

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 Rapide du 2-Desoxy-2-C-Methyl-D-Glucose a Partir du Levoglucosane

Ramin Faghiih^a

^a Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette, FRANCE

To cite this Article Faghiih, Ramin(1987) 'Synthese Rapide du 2-Desoxy-2-C-Methyl-D-Glucose a Partir du Levoglucosane', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 6: 4, 619 – 624

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308708058891

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308708058891>

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 RAPIDE DU 2-DESOXY-2-C-METHYL-D-GLUCOSE A PARTIR DU LEVOGLUCOSANE

RAMIN FAGHIH⁷

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-
Yvette, FRANCE

Received March 17, 1987 - Final Form July 14, 1987

ABSTRACT

2-Deoxy-2-C-methyl-D-glucose (**11**) was prepared from levoglucosan (**4**) as an analogue of 2-deoxy-D-glucose (**1**) in study of the metabolism of glucose in brain.

INTRODUCTION

L'un des phénomènes importants analysés dans les centres spécialisés pour la tomographie par émission de positrons est l'étude du métabolisme du D-glucose au niveau du cerveau.¹ Cette étude nécessite la préparation du D-glucose marqué par atome émetteur de positrons. Les radioéléments les plus importants dans ce domaine présentent les caractéristiques suivantes du point de vue de la vitesse de leur désintégration:

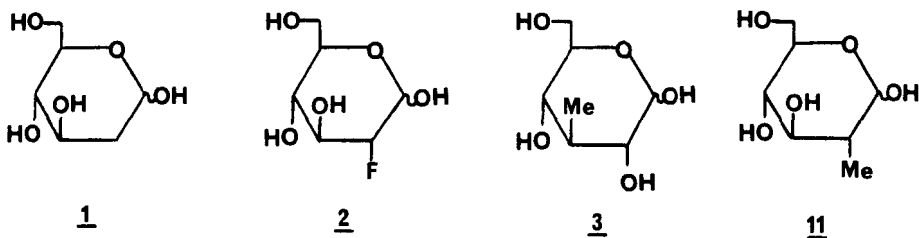
¹³ N	t 1/2	10 mn
¹¹ C	t 1/2	20 mn
¹⁸ F	t 1/2	110 mn

Des études biochimiques récentes² ont montré que le comportement métabolique de quelques dérivés du D-glucose est très similaire a

celui du D-glucose lui-même : ainsi le 2-désoxy-D-glucose (1) et un autre composé, le 2-désoxy-2-fluoro-D-glucose (2) présentent un grand intérêt du point de vue médical dans ce domaine.

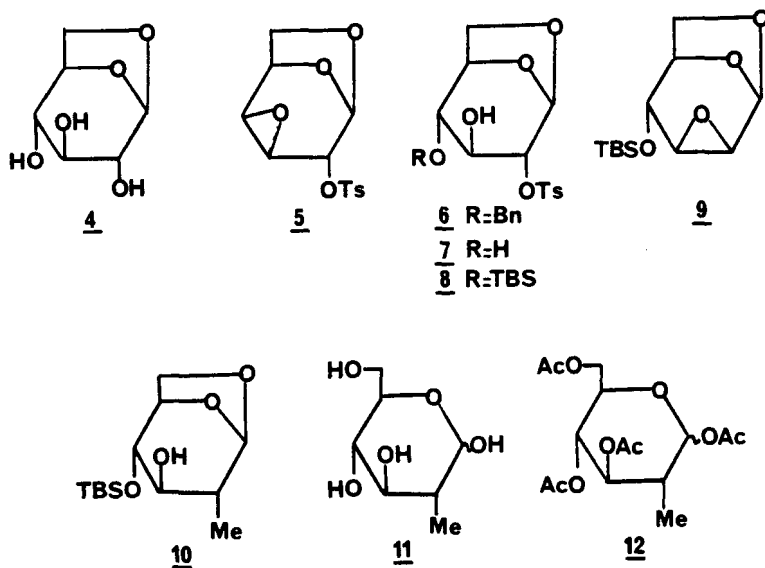
Dans le but de synthétiser d'autres analogues du 2-désoxy-D-glucose (1) marqués par un atome émetteur de positrons nous nous sommes proposés de mettre au point une préparation rapide du 2-désoxy-2-C-méthyl-D-glucose (11) à partir du lévoglucosane.

