

REACTION DE PARTICIPATION D'AMINES TERTIAIRES ; APPLICATIONS A LA SYNTHESE
D'AMINOGLYCOPYRANOSIDES¹

D. PICQ, I. DRIVAS, G. CARRET et D. ANKER

Service de Chimie Biologique, Bâtiment 406,
Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 20 avenue Albert Einstein,
et M. ABOU-ASSALI
Faculté des Sciences II, Mansourieh, BP. 72, Liban

(Received in France 3 December 1984)

Abstract - Methyl glycopyranosides with diallylamino and mesylate groups in trans relationship undergo an intramolecular reaction in which the amino group assists the replacement of the mesylate group by a nucleophile. Such a reaction may result in a 1,2-shift of the nitrogen atom depending on which carbon atom of the intermediate aziridinium ion is attacked by the nucleophile. A further N,N-diallylation using palladium on charcoal leads, for example, to chloro- or fluoroaminoglycopyranosides with a good regioselectivity.

Résumé - Les glycopyranosides de méthyle comportant un substituant diallylamino et un groupement mésylate contigus, trans l'un par rapport à l'autre, sont le siège d'une réaction de participation permettant une substitution assistée du groupement mésyle (par un nucléophile) avec ou sans migration de l'atome d'azote suivant le sens d'ouverture de l'ion aziridinium intermédiaire. Une N,N-didéallylation ultérieure par le palladium sur charbon permet d'obtenir des aminoglycosides variés avec une bonne régiosélectivité. Cette méthode permet un accès aisé à des chloro- ou fluoroaminoglycopyranosides.

INTRODUCTION

Les réactions de participation d'amines tertiaires comportant un groupe partant voisin de l'atome d'azote sont connues depuis longtemps et en particulier celles qui conduisent à des ions aziridinium intermédiaires dont la synthèse, l'étude RMN et la réactivité ont été largement développées²⁻⁵. Bien qu'on connaisse de nombreux systèmes polycycliques comportant un cycle aziridinium on ne trouve guère d'exemples de sels d'aziridinium accolés par leur liaison C-C à un cycle à six chaînons (cyclohexane ou tétrahydropyranne) ; or de tels systèmes sont intéressants car le sens d'ouverture du petit cycle sous l'action de divers nucléophiles doit dépendre de la conformation du cycle à six atomes (contraintes stériques et attaque axiale prépondérante comme pour les époxydes du même type). Dans une étude préliminaire⁶, nous avons montré sur quelques cas l'intérêt que présentaient, en synthèse, des pyranosides comportant des substituants diméthylamino et mésylate situés en position trans l'un par rapport à l'autre sur des carbones voisins et conduisant à un ion aziridinium en cours de réaction (solvolysé ou traité par un nucléophile) ; ce premier travail nous a conduit à poursuivre nos investigations dans ce domaine malgré l'exemple cité par Gibbs et Hough⁷ d'un sel d'aziridinium de configuration α -D-allo obtenu à partir de l'aziridine correspondante et dont l'intérêt en synthèse paraissait médiocre (sous-produits formés par élimination ou désalkylation excepté sous l'action du thiocyanate de potassium).

La formation par réaction de participation de tels sels d'aziridinium (que la charge portée par l'atome d'azote rend plus réactifs que les aziridines correspondantes) nécessite l'utilisation d'amines tertiaires ; cependant, la plupart des aminosucres biologiquement intéressants comportent une fonction amine primaire. Nous avons montré dans une note précédente⁸ qu'on pouvait commodément passer d'une diallylamine à une amine primaire par N,N-didéallylation par le palladium sur charbon. On peut ainsi introduire une fonction N,N-diallyle par ouverture d'un époxyde par exemple, effectuer des réactions mettant en jeu la participation de l'amine tertiaire puis la transformer en amine primaire en fin de réaction (fig. 1).

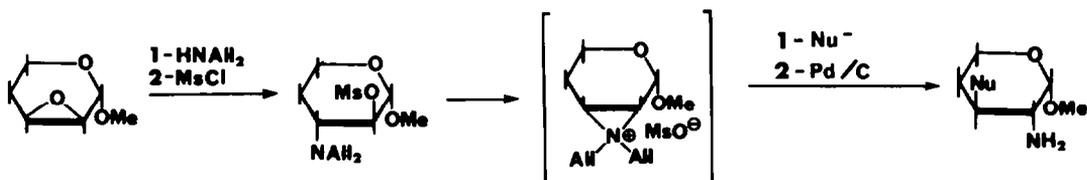


FIG. 1

Une telle substitution assistée de mésylates, liée à la possibilité de prévoir le sens d'ouverture de l'ion aziridinium intermédiaire présente plusieurs aspects intéressants : transposition de l'atome d'azote du C-3 au C-2 par exemple et fonctionnalisation par des halogénures sur des positions secondaires.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'ouverture des ions aziridinium fonctionnalisés, conditionnée par le type de fonctions portées par le cycle, conduit assez souvent à un mélange d'isomères⁵ ; nous avons observé qu'en série pyranosidique les ions aziridinium (formés *in situ* à partir des glycosides 2, 4, 6, 8, 10 et 12) dans lesquels l'atome d'azote n'est pas situé à la jonction des cycles, s'ouvriraient avec la même régiosélectivité que les époxydes correspondants.

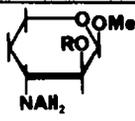
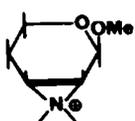
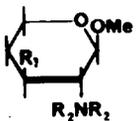
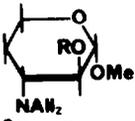
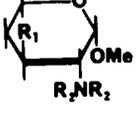
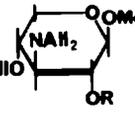
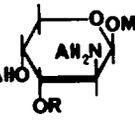
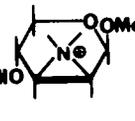
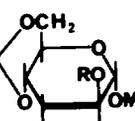
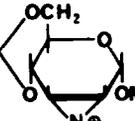
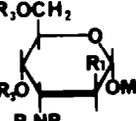
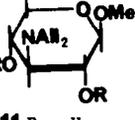
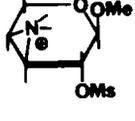
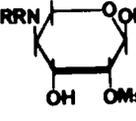
Les produits de départ 1, 3, 5, 7, 9 et 11 ont été obtenus par action de la diallylamine sur les époxydes correspondants (méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranoside pour le composé 11) puis mésylés ; les mésylates (le plus souvent utilisés bruts) ont été soumis à l'hydrolyse ou à l'action de chlorures ou de fluorures puis les produits ont été désallylés par le palladium et les groupements protecteurs éventuels éliminés.

Hydrolyse

On constate (cf. tableau) que l'hydrolyse des diallylaminomésylates 2, 4, 6 a conduit aux isomères des produits de départ 1, 3, 5 ; dans les deux premiers cas il n'a même pas été nécessaire d'isoler les produits intermédiaires qui ont été désallylés par le palladium *in situ* pour conduire aux amines primaires correspondantes 13 et 18.

