

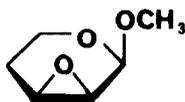
OUVERTURE D'ÉPOXYDES PAR DES ACIDES ORGANIQUES DANS L'H.M.P.T. : NOUVELLE VOIE D'ACCÈS
A DES DESOXPENTOPYRANOSIDES¹

D.PICQ, D.ANKER* et H.PACHECO

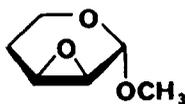
Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, I.N.S.A., 20 Avenue A.Einstein, 69621
VILLEURBANNE (FRANCE)

Summary : The opening of pyranic epoxides with organic acids in HMPA leads to regioselectively esterified methyl deoxythreopentopyranosides ; one of them is a convenient intermediate to provide erythro isomers.

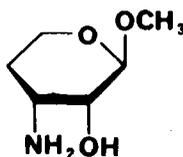
Dans notre programme de synthèse d'analogues de nucléosides naturels, nous nous sommes intéressés aux voies d'accès à des désoxy-4 pentopyranosides de méthyle. Si l'accès aux dérivés thréo ne pose pas de problème (il suffit d'ouvrir les époxydes 1 et 2 par un nucléophile convenablement choisi), l'accès aux dérivés érythro est plus difficile. En effet, les composés 3² et 4 (sous forme de son benzoate)³ ont été obtenus en cinq étapes à partir de 2 (44% et 66% respectivement).



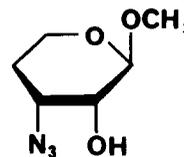
1



2



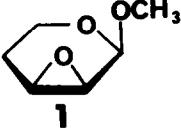
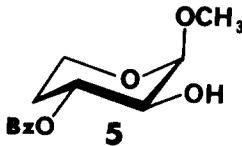
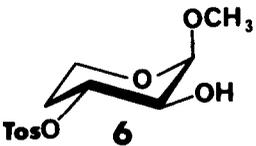
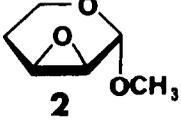
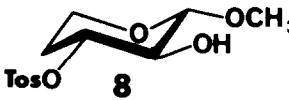
3



4

Nous avons trouvé que les époxydes 1 et 2 pouvaient être ouverts régiosélectivement avec de bons rendements par des acides organiques, sans modification de la fonction acétal, à condition d'utiliser l'HMPT comme solvant⁴ (cf. tableau). L'obtention du tosylate 8 est particulièrement intéressante car ce dernier conduit par SN_2 ⁷ au dérivé érythro 4 puis par réduction à l'amine 3 ; quant aux benzoates ils sont des intermédiaires de synthèse intéressants dans la mesure où le blocage totalement sélectif des diols résultant de l'hydrolyse (acide ou basique) des époxydes 1 et 2 s'est avéré impossible ; c'est ainsi que les

benzoates 5 et 7 ont déjà été obtenus⁸ mais uniquement en mélange et à l'issue d'une synthèse en quatre étapes à partir des époxydes 1 et 2.

Epoxydes ^{a)}	Réactifs	T°C	Durée ^{c)}	Rend. ^{d)}	F°C	Produits
 1	BzOH	130°	5h	70%	94°	 5
	TosOH ^{b)}	80°	1h 30	89%	83°	 6
 2	BzOH	130°	10h ^{e)}	77%	74°	 7
	TosOH ^{b)}	80°	1h 30	82%	121°	 8

Conditions opératoires: 4.10^{-2} mol d'époxyde, 4.10^{-2} mol d'acide p-toluènesulfonique ou 12.10^{-2} mol d'acide benzoïque dans 20 cm³ d'HMPT.

a) Préparés selon⁹ et séparés selon².

b) Séché par distillation azéotrope (toluène).

