

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫ **N° 81 03405**

⑤④ Synthèse de la N-benzoyl-L-ristosamine et produits intermédiaires utilisés pour cette synthèse.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 H 5/06, 3/08, 23/00, 15/24.

②② Date de dépôt..... 20 février 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 7 mars 1980, n° 128 298.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 37 du 11-9-1981.

⑦① Déposant : Société dite : PURDUE RESEARCH FOUNDATION, résidant aux EUA.

⑦② Invention de : Roy Lester Whistler.

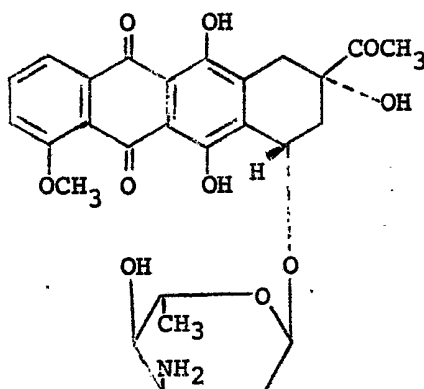
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 65008 Paris.

La présente invention se rapport à une technique de synthèse de la N-benzoyl-L-ristosamine et de produits intermédiaires pouvant être convertis en N-benzoyl-L-ristosamine. La présente invention se rapporte également à
 5 certains produits intermédiaires nouveaux utiles pour la synthèse de la N-benzoyl-L-ristosamine.

La daunomycine, antibiotique anthracyclinique connu, est un agent antinéoplasique d'utilité clinique bien établie. La daunomycine consiste en l'aglycone, daunomycinone, et en le sucre aminé, daunosamine. Un procédé de synthèse du
 10 chlorhydrate de daunosamine ainsi que de certains produits intermédiaires nouveaux est décrit dans la demande de brevet aux U.S.A. n°128 299, déposée le 7 mars 1980.

La 3',4'-épi-daunomycine cnsiste en l'aglycone, daunomycinone, et en le sucre aminé, ristosamine. La 3',4'-épi-daunomycine a la formule suivante :



La 3',4'-épi-daunomycine, de même que la daunomycine, présente une activité anti-tumeur. Voir Arcamone et al, "Synthèse d'un composé de configuration analogue à celle
 20 de la daunorubicine" Carbohydrate Research, Vol. 46, p.c3 (1976); Bargiotti et al, "Synthèse de dérivés de 3-amino-2,3-didésoxy-L-hexoses apparentés à la daunosamine (3-amino-2,3,6-tridésoxy-L-lyxo-hexose)", Carbohydrate Research, Vol. 58, p.353(1977). Spécifiquement, la 3',4'-épi-
 25 daunomycine est efficace contre la leucémie P-388 chez les souris. Voir le brevet U. S. n° 4.112.076 au nom de Arcamone et al.

Etant donné que le sucre aminé, ristosamine, constitue une partie importante de la 3',4'-épi-daunomycine, les techniques de synthèse de la ristosamine et des composés apparentés, sont extrêmement souhaitables en tant que partie
5 d'une technique pour la synthèse totale de la 3',4'-épi-daunomycine.

Les techniques de synthèse de la L-ristosamine et des composés apparentés sont connues. Voir, par exemple, Lee et al, "Confirmation par synthèse que la ristosamine est le 3-
10 amino-2,3,6-tridésoxy-L-ribohexose", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, n°7, p.767 (1975); Sztaricskai et al, "La synthèse de la N-benzoylristosamine", Tetrahedron Letters, n°13, p.1111 (1975). De plus, des techniques de synthèse de la D-ristosamine, énantiomère de la L-ristosamine, sont
15 également connues. Voir, par exemple, Pelyvas et al, "Une nouvelle synthèse de dérivés de la D-ristosamine", Carbohydrate Research, Vol.53, p.c 17 (1977); Baer et al, "Une synthèse du chlorhydrate de 3-amino-2,3,6-tridésoxy-D-ribo-hexose (D-ristosamine)", Carbohydrate Research, Vol. 55, p.253 (1977).

20 Les techniques de synthèse de la L-ristosamine révélées par Lee et al, supra, et par Sztaricskai et al, supra, impliquent l'une comme l'autre l'étape potentiellement dangereuse de fabrication d'un dérivé d'azide avec l'azide de sodium. En outre, chez Sztaricskai et al, la réduction du
25 groupe azide en groupe amino a un rendement de seulement 36%.

