

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>

Sucrochimie IV.¹ Synthèse régiosélective de dérivés aminés du saccharose via la réaction de Mitsunobu

Laurent Amariutei^a; Gérard Descotes^a; Claude Kugel^a; Jean-Paul Maitre^a; Julio Mentech^a

^a Laboratoire de Chimie Organique II., Université Lyon I. U.A. 463 CNRS. 43, Villeurbanne, FRANCE

To cite this Article Amariutei, Laurent , Descotes, Gérard , Kugel, Claude , Maitre, Jean-Paul and Mentech, Julio(1988) 'Sucrochimie IV.¹ Synthèse régiosélective de dérivés aminés du saccharose via la réaction de Mitsunobu', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 7: 1, 21 – 31

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308808058901

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308808058901>

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.

**SUCROCHIMIE IV. ¹ Synthèse régiosélective
de dérivés aminés du saccharose via la réaction de Mitsunobu**

**Laurent Amariutei, Gérard Descotes ^{*},
Claude Kugel, Jean-Paul Maitre² et Julio Mentech²**

Laboratoire de Chimie Organique II, Université Lyon I,
U.A. 463 CNRS, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918,
F - 69622 Villeurbanne (FRANCE)

Received May 28, 1987 - Final Form November 30, 1987

ABSTRACT

A convenient route for the regioselective substitution of the primary hydroxyls of sucrose is reported. The application of Mitsunobu's procedure with phthalimide yields, without chromatographic separations, di- or triphthalimido derivatives substituted at the 6,6' and 1' positions of sucrose. Simultaneous formation of a 3',4' epoxide in the tagato configuration is observed. The corresponding aminodeoxysucroses are obtained by hydrazinolysis of those derivatives.

INTRODUCTION

Les dérivés aminés du saccharose présentent un intérêt du fait de leurs propriétés biologiques en particulier en tant qu'inhibiteurs de dextran-sucrases qui sont à l'origine du développement des caries dentaires.³

Plusieurs synthèses d'aminosaccharoses ont été décrites dans la littérature, mais toutes ces préparations font appel à des techniques de protection-déprotection des groupes hydroxyle du saccharose nécessitant des séparations chromatographiques et conduisant à des rendements globaux faibles.

Ainsi, pour les monoaminodéoxysaccharoses, SUAMI et coll.⁴ ont synthétisé le 6'-amino-6'-déoxysaccharose à partir du 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-Q-acétylsaccharose⁵ par réaction de l'azidure de sodium sur le 6'-sulfonate correspondant, suivie d'une hydrogénation catalytique, le rendement global étant de 4 % par rapport au saccharose.

SHARMA et coll.,⁶ après méthylation du saccharose, substitution nucléophile avec l'azidure de sodium et réduction catalytique, obtiennent un mélange de 6'-amino-6'-désoxysaccharose et de 6-amino-6-désoxysaccharose avec des rendements de l'ordre de 5 %.

Pour la synthèse de dérivés diaminés tels que le 6,6'-diamino-6,6'-didésoxysaccharose, KHAN et coll.⁷ utilisent le 6,6'-dichloro-6,6'-didésoxysaccharose hexaacétate comme intermédiaire. Ce composé traité par l'azidure de sodium, puis hydrolysé, donne le 6,6'-diazido-6,6'-didésoxysaccharose qui est hydrogéné en 6,6'-diamino-6,6'-didésoxysaccharose. Le rendement global est de 46 %.

ALMQUIST et REIST⁸ proposent une voie de synthèse à partir du 1',6,6'-tri-O-tripsylsaccharose qui conduit au 6,6'-diamino-6,6'-didésoxysaccharose, avec 11 % de rendement. Une amélioration récente de cette méthode permet à KIM et REIST⁹ d'obtenir en trois étapes, 36 % de rendement en 6,6'-diamino-6,6'-didésoxysaccharose.

