

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-2-desoxy-2- β -D-arabinopyranoside de Methyle

Ioannis Drivas^a; Dominique Picq^a; Daniel Anker^a; Henri Pacheco^a

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

To cite this Article Drivas, Ioannis , Picq, Dominique , Anker, Daniel and Pacheco, Henri(1984) 'Synthese de L'Amino-2-desoxy-2- β -D-arabinopyranoside de Methyle', Journal of Carbohydrate Chemistry, 3: 2, 243 — 251

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308408058818

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308408058818>

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.

SYNTHESE DE L'AMINO-2-DESOXY-2- β -D-ARABINOPYRANOSIDE DE METHYLE

Ioannis Drivas, Dominique Picq, Daniel Anker et Henri Pacheco

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

Received November 17, 1983

ABSTRACT

No convenient pathway is known to synthesize methyl-2-amino-2-deoxy-D-arabinopyranosides. Methyl-4-O-allyl-2,3-anhydro- β -D-ribo-pyranoside is easily obtained starting from D-arabinose but the opening of this epoxide with diallylamine is not regioselective, giving both xylo and arabino compounds. We found that participation of the diallylamino group, after mesylation of the mixture, leads to a lyxo aziridinium ion which is regioselectively opened. Trideallylation with palladium on charcoal gives methyl-2-amino-2-deoxy- β -D-arabinopyranosides in good yield.

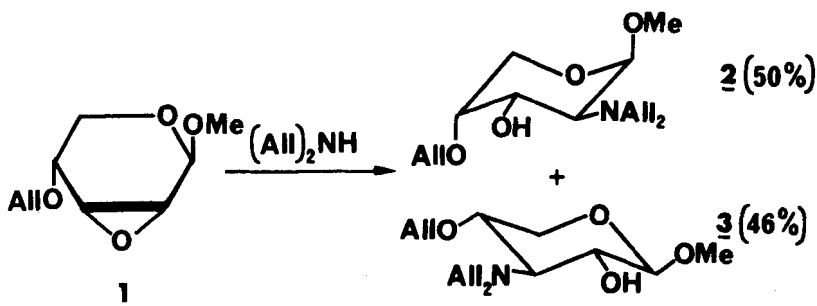
INTRODUCTION

Wilson et coll.,¹ dans le but d'obtenir certains antimétabolites, avaient obtenu à partir de l'amino-2-désoxy-2-D-arabinose un pseudo-nucléoside dont la base dérive de l'imidazole et la stéréochimie est apparentée à celle du virazole. Nous avons récemment montré² que certains pseudo-nucléosides, comportant une base analogue de la purine et synthétisés à partir d'aminosides de méthyle, possèdent des propriétés antivirales ; nous étions donc intéressés par des dérivés de ce type obtenus à partir de l'amino-2-désoxy-2- β -D-arabinopyranoside de méthyle inconnu jusqu'alors. De plus, il n'existait qu'une synthèse de l'amino-2-désoxy-2-D-arabinose due à Kuhn et coll.³ qui utilisaient un dérivé de l'érythrose (lui-même obtenu à partir d'un dérivé du glucose) mais

également de l'acide cyanhydrique dangereux à manipuler au laboratoire ; Wolfrom et coll.⁴ ont, d'une autre façon, synthétisé l'énantiomère L mais avec un rendement très faible. Une synthèse rapide d'un amino-2-désoxy-2-D-arabinopyranoside à partir de pentopyranosides facilement accessibles se heurte à deux écueils : d'une part la difficulté de substituer en position 2 un groupe partant tel qu'un sulfonate⁵ ce qui pouvait être envisagé à partir d'un dérivé O-tosylé (ou O-mésylé) en position 2 d'un ribopyranoside, d'autre part le manque de régiosélectivité de l'ouverture d'un anhydro-pyranoside 4-O-substitué.⁶ Nous proposons une nouvelle synthèse en cinq étapes de l' amino-2-désoxy-2- β -D-arabinopyranoside de méthyle à partir de l'anhydro-2,3- β -D-ribopyranoside de méthyle basée sur deux types de réactions que nous avons récemment étudiées : la participation de l'atome d'azote conduisant à un sel d'aziridinium⁷ et la désallylation de diallylamines⁸ (Rdt : 63 %).