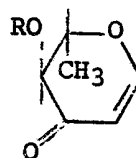
La présente invention fournit une technique pratique de synthèse de la N-benzoyl-L-ristosamine. De plus, la présente invention fournit de nouveaux produits intermédiaires et des procédés de préparation de ces produits, qui sont utiles pour
30 synthétiser la N-benzoyl-L-ristosamine.

Suivant la présente invention, les composés connus, L-rhamnal ou 6-désoxy-L-allal, sont employés comme matières de départ pour fabriquer les alkyl L-ristosaminides. Ces derniers composés peuvent être convertis en le composé connu N-benzoyl-
35 L-ristosamine.

Le présent procédé de synthèse des alkyl L-ristosaminides comprend les étapes suivantes :

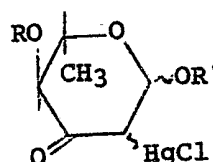
a. On oxyde le L-rhamnal ou le 6-désoxy-L-allal;

b. On fait réagir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol résultant avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



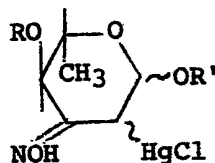
dans laquelle R est un groupe de blocage;

5 c. On soumet le composé résultant à une alkyloxymercuration pour obtenir un cétose de formule :



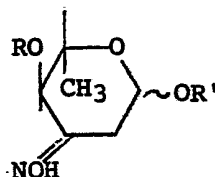
dans laquelle R' est un groupe alkyle en C₁-C₆;

d. On soumet le cétose résultant à une oximation pour obtenir une oxime de formule :



10

e. On démercure l'oxime en un composé de formule :

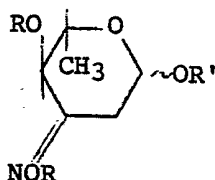


; et

f. On réduit le composé résultant avec élimination simultanée du groupe de blocage, pour obtenir les alkyl L-ristosaminides.

Le L-rhamnal utilisé à l'étape (a) peut être préparé par désacétylation du 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnal fournissant le L-rhamnal.

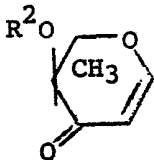
5 Bien que le composé obtenu dans l'étape (e) puisse être directement réduit avec élimination simultanée du groupe de blocage, il est préférable de le faire réagir d'abord avec un agent de blocage, pour obtenir un composé de formule :



10 dans laquelle R est un groupe de blocage, et de réduire ensuite le composé résultant avec élimination simultanée des groupes de blocage pour obtenir les alkyl L-ristosaminides.

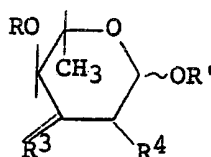
On peut convertir en N-benzoyl-L-ristosamine les alkyl L-ristosaminides, obtenus par le procédé décrit ci-dessus en benzoylant les alkyl L-ristosaminides et en soumettant les alkyl N-benzoyl-L-ristosaminides résultants à 15 une hydrolyse en milieu acide. A titre de variante, on peut hydrolyser les alkyl L-ristosaminides en chlorhydrate de L-ristosamine par le mode opératoire décrit dans l'article de Lee et al, supra.

20 La présente invention concerne également de nouveaux produits intermédiaires et des méthodes de préparation de ces produits, qui sont utiles pour synthétiser la N-benzoyl-L-ristosamine. Parmi ces produits intermédiaires, il y a ceux de formule :



dans laquelle R^2 est $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$, ou H.

La présente invention fournit aussi des produits intermédiaires de valeur et des procédés de préparation de ces produits, qui sont utiles pour synthétiser la N-benzoyl-L-ristosamine, comprenant ceux de formule :



dans laquelle R est $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ ou $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$

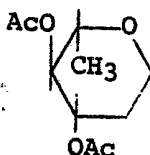
R^3 est $\text{O}=\text{}$, $\text{HON}=\text{}$, $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{}$, ou $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON}=\text{}$

R^4 est HgCl ou H

avec les limitations suivantes : lorsque R^4 est HgCl , R^3 doit être $\text{O}=\text{}$ ou $\text{HON}=\text{}$;
lorsque R^4 est H , R^3 ne peut pas être $\text{O}=\text{}$.

Dans la technique de synthèse suivant la présente invention, le composé connu, 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnal, peut être employé comme matière de départ. Sa préparation est décrite par Iselin et al, "2-désoxy-L-rhamnose (2-désoxy-L-chinovose) cristallisé", Helvetica Chimica Acta, Vol. 27, p. 1146 (1944). Le composé 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnal a la formule suivante :

1.