Pour des dérivés trisubstitués, la première synthèse du 1',6,6'-triamino-1',6,6'-tridésoxysaccharose a été proposée par KHAN et coll.¹⁰ qui effectuent une tosylation sur les trois positions primaires du sucre. Après estérification des hydroxyles résiduels, les tosylates sont substitués par le groupement azidure. Une dernière étape d'hydrogénation catalytique conduit aux dérivés désirés, avec un rendement global à partir du saccharose de 6 %.

Une méthode directe de remplacement des hydroxyles primaires du saccharose est l'activation par des oxyphosphonium intermédiaires.¹¹ En particulier, la réaction de Mitsunobu¹² a été utilisée en surochimie par JENKINS et coll. pour l'obtention directe de thiosaccharoses¹³ ou d'esters palmitiques du saccharose.¹⁴

Les conditions de Mitsunobu avec le phtalimide en tant que réactif acide, ont été appliquées sur des sucres partiellement protégés¹⁵ et ont conduit à des phtaloylaminosucres précurseurs d'aminodésoxysucres.

Nous avons utilisé le système triphénylphosphine, azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) et phtalimide, pour le saccharose libre et mis au point les conditions expérimentales pour un bon contrôle de la régiosélectivité.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le traitement du saccharose [1] dans la pyridine par le système de Mitsunobu: triphénylphosphine, azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD)¹⁶

et phtalimide conduit, selon les conditions expérimentales, au dérivé disubstitué 3 ou trisubstitué 6 (Schéma 1).

En effet, avec 6 équivalents du mélange réactif et après 2 heures de réaction à température ambiante, le taux de transformation est total et le seul produit de la réaction est 3, tandis que dans des conditions plus rigoureuses (11 équivalents de réactifs et 48 heures d'agitation), le produit final unique est 6.

En plus de sa haute régiosélectivité, l'intérêt de cette réaction réside dans la possibilité d'obtenir ces produits directement par cristallisation sans séparation chromatographique intermédiaire. Les rendements sont de l'ordre de 70 % en produits purs isolés.

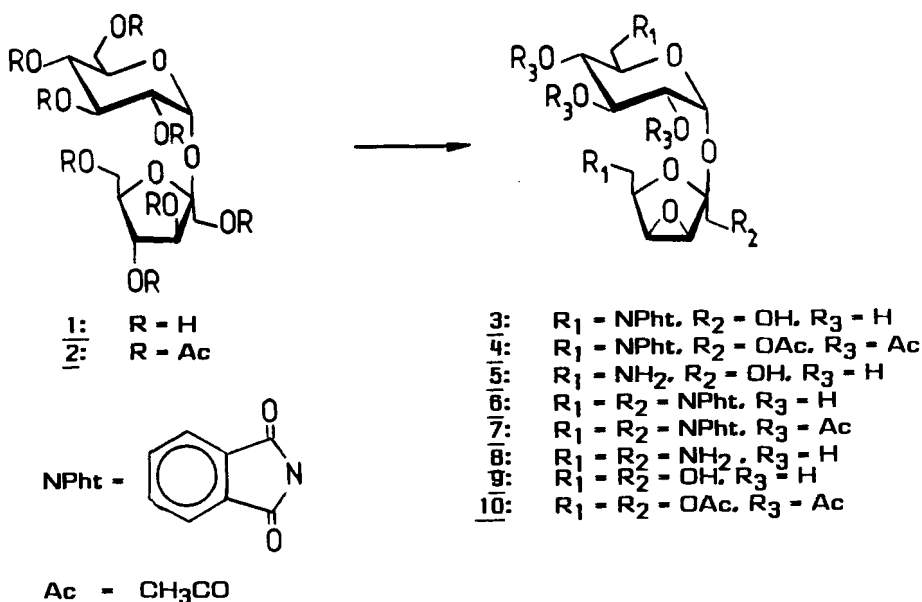


Schéma 1

L'ordre de réactivité des hydroxyles est donc celui généralement rencontré en chimie du saccharose ($\beta \sim \delta' > 1' \gg$ autres positions) l'hydroxyle primaire en 1' étant stériquement défavorisé du fait de sa nature néopentyl-lique.¹⁷

