

Note

Identification du 8-désoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène-7-*O*-méthyl-β-*L*-glycéro-*D*-galacto-octos-6-ulo-1,5-pyranose obtenu au cours d'une synthèse d'un dérivé de la célestosamine

SERGE DAVID ET JEAN-CLAUDE FISCHER

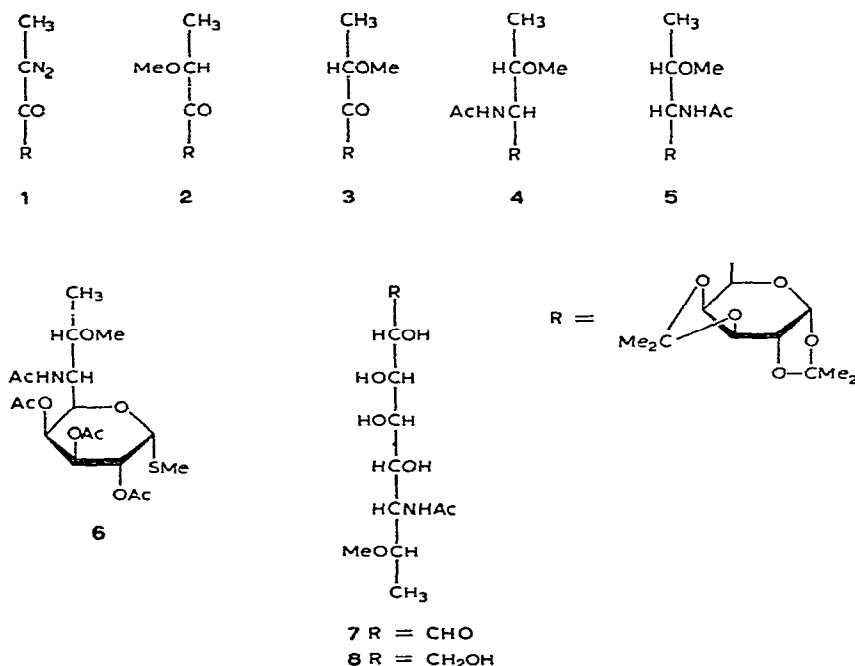
Laboratoire de Chimie Organique Multifonctionnelle, Bât. 420, Université de Paris-Sud,
91405-Orsay (France)

(Reçu le 20 juin 1975; accepté pour publication le 5 septembre 1975)

La méthanolyse de la diazocétone **1**, en présence d'éthérate de trifluorure de bore, donne le composé **2** (12,5 %) convertible en célestosamine protégée¹. Cependant le produit obtenu avec le rendement le plus élevé (28 %) dans cette réaction est un céto-éther (**3**) facile à isoler, solide, mais encore non recristallisé, caractérisable par son R_F en c.c.m. (0,41; chloroforme-méthanol, 3:1, v/v) et son dichroïsme circulaire ($\Delta\epsilon$ 1,00 à 294 nm), et convertible en un mélange d'oximes, *syn* et *anti*¹. Nous avons pu démontrer que la configuration du céto-éther est *L*-glycéro-*D*-galacto (**3**), et non pas la configuration (*D* ou *L*)-glycéro-*L*-altro suggérée par le dichroïsme circulaire.

On peut préparer le thioglycoside **6** à partir de la lincomycine². À partir de ce composé par *O*-désacétylation puis hydrolyse de la fonction thioglycoside, nous avons obtenu une mousse qui paraît homogène en c.c.m., et qui est vraisemblablement le sucre libre, 6-acétamido-6,8-didésoxy-7-*O*-méthyl-*L*-thréo-*D*-galacto-octose (**7**). La transformation en dérivé di-*O*-isopropylidène par la méthode habituelle donne, après recristallisation dans l'éther et l'éther de pétrole, des cristaux à aspect cotonneux qui paraissent purs en c.c.m. et en c.p.v. En fait, ils retiennent le solvant avec ténacité, même par séchage prolongé à chaud et sous vide. Ceci se traduit par un multiplet vers δ 0,9 dans le spectre de r.m.n., un point de fusion étalé, et une composition analytique interprétable par la présence d'environ 6 % d'impuretés hydrocarbures. Le reste du spectre de r.m.n. et le spectre infra-rouge sont compatibles avec la structure **4**. L'hydrolyse des groupements acétals, et la réduction de la fonction aldéhyde donnent le polyol substitué cristallisé **8** que l'on obtient sans difficulté à l'état pur.