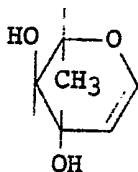


Il convient d'observer que dans la formule structurale ci-dessus, ainsi que dans d'autres formules structurales apparaissant dans ce texte, certains des atomes d'hydrogène sont omis pour la clarté et que l'abréviation "Ac" est utilisée pour représenter le radical acétyle, c'est-à-dire $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$.

Les spécialistes n'auront aucune difficulté à comprendre ces formules.

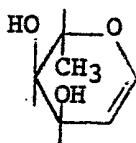
Le composé de formule 1 est désacétylé pour fournir le L-rhamnal de formule :

2.



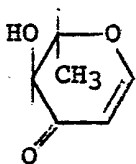
On effectue de préférence la désacétylation en dissolvant le composé de formule 1 dans du méthanol et en réglant le pH à une valeur de 8 à 9 par addition de méthoxyde de sodium dans le méthanol. On neutralise la solution et on chasse le solvant sous pression réduite. Le sirop clair résultant est co-évacué avec du toluène plusieurs fois et le sirop cristallise au cours de ces évaporations.

Soit le composé de formule 2, soit le 6-désoxy-L-allal, qui est préparé selon le mode opératoire de F. Michael, Chem. Ber., Vol. 63, p. 347 (1939) (description de la préparation du D-isomère correspondant), et qui a la formule suivante : 2'.



sont oxydés pour fournir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-trisédoxy-L-érythro-hex-1-énitol de formule :

3.



On effectue de préférence l'oxydation en dissolvant dans du benzène le composé de formule 2 ou de formule 2', puis en ajoutant du carbonate d'argent sur célite (réactif de Fetizon). On distille le mélange pour éliminer une partie du solvant, puis on le chauffe à reflux. On filtre ensuite le mélange sur célite, et on évapore le filtrat pour obtenir le composé cristallin brut de formule 3. On peut débarrasser ce composé de toute trace du composé de formule 2 ou 2' n'ayant pas réa-

gi par recristallisation ou en effectuant une séparation du mélange entre le chloroforme et l'eau.

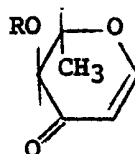
On prépare le réactif de Fetizon utilisé dans l'étape d'oxydation ci-dessus en dissolvant du nitrate d'argent dans de l'eau distillée, en ajoutant de la célite, puis en ajoutant une solution de bicarbonate de potassium dans de l'eau distillée. On filtre la suspension bien agitée pour recueillir le réactif, qui est stocké dans une bouteille en verre brun à température ambiante.

A titre de variante préférable de l'étape d'oxydation, on peut faire réagir le composé de formule 2 ou celui de formule 2' avec une suspension spécialement préparée de dioxyde de manganèse dans le tétrahydrofuranne. On prépare le dioxyde de manganèse employé dans cette étape en dissolvant du permanganate de potassium dans de l'eau distillée, en chauffant et en ajoutant simultanément du monohydrate de sulfate de manganèse dans de l'eau et une solution d'hydroxyde de sodium. La suspension est agitée, filtrée et lavée. Le solide brun-chocolat résultant est ensuite séché pour fournir un dioxyde de manganèse satisfaisant pour son emploi dans son étape d'oxydation.

Comme autre variante préférable de l'étape d'oxydation, on peut faire réagir le composé de formule 2 ou celui de formule 2' avec le complexe trioxyde de chrome : pyridine dans le chlorure de méthylène catalysé par l'anhydride acétique.

On fait alors réagir le composé de formule 3 avec un agent de blocage, pour obtenir un composé de formule :

4.



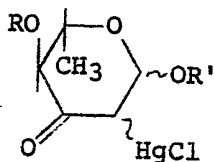
dans laquelle R est un groupe de blocage.

Des exemples de groupes de blocage convenables pouvant être utilisés dans toute la présente technique de synthèse comprennent les groupes acétyle $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ et benzoyle $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$. On peut introduire ces groupes en faisant réagir

le composé de formule 3 avec, respectivement, des composés tels que l'anhydride acétique ou le chlorure de benzoyle. On effectue de préférence la réaction dans un solvant qui est un bon accepteur d'acides, tel que la pyridine, une solution d'hydroxyde de sodium ou la quinoléine. On fait ensuite évaporer le solvant et on fait co-évaporer plusieurs fois le résidu avec du toluène. Lorsqu'on fait réagir le réactif préféré, l'anhydride acétique, avec le composé de formule 3, on obtient le 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol.