La substitution est accompagnée de la formation d'un époxyde de configuration D-tagato entre les positions 3' et 4' du saccharose. Ce résultat a été précédemment décrit par GUTHRIE et coll.^{18a,b} qui l'expliquent par la position favorable du diol de type trans antipériplanaire en position 3',4'. Le mécanisme de cette réaction a été discuté pour des méthyl α - et β -D-

fructofuranosides.¹⁹ L'ouverture de l'époxyde peut se faire régiosélectivement en C-4', ce qui redonne la configuration initiale du saccharose.^{20,21}

L'utilisation de conditions de réaction plus douces (basse température ou faible excès stoechiométrique) se traduit par une transformation partielle du saccharose et la formation de mélanges réactionnels complexes. La synthèse de monoaminodésoxysaccharoses ou de dérivés non époxydés semble donc difficile par cette méthode.

Le passage des dérivés phtalimido aux aminodésoxysaccharoses correspondants a été réalisé par hydrazinolyse.²² Les taux de transformation lors de cette étape sont quantitatifs, mais la purification des produits est relativement délicate et nécessite un passage sur une résine échangeuse d'ions à caractère basique. Une méthode de coupure à la n-butylamine peut être avantageusement utilisée.¹⁵ Ces traitements n'affectent pas l'époxyde en 3',4'.

Les données de RMN du ¹³C des nouveaux dérivés de saccharose synthétisés sont présentées dans le Tableau 1.

La substitution d'un groupement hydroxyle par un groupement N-phtalimido se traduit par un déplacement chimique du signal correspondant au carbone porteur d'environ 20 ppm vers les champs forts. Les signaux des carbones correspondants à la structure oxiranique sont concordants avec ceux signalés dans la littérature pour l'époxyde 3',4' du saccharose.^{18b}

La localisation des groupements N-phtalimido n'a pu être établie par l'étude des spectres RMN ¹H des dérivés hydroxylés (faibles différences de déplacement chimique entre les protons adjacents à un groupe hydroxyle et ceux adjacents à un N-phtalimido). Par contre, pour les produits acétylés, l'effet blindant sur les protons adjacents à un groupement N-phtalimido est de 0,5 ppm par rapport à un acétate, ce qui permet d'affirmer que le dérivé trisubstitué 7 porte un substituant en position 1'.

En conclusion, la méthode de Mitsunobu offre une voie de synthèse simple, en deux étapes, de dérivés époxyaminés du saccharose avec des bons rendements [Rdt ~ 50 %] et sans séparation chromatographique intermédiaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire avec un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 141 pour des solutions en tubes

Tableau 1
RMN ^{13}C (déplacements chimiques en ppm)

	1 ^{c,e}	3 ^d	5 ^c	6 ^d	8 ^c	9 ^{c,f}
C-1	92.94	93.61	93.19	93.83	92.96	93.1
C-2	72.03	69.79 ^a	72.56 ^a	73.14 ^a	72.63 ^a	70.9
C-3	72.58	74.71 ^a	73.68 ^a	74.73 ^a	73.99 ^a	72.7
C-4	70.19	68.55 ^a	72.19 ^a	69.70 ^a	72.26 ^a	69.4
C-5	73.27	73.06 ^a	73.01 ^a	73.96 ^a	73.75 ^a	72.3
C-6	61.12	37.94 ^b	41.74 ^b	37.72 ^b	43.06 ^b	60.1 ^a
C-1'	63.34	65.49	64.46	40.98 ^b	41.81 ^b	60.5 ^a
C-2'	104.41	104.90	104.71	103.86	104.77	104.5
C-3'	77.39	58.27	57.64	57.55	57.73	56.3
C-4'	74.96	55.79	57.05	54.91	56.80	55.3
C-5'	82.21	69.78 ^a	77.41 ^a	73.03 ^a	77.46 ^a	76.5
C-6'	63.35	40.93 ^b	42.72 ^b	42.33 ^b	45.80 ^b	63.3

a,b). Les valeurs avec la même lettre dans la même colonne peuvent être permutées. c) D_2O . d) $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$. e) Ref. 24. f) 18b.

de 1 dm de longueur. Les spectres de RMN du ^1H et ^{13}C ont été tracés sur des spectromètres Brucker W0 80 et Cameca 350. Les analyses centésimales ont été réalisées par le Service Central d'Analyse du C.N.R.S. Solaize.

