

Note

Résolution des méthyl-2-amino-2,4-didésoxy- β -D- et -L-thréo-pentopyranosides. Détermination de leur configuration absolue*

GENEVIÈVE ANKER, JAMILA ATTAGHRAI, DOMINIQUE PICQ,

Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, F-69621
Villeurbanne (France)

ET DANIEL ANKER

Laboratoire de Chimie Organique III, Bât. 303, Université Claude Bernard-Lyon I, F-69622 Villeurbanne
(France)

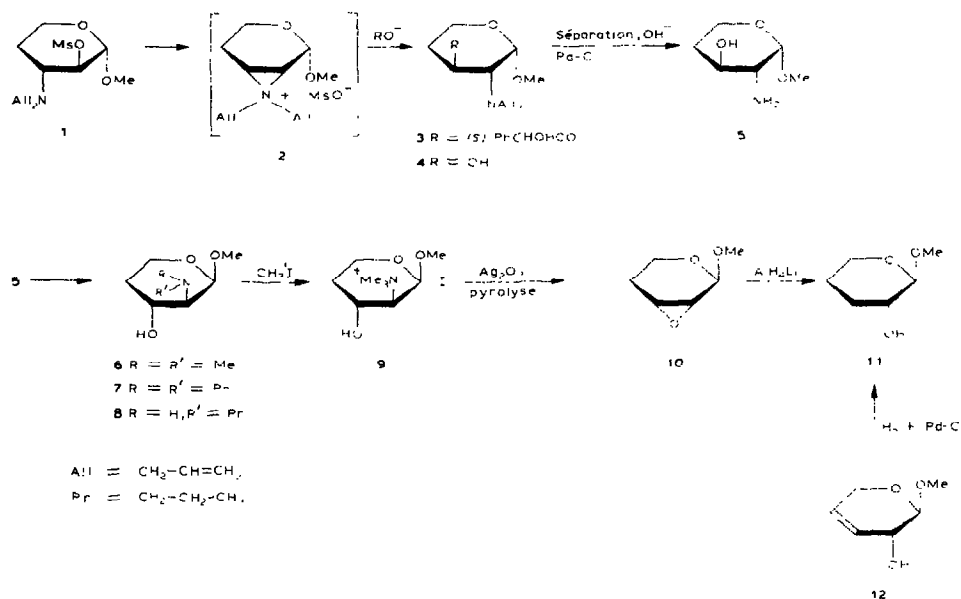
(Reçu le 28 janvier 1986; accepté le 21 mars 1986)

Dans un travail précédent¹, nous avons montré que le 3-amino-3,4-didésoxy-D,L-érythro-pentopyranose pouvait constituer la partie sucre d'un analogue de la puromycine. Plus récemment², nous avons pu séparer les énantiomères du méthyl-3-amino-3,4-didésoxy- β -D,L-érythro-pentopyranoside synthétisé à partir du dihydropyranne et déterminer leur configuration absolue. De tels aminoglycosides peuvent également constituer la partie sucre de pseudo-nucléosides antiviraux dans lesquels la base est fixée sur C-3 du résidu de sucre³. Dans cette série, il nous semblait intéressant de rapprocher la base du carbone anomérique en l'introduisant sur C-2 afin de voir si une telle modification affectait les propriétés antivirales observées antérieurement; ceci peut être réalisé en utilisant les méthyl-2-amino-2,4-didésoxy- α - et - β -D,L-thréo-pentopyranosides dont nous avons décrit la synthèse⁴ et à partir desquels il sera ensuite aisé d'accéder aux dérivés érythro correspondants par épimérisation en C-3. Comme aucune relation n'est connue entre l'activité antivirale de ces pseudo-nucléosides et la configuration absolue du sucre, nous avons jugé préférable de séparer deux énantiomères afin de disposer des produits D et L pour des recherches ultérieures plutôt que d'employer une voie de synthèse énantiospécifique. Nous décrivons ici une méthode de résolution, basée sur la séparation chromatographique d'esters diastéréoisomères, conduisant aux méthyl-2-amino-2,4-didésoxy- β -D- et - β -L-thréo-pentopyranosides ainsi que la détermination de leur configuration absolue.

Parmi les nombreuses méthodes de résolution d'énantiomères⁵, nous avons choisi d'utiliser la séparation par chromatographie sur colonne de dérivés diastéréoisomères; en effet, dans le cas où une telle séparation est possible, on obtient

*Ce travail a bénéficié de l'aide du CNRS (U.A. 0485 et U.A. 467) et de l'INSERM (U. 205).

