

SYNTHÈSE ET ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DES QUATRE MÉTHYL-2-AMINO-2,4-DIDÉSOXY-DL-PENTOPYRANOSIDES

DENIS DESCOURS, DOMINIQUE PICQ, DANIEL ANKER ET HENRI PACHECO*

Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, 69621 Villeurbanne (France)

(Reçu le 27 juillet 1981; accepté le 9 décembre 1981)

ABSTRACT

The four methyl 2-amino-2,4-dideoxy-DL-pentopyranosides were synthesized starting from tetrahydro-2-methoxypyran-3-one. The introduction of a functional group at C-4 of the pyran ring was obtained by formation of the 3-dibenzylamine derivative, hydroboration, oxidation, and catalytic di-*N*-debenzylation, giving methyl 2-acetamido-2,4-dideoxy- α - and - β -DL-*threo*-pentopyranosides. Isomerization at C-3 gave the corresponding *erythro* derivatives. The conformation of the four isomers as the *O*-acetylated derivatives was determined by n.m.r. spectrometry.

SOMMAIRE

Les quatre méthyl-2-amino-2,4-didésoxy-DL-pentopyranosides ont été synthétisés à partir de la tétrahydro-2-méthoxypyran-3-one. La fonctionnalisation en C-4 du noyau pyranne a été réalisée par hydroboration du dérivé 3-dibenzylamine de la pyranone suivie d'une oxydation. Une *N*-didébenzylation catalytique a donné les deux isomères méthyl-2-acétamido-2,4-didésoxy- α - et - β -DL-*thréo*-pentopyranosides qui ont été ensuite isomérisés dans les deux dérivés *érythro* correspondants. La conformation préférentielle des quatre isomères acétylés a été déterminée par étude r.m.n.

INTRODUCTION

Nous avons précédemment décrit la synthèse, les caractéristiques structurales et les propriétés biochimiques et pharmacologiques de dérivés des méthyl-3-amino-3,4-didésoxy-DL-pentopyranosides^{1,2} et il nous a semblé intéressant d'étendre cette étude aux quatre méthyl-2-amino-2,4-didésoxy-DL-pentopyranosides jusqu'alors inconnus.

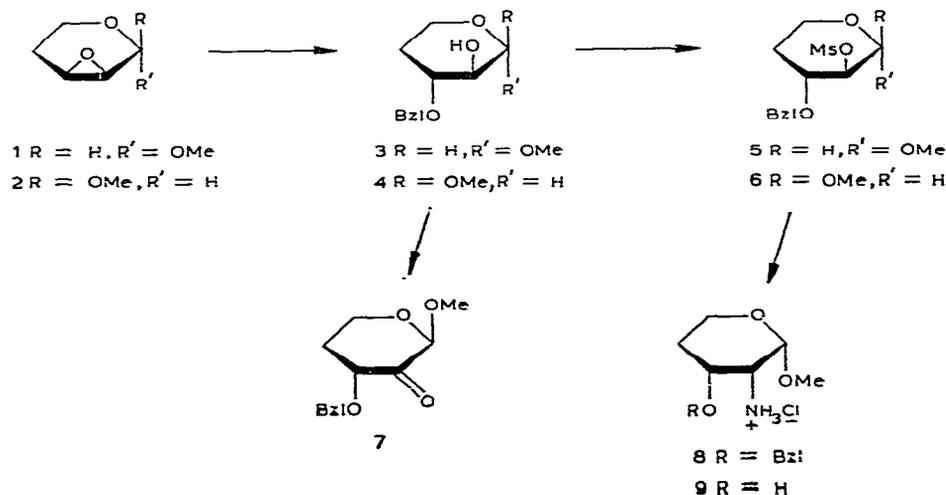
Parmi les méthodes classiques d'obtention d'amino-glycosides, celles qui consistent à substituer un groupe partant par un ion azidure ou à transformer une cétone

*Ce travail a bénéficié de l'aide de la DRET, du CNRS (ERA no 560) et de l'INSERM (U.205).

