Carbohydrate Research, 191 (1989) 163–166
Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam – Printed in The Netherlands

Note

Azidation sélective du L-sorbose. Application à la synthèse rapide de la 1-désoxynojirimycine

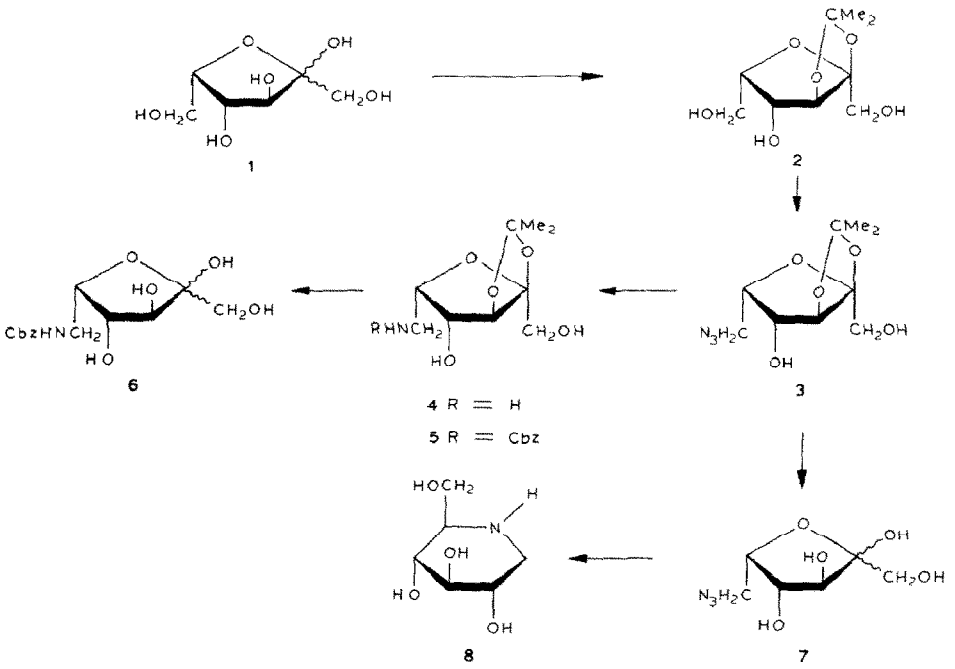
DANIEL BEAUPERE, BERNARD STASIK, RAOUL UZAN ET GILLES DEMAILLY*
Laboratoire de Chimie Organique (Groupe de Valorisation des Glucides), 33 rue Saint-Leu, F-80000 Amiens (France)
(Reçu le 20 décembre 1988; accepté le 15 mars 1989)

Depuis la synthèse de la 1-désoxynojirimycine (**8**) par Paulsen *et al.*[1] et la mise en évidence de son effet inhibiteur sur l'α-D-glucosidase[2], différentes voies de préparation ont été publiées. Les plus récentes procèdent essentiellement par voie enzymatique suivie de réduction de l'azidofuranose (**7**) ainsi obtenu[3–5]. Une oxydation enzymatique permet à Kinast et Schedel[6] d'obtenir en quatre étapes la 1-désoxynojirimycine. Le D-glucose a été diversement transformé en **6**, par exemple, en passant par un intermédiaire aminoalcène, par fixation d'un groupe azido[8] ou amino[9] sur ce monosaccharide. En général, dans ces cas, il est nécessaire de procéder à une double inversion de configuration au niveau du C-5. Lorsque le produit de départ est le L-sorbose (**1**), le composé **6** est obtenu[1,10] par une suite de réactions de protection–déprotection pour différencier la réactivité des C-1 et C-5.

Dans ce travail, nous présentons une synthèse de la 1-désoxynojirimycine (**8**) en quatre étapes. La protection sélective des groupes hydroxyles portés par C-2 et C-3 est réalisée en une seule étape, selon la méthode de Slobodin[11], pour donner le 2,3-*O*-isopropylidène-α-L-sorbofuranose (**2**). L'utilisation du mélange tétrabromure de carbone–triphénylphosphine–azoture de lithium, nous a permis de réaliser, en une seule étape, la formation du 6-azido-6-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-α-L-sorbofuranose (**3**), sans avoir à protéger la fonction alcool primaire portée par C-1. Cette étape clé réduit sensiblement le nombre des réactions à effectuer pour arriver à l'intermédiaire azoté en C-6, obtenu généralement en cinq étapes. La déprotection de **3** sur résine acide est quantitative et le 6-azido-6-désoxy-L-sorbofuranose (**7**) ainsi obtenu conduit par réduction catalytique[3] à la 1-désoxynojirimycine (**8**). Nous avons également effectué la transformation de **3** en **4**, **5**, puis **6**, ce qui permet potentiellement d'obtenir des *N*-dérivés de la 1-désoxynojirimycine.

*Auteur pour correspondence.

0008-6215/89/$ 03.50 © 1989 Elsevier Science Publishers B.V.



