

UTILISATION DU BOROHYDRURE DE SODIUM POUR LA REDUCTION ASSISTEE DE MESYLATES SECONDAIRES DE  
DIALLYLAMINOGLYCOSIDES ; NOUVELLE VOIE D'ACCES A LA L-DAUNOSAMINE

D. PICQ, G. CARRET et D. ANKER\*

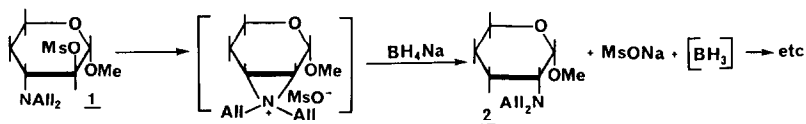
Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, I.N.S.A., 20 avenue Albert Einstein  
69621 VILLEURBANNE (FRANCE)<sup>1</sup>

M. ABOU-ASSALI

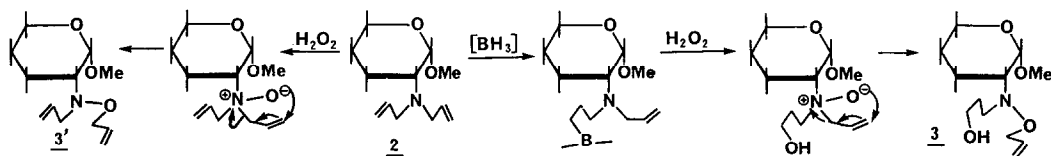
Faculté des Sciences II, Mansourieh, BP. 72, LIBAN

Summary : Secondary mesylate in trans relationship with diallylamino group is reduced by means of a participation reaction affording deoxygenated aminoglycosides ; for one of them this reaction is a new pathway leading to L-daunosamine.

Le remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome d'hydrogène dans les aminoglycosides présente un intérêt notable car il permet d'accéder à des composés dans lesquels la résistance d'antibiotiques à certaines bactéries est accrue<sup>2</sup> ; d'autre part, de nombreux aminoglycoside naturels intéressants du point de vue biologique comportent un ou plusieurs atomes de carbone non fonctionnalisés dans le cycle pyranique (forosamine, désosamine, daunosamine ...). A la suite de nos travaux concernant la substitution assistée par une amine tertiaire voisine de mésylates<sup>3</sup> on pouvait envisager d'utiliser un hydrure comme nucléophile et de remplacer ainsi un groupement hydroxyle par un atome d'hydrogène. L'utilisation d'un hydrure trop réactif tel que  $\text{LiAlH}_4$  ne convient pas car, s'il est capable de réduire les sels d'aziridinium<sup>4</sup>, il attaque les sulfonates et l'on observe, dans la majorité des cas, la démésylation qui régénère l'alcool de départ<sup>5</sup>. Le borohydrure de sodium paraissait un réducteur approprié car, s'il permet de réduire les mésylates primaires de glycosides<sup>6</sup>, il est sans action sur les mésylates secondaires. Les ions aziridinium, formés in situ, étant relativement réactifs (des nucléophiles faibles comme les fluorures conduisent aux fluoroamines<sup>7</sup>), nous avons pensé qu'ils étaient susceptibles d'être ouverts par le borohydrure de sodium. Les essais de réduction du mésylate 1 par le borohydrure de sodium dans le diméthoxy-1,2 éthane (DME) ou le THF ont conduit au composé 2 avec un rendement de 7 à 9 % bien que le produit de départ ait été entièrement consommé ; un tel échec peut être expliqué par les réactions parasites d'hydroboration des doubles liaisons par le diborane libéré dans la réaction :



