

34. Synthèse de quelques dérivés de l' amino-3-désoxy-3-érythrose et l' amino-3-désoxy-3-érythrose D-3

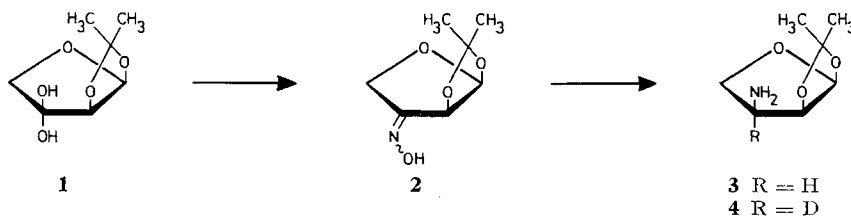
par J.M.J. Tronchet, R. Graf et Mme J. Tronchet

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10, Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(3 I 69)

Summary. The synthesis of derivatives of 3-amino-3-deoxy-L-erythrose by LAH or LAD reduction of the oxime of 1,2-O-isopropylidene α -L-glycero-tetros-3-ulo-furanose is described.

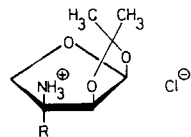
Pour nos recherches sur des analogues de la puromycine nous avons dû préparer des dérivés d'un sucre aminé non encore décrit, l' amino-3-désoxy-3-érythrose. Nous rapportons ici la synthèse d'un acétonide de cette osamine. Le groupement amino est introduit par réduction de l' oxime **2**, elle-même préparée depuis l' O-isopropylidène-1,2- α -L-glycero-tétrosul-3-ose [1] [2] ou son hydrate **1** [3]. Cette voie d'accès aux osamines [4] assez fréquemment utilisée [5] [6] est d'autant plus intéressante que des techniques douces d'oxydation des hydroxyles secondaires des sucres récemment introduites [7] [1] [8] facilitent l'obtention des produits de départ.



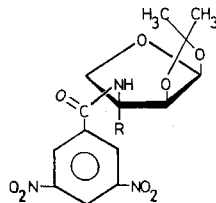
Nous montrons ci-dessous que l'utilisation comme agent réducteur d'un deutériure complexe rend d'éminents services pour l'interprétation des spectres de RMN. et des spectres de masse.

La relation diastéréotopique des deux faces de **2** rend possible la synthèse stéréosélective de **3** par réduction de **2** au moyen d'aluminohydrure de lithium. Que le produit majeur, formé avec une haute stéréosélectivité, est bien **3**, et non son épimère, est démontré par le spectre de RMN. dans lequel les protons sur les carbones 3, 4 et 4' apparaissent comme un système complexe reflétant le fait que la constante de couplage $J_{2,3}$ n'est pas nulle ou très faible, ce qui serait le cas pour l'épimère *thréo*. Les dérivés du *thréo*-furanose dans lesquels les hydroxyles sur les carbones 1 et 2 sont bloqués par formation d'un acétonide existent en effet dans la conformation T_2^3 comme indiqué par les valeurs nulles ou négligeables des constantes de couplage entre H-C(2) et H-C(3) d'une part, et H-C(3) et H-C(4) *exo* d'autre part. La réduction de **2** par l'aluminohydrure de lithium conduit à **4**. Cette deutériation permet de déterminer avec précision, sur le spectre de RMN., trois des six paramètres du système ABC correspondant aux protons H-C(3), H-C(4), H-C(4'), ($J_{4,4'}$, $TH-C(4)$ et $TH-C(4')$) et d'obtenir une estimation grossière de deux autres ($J_{3,4}$ et $J_{3,4'}$).

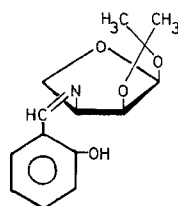
En spectrographie de masse, la deutériation permet de montrer, sans ambiguïté, que l'un des ions moléculaires formés l'est par arrachement d'un électron à l'azote et que cet ion-radical se décompose par une scission β , classique pour les amines (*cf.* p. ex. [9]), au cours de laquelle l'atome d'hydrogène ou de deutérium porté par le carbone 3 est éliminé avec formation du même ion, de masse 158, depuis **3** et **4**¹⁾.



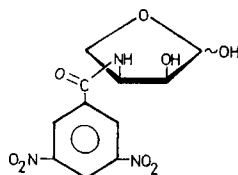
5 R = H
6 R = D



7 R = H
8 R = D



9



10

Par N-dinitrobenzoylation de **3** (ou **4**), on obtient facilement un dérivé cristallin **7** (ou **8**) de ces corps, utile pour leur caractérisation. L'hydrolyse sélective du groupement isopropylidène de **7** fournit le dinitro-3,5-benzamide de l'amino-3-désoxy-3-L-érythrose.