Ainsi, nous montrons qu'en quatre étapes chimiques, il est possible de transformer le L-sorbose (**1**) en 1-désoxynojirimycine (**8**), essentiellement grâce à une méthode d'azidation sélective. Nous étudions actuellement, les conditions de la transformation directe de **3** en **8**, pour arriver à une synthèse en trois étapes.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Methodes générales. — Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à l'aide d'un polarimètre Jobin–Yvon. Les spectres r.m.n.-^{13}C sont réalisés sur un spectromètre Bruker 300 WB. Les déplacements chimiques sont exprimés en valeur δ par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les réactifs et les solvants sont des produits Aldrich ou Janssen. La chromatographie couche mince est effectuée sur des plaques de Silica Gel 60F-254 de chez Merck. La chromatographie sur colonne est effectuée sur silice 35–70 μm de chez Amicon.

2,3-O-Isopropylidène-α-L-sorbofuranose (**2**). — On transforme du L-sorbose (**1**) (5 g, 28 mmol) en (**2**) (4,4 g, 20 mmol) selon la méthode de Slobodin[11]. Le rendement est de 71%; p.f. 81–82°, $[\alpha]_D^{20}$ +17,2° (*c* 1, méthanol); r.m.n.-^{13}C ($CDCl_3$): δ 26,24–27,13 (CH_3, CH_3), 60,95 (C-6), 63,65 (C-1), 75,64 (C-5), 81,17 (C-4), 86,52 (C-3), 112,20–113,62 (C-2,C-iPr); lit.[11] p.f. 85°.

6-Azido-6-désoxy-2,3-O-isopropylidène-α-L-sorbofuranose (**3**). — Le produit (**2**) (2 g, 9 mmol) est dissous dans du *N,N*-diméthylformamide (80 mL) avec de la

triphénylphosphine (3,6 g, 1,5 équiv.), du tétrabromure de carbone (4,4 g, 1,5 équiv.) et de l'azoture de lithium (2,4 g, 5 équiv.). La solution est chauffée à 120° pendant 24 h. Après filtration et évaporation sous vide du *N,N*-diméthylformamide, le résidu est passé sur colonne de silice, l'éluant est le mélange 4:1 hexane–acétone. On obtient **3** (1,78 g, 7,27 mmol) avec un rendement de 80%. Le produit cristallise dans l'hexane, p.f. 58–59°, $[\alpha]_D^{20}$ +10,5° (*c* 0,4, eau); ν_{max}^{KBr} 2080 cm^{-1} (N_3); r.m.n.-^{13}C ($CDCl_3$): δ 26,12–27,08 (CH_3, CH_3), 49,48 (C-6), 74,41 (C-5), 80,30 (C-4), 86,26 (C-3), 112,56–113,7 (C-2, C-iPr); lit.[1], p.f. 59–60°.

Anal. Calc. pour $C_9H_{15}N_3O_5$: C, 44,08; H, 6,12; N, 17,14. Trouvé: C, 44,48; H, 6,62; N, 16,97.

*6-Azido-6-désoxy-*L*-sorbofuranose* (**7**). — On dissous **3** (890 mg, 3,6 mmol) dans de l'eau (15 mL) et on ajoute de la résine Dowex 50X8-100 (Janssen; 2,5 g). On chauffe à 60° et on maintient sous agitation pendant 4 h. On filtre, on lave la résine avec de l'eau. Après évaporation du filtrat, on obtient une gomme qui est ensuite passée sur colonne de silice, l'éluant est de l'acétate d'éthyle. On récupère **7** (707 mg, 3,45 mmol) avec un rendement de 95%, $[\alpha]_D^{20}$ −57,7° (*c* 1,45, eau) [lit.[3] −53,78° $[\alpha]_D^{20}$ −53,78° (eau)]; r.m.n.-^{13}C (D_2O): δ 55,55 (C-6α), 55,22 (C-6β), 65,30 (C-1β), 65,94 (C-1α), 77,88, 78,66, 79,13 (C-3,4,5α), 78,36, 82,50, 82,74 (C-3,4,5β), 104,76 (C-2α), 108,50 (C-2β); le rapport des anomères α:β est 83:17; lit.[3] 22:3.

*6-Amino-6-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-α-*L*-sorbofuranose* (**4**). — Dans méthanol–eau 2:1 (20 mL), on dissous le produit **3** (2 g, 8,2 mmol), et on ajoute du nickel de Raney (~1 g). On fait barboter H_2 pendant 5 h. Après filtration sur Célite, le filtrat est concentré sur l'évaporation du solvant. On récupère **4** qui cristallise du 2-propanol (1,46 g, 6,6 mmol) avec un rendement de 81%, p.f. 138–140°, $[\alpha]_D^{20}$ +15,1° (*c* 1, méthanol); r.m.n.-^{13}C ($CDCl_3$): δ 26,19–27,16 [$(CH_3)_2$], 40,43 (C-6), 67,37 (C-1), 75,94 (C-5), 80,14 (C-4), 86,42 (C-3), 111,79–113,79 (C-2, C-iPr); lit.[1] p.f. 141–143°; $[\alpha]_D$ +11,4° (*c* 1, eau).

