

SYNTHESE ET EQUILIBRE THERMODYNAMIQUE DES HUIT 5-O-BENZYL-2 (OU 3)- DIMETHYLAMINO-3 (OU 2)-O-MESYL- α (OU β)-D-XYLO (OU ARABINO) - FURANOSIDES DE METHYLE

Marie-Béatrice Giudicelli, Marie-Agnès Thomé, Dominique Picq et Daniel Anker*

UCB - LYON I, Lab. de Chimie Organique 3, associé au CNRS, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918
69622 VILLEURBANNE Cedex (France)

(Received in Belgium 14 April 1992)

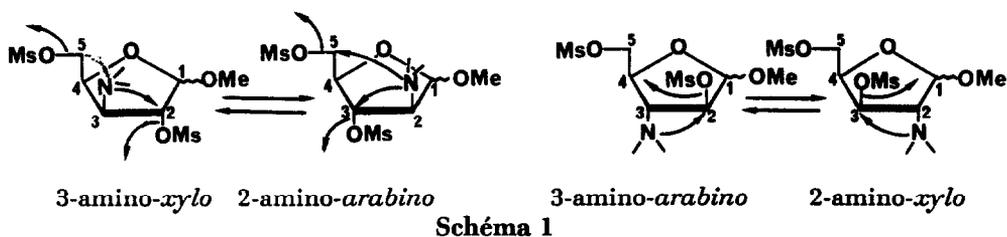
Key-Words : regioselectivity of 2,3-anhydrofuranoside openings ; 2- and 3-dimethylaminofuranoside syntheses ; ^{13}C and ^1H NMR of dimethylaminofuranoside derivatives ; thermodynamic equilibrium of *vic-trans* dimethylaminomesylates ; aziridinium ions

Abstract : Regioselectivity of the opening of 2,3-anhydrofuranosides **1** (α and β) and **2** (α and β) by dimethylamine (and by ammonia for **1**) has been determined. Thermic stability of the eight corresponding *vic*-dimethylaminomesylates **11-14** (α and β) in CD_3CN and C_6D_6 has been studied by ^1H NMR : in each case steric hindrance seems to be the determinant factor of the four thermodynamic equilibria **11** \rightleftharpoons **12** (α and β) and **13** \rightleftharpoons **14** (α and β) ; aziridinium ions are assumed to be formed as intermediates and one of them has been effectively observed.

Résumé : La régiosélectivité de l'ouverture des 2,3-anhydrofuranosides **1** (α et β) et **2** (α et β) par la diméthylamine (et par l'ammoniaque dans le cas de **1**) a été déterminée. La stabilité thermique des huit *vic*-diméthylaminomésylates correspondants **11-14** (α et β) dans CD_3CN et C_6D_6 a été étudiée à l'aide de la RMN ^1H . La position des quatre équilibres thermodynamiques observés, **11** \rightleftharpoons **12** (α et β) et **13** \rightleftharpoons **14** (α et β) dépend principalement de l'encombrement stérique ; des ions aziridinium semblent être les intermédiaires de ces équilibres et l'un d'entre eux a pu être mis en évidence.

Introduction

Depuis une vingtaine d'années environ, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans les molécules d'intérêt biologique a fait l'objet de nombreux travaux.¹ En effet, le remplacement d'un atome d'hydrogène ou d'un groupe hydroxyle par un atome de fluor modifie peu l'encombrement stérique tandis que la forte électronégativité de ce dernier et son aptitude à former une liaison hydrogène sont susceptibles de modifier le comportement biologique de la molécule. Nous avons déjà étudié l'obtention d' α,β -aminofluoropyranosides en ouvrant un ion aziridinium, formé *in situ*, par un ion fluorure.² Nous avons également montré³ qu'en utilisant un agent de fluoration approprié on pouvait introduire, en une seule fois, deux atomes de fluor à partir d'un dimésylate. La recherche actuelle de nouveaux agents antiviraux efficaces (VIH, herpès...) a conduit à un développement important des synthèses de nucléosides dérivés de fluoropentofuranoses⁴ et nous a incités à étendre notre mode de synthèse à l'obtention d' α,β -aminofluoropentofuranosides. Cependant, lorsque le groupe dialkylamino est en face β , les 2,5 ou 3,5 dimésylates sont susceptibles de réagir de plusieurs façons (Cf. schéma 1) pour conduire selon le cas à un ion aziridinium, azétidinium ou pyrrolidinium intermédiaire avec une réactivité, vis-à-vis des agents fluorants, probablement différente selon le cas ; de plus, nous avons déjà observé, en série pyranique,⁵ que certains α,β -diméthylaminomésylates *trans* étaient en équilibre, il pouvait donc en être de même avec les dérivés dialkylamino-xylo (et arabino).



Les facteurs régissant les équilibres de tels aminomésylates par l'intermédiaire d'ions aziridinium n'ayant, à notre connaissance, jamais été étudiés, nous avons donc décidé, dans un premier temps, de mettre au point les voies d'accès aux aminoalcools correspondants et d'étudier plus particulièrement le comportement thermique des α,β -diméthylaminomésylates dans lesquels l'hydroxyle en C-5 est protégé par un groupement benzyle, afin d'éviter la formation des ions azétidinium et pyrrolidinium.⁶

Résultats et discussion

L'étude des équilibres des mésylates nécessitait la synthèse des huit diméthylaminoalcools correspondants non décrits dans la littérature ; sept d'entre eux ont été synthétisés par ouverture des époxydes 1 et 2 (α et β) obtenus par O-benzyle en position 5 des époxydes 3 (α et β)⁷ et 4 (α et β).⁸

