

METHODE D'ACCES AUX DERIVES DIAMINO-TETRADESIOXY-HEXOSES :  
 SYNTHÈSE DE LA PURPURSAMINE C,  
 COMPOSANT DE L'ANTIBIOTIQUE GENTAMYCINE C<sub>1a</sub>

J. CLEOPHAX, J. LÉBOUL, A. OLESKER et S.D. GERO

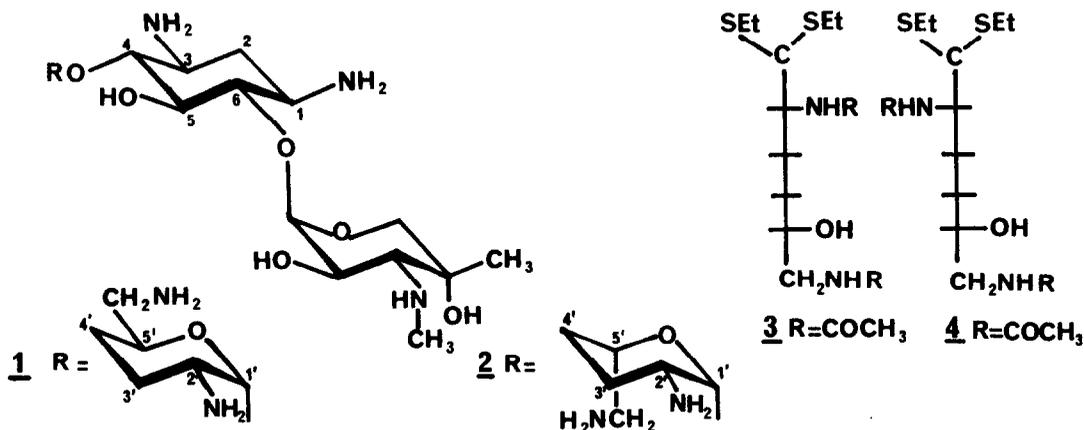
(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif sur Yvette, France)

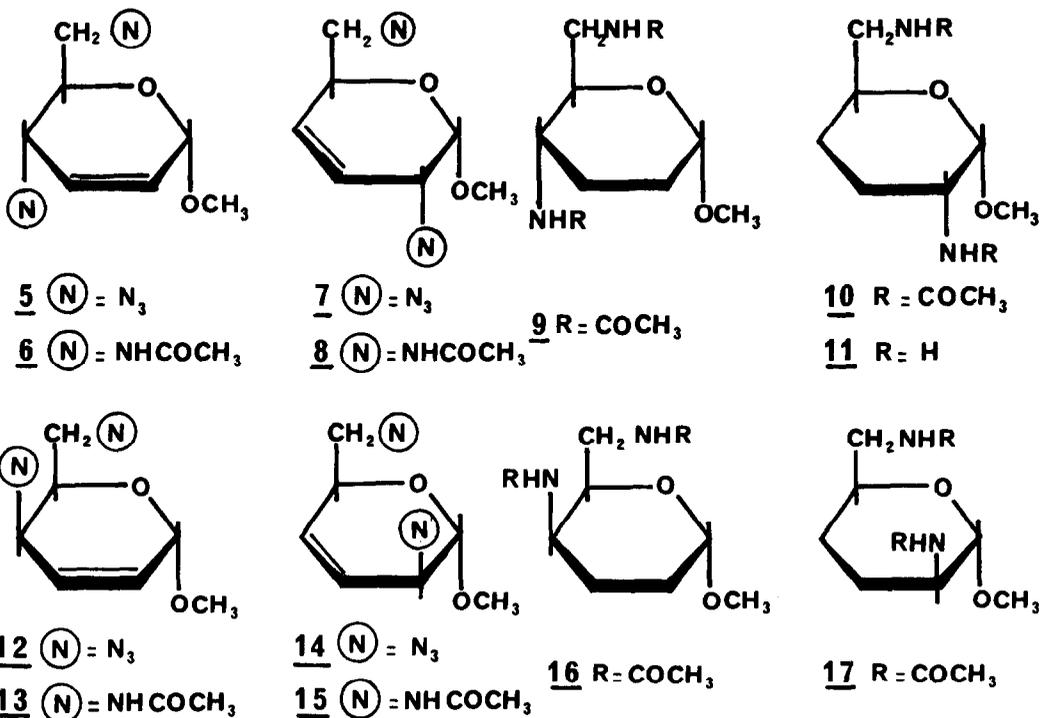
(Received in France 18 October 1973; received in UK for publication 30 October 1973)

