ambiante, puis extraction par du dichlorométhane, on obtient un résidu (520 mg) qui est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane-méthanol 19:1, v/v). On isole **16** pur (314 mg, 77%), p.f. 209° (éther-acétone),  $[\alpha]_D^{20} +67^\circ$  (c 0,4, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} 3280$  (NH), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (294,89): C, 65,34; H, 7,86; O, 21,70. Trouvé: C, 65,30; H, 7,92; O, 21,58.

*Méthyl-4-acétamido-2,4,6-tridésoxy-β-L-arabino-hexopyranoside (17).* — Une solution de **16** (395 mg, 1,35 mmol) est traitée selon le procédé utilisé pour préparer **15**. Le résidu (265 mg, 97%) est cristallisé dans éther-acétone, p.f. 222°,  $[\alpha]_D^{20} +57^\circ$

(c 0,8, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3270 (OH, NH) et 1640  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (204,10): C, 52,96; H, 8,39; O, 31,35. Trouvé: O, 53,05; H, 8,30; O, 31,45.

*Méthyl-4-acétamido-2,4,6-tridésoxy- $\beta$ -L-ribo-hexopyranoside (19).* — Une solution de **17** (265 mg, 1,3 mmol) et de chlorure de méthanesulfonyle (0,2 mL, 2,58 mmol) dans de la pyridine (2 mL) est agitée pendant 3 h à température ambiante. Le milieu réactionnel qui renferme **18** est ensuite dilué par de l'eau (30 mL). Après addition d'acétate de sodium (4 g), le milieu réactionnel est chauffé au reflux durant 1 h puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par du dichlorométhane. La solution organique est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Elle laisse un résidu (230 mg, 86%) qui est cristallisé dans éther-acétone, p.f. 180°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -36^\circ$  (c 1,3, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3400 et 3300 (OH, NH) et 1640  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (204,10): C, 52,96; H, 8,39; O, 31,35. Trouvé: C, 52,81; H, 8,48; O, 31,47.

*Méthyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\beta$ -L-ribo-hexopyranoside (21).* — À une solution de **19** (130 mg, 0,64 mmol) dans de l'eau (5 mL), on ajoute  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  (400 mg). Après 6 h au reflux, le milieu est neutralisé par un courant de  $\text{CO}_2$  puis filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite. Une chromatographie du résidu sur silice (éluant dichlorométhane-méthanol 9:1, v/v) permet d'isoler **20** (92 mg, 89%) qui est immédiatement *N*-trifluoroacétylé en **21** (92 mg, 62%) selon le protocole utilisé pour préparer **4**. On obtient finalement **21** (90 mg), p.f. 166° (hexane-éther),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -34^\circ$  (c 1,13, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3420, 3390 et 3280 (OH, NH) et 1690  $\text{cm}^{-1}$  (amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$  (258,07): C, 41,88; H, 5,46; O, 24,80. Trouvé: C, 41,75; H, 5,40; O, 24,70.

*3-O-Benzoyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ - et - $\beta$ -L-lyxo-hexopyranoside (22).* — À une solution de **4** (430 mg, 1,19 mmol) dans du 1,4-dioxanne (43 mL), on ajoute une solution aqueuse *M* de HCl (43 mL). Après 3 h d'agitation à 50°, le milieu réactionnel est neutralisé par addition de  $\text{NaHCO}_3$ , puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par du dichlorométhane et extrait de façon habituelle. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane-méthanol 19:1, v/v). On isole **22** sous forme cristalline, p.f. 104°;  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3430-3300 (NH), 1740-1680  $\text{cm}^{-1}$  (ester, amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5$  (348,53): C, 51,69; H, 4,62; N, 4,01. Trouvé: C, 52,05; H, 4,60; N, 4,25.

*1-O-Acétyl-3-O-benzoyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido-L-lyxo-hexopyranoside (23).* — À une solution de **22** (275 mg, 1 mmol) dans de la pyridine (6 mL) à 0°, on ajoute de l'anhydride acétique (8 mL). Après 18 h de contact à température ambiante et extraction habituelle, on isole **23** (350 mg, ~95%), laque,  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3400 (NH), 1750-1710  $\text{cm}^{-1}$  (ester, amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$  (389,32): C, 52,44; H, 4,66; O, 24,65. Trouvé: C, 52,47; H, 4,72; O, 24,60.