Ces transpositions de l'atome d'azote sont intéressantes car l'introduction d'un azote en position 2 d'un glycoside est difficile à réaliser⁹ et les produits 13 et 18 sont difficilement accessibles par d'autres voies¹⁰ ; de même, l'aminoglycoside 23 ne peut être obtenu par action de l'ammoniaque sur le méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranoside qui conduit au seul dérivé β -D-xylo^{11,12} ; quant aux méthyl-4-O-alkyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranosides, leur ouverture n'est pas toujours sélective¹³. C'est ainsi que nous avons traité le méthyl-4-O-allyl-2,3-anhydro- β -D-ribofuranoside par la diallylamine et obtenu un mélange difficilement séparable des composés

Tableau. Structure et rendements des aminoglycosides fonctionnalisés **13** à **34** obtenus par action de nucléophiles variés sur les O-méthanesulfonyldiallylamine **2**, **4**, **6**, **8**, **10** et **12**.

Composés de départ (a)	ions aziridinium intermédiaires	siège de l'attaque (b)	Composés d'arrivée	Rdt.% (c)
 1 R = H 2 R = Ms		C-3 ²⁴	 13 R ₁ -OH R ₂ -H 14 R ₁ -Cl R ₂ -All 15 R ₁ -Cl R ₂ -H 16 R ₁ -F R ₂ -All 17 R ₁ -F R ₂ -H	77 (1) 75 (1) 70 (14) 86 (1) 85 (16)
		C-3		
 3 R = H 4 R = Ms		C-3 ²⁴	 18 R ₁ -OH R ₂ -H 19 R ₁ -Cl R ₂ -All 20 R ₁ -Cl R ₂ -H 21 R ₁ -F R ₂ -All 22 R ₁ -F R ₂ -H	71 (3) 89 (3) 78 (19) 92 (3) 91 (21)
		C-3		
 5 R = H 6 R = Ms  7 R = H 8 R = Ms		C-3 ¹²	 23 R ₁ -OH R ₂ -R ₃ -H 24 R ₁ -Cl R ₂ -R ₃ -All 25 R ₁ -F R ₂ -R ₃ -All 26 R ₁ -F R ₂ -H R ₃ -All 27 R ₁ -F R ₂ -R ₃ -H	74 (5·7) 76 (5·7) 94 (5·7) 85 (25) 84 (25)
		C-3		
 9 R = H 10 R = Ms		C-2 ¹²	 28 R ₁ -Cl R ₂ -All R ₃ -CH 29 R ₁ -Cl R ₂ -R ₃ -H 30 R ₁ -F R ₂ -All R ₃ -CH 31 R ₁ -F R ₂ -H R ₃ -CH 32 R ₁ -F R ₂ -R ₃ -H	89 (9) 48 (28) 99 (9) 95 (30) 84 (31)
		C-2		
 11 R = H 12 R = Ms		C-3 ¹²	 33 R=All 34 R=H	72 (11)
		82% C-3 (d)		78 (33)
		18% C-4 (d)		

(a) : les composés **1** et **3** ainsi que leurs dérivés sont racémiques.

(b) : la première indication correspond au carbone attaqué pour les époxydes de même configuration que les ions aziridinium de la deuxième colonne ; la deuxième indication correspond à nos observations concernant l'ouverture de ces ions.

(c) : les rendements donnés sont ceux obtenus après purification des produits ; entre parenthèses figure le produit de départ de la réaction correspondant au rendement indiqué.

(d) : avec l'analogue N,N-diméthylé, seule l'attaque en C-3 est observée⁶.

8-D-xylo 5 et 8-D-arabino 7 en quantités à peu près égales ; après méthylation et hydrolyse du mélange des deux méthyates puis désallylation complète nous obtenons, cette fois sélectivement, le dérivé 8-D-arabino 23¹⁴. Le dérivé α-D-alto 10 soumis à l'hydrolyse a donné intégralement le composé hydroxylé de départ 9 indiquant une attaque axiale uniquement en C-2 comme il était prévisible¹². Le diméthyate 12 soumis à l'hydrolyse a conduit à trois produits séparables par chromatographie : le composé majoritaire de configuration α-L-lyxo 33 (72 %) résultant d'une attaque en C-3 de l'ion aziridinium (α-L-arabino) intermédiaire et les produits de configuration 8-D-xylo 35 (10 %) et 8-D-arabino 36 (6 %) provenant de l'ouverture en C-4 suivie, pour l'obtention de 36, par la formation d'un deuxième ion aziridinium (8-D-lyxo) qui s'ouvre lui en C-3 (fig. 2).

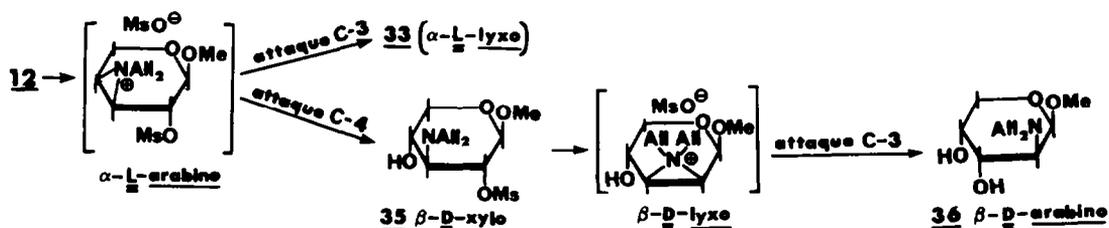


FIG. 2

Nous avons vérifié qu'en soumettant à une hydrolyse plus poussée le composé 35 (isolé par chromatographie) on obtenait bien le dérivé 36. La structure des produits 33, 35 et 36 a été établie par RMN à 350 MHz (cf. part. exp.) ; le composé majoritaire 33 a été désallylé pour conduire à 34 (78 %). Notons qu'avec l'analogue diméthylamino-3 du dérivé 12 nous n'avions observé que le produit résultant de l'attaque en C-3⁶.

Introduction d'un halogène

Nous avons montré qu'on pouvait introduire des substituants variés par action de bons nucléophiles (N_3^- , RRNH , COO^-) en utilisant l'eau comme solvant⁶. L'introduction d'halogènes est plus délicate car, en solution aqueuse, il y a risque de compétition avec la réaction d'hydrolyse ; un solvant anhydre est donc nécessaire. Les halogènes tels que le brome et l'iode qui sont de bons groupes partants risquaient de ne pas supporter les conditions nécessaires à la désallylation (100° , 10 à 48 h en présence d'eau), nous avons donc limité notre étude à l'action des chlorures et des fluorures ; pour ces derniers le faible pouvoir nucléophile pouvait être compensé par la bonne réactivité des ions aziridinium.

Les méthyates 2 et 4 ont été traités par du chlorure de lithium, d'ammonium ou de triéthylammonium en solution dans l'acétonitrile (en solution aqueuse, on a obtenu une majorité du produit hydroxylé) pour conduire aux dérivés chlorés 14 et 19 ; après désallylation (en milieu acide pour protoner l'amine et éviter une réaction d'élimination de l'anion chlorure par participation de l'amine), les méthyl-2-amino-3-chloro-2,3,4-tridésoxy- α et β -D,L-thréo-pentopyranosides (15) et (20) ont été isolés. De la même façon, le méthyate 10 a réagi avec le chlorure de lithium dans le même solvant pour donner le composé 28 ; l'élimination du groupement protecteur puis une désallylation dans les mêmes conditions que pour l'obtention des produits 15 et 20 conduit à l'altropyranoside 29 identique à celui obtenu antérieurement par ouverture d'une épimine-2,3 de configuration α -D-allo¹⁵. Le mélange des méthyates 6 et 8 a conduit par action du chlorure de lithium, comme dans le cas de l'hydrolyse, au seul produit α -D-arabino 24 qu'il a malheureusement été impossible de désallyler sans décomposition notable.