La réduction des oximes du céto-éther (**3**) par le diborane, suivie d'une *N*-acétylation, donne un mélange où prédomine un constituant (environ 75 %) identique en c.p.v. à **4**, préparé à partir de la lincomycine. À partir de ce mélange dissous dans l'éther, on peut, par addition très soigneuse d'éther de pétrole, précipiter des cristaux dont toutes les propriétés, y compris la rétention énergétique du solvant, sont les mêmes que celles de **4**. Le composé obtenu par hydrolyse et réduction de ces cristaux a les



mêmes propriétés que 8. Ceci établit donc les structures 3, 4 et 8 pour le céto-éther et les produits qui en dérivent.

On retrouve, comme second constituant, dans les eaux-mères de 4 dérivant du céto-éther l'amide bien cristallisée déjà décrite¹, à laquelle nous pouvons donc attribuer, par élimination, la structure 5.

Le composé 4 est donc le sucre d'un analogue de la lincomycine, qui, d'après les résultats publiés², possède des propriétés antibiotiques tout particulièrement intéressantes.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice Merck 7734, les chromatographies en phase vapeur (c.p.v.) avec une colonne remplie de OV 17 de 3 m, dans un four à 180°, avec une pression de gaz vecteur de 1,5 kg.

Préparation de 4 (solvaté) et 8 à partir d'un dérivé (6) de la lincomycine. Hydrolyse et transformation en acétal du méthyl-6-acétamido-2,3,4-tri-O-acétyl-6,8-didésoxy-7-O-méthyl-1-thio-β-L-thréo-D-galacto-octopyranoside (6). — On conserve pendant deux jours à 20° une solution de 6 (5,00 g) dans le méthanol contenant 20% de triéthylamine (50 ml). On évapore à sec et reprend le résidu (3,88 g) dans l'eau (33 ml) et le tétrahydrofurane (66 ml). On verse cette solution dans une suspension agitée d'oxyde mercurique jaune (3,24 g) dans le tétrahydrofurane à 15 % d'eau (50 ml), contenant

de l'éthérate de trifluorure de bore (1,77 g). Après 7 h d'agitation à 20°, on filtre et on évapore à sec le filtrat, on le redissout dans l'éthanol, on filtre et on évapore à sec une deuxième fois. Le résidu (6,99 g) est purifié par chromatographie sur colonne (2,8 × 40 cm; chloroforme-méthanol, 1:3, v/v). La mousse obtenue (3,745 g), pure en c.c.m. (chloroforme-méthanol, 1:4, v/v), considérée comme essentiellement **7** (89%), est mise en suspension dans l'acétone (70 ml), et on ajoute du chlorure de zinc (4,00 g) et de l'acide sulfurique (0,35 ml). On agite pendant 48 h à 20°, puis on verse dans une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium (300 ml). On extrait au chloroforme (5 × 100 ml), lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le résidu amorphe (4,12 g) paraît pur en c.c.m. et en c.p.v. On recrystallise dans le mélange éther-éther de pétrole (40°–65°): cristaux cotonneux d'un solvate de **4** (2,10 g), p.f. 92–112°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -67,5^\circ$ (*c* 1,2, acétate d'éthyle), purs en c.c.m. (éther-méthanol, 19:1, v/v; benzène-acétate d'éthyle-méthanol, 13:5:2, v/v; acétate d'éthyle-méthanol, 39:1, v/v) et en c.p.v. (*R*_t 14 min.), spectre i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1570 (Amide II), 1700 (Amide I), 2820 (OMe), 3250 cm^{-1} (NH); données de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*, référence tétraméthylsilane): δ 0,9 (m, 1,3 H, éther de pétrole), 1,10 (d, 3 H, *J*_{H,Me} 6,2 Hz, CH₃-8), 1,33, 1,45, 1,54 (12 H, 2 CMe₂), 2,01 (s, 0,8 × 3 H, Ac, rotamère majeur), 2,08 (s, 0,2 × 3 H, Ac, rotamère mineur), 3,33 (s, OMe), de 3,50 à 4,80 (massif de 6 H, H-2-H-7), 5,52 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4,9 Hz, H-1), 5,72 (d, 1 H, *J*_{H,NH} 10,0 Hz, NH). Pour l'analyse, on sèche les cristaux pendant 24 h à 56° sous 0,01 tor.