Dans les réductions d'halogénures d'alkyle par le borohydrure de sodium, KRISHNAMURTY et BROWN<sup>8</sup> avaient en effet mis en évidence la formation de produits d'hydroboration en ajoutant un composé éthylénique au milieu réactionnel. De la même façon, HUTCHINS et coll.<sup>9</sup> ont constaté que les réductions d'halogénures allyliques par les borohydrures conduisaient à de faibles rendements du fait des produits d'hydroboration parasites susceptibles d'être formés in situ. Pour vérifier cette hypothèse, le résidu de distillation du composé 2 a été traité par l'eau oxygénée et du mélange réactionnel complexe (6 taches en ccm et une tache de  $R_f = 0$  dans chloroforme/méthanol 15/1) nous avons pu isoler par chromatographie le dérivé 3 (rendement d'environ 5 %) qui a été caractérisé par son spectre RMN après benzoyleation<sup>10</sup>. Sa formation résulte des réactions suivantes :



La formation d'une chaîne hydroxypropyle met bien en évidence que de nombreux produits d'hydroboration parasites peuvent être formés ; quant à la transposition sigmatropique [2,3] elle peut être rapprochée d'exemples déjà connus avec d'autres atomes que l'azote<sup>11</sup> ; nous avons d'ailleurs vérifié que le N-oxyde du composé 2 subissait très facilement le même réarrangement qui met en jeu une des deux chaînes allyles.

Pour éviter ces réactions d'hydroboration parasites, HUTCHINS et coll.<sup>9</sup> préconisent l'emploi du triméthoxyborohydrure de sodium qui ne peut donner de borane (bien que d'après BROWN et coll.<sup>12</sup> il puisse subir des disproportionnations contrairement au diisopropoxyborohydrure de sodium<sup>12b</sup> qui semblerait donc mieux adapté). Un autre artifice nous a semblé plus simple : l'emploi d'un solvant (acétonitrile) non réduit par le borohydrure mais capable de bloquer le borane formé. Le tableau suivant rassemble les résultats que nous avons obtenus dans ces différentes conditions.

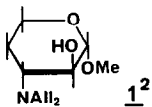
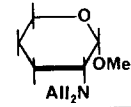
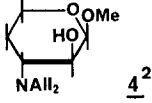
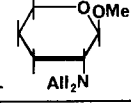
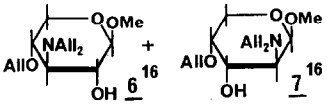
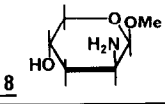
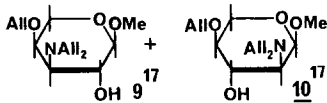
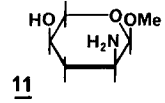
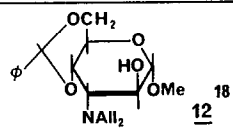
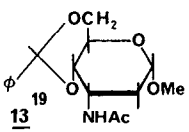
	NaBH (OMe) <sub>3</sub>	NaBH(OiPr) <sub>3</sub>	NaBH <sub>4</sub>
DME (24 h)	78	49	9
Acétonitrile (12 h)	90	14	79

Rendement % en produit 2, déterminé par CGL<sup>13</sup> en fin de réaction (% de 2 constant) avec 4 équivalents molaires d'hydrure à 80°.

On constate que le rendement obtenu avec NaBH(OMe)<sub>3</sub> dans le DME est très proche de celui correspondant à NaBH<sub>4</sub> dans l'acétonitrile ; bien que le premier réactif conduise à un rendement un peu supérieur dans l'acétonitrile, la différence n'a pas été significative pour d'autres exemples ; comme il est coûteux et hygroscopique, son emploi a donc été abandonné.

En plus du modèle simple 1 et de son isomère  $\beta$  4, cette réduction assistée a été appliquée à plusieurs composés qui ont été ensuite désallylés<sup>14</sup> pour conduire à des aminoglycosides désoxygénés. Le mode opératoire type est le suivant : on dissout 1g de N,N-diallylaminomésylate brut<sup>15</sup> dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile sec, on ajoute 4 équivalents de borohydrure de sodium et on porte le mélange à 80° sous agitation en protégeant de

l'humidité. Lorsque la réaction est terminée l'acétonitrile est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau et extrait par du dichlorométhane. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par distillation ou chromatographie sur colonne de gel de silice. Les résultats obtenus figurent sur le tableau suivant ; les analyses centésimales et les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont en accord avec les structures proposées.