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons utilisé comme produit de départ l'anhydro-2,3- β -D-ribopyranoside de méthyle en utilisant des procédés déjà décrits⁹⁻¹² à partir du D-arabinose. Ce composé a été O-allylé par action de l'hydrure de sodium puis du bromure d'allyle dans l'éther et a conduit à l'époxyde 1 (88 %). Bien que l'ouverture de l'anhydro-2,3- β -D-ribopyranoside de méthyle soit régiosélective en position 3¹³⁻¹⁴, il n'en est pas de même de ses dérivés 4-O-substitués et Taylor et coll.¹⁵ notent à partir du dérivé 4-O-benzylé, la formation de dérivés d'ouverture en positions 2 et 3. De la même façon, par action de la diallylamine, nous avons obtenu un mélange composé de 52 % du produit arabino 2 et 48 % du dérivé xylo 3 ; un essai réalisé à partir du dérivé 4-O-benzylé a conduit au même résultat (schéma 1). Les composés 2 et 3 ne peuvent être séparés que difficilement par chromatographie sur colonne de gel de silice et, du fait de la présence du dérivé 3, le rendement en composé arabino 2 est diminué de moitié. La structure des produits d'ouverture est établie par RMN. Le spectre du composé majoritaire (de R_f plus élevé en ccm) comporte un doublet déblindé à 4,8 ppm avec

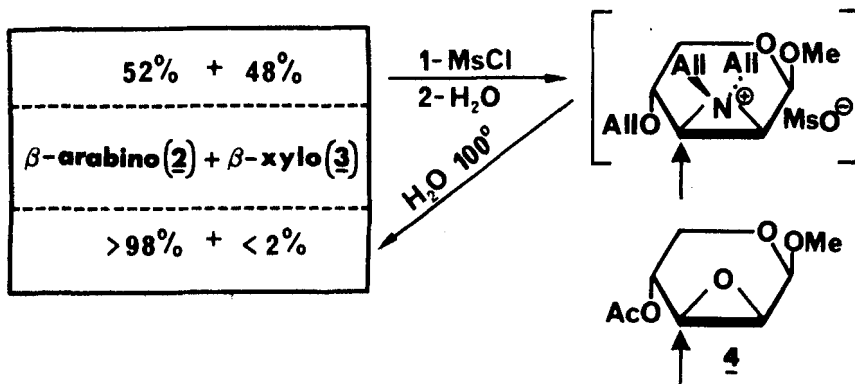


SCHEMA 1

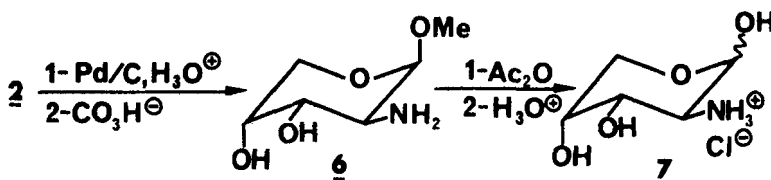
un couplage de 3 Hz ce qui correspond bien à un proton anomère équatorial couplé avec un H-2 axial alors que le spectre de l'autre composé possède un doublet moins déblindé (4,17 ppm) avec un couplage de 7 Hz ce qui indique un proton anomère axial couplé avec un H-2 axial.

Nous avons déjà observé que les sels d'aziridinium s'ouvrent avec la même régiosélectivité que les époxydes correspondants⁷ et Buchanan et Fletcher¹⁶ ont montré que l'époxyde **4** de configuration β -lyxo s'ouvre uniquement en position 3 ; or, on remarque que si l'on synthétise les mésylates des produits **2** et **3** une participation du doublet de l'azote à l'élimination du mésylate devrait conduire à l'ion aziridinium de configuration β -lyxo dans les deux cas. Cet ion aziridinium s'ouvrirait donc régiosélectivement en position 3 lors de l'attaque par l'eau pour ne conduire qu'au dérivé β -arabino **2** ; c'est ce que nous avons observé avec un rendement de 95 % (schéma 2). Il n'est donc pas nécessaire de séparer les produits **2** et **3** ni d'isoler les mésylates intermédiaires ; on voit que par ce processus une réaction non sélective au départ peut conduire à la synthèse d'un seul produit (une étude précise réalisée par c.g.l sur Carbowax 20 M à 10 % a permis de déterminer que le dérivé β -arabino **2** contient moins de 2 % du dérivé β -xylo **3**).