Le choix de 11 était également motivé par un article récent démontrant la relation étroite entre le mode de métabolisme du 2-désoxy-D-glucose (1) et du 3-désoxy-3-C-méthyl-D-glucose³ (3).



RESULTATS ET DISCUSSION

Le traitement de l'époxyde 5 par l'alcool benzylique en présence d'acide paratoluène sulfonique conduit, selon la technique de Černý,⁴ au composé 6. Celui-ci est hydrogénéolysé aisément en présence de palladium sur charbon conduisant au lévoglucosane sélectivement tosylé en position C-2. Le choix du groupe protecteur de la fonction hydroxyle en C-4 est primordial dans l'optique d'une synthèse rapide du 2-désoxy-2-C-méthyl-D-glucose (11). En effet, la dernière étape de notre schéma de synthèse consiste à ouvrir le pont 1,6-anhydro de l'intermédiaire 10. Cette ouverture se révèle aisée en raison de l'absence d'atome électronégatif en C-2 du sucre.⁵ Le choix du groupe protecteur de la fonction hydroxyle en C-4 devait être déterminé de telle façon que la libération de cette fonction s'effectue simultanément avec l'ouverture du pont 1,6-anhydro.



Ainsi, le choix du groupe tert-butyldiméthylsilyyle (TBS) pour protéger la fonction hydroxyle en position C-4 nous a paru judicieux. En présence de 1.2 éq. de chlorure de tert-butyldiméthylsilyyle et de 1.3 éq. d'imidazole, le dérivé silylé 8 est obtenu avec un rendement de 99%. Le traitement alcalin de 8 a conduit quantitativement à l'époxyde 9. A partir de ce stade de la synthèse, le temps de réaction est devenue notre préoccupation principale étant donné le temps de demi-vie très bref du carbone-11. L'époxyde 9 a pu être ouvert avec un excellent rendement (87%) en un peu plus de 60mn lorsqu'il a été traité par 2 éq. de diméthylcuprate de lithium. Cependant, au bout de 15mn de réaction la chromatographie par couche mince a indiqué la présence d'environ 20% de produit 2-C-méthylé 10. Du point de vue pratique, tout le problème revient à trouver un compromis entre le temps de réaction, le nombre d'équivalents du réactif marqué à l'émetteur de positron (carbone-11) et la radioactivité de départ. L'hydrolyse du pont 1,6-anhydro du composé 10 est effectuée sans difficulté en présence de résine acide (H⁺) (Amberlite IRN 77) dans l'eau conduisant quantitativement, en 10mn, au 2-désoxy-2-C-méthyl-D-glucose (11). Le spectre de RMN ¹H du dérivé 12 en solution dans le CDCl₃ montre des constantes de couplage ³J_{H,H} de 10Hz entre les protons H-2, H-3 et H-4 indiquant sans ambiguïté l'existence du système gluco. Les propriétés métaboliques ainsi que le marquage du composé 11 par le carbone-11 sont en cours d'étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Methodes generales. Les points de fusion ont été déterminés a l'aide d'une platine chauffante Reichert, et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés a l'aide d'un polarimètre "Quick" de Roussel et Jouan pour la raie D du sodium (589nm).

Les spectres de RMN ^1H [(ppm); J (Hz)] ont été enregistrés a l'aide des appareils Bruker WP-80, WP-200 SY et WM-400. La position des pics a été repérée par rapport a la raie du tétraméthylsilane ou du chloroforme. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP-60 (15.08MHz).