Le composé de formule 4 est ensuite soumis à une alkyloxymercuration pour fournir un cétose de formule :

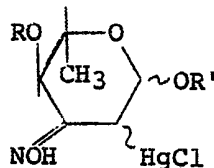
5.



dans laquelle R est un groupe de blocage tel que défini précédemment et R' est un groupe alkyle en C₁-C₆. Lorsque R est le groupe préféré acétyle, et que R' est le groupe méthyle, ce composé est alors le méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside. On effectue de préférence la méthoxymercuration en dissolvant l'acétate mercurique et le chlorure mercurique dans du méthanol, en chauffant à reflux le mélange, puis en le refroidissant jusqu'à la température ambiante. Le composé de formule 4, sous forme d'une solution dans le méthanol, est ensuite ajouté au mélange chauffé à reflux. On agite le mélange à la température ambiante, puis on fait évaporer le solvant sous pression réduite. On fait co-évaporer le résidu avec du toluène pour éliminer l'acide acétique formé durant la réaction et le résidu restant est dissous dans du chloroforme et est filtré pour être débarrassé de toute substance insoluble dans le chloroforme. L'évaporation du filtrat fournit le composé de formule 5 sous forme d'un mélange de stéréoisomères.

Le cétose de formule 5 est alors soumis à une oximation pour fournir une oxime de formule :

6.

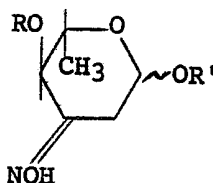


dans laquelle R et R' sont tels que décrits précédemment. Lorsque R est le groupe préféré acétyle, et R' est le méthyle, ce composé est alors le méthyl 2-chloromercuri-3-oximino-4-0-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hexopyranoside. On peut effectuer l'oximation en faisant réagir le cétose de formule 5 avec l'hydroxylamine.

10

On soumet ensuite le composé de formule 6 à une démercuration pour obtenir un composé de formule :

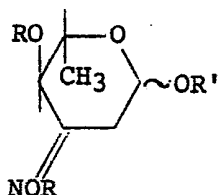
7.



dans laquelle R et R' sont tels que décrits précédemment. Lorsque R est le groupe préféré acétyle et R' est le groupe méthyle, le composé est alors le méthyl 3-oximino-4-0-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside. De préférence, on effectue la démercuration en dissolvant le composé de formule 6 dans du méthanol et en ajoutant de la triéthylamine puis du borohydrure de sodium. On filtre la suspension sur célite pour éliminer le mercure élémentaire, puis on fait évaporer le filtrat. On forme une bouillie du résidu dans de l'éther diéthylique et on filtre cette bouillie pour éliminer le chlorure de triéthylammonium. On fait évaporer le filtrat pour obtenir le composé de formule 7 sous forme d'un sirop.

Bien que l'on puisse réduire directement l'oxime de formule 7 avec élimination simultanée du groupe de blocage, pour obtenir les alkyl L-ristosaminides, il est préférable de faire réagir d'abord l'oxime avec un agent de blocage, pour obtenir un composé de formule :

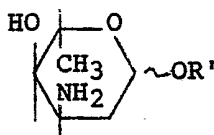
8.



dans laquelle R et R' sont tels que décrits précédemment. L'agent de blocage peut être identique aux agents que l'on a fait réagir avec le composé de formule 3, à savoir l'anhydride acétique ou le chlorure de benzoyle. Comme dans le cas de la réaction décrite précédemment faisant intervenir le composé de formule 3, on effectue de préférence la réaction mettant en oeuvre l'oxime de formule 7 dans un solvant qui est un bon récepteur d'acides, tel que la pyridine, une solution d'hydroxyde de sodium, ou la quinoléine. On fait ensuite évaporer le solvant et on fait co-évaporer le résidu plusieurs fois avec du toluène. Lorsqu'on fait réagir le réactif préféré l'anhydride acétique, avec l'oxime préférée de formule 7 et lorsque R' est le groupe méthyle, on obtient le méthyl 3-acétyl-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside.

On réduit ensuite le composé de formule 8 avec élimination simultanée des groupes de blocage, pour obtenir les alkyl L-ristosaminides de formule :

9.

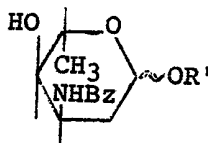


Lorsque R' est le groupe méthyle, ce composé est le méthyl L-ristosaminide. On effectue de préférence la réduction en dissolvant le composé de formule 8 dans le tétrahydrofur puis en ajoutant, comme agent réducteur, l'hydrure de lithium et d'aluminium, puis en chauffant à reflux. On refroidit ensuite la solution jusqu'à la température ambiante et on détruit l'excès d'hydrure avec de l'eau et de l'hydroxyde de sodium 1N. On sépare par filtration la substance insolu-

ble et on fait évaporer le filtrat pour obtenir le composé de formule 9 sous forme d'un sirop.

