

## TRANSPOSITION DE L'ATOME D'AZOTE DE DIALKYLAMINOPENTOPYRANOSIDES; MISE EN EVIDENCE DE SELS D'AZIRIDIUM INTERMEDIAIRES<sup>1</sup>

D. PICQ, M. COTTIN, D. ANKER\* et H. PACHECO

Service de Chimie Biologique, Bâtiment 406, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 20 avenue Albert  
 Einstein, 69621 Villeurbanne Cédex, France

(Received in France 24 June 1982)

**Abstract**—Methyl pyranosides with dimethylamino and sulfonyloxy groups in trans relationship undergo rearrangement with participation of the dimethylamino group. This rearrangement results in a 1,2-shift of the nitrogen function which is assumed to be concerted in apolar solvents such as benzene. On the contrary, in water the shift proceeds via an aziridinium ion (observed by NMR) which is opened in a second step, with water or nucleophiles, in good yields. The opening of the aziridinium ion has the same regioselectivity as that of corresponding epoxides.

**Résumé**—Les pentopyranosides de méthyle comportant un substituant sulfonate et un substituant diméthylamino contigus, trans l'un par rapport à l'autre, subissent un réarrangement provoqué par la participation de la fonction amine tertiaire. Le réarrangement peut conduire à un transfert de l'atome d'azote qui semble concerté dans les solvants non polaires tels que le benzène. Dans l'eau, au contraire, le transfert d'azote s'effectue par l'intermédiaire d'un ion aziridinium (observé en RMN) qui est ouvert par l'eau ou un nucléophile hydrosoluble avec de bons rendements. L'ouverture de l'ion aziridinium a lieu avec la même régiosélectivité que celle des époxydes correspondants.

Nous avons précédemment synthétisé les diméthylamino-3-didésoxy-3,4-pentopyranosides de méthyle et étudié quelques propriétés biochimiques et pharmacologiques de leurs dérivés quaternarisés sur l'azote.<sup>2,3</sup> L'introduction d'un atome d'azote en position 2 est rendue délicate par la présence de la fonction acétal en  $\alpha$  qui rend difficile une substitution de type  $S_N2$ .<sup>4</sup> Nous avons décrit une voie d'accès à de tels composés par hydroboration des énamines correspondantes<sup>5</sup> mais cette synthèse paraît difficilement applicable à des quantités importantes. Nous avons alors envisagé d'utiliser comme produits de départ les diméthylamino-3-didésoxy-3,4- $\alpha$ -et  $\beta$ -D, L-*thréo*-pentopyranosides de méthyle aisément accessibles<sup>6</sup> et de transférer le substituant diméthylamino de la position 3 à la position 2. En effet, une réaction de participation conduisant à un tel transfert a été signalée par Mieczkowski et Zamojski<sup>7</sup> lors d'un essai de substitution en position 2: (Fig. 1).

C'est, à notre connaissance, le seul cas connu de réaction de participation d'une amine tertiaire en série pyranosidique et, bien que le rendement soit modeste, cette voie de synthèse semblait intéressante.

Deux mécanismes avaient été envisagés par les auteurs: l'un concerté, l'autre par l'intermédiaire d'un ion aziridinium. Nous avons donc réexaminé cette réaction de participation, d'une part dans un but de synthèse, d'autre part pour mieux en approcher le mécanisme puisque nous disposions de modèles plus simples, aisém-

ent accessibles et conformationnellement moins rigides: les diméthylamino-3-didésoxy-3,4- $\alpha$ -et  $\beta$ -D, L-*thréo*-pentopyranosides de méthyle (4 et 1); de plus, aucun ion aziridinium n'avait jusqu'ici été mis en évidence en série pyranosidique.

Les substitutions étant difficiles sur le C-2, nous avons réalisé dans un premier temps la transposition à partir des triflates de 1 et 4 car le groupement triflate est un excellent groupe partant. Ces triflates, utilisés bruts, sont traités par du benzoate de sodium dans l'HMPT à 80° et conduisent aux dérivés 7 et 10; les rendements à partir de 1 et 4 étant respectivement de 90 et 85%. Les mêmes produits sont obtenus à partir des tosylates 2 et 5 (78 et 76%) et des mésylates 3 et 6 (80 et 79%) plus stables et plus aisément utilisables que les triflates. La saponification des benzoates 7 et 10 conduit quantitativement aux aminoalcools correspondants 8 et 11.

Le chauffage du dérivé mésylé 3 à 80° dans D<sub>2</sub>O conduit au produit 8 (sous forme de son sel avec l'acide méthanesulfonique). En suivant la réaction par RMN, on

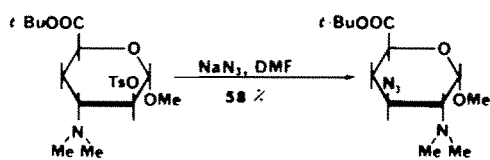


Fig. 1.

