

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Synthese DE L'Amino-3-Fluoro-2-Tridesoxy-2,3,6-L-Galactose (α -Fluoro-2-L-Daunosamine)

Dominique Picq^a; Daniel Anker^a

^a Laboratoire de Chimie Biologique, Btiment 406, Institut National des Sciences Appliquées, Villeurbanne cédex, FRANCE

To cite this Article Picq, Dominique and Anker, Daniel(1985) 'Synthese DE L'Amino-3-Fluoro-2-Tridesoxy-2,3,6-L-Galactose (α -Fluoro-2-L-Daunosamine)', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 4: 1, 113 – 123

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308508062953

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308508062953>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHÈSE DE L'AMINO-3-FLUORO-2-TRIDESOXY-2,3,6-L-GALACTOSE
(α -FLUORO-2-L-DAUNOSAMINE)

Dominique Picq et Daniel Anker

Laboratoire de Chimie Biologique, Bâtiment 406,
Institut National des Sciences Appliquées,
20 Avenue Einstein, 69621 Villeurbanne cédex, FRANCE

Received November 9, 1984 - Final Form January 15, 1985

ABSTRACT

3-Amino-2-fluoro-2,3,6-trideoxy-L-galactose 10 (α -fluoro-L-daunosamine) was synthesized in ten steps starting from methyl-2,3-anhydro-4,6-O-benzylidene- α -D-mannopyranoside (overall yield 70%). Et_3N , 3HF complex was used as the fluorinating agent, according to our previous work, for replacement of a mesyl group. Neighbouring-group participation lead to a fluorinated product with retention of configuration. The structure of 10 was determined by ^1H and ^{19}F NMR spectroscopy.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux ont porté sur l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans les molécules organiques. Les propriétés particulières de cet halogène (rayon de Van der Waals proche de celui de l'hydrogène, forte électronégativité, accepteur de liaison hydrogène...) ont justifié son introduction dans de nombreuses molécules intéressantes sur le plan biologique et en particulier dans les sucres^{1,2}. Ce n'est que très récemment qu'on rencontre dans la littérature la synthèse d'amino-

fluorosucres (ou aminofluorocyclitols) dans lesquels l'atome de fluor est situé sur un atome de carbone voisin de celui qui porte la fonction amine libre ou protégée^{3,4,5} ; l'électronégativité de l'atome de fluor permet, dans de telles molécules, d'abaisser notablement la basicité de l'amine et peut contribuer à modifier les propriétés biologiques de tels dérivés et, en particulier, à en diminuer la toxicité⁶.

La substitution d'un sulfonate a été pendant longtemps la méthode la plus utilisée pour introduire un atome de fluor dans un glycoside (par action de fluorures tels que les fluorures de tétraalkylammonium)² ; plus récemment, le diéthylaminotrifluorure de soufre (DAST), bien que relativement coûteux et toxique, a permis de nombreuses synthèses par substitution d'un hydroxyle par un atome de fluor⁷ avec, dans la grande majorité des cas, inversion de configuration. Dans une note précédente⁸ nous avons montré qu'on pouvait commodément introduire un atome de fluor en α d'une fonction amine en mettant en jeu une réaction de participation d'une amine tertiaire conduisant à un ion aziridinium non isolé qui est traité par le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$ et qui conduit, quand l'atome d'azote n'est pas transposé, à une rétention de configuration. Nous décrivons ici l'application de cette méthode à la synthèse de l' amino-3-fluoro-2-tridésoxy-2,3,6-L-galactose (α -fluoro-2-L-daunosamine). Une telle molécule, introduite à la place de la daunosamine dans des produits antitumoraux tels que la daunorubicine, l'adriamycine ou leurs analogues, peut contribuer à en modifier les propriétés biologiques.