Composés de départ (a)	Durée en h (b)	Rend. % (c) (d)		Produits
	12	75	-	
	50	85	-	
	6	76	65	
	6	66	89	
	0,5	81	83	

- (a) Les produits 1,2,4 et 5 sont racémiques, la composition des mélanges 6/7 et 9/10 est respectivement de 48/52 et 30/70.  
 (b) La durée optimale a été déterminée en suivant l'évolution de la réaction par CGL.  
 (c) Rendement de la réduction en produit purifié.  
 (d) Rendement de la désallylation en produit purifié et, pour 13, rendement après acétylation réalisée in situ.

Une réaction de participation mettant en jeu les mésylates de 6 et 7 d'une part et de 9 et 10 d'autre part conduirait aux ions aziridinium de configurations respectives  $\beta$ -D-lyxo et  $\alpha$ -L-ribo. Nous avons déjà observé<sup>16</sup> que l'hydrolyse de l'ion aziridinium de configuration  $\beta$ -D-lyxo était très sélective (> 98 % d'attaque en C-3). Le borohydrure de sodium ne réduisant pas les mésylates secondaires<sup>6</sup>, les produits 8 et 11 proviennent donc de la réduction des ions aziridinium correspondants avec une assez bonne sélectivité d'attaque en C-3 ; en effet, bien que les rendements de cette réaction ne soient pas excellents (76 % et 66 %), nous n'avons pu identifier aucun autre produit en quantité appréciable (supérieure à 5 %) correspondant à une attaque en C-2. Le produit 12 est particulièrement intéressant car il est obtenu avec un rendement de 90 % en ouvrant l'anhydro-2,3-O-benzylidène-4,6- $\alpha$ -D-mannopyranoside de méthyle par la diallylamine et car son dérivé désoxygéné 13 est un intermédiaire clé dans trois des meilleures synthèses de la L-daunosamine<sup>19,20,21</sup> qui est un constituant de produits antitumoraux tels que la daunorubicine, l'adriamycine ou leurs analogues. La voie que nous décrivons présente l'avantage d'accéder à 13 (cinq étapes, 48 % à

partir du O-benzylidène-4,6- $\alpha$ -D-glucopyranoside de méthyle commercial) en utilisant le borohydrure de sodium plus commode à mettre en oeuvre sur des quantités importantes que les réactifs utilisés dans les autres procédés ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{N-BuLi}$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnCl-NaBH}_4$ ).