- Le composé de formule 9 peut, si on le désire, être converti en N-benzoyl-L-ristosamine. On effectue cette conversion en deux étapes. Tout d'abord, on convertit le composé de formule 9 en alkyl N-benzoyl-L-ristosaminide de formule :

10.

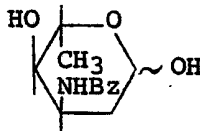


Dans la formule ci-dessus, comme ailleurs dans ce texte, l'abréviation "Bz" est utilisée pour représenter le radical benzoyle, c'est-à-dire $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$. On peut effectuer la

- conversion en dissolvant le composé de formule 9 dans de l'eau, en ajoutant du bicarbonate de potassium, en refroidissant la solution, puis en y ajoutant une solution de chlorure de benzoyle dans l'acétone. Lorsque la réaction est achevée, on fait évaporer l'acétone et on lave au chloroforme la suspension aqueuse restante. Les extraits chloroformiques combinés sont séchés, filtrés et évaporés pour fournir le composé de formule 10 sous forme d'un sirop.

- La seconde étape de la conversion des alkyl L-ristosaminides en N-benzoyl-L-ristosamine implique l'hydrolyse en milieu acide du composé de formule 10 fournissant la N-benzoyl-L-ristosamine de formule :

11.



On effectue l'hydrolyse en milieu acide en dissolvant le composé de formule 10 dans un mélange d'eau et d'acide acétique glacial, en chauffant à reflux et en faisant évaporer le solvant. On fait ensuite co-évaporer le résidu avec du toluène pour obtenir le composé de formule 11 à l'état brut. On effectue une purification partielle par une extraction à l'eau chaude du produit brut.

On peut utiliser les alkyl L-ristosaminides dans un procédé de fabrication de la 3',4'-épi-daunomycine. Plus spécifiquement, on fait réagir le méthyl L-ristosaminide avec l'anhydride trifluoroacétique, de la manière décrite par Sztaricskai et al, "Une synthèse de la L-ristosamine et d'un dérivé de son C-4 épimère", Carbohydrate Research, Vol.65, p. 193 (1978), pour obtenir le méthyl N,O-ditrifluoroacétyl-L-ristosaminide, le groupe trifluoroacétyle étant ensuite sélectivement éliminé de la position 4. On fait ensuite réagir ce produit avec le chlorure de p-nitrobenzoyle comme décrit par Arcamone et al, "Synthèse d'un composé de configuration analogue à celle de la daunorubicine. ", supra. Une hydrolyse en milieu acide suivie d'une p-nitrobenzoylation du sucre libre résultant et un traitement subséquent par l'acide chlorhydrique sec fournissent le chlorure de 4-O-p-nitro-benzoyl-3-N-trifluoroacétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo-hexopyranosyle. Ce dernier composé peut alors être condensé avec l'aglycose, la daunomycinone, pour fournir, avec élimination des groupes de blocage, la 3',4'-épi-daunomycine.

Les exemples suivants illustrent mieux encore des modes de réalisation préférés de l'invention. Ces exemples ne doivent aucunement être considérés comme limitatifs, mais ils ont uniquement pour but d'illustrer les diverses caractéristiques de la présente invention.

EXEMPLE 1

On dissout 10g de 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnal dans 100 ml de méthanol et on règle le pH à une valeur de 8 à 9 par une addition goutte à goutte d'une solution fraîchement préparée de méthoxyde de sodium dans le méthanol. On scelle le

flacon et on le laisse reposer à 0°-5°C toute la nuit, temps au bout duquel la désacétylation est complète. On neutralise la solution en y ajoutant goutte à goutte avec précaution de l'acide acétique glacial, puis on chasse le solvant sous pression réduite. On fait co-évaporer plusieurs fois le sirop clair résultant avec du toluène pour éliminer tout acide acétique en excès et le sirop cristallise durant ces évaporations pour fournir le N-rhamnal. Le rendement de ce composé est de 6 grammes.

EXEMPLE 2

Dans un ballon équipé pour une distillation, on dissout 1 g de L-rhamnal (produit de l'Exemple 1) dans 100 ml de benzène. On ajoute à cette solution 20-25g de carbonate d'argent sur célite (réactif de Fetizon), préparé comme décrit ci-dessous. On distille le mélange pour éliminer 20-25 ml du solvant, puis on chauffe à reflux la suspension brun-sombre pendant 1 à 2 heures. On filtre ensuite le mélange sur célite et on fait évaporer le solvant. Le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol cristallise sur les parois du ballon et on peut le débarasser d'une petite quantité de L-rhamnal qui n'a pas réagi en le faisant recristalliser ou en séparant le mélange entre le chloroforme et l'eau. Le rendement en produit final est de 0,9 g.