RESULTATS ET DISCUSSION (Fig. 1)

Le composé de départ de cette synthèse est l'anhydro-2,3-O-benzylidène-4,6- α -D-mannopyranoside de méthyle préparé à partir de l' α -D-glucopyranoside de méthyle⁹. L'ouverture de cet époxyde par la diallylamine conduit au diallylaminoaltroside 1 ; après méthylation, le produit 2 non purifié est traité par le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$ sans solvant pour conduire au composé fluoré 3 qui est ensuite N,N-didésoallylé par le palladium sur charbon dans le xylène en présence

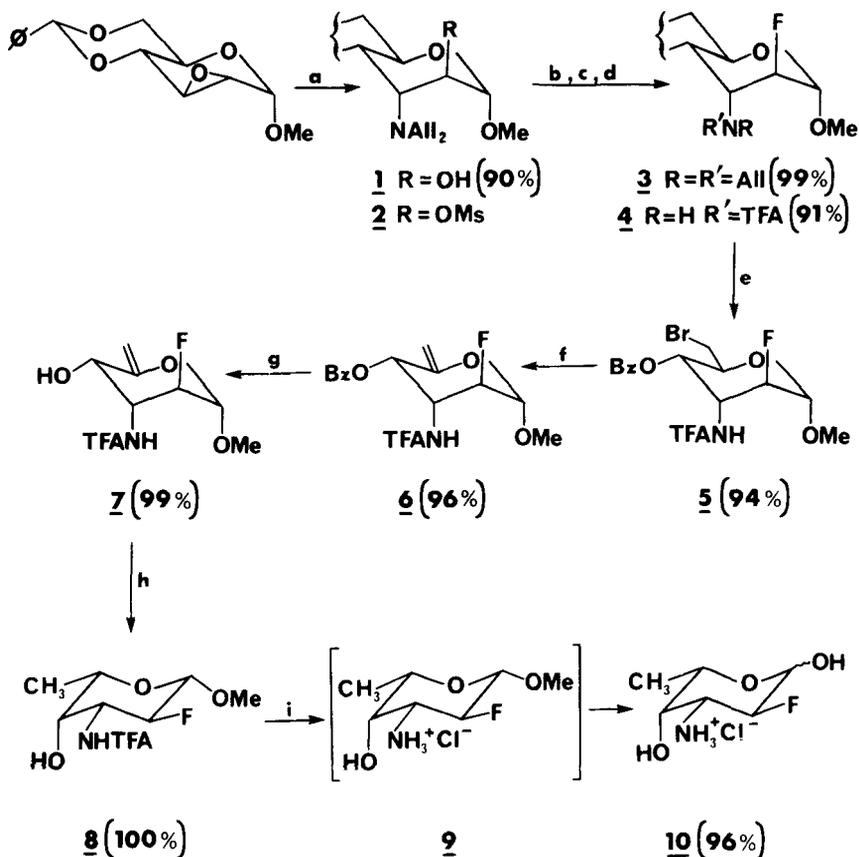


FIG. 1 : a) All_2NH puis $\text{MsCl} + \text{Et}_3\text{N}$; b) $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$; c) $\text{Pd/C} + \text{NaHCO}_3$ aqueux ; d) $\text{CF}_3\text{COOCOCF}_3$; e) $\text{NBS} + \text{BaCO}_3$; f) $\text{AgF} + \text{pyridine}$; g) MeO^- ; h) $\text{H}_2 + \text{Pd/C}$; i) $\text{HCl } 4\text{N}$.

d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium ; le mélange hétérogène est traité par l'anhydride trifluoroacétique pour conduire au dérivé 4. On remarque que le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$ n'est pas protonant puisqu'il permet la participation du doublet de l'azote à l'élimination du mésylate pour former un ion aziridinium de configuration α -allo (qui n'est pas isolé) ; d'autre part, le groupe-ment O-benzylidène-4,6 est conservé lors de la réaction. Il est cependant préférable d'opérer en ajoutant de la triéthylamine pour neutraliser l'acide méthanesulfonique libéré dans la réaction (sans cette précaution le rendement est abaissé d'environ 5% par