Le palladium est susceptible d'isomériser les éthers allyliques en éthers vinyliques et a donc permis de réaliser des O-désallylations.¹⁷⁻¹⁹ Nous avons montré récemment qu'il convient égale-



SCHEMA 2



SCHEMA 3

TABLEAU

Données RMN ¹H (350 MHz) du benzoylamino-2-di-O-benzoyl-3,4-désoxy-2-β-D-arabinopyranoside de méthyle.^a

H ₁ 5,01(d) (J _{1,2} =3,5 Hz)	H ₄ 5,65(m) (J _{4,5a} =2 Hz)
	(J _{4,5e} =1,1 Hz)
H ₂ 5,14(oct) (J _{2,3} =1,1 Hz)	H _{5a} 4,01(q) (J _{5a,5e} =13,1 Hz) ^b
(J _{2,NH} =9,5 Hz)	H _{5e} 4,10(q) ^b
H ₃ 5,69(q) (J _{3,4} =3,2 Hz)	NH 6,52(d)
OMe 3,48(s)	

a. déplacements chimiques par rapport à (CH₃)₄Si(0 ppm), solvant CDCl₃. Multiplicités : s, singulet ; d, doublet ; q, quadruplet oct, octuplet ; m, multiplet.

b. les données relatives à ces deux protons peuvent être interverties.

ment pour les N,N-didésallylations; ⁸ nous avons pu débloquent le dérivé triallylé 2 en une seule étape en présence d'acide chlorhydrique. On accède ainsi directement au chlorhydrate 5 de l'aminoside 6 avec un rendement de 79 %. L'amine libre 6 peut être obtenue par élution sur une résine anionique (IRA 400 OH) ou par un traitement basique suivi d'une extraction en continu par du chlorure de méthylène.

Après N-acétylation sélective d'un échantillon et hydrolyse chlorhydrique nous avons obtenu le chlorhydrate de l'amino-2-désoxy-2-D-arabinose $[\alpha]_D^{22} = -126^\circ$ (c, 1,035 ; H₂O) (Litt.³ $[\alpha]_D^{23} = -124^\circ$). La structure a également été confirmée par le spectre RMN du dérivé tribenzoylé de l'amine 6.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du C.N.R.S. de Lyon. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler. Les spectres RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectrographe Perkin Elmer R24B ou à 350 MHz sur un appareil Cameca.

Méthyl-0-allyl-4-anhydro-2,3-β-D-ribopyranoside (1). A une suspension de 3,36 g (70 mmoles) d'une dispersion d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile lavée à l'éther, on ajoute 10 ml d'éther puis goutte à goutte une solution de 10g (68,5 mmoles) d'anhydro-2,3-β-D-ribopyranoside de méthyle⁹⁻¹² dans 100 ml de THF anhydre. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on ajoute goutte à goutte 17,4 ml (205,6 mmoles) de bromure d'allyle dans 50 ml d'éther. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 18 h. On évapore les produits volatils sous vide, on ajoute 20 ml d'eau et on extrait le produit par 3 x 100 ml d'éther. On sèche sur sulfate de sodium, évapore et le produit brut obtenu (12,5 g) est chromatographié sur colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 1:1 v/v) : 11,21 g (Rdt 88 %). Le produit 1 peut également être distillé : Eb₂ = 86° ; F = 36° ; $[\alpha]_{365}^{22} = +28,8^\circ$ (c 0,4 ; CH₂Cl₂)
 RMN : 4,85(s, 1H, H-1) 3,48(s, 3H, OCH₃) 3,18(d, 1H, J_{2,3}=4Hz, H-2)

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}O_4$: C, 58,06 ; H, 7,53. Trouvé : C 58,27 ; H, 7,44.

Méthyl-0-allyl-4-diallylamino-2-désoxy-2-β-D-arabinopyranoside (2) et 0-allyl-4-diallylamino-3-désoxy-3-β-D-xylopyranoside (3).

On mélange 10,2 g (54,8 mmoles) du composé 1, 33 ml (268,8 mmoles) de diallylamine, 15 ml d'eau et 45 ml de diméthoxyéthane fraîchement distillé puis on chauffe à 120° pendant 7 jours. Les solvants et l'excès de diallylamine sont ensuite évaporés sous vide puis le résidu est distillé : $Eb_2 = 122-136^\circ$: 14,9 g (96 %) ; 3 g du distillat sont chromatographiés sur colonne Merck LOBAR C (440-37) Lichroprep Si 60 (63-125 μm) afin de séparer les produits 2 et 3 (éther-pentane 1:1 v/v). On recueille 1,56g du composé 2 (R_f le plus élevé) et 1,44 g du composé 3 (rapport 52/48).