Préparation du réactif de Fetizon : On dissout dans 200 ml d'eau distillée 34g de nitrate d'argent, puis 30g de célite. Ensuite, on ajoute avec précaution et en plusieurs portions une solution de 21g de bicarbonate de potassium dans 300 ml d'eau distillée. 10 mn après l'addition finale de la solution de bicarbonate, on filtre la suspension bien agitée pour recueillir le réactif. On sèche à l'air le réactif d'abord 15-30 mn, puis on le transfère dans un flacon de 1 litre, que l'on place sur un évaporateur rotatif pendant plusieurs heures pour chasser la plus grande partie de l'eau. Le rendement en réactif de Fetizon est de 58g. On stocke le réactif dans une bouteille en verre brun pour le protéger de la lumière et on le conserve à la température ambiante.

EXEMPLE 3

A titre de variante du mode opératoire selon l'Exemple 2, on peut oxyder 1 g de L-rhamnal avec 15-20g de dioxyde de manganèse spécialement préparé (voir ci-après) dans du tétra-
5 hydrofuranne à la température ambiante. Comme avec le mode opératoire suivant l'Exemple 2, le produit obtenu est le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol.

Préparation du dioxyde de manganèse activé : On chauffe à 90°C 48g de permanganate de potassium dans 300 ml d'eau
10 distillée. On ajoute à cette solution simultanément 42g de monohydrate de sulfate de manganèse dans 75 ml d'eau et 60 ml d'hydroxyde de sodium à 40% pendant 15-20 mn. On agite la suspension à 85-90°C pendant une heure, on la filtre et on lave à l'eau jusqu'à ce que la liqueur de lavage soit
15 claire. On sèche toute la nuit à 160°C le solide brun chocolat pour obtenir 41g de dioxyde de manganèse.

EXEMPLE 4

A titre de seconde variante du mode opératoire selon l'Exemple 2, on ajoute 4g de trioxyde de chrome à une solution de chlo-
20 rure de méthylène contenant 1,61 ml de pyridine et on agite le mélange à 25°C pendant 15 mn. On ajoute à cette solution 1,3g de L-rhamnal et on y ajoute immédiatement ensuite 0,95 ml d'anhydride acétique, en contrôlant la réaction par chroma-
tographie encouche mince. La réaction est généralement complè-
25 te en 5-10 mn. On verse alors le mélange réactionnel sur une colonne de gel de silice surmontée d'une certaine quantité d'acétate d'éthyle pour précipiter le composé de chrome et l'on élue le produit sous forme d'une seule fraction. Le
1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol
30 résultant est purifié par recristallisation.

EXEMPLE 5

On peut suivre un mode opératoire identique à celui décrit dans les exemples 2,3 ou 4, sauf que le 6-désoxy-L-allal est substitué au L-rhamnal. Le même produit (1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol) est formé.

EXEMPLE 6

On dissout dans 20 ml du mélange anhydride acétique : pyridine (1:1) 0,9g du composé obtenu dans les Exemples 2-5 (1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol) et on secoue le mélange toute la nuit. On fait évaporer ensuite le solvant et on fait co-évaporer plusieurs fois le résidu avec du toluène, pour éliminer les dernières traces de l'anhydride acétique, de pyridine et/ou d'eau. Le rendement en produit obtenu, 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol est de 1,1g.

EXEMPLE 7

1,5g d'acétate mercurique, fraîchement recristallisé dans l'eau, et 1,2g de chlorure mercurique sont dissous/mis en suspension dans 200 ml de méthanol et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 à 1,5 heure. La solution est refroidie jusqu'à la température ambiante et on y ajoute 1,1 g du composé obtenu dans l'Exemple 6 sous forme d'une solution méthanolique. On agite le mélange pendant 1,5 à 2 heures à la température ambiante, puis on fait évaporer le solvant sous pression réduite. On fait co-évaporer le résidu avec du toluène, pour chasser l'acide acétique formé durant la réaction. Le méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside brut forme une mousse au cours de l'évaporation. On dissout le résidu dans du chloroforme et on filtre la solution pour éliminer toute substance insoluble dans le chloroforme. L'évaporation du filtrat conduit au

méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hexopyranoside, sous forme d'un mélange de stéréoisomères. Le rendement de ce produit est de 3,1g.

