

SYNTHÈSE D' α,β AMINOFLUORODESOXYPYRANOSIDES DE METHYLE

D. PICQ et D. ANKER

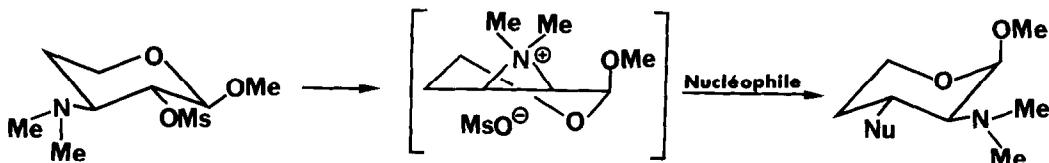
Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, I.N.S.A., 20 avenue A. Einstein, 69621
 VILLEURBANNE (FRANCE)¹

C. ROUSSET et A. LAURENT

Laboratoire de Chimie Organique III, Université Claude Bernard-Lyon I, 69622
 VILLEURBANNE (FRANCE)²

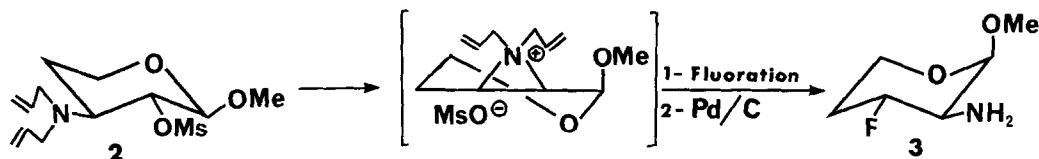
Summary : Methyl α,β aminofluorodeoxypyranosids are synthesized in three steps from N,N-diallylaminosugars : O-methanesulfonylation followed with treatment by Et₃N, 3HF leads to a fluorinated compound ; N,N-dideallylation gives the expected product.

Nous avons récemment décrit³ un moyen rapide de synthèse des aminosucres fonctionnalisés sur le carbone voisin de celui qui porte l'atome d'azote par l'intermédiaire d'un ion aziridinium :



Nous avons également trouvé une nouvelle méthode permettant d'obtenir des amines primaires à partir des diallylamines correspondantes⁴. Nous avons voulu étendre ces résultats à l'obtention d' α,β aminofluorodésoxypyranosides de méthyle car certaines α,β fluoroamines possèdent une activité sur le système nerveux central⁵ et par ailleurs, de nombreux fluorosucres ont été synthétisés pour leurs propriétés biologiques. Cependant, on ne connaît aucun α,β aminofluorosucrose et aucune méthode ne permet de remplacer aisément le groupement hydroxyle d'un α,β aminoalcool par un atome de fluor dans le cas général. KOLLONITSCH et coll.⁶ ont décrit une nouvelle voie de synthèse qui utilise le tétrafluorure de soufre hautement toxique et, plus récemment, l'ouverture d'aziridines à l'aide du réactif de Olah (10HF, pyridine) ou d'un complexe Et₃N, nHF a été décrite⁷. Cependant, si l'ouverture de ces aziridines n'est pas activée par la présence d'un groupe phényle sur un des carbones du cycle ou par celle d'un groupe acyle sur l'azote, la réaction nécessite le réactif de Olah inutilisable dans notre cas, car l'atome d'azote ne doit pas être protoné afin de former l'ion aziridinium intermédiaire. Nous avons donc utilisé le fluorure de tétraéthylammonium bien connu pour réaliser des substitutions sur un carbone portant un bon groupe partant⁸. Nous avons également testé le complexe Et₃N, 3HF commercialisé par Fluka et qui n'est pas protonant⁹. A titre indicatif, les conditions expérimentales relatives aux résultats figurant dans le tableau I sont les suivantes : le produit de départ est l'alcool 1⁴ qui est métylé dans l'éther en présence d'un excès de triéthylamine à -20°C ; le métylate brut 2, obtenu après filtration des sels et évaporation sous vide, est ensuite traité par les réactifs. Le milieu réactionnel

additionné d'éther est lavé à l'eau (saturée de bicarbonate de sodium dans le cas de l'essai avec le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$) puis le produit, après évaporation de l'éther, est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice. La N,N-didésallylation s'effectue ensuite selon PICQ et coll.⁴.