L'introduction d'un atome de fluor semble plus intéressante car les fluorosucres présentent un intérêt biologique certain¹⁶. Plus récemment, des fluorosaminoglycosides ont été synthétisés dans le but de modifier l'activité biologique d'aminoglycosides antibiotiques en

particulier dans le cas de la sporaricine A¹⁷ et de la kanamycine A¹⁸. Les réactifs de fluoration les plus utilisés pour substituer un sulfonate sont les fluorures de tétraéthylammonium et tétrabutylammonium ; ces sels sont très hygroscopiques et il est très difficile de les déshydrater (la présence d'eau dans la réaction conduit au produit hydroxylé à côté du produit fluoré attendu¹⁹) : Foster et Hems²⁰ précisent que le séchage sous vide nécessite 7 à 21 jours pour être satisfaisant. Plus récemment, Sharma et Fry²¹ ont montré que ces fluorures d'ammonium anhydres étaient instables en solution et que leur décomposition, même sans solvant, était totale vers 75° en quelques heures et conduisait à un ion HF₂⁻. Or les substitutions de sulfonates nécessitent souvent des températures voisines ou supérieures à la température de décomposition de ces sels ; dans ces conditions il est assez probable que l'agent fluorant est l'ion hydrogénéodifluorure plutôt que l'ion fluorure lui-même. Ces données nous ont conduits à examiner préalablement cette question dans le cas de l'ouverture des ions aziridinium formés in situ. Le composé 4 a été utilisé comme modèle et la cinétique d'apparition du dérivé fluoré 21 a été suivie par CGL (colonne Carbowax 20 M à 10 %) avec les trois réactifs suivants en solution dans l'acétonitrile à 50° : F⁻Et₄N⁺, 2H₂O ; F⁻Et₄N⁺ obtenu par séchage du dihydrate 5 jours sous 0,1 mmHg à 40° (perte de poids correspondant à 1,5 molécule d'eau) ; HF₂⁻, Et₄N⁺ obtenu par chauffage du dihydrate vers 100-110° sous 0,1 mmHg pendant 10 heures. Dans les trois cas la cinétique d'apparition de 21 a été à peu près la même et les rendements très voisins ; comme il était prévisible, nous avons observé dans le premier cas la formation parasite du dérivé hydroxylé correspondant (5 %). La RMN du ¹⁹F a montré qu'en fin de réaction le seul signal observable est celui de F⁻ dans le premier cas (- 108,4ppm), tandis que dans les deux derniers cas seul le signal correspondant à HF₂⁻ (- 149,4 ppm) a été observé. Il est donc inutile de prendre des précautions particulières pour sécher les fluorures sans décomposition puisque les hydrogénéodifluorures, facilement obtenus anhydres, semblent aussi efficaces ; récemment Albert et coll.^{18d} ont également remarqué que ces ions HF₂⁻ étaient capables de substituer un trifluorométhanesulfonate par un atome de fluor. Le solvant aprotique polaire utilisé ne semble pas avoir une grande influence et les essais réalisés dans les mêmes conditions pour obtenir 21 à partir de 4 dans la DMF, l'HMPT ou l'acétonitrile ont conduit à des rendements respectifs de 71, 80 et 83 %.

Nous avons également utilisé le complexe Et₃N, 3HF déjà employé pour l'ouverture d'aziridines particulièrement réactives²² ; ce complexe, non protonant, a permis la réaction de participation et a laissé intacts les groupements protecteurs acido-sensibles tels que le benzylidène acétal du composé 10. Bien que conduisant dans certains cas à des rendements légèrement plus faibles que les fluorures de tétraalkylammonium, il est d'un emploi commode et ne nécessite aucun solvant : la récupération des produits fluorés en est d'autant facilitée ; nous avons donc conduit nos fluorations avec ce réactif. Les rendements excellents obtenus pour les produits 16, 21, 25 et 30 justifient l'emploi de ce complexe pour l'ouverture des ions aziridinium mais il faut noter qu'un essai de substitution (non assisté par une amine tertiaire) d'un mésylate primaire s'est montré inopérant dans les mêmes conditions.

Les dérivés fluorés obtenus ont pu être désallylés, aussi bien en milieu acide pour les composés 16, 21 et 25, qu'en milieu basique (xylène/eau/bicarbonate de sodium) pour conserver le groupe protecteur et obtenir le produit 31 ; ce dernier a pu être ensuite débloqué pour conduire à 32. Ces premiers travaux ont été résumés en partie dans une note préliminaire²³. On peut noter que le groupement protecteur O-allyle de 25 a résisté à la désallylation même après 48 h de chauffage en présence de palladium sur charbon en milieu chlorhydrique, contrairement à son analogue hydroxylé qui par désallylation conduit à 23¹⁴ ; par contre, la désallylation complète a été observée en utilisant comme solvant le mélange éthanol-acide acétique-eau (2/1/1) ; nous n'avons jusqu'ici trouvé aucune explication à ce phénomène de déblocage sélectif. D'autres exemples de dérivés O-allylés comportant ou non un atome de fluor sur le carbone voisin seraient nécessaires pour vérifier s'il s'agit d'un phénomène général.

CONCLUSION

Cette introduction de nucléophiles par une réaction assistée suivie d'une N,N-didéallylation permet d'obtenir des aminoglycosides variés avec de bons rendements. La régiosélectivité d'introduction du nucléophile, conditionnée par l'attaque axiale préférentielle de l'ion aziridinium formé *in situ* est une caractéristique de cette réaction mais en limite l'utilisation à l'obtention d'aminoglycosides dans lesquels la liaison C-N est axiale tout au moins dans les modèles conformationnellement rigides tels que les hexopyranosides.

Remerciements

Les auteurs remercient le Professeur A. Laurent et le docteur C. Rousset pour leur collaboration concernant le travail sur les produits fluorés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanée ont été mesurés au banc chauffant Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R 24B, à 350 MHz sur un appareil CAMECA 350 et ceux du ^{19}F sur un appareil Varian XL 100 ; seuls les signaux identifiés sont donnés (s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; sex, sextuplet ; oct, octuplet ; m, multiplet). La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS) pour les solvants organiques, le tétradeutério-2,2,3,3 triméthylsilyl-3 propionate de sodium (TSPd₄) pour l'eau lourde et CFCl_3 pour les spectres du fluor. Les microanalyses ont été réalisées par le service du CNRS de Solaize. Les composés dont la formule brute est indiquée ont fourni des résultats analytiques corrects à $\pm 0,4\%$ pour les éléments précisés. Les CCM sont réalisées sur plaque de gel de silice Merck 60F₂₅₄ 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 ou de ninhydrine dans un mélange butanol-acide acétique (pour les amines primaires).

Méthyl-3,4-didésoxy-3-diallylamino- β -D,L- thréo-pentopyranoside 1

On mélange 13 g (0,1 mol) d'anhydro-2,3-désoxy-4- α -D,L-érythro-pentopyranoside de méthyle²⁴, 48,5 g (0,5 mol) de diallylamine redistillée, 80 cm³ d'eau et 70 cm³ d'éthanol ; la solution est portée à reflux pendant 60 h (CCM : éther-pentane 1 : 1) puis évaporée sous vide. L'huile obtenue est ensuite distillée ; $E_{\text{b}0,3} = 89-92^\circ$; 21,04 g (Rdt. = 93 %) ; RMN (CDCl_3) : 6.17 à 4.97 (m, 6H, CH = CH₂) ; 4.83 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 3,2 Hz) ; 3.40 (s, 3H, OCH₃) ; 1.8 à 1.43 (m, 2H, H₄).