EXEMPLE 8

- 5 On fait réagir 3,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, fraî-
chement recristallisé dans le méthanol, et 2,6g d'hydroxyde
de potassium dans 200 ml d'éthanol absolu. Au bout de 30 mn,
le chlorure de potassium qui a précipité est séparé par
filtration et le composé obtenu dans l'Exemple 7 est ajouté
10 à la solution d'hydroxylamine sous forme d'une solution dans
l'éthanol absolu. Le flacon est bouché et le mélange est
agité toute la nuit. On fait ensuite évaporer l'éthanol sous
pression réduite et on fait co-évaporer le solide blanc pul-
vérulent obtenu avec du toluène, pour éliminer l'excès de
15 solvant, d'eau etc... Le rendement du produit obtenu à savoir
le méthyl 2-chloromercuri-3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridéso-
xy-L-ribo,arabino-hexopyranoside est de 3,4 g.

EXEMPLE 9

- On met en suspension le composé obtenu dans l'Exemple 8 dans
20 du méthanol et on le refroidit à 0°C. Rapidement ensuite,
on ajoute 3,7 ml de triéthylamine immédiatement suivis de
150 mg de borohydrure de sodium, ajoutés en plusieurs portions.
On remarque une démercuration immédiate et un dégagement
d'hydrogène. On agite la solution pendant 1,5 h en la laissant
25 lentement revenir à la température ambiante. On filtre la sus-
pension sur célite pour éliminer le mercure et on fait éva-
porer le filtrat sous pression réduite. On forme une bouillie
du résidu dans l'éther diéthylique chaud et on filtre la
bouillie pour éliminer le chlorure de triéthylammonium inso-
30 luble. On fait évaporer le filtrat sous pression réduite, ce
qui fournit 1,2g de méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridéso-
xy-L-érythro-hexopyranoside.

EXEMPLE 10

On dissout 1,2g du composé obtenu suivant l'Exemple 9 dans 20 ml du mélange anhydride acétique : pyridine (1:1) et on agite la solution toute la nuit à température ambiante. On fait ensuite évaporer le solvant et on fait co-évaporer
5 le résidu avec du toluène, pour éliminer les dernières traces d'anhydride acétique et de pyridine. Le rendement du produit obtenu, à savoir le méthyl 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside, est essentiellement quantitatif. Ce produit cristallise sous forme de longues aiguilles, lorsqu'on fait évaporer lentement la solution dans le
10 chloroforme.

EXEMPLE 11

On dissout le composé obtenu suivant l'Exemple 10 dans 100ml de tétrahydrofuranne à 0°C, et on dégaze la solution en y
15 faisant barboter de l'azote sec pendant 10-15 mn. On ajoute ensuite à cette solution, avec précaution et en plusieurs portions, 0,55g d'hydrure de lithium et d'aluminium. On laisse la réaction se poursuivre sous azote à 0°C pendant 30 mn, puis on porte à reflux sous azote. On maintient le
20 reflux pendant 1,5 à 2 heures, après quoi on refroidit la solution jusqu'à la température ambiante et on détruit soigneusement l'hydrure en excès avec de l'eau et de l'hydroxyde de sodium 1N. On filtre la substance insoluble et on fait évaporer le filtrat sous pression réduite, pour obtenir 0,85g
25 de méthyle L-ristosaminide sous forme d'un sirop.

EXEMPLE 12

On dissout 0,85g de méthyl L-ristosaminide [composé de l'Exemple 11) dans 30-40 ml d'eau et on ajoute à cette solution 4g de bicarbonate de potassium. On refroidit la solution à
30 0°C et on lui ajoute une solution de 1,5 ml de chlorure de benzoyle dans 20 ml d'acétone. On laisse la réaction se pour-

suivre à 0°C pendant 2 à 3 heures, puis on fait réagir à la température ambiante pendant 16 à 18 heures. Au bout de ce temps, on fait évaporer l'acétone du mélange et on lave la suspension aqueuse restante avec 3 portions séparées de
5 50 ml de chloroforme. On fait sécher les extraits chloroformiques combinés sur sulfate de magnésium, on les filtre et on les fait évaporer sous pression réduite, pour obtenir 0,95g de méthyl N-benzoyl-L-ristosaminide sous forme d'un sirop.