Composé N,N-diallylé	Produit	Réactif	Solvant	Temp ^{re}	Rend ^t %
 1	 3	$\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$	DMF	80°	71
		$\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$	HMPA	80°	80
		$\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$	CH_3CN	80°	83
		$\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$	sans	70°	75

Tableau I

Le meilleur rendement est obtenu par l'action du fluorure de tétraéthylammonium dans l'acétonitrile (solvant plus facile à éliminer que l'HMPA) ; cependant, ce réactif est assez coûteux¹⁰ et de plus, il est commercialisé sous la forme d'un dihydrate dont il n'est pas possible d'éliminer totalement l'eau sans le décomposer¹¹ ; dans certains cas, nous avons d'ailleurs noté une compétition entre l'ion fluorure et l'eau lors de l'ouverture de l'ion aziridinium. Le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$ est moins coûteux, moins hygroscopique et de plus, le traitement final pour isoler l' α, β fluoroamine est plus simple même si les rendements (nous avons testé plusieurs produits) sont toujours légèrement inférieurs de 5 à 10 %. Nous avons donc choisi ce réactif pour la synthèse d'autres pyranosides α, β fluoroaminés. Dans la littérature, un seul exemple de tels composés était cité¹², mais le rendement était faible et de plus, l'amine était bloquée et il ne semble pas que les auteurs aient réussi à obtenir l'amine primaire. Nous avons repris cet exemple et nous avons pu obtenir le dérivé de la série altro 5 à partir de l'aminoalcool correspondant 4. Nous n'avons pas remarqué la formation de benzaldéhyde ce qui confirme que le complexe $\text{Et}_3\text{N}, 3\text{HF}$ n'est pas acide. Le composé 5 peut d'ailleurs être facilement débloqué en présence d'acide chlorhydrique pour donner l'amino-3-fluoro-2-didésoxy-2,3- α -D-altropyranoside de méthyle avec un rendement de 84 %. Nous rapportons dans le tableau II les résultats obtenus. Nous avons déjà observé avec d'autres exemples³ que les ions aziridinium formés intermédiairement s'ouvrent avec la même régiosélectivité que les époxydes de même stéréochimie, ce qui explique le transfert de l'atome d'azote lors de la formation de 3 et 7¹³ et sa rétention lors de l'obtention de 5¹⁴ et 9¹⁵.

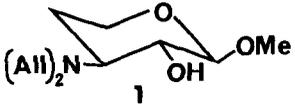
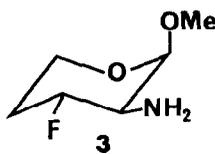
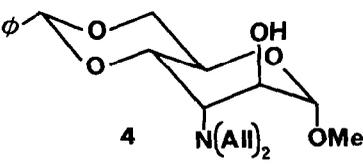
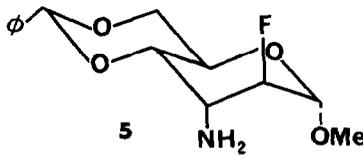
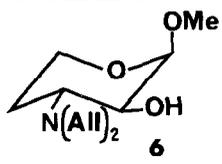
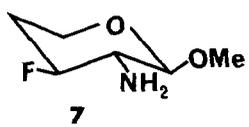
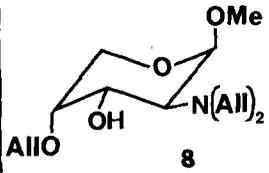
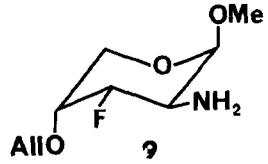
Composé N,N-diallylé (a)	Produit (a)	Durée en h (b)	Rdt % (c)
 <p>1</p>	 <p>3</p>	13 + 20	75
 <p>4</p>	 <p>5</p>	2 + 10	86(d)
 <p>6</p>	 <p>7</p>	60 + 26	62
 <p>8</p>	 <p>9</p>	4 + 48	80(e)

Tableau II

- (a) - Les composés 1, 3, 6 et 7 sont racémiques.
- (b) - Le premier temps indiqué est celui de la réaction du mésylate avec le complexe $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ et le deuxième celui de la désallylation généralement conduite en solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour 9 ou méthanesulfonique pour 3 et 7.
- (c) - Les rendements indiqués sont ceux obtenus après purification sur colonne de gel de silice.
- (d) - Pour montrer qu'il était possible de conserver le groupement 4,6,0-benzylidène, la N,N-didésallylation a été réalisée en milieu basique (xylène-solution aqueuse de bicarbonate de sodium) avec un rendement de 95 %.
- (e) - Lors de cette réaction, on peut obtenir le composé totalement débloqué en utilisant comme solvant $\text{EtOH-AcOH-H}_2\text{O}$ (2/1/1) ; la durée de la désallylation est alors de 24 h et le rendement global est de 79 %.