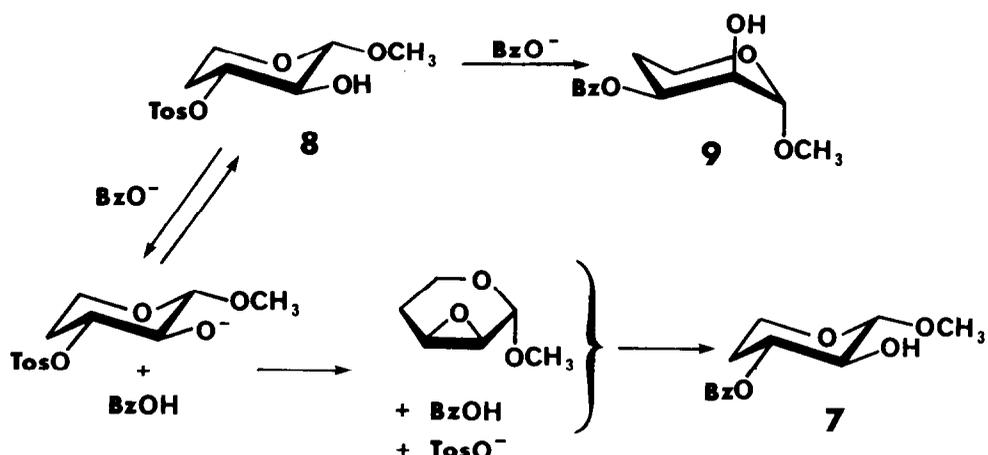
c) La disparition de l'époxyde est suivie par ccm (éther-pentane 2/1).

d) Les produits sont isolés par addition d'éther, lavages à l'eau pour éliminer l'HMPT, évaporation et cristallisation : 5 et 7 (cyclohexane), 6 (cyclohexane-acétate d'éthyle), 8 (acétate d'éthyle) ; rendements calculés après recristallisation.

e) La durée de réaction peut être réduite à 3h par addition de benzoate de sodium (BzOH 1,3 éq., BzONa 3 éq.) ; le rendement brut est élevé (94%) mais le produit contient 15 à 20% de son isomère O-benzoylé en position 2¹⁰.

Il n'est pas nécessaire d'isoler le tosylate 8 pour des synthèses ultérieures. En effet, après réaction, l'addition d'un nucléophile au milieu réactionnel conduit au dérivé érythro. Avec l'azidure de sodium (3 éq.), le dérivé 4 est obtenu avec 87% de rendement sur les deux étapes¹¹ ; sa réduction catalytique conduit à l'amine 3 avec un rendement de 80% (F, RMN identiques à la littérature²). La substitution du tosylo in situ a été également réalisée avec du benzoate de sodium. A partir de 2 on accède au O-benzoyl-3 désoxy-4 β-D,L-érythro-pentopyranoside de méthyle 9 (70%) ; il contient cependant un peu de 7 (10%) du fait de la

compétition suivante :



Les deux isomères thréo 7 et érythro 9 sont séparés après benzylation complète et chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-pentane 3/1). On isole ainsi le di-0-benzoyl-2,3 désoxy-4 β-D,L-érythro-pentopyranoside de méthyle 10 (67%, F 90° (cyclohexane)). La débenzylation en milieu alcalin conduit au diol β-érythro 11 correspondant. Le désoxy-4 α-D,L-érythro-pentopyranoside d'éthyle avait été obtenu précédemment¹² par cis-hydroxylation stéréosélective du dérivé éthylénique correspondant ; notre méthode permet ainsi d'accéder sélectivement à l'isomère β jusqu'ici inconnu.