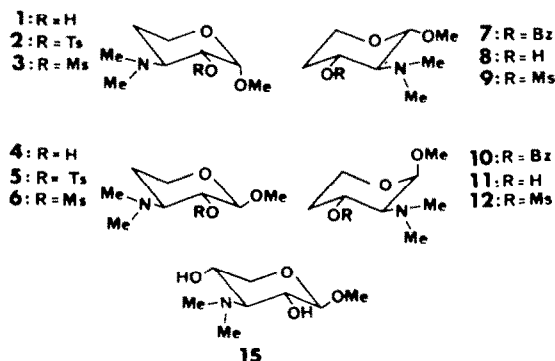


Fig. 2.

observe au bout de 3 mn l'apparition de l'intermédiaire **13** (les preuves de structure seront discutées plus loin), le produit de départ **3** disparaît en 25 mn et la conversion en **8** est totale en 1 h30. Le mésylate **6** étant insoluble dans D<sub>2</sub>O on observe, après dissolution à 80°, le spectre de l'intermédiaire **14**; au bout de 12 mn, l'aminoalcool **11** (sous forme de son sel avec l'acide méthanesulfonique) apparaît et la conversion est totale en 45 mn. En outre, l'ouverture de l'anhydro-2,3-β-D-ribofuranose de méthyle<sup>8</sup> par la diméthylamine conduit au dérivé **15** qui est ensuite dimésylé; le di-O-méthanesulfonyl-2,3-diméthylamino-4-désoxy-4-α-D-xylopyranoside de méthyle **16** ainsi obtenu conduit par chauffage dans D<sub>2</sub>O à 80° au composé **17** (sous forme de son sel avec l'acide méthanesulfonique) par l'intermédiaire d'un ion aziridinium caractérisé par l'apparition sur le spectre RMN de deux singulets attribuables au groupement diméthyl-épimino à 3.21 et 3.16 ppm. Notons que d'autres auteurs<sup>9, 10</sup> ont pu mettre en évidence par RMN l'apparition puis la disparition d'ions aziridinium lors de l'hydrolyse de moutardes à l'azote en série non cyclique. Après addition de bicarbonate de sodium à chacune des solutions pour neutraliser l'acide méthanesulfonique formé, les composés **8**, **11** et **17** sont obtenus purs avec des rendements respectifs de 93, 96 et 93%.

Nous avons ensuite étudié le comportement de ces mésylates dans un solvant non polaire. Quand on chauffe le composé **6** dans le benzène d<sub>6</sub> à 80°, le spectre initial est modifié progressivement et correspond, au bout de 8 h, à celui d'un équilibre stable entre **6** et **12** dans les proportions respectives de 34 et 66% sans apparition de signaux correspondant à un ion aziridinium. Quant à **3**, aucun changement notable n'est observé au bout de vingt-quatre heures à 80° dans le même solvant. Pour confirmer l'isomérisation de **6** en **12** et pour compléter cette étude, nous avons mésylé les aminoalcools **8** et **11** par action du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans l'éther à froid. Les produits obtenus **9** et **12** sont instables et doivent être conservés à basse température (la solution benzénique de **9** doit être faite juste avant l'enregistrement du spectre car le composé se transforme en quelques minutes en son sel d'aziridinium **13** qui cristallise); les spectres RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) sont en accord avec les structures proposées pour **9** et **12** (cf partie expérimentale). Le spectre RMN de **12** correspond