déprotection partielle de la molécule). La N,N-didésallylation par le palladium que nous avons précédemment mise au point s'effectuait sur des solutions aqueuses acides des diallylaminoglycosides¹⁰, on voit qu'ici on peut conduire la réaction en phase hétérogène en présence de base ce qui permet de conserver des groupements protecteurs acido-sensibles tels que les acétals. Le passage du produit 4 à l'" α -fluoro-2-L-daunosamine" 10 est réalisé suivant le schéma réactionnel décrit par Horton et Weckerle¹¹ pour la synthèse de la L-daunosamine à partir du mannose. Signalons que pour le passage de 4 à 5, les meilleurs rendements sont obtenus en n'utilisant qu'un léger excès (2%) de N-bromosuccinimide fraîchement cristallisée (acide acétique) et parfaitement séchée. Nous n'avons pas essayé, pour la débromhydratation (5→6), les conditions décrites par Crugnola et coll.¹² qui permettraient sans doute d'éviter l'emploi du fluorure d'argent relativement coûteux. L'hydrolyse terminale nécessite des conditions assez dures du fait de l'électronégativité de l'atome de fluor (HCl 4N, 100°, 24h) mais on peut ainsi éviter l'utilisation du tribromure de bore qui est employé pour l'hydrolyse rapide des fluoro-2-désoxy-2-gluco-pyranosides de méthyle^{13,14}. Le rendement global de la synthèse est de 70% à partir de l'anhydro-2,3-O-benzylidène-4,6- α -D-mannopyranoside de méthyle. Malgré les conditions assez dures nécessaires à l'hydrolyse terminale, l'analyse centésimale et les spectres RMN ¹⁹F et ¹H (350 MHz) confirment qu'aucune dégradation n'est intervenue. C'est ainsi qu'en solution dans D₂O on observe, pour le fluor, deux raies (après découplage hétéronucléaire) séparées de 0,18 ppm en accord avec les travaux de Philips et Wray¹⁵ ce qui confirme que le fluor est en position équatoriale. L'intensité relative des deux signaux évolue au cours du temps (mutarotation). Le spectre RMN ¹H confirme la présence des deux sucres α et β (α majoritaire): cf. Fig. 2. En particulier, on observe un net déplacement vers les champs faibles des protons H₅ et H₃ du composé α par rapport aux protons β correspondants dû à la présence de l'hydroxyle axial en C-1; de même, le proton H₁ α (équatorial) est déplacé vers les champs faibles de 0,54 ppm par rapport au proton H₁ β (axial).

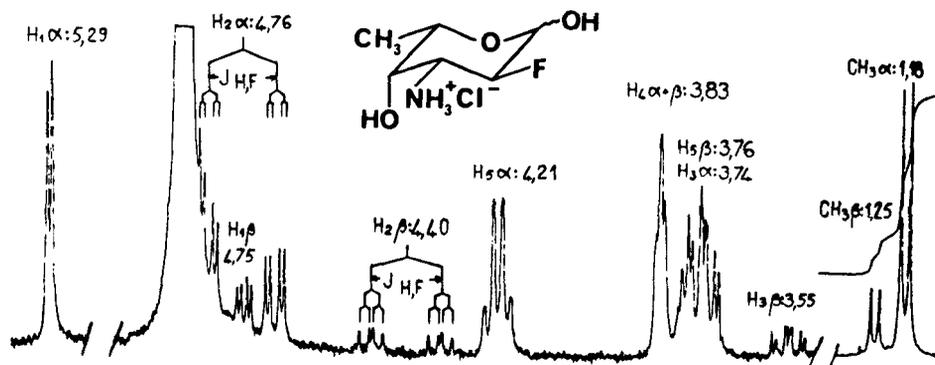


FIG.2 : spectre RMN ^1H (350 MHz) obtenu cinq minutes après dissolution du mélange $10\alpha + 10\beta$ dans le méthanol deutérié. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS ($\delta = 0$) ; pour la commodité de la représentation, les signaux dus aux CH_3 ont été réduits d'environ trois fois.

quant aux constantes de couplage elles confirment la structure des deux isomères ; en particulier, $J_{\text{H}_1\alpha,\text{F}} = 0$ et $J_{\text{H}_1\beta,\text{F}} = 3$ Hz en accord avec la littérature¹⁵.