en amine sont les plus couramment utilisées. Elles se sont avérées peu encourageantes dans notre cas et nous avons trouvé que l'hydroboration d'énamines suivie d'une oxydation permettait d'accéder aux composés recherchés. L'inconvénient de cette méthode, jamais utilisée à notre connaissance pour fonctionnaliser des composés pyranosides, résidait dans le fait qu'elle ne conduit qu'à des amines tertiaires; nous avons montré qu'en utilisant un dérivé dibenzylénamine elle pouvait être étendue à l'obtention d'amines primaires par hydrogénolyse terminale.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

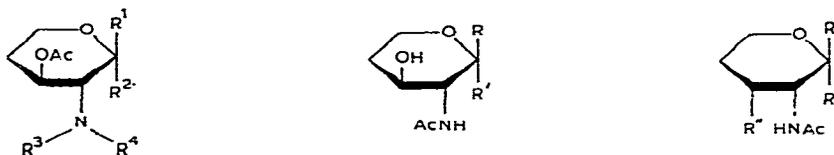
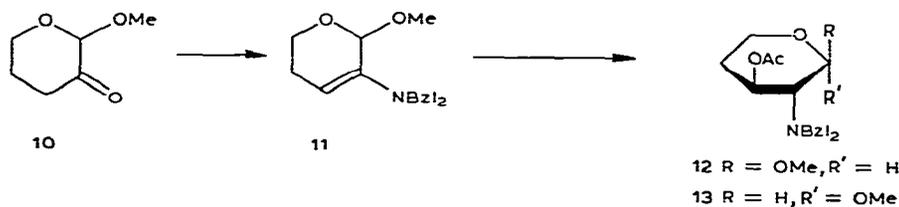
Bien que les substitutions des groupements 2-sulfonates de pyranosides soient difficiles, nous avons, dans un premier temps, envisagé d'obtenir les 2-amino-2-désoxypyranosides recherchés à partir des époxydes³ **1** et **2** pour lesquels nous avons trouvé une méthode commode de séparation des anomères α - et β -DL applicable à des quantités importantes². Ces époxydes sont traités par le benzylate de sodium pour conduire aux dérivés **3** et **4** avec des rendements respectifs de 60% et 70%, et les produits obtenus sont transformés en méthanesulfonates **5** et **6** selon Crossland et Servis⁴. Ces dérivés sont chauffés en présence d'azidure de sodium dans le diméthyl



sulfoxyde, mais seul le composé **5** subit la substitution: le produit brut obtenu est hydrogéné et l'amine est ensuite caractérisée sous la forme de son chlorhydrate **9** (rendement 30% à partir de **5**). Cette voie ne conduisant qu'à l'anomère α -DL et avec un rendement assez modeste, nous avons envisagé d'oxyder en cétone les alcools **3** et **4** pour transformer ensuite la fonction cétone en amine. Seule l'oxydation selon Pfitzner et Moffat⁵ conduit à un rendement acceptable (50%), mais la même cétone **7** est isolée quel que soit l'alcool de départ (sa réduction par le borohydrure de sodium

redonne en effet l'alcool 4); il est vraisemblable qu'une isomérisation a lieu lors de l'oxydation pour conduire au produit β -DL thermodynamiquement le plus stable à cause de l'effet anomère; une telle observation avait déjà été faite par Ali et Richardson⁶ et des données plus récentes^{7,8} suggèrent, en particulier, que cette isomérisation a lieu lors de la purification de la cétone 7 sur colonne de gel de silice.

Nous avons alors envisagé une autre voie de synthèse: hydroboration et oxydation d'une énamine de la cétone 10 que nous avons précédemment décrite^{9,10}. Brown¹¹ a décrit la préparation d'alcools à partir d'alcènes par hydroboration suivie d'une oxydation par l'eau oxygénée; cette méthode utilisée par Borowitz et Williams¹², puis par Barieux et Gore¹³ sur des énamines de cyclohexanones conduit à des amines tertiaires α hydroxylées *trans* avec de bons rendements. Nous avons appliqué cette réaction à la *N*-dibenzylénamine de la cétone 10. La réaction d'hydroboration procède par un intermédiaire à quatre centres, le diborane arrivant du côté le moins encombré de la molécule. Le groupement méthoxyle de l'énamine étant vraisemblablement en position axiale à cause de l'effet anomère, on pouvait s'attendre à une attaque préférentielle du côté opposé et obtenir ainsi une majorité d'aminoalcool β . Les résultats confirment notre hypothèse et nous obtenons après réaction, puis acétylation et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, les deux isomères 12 et 13 avec des pourcentages respectifs de 23 % et 77 % (rendement 59 %). L'hydrogénolyse des liaisons benzyliques et la *N*-acétylation sont très aisées et les rendements sont pratiquement quantitatifs; on isole ainsi les composés *thréo* 16 et 17. Ces derniers sont *O*-désacétylés sélectivement par ébullition dans le méthanol en présence de triéthylamine pour conduire aux dérivés hydroxylés 18 et 19. Les composés *érythro* sont obtenus à partir de ces derniers par *O*-méthanesulfonylation et hydrolyse par une solution d'acétate de sodium dans un mélange eau-méthoxyéthanol selon la méthode