en tout point au deuxième produit apparu lors du chauffage de **6** dans le benzène deutérié et le mésylate **12**, chauffé dans le même solvant, conduit bien au même équilibre en 8 h. De la même façon, le dimésylate **16** chauffé à 80° dans le benzène deutérié s'isomérisé en **18** et l'équilibre est atteint en 4 h30, les pourcentages de **16** et **18** étant respectivement 23 et 77%. Ces deux mésylates sont, cette fois, suffisamment stables pour être séparés sur colonne de gel de silice. Le composé **18** soumis à l'hydrolyse dans les mêmes conditions que son isomère **16** conduit au même composé **17** avec le même rendement. Alors que les mésylates isomères **3** et **6** sont relativement stables à froid dans les solvants polaires (CD<sub>3</sub>OD et D<sub>2</sub>O pour **3**), les composés **9** et **12** se transforment à température ambiante en quelques minutes dans CD<sub>3</sub>OD et presque instantanément dans D<sub>2</sub>O en sels d'aziridinium. Les spectres RMN de ces sels sont caractérisés par la disparition des triplets dédoublés correspondant aux protons H<sub>1</sub> et par une valeur élevée des δ(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup> (D<sub>2</sub>O: **13** δ = 3.15 et **14** δ = 3.22 et 3.13); ce déblindage (et pour **14** le dédoublement des signaux) est en accord avec les données de la littérature.<sup>11, 12</sup> De plus, le singulet correspondant au groupement mésyle qui résonne à 3.33 pour le composé **3** par exemple est remplacé par un singulet résonnant à 2.8 qui est caractéristique d'un ion mésylate (même valeur que pour le composé **8** en présence d'un équivalent d'acide méthanesulfonique). Notons également que lorsqu'on passe de **9** à **13**, le doublet H<sub>1</sub> (J = 7.8 Hz) est remplacé par un singulet ce qui laisse penser que la conformation est la même que pour les oxirannes correspondants.<sup>13</sup> Cette isomérisation rapide des mésylates **9** et **12** permet d'isoler les sels d'aziridinium **13** et **14**: la solution méthanolique de **12** est évaporée à froid sous vide et conduit à **14** (le produit obtenu contient un peu de dérivé O-tridéutériométhyl-3 provenant de l'attaque de l'ion aziridinium par le méthanol deutérié); quant à **13**, il précipite sous forme de cristaux par simple addition d'éther sec à la solution méthanolique de **9**. Les spectres de **13** et **14** (D<sub>2</sub>O) confirment les observations faites précédemment lors de l'hydrolyse des isomères **3** et **6**. D'autre part, le sel **13** est parfaitement stable même à chaud en suspension dans le benzène deutérié, par contre son isomère **14** se transforme en **12** par agitation dans le même solvant; le produit parasite O-tridéutériométhyl-3, sous forme de son méthanesulfonate est insoluble dans le benzène deutérié et le spectre observé est celui du mésylate **12** pratiquement pur. Dans les solvants non polaires on observe ainsi la forme covalente (**12**) tandis que seule la forme ionique (**14**) est observée dans le méthanol deutérié ou l'eau lourde.

#### Mécanismes de réaction et intérêt synthétique

Les observations précédentes semblent indiquer que les isomérisations dans le benzène ont vraisemblablement lieu par un mécanisme concerté. En effet, on n'observe pas la formation d'un ion aziridinium par RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) lors de l'établissement des équilibres **6** ↔ **12** ou **16** ↔ **18**; d'autre part si l'ion **14** par exemple était cependant l'intermédiaire de réaction du premier équilibre, il devrait s'isomériser rapidement en donnant les produits **6** et **12** à l'équilibre puisqu'il ne s'accumule pas: ceci est en contradiction avec le passage rapide et quantitatif de la forme ionique **14** à la forme covalente **12** uniquement (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>). Ces isomérisations peuvent être rapprochées de celles observées dans la littérature sur les amines tertiaires β halogénées;<sup>11</sup> dans tous les cas, les auteurs ont admis, et pour certains démontré,<sup>14</sup> qu'elles avaient lieu par l'intermédiaire d'un ion aziridinium. Il est

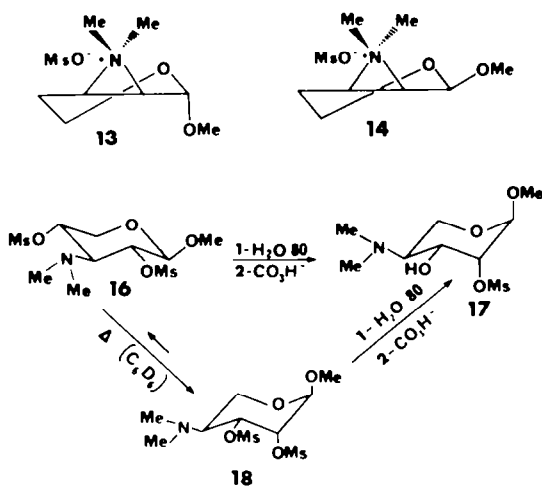


Fig. 3.

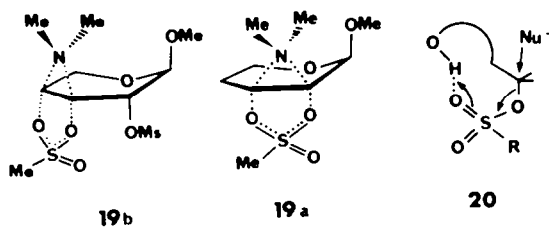


Fig. 4.

vraisemblable que la différence que nous observons est due au fait que le groupe partant est, cette fois, un sulfonate qui permet un état de transition cyclique à six centres **19a** ou **19b** bien moins tendu qu'avec un halogène (quatre centres).

Un tel état de transition qui implique la participation d'une des liaisons S=O est d'ailleurs à rapprocher d'une observation de Defaye et coll<sup>15</sup> qui ont montré qu'une assistance par liaison hydrogène sur une des liaisons S=O était susceptible d'induire la rupture de la liaison C-OSO<sub>2</sub> d'un sulfonate en rendant plus facile l'attaque par un nucléophile (**20**).