*6-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-α-*L*-sorbofuranose* (**5**). — On dissous le produit (**4**) (1,5 g, 6,8 mmol), K_2CO_3 (2 g) et du chloroformate de benzyle (1,95 mL, 2 équiv.) dans l'eau–acétone 1:1 (8 mL). La solution est maintenue sous agitation pendant 4 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est passé sur colonne de silice, l'éluant est du 9:1 hexane–acétone, On récupère 1,99 g de (**5**) (5,6 mmol) avec un rendement de 83%, p.f. 111–113°, $[\alpha]_D^{20}$ −14,9° (*c* 1, méthanol); r.m.n.-^{13}C ($CDCl_3$): δ 26,11–27,10 [$(CH_3)_2$], 39,30 (C-6), 67,0 ($-CH_2-O$), 63,45 (C-1), 74,02 (C-5), 80.75 (C-4), 85,69 (C-3), 112,12–113,69 (C-2, C-iPr), 127,99, 128,09, 128,42 (C_6H_5), 136,09 (C ipso), 157,44 (C=O).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{23}NO_7$: C, 57,79; H, 6,51; N, 3,96;. Trouvé: C, 57,99; H, 6,62; N, 3,96.

*6-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-désoxy-*L*-sorbofuranose* (**6**). — Le composé **5** (550 mg, 1,5 mmol) est dissous dans l'acétone (3 mL) et HCl aq. M (10 mL). Le mélange est porté à ébullition pendant 6 h, puis est neutralisé par $BaCO_3$. Après

filtration, le solvant est évaporé, le résidu est chromatographié sur colonne de silice, l'éluant est l'acétate d'éthyle. On obtient **3** (420 mg, 1,3 mmol) avec un rendement de 86%; p.f. 106–110°, $[\alpha]_D^{20}$ −15,1° (*c* 1, méthanol); r.m.n.-^{13}C [$(CD_3)_2SO$]: δ 40,97 (C-6α,β), 63,08 (C-1α,β), 65,19 (–CH_2O–α,β), 74,93–75,88 (C-3,4,5α), 78,30, 78,57, 80,23 (C-3,4,5β), 102,12 (C-2α), 105,54 (C-2β), 127,66–128,24 (C_6H_5), 137,0 (C ipso), 156,27 (C=O); lit.[6] p.f. 107–111°.

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{19}NO_7$: C, 53,57; H, 6,07; N, 4,47. Trouvé: C, 53,34; H, 6,18; N, 4,36.

1-Désoxynojirimycine (**8**). — On transforme (**7**) en (**8**) par la méthode d'Effenberger: le catalyseur $PtO_2 \cdot 2\ H_2O$ (100 mg) et du charbon actif (350 mg) sont mis dans l'eau (30 mL) en présence de H_2 à température ambiante sous 10 MPa pendant 15 min. On ajoute ensuite une solution de **8** (500 mg) et 0,5 mL d'acide acétique dans 8 mL d'eau. L'hydrogénation est réalisée en 12 h à 8 MPa. La solution est filtrée, ramenée à pH 2 avec HCl M et le produit cristallise dans l'éther. P.f. 194°, $[\alpha]_D^{20}$ +44° (*c* 0,2, eau); lit.[12] 195–196°, $[\alpha]_D$ +47° (eau).

REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé grâce aux aides financières du Conseil Régional de Picardie et du Ministère de la Recherche et de la Technologie. Nous tenons également à remercier le Professeur F. Effenberger de l'Université de Stuttgart (RFA) de nous avoir communiqué les conditions expérimentales de l'hydrogénation de l'azidosucre (**7**) en 1-désoxynojirimycine (**8**).

REFERENCES

1 H. Paulsen, L. Sangser et K. Heyns, *Chem. Ber.*, 100 (1967) 802–815.
2 E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Muller, D. D. Schmidt et W. Windenger, *Angew. Chem.*, 93 (1981) 738–755.
3 T. Ziegler, A. Straub et F. Effenberger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27 (1988) 716–717.
4 J. R. Durrwachter et C. H. Wong, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 4175–4181.
5 R. L. Pederson, M. J. Kim et C. H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 4645–4648.
6 G. Kinast et M. Schedel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 20 (1981) 805–806.
7 R. G. Bernotas et B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 1123–1126.
8 H. J. G. Broxterman, G. A. van der Marel, J. J. Neefjes, H. L. Ploegh et J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 106 (1987) 571–576.
9 H. Saeki et E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 12 (1968) 2477–2481.
10 K. Tokuyama, M. Kyokawa et N. Ohki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 39 (1963) 1392–1395.
11 J. M. Slobodin, *Zh. Obshch. Khim., USSR*, 17 (1947) 485–488.
12 S. Inoue, T. Tsuruoka, T. Ito et T. Niida, *Tetrahedron*, 23 (1968) 2125–2144.