Des découplages sélectifs ont permis l'attribution des signaux correspondant aux protons $\text{H}_4\alpha$ et $\text{H}_4\beta$ d'une part et $\text{H}_5\beta$ et $\text{H}_3\alpha$ d'autre part qui ne sont pas différenciés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS de Lyon. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectrographe Perkin Elmer R24B et à 350 MHz sur un appareil CAMECA ; les spectres RMN ^{19}F ont été enregistrés sur un appareil Brücker WP80 ; seuls les signaux identifiés sont donnés (s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; sex, sextuplet ; oct, octuplet ; m, multiplet). La référence interne est le TMS pour les solvants organiques, le tétradeutério-2,2,3,3-triméthylsilyl-3 propionate de sodium (TSPd_4) pour l'eau lourde et CFCl_3 pour les spectres de ^{19}F . Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Perkin Elmer 241.

Méthyl-0-benzylidène-4,6-diallylamino-3-désoxy-3- α -D-altropyranoside (1). On dissout 23g (87 mmoles) d'anhydro-2,3-0-benzylidène-4,6- α -D-mannopyranoside de méthyle⁹ dans 200ml d'eau et 200 ml de diméthoxy-1,2 éthane ; on rajoute 84,5g de diallylamine (871 mmoles) et on porte à ébullition pendant 5 jours (c.c.m. : hexane-acétate d'éthyle 2:1 v/v). Les dérivés volatils sont ensuite évaporés sous vide et le résidu chromatographié sur 600 g de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 3:1 v/v). On obtient 28,67 g d'une huile épaisse (Rdt. : 90%). RMN (CDCl₃) : 7,4 (s, 5H, Ar) 6,17 à 4,95 (m, 6H, CH=CH₂) 5,45 (s, 1H, CH-Ar) 4,55 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}=5,3$ Hz) 3,45 (s, 3H, OCH₃). $[\alpha]_D^{21} = +13,4^\circ$ (c 0,79 ; CH₂Cl₂). Anal. Calc. pour C₂₀H₂₇NO₅ : C, 66,48 ; H, 7,48 ; N, 3,88. Trouvé : C, 66,51 ; H, 7,57 ; N, 3,72.

Méthyl-0-benzylidène-4,6-diallylamino-3-0-méthanesulfonyl-2-désoxy-3- α -D-altropyranoside (2). On dissout 3,61 g (10 mmoles) du composé 1 dans 1,5 g (15 mmoles) de triéthylamine et 40 ml d'éther. La solution est refroidie à - 40° et l'on ajoute 0,9 ml (11,5 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle ; on laisse revenir à température ambiante et la réaction est terminée en 1 h ; on ajoute alors 50 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, extrait deux fois avec 70 ml d'éther, sèche la phase étherée sur sulfate de sodium, évapore et l'on obtient 4,39 g (100%) d'un produit qui cristallise et sera utilisé brut.

Méthyl-0-benzylidène-4,6-diallylamino-3-fluoro-2-didésoxy-2,3- α -D-altropyranoside (3). On dissout 6 g (13,67 mmoles) du produit 2 dans 30 ml du complexe Et₃N,3HF et 6 ml de triéthylamine (sinon il se forme un peu de benzaldéhyde dû au clivage du benzylidène-acétal). La solution est ensuite chauffée à 70° pendant 2 h (c.c.m. pentane-éther 15:1 v/v) puis versée dans 250 ml d'eau saturée de bicarbonate de sodium et 500 ml d'éther. On extrait ensuite la phase aqueuse avec trois fois 100 ml d'éther, sèche la phase étherée sur sulfate de sodium, évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice (pentane-éther 15:1 v/v). On recueille 4,91 g (Rdt. : 99%) d'un liquide. RMN (CDCl₃) : 7,35 (s, 5H, Ar) 6,2 à 5,55 (m,