6-N-Phtalimido-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-6-N-phtalimido-6-désoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (3)

Le saccharose 1 [5 g, 15 mmol], le phtalimide [13 g, 90 mmol] et la triphénylphosphine [23 g, 90 mmol] sont dissous dans 250 mL de pyridine. L'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) [17.8 mL, 90 mmol] est ajouté goutte à goutte sous agitation à la solution précédente maintenue à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité 2,5 h à température ambiante. Quand la transformation est complète, 50 mL d'eau sont additionnés pour stopper la réaction. Le mélange obtenu est évaporé sous vide et le sirop traité par 150 mL de chloroforme et 100 mL d'eau. Après séparation des deux phases, le produit 3 cristallise dans la phase aqueuse. Le solide est essoré puis lavé dans l'éthanol (75 mL) à reflux pendant 30 min.²³ Après filtration et séchage, on obtient 5,4 g (62 %) de 3; p.f. 224°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 72,5^\circ$ ($c = 1$, DMF); R_F 0,45 (CHCl₃/CH₃OH/CH₃COCH₃/H₂O 56: 20: 20: 4).

Anal. Calc. pour C₂₈H₂₆O₁₂N₂: C, 57,73; H, 4,50; N, 4,81. Trouvée: C, 58,24; H, 4,84; N, 4,88.

RMN: Tableaux 1, 2 et 3.

2,3,4-tri-O-Acétyle-6-N-phtalimido-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-1-O-acétyle-6-N-phtalimido-6-désoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (4)

3 [1 g, 1,7 mmol] est dissous dans 40 mL de pyridine. La solution est refroidie à 0 °C et on ajoute goutte à goutte l'anhydride acétique (3,7 g, 36 mmol). On laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant 20 h, puis on verse le mélange dans 200 mL d'eau-glace. Le précipité formé est essoré et lavé à l'eau pour donner 4 (510 mg, 40 %); p.f. 120 °; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 55^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Anal. Calc. pour C₃₆H₃₄O₁₆N₂, H₂O: C, 56,33; H, 4,69; N, 3,65. Trouvée: RMN: Tableaux 2 et 3.

6-Amino-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-6-amino-6-désoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (5)

3 [5 g, 8,6 mmol] est mis en suspension dans 400 mL d'éthanol. On ajoute l'hydrate d'hydrazine [1,3 mL, 26 mmol] et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on observe la formation d'un précipité blanc qui est filtré. Une nouvelle précipitation est réalisée sur les eaux-mères et les deux précipités réunis sont dissous dans un minimum

Tableau 2

RMN ^1H (déplacements chimiques en ppm. ref. TMS)

	2 ^a	3 ^b	4 ^a	6 ^b	7 ^a	9 ^{c, d}	10 ^{a, d}
H-1	5.85	6.09	5.80	6.01	5.62	5.47	6.13
H-2	5.02	4.14	5.26	4.04	5.15	3.54	5.03
H-3	5.81	4.54	5.87	4.59	5.88	3.77	5.89
H-4	5.33	4.02	5.13	3.92	5.07	3.43	5.34
H-5	4.51	4.98	4.62	4.74	4.56	3.7-3.9	4.36
H-6a	4.40	4.66	3.89	4.48	3.84	3.7-3.9	4.36
H-6b	4.36	4.40	3.68	4.29	3.58	3.7-3.9	4.36
H-1'a	4.37	3.89	4.09	4.01	3.64	3.73	4.09
H-1'b	4.28	3.89	4.04	4.01	3.51	3.70	3.98
H-3'	5.70	3.80	3.44	3.73	3.45	3.96	3.34
H-4'	5.54	3.61	2.81	3.50	2.78	3.98	3.05
H-5'	4.19	3.90	3.60	4.45	3.77	4.17	3.71
H-6'a	4.41	3.89	3.63	4.07	3.60	3.83	4.21
H-6'b	4.41	3.89	3.63	3.95	3.60	3.82	4.16

a) C_6D_6 . b) $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$. c) D_2O . d) Ref. 18b.