2 : RMN : 4,80 (d, 1H, $J_{1,2} = 3$ Hz, H-1) 3,35(s, 3H, OCH₃) 2,9(d, 1H, J = 4,2 Hz, OH)

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{25}NO_4$: C, 63,60 ; H, 8,83 ; N, 4,95. Trouvé : C, 63,81 ; H, 8,96 ; N, 4,95.

3 : RMN : 4,17 (d, 1H, $J_{1,2} = 7$ Hz, H-1) 3,45(s, 3H, OCH₃) 2,8 (q, 1H, J = 9 et 10 Hz, H-3)

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{25}NO_4$: C, 63,60 ; H, 8,83 ; N, 4,95. Trouvé : C, 63,06 ; H, 8,75 ; N, 5,08.

Méthyl-0-allyl-4-diallylamino-2-désoxy-2-β-D-arabinopyranoside (2). On dissout 3,16 g (11 mmoles) du mélange des dérivés 2 et 3 dans 15 ml d'éther ; on ajoute 2,5 ml de triéthylamine (18 mmoles) et on refroidit à -20°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,6 ml de chlorure de méthanesulfonyle (16,5 mmoles) dissous dans 15 ml d'éther. On laisse revenir à température ambiante en agitant ; la réaction suivie en c.c.m. (pentane-acétone 3:1 v/v) est terminée en 2 h. On ajoute alors une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis la phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Les méthanesulfonates bruts (100%) sont mis en suspension dans 50 ml d'eau distillée et la solution est portée à reflux pendant 3 h. On ajoute ensuite une solution

saturée de bicarbonate de sodium (50 ml) et on extrait la phase aqueuse avec 3 fois 50 ml d'éther. On lave ensuite les phases éthérées réunies à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche la phase éthérée sur sulfate de sodium puis on évapore l'éther sous vide. On recueille 3 g (Rdt 95 %) du produit arabino 2. Un dosage par c.g.l. a montré que ce produit contient moins de 2 % de son isomère xylo 3 (colonne 1 m Carbowax 20 M 10 %, P = 0,6 bar, t = 190° ; temps de rétention 2 : 2 mn 45 s, 3 : 4 mn 30 s) qui sera éliminé lors de la cristallisation du produit 5.

Chlorhydrate du méthyl-amino-2-désoxy-2-β-D-arabinopyranoside (5). On dissout 1,37 g (4,84 mmoles) du composé 2 dans 15 ml d'eau distillée et on ajoute 5 mmoles d'acide chlorhydrique (le pH est alors voisin de 2,5). On ajoute 280 mg de palladium sur charbon à 10 % et on chauffe à reflux sous courant d'azote avec un réfrigérant d'eau à 55°C afin d'éliminer le propanal qui se forme lors de la réaction. Après 24 h, on filtre le catalyseur et on évapore à sec ; on ajoute du méthanol et poursuit l'évaporation pour éliminer totalement l'acide chlorhydrique. Le produit brut est cristallisé dans un mélange isopropanol-acétate d'éthyle. On obtient 0,76 g (Rdt = 79 %). F = 209° (déc). RMN (D₂O) 5,0 (d, 1H, J_{1,2} = 3,7 Hz, H-1) 3,45(s, 3H, OCH₃) [α]_D²² = - 210° (c, 0,511 ; H₂O). Anal. Calc. pour C₆H₁₄NO₄Cl : C, 36,09 ; H, 7,02 ; N, 7,02 ; Cl, 17,79. Trouvé : C, 36,27 ; H, 7,14 ; N, 7,15 ; Cl, 17,42.