14 R¹ = OMe, R² = H, R³ = R⁴ = H

15 R¹ = H, R² = OMe, R³ = R⁴ = H

16 R¹ = OMe, R² = H, R³ = H, R⁴ = Ac

17 R¹ = H, R² = OMe, R³ = H, R⁴ = Ac

18 R = OMe, R' = H

19 R = H, R' = OMe

20 R = H, R' = OMe, R'' = OH

21 R = OMe, R' = H, R'' = OH

22 R = H, R' = OMe, R'' = OAc

23 R = OMe, R' = H, R'' = OAc

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.-¹H POUR LES COMPOSÉS 16, 17, 22, 23^a

Composé	Déplacements chimiques (δ)					Constantes de couplage (Hz)		
	H-1	H-2	H-3	H-5ax	H-5eq	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{2,3} + J _{3,4ax} + J _{3,4eq}
α -D,L- <i>thréo</i> 16	4,35	3,89	4,98	3,60	4,04	7,0	9,0	23,0
β -D,L- <i>thréo</i> 17	4,71	4,16	5,10	3,77	3,68	3,5	10,2	24,7
α -D,L- <i>érythro</i> 22	4,55	4,37	5,08	3,93	3,51	3,5	3,5	12,5
β -D,L- <i>érythro</i> 23	4,60	4,41	5,26	3,86	3,70	2,5	3,75	20,0

^aMesurées à la fréquence de 250 MHz par rapport à la raie du tétraméthylsilane pris comme référence interne pour des solutions dans le chloroforme-*d*.

classique¹⁴. Les dérivés obtenus sont ensuite acétylés. L'inversion du groupement 3-acétoxy des pyranosides *thréo* 16 et 17 se fait donc en quatre étapes avec un rendement global de 60% pour conduire aux dérivés *érythro* 22 et 23.

Les quatre isomères ont des propriétés physiques différentes, ils sont aisément différenciables par chromatographie gaz-liquide ce qui permet de contrôler leur pureté stéréochimique.



L'étude de r.m.n.-¹H (Tableau I) montre que les composés 16, 17, 22 et 23 adoptent préférentiellement les conformations 16a, 17a, 22a et 23a. Pour les dérivés *thréo* la détermination est mise en évidence par la constante de couplage $J_{2,3}$ élevée (respectivement 9,0 et 10,2 Hz) et par les constantes $J_{1,2}$ caractéristiques de telles conformations (respectivement 7,0 et 3,5 Hz). Pour le dérivé β -DL-*érythro* 23, la faible constante $J_{1,2}$ (2,5 Hz) indique que H-1 et -2 sont préférentiellement équatoriaux; on observe également que le groupement OMe-1 axial provoque une inversion des fréquences de H-5ax et -5eq (δ H-5ax - δ H-5eq = +0,16) conformément aux données de la littérature¹⁵⁻¹⁷. Le même effet est d'ailleurs observable pour le composé 17: δ H-5ax - δ H-5eq = +0,09, alors que la différence est de -0,44 pour 16 qui ne comporte pas de substituants polaires axiaux. La conformation du dérivé 22 est plus inattendue puisque les substituants en C-1 et -3 sont axiaux; cette conformation est mise en évidence par la faible largeur (12,5 Hz) du massif de H-3 qui exclut la présence d'un couplage axial-axial. Il est également remarquable que δ H-5ax - δ H-5eq = +0,42; ceci s'explique par l'effet simultané des deux groupements polaires axiaux.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. — Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. de Lyon. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman Acculab IV: seules les bandes caractéristiques sont données. Les spectres de r.m.n.-¹H ont été enregistrés à 80 MHz sur un spectrographe WP 80 Brücker (service de l'Université Claude Bernard Lyon I) ou à 250 MHz sur un appareil Cameca (service de r.m.n. de la Faculté de Pharmacie de Marseille); les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en δ par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence (solvant: chloroforme-*d* sauf indication contraire). Les analyses chromatographiques en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil Girdel 30; sauf indication contraire dans le cours du texte la colonne utilisée est une colonne de verre Pyrex de 1 m de longueur, 3 mm de diamètre intérieur, remplie de Carbowax 20 M à 5% sur Chromosorb W.A.W.DMCS 80-100. Sauf indication contraire, les séparations et purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 70-230 mesh).