Méthyl-3,4-didésoxy-3-O-méthanesulfonyl- β -D,L-thréo-pentopyranoside 2

On dissout 15 g (66 mmol) du composé 1 dans 10 g (99 mmol) de triéthylamine et 250 cm³ d'éther. La solution est refroidie à -15° et on ajoute goutte à goutte, en agitant et en protégeant de l'humidité, 6,2 cm³ (80 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. On laisse revenir à température ambiante et poursuit l'agitation pendant 1 h 30 (CCM : éther-pentane 1 : 1). On rajoute 200 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %, extrait 2 fois avec 100 cm³ d'éther ; la phase étherée est ensuite séchée sur sulfate de sodium puis l'éther est évaporé. L'étape suivante est réalisée sur le produit brut (Rdt. : 100 %) qui peut être cristallisé dans le cyclohexane ; F : 105° ; C₁₃H₂₃NO₅S (C, H, N, S) ; RMN (CDCl_3) 6.13 à 4.97 (m, 6H, CH = CH₂) ; 4.90 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 3,5 Hz) ; 4.67 (q, 1H, H₂, J_{2,3} = 10,5 Hz) ; 3.43 (s, 3H, OCH₃) ; 3.13 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 1.93 à 1.5 (m, 2H, H₄).

Méthyl-3,4-didésoxy-3-diallylamino- α -D,L-thréo-pentopyranoside 3

Même mode opératoire que pour le produit 1 mais à partir de l'époxyde β ²⁴. La durée de la réaction est de 4 h ; $E_{\text{b}0,4} = 110^\circ$; 20,2 g (Rdt. : 89 %) ; C₁₂H₂₁NO₃ (C, H, N) ; RMN (CDCl_3) : 6.1 à 4.9 (m, 6H, CH = CH₂) ; 4.1 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 6,3 Hz) ; 3.53 (s, 3H, OCH₃) ; 1.7 à 1.5 (m, 2H, H₄).

Méthyl-3,4-didésoxy-3-diallylamino-2-O-méthanesulfonyl- α -D,L-thréo-pentopyranoside 4

Même mode opératoire que pour le composé 2 mais à partir du produit 3. La durée de la réaction est de 4 h et le rendement de 100 % ; F : 107° (cyclohexane) ; C₁₃H₂₃NO₅S (C, H, N, S) ; RMN (CDCl_3) : 6.15 à 4.9 (m, 6H, CH = CH₂) ; 4.35 (q, 1H, H₂, J_{1,2} = 7 Hz, J_{2,3} = 9 Hz) ; 4.15 (d, 1H, H₁) ; 3.5 (s, 3H, OCH₃) ; 3.1 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 1.9 à 1.5 (m, 2H, H₄).

Nous avons précédemment décrit la synthèse des composés 5 à 8 et 23¹⁴, 9 et 10²⁵.

Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino-8-D-xylopyranoside 11

On dissout 1 g (6,8 mmol) de méthyl-2,3-anhydro-8-D-xylopyranoside²⁶ dans 5 cm³ d'eau et 5 cm³ de diméthoxy-1,2 éthane ; on ajoute 3,32 g (34 mmol) de diallylamine et on porte à ébullition. La réaction, suivie par CCM (hexane - acétate d'éthyle 1 : 1), est terminée en 6 h. On évapore les solvants sous vide et on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane - acétate d'éthyle 1 : 1). On obtient un liquide épais incolore qui cristallise (F < 50°) ; C₁₂H₂₁NO₄ (C, H, N) ; RMN 350 MHz (CDCl₃) : 5.85 à 5.75 (m, 2H, CH =) ; 5.27 à 5.13 (m, 4H, CH₂=) ; 4.11 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 7,3 Hz) ; 4.08 (q, 1H, H_{5e}, J_{4,5e} = 5,1 Hz ; J_{5a,5e} = 11,2 Hz) ; 3.56 (sex, 1H, H₄, J_{3,4} = J_{4,5a} = 10,3 Hz) ; 3.54 (s, 3H, OCH₃) ; 3.51 (q, 1H, H₂, J_{2,3} = 10,3 Hz) ; 3.42 (q, 2H, H_A, NCH_AH_B) ; 3.34 (q, 2H, H_B, NCH_AH_B) ; 3.22 (q, 1H, H_{5a}) ; 3.03 (s, 1H, OH) ; 2.64 (t, 1H, H₃) ; 2.5 (s, 1H, OH) ; [α]_D²⁵ = -153° (c = 0,64 ; CHCl₃).

Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino-2,4-di-O-méthanesulfonyl-8-D-xylopyranoside 12

On dissout 1,1 g (4,5 mmol) du composé 11 dans 1,45 g (14 mmol) de triéthylamine et 50 cm³ d'éther ; la solution est refroidie à -40° et l'on ajoute 0,85 cm³ (11 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en agitant. Après 2 h (CCM : hexane-acétate d'éthyle 2 : 1) on filtre, lave les sels à l'éther puis le filtrat est évaporé et le produit cristallise ; il peut être utilisé brut pour l'étape suivante. F = 80° (CCl₄) ; 1,5 g (Rdt. : 72 %) ; C₁₄H₂₅NO₈S₂ (C, H, N, S) ; RMN 350 MHz (CDCl₃) : 5.88 à 5.77 (m, 2H, CH =) ; 5.27 à 5.14 (m, 4H, CH₂=) ; 4.75 (sex, 1H, H₄, J_{4,5e} = 5,6 Hz ; J_{3,4} = J_{4,5a} = 9,9 Hz) ; 4.52 (q, 1H, H₂, J_{1,2} = 7,3 Hz, J_{2,3} = 10,3 Hz) ; 4.29 (d, 1H, H₁) ; 4.23 (q, 1H, H_{5e}, J_{5e,5a} = 11,6 Hz) ; 3.52 (s, 3H, OCH₃) ; 3.47 (q, 2H, H_A, NCH_AH_B) ; 3.38 (q, 1H, H_{5a}) ; 3.36 (q, 2H, H_B, NCH_AH_B) ; 3.24 (q, 1H, H₃) ; 3.11 (s, 6H, SO₂CH₃).

Méthyl-2-amino-2,4-didésoxy-α-D,L-thréo-pentopyranoside 13

Le mésylate 2 brut (3,05 g : 10 mmol) est traité par l'eau à 100° ; lorsque tout est dissous (1 h) on ajoute 450 mg de Pd/C à 10 % et on poursuit l'ébullition à reflux sous courant d'azote avec un réfrigérant d'eau à 55° (pour éliminer le propanal formé). Après 24 h, on filtre, lave le catalyseur à l'eau et ajoute 1,5 g de carbonate de sodium au filtrat. On sature ensuite de chlorure de sodium et extrait en continu par du chloroforme pendant 24 h. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est cristallisé. F = 144-145° (cyclohexane/toluène) ; 1,76 g (Rdt. : 77 % à partir de 1). Les constantes (F, RMN) du produit peracétylé sont en accord avec la littérature^{10a}.