Tableau 3
RMN ^1H (constantes de couplage en Hz)

J	3b	4a	6b	7a	9c,d	10a,d
1.2	3.7	3.8	3.9	3.4	3.9	3.9
2.3	9.7	10.2	9.5	10.3	9.9	10.4
3.4	9.2	9.3	9.0	9.9	9.2	9.3
4.5	9.5	9.8	9.5	9.9	9.9	10.0
5.6a	9.5	6.6	-	6.9	-	-
5.6b	3.5	4.7	-	4.7	-	-
6a,6b	-13.8	-14.0	-13.8	-13.8	-	-
1'a,1'b	-	-11.5	-	-14.2	-12.5	-11.7
3',4'	2.7	2.7	3.0	3.0	3.0	2.7
4',5'	0	0	0.7	0.7	0.7	1.1
5',6'a			6.0	4.7	6.4	4.7
5',6'b				4.7	5.1	4.0
6'a,6'b				-8.8	-11.6	-11.5

a) C_6D_6 . b) $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$. c) D_2O . d) Ref. 18b.

d'eau. La solution est éluée avec de l'eau sur une résine échangeuse d'ions de type basique $[(AG 1 \times 8 (OH^-)]$. Après évaporation, on obtient une poudre blanche caractérisée comme 5 (2,32 g, 84 %); $[\alpha]_D^{20} + 98.4^\circ$ ($c = 1.2$, H_2O).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_8N_2$: C, 44,72; H, 6,88; N, 8,69. Trouvée: C, 43,78; H, 7,00; N, 8,62.

RMN: Tableau 1.

6-N-Phtalimido-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-1,6-N-diphtalimido-1,6-didésoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (6)

Le saccharose 1 (5 g, 15 mmol), le phtalimide (23,7 g, 160 mmol) et la triphénylphosphine (42,2 g, 160 mmol) sont dissous dans 250 mL de pyridine. Le DIAD (32,5 mL, 160 mmol) est ajouté goutte à goutte sous agitation à la solution précédente maintenue à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité 48 h à température ambiante. La pyridine est évaporée sous vide et le sirop obtenu traité avec 100 mL de chloroforme et 100 mL d'eau. Après séparation des deux phases, le produit 6 précipite dans la phase chloroformique. Après filtration et lavage dans l'éthanol à reflux (200 mL, 30 min)²³ on obtient un nouveau précipité qui est essoré, séché et identifié 6 (7,25 g, 68 %); p.f. 280 °; $[\alpha]_D^{20} + 87$ ($c = 1$, DMF); R_F 0,56 ($CHCl_3/CH_3OH/CH_3COCH_3/H_2O$ 56: 20: 20: 4).

Anal. Calc. pour $C_{36}H_{29}N_3O_{13}$: C, 60,76; H, 4,11; N, 5,90. Trouvée: C, 60,44; H, 4,07; N, 5,89.

RMN: Tableaux 1, 2 et 3.

2,3,4-tri-O-Acétyle-6-N-phtalimido-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-1,6-N-diphtalimido-1,6-didésoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (7)

6 (1 g, 1,4 mmol) est dissous dans 40 mL de pyridine. La solution est refroidie à 0 °C et on ajoute goutte à goutte l'anhydride acétique (3,7 g, 36 mmol). On laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant 20 h puis on verse le mélange dans 200 mL d'eau-glace. Le précipité formé est essoré et lavé à l'eau pour donner 7 (800 mg, 72 %).

RMN: voir Tableaux 2 et 3.