Partie expérimentale – Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite à température inférieure à 40°. Les F. ont été mesurés sur un appareil type TOTTOLI muni de thermomètres d'ANSCHÜTZ. Sauf indication contraire, les chromatographies sur couche mince (CCM.) ont été effectuées sur plaques de 7,5 x 2,5 cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de «Silicagel G MERCK», distance de migration: 5,0 cm, proportions indiquées pour les mélanges de développement en vol: vol. Toutes les CCM. sur silicagel ont été révélées par le réactif phosphomolybdique sulfurique. Les $[\alpha]_D$ ont été déterminés sur polarimètre électronique BENDIX NPL 143C, les spectres de masse sur ATLAS MAT CH-4, les spectres IR. sur PERKIN ELMER 157, les spectres UV. sur UNICAM SP 800. Les spectres de RMN. ont été déterminés sur VARIAN A 60 et DA 60. Sauf indication contraire, l'étalon interne était du tétraméthylsilane. Les interprétations sont de premier ordre; les abréviations suivantes sont utilisées: pr. proton, s singulet, d doublet ..., m multiplet.

Oxime de l'O-isopropylidène-1,2- α -L-glycéro-tétrosulo-3-furannose: On dissout 1 g de **1** dans une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (2 g) dans du méthanol (50 ml). Après addition d'eau (0,15 ml) et de KHCO_3 (2,5 g), on maintient à reflux 30 min, puis on filtre et évapore à sec le filtrat. Le résidu est extrait quatre fois avec au total 100 ml d'éther. L'éther séché (MgSO_4) abandonne par évaporation 0,86 g (79% de la théorie) de résidu cristallin comportant (CCM. cyclohexane-acétate d'éthyle 1:1) un constituant principal (Rf 0,60) et une très légère impureté (Rf 0,35). La recristallisation (hexane) conduit à 0,72 g de cristaux blancs purs par CCM. F. 95–100,6°. $[\alpha]_D = -117,5^\circ$ ($c = 0,6$, EtOH). IR.: 2,95 μ (ν O–H), 6 1 μ (ν C=N), 7,21, 7,29 μ (isopropylidène). RMN.

¹⁾ Des données plus détaillées sur les spectres de masse et de RMN. dans cette série seront publiés ultérieurement.

(CO(CD₃)₂): *T* 0,55 1 pr. *s* (N-OH), *T* 3,99 1 pr. *d*, *J*_{1,2} = 4 Hz (H-C(1)), *T* 4,98 1 pr. *d* (H-C(2)), *T* 5,37 2 pr. *s* (H-C(4), H-C(4')), *T* 8,55 3 pr. *s* et *T* 8,64 3 pr. *s* (isopropylidène); SM.: *M*⁺ - 15 = 158.

C₇H₁₁NO₄ (173,17) Calc. C 48,60 H 6,41 N 8,10% Tr. C 48,61 H 6,53 N 8,19%

Dérivé O-acétylé de 2. **2** (0,14 g) est dissous dans un mélange de pyridine (5 ml) et d'anhydride acétique (3 ml). Après 16 h à 20°, le mélange réactionnel est jeté sur de la glace, et la solution aqueuse obtenue, extraite trois fois avec au total 100 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques lavés successivement avec HCl 0,5N glacé et NaHCO₃ aqueux 10% sont séchés (MgSO₄) et évaporés. Le résidu recristallisé (éther-éther de pétrole) fournit 61 mg de cristaux. F. 69,8-72,4°. IR.: 5,7 μ (*ν* C=O), 5,95 μ (*ν* C=N), 7,2 et 7,29 μ (isopropylidène). RMN. (CDCl₃): *T* 4,04 1 pr. *d*, *J*_{1,2} = 4 Hz (H-C(1)), *T* 4,92 1 pr. *d* (H-C(2)), *T* 5,29 2 pr. *s* (H-C(4), H-C(4')), *T* 7,81 3 pr. *s* (CH₃CO), *T* 8,48 3 pr. *s* et *T* 8,58 3 pr. *s* (isopropylidène).