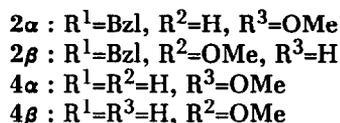
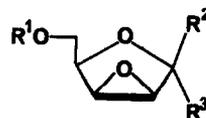
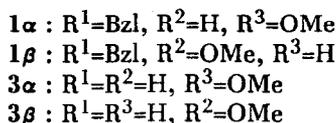
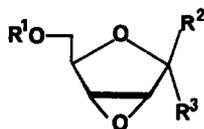
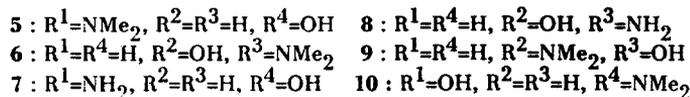
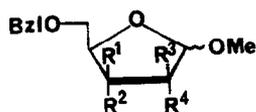


Schéma 2

L'ouverture des époxydes 3 α et 3 β par l'ammoniaque et les amines a donné lieu à des publications contradictoires^{7,9} en ce qui concerne le site d'attaque du nucléophile, c'est pourquoi nous avons déterminé avec le plus d'exactitude possible la régiosélectivité de l'ouverture de 1 et 2 (α et β) par la diméthylamine (et par l'ammoniaque pour 1).¹⁰ Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

En comparant les essais 1 et 2 ainsi que 3 et 4, on note que si on accroît la taille du nucléophile on augmente la proportion de produit résultant de l'attaque en C-2 ce qui confirme que la chaîne en C-4 est bien plus encombrante que le méthoxyle anomérique ; cependant, pour l'ouverture de 1 β (essais 3 et 4), les effets électroniques favorisant l'attaque en C-3 restent prépondérants. Du point de vue pratique, la faible quantité de 5 α obtenue lors de l'essai 1 nous a conduits à synthétiser ce composé par N,N-diméthylation de 7 α ; quant au composé 10 α , il n'a pu être obtenu directement par ouverture de l'époxyde 2 α en accord avec ce qui est décrit dans la littérature pour d'autres groupements en C-5 et pour d'autres nucléophiles.¹² Cependant, l'ouverture de l'époxyde 1 α conduisant à un mélange des deux isomères possibles, une régiosélectivité voisine pour l'ion aziridinium correspondant pouvait permettre l'accès à l'aminoalcool 10 α . En effet, la mésylation de 9 α suivie

Tableau 1 : Régiosélectivité de l'Ouverture des Epoxydes **1** (α et β) et **2** (α et β) par l'Ammoniaque (A) ou la Diméthylamine (DMA) en Solution Aqueuse.^{a)}



Essai	Epoxyde	Nucléophile	Produits (% dans le mélange)		Rdt global ^{b)} %
			attaque en C-3	attaque en C-2	
1	1 α	DMA	5 α (3)	6 α (97)	93
2	1 α	A	7 α (28)	8 α (72)	86
3	1 β	DMA	5 β (75)	6 β (25)	88
4	1 β	A	7 β (94) ^{c)}	8 β (6) ^{c)}	95
5	2 α	DMA	9 α (100)	10 α (0)	90
6	2 β	DMA	9 β (63) ^{c)}	10 β (37) ^{c)}	95

^{a)} diméthylamine aqueuse à 40 %, ammoniaque à 28 % ; ^{b)} rendements en produits purifiés ; ^{c)} ces produits n'ayant pu être séparés, les pourcentages ont été déterminés par RMN, la séparation par chromatographie a été possible au stade des mésylates **13 β** et **14 β** .

d'une hydrolyse conduit à un mélange (93/7) de **9 α** et **10 α** d'où le produit **10 α** a pu, sans difficulté, être isolé par chromatographie. Les huit diméthylaminoalcools ont ensuite été mésylés¹³ et leur comportement thermique a été étudié en solution dans l'acétonitrile deutérié (l'acétonitrile est le solvant de fluoration couramment employé) et dans un solvant apolaire (benzène deutérié) ; l'évolution des solutions a été suivie au cours du temps par chromatographie sur couche mince et par RMN ¹H, les résultats figurent dans le tableau 2.

Ces résultats indiquent que le facteur déterminant la position de ces équilibres thermodynamiques est l'encombrement stérique : le produit majoritaire est, dans tous les cas, celui dont le substituant en face β est le plus éloigné de la chaîne en C-4 et ce phénomène est plus accentué quand il s'agit du groupe diméthylamino ; de plus, l'équilibre entre **11 β** et **12 β** montre que la chaîne en C-4 provoque une interaction avec le substituant diméthylamino bien supérieure à celle induite par le méthoxyle anomérique. On peut proposer que les mésylates d'aziridinium constituent les intermédiaires de ces équilibres ; ces ions, peu stables dans les solvants apolaires (C₆D₆) ou peu polaires (CD₃CN), sont ouverts rapidement pour conduire aux produits covalents correspondants à l'exception de l'intermédiaire **15 β** qui est, dans l'acétonitrile deutérié, le produit principal présent à l'équilibre.¹⁴ On notera que dans l'ion **15 β** , la gêne stérique entre les substituants est plus faible que pour **13 β** et **14 β** mais la stabilité de cet ion est fonction de la polarité du solvant car il n'est pas observable dans le benzène deutérié. Inversement, si l'on chauffe à 75°C le mésylate **12 β** dans un solvant plus polaire (CD₃CN/D₂O 1/1 en volume) on observe au bout de 2 h environ une nette prédominance de l'ion aziridinium **16 β** ¹⁴ (voir valeurs de RMN, tableaux 3 et 4 et formule, tableau 4) : la polarité du solvant a augmenté sa stabilité en solution malgré les interactions stériques importantes entre les substituants tous en face β . La structure¹⁵ des ions aziridinium **15 β** et **16 β** est confirmée par leur hydrolyse : **15 β** conduit à l'ainoalcoool **10 β** (140 h, 70°C) tandis que **16 β** est hydrolysé (20 h, 70°C) en un mélange (6/1) de **6 β** et **5 β** .

