

HALOGENATION SELECTIVE EN C-6 DE 2-AMINO-2-DESOXY-D-GLYCOPYRANOSES

Najat Belkhouya, Catherine Fréchet^{*}, Mohammed Benazza,
Daniel Beaupère, Raoul Uzan et Gilles Demailly

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences
33 rue Saint Leu, 80039 Amiens (France)

Key Words : N-protected osamines/halogenation/regioselectivity on C-6/triphenylphosphine - carbone tetrahalide - pyridine system/2-amino-2,6-dideoxy-6-halogeno-D-glycopyranoses.

Abstract *N-protected 2-amino-2-deoxy-D-glycopyranoses can be selectively halogenated on C-6 by treatment with triphenylphosphine-carbone tetrahalide-pyridine.*

L'utilisation des sucres halogénés pour la synthèse de dérivés amino désoxy, anhydro, ou insaturés a été largement décrite dans la littérature¹. De plus, ces sucres désoxy-halogénés sont aussi des édulcorants², des anti-cariogènes³, agents de contrastes en urographie (pour les dérivés désoxy-iodés) ou encore des anticonceptionnels masculins potentiels⁴.

Un de nos programmes d'étude actuel concerne l'halogénéation sélective de sucres dont les hydroxyles sont partiellement ou totalement libres⁵.

Les synthèses les plus directes de 6-désoxy-6-halogéno-hexopyranoses utilisent l'halogénéation sélective de l'hydroxyle primaire d'un hexopyranoside, suivie d'une déprotection de l'hydroxyle anomérique. En effet, plusieurs systèmes d'halogénéation permettent de substituer sélectivement l'hydroxyle primaire d'un glycoside⁶, mais aucune étude à ce jour n'a porté sur la sélectivité d'un de ces systèmes entre l'hydroxyle primaire et l'hydroxyle anomérique d'un sucre. D'ailleurs nous n'avons trouvé dans la littérature que peu d'exemples de sélectivité entre ces hydroxyles. Depuis longtemps Helferich *et al*⁷ ont montré que l'hydroxyle primaire d'un aldohexose pouvait être tritylé sélectivement. Tout récemment Gan et Whistler⁸ ont décrit la formylation sélective de l'hydroxyle primaire du glucose. Enfin Plusquellec *et al* ont publié plusieurs travaux relatifs à la sélectivité entre les hydroxyles primaire et anomérique de sucres. Ils ont ainsi réalisé l'acylation sélective de l'hydroxyle anomérique de B-aldoses non protégés⁹ et l'acylation sélective de l'hydroxyle primaire des anomères α ¹⁰; ils ont décrit aussi l'addition régiosélective de l'hydroxyle primaire de monosaccharides non protégés sur des isocyanates d'alkyle¹¹.

Nous présentons ici nos premiers résultats concernant l'halogénéation sélective en C-6 de dérivés N-protégés d'osamines, dérivés dans lesquels tous les hydroxyles, y compris l'hydroxyle anomérique, sont libres. Il s'agit donc d'une méthode plus directe d'halogénéation, qui présente un intérêt supplémentaire en ce qui concerne les dérivés d'osamines pour lesquels la déprotection de l'hydroxyle anomérique s'avère parfois difficile.

Tableau 1 : Halogénération d'Osamines N-protégées avec PPh_3/CX_4 /pyridine

Composé de départ	Réactifs	Composés obtenus ^(a) - rendements isolés
	PPh_3/CCl_4 /pyridine 50-55°	 R=CBz 46% Ac 49% Boc 34%
	1) PPh_3/CCl_4 /pyridine 50-55° 2) Ac_2O /pyridine	 58% R=Ac 10%
	PPh_3/CBr_4 /pyridine 50-55°	 R=CBz 48%
	PPh_3/Cl_2 /pyridine 50-55°	 34% R=CBz 27%
	PPh_3/Cl_2 /pyridine température ambiante	 R=CBz 48%
	1) PPh_3/CCl_4 /pyridine 50-55° 2) Ac_2O /pyridine	 R=CBz 42%
	1) PPh_3/CCl_4 /pyridine 50-55° 2) Ac_2O /pyridine	 R=CBz 50%

(a) Tous ces composés présentent des analyses élémentaires satisfaisantes. Leur structure a été parfaitement établie grâce à une étude RMN complète des dérivés acétylés correspondants (RMN 1H , ^{13}C , 2D).

Nous avons trouvé que le système $\text{PPh}_3/\text{CX}_4/\text{pyridine}$ permet d'halogéner sélectivement le carbone primaire de ces composés (Tableau).

Ainsi quand la N-acétyl-D-glucosamine est chauffée à 50-55° dans la pyridine en présence de tri-phénylphosphine et de tétrachlorure de carbone¹², on isole après chromatographie avec un rendement de 49% le produit monochloré résultant de la substitution sélective de l'hydroxyle primaire. Pour faire la preuve de la structure de ce composé nous l'avons synthétisé par une voie moins directe : chloration par la même méthode du benzyl-N-acétyl-D-glucosaminide, suivie d'une hydrogénolyse du benzyl anomérique.