Méthyl-3-chloro-2,3,4-tridésoxy-2-diallylamino-α-D,L-thréo-pentopyranoside 14

On dissout 2 g (6,56 mmol) du mésylate 2 dans 20 cm³ d'acétonitrile puis on ajoute 1 g (14 mmol) de chlorure d'ammonium. La réaction, suivie en CCM (pentane - acétone 5:1) dure 80 h à 80° ; on filtre, lave le précipité à l'éther, évapore les solvants et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : pentane - éther 9 : 1) ; on obtient 1,2 g de liquide (Rdt. : 75 %) ; C₁₂H₂₀NO₂Cl (C, H, N, Cl) ; RMN (CDCl₃) : 6.17 à 4.95 (m, 6H, CH = CH₂) ; 4.25 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 7,3 Hz) ; 3.45 (s, 3H, OCH₃) ; 2.7 (q, 1H, H₂, J_{2,3} = 10 Hz) ; 2.3 à 2 (m, 2H, H₄).

Méthyl-2-amino-3-chloro-2,3,4-tridésoxy-α-D,L-thréo-pentopyranoside 15

On mélange 600 mg de composé 14 (24,4 mmol), 10 cm³ d'eau, 280 mg (29 mmol) d'acide méthanesulfonique et 120 mg de Pd/C à 10 %. La désallylation s'effectue comme pour le composé 13. La réaction dure 20 h, après extraction à l'éther le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : chloroforme - méthanol 15 : 1). On récupère 283 mg de liquide (Rdt. : 70 %) ; C₆H₁₂NO₂Cl (C, H, N, Cl) ; RMN (CDCl₃) : 4 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 7,4 Hz) ; 3.5 (s, 3H, OCH₃) ; 2.8 (q, 1H, H₂, J_{2,3} = 9,7 Hz) ; 1.8 (s, 2H, NH₂).

Méthyl-2,3,4-tridésoxy-2-diallylamino-3-fluoro-α-D,L-thréo-pentopyranoside 16

Méthode A : On mélange 2 g (6,56 mmol) de mésylate 2, 5,4 g (5 équivalents) de fluorure de tétraéthylammonium (séché 10 h à 100° sous 0,1 mm Hg), 3 g de tamis moléculaire 4 Å et 15 cm³ d'acétonitrile. On chauffe à 80° pendant 80 h, filtre, évapore, reprend avec 20 cm³ d'eau et 20 cm³ d'éther et extrait la phase aqueuse avec 5 fois 20 cm³ d'éther ; après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : pentane - éther 1 : 1). On obtient 1,3 g de liquide (Rdt. : 86 %) ; C₁₂H₂₀NO₂F (C, H, N, F) ; RMN (CDCl₃) : 6.2 à 5.5 (m, 2H, CH =) ; 5.3 à 5 (m, 4H, CH₂=) ; 4.25 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 7,3 Hz) ; 3.45 (s, 3H, OCH₃) ; 3.35 (d, 4H, N - CH₂, J = 6 Hz) ; 2.75 (oct, 1H, H₂, J_{2,3} = 9 Hz, J_{2,F} = 14,1 Hz) ; ¹⁹F δ = 53.62 ppm (J_{3,F} = 49,2 Hz ; J_{4a,F} = 12,4 Hz ; J_{F,4e} = 5,7 Hz).

Méthode B : On dissout 2 g (6,56 mmol) de mésylate dans 10 cm³ de Et₃N, 3HF ; on chauffe à 70° pendant 60 h puis on verse délicatement sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; on extrait avec 5 fois 100 cm³ d'éther et purifie comme pour la méthode A. 1,1 g (Rdt. : 73 %).

Méthyl-2-amino-2,3,4-tridésoxy-3-fluoro-α-D,L-thréo-pentopyranoside 17

La désallylation du composé 16 s'effectue comme celle du composé 14. La durée est de 26 h (CCM : éther - pentane 4 : 1) et on obtient un rendement de 85 % (liquide). C₆H₁₂NO₂F (C, H, N, F) ; RMN (CDCl₃) : 4.45 (1H, H₃, 2 sex de 5.05 à 4.65 et de 4.25 à 3.85, J_{3,F} = 50,5 Hz, J_{2,3} = J_{3,4a} = 9 Hz, J_{3,4e} = 6 Hz) ; 4 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 7,3 Hz) ; 3.5 (s, 3H, OCH₃) ; 2.85 (oct, 1H, H₂, J_{2,F} = 12 Hz) ; 1.8 (s, 2H, NH₂) ; ¹⁹F δ = 48.9 ppm (J_{F,4e} = 6,4 Hz).

Méthyl-2-amino-2,4-didésoxy-8-D,L-thréo-pentopyranoside 18

La technique est la même que pour l'obtention du composé 13 à partir du mésylate 4. Le rendement est de 71 % (à partir de l'alcool 3). $F = 83^\circ$ (cyclohexane). Les constantes du produit peracétylé (F, RMN) sont en accord avec la littérature^{10a}.

Méthyl-3-chloro-2,3,4-tridésoxy-2-diallylamino-8-D,L-thréo-pentopyranoside 19

Même conditions opératoires que pour l'obtention du composé 14. Le rendement est de 89 % (liquide) à partir de 3. $C_{12}H_{20}NO_2Cl$ (C, H, N, Cl) ; RMN ($CDCl_3$) : 6.15 à 5.55 (m, 2H, CH =) ; 5.35 à 4.95 (m, 4H, CH_2 =) ; 4.6 (d, 1H, H_1 , $J_{1,2} = 3,2$ Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) ; 2.95 (q, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 11$ Hz).

Méthyl-2-amino-3-chloro-2,3,4-tridésoxy-8-D,L-thréo-pentopyranoside 20

Même mode opératoire que pour la synthèse du produit 15. Le composé de départ est 19, la durée de la réaction de 40 h et le rendement (liquide) de 78 %. $C_6H_{12}NO_2Cl$ (C, H, N, Cl) ; RMN ($CDCl_3$) : 4.7 (d, 1H, H_1 , $J_{1,2} = 3,2$ Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) ; 2.75 (q, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 10$ Hz) ; 1.78 (s, 2H, NH_2).

Méthyl-2,3,4-tridésoxy-2-diallylamino-3-fluoro-8-D,L-thréo-pentopyranoside 21

Méthode A : Le mode opératoire est le même que pour 16 à partir du composé 4. La réaction dure 4 h 30 et le rendement est de 92 % (liquide). $C_{12}H_{20}NO_2F$ (C, H, N, F) ; RMN ($CDCl_3$) : 6.15 à 5.5 (m, 2H, CH =) ; 5.3 à 5 (m, 4H, CH_2 =) ; 4.7 (t, 1H, H_1 , $J_{1,2} = J_{1,F} = 3,8$ Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) ; 3 (m, 1H, H_2) ; $^{19}F \delta = 51.07$ ppm ($J_{3,F} = 51,7$ Hz).

Méthode B : Voir produit 16. La réaction dure 13 h et le rendement est de 89 %.