Tableau 2 : Pourcentages ^{a)} (à l'équilibre thermodynamique à 75°C) des huit 5-O-benzyl-2 (ou 3)-diméthylamino-3 (ou 2)-O-mésyle- α (ou β)-D-xylo (ou *arabino*)-furanosides de méthyle en solution dans le benzène ou l'acétonitrile deutériés.

CD ₃ CN	0 (33) ^b	100 (-)	0 (20)	100 (-)	
C ₆ D ₆	0 (100)	100 (-)	0 (20)	100 (-)	
CD ₃ CN	88 (2)	12 (2)	20 (100)	70	10 (3)
C ₆ D ₆	90 (2)	10 (2)	70 (100)	0	30 (100)

^{a)} déterminés par intégration des signaux en RMN ¹H ; ^{b)} entre parenthèses : temps, en heures, approximativement nécessaire à l'établissement de l'équilibre à partir de l'isomère situé dans la même colonne.

Cette étude laisse prévoir que, dans cette série de dialkylaminomésylates, la substitution anchimérique du groupe mésyle par un nucléophile qui serait également un nucléofuge pourrait conduire à un mélange de deux isomères dont les proportions peuvent évoluer au cours du temps. A titre d'exemple, la substitution du mésylate 11 β par un chlorure (schéma 3) conduit, au bout de 1 h 30, à un mélange de 17 β et 18 β (rendement global : 74 %) dans un rapport 30/70 qui résulte essentiellement de la cinétique de l'ouverture de l'ion aziridinium 16 β tandis que les deux chlorures chauffés séparément pendant 40 h dans l'acétonitrile conduisent à un rapport 10/90 de 17 β et 18 β qui correspond à l'équilibre thermodynamique ; il est bien évident que l'une ou l'autre des conditions de réaction (cinétique ou thermodynamique) devra être utilisée suivant l'isomère recherché. Avec un fluorure, très mauvais nucléofuge, on n'obtient que le "mélange cinétique" correspondant de 19 β (2-fluoro-xylo) et 20 β (3-fluoro-*arabino*) dans un rapport 20/80 (rendement global : 80 %) invariable au cours du temps.

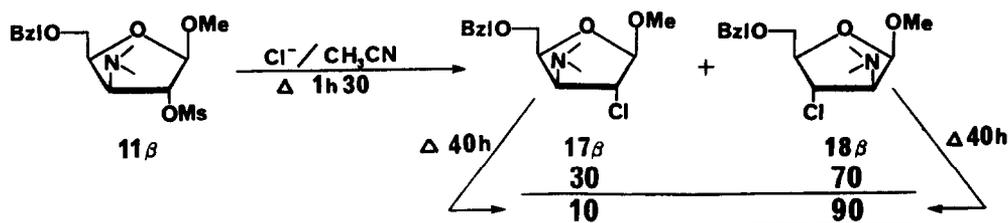


Schéma 3

Tableau 3 : RMN ¹H (300 MHz) des alcools 5, 6, 9, 10 (CDCl₃) et des mésylates 11 à 16 (CD₃CN)

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	OMe	OMs	NMe ₂	CH ₂ Ph	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5+J_{4,5'}}	J _{5,5'}
5α	4.88	4.29	2.86	4.35	3.71	3.66	3.47		2.35	4.57	5.1	7.9	7.9	6.0	11.5
5β	4.82	4.10	2.69	4.38	3.70	3.61	3.37		2.24	4.57	2.7	7.7	7.4	11.9	10.7
6α	4.85	2.75	3.96	4.03	3.68	3.68	3.37		2.29	4.58	2.4	5.5	6.2	8.8	ND
6β	4.81	2.58	4.21	4.05	3.61	3.55	3.30		2.33	4.56	4.3	7.9	5.6	13.3	9.3
9α	4.83	4.11	2.72	4.19	3.60	3.73	3.36		2.28	4.60	0	2.2	6.3	6.7	10.6
9β	4.79	4.15	2.50	4.15	3.54	3.54	3.36		2.31	4.59	4.7	6.7	6.7	ND	ND
10α	4.87	2.43	4.42	4.32	3.76	3.76	3.37		2.33	4.58	4.3	6.6	7.2	8.0	ND
10β	4.88	2.76	4.31	4.31	3.84	3.68	3.36		2.31	4.59	1.7	2.1	ND	10.3	10.0
11α	5.05	5.11	3.21	4.30	3.63	3.57	3.37	3.03	2.26	4.52	4.9	7.7	7.8	8.1	10.9
11β	5.06	4.88	2.96	4.39	3.66	3.59	3.36	3.08	2.22	4.53	2.6	7.3	7.2	11.4	11.0
12α	4.97	3.18	5.01	4.14	3.73	3.71	3.32	3.10	2.28	4.56	1.6	4.3	7.0	8.0	11.1
12β	4.89	3.01	5.04	4.26	3.66	3.60	3.25	3.07	2.32	4.55	4.6	7.3	4.1	13.0	9.8
13α	5.02	4.91	3.18	4.07	3.70	3.57	3.32	3.09	2.29	4.55	0.6	3.6	8.4	7.5	11.9
13β	4.94	4.94	3.17	4.05	3.54	3.54	3.32	3.08	2.46	4.54	ND	ND	ΣJ ₄ =18.0	ND	ND
14α	4.96	3.15	5.31	4.39	3.73	3.61	3.32	3.08	2.38	4.54	4.6	6.8	6.8	10.2	10.8
14β	4.90	3.16	5.15	ND	3.69	3.69	3.32	3.10	2.30	4.54	2.2	3.0	6.0	ND	ND
15β	5.33	4.23*	4.10*	4.67	3.64	3.61	3.38	2.50	3.05	4.57	≈0	5.5	≈0	12.3	10.3
16β**	5.63	4.21	4.13	4.73	4.01	3.98	3.63	2.84	3.10	4.70	1.8	6.0	1.9	11.6	11.9