2H, CH=) 5,5 (s, 1H, CH-Ar) 5,3 à 4,95 (m, 4H, CH₂=) 4,7 (d, 1H, H-1, $J_{1,F}=13$ Hz) 3,4 (s, 3H, OCH₃) ; ^{19}F : $\delta = 51,37$ ppm ($J_{2,F} = 42,5$ Hz, $J_{3,F} = 18,5$ Hz). $\{\alpha\}_D^{24} = + 77^\circ$ (c 0,65 ; CH₂Cl₂).

Anal. Calc. pour C₁₀H₂₆NO₄F : C, 66,12 ; H, 7,16 ; N, 3,86 ; F, 5,23. Trouvé : C, 66,12 ; H, 7,25 ; N, 3,83 ; F, 5,30.

Méthyl-0-benzylidène-4,6-fluoro-2-trifluoroacétamido-3-didésoxy-2,3- α -D-altropyranoside (4). On dissout 7,8 g (21,5 mmoles) du composé 3 dans 60 ml de xylène et 40 ml d'eau ; on rajoute 5 g (59,5 mmoles) de bicarbonate de sodium et 1,5 g de palladium sur charbon à 10%. On chauffe à reflux sous courant d'azote avec un réfrigérant maintenu à 55° pour éliminer le propanal. La réaction, suivie par c.c.m. (pentane-acétone 10:1 v/v) dure 12 h. On filtre le catalyseur, lave avec 60 ml d'éther et 15 ml d'eau ; on rajoute ensuite 10 g de bicarbonate de sodium, on refroidit à - 5° et on ajoute goutte à goutte 12 ml (85,5 mmoles) d'anhydride trifluoroacétique (durée de l'addition 45 mn) ; la réaction est terminée 5 mn après la fin de l'addition, on extrait alors par de l'éther ; la phase étherée est séchée sur sulfate de sodium et, après évaporation du solvant, le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice (pentane-éther 2:1 v/v). On récupère un liquide très épais : 7,4 g (Pdt. : 91%). $\{\alpha\}_{365}^{22} = - 30,4^\circ$; $\{\alpha\}_D^{22} = + 4^\circ$ (c 1,23 ; CH₂Cl₂). RMN 350 MHz (CDCl₃) : 7,4 à 7,25 (m, 5H, Ar) 5,6 (s, 1H, CH-Ar) 4,89 (m, 2H, H-1 et H-3) 4,72 et 4,60 (2q, 1H, H-2, $J_{2,F}=45$ Hz, $J_{2,3}=3$ Hz, $J_{1,2}=1,4$ Hz) 4,32 (q, 1H, H-4, $J_{4,5}=9,8$ Hz, $J_{3,4}=4,5$ Hz) 4,08 (q, 1H, H-6e, $J_{6a,6e}=9,8$ Hz, $J_{5,6e}=4,2$ Hz) 3,95 (sex, 1H, H-5, $J_{5,6a}=9,8$ Hz) 3,85 (t, 1H, H-6a) 3,47 (s, 3H, OCH₃) ^{19}F : $\delta = 157,6$ ppm (CF₃) 42,4 (CH-F, $J_{1,F}=J_{3,F}=7,5$ Hz).

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₇NO₅F₄ : C, 50,66 ; H, 4,49 ; N, 3,69 ; F, 20,05. Trouvé : C, 50,24 ; H, 4,41 ; N, 3,68 ; F, 19,82.