Méthyl-2-amino-2,3,4-tridésoxy-3-fluoro-8-D,L-thréo-pentopyranoside 22

Les conditions sont les mêmes que pour 17 à partir de 21. La réaction, suivie en CCM (acétate d'éthyle - hexane 2 : 1), dure 20 h et le rendement est de 91 % (liquide). $C_6H_{12}NO_2F$ (C, H, N, F) ; RMN ($CDCl_3$) : 4.75 (t, 1H, H_1 , $J_{1,2} = J_{1,F} = 3,7$ Hz) ; 4.5 (1H, H_3 , 2 multiplets de 5.15 à 4.75 et 4.25 à 3.85) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) ; 2.8 (oct, 1H, H_2 , $J_{2,F} = 11,7$ Hz, $J_{2,3} = 9,3$ Hz) ; 1.6 (s, 2H, NH_2) ; $^{19}F \delta = 46.25$ ppm ($J_{3,F} = 51,3$ Hz, $J_{4a,F} = 14,1$ Hz, $J_{4e,F} = 7,5$ Hz).

Méthyl-4-O-allyl-3-chloro-2,3-didésoxy-2-diallylamino-8-D-arabinopyranoside 24

On dissout 5,05 g (14 mmol) du mélange des composés 6 et 8 dans 80 cm^3 d'acétonitrile puis on ajoute 1,91 g (45 mmol) de chlorure de lithium. On chauffe à 80° et la réaction, suivie en CCM (pentane - acétone 10 : 1), dure 16 h. On évapore le solvant et le produit 24 est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : pentane - acétone 10 : 1). On obtient 3,42 g d'un liquide (Rdt. : 76 %) ; $C_{15}H_{24}NO_3Cl$ (C, H, N, Cl) ; RMN ($CDCl_3$) : 6.2 à 4.95 (m, 9H, CH = CH_2) ; 4.6 (d, 1H, H_1 , $J_{1,2} = 3$ Hz) ; 4.45 (q, 1H, H_3 , $J_{2,3} = 11,7$ Hz, $J_{3,4} = 2,7$ Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) . $[\alpha]_D^{24} = -180^\circ$ (c = 0,75 ; CH_2Cl_2).

Méthyl-4-O-allyl-2,3-didésoxy-2-diallylamino-3-fluoro-8-D-arabinopyranoside 25

On dissout 3,61 g (10 mmol) du mélange brut de 6 et 8 dans 10 cm^3 de Et_3N , 3HF ; la solution est chauffée à 70° pendant 4 h puis versée sur une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait par de l'éther, sèche la phase étherée sur sulfate de sodium, évapore et le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : pentane - éther 4 : 1). On obtient 2,67 g (Rdt. : 94 %) du composé liquide 25 ; $C_{15}H_{24}NO_3F$ (C, H, N, F) ; RMN 350 MHz ($CDCl_3$) : 5.98 à 5.77 (m, 3H, CH =) ; 5.33 à 5.07 (m, 6H, CH_2 =) ; 5.10 et 4.95 (2q, 1H, H_3 , $J_{3,F} = 49,2$ Hz, $J_{2,3} = 11,4$ Hz, $J_{3,4} = 3,3$ Hz) ; 4.7 (t, 1H, H_1 , $J_{1,2} = J_{1,F} = 3$ Hz) ; 4.26 à 4.11 (m, 2H, O- CH_2 -vinyl) ; 3.88 (m, 1H, H_4 , $J_{4,5e} = 2,2$ Hz, $J_{4,5a} = 1,1$ Hz, $J_{4,F} = 9,5$ Hz) ; 3.69 (oct, 1H, H_{5e} , $J_{5e,5a} = 12,5$ Hz, $J_{5e,F} = 6,3$ Hz) ; 3.65 (q, 1H, H_{5a}) 3.89 à 3.51 [m, 3H, H_2 et H_A (NCH_AH_B)] ; 3.34 (s, 3H, OCH_3) ; 3.19 (q, 2H, H_B , NCH_AH_B) ; $^{19}F \delta = 36.6$ ppm. $[\alpha]_D^{24} = -122^\circ$ (c = 0,58 ; CH_2Cl_2).

Méthyl-4-O-allyl-2-amino-2,3-didésoxy-3-fluoro-8-D-arabinopyranoside 26

On mélange 1 g (3,5 mmol) du composé 25, 1 cm^3 d'HCl 4N, 10 cm^3 d'eau et 200 mg de Pd/C à 10 %. On chauffe à reflux pendant 48 h (CCM : pentane-éther 2 : 1 puis chloroforme - méthanol 15 : 1) ; on filtre le catalyseur, lave à l'éthanol et évapore à sec ; on rajoute une solution aqueuse de bicarbonate, évapore, filtre et lave le précipité au chloroforme chaud. On obtient 606 mg de produit solide (Rdt. : 85 %) qui a été utilisé brut pour déterminer les meilleures conditions de désallylation complète (cf. ci-dessous). RMN du produit brut ($CDCl_3$) : 6.3 à 5.6 (m, 2H, CH =) ; 5.35 à 4.7 (m, 4H, CH_2 =) ; 4.65 (t, 1H, H_1 , $J_{1,2} = J_{1,F} = 3,9$ Hz) ; 3.4 (s, 3H, OCH_3) ; 3.2 (q, 1H, H_2 , $J_{2,3} = 9,7$ Hz) ; 2.3 (s, 2H, NH_2) ; $^{19}F \delta = 35.05$ ppm ($J_{3,F} = 49,2$ Hz).

Méthyl-2-amino-2,3-didésoxy-3-fluoro-8-D-arabinopyranoside 27

La tridéallylation du composé 25 s'effectue dans un mélange éthanol - acide acétique - eau 2:1:1. Le reflux dure 24 h et le traitement habituel donne le composé 27 (Rdt. : 84 %). RMN ($CDCl_3$) : 4.85 et 4.1 (2q, 1H, H_3 , $J_{3,F} = 45$ Hz, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{3,4} = 3,5$ Hz) ; 4.7 (t, 1H, H_1 , $J_{1,2} = J_{1,F} = 4$ Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH_3) ; 2.05 (s, 3H, OH et NH_2) ; $C_6H_{12}NO_3F$ (C, H, N, F). $[\alpha]_D^{22} = -458^\circ$ (c = 0,65 ; CH_2Cl_2).

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2-chloro-2,3-didésoxy-3-diallylamino- α -D-altropyranoside 28

Le produit **10** brut (10 mmol) est dissous dans 60 cm³ d'acétonitrile anhydre ; on ajoute 1,27 g (30 mmol) de chlorure de lithium et le mélange est agité et chauffé à 50° pendant 4 h (CCM : pentane - acétone 10 : 1). On évapore ensuite le solvant, filtre et le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice. On obtient 3,36 g (Rdt. : 89 %) du liquide **28**. C₂₀H₂₆NO₄Cl (C, H, N, Cl). RMN (CDCl₃) : 7.35 (s, 5H, Ar) ; 6.3 à 5.65 (m, 2H, CH =) ; 5.55 (s, 1H, CH - ϕ) ; 5.3 à 4.95 (m, 4H, CH₂ =) ; 4.72 (d, 1H, H₁, J_{1,2} = 1,2 Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH₃). $[\alpha]_D^{24} = +34,7^\circ$ (c = 0,43 ; CH₂Cl₂).