C₉H₁₃NO₅ (215,20) Calc. C 50,23 H 6,08 N 6,50% Tr. C 50,46 H 6,12 N 6,49%

Amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose 3 et son chlorhydrate 5: Lors des premières expériences, nous détruisions l'excès d'aluminohydrure de lithium par de l'acétate d'éthyle mais cette technique semble conduire à la formation de faibles quantités de dérivé N-acétylé de **3** (IR., RMN.). Nous avons donc par la suite utilisé une technique voisine de celle de SOWA [6]. Une solution de l'oxime **2** (0,7 g) dans 20 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, sous agitation, à une suspension de LiAlH₄ (1,5 g) dans 30 ml d'éther. Après 8 h de reflux, le mélange est refroidi et additionné d'eau (goutte à goutte) jusqu'à formation d'une gomme surmontée d'une couche d'éther limpide. On ajoute alors du MgSO₄ et décante l'éther. La gomme est extraite cinq fois par un volume total de 100 ml d'éther. Les extraits éthers réunis, concentrés abandonnent un sirop (0,54 g, 94%) qui cristallise au réfrigérateur. Soumis à la CCM. (méthanol, acétate d'éthyle, 1:1) ces cristaux présentent une tache principale révélable à la ninhydrine (Rf: 0,55), une petite impureté (Rf 0,82, ninhydrine +) et une légère traînée (Rf env. 0,95, ninhydrine -). Par recristallisation (éther-hexane) on obtient **3**. F. 40-42°. IR.: 3,0 μ (*ν* N-H), 6,3 μ (R-NH₂), 7,25 et 7,30 (isopropylidène). RMN. (D₂O, CH₃CN, *T* = 8): *T* 4,09 1 pr. *d*, *J*_{1,2} = 3,9 Hz (H-C(1)), *T* 5,39 1 pr. *t* mal formé en partie caché par DOH, dévoilé par chauffage à ca 80° (H-C(2)), *T* 5,87-6,85 3 pr. *m* (H-C(3), H-C(4), H-C(4')), *T* 8,52 3 pr. *s* et *T* 8,68 3 pr. *s* (isopropylidène). SM.: *M*⁺ - 1 = 158, *M*⁺ - 15 = 144. Les cristaux de **3** se liquéfient par séchage à 20° sous vide sur P₂O₅, ce qui serait en faveur de l'existence d'eau de cristallisation.

C₇H₁₃NO₃, 1/2 H₂O (168,19) Calc. C 50,05 H 8,40 N 8,34% Tr. C 50,16 H 8,26 N 8,59%

Par addition à une solution acétonique de cristaux de **3** de la quantité stœchiométrique d'HCl (0,5N dans éthanol), évaporation des solvants et reprise par l'acétone, on obtient quantitativement **5** cristallisé, homogène par CCM. dans plusieurs solvants sur gel de silice (par exemple, Rf 0,3, éther, méthanol 4,5:1,5) et cellulose (Rf 0,35, dans butanol, éthanol, eau, 4:1:5) et homogène par chromatographie sur papier. F. 153-155° (déc.), [α]_D = -40,5° (*c* = 0,23, H₂O). IR.: large bande 3,4 μ (*ν* NH₃⁺), 6,25 μ, 6,45 μ, 6,62 μ (*δ* NH₃⁺), 7,22 et 7,29 μ (isopropylidène).

C₇H₁₄ClNO₃ (195,64) Calc. C 42,99 H 7,22 N 7,16% Tr. C 43,17 H 7,19 N 7,11%

Amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose D 3 (4) et son chlorhydrate 6: **4** et **6** sont préparés comme **3** et **5**. Données concernant **4**: IR.: 4,6 μ (*ν* C-D). RMN. (D₂O, CH₃CN *T* = 8): *T* 4,09 1 pr. *d* (H-C(1)), *T* 5,38 1 pr. *d* (H-C(2)), *T* 6,04 1 pr. *d* (largeur à mi-hauteur env. 2 Hz) *J*_{4,4'} = 8,8 Hz (H-C(4)), *T* 6,48 1 pr. *d* (largeur à mi-hauteur env. 3 Hz (H-C(4')), *T* 8,52 3 pr. *s* et *T* 8,68 3 pr. *s* (isopropylidène). SM.: *M*⁺ - 2 = 158, *M*⁺ - 15 = 145.

N-salicylidène-amino-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-α-L-érythro-furannose (9): A 0,2 g de **3** dissous dans 0,5 ml d'eau, on ajoute une solution de 0,5 ml de salicyldaldéhyde dans 5 ml d'éthanol. On chauffe 1 h à 60°. **9** est obtenu sous forme d'un solide jaune par évaporation des solvants et recristallisation (pentane). F. 144,5-148,5°. IR.: 2,9 μ (*ν* OH), 6,15 μ (*ν* C=N), 7,25 et 7,30 μ (isopropylidène). RMN. (CDCl₃): *T* 3,19 1 pr. *s* mal dessiné (OH) *T* 1,57 1 pr. *s* (CH=N), *T* 2,53-3,33 4 pr. *m* (Ar), *T* 4,10 1 pr. *d*, *J*_{1,2} = 3,8 Hz (H-C(1)), *T* 5,36 1 pr. *t* mal dessiné (H-C(2)), *T* 5,9-6,24 3 pr. *m* (H-C(3), H-C(4), H-C(4')), *T* 8,22 3 pr. *s* et *T* 8,66 3 pr. *s* (isopropylidène). UV. (éthanol): λ nm (*ε*): 215 (12755), 257 (7101), 317 (2169), 406 (289).