Méthyl-0-benzoyl-4-bromo-6-fluoro-2-trifluoroacétamido-3-tridésoxy-2,3,6- α -D-altropyranoside (5). On dissout 2,9 g (7,65 mmoles) du produit 4 dans 30 ml de tétrachlorure de carbone puis on ajoute 2,25 g (11,5 mmoles) de carbonate de baryum et 1,4 g (7,8 mmoles) de N-bromosuccinimide fraîchement cristallisée (AcOH)

et séchée 24 h sous vide en présence d'hydroxyde de potassium et d'anhydride phosphorique. On chauffe à reflux et la solution se colore en orange puis en rouge. Lorsqu'elle redevient claire (après environ 1 h), on filtre, lave le précipité au tétrachlorure de carbone chaud, ajoute du chlorure de méthylène et extrait par une solution aqueuse d'hydrogénosulfite de sodium à 5% puis une solution de bicarbonate de sodium à 5%. On sèche sur sulfate de sodium, évapore les solvants et le produit obtenu est cristallisé: le rendement est de 94% : $F = 121^\circ$ (cyclohexane). $\{\alpha\}_D^{22} = +18,1^\circ$ (c 1,03 ; CH_2Cl_2). RMN 350 MHz (CDCl_3) : 7,54 (d, 1H, N-H, $J_{3,\text{NH}} = 8$ Hz) 5,38 (oct, 1H, H-4, $J_{4,5} = 10,8$ Hz, $J_{3,4} = 4,3$ Hz, $J_{4,\text{F}} = 1,7$ Hz) 5,03 (m, 1H, H-3) 4,99 (d élargi, 1H, H-1, $J_{1,\text{F}} = 7,7$ Hz) 4,69 et 4,57 (2q, 1H, H-2, $J_{2,\text{F}} = 44,3$ Hz, $J_{2,3} = 3$ Hz, $J_{1,2} = 1,3$ Hz) 4,16 (sex, 1H, H-5, $J_{5,6a} = 10,8$ Hz, $J_{5,6e} = 2,5$ Hz) 3,62 (s, 3H, OCH_3) 3,60 (q, 1H, H-6e, $J_{6a,6e} = 8$ Hz) 3,50 (q, 1H, H-6a) ; ^{19}F : $\delta = 157,7$ ppm (CF_3) 41,07 (CH-F).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{F}_4\text{Br}$: C, 41,92 ; H, 3,49 ; N, 3,06 ; F, 16,59 ; Br, 17,47. Trouvé : C, 41,91 ; H, 3,49 ; N, 3,07 ; F, 16,32 ; Br, 17,46.

Méthyl-0-benzoyl-4-fluoro-2-trifluoroacétamido-3-tridésoxy-2,3,6- α -D-arabino-hexèno-5-pyranoside (6). On mélange 3,2 g (7 mmoles) du composé 5, 2,7 g de fluorure d'argent (21 mmoles) et 50 ml de pyridine. On agite à l'abri de la lumière pendant trois jours (c.c.m. : chlorure de méthylène ; les deux produits ont même Rf mais si l'on révèle avec une solution acide de dinitro-2,4 phénylhydrazine, le produit de départ se révèle rapidement sous forme d'une tache marron quand on chauffe alors que le produit d'arrivée se révèle difficilement sous forme d'une tache noire).

On ajoute 200 ml de chlorure de méthylène, filtre et évapore sous vide à 40° en ajoutant du toluène pour évaporer totalement la pyridine. Le produit est ensuite purifié sur colonne de gel de silice (chlorure de méthylène). On obtient un liquide : 2,54 g (Rdt. 96%). $\{\alpha\}_D^{22} = +1,14^\circ$; $\{\alpha\}_{365}^{22} = -49,5^\circ$ (c 0,875 ; CH_2Cl_2). RMN (CDCl_3) 6,0 (q, 1H, H-4, $J_{3,4} = 3,7$ Hz, $J_{4,\text{F}} = 1,7$ Hz) 4,33 (q, 0,5H, H-2, $J_{2,3} = 3,3$ Hz, $J_{1,2} = 1,7$ Hz) 3,6 (s, 3H, OCH_3) ; ^{19}F : $\delta = 157,4$

ppm (CF_3) 40,32 (CH-F, $J_{2,\text{F}}=47$ Hz, $J_{1,\text{F}}=J_{3,\text{F}}=7,3$ Hz).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{F}_4$: C, 50,93 ; H, 2,65 ; N, 3,71 ; F, 20,16. Trouvé : C, 51,06 ; H, 3,08 ; N, 3,71 ; F, 20,16.