* ces valeurs peuvent être interverties

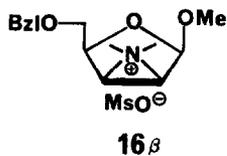
** spectre enregistré dans le mélange CD₃CN-D₂O 1/1

ND : ces valeurs ne peuvent être déterminées

Tableau 4 : RMN ^{13}C (75,47 MHz) des alcools **5**, **6**, **9**, **10** (CDCl_3) et des mésylates **11** à **16** (CD_3CN)

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	OMe	OMs	NMe ₂	CH ₂ Ph
5α	101.8	73.1*	70.8	78.1*	70.1	55.7		44.8	73.4
5β	111.6	80.0*	73.7	81.1*	70.4	55.6		45.2	73.4
6α	104.9	74.6	79.1*	80.4*	69.9	55.1		43.2	73.6
6β	104.2	74.8	76.5*	83.8*	72.9	54.8		44.4	73.5
9α	110.0	76.5*	75.0	79.3*	71.3	55.0		43.4	73.6
9β	102.9	78.4*	73.4	80.4*	74.1	54.9		43.5	73.5
10α	102.4	75.4	77.3*	77.1*	69.4	54.9		44.7	73.9
10β	106.6	72.5	75.0*	79.6*	70.5	55.3		43.5	73.6
11α	101.3	78.2*	68.3	79.7*	70.6	55.8	39.2	44.5	73.8
11β	108.9	87.7*	72.2	81.3*	70.9	56.0	39.0	45.1	73.9
12α	103.6	77.6	80.0*	81.2*	69.0	55.0	39.0	42.4	74.1
12β	104.6	74.3	84.3*	82.1*	72.6	55.0	39.3	43.8	73.9
13α	106.0	76.9*	71.1	82.2*	70.1	53.9	37.8	41.6	72.8
13β	100.4	75.3*	67.9	78.1*	72.5	54.1	38.0	41.1	73.4
14α	103.4	73.6	76.5*	81.4*	69.6	55.2	39.2	43.6	73.9
14β	106.3	77.4	79.7*	80.7*	70.2	55.8	38.8	43.0	74.0
								40.1	
15β	103.2	56.7*	56.2*	78.1	70.7	56.3	39.0	51.6	73.9
								44.6	
16β**	104.3	55.4*	55.3*	76.5	67.0	59.1	39.1	52.4	73.5

* ces valeurs peuvent être interverties

** spectre enregistré dans le mélange $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ 1/1.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous. Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés à 300,13 MHz sur un appareil BRUKER AM 300 fonctionnant par transformée de Fourier. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'un BRUKER AM 300 fonctionnant à 75,47 MHz. L'identification des raies, en RMN ^{13}C , a été obtenue à l'aide d'une séquence "DEPT 135". Les déplacements chimiques (δ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet pour la RMN ^1H et correspondent à ce qui est observé sur les spectres. Les valeurs correspondant aux carbones et hydrogènes du cycle aromatique n'ont pas été indiquées. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres de RMN ^{19}F ont été enregistrés dans CDCl_3 sur un appareil BRUKER WP 80 à 75,3 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués par rapport à la raie de CFCl_3 (référence interne). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil PERKIN-ELMER 141. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de gel de silice sur aluminium KIESELGEL 60 F 254 (MERCK) ; la révélation, après examen sous U.V., est réalisée à l'aide d'une solution à 10 % d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol additionnée d'acide sulfurique (solution pulvérisée sur la plaque de gel de silice puis chauffage). Les séparations par chromatographie ont été réalisées avec le gel de silice MERCK 60 H. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés au moyen d'un banc KOFLER. Les analyses centésimales ont été faites par le Service d'Analyses du CNRS à SOLAISE lorsque les produits étaient suffisamment stables.

2,3-Anhydro-5-O-benzyl- α -D-ribofuranoside de méthyle (1 α)

A une suspension de 1 g (21 mmol) de NaH (à 50 % dans l'huile et préalablement lavé avec du THF) dans 50 ml de THF, on ajoute 2,92 g (20 mmol) d'époxyde **3 α** ⁷ puis, après la fin du dégagement gazeux, 12 ml (100 mmol) de bromure de benzyle. Après 1 h 15 (CCM éther de pétrole-acétate d'éthyle 1/1), on reprend avec 250 ml d'éther et on lave avec 100 ml de saumure. Après séchage (Na_2SO_4) et évaporation des solvants, la phase organique est purifiée par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétate d'éthyle 1/1). On récupère 4,2 g (89 %) du composé **1 α** dont les constantes physiques sont en accord avec la littérature.¹⁷

2,3-Anhydro-5-O-benzyl- β -D-ribofuranoside de méthyle (1 β)

Le mode opératoire est le même que précédemment. Le temps de réaction est de 2 h 30 et le rendement de 98 %. Les constantes physiques sont en accord avec la littérature.¹⁸

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino- β -D-xylofuranoside de méthyle (5 β) et 5-O-benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino- β -D-arabinofuranoside de méthyle (6 β)

Dans un autoclave, on mélange 5,3 g (22,4 mmol) de l'époxyde **1 β** et 100 ml (890 mmol) de diméthylamine en solution à 40 % dans l'eau. On place le tout sous agitation à 100°C pendant 96 h puis on évapore les solvants sous vide et on sépare **5 β** et **6 β** par chromatographie éclair sur silice (éther de pétrole-acétone 1/1 pour **5 β** puis chlorure de méthylène-méthanol 6/1 pour **6 β**).