*Méthyl-2,4,6-tridésoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-4-trifluoroacétamido-β-L-arabino-hexopyranoside (24)*. — À une solution de **15** (275 mg, 1 mmol) dans de la pyridine (2 mL) à 0°, on ajoute du chlorure de *p*-nitrobenzoyle (200 mg, 1 mmol). Après 3 h d'agitation, une extraction habituelle donne **24** (244 mg, 85%) cristallisé de l'éther, p.f. 184–187°,  $[\alpha]_D^{20} + 8^\circ$  (c 0,6, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3400 (NH), 1750–1710  $\text{cm}^{-1}$  (ester, amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$  (406,32): C, 47,29; H, 4,21; N, 6,89. Trouvé: C, 47,20; H, 4,23; N, 6,81.

*2,4,6-Tridésoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-4-trifluoroacétamido-L-arabino-hexopyranose (25)*. — Une solution de **24** (120 mg, 0,29 mmol) dans un mélange d'eau et d'acide acétique (10 mL, 1:1, v/v) est chauffée au reflux durant 3 h puis évaporée à sec. Le résidu est repris deux fois par du dichlorométhane (10 mL) puis évaporé. Le résidu sirupeux (115 mg) est purifié par chromatographie sur silice (éluant dichlorométhane–méthanol 17:3, v/v) et fournit **25** (92 mg) cristallisant dans hexane–acétone, p.f. 185–189°,  $[\alpha]_D^{20} - 19^\circ$  (c 0,6, méthanol);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3280 (OH, NH), 1725 et 1710  $\text{cm}^{-1}$  (ester, amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$  (392,29): C, 45,92; H, 3,85; N, 7,13. Trouvé: C, 46,03; H, 3,92; N, 7,20.

*1-O-Acétyl-2,4,6-tridésoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-4-trifluoroacétamido-L-arabino-hexopyranose (26)*. — À une solution de **25** (75 mg, 0,19 mmol) dans de la pyridine (4 mL) on ajoute de l'anhydride acétique (2 mL). Après une nuit d'agitation à température ambiante une extraction par du dichlorométhane donne 77 mg (94%) de **26** d'anomères  $\alpha$  et  $\beta$ ,  $\nu_{\max}^{\text{filn}}$  3400 (NH), 1760–1700  $\text{cm}^{-1}$  (ester, amide).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$  (434,34): C, 47,00; H, 3,94; N, 6,44. Trouvé: C, 47,12; H, 3,97; N, 6,53.

*7-O-(3-O-Benzoyl-2,4,6-tridésoxy-4-trifluoroacétamido-α-L-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (28)*. — À une solution de daunomycinone (173 mg, 0,42 mmol) et de **23** (346 mg, 0,88 mmol) dans un mélange de benzène (25 mL) et de dichlorométhane (25 mL), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique sec (250 mg). Après 3 h d'agitation à 20°, le mélange réactionnel est versé sur une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ . Une extraction par du dichlorométhane fournit 500 mg de résidu brut qui est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane–méthanol 99:1, v/v). On isole **28** (72 mg, 24%) cristallisant dans acétone–éther, p.f. 216°,  $[\alpha]_D^{20} + 224^\circ$  (c 0,17, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  3550, 3400 (OH, NH), 1730–1700 (CO) et 1620–1580  $\text{cm}^{-1}$  (arom.); r.m.n.- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,05 et 12,51 (OH phénoliques chélatés), 8,00–7,50 (m, 3 H, arom.), 6,56 (d, 1 H,  $J$  10 Hz, NH), 5,62 (d, 1 H,  $J$  4 Hz, H-1'), 5,34 (m, 1 H, H-3'), 5,30 (s élargi, 1 H,  $J_{\text{w}}$  ~8 Hz, H-7), 4,55–4,40 (m, 2 H, H-4', 5'), 4,53 (s, 1 H, OH-9), 4,07 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,44 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 2,35–2,00 (m, 3 H, H-2'*e* et  $\text{CH}_2$ -8) et 1,95 (m, 1 H, H-2'*a*), 1,27 (d, 3 H,  $J$  6,5 Hz,  $\text{CH}_3$ -6'); s.m. (d.i.c.- $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  745 (M + 18), 398 (aglycone), 381 (aglycone -  $\text{H}_2\text{O}$ ), 363 (aglycone, cycle A aromatisé), 365, 243 et 225 (partie osidique).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_{12}$  (727,64): C, 59,42; H, 4,57; O, 24,18. Trouvé: C, 59,60; H, 4,65; O, 24,32.