Méthyl-fluoro-2-trifluoroacétamido-3-tridésoxy-2,3,6- α -D-arabino-hexéno-5-pyranoside (7). On mélange 6 g (15,9 mmoles) du composé 6, 173 mg (3,2 mmoles) de méthylate de sodium et 60 ml de méthanol ; on laisse 1 h à température ambiante (c.c.m. : pentane-éther 2:1 v/v), on évapore le méthanol et purifie sur colonne de gel de silice (pentane-éther 2:1 v/v). On recueille 4,3 g (Rdt. : 99%) du liquide 7. $\{\alpha\}_D^{22} = -5^\circ$; $\{\alpha\}_{365}^{22} = -68^\circ$ (c 1,158 ; CH_2Cl_2)
Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 39,56 ; H, 4,03 ; N, 5,13 ; F, 27,84. Trouvé : C, 39,38 ; H, 4,42 ; N, 4,83 ; F, 27,92.

Méthyl-fluoro-2-trifluoroacétamido-3-tridésoxy-2,3,6- α -L-galactopyranoside (8). On dissout 4 g (23,2 mmoles) du composé 7 dans 40 ml d'éthanol ; on ajoute 500 mg de palladium sur charbon à 10%. On place sous atmosphère d'hydrogène et la réaction, suivie en c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle 2:1 v/v), est terminée au bout de 30 mn. Le catalyseur est filtré, on lave à l'éthanol, évapore les solvants puis le produit brut est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane. $F = 216^\circ$ (Rdt. : 100%). $\{\alpha\}_D^{22} = -63,7^\circ$ (c 0,99 ; CH_3COCH_3). RMN 350 MHz (CD_3COCD_3) : 8,63 (d, 1H, N-H, $J_{\text{H,NH}}=8$ Hz) 4,54 (s, 1H, O-H) 4,52 (q, 1H, H-1, $J_{1,2}=7,3$ Hz, $J_{1,\text{F}}=6,8$ Hz) 4,52 et 4,38 (2q, 1H, H-2, $J_{2,\text{F}}=51$ Hz, $J_{2,3}=10$ Hz) 4,27 (m, 1H, H-3, $J_{3,\text{F}}=10$ Hz, $J_{3,4}=3$ Hz) 3,9 (oct, 1H, H-5, $J_{5,\text{CH}_3}=6,4$ Hz, $J_{4,5}=3$ Hz) 3,81 (m, 1H, H-4) 3,5 (s, 3H, OCH_3) 1,26 (d, 3H, CH_3)
Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 39,27 ; H, 4,73 ; N, 5,09 ; F, 27,64. Trouvé : C, 39,22 ; H, 4,73 ; N, 5,19 ; F, 28,05.

Amino-3-fluoro-2-tridésoxy-2,3,6-L-galactopyranose (chlorhydrate 10). On dissout 1,1 g (4 mmoles) de 8 dans 10 ml d'HCl 4N (40 mmoles), on chauffe à 100° . Après 30 mn, le produit de départ a disparu (un essai a montré que l'on obtient à ce moment là un produit identique à l'aminoside 9 synthétisé par ailleurs par action de la potasse éthanolique sur le composé 8) ; si l'on poursuit le chauffage 24 h, on obtient le produit désiré. La solution est