La composition des mélanges à l'équilibre dans le benzène deutérié reflète la stabilité conférée par l'effet anomère (66 et 77% respectivement pour les isomères **12** et **18** ayant le substituant en C-1 axial). L'instabilité relative des mésylates **9** et **12** par rapport à leurs isomères **3** et **6** est en accord avec la bien plus grande facilité des réactions S<sub>N</sub><sup>2</sup> en C-3 plutôt qu'en C-2 pour les pyranosides.<sup>4</sup> L'accès à un état de transition tel que **19a** impose une gêne stérique entre le méthoxy et le groupement diméthylamino; la gêne entre les différents substituants est bien plus grande encore dans le cas du dimésylate **16** (état de transition **19b**), ceci peut expliquer la plus grande stabilité des composés **16** et **18** comparée à celle de **9** et **12**.

Quand à l'hydrolyse des mésylates **3**, **6** et **16**, elle a lieu par l'intermédiaire d'un ion aziridinium (étape rapide), comme pour les amines tertiaires β halogénées,<sup>11</sup> l'ion aziridinium formé est ensuite ouvert par l'eau (étape lente) avec la même régiosélectivité que l'hydrolyse des époxydes correspondants.<sup>6, 16</sup> Ceci permet des applications synthétiques variées avec d'excellents rendements sans avoir à utiliser des solvants tels que l'HMPT ou le DMSO quelquefois difficiles à éliminer. Nous avons ainsi synthétisé à partir de **3** et **6** les composés **7**, **10**, **21** à **24** par simple chauffage dans l'eau en présence d'amines ou d'anions plus nucléophiles que l'eau:

Contrairement à ce qui est fréquemment observé dans l'hydrolyse des amines tertiaires β halogénées,<sup>11, 12, 14</sup> on n'observe pas de dimérisation parasite. Signalons en outre qu'à notre connaissance un seul sulfonate organique d'aziridinium a été mentionné dans la littérature,<sup>10</sup> et ce lors de la méthylation d'une N-méthylaziridine par le p-toluènesulfonate de méthyle.



- |                 |                                     |                 |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>21</b> (99%) | x: N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | <b>22</b> (99%) |
| <b>23</b> (88%) | x: N <sub>3</sub>                   | <b>24</b> (97%) |
| <b>7</b> (93%)  | x: OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | <b>10</b> (93%) |

Fig. 5.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanée ont été mesurés au banc chauffant Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés, sauf indication contraire, à 60 MHz sur appareil Perkin-Elmer R 24 B (s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; sex, sextuplet; m, multiplet) seuls les signaux identifiés sont donnés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS) pour les solvants organiques et le tétradeutério-2,2,3,3-triméthylsilyl-3 propionate de sodium (TSPD<sub>4</sub>) pour l'eau lourde. Les microanalyses ont été réalisées par le service de microanalyse du CNRS de Lyon. Les composés dont la formule brute est indiquée ont fourni des résultats analytiques corrects à ± 0.3% près pour les éléments précisés sauf mention contraire. Les CCM sont réalisés sur plaques de gel de silice Merck 60 F<sub>254</sub> prêtes à l'emploi: les produits sont révélés par pulvérisation d'une solution éthanolique à 30% d'acide sulfurique et 10% d'acide phosphomolybdique puis chauffage.

Diméthylamino - 3 - O - p - toluènesulfonyl - 2 - didésoxy - 3,4 - β - D, L - thréo - pentopyranoside de méthyle **2**

A une suspension de 3 g (62.5 mmol) d'hydruide de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre sont ajoutés lentement 10 g (57 mmol) d'aminoalcool **1**.<sup>6</sup> Après 30 mn on ajoute goutte à goutte en agitant et en maintenant vers 5°, une solution de 11.4 g (60 mmol) de chlorure de tosylo dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre puis on maintient l'agitation en laissant revenir à température ambiante. Au bout de 3 h le produit de départ a disparu (CCM: éther amoniacal) et la suspension est versée dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther technique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. Le solide résiduel est recristallisé; F: 96° (cyclohexane); 16.4 g (Rdt: 87%); C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (C, H, N, S); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (d, 2H, Ar); 7.3 (d, 2H, Ar); 4.73 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.4 Hz); 4.5 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub> = 10.4 Hz); 3.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.42 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Diméthylamino - 3 - O - méthanesulfonyl - 2 - didésoxy - 3,4 - β - D, L - thréo - pentopyranoside de méthyle **3**

On dissout 8 g (45.7 mmol) de l'aminoalcool **1** dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre; on ajoute 2 équivalents de triéthylamine puis, à -20° en agitant, 3.9 cm<sup>3</sup> (50.3 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. Après addition, on laisse revenir à température ambiante en suivant la réaction par CCM (acétate d'éthyle-éthanol 13:1). Au bout d'une heure, on ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'éther technique, lave à la saumure, sèche la phase étherée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide, on obtient une huile épaisse (90%) qui est cristallisée; F: 65° (hexane); 9.5 g (Rdt: 82%); C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S (C, H, N, S); RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 5.2 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.7 Hz); 4.58 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub> = 10.3 Hz); 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.1 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). RMN (D<sub>2</sub>O): 5.13 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz); 4.83 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub> = 10.7 Hz); 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.33 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N).