Méthyl-3-O-benzyl-4-désoxy- α - (3) et - β -DL-thréo-pentopyranoside (4). — À 20 mL d'alcool benzylique, on ajoute 1,6 g de sodium par petites portions en chauffant légèrement. On additionne ensuite 9 g d'époxyde 1, puis la solution est chauffée pendant 3 h à 90°. Elle est ensuite versée sur de l'eau, extraite par l'éther et séchée (sulfate de sodium). Après évaporation de l'éther, l'alcool benzylique est distillé au bain-marie bouillant sous vide. On distille ensuite le composé 3 (9,9 g, 60%). De même, à partir de l'époxyde 2 on obtient le composé 4 (11,5 g, 70%).

Composé 3: 9,9 g, p.éb_{70 Pa} 150-175°; r.m.n.-¹H (80 MHz): δ 7,30 (s, 5 H, C₆H₅), 4,63 (s, 2 H, CH₂C₆H₅), 4,05 (d, 1 H, *J*_{1,2} 6,8 Hz, H-1), 4,10-3,76 (m, 1 H, H-5e), 3,50 (s, 3 H, OCH₃), 3,55-3,10 (m, 3 H, H-2, -3, -5a), 2,73 (s, 1 H, OH), 2,15-1,15 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₈O₄: C, 65,55; H, 7,56. Trouvé: C, 66,09; H, 7,62.

Composé 4: 11,5 g, p.éb_{55 Pa} 150-170°; r.m.n.-¹H (80 MHz): δ 7,30 (s, 5 H, C₆H₅), 4,71 (d, 1 H, *J*_{1,2} 2,3 Hz, H-1), 4,62 (s, 2 H, CH₂C₆H₅), 3,9-3,2 (m, 4 H, H-2, -3, -5), 3,38 (s, 3 H, OCH₃), 2,40 (s, 1 H, OH), 2,00-1,40 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₈O₄: C, 65,55; H, 7,56. Trouvé: C, 65,86; H, 7,75.

Méthyl-3-O-benzyl-4-désoxy-2-O-méthylsulfonyl- α -DL-thréo-pentopyranoside (5). — À 2 g d'alcool 3 dissous dans 40 mL de dichlorométhane, on ajoute 5 mL de triéthylamine et on refroidit à -40° en protégeant de l'humidité. On ajoute goutte à goutte 1 mL de chlorure de méthanesulfonyle dissous dans 15 mL de dichlorométhane. On laisse pendant 2 h sous agitation, on évapore les solvants, reprend par l'éther et filtre. Le filtrat est lavé à l'eau, séché (sulfate de sodium) et l'éther est évaporé. Une partie du produit est recristallisée dans l'éther di-(isopropylique), p.f. 74-75° [éther di(isopropylique)].

Anal. Calc. pour C₁₄H₂₀O₆S: C, 53,16; H, 6,33; S, 10,13. Trouvé: C, 53,49; H, 6,25; S, 10,04.