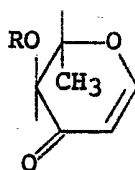
10

EXEMPLE 13

On dissout /met en suspension 0,95g du composé obtenu dans l'Exemple 12 dans un mélange de 30 ml d'eau et 6 ml d'acide acétique glacial. On fait chauffer à reflux le mélange pendant 45 mn, puis on fait évaporer le solvant et co-évaporer le résidu plusieurs fois avec du toluène. On effectue une
15 purification partielle de cette substance par une extraction à l'eau chaude du résidu fournissant la N-benzoyl-L-ristosamine. Malgré quelque difficulté, ce produit peut être obtenu sous forme cristalline.

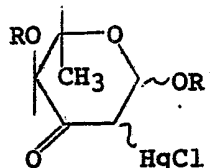
REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication des allyl L-ristosaminides, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- On oxyde le L-rhamnal ou le 6-désoxy-allal;
 - On fait réagir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol résultant avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



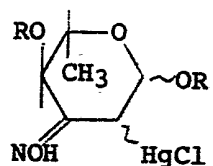
dans laquelle R est un groupe de blocage ;

- On soumet le composé résultant à une alkylation pour obtenir un cétose de formule :

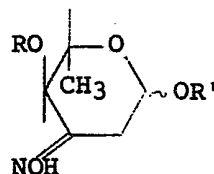


- 10 dans laquelle R' est un groupe alkyle en C₁-C₆;

- On soumet le cétose résultant à une oximation pour obtenir une oxime de formule :



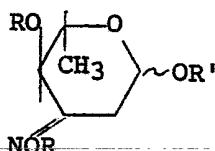
- On démercure l'oxime en un composé de formule :



; et

f. On réduit le composé résultant avec élimination simultanée du groupe de blocage, pour obtenir les alkyl L-ristosaminides.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape (f) consiste à faire réagir le composé produit par l'étape (e) avec un agent de blocage pour produire un composé ayant la formule :



- dans laquelle R est un groupe de blocage, et à réduire ensuite le composé résultant avec élimination simultanée des groupes de blocage pour obtenir les alkyl L-ristosaminides.
3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le L-rhamnal est préparé en désacétylant le 3,4-di-O-acétyl-L-rhamnal.
4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que les alkyl L-ristosaminides sont convertis en N-benzoyl-L-ristosamine par un procédé consistant à benzoyler les alkyl L-ristosaminides et à soumettre l'alkyl N-benzoyl-L-ristosaminide résultant à une hydrolyse en milieu acide pour produire la N-benzoyl-L-ristosamine.
5. Procédé de fabrication du 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol caractérisé en ce que l'on oxyde le L-rhamnal ou le 6-désoxy-L-allal.
6. Procédé de fabrication du 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol caractérisé en ce que l'on acétyle le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hex-1-énitol.
7. Procédé de fabrication du méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on soumet le 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hex-1-énitol à une mercuration.
8. Procédé de fabrication du méthyl 2-chloromercuri-3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on soumet le méthyl 2-chloromercuri-3-

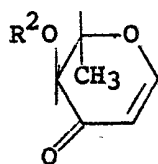
oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo, arabino-hexopyranoside à une oximation.

9. Procédé de fabrication du méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on démercure le méthyl 2-chloromercuri-3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-ribo,arabino-hexopyranoside.

10. Procédé de fabrication du méthyl 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on acétyle le méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside.

11. Procédé de fabrication du méthyl L-ristosaminide, caractérisé en ce que l'on réduit le méthyl 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,5-tridésoxy-L-érythro-hexopyranoside avec une désacétylation simultanée.

12. A titre de produit intermédiaire dans le procédé suivant la revendication 1, un composé ayant la formule :

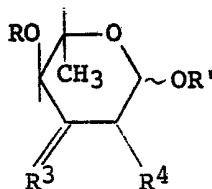


dans laquelle R^2 est $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$, ou H.

13. Composé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que R^2 est H.

14. Composé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que R^2 est $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$.

15. A titre de produit intermédiaire dans le procédé suivant la revendication 1, un composé ayant la formule :



dans laquelle R est $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ ou $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$

R^3 est O= , HON= , $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON=}$, ou $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON=}$

R^4 est HgCl ou H

- 5 à condition que, quand R^4 est HgCl , R^3 doit être O= ou HON= , quand R^4 est H , R^3 ne peut pas être O= .

16. Composé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que R^3 est O= et R^4 est HgCl .

- 10 17. Composé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que R^3 est HON= et R^4 est HgCl .

18. Composé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que R^3 est HON= et R^4 est H .

- 15 19. Composé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que R^3 est $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON=}$, ou $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{ON=}$ et R^4 est H .