Diméthylamino - 3 - O - p - toluènesulfonyl - 2 - didésoxy - 3,4 - α - D, L - thréo - pentopyranoside de méthyle **5**

Même procédé que précédemment en partant de l'aminoalcool **4**.<sup>6</sup> F: 95° (cyclohexane); 15.1 g (Rdt: 80%); C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (C, H, N, S); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.75 (d, 2H, Ar); 7.25 (d, 2H, Ar); 4.3 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>1,2</sub> = 6.7 Hz, J<sub>2,3</sub> = 9.3 Hz); 4.1 (d, 1H, H<sub>1</sub>); 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.4 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.25 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Diméthylamino - 3 - O - méthanesulfonyl - 2 - didésoxy - 3,4 - α - D, L - thréo - pentopyranoside de méthyle **6**

Même mode opératoire que précédemment en partant de **4** mais, après réaction, la suspension est additionnée d'acétate d'éthyle (300 cm<sup>3</sup>). Le produit brut (97%) est cristallisé; F: 127° (acétate d'éthyle); 9.4 g (Rdt: 81%); C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S (C, H, N, S); RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 4.4 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2,3</sub> = 9.7 Hz); 3.95 (d, 1H, H<sub>1</sub>); 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.1 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

O - Benzoyl - 3 - diméthylamino - 2 - didésoxy - 2,4 - α - D, L - thréo - pentopyranoside de méthyle **7**

(a) Par l'intermédiaire du triflate. Dans un ballon à trois tubulures muni d'un thermomètre, d'un tube à chlorure de calcium et

d'une ampoule, on met 0.145 g (6 mmol) d'hydrure de sodium puis 10 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 1 g (5.7 mmol) de l'aminocool 1 dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après addition, on agite 30 mn à température ambiante. La suspension est ensuite refroidie à -20° et additionnée goutte à goutte en agitant de 0.75 cm<sup>3</sup> (6.9 mmol) de chlorure de trifluorométhanesulfonyle dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après 3 h d'agitation, l'éther est évaporé sous vide à température ambiante; on ajoute au résidu 35 cm<sup>3</sup> d'HMPT et 3.4 g (23.6 mmol) de benzoate de sodium. On bouche et on chauffe à 80° sous agitation pendant 3 h. Après refroidissement, on filtre, lave les sels à l'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est évaporé sous vide et l'HMPT est éliminé par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther). L'évaporation de l'éther et la cristallisation du solide résiduel dans le pentane donne le produit 7: F: 80°; 1.43 g (Rdt: 90%).

(b) *A partir du tosylate 2.* On dissout 15 g (45.6 mmol) de 2 dans 100 cm<sup>3</sup> d'HMPT puis on ajoute 16.4 g (114 mmol) de benzoate de sodium. La suspension est agitée et chauffée à 120° pendant 1 h 15 mn. Après refroidissement, on reprend par 500 cm<sup>3</sup> d'éther puis on filtre les sels qu'on lave à l'éther. L'éther est évaporée sous vide et le résidu purifié comme précédemment (Rdt. brut: 95%). Le produit obtenu est ensuite cristallisé: F: 80° (pentane): 10.5 g (Rdt: 90%).

(c) *A partir du mésylate 3 (solvant HMPT).* Le mode opératoire est le même que le précédent (durée de réaction: 3 h). Le rendement brut est de 98% (produit pur en CCM et RMN).

(d) *A partir du mésylate 3 (solvant H<sub>2</sub>O).* On ajoute 0.506 g (2 mmol) du mésylate 3 à une solution de 0.721 g (5 mmol) de benzoate de sodium dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe pendant 15 mn à 80° et la solution refroidie est extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther on obtient 0.52 g (93%) d'un produit identique en tout point à celui obtenu suivant a, b ou c: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8.0 (m, 2H, Ar); 7.45 (m, 3H, Ar); 5.28 (sex, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 10 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 5.4 Hz); 4.33 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.4 Hz); 3.95 (oct, 1H, H<sub>4c</sub>, J<sub>4a,4c</sub> = 12 Hz, J<sub>4c,4d</sub> = 4.5 Hz, J<sub>4c,4e</sub> = 2.7 Hz); 3.5 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.63 (q, 1H, H<sub>2</sub>); 2.45 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.3 à 1.6 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>).