Méthyl-3-O-benzyl-4-désoxy-β-DL-glycéro-pentosulopyranoside (7). — On dissout 21 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 70 mL de diméthyl sulfoxyde et 50 mL de benzène. On ajoute 10 g d'alcool **3** ou **4**, puis 2,3 g d'acide phosphorique cristallisé. On agite pendant 6 h, puis on ajoute 8 g d'acide oxalique. On filtre, évapore le benzène et verse le résidu sur une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. Après extraction en continu à l'hexane, on évapore puis effectue une chromatographie sur colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 2:1, v/v), puis on distille (5 g, 50%), p.éb._{13Pa} 120–133°. r.m.n.⁻¹H (80 MHz): δ 7,37 (s, 5 H, C₆H₅), 4,9 (d, 1 H, J 12 Hz, CHC₆H₅), 4,69 (s, 1 H, H-1), 4,46 (d, 1 H, J 12 Hz, CHC₆H₅), 4,5–3,5 (m, 3 H, H-3 et -5), 3,39 (s, 3 H, OCH₃), 2,5–1,9 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₆O₄: C, 66,10; H, 6,78. Trouvé: C, 66,22; H, 6,59.

Chlorhydrate de méthyl-2-amino-3-O-benzyl-2,4-didésoxy-α-DL-érythro-pentopyranoside (8). — Le composé **5** brut est dissous dans 50 mL de diméthyl sulfoxyde; 5 g d'azidure de sodium sont ajoutés et la solution est agitée pendant 88 h à 135°. On ajoute ensuite 200 mL d'eau et extrait en continu par l'éther. Après évaporation de l'éther, le produit obtenu est utilisé brut. Il est hydrogéné dans l'éthanol absolu en présence de palladium à 10% sur charbon sous pression atmosphérique à température ambiante. Au bout de trois jours on filtre, on évapore l'éthanol et on prépare le chlorhydrate de l'amine par traitement à l'acide chlorhydrique gazeux (0,7 g, 31%), p.f. 210–211° (éthanol-acétate d'éthyle); r.m.n.⁻¹H (80 MHz): δ 4,53 (s, 2 H, CH₂C₆H₅), 4,18 (d, 1 H, J_{1,2} 2,2 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour C₁₃H₂₀ClNO₃: C, 57,04; H, 7,31; Cl, 12,98; N, 5,12. Trouvé: C, 57,40; H, 7,28; Cl, 13,20; N, 5,00.

Chlorhydrate de méthyl-2-amino-2,4-didésoxy-α-DL-érythro-pentopyranoside (9). — À 1,6 g d'amine **8** (sous forme chlorhydrate) dissous dans 50 mL d'acide acétique, on ajoute 0,8 g de palladium à 10% sur charbon et réduit par l'hydrogène sous pression atmosphérique à température ambiante pendant trois jours. On filtre, évapore l'acide acétique et le produit cristallise (1 g, 93%), p.f. 213° (éthanol); r.m.n.⁻¹H (80 MHz): δ 4,48 (d, 1 H, J_{1,2} 2,4 Hz, H-1), 4,2–3,3 (m, 3 H, H-3, -5), 3,2–2 (m, 4 H, NH₂, OH, H-2), 2,45 (s, 3 H, OCH₃), 2,2–1,5 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₆H₁₄ClNO₃: C, 39,24; H, 7,63; Cl, 19,35; N, 7,63. Trouvé: C, 39,10; H, 7,52; Cl, 19,50; N, 7,84.

3-Dibenzylamino-5,6-dihydro-2-méthoxy-2H-pyranne (11). — La cétone **10** (20,9 g) est dissoute dans du toluène (50 mL). On ajoute 35 g de dibenzylamine dans 50 mL de toluène. On effectue une distillation azéotropique pendant 20 h. Après évaporation du toluène on distille sous vide (31 g, 60%); p.éb._{0,11kPa} 190–195°, r.m.n.⁻¹H (80 MHz): δ 4,98 (s, 1 H, H-2), 4,66 (q, 1 H, J_{4,5} 2,75, J_{4,5'} 5,5 Hz, H-4), 4,21 et 4,16 (2 s, 4 H, CH₂C₆H₅). Ce produit, peu stable, doit être utilisé rapidement.