Méthyl-amino-2-désoxy-2-β-D-arabinopyranoside (6). On rajoute une solution de bicarbonate de sodium à 0,39 g du chlorhydrate 5 puis on extrait en continu par du chlorure de méthylène. Le produit 6 obtenu (0,313 g ; Rdt = 98 % ; F = 135°) est purifié par sublimation. [α]_D²² = - 226° (c, 1,02 ; H₂O). RMN (D₂O) 4,8(d, 1H, J_{1,2} = 3,7 Hz, H-1) 3,4(s, 3H, OMe) 3(q, 1H, J_{2,3} = 10,4 Hz, H-2). Le dérivé tribenzoylé est synthétisé par action du chlorure de benzoyle dans la pyridine. Après traitement le produit obtenu est cristallisé dans le cyclohexane (Rdt 92 %, F = 128-129°) [α]_D²³ = - 290° (c, 0,55 ; EtOH). RMN (350 MHz, CDCl₃)

6,53(d, 1H, $J_{\text{NH},\text{H}_2} = 9,5$ Hz, NH) 5,69(q, 1H, $J_{2,3} = 11,2$ Hz $J_{3,4} = 3,2$ Hz, H-3) 5,65(m, 1H, H-4) 5,14(oct, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-2) 5,01(d, 1H, H-1) 4,10(q, 1H, $J_{4,5e} = 1,1$ Hz $J_{5a,5e} = 13,1$ Hz, H-5e) 4,01(q, 1H, $J_{4,5a} = 2$ Hz, H-5a) 3,48(s, 3H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 68,21 ; H, 5,26 ; N, 2,95. Trouvé C, 67,90 ; H, 5,22 ; N, 2,96.

Chlorhydrate de 1' amino-2-désoxy-2-D-arabinose (7). On dissout 0,2 g du produit 6 dans 5 ml de méthanol ; on chauffe à 50° et on ajoute 1 ml d'anhydride acétique. Le mélange est agité à 50°C pendant 15 mn puis le solvant est évaporé et l'acétate obtenu est cristallisé dans un mélange isopropanol-acétate d'éthyle (0,2 g ; Rdt = 80 %, F = 206°). On met ensuite en suspension 0,14 g de cet acétate dans 3 ml d'HCl 4N à 100°C pendant 1/2 h puis on évapore le solvant après avoir rajouté du méthanol pour éliminer l'acide chlorhydrique. Le produit brut obtenu est cristallisé dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle (0,1 g ; Rdt = 79 %, F = 157° ; litt¹ 154-157°).

Après une heure α est stable et l'on obtient $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -126^\circ$ (c, 1,035 ; H₂O) ; litt³ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -124^\circ$ (c, 1,17 ; H₂O).

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide financière du C.N.R.S. (ERA 560) de l'INSERM (U. 205) et de la DRET.

REFERENCES

1. D. V. Wilson et C. G. Beddows, Experientia, **30**, 588 (1974).
2. M. Legraverend, E. Bisagni, J. M. Lhoste, D. Anker et H. Pacheco J. Heterocyclic. Chem., **20**, 925 (1983).
3. R. Kuhn et G. Baschang, Ann. Chem., **628**, 193 (1959).
4. M. L. Wolfrom et Z. Yosizawa, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3477 (1959).
5. A. C. Richardson, Carbohydr. Res., **10**, 395 (1969).
6. A. A. J. Feast, W. G. Overend et N. R. Williams, J. Chem. Soc., 7378 (1965).

7. D. Picq, M. Cottin, D. Anker et H. Pacheco, Tetrahedron, **39**, 1797 (1983).
8. D. Picq, M. Cottin, D. Anker et H. Pacheco, Tetrahedron Lett., **24**, 1399 (1983).
9. J. W. Pratt, N. K. Richtmeyer et C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2200 (1952).
10. R. R. Schmidt et A. Gohl, Chem. Ber., **112**, 1689 (1979).
11. J. Honeyman, J. Chem. Soc. C., 990 (1946).
12. P. W. Kent, M. Stacey et L. F. Wiggins, J. Chem. Soc. C., 1232 (1949).
13. B. R. Baker et R. E. Schaub, J. Org. Chem., **19**, 646 (1954).
14. S. Mukherjee et A. R. Todd, J. Chem. Soc., 969 (1947).
15. N. F. Taylor et G. Riggs, Chem. Ind., 209 (1963).
16. J. G. Buchanan et R. Fletcher, J. Chem. Soc. C., 1926 (1966).
17. R. Boss et R. Scheffold, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., **15**, 558 (1976).
18. H. A. J. Carless et D. J. Haywood, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 980 (1980).
19. A. Liptak, J. Imre, J. Harangi, P. Nanasi et A. Neszmelyi, Tetrahedron, **38**, 3721 (1982).