#### Diméthylamino-2-didésoxy-2,4- $\alpha$ -D, 1-thréo-pentopyranoside de méthyle 8

(a) On dissout 8 g (28.7 mmol) du benzoate 7 dans une solution de 4 g d'hydroxyde de potassium, 50 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe à 40° pendant 30 mn puis on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau et on évapore le méthanol sous vide. La solution est ensuite saturée par du chlorure de sodium et extraite par de l'éther en continu. Après évaporation de l'éther, on obtient un liquide incolore qui est distillé; Eb<sub>100</sub>: 55-60°; 5 g (Rdt: 100%); C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.27 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz); 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.43 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

(b) On dissout 5 g (19.8 mmol) de mésylate 3 dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe à 80° pendant 1 h 30 mn et on ajoute 1.66 g (19.8 mmol) de bicarbonate de sodium. La solution est ensuite saturée par du chlorure de sodium et extraite par de l'éther en continu. Après évaporation de l'éther, le produit obtenu est distillé; 3.2 g (Rdt: 93%); le produit est identique à celui obtenu suivant a. RMN (D<sub>2</sub>O + 1 équivalent d'acide méthanesulfonique): 4.63 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.6 Hz); 4.17 (sex partiellement masqué, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 10.6 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 5.2 Hz); 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 2.4 à 1.5 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>).

#### Diméthylamino-2-O-méthanésulfonyl-3-didésoxy-2,4- $\alpha$ -D, 1-thréo-pentopyranoside de méthyle 9

On dissout 0.5 g (28.6 mmol) de l'aminocool 8 dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther sec; on ajoute 0.9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et on refroidit la solution à -15°. On ajoute alors goutte à goutte 0.25 cm<sup>3</sup> (31.5 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle en agitant et en protégeant de l'humidité; on laisse revenir à température ambiante en suivant la réaction par ccm (chloroforme-méthanol 9:1). Au bout de 55 mn, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'éther et on lave avec 20 cm<sup>3</sup> de saumure; la phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec sous vide vers 15°; le produit cristallisé: 0.7 g (Rdt: 97%) il peut être recristallisé, en opérant très rapidement, dans l'hexane (F: 78-80°) et conservé à -18°;

RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 4.5 (sex, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 9.7 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 6.7 Hz); 3.90 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.8 Hz); 3.2 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 2.25 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.9 à 1.5 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>). Le spectre RMN doit être enregistré immédiatement après dissolution du produit.

#### O-Benzoyl-3-diméthylamino-2-didésoxy-2,4- $\beta$ -D, 1-thréo-pentopyranoside de méthyle 10

(a) *Par l'intermédiaire du triflate.* Le mode opératoire est le même que pour le dérivé 7 (a) en partant de 4; la réaction dure 4 h. Un traitement identique conduit à un composé liquide épais; le rendement est de 85% (1.35 g).

(b) *A partir du tosylate 5.* Le mode opératoire est le même que pour le dérivé 7 (b); la réaction dure 45 mn. Le rendement est de 95% (11.08 g).

(c) *A partir du mésylate 6 (solvant HMPT).* Le mode opératoire est le même que pour le dérivé 7 (c); la réaction dure 1 h et le rendement est de 98%.

(d) *A partir du mésylate 6 (solvant H<sub>2</sub>O).* Le mode opératoire est le même que pour le dérivé 7 (d); le rendement est de 93% (0.52 g); C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>; 80 MHz): 8.0 (m, 2H, Ar); 7.45 (m, 3H, Ar); 5.55 (sex, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 10.8 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 5.1 Hz); 4.8 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz); 4 à 3.3 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>4c</sub>); 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.9 (q, 1H, H<sub>2</sub>); 2.47 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.45 à 1.5 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>).

#### Diméthylamino-2-didésoxy-2,4- $\beta$ -D, 1-thréo-pentopyranoside de méthyle 11

(a) Le mode opératoire est le même que pour 8 (a) en partant de 10. Le produit brut, 4.85 g (97%), est cristallisé; F: 80° (hexane-pentane); 4.75 g (Rdt: 95%); C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.85 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3 Hz); 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.22 (s, 1H, OH); 2.45 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

(b) Le mode opératoire est le même que pour 8 (b) en partant de 6; F: 81° (pentane); 3.3 g (Rdt: 96%); RMN (D<sub>2</sub>O + 1 équivalent d'acide méthanesulfonique): 5.2 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz); 4.35 (sex, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 11.7 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 6 Hz); 3.8 à 3.5 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>4c</sub>); 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 2.4 à 1.6 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>).

#### Diméthylamino-2-O-méthanésulfonyl-3-didésoxy-2,4- $\beta$ -D, 1-thréo-pentopyranoside de méthyle 12

Même mode opératoire que pour le dérivé 9 en partant de 11 (CCM: acétate d'éthyle-éthanol 3:1), durée de réaction 3 h. Produit liquide visqueux incolore à conserver à -18°; 0.62 g (Rdt: 86%); RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 5.2 (sex, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4a</sub> = 10.3 Hz, J<sub>3,4c</sub> = 5.7 Hz); 4.67 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3.2 Hz); 3.45 à 3.15 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>4c</sub>); 3.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>); 2.43 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.1 à 1.6 (m, 2H, H<sub>4a</sub> et H<sub>4e</sub>).