5 β : 4,13 g (66 %). Liquide visqueux, incolore. RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{27} = -7,5^\circ$ (c=1, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 64,63, H 8,38, N 4,91.

6 β : 1,43 g (22 %). F = 55°C (pentane). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{32} = -90,5^\circ$ (c=1, CHCl₃). Analyse C₁₅H₂₃NO₄, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,75, H 8,13, N 4,95.

3-Amino-5-O-benzyl-3-désoxy- β -D-xylofuranoside de méthyle (7 β) et 2-amino-5-O-benzyl-2-désoxy- β -D-arabinofuranoside de méthyle (8 β)

Dans un autoclave, on mélange 2,04 g (8,6 mmol) de **1 β** et 20 ml d'ammoniaque à 28 % (330 mmol). On chauffe sous agitation à 100°C pendant 90 h puis on évapore les solvants sous vide. On récupère 2,08 g (95 %) d'un liquide rouge foncé dont la RMN montre qu'il s'agit d'un mélange de **7 β** (94 %) et de **8 β** (6 %). RMN ¹H (CDCl₃) : **7 β** 4,76 (s, 1H, H-1) ; 4,55 (AB, 2H, J_{AB}=12, CH₂Ph) ; 4,44 (q, 1H, Σ J=17, H-4) ; 4,05 (s, 1H, H-2) ; 3,95 (s large, 3H, OH et NH₂) ; 3,66 (massif, 2H, H-5 et H-5') ; 3,30 (s, 3H, OCH₃) ; 3,30 (masqué, 1H, H-3). RMN ¹³C (CDCl₃) : 109,1 (C-1 **7 β**) ; 102,9 (C-1 **8 β**) ; 73,5 (PhCH₂ **7 β**) ; 73,3 (PhCH₂ **8 β**) ; 72,2 (CH₂O **8 β**) ; 69,3 (CH₂O **7 β**) ; 55,2 (MeO **7 β**) ; 54,9 (MeO **8 β**).

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino- α -D-xylofuranoside de méthyle (5 α) et 5-O-benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino- α -D-arabinofuranoside de méthyle (6 α)

Dans un ballon, on mélange 1 g (4,2 mmol) de **1 α** et 25 ml (220 mmol) de diméthylamine en solution à 40 % dans l'eau ; on bouche et on chauffe à 50°C pendant 72 h (CCM, éther-éther de pétrole 4/1). Après évaporation des solvants sous vide, le résidu est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 2/1) et l'on récupère 39 mg de **5 α** (3 %) et 1,07 g de **6 α** (90 %).

5 α : RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{31} = 102,6^\circ$ (c=0,42, CHCl₃). Analyse C₁₅H₂₃NO₄, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,63, H 8,41, N 4,72.

6 α : F = 72°C (cyclohexane). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{32} = 56,8^\circ$ (c=0,6, CHCl₃). Analyse C₁₅H₂₃NO₄, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,72, H 8,22, N 4,98.

Les composés **5 α** et **6 α** peuvent également être obtenus à partir du mélange **7 α** et **8 α** par chauffage à 100°C en présence d'acide formique (30 éq.) et de formol (15 éq.) en solution à 37 % dans l'eau. Après 2 h 30, on évapore les solvants, on ajoute une solution de carbonate de sodium saturée de NaCl puis on extrait à l'éther, sèche (Na₂SO₄) et purifie comme précédemment (79 %). Ceci permet d'obtenir une quantité appréciable de **5 α** contrairement à l'ouverture directe de l'époxyde par la diméthylamine.

3-Amino-5-O-benzyl-3-désoxy- α -D-xylofuranoside de méthyle (7 α) et 2-amino-5-O-benzyl-2-désoxy- α -D-arabinofuranoside de méthyle (8 α)

Dans un autoclave, on mélange 2,25 g (9,5 mmol) de **1 α** et 20 ml d'ammoniaque à 28 % (330 mmol). On chauffe sous agitation à 100°C pendant 40 h puis on évapore les solvants et, après chromatographie éclair (chlorure de méthylène-méthanol 10/1), on récupère 2,08 g (86 %) d'un mélange de **7 α** (28 %) et **8 α** (72 %) dosé par RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃) : **7 α** 4,86 (d, 1H, J_{1,2}=4,5, H-1) ; 3,45 (s, 3H, OMe). **8 α** 4,75 (s, 1H, H-1) ; 3,38 (s, 3H, OMe). Ce mélange a été utilisé pour la synthèse de **5 α** et **6 α** (Cf. paragraphe précédent), ce qui confirme bien la structure de ces deux composés.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino- α -D-arabinofuranoside de méthyle (9 α)

On suit le même mode opératoire que pour l'obtention du mélange de **5 α** et **6 α** en partant de 1,06 g de **2 α** ; durée 4 h (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient 1,14 g (90 %) de **9 α** après chromatographie éclair (éther puis éther de pétrole-acétone 8/1) sous forme d'un solide blanc. F = 80°C (cyclohexane). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{30} = 235^\circ$

($c=0,73$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, calc. % : C 64,05, 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,66, H 8,17, N 5,06.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino- β -D-arabinofuranoside de méthyle (9 β) et 5-O-benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino- β -D-xylofuranoside de méthyle (10 β)

On suit le même mode opératoire que pour l'obtention de 9 α en partant de 1,1 g de 2 β ; durée 5 h 30 (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient 1,22 g (95 %) d'un mélange de 9 β (63 %) et de 10 β (37 %) qui ne peuvent être séparés par chromatographie. Les pourcentages ont été déterminés par RMN (voir tableaux 3 et 4). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,95, H 8,31, N 4,92.