Méthyl-3-O-acétyl-2,4-didésoxy-2-dibenzylamino-α- (12) et -β-DL-thréo-pentopyranoside (13). — On mélange 10 g du composé **11** et 60 mL d'oxolane distillé sur aluminohydrure de lithium. On ajoute goutte à goutte 300 mL de diborane (M, Aldrich) en agitant et en protégeant de l'humidité. On laisse pendant 16 h à température ambiante puis on évapore l'oxolane sous vide. On ajoute ensuite de l'éthanol

à 95 % (150 mL), de l'hydroxyde de sodium solide (5,2 g) puis, en refroidissant pour maintenir la température à 20°, de l'eau oxygénée à 40 % (25 mL). On ajoute ensuite de l'éthanol (50 mL) et on porte à reflux pendant 3 h sous vive agitation. Après avoir refroidi, on rajoute de l'eau et un peu de palladium pour décomposer l'eau oxygénée, puis la solution est agitée pendant 2 h à température ambiante. Après filtration, le précipité est repris au chloroforme. Après addition de 500 mL d'eau au filtrat, la majorité de l'éthanol est évaporée sous vide. On extrait au chloroforme (4 × 100 mL), on sèche (sulfate de sodium), puis on évapore le chloroforme. Le mélange d'alcools est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (pentane-éther, 2:1, v/v). L'huile obtenue (7,16 g, 68 %) est pure en c.c.m. Cette huile (7 g) est acétylée par un mélange d'anhydride acétique (60 mL) et de pyridine (25 mL). On laisse à température ambiante pendant 24 h puis on évapore à sec. Les deux acétates **12** et **13** sont séparés sur colonne de gel de silice (200 g, pentane-éther, 4:1, v/v). On obtient 6,9 g (87 %).

Composé 12: 1,6 g, p.f. 108° (hexane); c.c.m. (pentane-éther, 4:1, v/v) R_F 0,64; r.m.n.-¹H (80 MHz): δ 5,1 (sext, 1 H, $J_{2,3}$ 10,4, $J_{3,4a}$ 10,4, $J_{3,4e}$ 5,6 Hz, H-3), 4,37 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8 Hz, H-1), 2,68 (q, 1 H, H-2).

Anal. Calc. pour C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,54; H, 7,31; N, 3,79. Trouvé: C, 71,49; H, 7,39; N, 3,73.

Composé 13: 5,3 g, p.f. 74° (pentane); c.c.m. (pentane-éther, 4:1, v/v) R_F 0,76; r.m.n.-¹H (80 MHz): δ 5,5 (sext, 1 H, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4a}$ 11, $J_{3,4e}$ 5 Hz, H-3), 4,66 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,2 Hz, H-1), 2,93 (q, 1 H, H-2).

Anal. Calc. pour C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,54; H, 7,31; N, 3,79. Trouvé: C, 71,33; H, 7,48; N, 4,07.

Méthyl-2-acétamido-3-O-acétyl-2,4-didésoxy- α - (16) et - β -DL-thréo-pentopyranoside (17). — Le composé **12** (0,75 g) est dissous dans de l'acide acétique (5 mL). On ajoute 200 mg de palladium à 10 % sur charbon et la solution est agitée sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante sous pression atmosphérique pendant 2 h (24 h pour le produit **13**). Après filtration et évaporation le composé **14** est cristallisé dans le toluène (le produit **15** recristallisant très mal sera utilisé brut).

Le produit **14** (0,3 g) est acétylé par un mélange d'anhydride acétique (2 mL) et de pyridine (2 mL). Quand le produit de départ a disparu (0,5 h; contrôlé par c.c.m.: acétate d'éthyle-éthanol, 6:1, v/v) on filtre, on évapore et on cristallise le composé **16** dans le toluène. De même pour l'obtention du composé **17** à partir du produit **15**. Tous les rendements sont quantitatifs.

Composé 16: p.f. 160° (toluène); r.m.n.-¹H (250 MHz): δ 6,05 (d, 1 H, $J_{NH,2}$ 9 Hz, NH), 4,98 (sext, 1 H, $J_{2,3}$ 9, $J_{3,4a}$ 9, $J_{3,4e}$ 5 Hz, H-3), 4,35 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7 Hz, H-1), 4,04 (sext, 1 H, $J_{5e,5a}$ 12, $J_{5e,4e}$ 4, $J_{5e,4a}$ 4 Hz, H-5e), 3,89 (m, 1 H, H-2), 3,76-3,44 (m, 1 H, H-5a), 3,46 (s, 3 H, OCH₃), 2,1-1,7 (m, 2 H, H-4a et -4e), 2,07 (s, 3 H, COCH₃), 1,99 (s, 3 H, COCH₃).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₇NO₅: C, 51,95; H, 7,36; N, 6,06. Trouvé: C, 52,09; H, 7,28; N, 6,05.