Les chromatographies sur couche mince analytique ont été effectuées sur plaque de Silicagel "F-1500/LS-254" de Schleicher et Schull. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées a l'aide d'une pompe moyenne pression "Duramat CFG" sur colonne de type Merck "Lobar" contenant un gel de silice "60" (230-400 mesh). Les chromatographies sur plaque préparative (20.20cm, 1.0mm de silice) ont été effectuées a l'aide des gels de silice "60-G" et "60-PF254" de Merck.

Extraction normale: après avoir versé la solution sur de l'eau glacée, le mélange réactionnel est extrait a l'aide du chlorure de méthylène. La phase organique, séparée par decantation, est séchée ensuite sur sulfate de magnesium et évaporée sous pression réduite (Buchi-R110).

1.6-Anhydro-2-O-p-toluènesulfonyl - β - D - glucopyranose (7)

Ce composé a été obtenu a partir de l'époxyde 5, $F=108-109^\circ\text{C}$ (acétone/hexane); Litt. $F=113-116^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = -39.5^\circ$ (c=1.2 CHCl_3).

1.6-Anhydro-4-O-tert-butyldiméthylsilyl-2-O-p-toluènesulfonyl- β - D-glucopyranose (8)

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et sous atmosphère d'azote, sont dissous 1.0g du dérive monotosylé 7 et 0.28g d'imidazole (1.3 équ.) dans 20ml de DMF, puis on ajoute 0.574 g de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (1.2 équ.) et le mélange réactionnel est agité pendant 5h a 80°C . L'extraction normale conduit a un résidu qui est chromatographié sur colonne de gel de silice, éluant hexane/acétate d'éthyle (1/1), donnant 1.35g de 8, sous forme d'une huile incolore.

$[\alpha]_D = -34^\circ$ (c=0.9, CHCl_3). RMN ^1H (80MHz, CDCl_3): 0.06 (s,6H, SiMe_2); 0.87 (s,9H, t-butyle); 2.40 (s,3H, SO_2PhMe); 3.45-3.94 (m,4H, H-3, H-4, H-

6_{exo},H-6_{endo});4.11(d,1H,j=2.5Hz,H-2);4.35(d,1H,j=5Hz,H-5);5.26(s,1H,H-1);7.29-7.77(AB,2d,j=8Hz,SO₂PhMe).

Anal. Calc. pour C₁₉H₃₀O₇SSi: C,53.02;H,6.97. Trouvé: C,52.98;H,6.97.

1.6-2.3-Dianhydro-4-O-tert-butyldiméthylsilyl-β-D-mannopyranose (9)

Dans un ballon sont placés 1.15g de **8** (2.67mmol) dissous dans 10 ml de chloroforme anhydre. On ajoute 20ml d'une solution méthanolique de méthanoiate de sodium a 3%. Après agitation du mélange réactionnel pendant 4h a 25° C,l'extraction conduit a un produit brut qui cristallise dans l'ethanol (0.69g,100%).

F=46-47° C.[α]_D= -22.0° (c=0.8, CHCl₃). RMN ¹H (80MHz,CDCl₃):

0.16(s,6H,SiMe₂);0.92(s,9H,t-butyle);3.01(d,1H,j=3Hz,H-3);3.40(t,1H,j=3Hz,j=1.5Hz,H-2);3.66(m,2H,H-6_{exo},H-6_{endo});3.87(s,1H,H-4);4.25(m,1H,H-5);5.67(d,1H,j=1.5Hz,H-1). Anal. Calc. pour C₁₂H₂₂O₄Si: C,55.82;H,8.52. Trouvé: C,55.70;H,8.43.