La découverte des antibiotiques diaminocyclitol glycosides<sup>1</sup> est à l'origine de nombreux travaux de recherches aussi bien chimiques que microbiologiques. L'utilisation clinique de plus en plus fréquente de ces antibiotiques a développé une résistance (R factor) chez les bactéries, résultant de la modification puis de l'inactivation de ces composés<sup>2</sup>. En particulier différents groupes hydroxyles et amines bien déterminés sont acétylés, phosphorylés et adénylés. C'est vraisemblablement la raison pour laquelle les gentamycines et la sisomicine<sup>4,5</sup>, dépourvues d'hydroxyle sur les carbones 3' et 4' sont parmi les meilleurs antibiotiques de ce type.

La gentamycine C<sub>1a</sub>, 1, pseudo-trisaccharide, est constituée de trois composants<sup>1,6,7</sup>: la 2-désoxystreptamine, la garosamine et la purpurosamine C. La mercaptolyse<sup>6</sup> suivie de la N-acétylation de 1 ont fourni, entre autres, un dérivé diamino tétradésoxyhexose, (la purpurosamine C), auquel, sur la base des données physicochimiques, a été attribuée la structure 2,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy-D-érythro-hexose diéthyl dithioacétal 3<sup>6,7</sup>.

De même, la mercaptolyse<sup>8</sup> de la dihydrosisomicine 2 issue de la réduction de la sisomicine, conduit après N-acétylation à un autre diaminohexose, le 2,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy-L-thréo-hexose diéthyl dithioacétal, énantiomère du diéthyl dithioacétal de l'épi-purpurosamine C, 4<sup>7</sup>.





Dans le cadre de recherches sur ces antibiotiques, nous décrivons dans cette communication un nouvel accès aux dérivés diamino tétradésoxy hexoses insaturés et saturés, en particulier à la purpurosamine C et à l'épi-purpurosamine C. La voie de synthèse de ces dérivés utilise le réarrangement thermique<sup>9</sup> des deux diazides allyliques 5 et 12 récemment préparés dans notre laboratoire<sup>10</sup>.

Par chauffage 1 h. à 120°C en solution dans le 2-méthoxy-éthanol, le diazide 5 se réarrange partiellement en son isomère 7, et la chromatographie indique la présence de 5 et 7 dans une proportion de 3 à 2 approximativement. Au cours d'un essai de séparation, on observe à nouveau l'isomérisation des deux composés. Ce mélange est donc réduit directement à l'hydrate d'hydrazine en solution éthanolique en présence de nickel de Raney.

Dans ces conditions, seules les fonctions azides sont réduites. Après N-acétylation, on isole par chromatographie préparative le méthyl 4,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hex-2-ène-pyranoside 6 [F = 117-119°;  $[\alpha]_D^{20} + 141^\circ$ , c = 0,68 dans CH<sub>3</sub>OH] et le méthyl 2,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hex-3-ène-pyranoside 8 [F = 217-219°;  $[\alpha]_D^{20} - 39^\circ$ , c = 0,63 dans CH<sub>3</sub>OH]. La position de la double liaison dans les composés 8 et 6 est établie sans ambiguïté par étude des spectres de masse<sup>11</sup>, et la RMN est en accord avec les structures proposées.

La réduction catalytique de 6 et 8 en présence de platine d'Adams fournit respectivement le méthyl 4,6-diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hexopyranoside 9 [F = 178-180°;  $[\alpha]_D^{20} + 169^\circ$ ; c = 0,86 dans CHCl<sub>3</sub>] et le méthyl 2,6-diacéta-

mido-2, 3, 4, 6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hexopyranoside 10 [ $F = 200-208^\circ$  ;  $[\alpha]_D + 161^\circ$  ;  $c = 0,9$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ], qui est le méthyl glycoside de la di-N-acétyl purpurosamine C.