Composé 17: p.f. 162° (toluène); $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3430 (NH), 1730 (C=O ester), 1670

cm^{-1} (C=O amide); r.m.n.- ^1H (250 MHz): δ 5,88 (d, 1 H, $J_{\text{NH},2}$ 9,75 Hz, NH), 5,1 (sext. 1 H, $J_{2,3}$ 10,5, $J_{3,4a}$ 9, $J_{3,4e}$ 5,25 Hz, H-3), 4,71 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 4,16 (m. 1 H, H-2), 3,77 (m, 1 H, H-5a), 3,68 (m, 1 H, H-5e), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 2,06 (s, 3 H, COCH_3), 1,99 (s, 3 H, COCH_3), 1,98–1,72 (m, 2 H, H-4a et -4e).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 51,95; H, 7,36; N, 6,06. Trouvé: C, 51,73; H, 7,40; N, 6,11.

Méthyl-2-acétamido-2,4-didésoxy- α - (18) et - β -DL-thréo-pentopyranoside (19).

— Le composé **16** (0,9 g) est dissous dans un mélange de méthanol (20 mL) et de triéthylamine (10 mL). La solution est portée pendant 24 h à reflux (5 h seulement pour le produit **17**). Après évaporation, le produit **18** cristallise. Il est recristallisé dans un mélange benzène-acétate d'éthyle. De même le produit **19** est obtenu à partir du composé **17**.

Composé 18: 0,663 g (90%), p.f. 164° (benzène-acétate d'éthyle); r.m.n.- ^1H (80 MHz): δ 4,32 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 6,2 Hz, H-1), 3,43 (s, 3 H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 50,79; H, 7,93; N, 7,40. Trouvé: C, 50,57; H, 7,69; N, 7,42.

Composé 19: 0,662 g (90%), p.f. 133° (toluène); r.m.n.- ^1H (80 MHz): δ 4,7 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,6 Hz, H-1), 3,36 (s, 3 H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 50,79; H, 7,93; N, 7,40. Trouvé: C, 50,81; H, 7,99; N, 7,38.

Méthyl-2-acétamido-2,4-didésoxy- α - (20) et - β -DL-érythro-pentopyranoside (21).

— Le composé **19** (0,31 g) est dissous dans du dichlorométhane (15 mL). On ajoute de la triéthylamine (1 mL) puis on refroidit à -30° et on ajoute le chlorure de méthanesulfonyle (0,3 mL). On laisse revenir à température ambiante et la réaction est terminée en 1 h. Après avoir évaporé à sec le résidu est repris par de l'oxolane bouillant et filtré. On évapore à sec le filtrat puis on ajoute du méthoxyéthanol (40 mL), de l'eau (5 mL) et de l'acétate de sodium (8 g). On chauffe à reflux pendant 16 h puis on évapore à sec. Le résidu est repris au chloroforme chaud puis au benzène bouillant avant d'être filtré sur noir animal. Le produit **20** est alors cristallisé dans un mélange benzène-cyclohexane. De la même façon le composé **21** a été synthétisé à partir du produit **18**.

Composé 20: 0,243 g (78%), p.f. 132° (benzène-cyclohexane); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3510 (OH), 3420 (NH), 1670 cm^{-1} (C=O amide); r.m.n.- ^1H (80 MHz): δ 4,71 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,9 Hz, H-1), 3,41 (s, 3 H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 50,79; H, 7,93; N, 7,40. Trouvé: C, 51,01; H, 8,04; N, 7,61.

Composé 21: 0,248 g (80%), p.f. 124° (benzène-acétate d'éthyle); r.m.n.- ^1H (80 MHz): δ 4,58 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,3 Hz, H-1), 3,32 (s, 3 H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 50,79; H, 7,93; N, 7,40. Trouvé: C, 50,73; H, 7,85; N, 7,50.