Anal. Calc. pour C₁₇H₂₉NO₇: C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16; pour C₁₇H₂₉NO₇·0,3C₆H₁₄: C, 58,61; H, 8,69; N, 3,64; O, 29,07. Trouvé: C, 58,54; H, 9,03; N, 3,60; O, 29,41.

6-Acétamido-6,8-didésoxy-7-O-méthyl-L-thréo-D-galacto-octitol (8). On chauffe pendant 7 h à 100° avec agitation fréquente une solution de **4** (origine naturelle) (1,05 g) dans le tétrahydrofurane (20 ml) et l'eau (10 ml) en présence d'Amberlite CG 120 (H⁺) (3 g). On filtre et on évapore à sec. Le résidu (0,77 g) est dissous dans le méthanol (30 ml) et traité par du borohydrure de sodium pendant 4 h à 20°. On ajoute un peu d'eau, on fait passer à travers une colonne d'Amberlite CG 120 (H⁺) (2 × 30 cm), on rince au méthanol, et on évapore à sec les éluats réunis. On chasse l'acide borique par co-évaporation avec du méthanol. On recrystallise le résidu dans l'éthanol absolu, p.f. 198–199°.

Anal. Calc. pour C₁₁H₂₃NO₇: C, 46,97; H, 8,18; N, 4,98; O, 39,85. Trouvé: C, 47,11; H, 8,23; N, 4,93; O, 40,22.

Préparation de 4 (solvaté) et 8 à partir de 3 dérivant du D-galactose. — *Réduction du mélange des oximes syn et anti du 8-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-7-O-méthyl-β-L-glycéro-D-galacto-octos-6-ulo-1,5-pyranose (3).* On dissout le mélange des oximes¹ (6,49 g) dans le tétrahydrofurane sec (50 ml) et on ajoute goutte à goutte, à –5°, sous azote, une solution 0,5M de diborane dans le tétrahydrofurane (100 ml). On laisse réchauffer et conserve pendant 4 jours à 20°. On détruit l'excès de diborane par addition de méthanol, on évapore à sec, reprend le résidu dans le méthanol, et on élimine les anions au moyen d'une colonne Dowex 1 (OH[–]) (100 g). On évapore à sec, on reprend le résidu (6,100 g) dans le méthanol (50 ml) et on ajoute de l'anhydride

acétique (15 ml). Après une nuit à 20°, on verse dans l'eau saturée en carbonate de potassium (250 ml) et on extrait au chloroforme (3 × 150 ml). La gomme obtenue (6,00 g) est chromatographiée sur colonne (4,5 × 60 cm; acétate d'éthyle-méthanol, 49:1, v/v). On sépare une mousse blanche (3,39 g), dont l'examen par c.p.v. montre qu'elle contient un constituant majeur (environ 75 %) non séparable de 4 obtenu à partir de 6. On la dissout dans l'éther. L'addition progressive d'éther de pétrole précipite d'abord 4: cristaux cotonneux (1,68 g), p.f. 92–112°; $[\alpha]_D^{20}$ –70° (c 1,54, acétate d'éthyle); ces cristaux ont les mêmes spectres i.r. et de r.m.n., et les mêmes R_F en c.c.m. que ceux de 4 obtenu à partir de 6. Pour l'analyse, on sèche pendant 24 h à 56° sous 0,01 torr.

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{29}NO_7$: C, 56,81; H, 8,13; N, 3,90; O, 31,16. Trouvé: C, 58,35; H, 8,82; N, 3,66; O, 29,29.

En continuant d'ajouter de l'éther de pétrole aux eaux-mères de 4, on précipite l'isomère 5, le 6-acétamido-6,8-didésoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène-7-*O*-méthyl- β -*L*-érythro-*D*-galacto-octopyranose, cristaux à base carrée caractéristiques (0,82 g), p.f. 140–141,5° (litt.¹: 138–140°), puis un mélange (0,42 g) où l'examen au microscope révèle la présence de cristaux des composés 4 et 5.

Les cristaux de p.f. 92–112°, par hydrolyse et réduction consécutive, donnent quantitativement un composé cristallisé, p.f. 198–9° (seul ou en mélange avec un échantillon de 8 préparé comme décrit ci-dessus).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. B. Bannister et la Société Upjohn, Kalamazoo, Michigan, pour le don d'un échantillon du composé 6.

RÉFÉRENCES

- 1 S. DAVID ET J.-C. FISCHER, *Carbohydr. Res.*, 38 (1974) 147–159.
- 2 B. BANNISTER, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1974) 360–369.