Le composé 10 a été traité par l'éthanethiol et l'acide chlorhydrique, puis N-acétylé, conduisant au diéthyl dithioacétal de la purpurosamine C [ $F = 110-113^\circ$  ;  $[\alpha]_D + 27^\circ$  ;  $c = 0,44$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ] identique en tout point au produit obtenu à partir de la gentamycine  $\text{C}_{1a}$  [litt. <sup>6</sup>  $F = 109-112^\circ$  ;  $[\alpha]_D + 27,4^\circ$ ,  $c = 0,33$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ].

Une synthèse du méthyl 2, 6-diamino-2, 3, 4, 6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-érythro-hexopyranoside, 11 a été récemment décrite <sup>3</sup> par modification et dégradation de la néamine mais la corrélation chimique avec un dérivé de la purpurosamine C n'a jamais été effectuée.

De la même manière, le réarrangement thermique du diazide 12 a fourni le mélange de 12 et 14 dans un rapport de 1 à 1 ; la réduction par l'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney et la N-acétylation ont permis d'isoler le diacétamide 13 [ $F = 249-250^\circ$  ;  $[\alpha]_D - 103^\circ$  ;  $c = 1$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ] et son isomère 15 [sirop  $[\alpha]_D - 98^\circ$  ;  $c = 1,04$  dans  $\text{CHCl}_3$ ].

Par hydrogénation catalytique, le composé 13 est transformé en méthyl 4, 6-diacétamido-2, 3, 4, 6- $\alpha$ -D-thréo-hexopyranoside 16 [ $F = 175-177^\circ$  ;  $[\alpha]_D + 80^\circ$  ;  $c = 0,8$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ] et 15 en 2, 6-diacétamide 17 [sirop  $[\alpha]_D + 85^\circ$  ;  $c = 0,65$  dans  $\text{CHCl}_3$ ]. Ce dernier a été traité par l'éthanethiol et l'acide chlorhydrique, puis la N-acétylation a conduit au 2, 6-diacétamido-2, 3, 4, 6-tétradésoxy- $\alpha$ -D-thréo-hexose diéthyl dithio-acétal 4 [sirop ;  $[\alpha]_D - 31^\circ$  ;  $c = 0,39$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ] [Litt. <sup>7</sup>  $[\alpha]_D - 30$  ;  $c = 0,36$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ], énantiomère du produit de mercaptolyse et N-acétylation de la dihydrosisom'icine [Litt. <sup>8</sup> :  $F = 81-84^\circ$  ;  $[\alpha]_D + 32^\circ$  dans  $\text{CH}_3\text{OH}$ ].

#### Remerciements -

Nous remercions vivement M. le Professeur E. LEDERER pour ses encouragements et M. le Professeur R.D. GUTHRIE pour ses fructueuses discussions.

#### REFERENCES

1. D.J. Cooper, (1971), Pure et Applied Chemistry, 28, 455.
2. R. Benvenistæet J. Davis, (1973), Ann.Rev.Biochem., 42, 471.
3. S. Umezawa, Y. Okazaki et T. Tsuchiya, (1972), Bull.Soc.Chim.Japan, 45, 3619
4. C.C. Crowe et E. Sanders, (1973), Antimicrob.Ag.Chemother., 3, 24
5. M. Kugelman, A.K. Mallans et H.F. Vernay, (1973), J.Antibiotics, 26, 394
6. D.J. Cooper, M.D. Yudis, H.M. Marigliano et Th. Traudel, (1971), J.Chem.Soc.(C), 2876.
7. R.D. Guthrie et Mrs G.J. Williams, (1972), J.C.S.Perkin I., 2619.
8. H. Reimann, RS. Jaret et D.J. Cooper, (1971), Chem.Comm., 924.
9. R.J. Ferrier et N. Vethaviaser, (1971), J.Chem.Soc.(C), 1907.
10. J. Cléophax, D. Anglesio, S.D. Gero et R.D. Guthrie, (1973), Tetrahedron Letters, 1769
11. R.J. Ferrier, N.Vethaviasar, O.S. Chizhov, V.I.Kadentssev et B.M. Zolotarev,