On remarque que le rendement du passage de 12 à 13 est un des meilleurs car il met en jeu des substituants antipériplanaires ce qui favorise la formation de l'ion aziridinium ; ceci est d'ailleurs bien illustré par la faible durée de la réaction. Les rendements de cette réduction assistée sont en général bons sans être excellents, ceci peut s'expliquer par des réactions parasites toujours possibles (outre l'intervention du borane) ; c'est ainsi qu'HUTCHINS et coll.<sup>9</sup> ont montré que le borohydrure était capable de désalkyler des sels d'ammonium quaternaires, on ne peut donc exclure dans notre cas la formation de sous-produits (N-allylaziridines) provenant d'une monodésallylation des sels d'aziridinium intermédiaires. Bien qu'il existe dans la littérature quelques exemples de désoxygénations en  $\beta$  d'amines primaires ou secondaires protégées<sup>22,23</sup>, la réaction que nous décrivons à la particularité de réduire sélectivement les mésylates secondaires trans par rapport à une fonction amine tertiaire voisine.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1 . UA CNRS O4 495 et Unité INSERM 205
- 2 . H. UMEZAWA, S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA et Y. OKASAKI, *J. Antibiot.*, 24, 485 (1971).
- 3 . D. PICQ, I. DRIVAS, G. CARRET, D. ANKER et M. ABOU-ASSALI, soumis à *Tetrahedron*.
- 4 . E.M. RIVOIRARD, Thèse de 3ème cycle, Grenoble 1978.
- 5 . J. SCHMID et P. KARRER, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1371 (1949).
- 6 . S.R. SARFATI et L. SZABO, *Carbohydr. Res.*, 117, 309 (1983) et ref. citées.
- 7 . D. PICQ, D. ANKER, C. ROUSSET et A. LAURENT, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5619 (1983).
- 8 . S. KRISHNAMURTY et H.C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 45, 849 (1980).
- 9 . R.O. HUTCHINS, D. KANDASAMY, F. DUX III, C.A. MARYANOFF, D. ROTSTEIN, B. GOLDSMITH, W. BURGOYNE, F. CISTONE, J. DALESSANDRO et J. PUGLIS, *J. Org. Chem.*, 43, 2259 (1978).
- 10 . La présence de la chaîne O-allyle de 3 est caractérisé en RMN par le double triplet centré à 4,25 ppm (2H allyliques) qu'on retrouve aussi bien dans 3' que dans 7 par exemple ; quant à la chaîne hydroxypropyle elle est caractérisée par les multiplets à 1,8 ppm (2H) et 2,9 ppm (2H) ainsi que par le triplet (3,8 ppm) correspondant aux deux protons fixés sur le carbone portant l'hydroxyle ; après benzylation, ce triplet est d'ailleurs déplacé vers les champs faibles (4,5 ppm) ce qui confirme la présence de l'hydroxyle libre. On observe également pour 3 et 3' la présence de trois protons éthyléniques au lieu des six correspondants aux produits de départ.
- 11 . R.B. BATES et D. FELD, *Tetrahedron Lett.*, 417 (1968).
- 12a. H.C. BROWN, E.J. MEAD et P.A. TIERNEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5400 (1957).
- 12b. H.C. BROWN, E.J. MEAD et C.J. SHOAF, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 3616 (1956).
- 13 . La CGL a été réalisée sur une colonne de Carbowax 20M à 10%, l=1m,  $t=90^\circ$ , p=0,6 bar.
- 14 . D. PICQ, M. COTTIN, D. ANKER et H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1399 (1983).
- 15 . La mésylation est faite selon R.K. CROSSLAND et K.L. SERVIS, *J. Org. Chem.*, 35, 3195 (1970).
- 16 . I. DRIVAS, D. PICQ, D. ANKER et H. PACHECO, *J. Carbohydr. Chem.*, 3, 243 (1984)
- 17 . Les produits 9 et 10 sont obtenus à partir de l'anhydro-2,3- $\beta$ -D-ribofuranose de méthyle par formation du triflate en position 4, inversion par le sel de sodium de l'alcool allylique et ouverture de l'époxyde par la diallylamine.
- 18 . D. PICQ et D. ANKER, *J. Carbohydr. Chem.*, sous presse.
- 19 . D. HORTON et W. WECKERLE, *Carbohydr. Res.*, 44, 227 (1975).
- 20 . A. CRUGNOLA, P. LOMBARDI, C. GANDOLFI et F. ARCAMONE, *Gazz. Chim. Ital.*, 111, 395 (1981).
- 21 . M.K. GURJAR, J.S. YADAV et A.V. RAMA RAO, *Indian J. Chem.*, 22B, 1139 (1983).
- 22 . T. TSUCHIYA, *Japan. J. Antibiot.*, 32 (Suppl.), 129 (1979).
- 23 . R.E. CARNEY, J.B. MAC ALPINE, M. JACKSON, R.S. STANASZEK, W.H. WASHBURN, M. CIROWIC et S.L. MUELLER, *J. Antibiot.*, 31, 441 (1978).