Nous avons chloré dans les mêmes conditions la N-carbobenzyloxy-D-glucosamine et la N-carbot-butyleoxy-D-glucosamine pour obtenir les dérivés chlorés en C-6 avec des rendements isolés respectifs de 46% et 54%.

En acétylant directement le brut de chloration de la N-acétyl-D-glucosamine, nous avons pu isoler, en plus du dérivé acétylé monochloré en C-6 (58%), le dérivé dichloré en C-1 et C-6 avec un rendement de 10%. Le dérivé dichloré se forme donc, mais de façon tout à fait minoritaire. Aucun autre dérivé n'a été détecté

Cette méthode peut être étendue à la bromation et à l'iodation sélective de dérivés de la glucosamine. En effet traitée par le système $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4/\text{pyridine}$ à 50-55°, la N-carbobenzyloxy-D-glucosamine a conduit au dérivé bromé en C-6 avec un rendement de 48%. De façon similaire, traitée par le système $\text{PPh}_3/\text{CI}_4/\text{pyridine}$ à température ambiante, la N-carbobenzyloxy-D-glucosamine conduit au dérivé 6-désoxy-6-iodo avec un rendement de 48%. Il faut noter que si cette réaction d'iodation est réalisée dans les mêmes conditions de température (50-55°) que les réactions de chloration et de bromation, le dérivé 6-désoxy-6-iodo attendu se forme de façon minoritaire (27%) à côté d'un produit d'élimination (34%)

Enfin cette méthode d'halogénéation sélective a été appliquée à d'autres osamines. Traitées par le système $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4/\text{pyridine}$, la N-carbobenzyloxy-D-galactosamine et la N-carbobenzyloxy-D-mannosamine conduisent après acétylation aux dérivés monochlorés en C-6 correspondants avec des rendements de 42% et 50%.

En conclusion, cette étude présente une méthode d'halogénéation directe en C-6 de 2-amino-2-désoxy-D-glycopyranoses et constitue un exemple intéressant de sélectivité entre les hydroxyles anomérique et primaire d'un sucre.

Références et notes

1. J.E.G. Barnett, *Adv. Carbohydr Chem. Biochem.*, 1967, 22, 177 - 227 ; S. Hanessian, *Advances in Chemistry*, séries n°74, American Chemical Society, Washington, 1968, chap 9 ; A.H. Hanes, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1976, 33, 11 - 109 ; R. Binkley et D. Hehemann, *Carbohydr. Res.*, 1979, 74, 337 - 340.

2. S.Z. Dziedzic et G.G. Birch, *J. Sci. Food Agric*, 1981, 32, 283 - 287.
3. D.B. Drucker et J. Verran, *Arch. Oral. Biol.*, 1979, 24, 965 - 970. J.F. Robyt et J.N. Zikopoulos, *U.S Pat. 4/228/150* (*Chem. Abstr.* 1981, 94, 90349)
4. R. Paul, R.P. William et E. Cohen, *Contraception*, 1974, 9, 451 - 457 ; G. Heitfield, G. Mc Rae et B. Vickery, *Contraception*, 1979, 19, 543 - 555 , W.C. Ford, *Progress towards a male contraceptive*, John Wiley and sons, New-York, 1982, pp 159 - 185.
5. M. Benazza, D. Beaupère, R. Uzan et G. Demailly, *Carbohydr. Res.*, sous presse ; D. Beaupère, N. Belkhouya, C. Morin, R. Uzan et G. Demailly, *J. Carbohydr. Chem.*, 1989, 8, 159 - 164.
6. MsCl/DMF : M.E. Evans, L. Long et F.W. Parrish, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 1074 - 1075 ; PPh_3/NBS : S. Hanessian, M.M. Ponpidom et P. Lavallée, *Carbohydr. Res.*, 1972, 24, 45 - 56 ; $\text{PPh}_3/\text{CX}_4/\text{pyridine}$: R.L. Whister et A.K.M. Anisuzzaman, *Methods in Carbohydrate Chem.*, 1980, Vol VIII, pp 227 - 231 ; $\text{PPh}_3/\text{CX}_4/\text{imidazole}$: J. Garegg, R. Johansson et B. Samuelsson, *Syntheses*, 1984, 168 - 170
7. B. Helferich, L. Moog et A. Jünger, *Ber*, 1925, 58, 872 - 875.
8. L.X. Gan et R.L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, 1990, 206, 65 - 69.
9. D. Plusquellec, F. Roulleau, F. Bertho, M. Lefevre et E. Brown, *Tetrahedron*, 1986, 42, 2457 - 2467
10. D. Plusquellec et K. Baczko, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 3809 - 3812.
11. D. Plusquellec et M. Lefevre, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4165 - 4168.
12. *Mode opératoire des halogénations* : A une solution du 2-amino-2-désoxy-D-glycopyranose (2g) dans la pyridine anhydre (100ml) sont ajoutés à 0° PPh_3 (2 equiv) puis CX_4 (10 equiv). Le mélange est agité à la température indiquée dans le tableau. Quand une C.C.M indique que le produit de départ a disparu (1h30 à 2h30) du méthanol (10ml) est ajouté, et le mélange est agité à la même température pendant 30 minutes. Le mélange est alors concentré, puis chromatographié sur silice acétylé ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{pyridine}$) avant chromatographie

(Received in France 25 March 1991)