#### Méthanésulfonate de diméthylépimino-2,3-tridésoxy-2,3,4- $\beta$ -D, 1-érythro-pentopyranoside de méthyle 13

On dissout 0.7 g du mésylate 9 dans 3.5 cm<sup>3</sup> de méthanol; on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre; des cristaux blancs apparaissent qu'on filtre, recristallise une deuxième fois dans méthanol-éther; 0.6 g (Rdt: 86%); F: 175-180°; C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (C, H, N, S); RMN (D<sub>2</sub>O): 5.2 (s, 1H, H<sub>1</sub>); 3.5 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.15 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>).

#### Méthanésulfonate de diméthylépimino-2,3-tridésoxy-2,3,4- $\alpha$ -D, 1-érythro-pentopyranoside de méthyle 14

Le mésylate 12 est dissous dans du méthanol et le solvant est évaporé sous 0.5 mmHg à température ambiante; liquide très épais. RMN (D<sub>2</sub>O): 5.15 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz); 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.22 et 3.13 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>).

#### Diméthylamino-3-désoxy-3- $\beta$ -D-xylopyranoside de méthyle 15

On dissout 3.2 g (21.6 mmol) d'anhydro-2,3- $\beta$ -D-ribofuranose de méthyle<sup>8</sup> et 9.7 g de diméthylamine (237 mmol) dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est chauffée à 70° dans un autoclave. Après 2 h, le produit de départ a disparu (CCM: chloroforme-méthanol 1:1); les produits volatils sont alors évaporés sous vide. Le résidu est cristallisé; F: 92° (cyclohexane); 3.8 g (Rdt: 91%); C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.1 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.1 Hz); 4.05 (q, 1H, H<sub>3c</sub>, J<sub>4,5c</sub> = 4 Hz, J<sub>5,6</sub> = 9 Hz); 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.2 (s, 1H, OH); 2.55 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*Di-O-méthanésulfonyl-2,4-diméthylamino-3-désoxy-3-β-D-xylopyranoside de méthyle 16*

On dissout 0.965 g (5 mmol) du produit 15 dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et on ajoute 1.8 cm<sup>3</sup> (12.8 mmol) de triéthylamine. La solution est refroidie à -20° et on ajoute goutte à goutte 0.85 cm<sup>3</sup> (10.9 mmol) de chlorure de mésyle. Au bout de 35 mn le produit de départ a disparu (CCM: chloroforme-méthanol 1:1). On ajoute 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et le mélange est lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5% de carbonate de sodium puis par de l'eau; on sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle-hexane-chlorure de méthylène 16:4:1). Le produit cristallise par évaporation du solvant; F: 96°; 1.63 g (Rdt.: 93%); C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (C, H, N, S); RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 4.55 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>1,2</sub> = 7.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.3 Hz); 4.5 (sex, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>3,4</sub> = J<sub>4,5</sub> = 9.9 Hz, J<sub>4,5</sub> = 5.5 Hz); 4.15 (q, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>3,4</sub> = 11.4 Hz); 3.9 (d, 1H, H<sub>1</sub>); 3.1 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.35 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*Diméthylamino-4-O-méthanésulfonyl-2-désoxy-4-α-l-lyxopyranoside de méthyle 17*

On dissout 0.694 g (2 mmol) du composé 16 dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau et on chauffe 25 mn à 100°; après refroidissement on ajoute un excès de bicarbonate de sodium et extrait le produit par de l'éther. Après séchage, puis évaporation de l'éther on obtient 0.5 g (93%) du produit 17. Le même traitement appliqué au dimésylate 18 conduit au même résultat; RMN (acétone d<sub>6</sub>): 4.8 à 4.6 (m, 2H, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>); 4.1 (q, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = 5.7 Hz, J<sub>3,4</sub> = 10 Hz); 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.38 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Les protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> n'étant pas différenciés, la structure a été confirmée par RMN du dérivé O-benzoylé: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S (C, H, N); RMN (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 8.10 à 8.05 (m, 2H, Ar); 7.61 à 7.44 (m, 3H, Ar); 5.68 (q, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, J<sub>3,4</sub> = 10.3 Hz); 4.98 (t, 1H, H<sub>2</sub>); 4.82 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 2.6 Hz); 3.8 (q, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4,5</sub> = 11.6 Hz, J<sub>5,6</sub> = 5.6 Hz); 3.74 (t, 1H, H<sub>5</sub>); 3.24 (sex, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4,5</sub> = 9.9 Hz).