Méthyl-2-acétamido-3-O-acétyl-2,4-didésoxy- α - (22) et - β -DL-érythro-pentopyranoside (23). — L'alcool **20** (0,6 g) est dissous dans de l'anhydride acétique (5 mL) et de la pyridine (2 mL). La réaction est suivie par c.c.m. (acétate d'éthyle)

et terminée en 2 h. Après évaporation sous vide, le produit **22** est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle). On opère de même pour obtenir le composé **23** à partir du produit **21**.

Composé 22: 0,6 g (82%), p.f. 89° (cyclohexane); r.m.n.-¹H (250 MHz): δ 6,04 d, 1 H, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz, NH), 5,08 (m, 1 H, largeur 12,5 Hz, H-3), 4,55 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 4,37 (sext, 1 H, $J_{2,3}$ 3,5 Hz, H-2), 3,93 (m, 1 H, largeur 24,5 Hz, H-5a), 3,54–3,4 (m, 1 H, H-5e), 3,42 (s, 3 H, OCH₃), 2,08 (s, 3 H, COCH₃), 2,02 (s, 3 H, COCH₃), 2,02–1,76 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₇NO₅: C, 51,94; H, 7,36; N, 6,06. Trouvé: C, 52,37; H, 7,53; N, 6,05.

Composé 23: 0,6 g (82%), p.f. 150° (cyclohexane); r.m.n.-¹H (250 MHz): δ 5,98 (d, 1 H, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz, NH), 5,26 (m, 1 H, largeur 20 Hz, H-3), 4,60 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,5 Hz, H-1), 4,41 (m, 1 H, $J_{2,3}$ 3,75 Hz, H-2), 3,86 (m, 1 H, largeur 26 Hz, H-5a), 3,70 (m, 1 H, largeur 19,5 Hz, H-5e), 3,54 (s, 3 H, OCH₃), 2,26 (s, 3 H, COCH₃), 2,23 (s, 3 H, COCH₃), 1,92–1,76 (m, 2 H, H-4).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₇NO₅: C, 51,95; H, 7,36; N, 6,06. Trouvé: C, 52,26; H, 7,51; N, 6,07.

Les 4 composés **16**, **17**, **22**, **23** peuvent être identifiés par c.g.l. (170°). Ils possèdent les temps de rétention suivants: **17** (3 min 48 sec), **22** (6 min 48 sec), **23** (13 min 6 sec), **16** (13 min 42 sec).

RÉFÉRENCES

- 1 D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser C*, 283 (1976) 691–693.
- 2 D. DESCOURS, D. ANKER, J. Y. SOLLAUD, J. LEGHEAND ET H. PACHECO, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 14 (1979) 67–76.
- 3 M. CHMIELEWSKI ET A. ZAMOJSKI, *Rocz. Chem.*, 46 (1972) 1767–1776.
- 4 R. K. CROSSLAND ET K. L. SERVIS, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 3195–3196.
- 5 K. E. PFITZNER ET J. G. MOFFATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 5661–5678.
- 6 Y. ALI ET A. C. RICHARDSON, *Carbohydr. Res.*, 5 (1967) 441–448.
- 7 T. D. INCH, G. J. LEWIS ET N. E. WILLIAMS, *Carbohydr. Res.*, 19 (1971) 17–27.
- 8 S. HANESSIAN ET G. RANCOURT, *Can. J. Chem.*, 55 (1977) 1111–1113.
- 9 D. ANKER, D. DESCOURS ET H. PACHECO, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, 277 (1973) 215–217.
- 10 D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 12 (1977) 313–316.
- 11 H. C. BROWN, *Hydroboration*, Benjamin, New-York, 1962, pp. 69–72.
- 12 I. J. BOROWITZ ET G. J. WILLIAMS, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 4157–4160.
- 13 J. J. BARRIEUX ET J. GORE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 1649–1657.
- 14 L. GOODMAN, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 22 (1967) 127–141.
- 15 M. F. GRENIER-LOUSTALOT, A. LECTARD ET F. METRAS, *Org. Magn. Reson.*, 7 (1975) 628–630.
- 16 M. F. GRENIER-LOUSTALOT, A. LECTARD ET F. METRAS, *Org. Magn. Reson.*, 10 (1977) 92–97.
- 17 A. SAROLI, D. DESCOURS, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 15 (1978) 765–768.