5-O-Benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino- α -D-xylofuranoside de méthyle (10 α)

On chauffe une suspension de 5 g (14 mmol) de mésylate 13 α dans 150 ml de soude 0,2N (30 mmol) à reflux pendant 2 h. La solution obtenue est saturée par du chlorure de sodium et le produit est extrait par de l'éther. On sèche (Na_2SO_4) et évapore le solvant ; on obtient 3,62 g (91 %) d'un mélange dont la composition déterminée par RMN ^1H est 93 % de 9 α et 7 % de 10 α . Les deux aminoalcools sont séparés par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 1/1) : 9 α = 2,93 g et 10 α = 0,216 g.

10 α : RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 109^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, calc. % : C 64,05, H 8,18, N 4,98 ; tr. : C 63,91, H 8,17, N 5,05.

Mode opératoire général pour les métylations

On dissout le diméthylaminoalcool à métyler dans le dichlorométhane (solution à 10 %) et on ajoute 1,5 éq. de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers -30°C puis on ajoute, goutte à goutte, sous agitation et en protégeant de l'humidité, 1,1 éq. de chlorure de métyle. Quand la réaction est terminée, on rajoute un volume égal d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait trois fois par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées (Na_2SO_4). On filtre et on évapore les solvants sous vide. Le produit est ensuite utilisé brut, purifié par cristallisation ou par chromatographie.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino-2-O-méthanesulfonyl- α -D-xylofuranoside de méthyle (11 α)

Durée de la réaction 1 h (CCM, éther de pétrole-éther 4/1). Rendement 100 %. Liquide visqueux. Le produit est utilisé brut. RMN : voir tableaux 3 et 4.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino-2-O-méthanesulfonyl- α -D-xylofuranoside de méthyle (11 β)

Durée de la réaction 2 h 30 (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). Rendement 100 %. $F = 88^\circ\text{C}$ (cyclohexane). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 9,3^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,36, H 7,10, N 3,79, S 9,20.

5-O-Benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino-3-O-méthanesulfonyl- α -D-arabinofuranoside de méthyle (12 α)

Durée de la réaction 2 h (CCM, éther-éther de pétrole 4/1). Rendement 100 %. Liquide visqueux. Le produit est utilisé brut. RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 61,6^\circ$ ($c=1,2$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,46, H 7,13, N 3,59, S 8,96.

5-O-Benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino-3-O-méthanesulfonyl- β -D-arabinofuranoside de méthyle (12 β)

Durée de la réaction 1 h 30 (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). Rendement 97 %. Le produit qui cristallise spontanément (F = 45-47°C) est utilisé brut. RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{27} = -46,8^\circ$ (c=0,93, CHCl₃). Analyse C₁₆H₂₅NO₆S, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,41, H 7,01, N 3,94, S 8,64.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino-2-O-méthanesulfonyl- α -D-arabinofuranoside de méthyle (13 α)

Durée de la réaction 2 h (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). Rendement 89 %. Liquide visqueux après purification par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 2/1). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{28} = 41,7^\circ$ (c=1,1, CHCl₃). Analyse C₁₆H₂₅NO₆S, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,34, H 6,92, N 3,91, S 8,59.

5-O-Benzyl-3-désoxy-3-diméthylamino-2-O-méthanesulfonyl- β -D-arabinofuranoside de méthyle (13 β) et 5-O-benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino-3-O-méthanesulfonyl- β -D-xylofuranoside de méthyle (14 β).

Réaction effectuée sur le mélange de 9 β et 10 β . Durée 2 h (CCM, éther-éther de pétrole 2/1). Les deux mésylates sont séparés par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétate d'éthyle 1/1).

Premier produit élué 13 β (50 %). Liquide visqueux. RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{28} = -64,4^\circ$ (c=0,97, CHCl₃). Analyse C₁₆H₂₅NO₆S, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,48, H 6,69, N 3,92, S 8,94.

Deuxième produit élué 14 β (25 %). Liquide visqueux. RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{25} = -34,5^\circ$ (c=1,15, CHCl₃). Analyse C₁₆H₂₅NO₆S, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89 ; tr. % : C 54,15, H 6,84, N 3,97.

5-O-Benzyl-2-désoxy-2-diméthylamino-3-O-méthanesulfonyl- α -D-xylofuranoside de méthyle (14 α)

Durée de la réaction 1 h (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). Rendement 95 %. Liquide visqueux après purification par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 2/1). RMN : voir tableaux 3 et 4. $[\alpha]_D^{25} = 78,8^\circ$ (c=1,2, CHCl₃). Analyse C₁₆H₂₅NO₆S, calc. % : C 53,48, H 6,96, N 3,89, S 8,91 ; tr. : C 53,92, H 6,90, N 3,84, S 8,87.

Etude de l'équilibre thermodynamique des mésylates 11 à 14 (α et β)

On chauffe 100 mg de chacun des huit mésylates dans 0,5 ml de CD₃CN ou de C₆D₆ à 75°C dans un récipient bouché. On suit l'évolution des solutions par RMN ¹H à 300 MHz et par CCM ; les résultats figurent au tableau 2.

Chloration de 11 β

On chauffe à 80°C, dans un récipient fermé, une solution de 0,255 g (0,71 mmol) du mésylate 11 β et de 0,488 g (3,55 mmol) de chlorhydrate de triéthylamine dans 7 ml de CH₃CN. La réaction est suivie par CCM (éther-éther de pétrole 4/1). Le produit de départ disparaît en 1 h 30. On verse alors lentement dans un mélange d'éther et de carbonate de sodium en solution aqueuse ; la phase aqueuse est extraite deux fois par de l'éther et les phases organiques sont réunies, séchées (Na₂SO₄) puis les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu liquide jaune est chromatographié (éther-éther de pétrole 2/1).