*Di-O-méthanésulfonyl-2,3-diméthylamino-4-α-l-lyxopyranoside de méthyle 18*

Une solution du dimésylate 16 dans du benzène (1.2 g dans 15 cm<sup>3</sup>) est chauffée à 80° pendant 4 h 30; l'établissement de l'équilibre est suivi par RMN. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle-hexane-chlorure de méthylène 6:3:1); on recueille 0.210 g de 16 et 0.860 g de 18; F: 118°; C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (C, H, N, S); RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 5.2 (q, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, J<sub>3,4</sub> = 8.5 Hz); 5.0 (t, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>1,2</sub> + J<sub>2,3</sub> = 6.2 Hz); 4.8 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 2.9 Hz); 3.5 (d, 2H, H<sub>5a</sub> et H<sub>5c</sub>); 3.0 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.6 (s, 6H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2.05 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*Diméthylamino-2-pipéridino-3-tridésoxy-2,3,4-α-D,L-thréo-pentopyranoside de méthyle 21*

On ajoute 1.012 g (4 mmol) du mésylate 3 à une solution de 1 g (12 mmol) de pipéridine dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe 40 mn à 80° (CCM: éther ammoniacal). Après refroidissement, la solution est

extraite par de l'éther. L'éther est évaporé et le résidu distillé; Eb<sub>0,5</sub>: 80°; 0.96 g (Rdt.: 99%); C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.1 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 6.9 Hz); 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.5 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*Diméthylamino-2-pipéridino-3-tridésoxy-2,3,4-β-D,L-thréo-pentopyranoside de méthyle 22*

Même mode opératoire appliqué au mésylate 6; Eb<sub>0,5</sub>: 80°; 0.96 g (Rdt.: 99%); C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.67 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3 Hz); 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.53 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*Azido-3-diméthylamino-2-tridésoxy-2,3,4-α-D,L-thréo-pentopyranoside de méthyle 23*

On ajoute 1.012 g (4 mmol) du mésylate 3 à une solution de 0.65 g d'azoture de sodium (10 mmol) dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On chauffe 10 mn à 80°. Après refroidissement et addition d'un excès de carbonate de sodium, on extrait en continu par de l'éther. L'éther est évaporé et le résidu est distillé; Eb<sub>0,5</sub>: 55-65°; 0.7 g (Rdt.: 88%); C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.25 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 5.7 Hz); 3.92 (oct, 1H, H<sub>3c</sub>, J<sub>5a,5c</sub> = 11.7 Hz, J<sub>5c,4a</sub> = 5 Hz, J<sub>5c,4c</sub> = 2.3 Hz); 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.45 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.33 (q, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub> = 10 Hz).

*Azido-3-diméthylamino-2-tridésoxy-2,3,4-β-D,L-thréo-pentopyranoside de méthyle 24*

Même mode opératoire appliqué au mésylate 6; Eb<sub>0,5</sub>: 50-60°; 0.775 g (Rdt.: 97%); C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.8 (d, 1H, H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3 Hz); 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.5 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## REFERENCES

- <sup>1</sup>Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS (Equipe de Recherche Associée n° 560) de l'INSERM (Unité 205) et de la DRET.
- <sup>2</sup>D. Descours, D. Anker, J. Y. Sollaud, J. Legheand et H. Pacheco, *Eur. J. Med. Chem.* **14**, 67 (1979).
- <sup>3</sup>D. Descours, Thèse de Doctorat ès Sciences, Lyon 1979, n° 1-DE-7904.
- <sup>4</sup>A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **10**, 395 (1969).
- <sup>5</sup>D. Descours, D. Picq, D. Anker et H. Pacheco, *Ibid.* **105**, 9 (1982).
- <sup>6</sup>M. Chmielewski et A. Zamojski, *Rocz. Chem.* **46**, 1767 (1972).
- <sup>7</sup>J. Mieczkowski et A. Zamojski, *Ibid.* **50**, 2205 (1976).
- <sup>8</sup>P. W. Kent, M. Stacey et L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* 1232 (1949).
- <sup>9</sup>P. L. Levins et Z. B. Papanastassiou, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 826 (1965).
- <sup>10</sup>G. R. Pettit, J. A. Settepani et R. A. Hill, *Can. J. Chem.* **43**, 1792 (1965).
- <sup>11</sup>D. R. Crist et N. J. Leonard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **8**, 962 (1969) et réfs citées.
- <sup>12</sup>J. L. Pierre, P. Baret et E. M. Rivoirard, *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 817 (1978).
- <sup>13</sup>M. Chmielewski, J. Mieczkowski, W. Priebe, A. Zamojski et H. Adamowicz, *Tetrahedron* **34**, 3325 (1978).
- <sup>14</sup>C. F. Hammer et J. D. Weber, *Ibid.* **37**, 2173 (1981).
- <sup>15</sup>J. Defaye et J. Hildesheim, *Carbohydr. Res.* **4**, 145 (1967).
- <sup>16</sup>J. G. Buchanan et R. Fletcher, *J. Chem. Soc. (C)*, 1926 (1966).