Les produits fluorés ont été caractérisés par leur analyse élémentaire et leurs spectres de RMN ^1H (CDCl_3 ; réf. TMS) et ^{19}F (CDCl_3 ; réf. CFC_3). Nous indiquons ci-dessous les données les plus caractéristiques (déplacements chimiques en ppm, constantes de couplage en Hz) : 3 : 4,75 (H_1 , t, $J_{1,2}=J_{1,F}=3,7$), 4,5 (H_3 , 2m, 5,15 à 4,75 et 4,25 à 3,85), 3,35 (OMe, s), 2,8 (H_2 , oct., $J_{2,F}=11,7$, $J_{2,3}=9,3$) ; 46,25 (F, m, $J_{3,F}=51,3$, $J_{4a,F}=14,1$, $J_{4e,F}=7,5$). 5 : 4,77 (H_1 , d, $J_{1,F}=9,8$, $J_{1,2}<0,2$), 4,66 (H_2 , q, $J_{2,F}=43,8$, $J_{2,3}=2,6$), 3,57 (H_3 , sext., $J_{3,4}=2,6$, $J_{3,F}=11,6$), 3,43 (OMe, s) ; 44,8 (F, m). 7 : 4,45 (H_3 , 2 oct., 5,05 à 4,65 et 4,25 à 3,85, $J_{3,F}=50,5$, $J_{2,3}=J_{3,4a}=9$, $J_{3,4e}=6$), 4,0 (H_1 , d, $J_{1,2}=7,3$), 3,5 (OMe, s), 2,85 (H_2 , oct., $J_{2,F}=12$) ; 48,9 (F, m). 9 : 4,8 (H_1 , t, $J_{1,F}=J_{1,2}=3,9$), 4,65 (H_3 , 2 m, 5,3 à 4,9 et 4,4 à 4,0), 3,4 (OMe, s), 3,25 (H_2 , sext., $J_{2,3}=J_{2,F}=10$) ; 35,05 (F, m, $J_{3,F}=49,1$).

Références et Notes

- 1 - ERA CNRS n° 560 et Unité INSERM n° 205.
- 2 - ERA CNRS n° 611.
- 3 - D. PICQ, M. COTTIN, D. ANKER et H. PACHECO, *Tetrahedron*, **39**, 1797 (1983).
- 4 - D. PICQ, M. COTTIN, D. ANKER et H. PACHECO, *Tetrahedron Letters*, **24**, 1399 (1983).
- 5 - B.B. MOLLOY, R.W. FULLER et K.L. HAUSER, U.S. Patent Appl. 162621 ; *Chem. Abstr.*, **78**, 110850 (1973).
- 6 - J. KOLLONITSCH, S. MARBURG et L.M. PERKINS, *J. Org. Chem.*, **44**, 771 (1979).
- 7 - a) G.M. ALVERNHE, C.M. ENNAKOUA, S.M. LACOMBE et A.J. LAURENT, *J. Org. Chem.*, **46**, 4938 (1981).
b) S. LACOMBE, A. LAURENT et C. ROUSSET, *Nouv. J. Chim.*, **7**, 219 (1983).
- 8 - A.A.E. PENGLIS, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **38**, 219 (1981) et références citées.
- 9 - A. LAURENT, travaux en cours.
- 10 - Si l'on utilise moins de 5 équivalents de fluorure de tétraéthylammonium (partiellement séché 2 jours à 55°C sous 1 mm de mercure), le temps de réaction augmente et le rendement diminue.
- 11 - R.K. SHARMA et J.L. FRY, *J. Org. Chem.*, **48**, 2112 (1983).
- 12 - L. HOUGH, A.A.E. PENGLIS et A.C. RICHARDSON, *Carbohydr. Res.*, **83**, 142 (1980).
- 13 - M. CAHU et G. DESCOTES, *Bull. Soc. chim. France*, 2975 (1968).
- 14 - N.R. WILLIAMS, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **25**, 135 (1970) et références citées.
- 15 - Ibid, p. 151 et références citées.

(Received in France 27 September 1983)