Premier produit élué : 0,048 g (23 %) de 5-O-benzyl-2-chloro-2,3-didésoxy-3-diméthylamino- β -D-xylofuranoside de méthyle (**17 β**). Liquide visqueux. RMN ^1H (CDCl_3) : 5,07 (d, 1H, $J_{1,2}=3,2$, H-1) ; 4,58 et 4,57 (AB, 2H, $J_{AB}=12$, CH_2Ph) ; 4,41 (dxdxd, 1H, $\Sigma J=14,8$, H-4) ; 4,06 (dxd, 1H, $J_{2,3}=7,2$, H-2) ; 3,72 (ABX, 1H, $J_{5,5'}=10,9$, H-5) ; 3,67 (ABX, 1H, H-5') ; 3,42 (s, 3H, OMe) ; 3,04 (t, 1H, $J_{3,4}=7,3$, H-3) ; 2,28 (s, 6H, NMe_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 112,3 (C-1) ; 81,1 (C-4) ; 75,0 (C-3) ; 73,5 (CH_2Ph) ; 69,8 (C-5) ; 62,7 (C-2) ; 56,0 (OMe) ; 45,0 (NMe_2). Deuxième produit élué : 0,108 g (51 %) de 5-O-benzyl-3-chloro-2,3-didésoxy-2-diméthylamino- β -D-arabinofuranoside de méthyle (**18 β**). Liquide visqueux. RMN ^1H (CDCl_3) : 4,87 (d, 1H, $J_{1,2}=4,4$, H-1) ; 4,59 (s, 2H, CH_2Ph) ; 4,36 (txd, 1H, $\Sigma J=18$, H-4) ; 4,17 (dxd, 1H, $J_{2,3}=8,8$, $J_{3,4}=6,6$, H-3) ; 3,63 (ABX, 1H, $J_{5,5'}=10,2$, H-5) ; 3,58 (ABX, 1H, H-5') ; 3,3 (s, 3H, OMe) ; 2,94 (dxd, 1H, H-2) ; 2,42 (s, 6H, NMe_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 103,9 (C-1) ; 85,5 (C-4) ; 75,5 (C-2) ; 73,3 (CH_2Ph) ; 71,6 (C-5) ; 58,4 (C-3) ; 54,8 (OMe) ; 44,3 (NMe_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{35} = -49,3$ (c=1,7, CHCl_3).

Equilibre thermodynamique des chlorures **17 β** et **18 β**

Les deux chlorures sont chauffés à 80°C en solution dans 0,5 ml d'acétonitrile deutérié et l'évolution des solutions est suivie par RMN ^1H (300 MHz). Dans les deux cas, l'équilibration nécessite environ 40 h de chauffage et conduit à un rapport **18 β** /**17 β** = 91/9.

5-O-Benzyl-2,3-didésoxy-3-diméthylamino-2-fluoro- β -D-xylofuranoside de méthyle (**19 β**) et 5-O-benzyl-2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro- β -D-arabinofuranoside de méthyle (**20 β**)

On dissout 0,49 g (1,36 mmol) de mésylate **12 β** , 0,2 ml de triéthylamine (1,36 mmol) et 0,47 ml de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (2,86 mmol) dans 5 ml d'acétonitrile. On chauffe le récipient bouché à 75°C pendant 2 h. On verse, après refroidissement, sur un mélange éther-solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée à l'eau, séchée (Na_2SO_4) et, après filtration, les solvants sont évaporés sous vide. Les produits sont purifiés par chromatographie éclair (éther-éther de pétrole 2/1). On récupère successivement **19 β** (0,061 g, 16 %) et **20 β** (0,245 g, 64 %). Le même résultat est obtenu, dans les mêmes conditions, en partant du mésylate **11 β** .

19 β RMN ^1H (CDCl_3) : 5,06 (dxd, 1H, $J_{1,2}=2,3$, $J_{1,\text{F}}=15,8$, H-1) ; 4,89 (dxdxd, 1H, $J_{2,3}=7$, $J_{2,\text{F}}=54,2$, H-2) ; 4,59 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12,1$, CH_2Ph) ; 4,42 (dxdxd, 1H, $J_{3,4}=7$, $J_{4,5}+J_{4,5'}=13,2$, H-4) ; 3,69 (ABX, 1H, $J_{5,5'}=10,9$, H-5) ; 3,60 (ABX, 1H, H-5') ; 3,33 (s, 3H, OMe) ; 2,91 (dxt, 1H, $J_{3,\text{F}}=27,8$, H-3) ; 2,23 (6H, NMe_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 108,3 ($J_{\text{C}1,\text{F}}=36,3$, C-1) ; 100,4 ($J_{\text{C}2,\text{F}}=182,4$, C-2) ; 81,4 ($J_{\text{C}4,\text{F}}=8,1$, C-4) ; 73,5 (CH_2Ph) ; 72,6 ($J_{\text{C}3,\text{F}}=19,8$, C-3) ; 70,1 (C-5) ; 55,6 (OMe) ; 45,1 (NMe_2). RMN ^{19}F : -191,0 (dxdxd). $[\alpha]_{\text{D}}^{32} = -48,3^\circ$ (c=1,2, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}$, calc. % : C 63,60, H 7,77, N 4,95, F 6,71 ; tr. : C 63,70, H 8,00, N 4,84, F 6,55.