1.6-Anhydro-4-O-tert-butyldiméthylsilyle-2-désoxy-2-C-méthyl-β-D-glucopyranose (10)

Dans un ballon sous atmosphère d'argon, on place 0.94g d'iodure cuivreux (4.9mmol) et 15ml d'éther anhydre, puis on ajoute a -78° C, 11ml de méthyllithium (1.8M, dans l'éther);après 20mn est ajoutée goutte a goutte une solution de 0.64g de **9** (2.48mmol) dans 5ml d'éther;après 65mn a température ambiante le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée et glacée de chlorure d'ammonium puis l'extraction conduit a un résidu huileux qui est chromatographié sur une colonne de gel de silice, (éluant hexane/éther/chloroforme 1/1/1) pour conduire au dérivé C-méthylé (0.59g,87%).

[α]_D= -40.0° (c=1.15, CHCl₃). RMN ¹H (200MHz,CDCl₃):

0.12(s,6H,SiMe₂); 0.90(s,9H,t-butyle);1.16(d,1H,j=7Hz,C-2-Me);1.85(q,1H,j=7Hz,H-2);3.41(s,1H,H-4);3.65(s,1H,H-3);3.69(dd,1H,j=7.5Hz,j=5Hz,H-6_{exo});4.12(d,1H,j=7.5Hz,H-6_{endo});4.35(d,j=5Hz,H-5);5.34(s,1H,H-1). RMN ¹³C (15.08MHz, CDCl₃):14.90(C-2-Me);25.76(Si-C);41.46(C-2);65.31(C-6);73.03(C-3);74.75(C-5);77.64(C-4);104.74(C-1). Anal. Calc. pour C₁₃H₂₆O₄Si: C,56.94;H,9.48. Trouvé C,57.02;H,9.56.

2-Désoxy-2-C-méthyl-D-glucose (11)

On place dans un ballon 400mg de **10** (1.46mmol) dissous dans 20ml d'eau et 15g de résine acide (H) (Amberlite IRN-77). Après 10mn d'agitation a 50° C (CCM CH₂Cl₂/CH₃OH 5%) on essore la résine, le

solvant est évaporé sous vide partiel et le résidu est caractérisé sous la forme acétylée 12 (anhydride acétique/acétate d'éthyle/DMAP).

$[\alpha]_D$ du composé 11 = +39.5° (c=1.12, H₂O, après 5mn). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)⁶ de 12: 0.91(d,j=7Hz,C-2-Me α); 0.92(d,j=7Hz,C-2-Me β); 3.81(ddd,j=10Hz,j=4.5Hz,j=2Hz,H-5 β); 4.10(dd,j=11Hz,j=2Hz,H-6 $\alpha\beta$); 4.35(dd,j=11Hz,j=4.5Hz,H-6 $\text{eq}\beta$); 4.94-5.07(m,2H,H-3 β ,H-4 β); 5.52(d,j=10Hz,H-1 β); 6.17(d,j=3Hz,H-1 α).

Anal. Calc. pour C₇H₁₄O₅: C,47.22;H,7.86. Trouvé C,47.02;H,7.92.

REFERENCES ET NOTES

1. M.M. Ter-Pogassian, M.E. Raicne et B.E. Sobel, Scientific American, **243**, 141(1980).
2. M.M. Goodman, K.J. Kearfoot, D.R. Elmaleh et G.L. Brownell, Radiopharmaceuticals, R.P. Spencer, Grune & Stratton Ed. , New-York, 1981, p 801.
3. K. Vyska, G. Kloster, L.E. Feinendegen et W.D. Heiss, Positron Emiss. Tomogr. Brain, M.E. Springer, H. Wolf-Dicter Ed., Berlin, 1983, p 169.
4. M. Černý, L. Kaldova et J. Pacak, Collect. Czech. Chem. Commun., **33**, 1143(1968).
5. M. Černý et J. Stanék Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **34**, 23(1977).
6. Pour le spectre partiel du composé 12, le rapport β/α est de 4/1.
7. Adresse présente: P.M. Gross Chemical Laboratory, Duke University, Durham, N.C., 27706 USA.