6-Amino-6-désoxy- α -D-glucopyranosyl-1,6-diamino-1,6-didésoxy-3,4-anhydro- β -D-tagatofuranoside (8)

6 (4,0 g, 5,6 mmol) est mis en suspension dans 400 mL d'éthanol et la n-butylamine (24 mL, 243 mmol) est ajoutée. Le mélange est porté à reflux pendant 1,5 h. Après évaporation d'une partie du solvant (80 %), 150 mL d'eau sont additionnés et cette phase aqueuse traitée par trois fois 100 mL de chloroforme. La phase aqueuse résultante est évaporée et le sirop obtenu élué

avec de l'eau sur une résine AG1X8 (OH⁻). Après évaporation de l'éluant, on obtient **8** (1.32 g, 73 %) qui n'a été identifié que par RMN ¹³C (Tableau 1), du fait de son instabilité.

REMERCIEMENTS: Nous remercions la Société BEGHIN-SAY pour son aide matérielle dans la réalisation de ce travail.

REFERENCES ET NOTES

1. Mémoire précédent. G. Descotes et J. Mentech. Carbohydr. Res., **149**, 455 (1986).
2. Recherche et Développement Société BEGHIN SAY (France).
3. S. Thaniyavarn, S. Singh, C. M. Maynard, K. G. Taylor et R. J. Doyle. Carbohydr. Res., **96**, 134 (1981).
4. T. Suami, T. Ikeda, S. Nishiyama et R. Adachi. Bull. Chem. Soc. Japan, **48**, 1953 (1975).
5. J. G. Buchanan, D. A. Cummerson et D. M. Turner. Carbohydr. Res., **21**, 283 (1972).
6. N. K. Sharma, J. L. Norula et S. K. Mathey. J. Indian Chem. Soc., **59**, 385 (1982).
7. R. Khan, C. L. Bhardway, K. S. Mufti et M. R. Jenner. Carbohydr. Res., **78**, 185 (1980).
8. R. G. Almquist et E. J. Reist. Carbohydr. Res., **46**, 33 (1976).
9. J. H. Kim et E. J. Reist. J. Carbohydr. Nucleos.-Nucleot., **7**, 275 (1980).
10. R. Khan, K. S. Mufti et m. R. Jenner. Carbohydr. Res., **30**, 183 (1973).
11. B. R. Castro in Organic Reactions. Vol. 29; John Wiley Sons, Inc., New York, 1983, p.1.
12. O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981).
13. I. D. Jenkins et S. Thang. Aust. J. Chem., **37**, 1925 (1984).
14. S. Bottle et I. D. Jenkins. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 385 (1984).
15. A. Zamojski, W. A. Szarek et J. K. N. Jones. Carbohydr. Res., **23**, 460 (1972).
16. On utilise pour cette étude le DIAD, moins onéreux que le DEAD.
17. L. Hough in Sucrochemistry, J. L. Hickson, Ed. A.C.S. Symposium Series 41, Washington D.C., 1977, p.9.

18. a) R. D. Guthrie, I. D. Jenkins et R. Yamasaki, Carbohydr. Res., **85** C5 (1980); b) R. D. Guthrie, I. D. Jenkins, S. Thang et R. Yamasaki, Carbohydr. Res., **121**, 109 (1983).
19. R. D. Guthrie, I. D. Jenkins, R. Yamasaki, B. W. Skelton et A. H. White, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2328 (1981).
20. R. Khan in Sugar: Science and Technology; G. G. Birch et K. J. Parker, Eds.; Applied Science Publishers Ltd, London, 1979, p. 198.
21. R. Khan, K. S. Mufti et G. Patel; XIII International Carbohydrate Symposium, Ithaca, New York, Abstract 1986, p. 51.
22. H. R. Ing et R. H. F. Manske, J. Chem. Soc., 2348 (1926).
23. Ce lavage à l'éthanol à reflux doit être répété jusqu'à l'obtention d'un produit donnant un pouvoir rotatoire constant.
24. P. E. Pfeffer, K. M. Valentine et F. W. Parrish, J. Am. Chem. Soc., **101**, 1265 (1979).