C₁₄H₁₇NO₄ (263,29) Calc. C 63,87 H 6,51 N 5,33% Tr. C 63,95 H 6,69 N 5,79%

(*Dinitro-3,5-benzoylamino*)-3-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2- α -L-érythro-furannose (**7**): A 50 mg de **3** dissous dans 2 ml de pyridine on ajoute 65 mg de chlorure de dinitro-3,5-benzoyle. Après 14 h à 20°, on ajoute une goutte d'eau, agite $\frac{1}{2}$ h puis jette dans la glace et extrait au dichlorométhane. Les extraits, lavés (HCl 0,5 N puis NaHCO₃ 5%), séchés (MgSO₄) sont évaporés à sec, et le résidu recristallisé (méthanol, éther) conduit à **7** (72 mg, 76,5%). F. 207–207,5°, $[\alpha]_D = -68,2^\circ$ ($c = 1,7$, CHCl₃), Rf = 0,6 (hexane, acétate d'éthyle 1:1). IR.: 3,05 μ (ν NH), 6,1 μ (ν C=O), 6,5 μ , 7,42 μ (ν NO₂), 7,25 μ et 7,29 μ (isopropylidène). RMN. (CO(CD₃)₂): T 0,83–0,97 3 pr. *m* (Ar), T 4,14 1 pr. *d*, J_{1,2} = 3,8 Hz (H–C(1)), T 5,20 1 pr. *m* triplet déformé (H–C(2)), T 5,77–6,44 3 pr. *m* (H–C(3), H–C(4), H–C(4')), T 8,55 3 pr. *s* et 8,69 3 pr. *s* (isopropylidène).

C₁₄H₁₅N₃O₈ (353,29) Calc. C 47,60 H 4,28 N 11,89% Tr. C 47,74 H 4,33 N 11,90%

(*Dinitro-3,5-benzoylamino*)-3-désoxy-3-L-érythrose (**10**): L'hydrolyse ménagée de **7** par 2 h de reflux dans de l'acide acétique 60% conduit à **10** avec un rendement presque quantitatif (CCM.). La recristallisation du composé obtenu (acétate d'éthyle, hexane) fournit des cristaux. F. 166° (déc.), CCM. (acétate d'éthyle, hexane 4:1), Rf 0,4. IR.: 2,9 μ (ν OH), 3,05 μ (ν NH), 3,25 μ (ν C–H arom.), 6,1 μ (C=O), 6,5 et 7,42 μ (ν NO₂), plus de pics isopropylidène.

C₁₁H₁₁N₃O₈ (313,23) Calc. C 42,18 H 3,54 N 13,41% Tr. C 42,26 H 3,66 N 13,28%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. EDER (Université de Genève).

Nous remercions le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de nous avoir accordé un subside (no 4582). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. WILLHALM (FIRME-NICH & CIE, Genève) pour l'enregistrement de la plupart des SM. et des spectres de RMN., au Dr A. BUCHS (Université de Genève) pour certains SM., et au Dr E. LUCKEN (CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE) pour certains spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. M. PARIKH & J. K. N. JONES, *Canad. J. Chemistry* **43**, 3452 (1965).
- [2] F. A. CAREY, D. H. BALL & L. LONG JR., *Carbohydrate Research* **3**, 205 (1966).
- [3] J. M. J. TRONCHET & J. TRONCHET, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C]* **267**, 626 (1968).
- [4] B. LINDBERG & O. THEANDER, *Acta chem. scand.* **13**, 1226 (1959).
- [5] J. S. BRIMACOMBE & M. C. COOK, *J. chem. Soc.* **1964**, 2663; P. M. COLLINS & W. G. OVEREND, *ibid.* **1965**, 3448; A. K. CHATTERJEE, D. HORTON, J. J. JEWELL & KERSTIN D. PHILIPS, *Carbohydrate Research* **7**, 173 (1968).
- [6] W. SOWA, *Canad. J. Chemistry* **46**, 1586 (1968).
- [7] P. J. BEYNON, P. M. COLLINS & W. G. OVEREND, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 342.
- [8] J. R. DYER, W. E. MCGONIGAL & K. C. RICE, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 654 (1965); D. HORTON & J. S. JEWELL, *Carbohydrate Research* **2**, 251 (1966) et références citées.
- [9] J. H. BEYNON, R. A. SAUNDERS & A. E. WILLIAMS, *The Mass Spectra of Organic Molecules*, Elsevier, Amsterdam 1968.