Méthyl-3-amino-2-chloro-2,3-didésoxy- α -D-altropyranoside 29

A 3,36 g (8,85 mmol) du composé **28**, on ajoute 5 cm³ (2,25 équivalents) d'HCl 4N. Le mélange est agité pendant 5 h (CCM : pentane - acétone 10 : 1). On ajoute ensuite 30 cm³ d'eau et on extrait le benzaldéhyde par du chlorure de méthylène. On évapore ensuite la phase aqueuse à sec et sèche sous vide en présence de P₂O₅ et KOH. On obtient 2,77 g de chlorhydrate brut (Rdt. : 95 %). On en dissout 1,52 g dans 20 cm³ d'eau puis on ajoute 0,3 g de Pd/C à 10 % et on porte à reflux 24 h dans les conditions déjà décrites. On filtre ensuite la solution, concentre à froid sous vide puis on neutralise par 0,5 g de bicarbonate de sodium et on évapore à sec. Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : chloroforme - méthanol 6 : 1) puis cristallisé. 0,5 g (Rdt. : 51 %), F = 133° (acétate d'éthyle), $[\alpha]_D^{22} = 86^\circ$ (c = 0,51 ; H₂O) (litt.¹⁵ : F = 132-134° $[\alpha]_D = 87^\circ$ (c = 0,5 ; H₂O)) ; RMN (CDCl₃) : 4.8 (1H, H₁) ; 3.4 (s, 3H, OCH₃) ; 3.1 (s, 4H, OH et NH₂).

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-3-diallylamino-2-fluoro- α -D-altropyranoside 30

On dissout 6 g (13,67 mmol) de composé **10** brut dans 30 cm³ de Et₃N, 3HF et l'on ajoute 6 cm³ de triéthylamine (sinon il se forme une légère quantité (< 5 %) de benzaldéhyde). On chauffe à 70° pendant 2 h (CCM : pentane - acétone 10 : 1). On verse la solution dans 250 cm³ d'eau saturée de bicarbonate de sodium et 500 cm³ d'éther puis on extrait avec 3 fois 100 cm³ d'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice (éluant : pentane - éther 15 : 1). On recueille 4,91 g d'un liquide (Rdt. : 99 %). C₂₀H₂₆NO₄F (C, H, N, F) ; RMN (CDCl₃) : 7.35 (s, 5H, Ar) ; 6.2 à 5.55 (m, 2H, CH =) ; 5.5 (s, 1H, CH-Ar) ; 5.3 à 4.95 (m, 4H, CH₂ =) ; 4.7 (d, 1H, H₁, J_{1,F} = 13 Hz) ; 3.4 (s, 3H, OCH₃) ; ¹⁹F $\delta = 51,37$ ppm (J_{2,F} = 42,5 Hz, J_{3,F} = 18,5 Hz). $[\alpha]_D^{24} = +77^\circ$ (c = 0,65 ; CH₂Cl₂).

Méthyl-3-amino-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-2-fluoro- α -D-altropyranoside 31

On mélange 5 g (13,77 mmol) du composé **30**, 30 cm³ de xylène, 20 cm³ d'eau, 3,2 g (38,1 mmol) de bicarbonate de sodium et 1 g de Pd/C à 10 %. On porte à reflux dans les conditions habituelles ; la réaction, suivie par CCM (pentane - acétone 10 : 1), est terminée en 10 h. On filtre, extrait avec 3 fois 100 cm³ d'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore et purifie sur colonne de gel de silice (éluant : éther - pentane 2 : 1). Le produit est ensuite cristallisé : 3,7 g (Rdt. : 95 %), F = 115° (hexane) ; $[\alpha]_D^{24} = 126^\circ$ (c = 0,492 ; CHCl₃) ; C₁₄H₁₈NO₄F (C, H, N, F) ; RMN 350 MHz (CDCl₃) : 7.51 à 7.36 (m, 5H, Ar) ; 5.66 (s, 1H, CH - Ar) ; 4.77 (d, 1H, H₁, J_{1,F} = 9,8 Hz) ; 4.66 (q, 1H, H₂, J_{2,F} = 44,3 Hz, J_{2,3} = 2,6 Hz) ; 4.34 (q, 1H, H_{6e}, J_{6a,6e} = 10,1 Hz ; J_{5,6e} = 4,9 Hz) ; 4.1 (sex, 1H, H₅, J_{4,5} = J_{5,6a} = 10 Hz) ; 3.92 (oct, 1H, H₄, J_{3,4} = 3,8 Hz, J_{4,F} = 1,7 Hz) ; 3.84 (t, 1H, H_{6a}) ; 3.57 (oct, 1H, H₃, J_{3,F} = 11,6 Hz) ; 3.43 (s, 3H, OCH₃) ; ¹⁹F $\delta = 44,8$ ppm.

Méthyl-3-amino-2,3-didésoxy-2-fluoro- α -D-altropyranoside (chlorhydrate) 32

On dissout 0,4 g (1,41 mmol) du composé **31** dans 3 cm³ d'HCl N. La réaction, suivie en CCM (éther - pentane 4 : 1 puis chloroforme - méthanol 1 : 1) dure 2 h. Le benzaldéhyde est extrait par de l'éther et le chlorhydrate brut obtenu après évaporation de la phase aqueuse est cristallisé. On obtient 0,276 g (Rdt. : 84 %) ; F = 195° (isopropanol - acétate d'éthyle) ; C₇H₁₅NO₄ClF (C, H, N, Cl, F) ; $[\alpha]_D^{22} = +117^\circ$ (c = 0,426 ; EtOH) ; RMN (D₂O) : 5.15 et 4.4 (2q, 1H, H₂, J_{2,F} = 44 Hz, J_{1,2} = 2 Hz, J_{2,3} = 4 Hz) ; 4.9 (q, 1H, H₁, J_{1,F} = 8 Hz) ; 4.65 (s, 5H, *NH₃ et OH) ; 3.4 (s, 3H, OCH₃) ; ¹⁹F $\delta = 39,63$ ppm (J_{3,F} = 8 Hz).

Méthyl-4-désoxy-4-diallylamino-2-O-méthanesulfonyl- α -L-lyxopyranoside 33

Le composé **12** brut obtenu à partir de 5,8 g (24 mmol) de l'alcool **11** est chauffé 2 h à reflux dans 70 cm³ d'eau puis on ajoute 4,5 g de bicarbonate de sodium. La solution est ensuite extraite par du chlorure de méthylène, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient 3 produits (**33**, **35**, **36**) qui sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le produit majoritaire **33** est élué le premier par le mélange hexane - acétate d'éthyle 2 : 1. On recueille 5,5 g d'un liquide (Rdt. : 72 %) ; C₁₃H₂₃NO₆S (C, H, N, S) ; $[\alpha]_D^{22} = -99^\circ$ (c = 0,53 ; CHCl₃) ; RMN 350 MHz (CDCl₃) : 5.81 à 5.70 (m, 2H, CH) ; 5.23 à 5.14 (m, 4H, CH₂ =) ; 4.86 (q, 1H, H₂, J_{1,2} = 1,7 Hz, J_{2,3} = 3 Hz) ; 4.76 (d, 1H, H₁) ; 4.03 (q, 1H, H₃, J_{3,4} = 10,7 Hz) ; 3.73 (q, 1H, H_{5e}, J_{4,5e} = 4,7 Hz, J_{5e,5a} = 10,7 Hz) ; 3.63 (t, 1H, H_{5a}, J_{4,5a} = 10,7 Hz) ; 3.37 (s, 3H, OCH₃) ; 3.36 (q, 2H, H_A, NCH_AH_B) ; 3.2 (s, 1H, OH) ; 3.15 (sex, 1H, H₄) ; 3.12 (s, 3H, OSO₂CH₃) ; 3.08 (q, 2H, H_B, NCH_AH_B).