7-O-(2,4,6-Tridésoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-4-trifluoroacétamido- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)daunomycinone (**29**). — À une solution de daunomycinone (20 mg, 48  $\mu$ mol) et de **26** (40 mg, 0.10 mmol) dans un mélange de benzène (5 mL) et dichlorométhane (5 mL), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique sec (20 mg). Un traitement identique à celui utilisé pour préparer **28** fournit après chromatographie sur silice (éluant toluène-acétone 9:1, v/v) **29** pur (6 mg, 20%) cristallisant à sec, p.f. 167–169°,  $[\alpha]_D^{20} + 85^\circ$  (c 0,053, chloroforme);  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cf. **28**; r.m.n.- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,06 et 12,46 (OH phénoliques), 8,00–7,45 (m, 3 H, arom.), 7,20–6,90 (m, 4 H, *p*-NBz), 5,63 (d, 1 H,  $J$  4 Hz, H-1'), 5,25 (s élargi, 1 H,  $J_{\text{W}_{11}}$  ~8 Hz, H-7), 5,30–5,20 (m, 1 H, H-3'), 4,78 (m, 1 H, H-4'), 4,40 (s, 1 H, OH), 4,18 (q, 1 H, H-5'), 4,02 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,29 (d, 1 H,) et 2,97 (d, 1 H) (syst. AB,  $J$  18 Hz,  $\text{CH}_2$ -10), 2,42 (s, 3 H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,35–2,00 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ -8-2'), 1,38 (d, 3 H,  $J$  6,5 Hz,  $\text{CH}_3$ -6'); s.m. (d.i.c.- $\text{NH}_2$ ):  $m/z$  790 (M + 18), 398 (aglycone), 381 (aglycone –  $\text{H}_2\text{O}$ ), 363 (aglycone, cycle A aromatisé), 410 (ose + 18) et 243, 225.

## REFERENCES

- 1 C. MONNERET, J. BOIVIN, A. MARTIN ET M. PAÏS, dans H. S. EL KHADEM (Ed.), *Anthracyclines Antibiotics*, Academic Press, New York, 1982, pp. 225–251.
- 2 J. BOIVIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 64 (1978) 271–278.
- 3 J. BOIVIN, A. MONTAGNAC, C. MONNERET ET M. PAÏS, *Carbohydr. Res.*, 85 (1980) 223–232.
- 4 H. Y. WU, T. H. SMITH ET D. W. HENRY, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. Meet.*, 172 (1976) CARB 98.
- 5 K. TAKIURA ET S. HONDA, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 379–391.
- 6 T. M. CHEUNG, D. HORTON ET W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 58 (1977) 139–151.
- 7 J. BOIVIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *C.R. Hebd. Seances Acad Sci., Ser. C*, 286 (1978) 51–53.
- 8 J. P. MARSH, JR., C. W. MOSHER, E. M. ACTON ET L. GOODMAN, *Chem. Commun.*, (1967) 973–975.
- 9 A. F. HADFIELD, L. CUNNINGHAM ET A. C. SARTORELLI, *Carbohydr. Res.*, 72 (1979) 93–104.
- 10 A. MARTIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 113 (1983) 189–201.
- 11 W. W. LEE, J. E. CHRISTENSEN, L. GOODMAN ET D. W. HENRY, *J. Med. Chem.*, 18 (1975) 768–769; S. K. GUPTA, *Carbohydr. Res.*, 37 (1974) 381–383.
- 12 A. MARTIN, M. PAÏS ET C. MONNERET, *Carbohydr. Res.*, 113 (1983) 21–29.
- 13 N. N. LOMAKINA, I. A. SPIRIDONOVA, I. YU, N. SHEINKER ET T. F. VLASOVA, *Khim. Prir. Soedin.*, 9 (1973) 101–107; *Chem. Abstr.* 78 (1973) 148170m.
- 14 N. SELIER ET C. MONNERET, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, 13 (1986) 319–326.
- 15 S. DAVID, A. THIEFFRY ET A. VEYRIÈRES, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1981) 1796–1801.