20 β RMN ^1H (CDCl_3) : 5,02 (dxdxd, 1H, $J_{2,3}=6,7$, $J_{3,4}=4,5$, $J_{3,\text{F}}=57,4$, H-3) ; 4,87 (d, 1H, $J_{1,2}=4,4$, H-1) ; 4,58 (s, 2H, CH_2Ph) ; 4,30 (dxtxd, 1H, $J_{4,\text{F}}=19,4$, $J_{4,5}+J_{4,5'}=13,2$, H-4) ; 3,60 (d, 2H, H-5 et H-5') ; 3,33 (s, 3H, OMe) ; 2,82 (dxdxd, 1H, $J_{2,\text{F}}=25,5$, H-2) ; 2,33 (s, 6H, NMe_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 104,1 ($J_{\text{C}1,\text{F}}=10,2$, C-1) ; 97,8 ($J_{\text{C}3,\text{F}}=182,9$, C-3) ; 81,4 ($J_{\text{C}4,\text{F}}=27,2$, C-4) ; 74,4 ($J_{\text{C}2,\text{F}}=19,2$, C-2) ; 73,4 (CH_2Ph) ; 71,9 ($J_{\text{C}5,\text{F}}=5,3$, C-5) ; 54,9 (OMe) ; 44,4 (NMe_2). RMN ^{19}F : -186,1 (dxdxd). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59,4^\circ$ (c=1, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}$, calc. % : C 63,60, H 7,77, N 4,95, F 6,71 ; tr. : C 63,36, H 7,90, N 4,53, F 6,07.

REFERENCES ET NOTES

1. Barnett, J.E.G., *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1967**, *22*, 177 ; Penglis, A.A.E., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1981**, *38*, 281 ; Hertel, L.W.; Krain, J.S.; Misner, J.W.; Tustin, J.M., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2406 ; Taylor, N.F., *Fluorinated Carbohydrates Chemical and Biochemical Aspects*, ACS Symposium Series n° 374, American Chemical Society, Washington DC **1988** ; Welch, J.T., *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series n° 456, American Chemical Society, Washington DC **1991**.
2. a) Picq, D.; Anker, D.; Rousset, C.; Laurent, A., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *50*, 5619 ; b) Picq, D.; Drivas, I.; Carret, G.; Anker, D.; Abou-assali, M., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2681.
3. Nebois, P.; Picq, D.; Anker, D., *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, *9*, 359.
4. Van Aerschot, A.; Everaert, D.; Gosselin, G.; Peeters, O.; Blaton, N.; De Ranter, C.; Imbach, J-L.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Hederwijn, P., *Antiviral Res.*, **1990**, *14*, 357 et références citées ; Morizawa, Y.; Nakayama, T.; Yasuda, A.; Uchida, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2119 et références citées.
5. Picq, D.; Cottin, M.; Anker, D.; Pacheco, H., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1797.
6. La protection de l'hydroxyle en C-5 est nécessaire pour éviter une hétérocyclisation due à l'attaque de l'ion aziridinium en face α par l'hydroxyle. L'étude de la formation des ions azétidinium et pyrrolidinium sera décrite ultérieurement.
7. Anderson, C.D.; Goodman, L.; Baker, B.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5247.
8. Thomé, M.A.; Giudicelli, M.B.; Picq, D.; Anker, D., *J. Carbohydr. Chem.*, **1991**, *10*, 923.
9. Schaub, R.E.; Weiss, M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4683 ; Kuzuhara, H.; Emoto, S., *Agr. Biol. Chem.*, **1963**, *27*, 687 et **1964**, *28*, 184 ; Montgomery, J.A.; Thorpe, M.C.; Clayton, S.D.; Thomas, H.J., *Carbohydr. Res.*, **1974**, *32*, 404 ; Buchanan, J.G.; Clark, D.R., *Carbohydr. Res.*, **1977**, *57*, 85.
10. La régiosélectivité de l'ouverture de ces époxydes est principalement régie par un facteur électronique (attaque favorisée sur le carbone le plus éloigné de la fonction acétalique¹¹) et des facteurs stériques (gène des substituants en C-1 et C-4 à l'arrivée du nucléophile) ; on observe en général des résultats voisins quand il s'agit de l'ouverture d'ions aziridinium correspondants par des nucléophiles,^{2b} l'examen de la régiosélectivité de la première réaction permet donc de prévoir approximativement celle de la seconde.
11. Parker, R.E.; Isaac, N.S., *Chem. Rev.*, **1959**, *59*, 737 ; Berti, G.; Catelani, G.; Ferretti, M.; Monti, L., *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 4013.
12. Williams, N.R., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1970**, *25*, 109.
13. Crossland, R.K.; Servis, K.L., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195.
14. Les spectres RMN ¹³C et ¹H caractérisent bien ces ions (Cf. tableaux 3 et 4). En particulier en RMN ¹H, on observe des singulets différents pour les substituants méthyles sur l'azote, un net déblindage de H-2 ou H-3, un abaissement de la constante de couplage J_{3,4} (l'angle dièdre entre H-4 et H-3 est voisin de 90°) et un blindage du singulet mésyle. En RMN ¹³C, on observe également un signal pour chaque méthyle lié à l'azote et un net blindage de C-2 et C-3 dû à la formation d'un cycle à trois atomes.
15. Une structure dimérique de type 1,4-pipérazinium, observée lors de l'hydrolyse des amines tertiaires β -chlorées, peut être écartée car ces ions pipérazinium ne sont pas ouverts par l'eau ;¹⁶ en outre, nous n'avons jamais observé la formation de composé *cis* par attaque d'un nucléophile sur des *trans*-diméthylaminomésylates.
16. Bartlett, P.D.; Ross, S.D.; Swain C.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2971.
17. Wright, J.A.; Taylor, N.F.; Fox, J.J., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2632.
18. Wright, J.A.; Taylor, N.F., *Carbohydr. Res.*, **1968**, *6*, 347.
19. Le composé **8 β** est présent en quantité trop faible pour attribuer avec certitude les signaux en RMN ¹H.