Méthyl-4-amino-4-désoxy-2-O-méthanesulfonyl- α -L-lyxopyranoside 34

On mélange 1,1 g (3,43 mmol) du produit **33**, 0,34 g d'acide méthanesulfonique et 0,22 g de Pd/C à 10 % dans 10 cm³ d'eau. La solution est portée à reflux 20 h dans les conditions habituelles (CCM : chloroforme - méthanol 1 : 1) puis on neutralise par le bicarbonate de sodium, évapore à sec, reprend avec 3 fois 50 cm³ d'isopropanol chaud, évapore et cristallise. On obtient 710 mg de **34** (Rdt. : 78 %) ; F = 134° (acétate d'éthyle) ; $[\alpha]_D^{25} = -87^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃) ; C₇H₁₅NO₆S (C,

H, N, S). RMN du dibenzoate dans CDCl_3 : 7.2 (d, 1H, NH, $J_{4,\text{NH}} = 7,5$ Hz) ; 5.85 (q, 1H, H₃, $J_{3,4} = 10,6$ Hz, $J_{2,3} = 2,9$ Hz) ; 5.2 (q, 1H, H₂, $J_{1,2} = 2$ Hz) ; 5.05 (d, 1H, H₁) ; 4.2 (q, 1H, H_{5e}, $J_{4,5e} = 5,3$ Hz, $J_{5a,5e} = 11$ Hz) ; 3.5 (s, 3H, OCH₃) ; 3.2 (s, 3H, OSO₂CH₃).

Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino-2-O-méthanesulfonyl-β-D-xylopyranoside 35

Produit élué après le composé 33 (hexane - acétate d'éthyle 1 : 1) lors de la séparation sur colonne réalisée pour la purification de celui-ci ; on obtient un liquide 0,73 g (Rdt. : 10 %) ; RMN 350 MHz (CDCl_3) : 5.83 à 5.71 (m, 2H, CH=) ; 5.27 à 5.20 (m, 4H, CH₂=) ; 4.57 (q, 1H, H₂, $J_{1,2} = 7,3$ Hz, $J_{2,3} = 10,3$ Hz) ; 4.29 (d, 1H, H₁) ; 4.11 (q, 1H, H_{5e}, $J_{4,5e} = 5,1$ Hz, $J_{5e,5a} = 11,2$ Hz) ; 3.58 (sex, 1H, H₄, $J_{3,4} = J_{4,5a} = 10,3$ Hz) ; 3.53 (s, 3H, OCH₃) ; 3.47 à 3.37 (m, 4H, N-CH₂) ; 3.22 (q, 1H, H_{5a}) ; 3.13 (s, 3H, OSO₂CH₃) ; 2.91 (t, 1H, H₃) ; 2.79 (s, 1H, OH).

Méthyl-2-désoxy-2-diallylamino-β-D-arabinopyranoside 36

Produit élué après 35 (hexane - acétate d'éthyle 1 : 2). On obtient un liquide 0,35 g (Rdt. : 6 %) RMN 350 MHz (CDCl_3) 5.82 à 5.7 (m, 2H, CH=) ; 5.2 à 5.11 (m, 4H, CH₂=) ; 4.83 (d, 1H, H₁, $J_{1,2} = 3$ Hz) ; 4.04 (m, 1H, H₄) ; 4 (q, 1H, H₃, $J_{2,3} = 10,7$ Hz, $J_{3,4} = 3,4$ Hz) ; 3.77 (q, 1H, H_{5e}, $J_{5e,5a} = 12,9$ Hz, $J_{4,5e} = 1,3$ Hz) ; 3.72 (q, 1H, H_{5a}, $J_{4,5a} = 1,7$ Hz) ; 3.49 (q, 2H, H_A, NCH_AH_B) ; 3.36 (s, 3H, OCH₃) ; 3.24 (q, 1H, H₂) ; 3.14 (q, 2H, H_B, NCH_AH_B) ; 2.8 (m, 2H, OH).

REFERENCES

- 1 Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS (UA 04 495) et de l'INSERM (U. 205)
- 2 D.R. Crist et N.J. Leonard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **8**, 962 (1969) et références citées
- 3 N.J. Leonard et K. Jann, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4806 (1962)
- 4 J.L. Pierre, P. Baret et E.M. Rivoirard, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 817 (1978)
- 5 E.M. Rivoirard, Thèse de 3e cycle, Grenoble (1978)
- 6 D. Picq, M. Cottin, D. Anker et H. Pacheco, *Tetrahedron*, **39**, 1797 (1983)
- 7 C.F. Gibbs et L. Hough, *Carbohydr. Res.*, **18**, 363 (1971)
- 8 D. Picq, M. Cottin, D. Anker et H. Pacheco, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1399 (1983)
- 9 A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, **10**, 395 (1969)
- 10 a) D. Descours, D. Picq, D. Anker et H. Pacheco, *Carbohydr. Res.*, **105**, 9 (1982)
b) B. Nonga, Thèse de 3e cycle, Lyon (1983)
- 11 B.R. Baker et R.E. Schaub, *J. Org. Chem.*, **19**, 646 (1954)
- 12 N.R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **25**, 109 (1970) et références citées
- 13 N.F. Taylor et G. Riggs, *Chem. Ind.*, 209 (1963)
- 14 I. Drivas, D. Picq, D. Anker et H. Pacheco, *J. Carbohydr. Chem.*, **3**, 243 (1984)
- 15 Y. Ali, A.C. Richardson, C.F. Gibbs et L. Hough, *Carbohydr. Res.*, **7**, 255 (1968)
- 16 a) J.E.G. Barnett, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **22**, 177 (1967)
b) A.A.E. Penglis, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **38**, 281 (1981) et références citées
- 17 T. Tsuchiya, T. Torii, Y. Suzuki et S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, **116**, 277 (1983)
- 18 a) R. Albert, K. Dax et A.E. Stütz, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1763 (1983)
b) R. Albert, K. Dax, A.E. Stütz et H. Weidmann, *J. Carbohydr. Chem.*, **1**, 289 (1982)
c) R. Albert, K. Dax et A.E. Stütz, *J. Carbohydr. Chem.*, **3**, 267 (1984)
d) R. Albert, K. Dax et A.E. Stütz, *Carbohydr. Res.*, **132**, 162 (1984)
- 19 D.P. Cox, J. Terpinski et W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.*, **49**, 3216 (1984)
- 20 A.B. Foster et R. Hems, *Methods in Carbohydr. Chem.*, **6**, 197 (1972)
- 21 R.K. Sharma et J.L. Fry, *J. Org. Chem.*, **48**, 2112 (1983)
- 22 a) G.M. Alvernhe, C.M. Ennakoua, S.M. Lacombe et A.J. Laurent, *J. Org. Chem.*, **46**, 4938 (1981)
b) S. Lacombe, A. Laurent et C. Rousset, *Nouv. J. Chim.*, **7**, 219 (1983)
- 23 D. Picq, D. Anker, C. Rousset et A. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5619 (1983)
- 24 F. Sweet et R.K. Brown, *Can. J. Chem.*, **46**, 707 (1968)
- 25 D. Picq et D. Anker, *J. Carbohydr. Chem.*, **4**, (1985) sous presse
- 26 P.W. Kent, M. Stacey et L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc. C*, 1232 (1949)