Les produits non décrits antérieurement ont été caractérisés par leur analyse élémentaire (conforme à leur structure) et leur spectre RMN ¹H (CDCl₃). Nous indiquons ci-dessous les données RMN les plus caractéristiques (déplacements chimiques en ppm, constantes de couplage en Hz) : 4 : 4,58 (H₁, d, J_{1,2}=3,2). 5 : 5,26 (H₃, oct., J_{2,3} ou J_{3,4a}=9,6 ; J_{3,4a} ou J_{2,3}=10,5 ; J_{3,4e}=5,4) ; 4,78 (H₁, d, J_{1,2}=3,6). 6 : 4,69 (H₁, d, J_{1,2}=3,6) ; 4,64 (H₃, sext., J_{2,3}=J_{3,4a}=9,8 ; J_{3,4e}=5,6). 7 : 5,05 (H₃, oct., J_{2,3} ou J_{3,4a}=8,9 ; J_{3,4a} ou J_{2,3}=10,7 ; J_{3,4e}=5,1). 8 : 4,47 (H₃, oct., J_{2,3} ou J_{3,4a}=8,9 ; J_{3,4a} ou J_{2,3}=10,5 ; J_{3,4e}=6,3). 10 : 5,60 (H₃, oct., J_{3,4a}=10,5 ; J_{3,4e}=4,8 ; J_{2,3}=2,7) ; 5,37 (H₂, t, J_{1,2}=J_{2,3}=2,7) ; 4,87 (H₁, d). 11 (pyridine d₅) : 5,03 (H₁, d, J_{1,2}=3,6) ; 4,37 (H₃, oct., J_{2,3}=3,6 ; J_{3,4e}=4,2 ; J_{3,4a}=9,0) ; 4,09 (H₂, t).

Remerciements : Les auteurs remercient M. COTTIN pour sa collaboration.

REFERENCES ET NOTES

1. Ce travail a été financé par le CNRS (ERA 560), l'INSERM (U 205) et la DRET.
2. D. DESCOURS, D. ANKER, J-Y. SOLLAUD, J.LEGHEAND et H. PACHECO, *Eur. J. Med. Chem.*, 1979, 14, 67.
3. G. CARRET, A. GROUILLER et H. PACHECO, 4^{ème} Table Ronde Internationale : Nucléosides, Nucléotides et leurs Applications Biochimiques, Anvers, 4-6 Février 1981.
4. L'utilisation du DMF conduit à des produits très impurs et le DMSO à des dérivés sulfoxonium⁵ ; quant aux solvants non polaires (chloroforme, benzène) largement utilisés pour l'ouverture d'époxydes très réactifs comportant au moins un noyau aromatique lié au cycle oxiranne⁶, ils sont inopérants dans notre cas. A titre d'indication, une ébullition de 1 quatre jours dans le xylène en présence d'acide benzoïque ne conduit qu'à un taux de transformation de 20%.
5. T.M. SANTOSUSSO et D. SWERN, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 2764.
6. D.Y. CURTIN, A. BRADLEY et Y.G. HENDRICKSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4064.
G. BELLUCCI, G. BERTI, C. BETTONI et F. MACCHIA, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1973, 292.
A. GAGIO, A. FUSCO et J.T. BENEDICT, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3181.
M-J. BRIENNE et A. COLLET, *J. Chem. Research (M)*, 1978, 772 ; (S), 1978, 60.
7. Une SN₂ sur 6 est impossible du fait de la gêne stérique entre le méthoxyle axial et le nucléophile arrivant axialement en position 3.
8. C. GAGNIEU et A. GROUILLER, Travaux en cours.
9. M. CHMIELEWSKI et A. ZAMOJSKI, *Rocz. Chem.*, 1972, 46, 1767.
10. Le benzoate de sodium est suffisamment basique pour provoquer une migration du groupement benzoyle de la position 3 à la position 2 ; cependant, par cristallisation dans le cyclohexane, seul 7 cristallise. Le mélange restant peut être rééquilibré presque instantanément dans les mêmes proportions en solution dans l'éther par addition d'un peu d'hydrure de sodium. Plusieurs traitements successifs conduisent à un rendement en 7 de 85%. La rapidité de l'équilibration est en faveur d'une réaction intramoléculaire. Le dérivé benzoylé en position 2 est identique (F 78°, RMN) à celui préparé antérieurement de façon univoque dans notre laboratoire (G. CARRET et A. GROUILLER, travaux en cours).
11. Le produit 4, hydrosoluble, est isolé par purification sur colonne de gel de silice (éther) pour éliminer l'HMPT.
12. M. CAHU et G. DESCOTES, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 2975.

(Received in France 25 July 1981)