alors évaporée à sec puis le produit brut obtenu est dissous dans le minimum d'eau, on ajoute de l'isopropanol et on concentre : 3 cristallisations successives permettent d'obtenir 770 mg (Rdt. : 96%) , $F = 215^\circ$ (déc) . $[\alpha]_D^{23} = -69,7^\circ$ (c 0,676 ; H₂O) stabilisé au bout de 7 h. RMN 350 MHz (CD₃OD) isomère α : 5,29 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, $J_{1,F} \sim 0$) 4,83 et 4,68 (2q, 1H, H-2, $J_{2,F} = 50,4$ Hz, $J_{2,3} = 10,5$ Hz) 4,21 (oct, 1H, H-5, $J_{4,5} = 1$ Hz, $J_{5,CH_3} = 6,5$ Hz) 3,83 (m, 1H, H-4) 3,74 (oct, 1H, H-3, $J_{3,F} = 11$ Hz, $J_{3,4} = 3,5$ Hz) 1,18 (d, 3H, CH₃). Isomère β : 4,75 (q, 1H, H-1, $J_{1,2} = 7,7$ Hz, $J_{1,F} = 3$ Hz) 4,47 et 4,33 (2q, 1H, H-2, $J_{2,F} = 52$ Hz, $J_{2,3} = 10$ Hz) 3,83 (m, 1H, H-4) 3,76 (m, 1H, H-5) 3,55 (oct, 1H, H-3, $J_{3,F} = 11,2$ Hz, $J_{3,4} = 3,5$ Hz) 1,25 (d, 3H, CH₃, $J_{5,CH_3} = 6,5$ Hz) . RMN (D₂O) ¹⁹F : deux signaux à 29,32 et 29,50 ppm.

Anal. Calc. pour C₆H₁₃NO₃ClF : C, 35,73 ; H, 6,45 ; N, 6,95 ; Cl, 17,62 ; F, 9,43. Trouvé : C, 35,89 ; H, 6,43 ; N, 6,74 ; Cl, 17,53 F, 9,19.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide financière du CNRS (UA 04 495) et de l'INSERM (U 205).

REFERENCES

1. J. E. G. Barnett, Adv. Carbohydr. Chem., **22**, 177 (1967).
2. A. A. E. Penglis, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **38**, 281 (1981) et références citées.
3. L. Hough, A. A. E. Penglis et A. C. Richardson, Carbohydr. Res., **83**, 142 (1980).
- 4a. R. Albert, K. Dax et A. E. Stütz, J. Carbohydr. Chem., **3**, 267 (1984).
- b. R. Albert, K. Dax et A. E. Stütz, Tetrahedron Lett., **24**, 1763 (1983).
- c. R. Albert, K. Dax et A. E. Stütz, Carbohydr. Res., **132**, 162 (1984).
5. T. Tsuchiya, T. Torii, Y. Suzuki et S. Umezawa, Carbohydr. Res., **116**, 277 (1983).

6. T. Tsuchiya, T. Torii, S. Umezawa et H. Umezawa, J. Antibiot., 35, 1245 (1982).
7. W. J. Middleton, J. Org. Chem., 40, 574 (1975).
P. J. Card, J. Org. Chem., 48, 393 (1983).
P. J. Card et G. S. Reddy, J. Org. Chem., 48, 4734 (1983).
8. D. Picq, D. Anker, C. Rousset et A. Laurent, Tetrahedron Lett., 24, 5619 (1983).
9. D. R. Hicks et B. Fraser-Reid, Synthesis, 203 (1974).
10. D. Picq, M. Cottin, D. Anker et H. Pacheco, Tetrahedron Lett., 24, 1399 (1983).
11. D. Horton et W. Weckerle, Carbohydr. Res., 44, 227 (1975).
12. A. Crugnola, P. Lombardi, C. Gandolfi et F. Arcamone, Gazz. Chim. Ital., 111, 395 (1981).
13. S. Levy, E. Lioni, D. Elmaleh et W. Curatolo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 972 (1982).
14. A. Dessinges, A. Olesker, G. Lukacs et Ton That Thang, Carbohydr. Res., 126, C6 (1984).
15. L. Philips et V. Wray, J. Chem. Soc. B., 1618 (1971).