des produits optiquement purs avec des rendements convenables et l'on peut opérer sur plusieurs grammes. Nous avons déjà décrit⁴ la synthèse du méthyl-2-amino-2,4-didésoxy- β -D,L-*thréo*-pentopyranoside (**5**)* et nous avons montré qu'on pouvait utiliser des nucléophiles autres que l'eau pour ouvrir l'ion aziridinium intermédiaire **2**. En traitant le méthanesulfonate racémique de départ **1** par le sel de sodium sec de l'acide (+)-mandélique dans l'acétonitrile on obtient les deux diastéréoisomères de **3** qui sont séparés sur colonne de gel de silice. Un tel mode d'introduction de l'agent chiral est intéressant pour plusieurs raisons: on obtient un ester mandélique sans avoir à protéger le groupe hydroxyle benzylique, ce qui est quelquefois nécessaire lors des estérifications directes⁶, l'introduction de l'agent chiral ne nécessite pas d'étape supplémentaire puisqu'elle a lieu en même temps que la transposition nécessaire de l'atome d'azote du C-3 au C-2, de plus, on dispose d'un ester aisément saponifiable qui permet de récupérer l'agent chiral d'une part et l'aminoglycoside d'autre part. Après saponification, les substituants allyles de **4D** et **4L** sont éliminés^{4,7} et les deux énantiomères **5D** et **5L** sont obtenus et purifiés sous forme de leur sel avec l'acide oxalique, les rendements respectifs sont de 55% et 49% à partir du méthanesulfonate de départ **1**. La saponification des esters mandéliques permet de récupérer de l'acide mandélique brut dont la pureté optique est de 96 à 97%. On peut noter que la saponification (hydroxyde de potassium alcoolique) entraîne, selon Whitesell et Reynolds⁶, une racémisation partielle de l'acide: la pureté optique des aminoglycosides est donc vraisemblablement supérieure à 97%.



*Pour simplification, seule la configuration D est donnée dans les schémas.

La configuration absolue des deux énantiomères **5D** et **5L** a été établie par comparaison avec le méthyl-3,4-didésoxy- β -D-glycero-pentopyranoside (**11**); en effet, dans un précédent travail², nous avons synthétisé, à partir du D-arabinose et par l'intermédiaire du méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribopyranoside, le dérivé allylique **12**, son hydrogénation catalytique a conduit à **11D**. Ce dernier composé a également été obtenu à partir d'un des aminoglycosides énantiomères **5**. Notons qu'il est nécessaire d'obtenir le dérivé *N,N*-diméthylé **6** à partir de **5**, car la dégradation d'Hofmann selon Newman⁸ ne donne pas l'époxyde **10** par pyrolyse de l'hydroxyde d'ammonium quaternaire obtenu à partir de **4**; la conformation très majoritaire $^1C_4(D)$ de tels dérivés ($J_{2,3}$ 10,3 Hz pour **4**), dans laquelle les liaisons C-3-O et C-2-N ne sont pas antipériplanares, a tendance à ralentir la formation de l'époxyde **10** au bénéfice de réactions parasites telles que l'isomérisation des groupements *N*-allyles en *N*-vinyles⁹; nous avons également dû renoncer à obtenir le composé **7D** ou **7L** par réduction du dérivé *N*-diallylé **4D** ou **4L** car le catalyseur (Pd-C) provoque l'isomérisation rapide d'un des groupement *N*-allyles en *N*-vinyle (en accord avec nos remarques antérieures sur la vitesse de *N*-désallylation⁷) qui est ensuite hydrolysé en présence de traces d'eau et nous n'avons isolé du mélange complexe que le produit propylamino correspondant **8** (36%) qui a été caractérisé sous la forme de son dérivé dibenzoylé. En fait, la séquence de transformation de **6** et **11** a été réalisée à partir du diastéréoisomère **3** élué en dernier lors de la séparation et nous avons obtenu un produit ($[\alpha]_{365}^{20} +287^\circ$) dont les spectres i.r. et r.m.n. sont identiques à ceux du produit **11** obtenu à partir du D-arabinose par l'intermédiaire du méthyl-2,3-anhydro- β -D-ribopyranoside ($[\alpha]_{365}^{20} -294^\circ$): le pouvoir rotatoire indique donc que le diastéréoisomère **3** comportant l'aminoglycoside L est élué en dernier. Bien que la méthode que nous avons employée pour séparer les énantiomères donne toute satisfaction dans le cas présent, elle nécessite une bonne séparation chromatographique, souvent aléatoire, des deux diastéréoisomères. C'est ainsi qu'il nous a été, jusqu'à présent, impossible de séparer par chromatographie les isomères α du diastéréoisomère **3**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 241. Les spectres r.m.n.- 1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R24B, les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence [solvant (2H)CHCl₃ sauf indication contraire]. Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 0,063–0,2 mm) et les séparations des diastéréoisomères sur colonne de gel de silice (Merck, Kieselgel 60, 0,040–0,063 mm).

*Méthyl-2,4-didésoxy-2-(diallylamino)-3-O-(S)mandéloyl- β -D- (**3D**) et -L-thréo-pentopyranoside (**3L**).* — Le méthanesulfonate⁴ **1** (15 g, 49 mmol) est dissous dans l'acétonitrile sec (150 mL) et on ajoute le (+)-mandélate de sodium sec (13,5 g, 77 mmol). On porte à ébullition à reflux pendant 5 h en protégeant de l'humidité. Le

solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau (90 mL) et la phase aqueuse est extraite par du chloroforme. On sèche (Na_2SO_4), filtre et évapore le solvant; l'huile résiduelle (17,1 g, 96%) est chromatographiée sur colonne de gel de silice (300 g, éther-pentane 2:5, v/v). on obtient une huile (7,47 g, 84%) du diastéréoisomère élué en premier (3D), 1,95 g du mélange et 6,6 g (74%) du deuxième diastéréoisomère (3L), p.f. 60° (pentane), $[\alpha]_{365}^{21}$ (3D) -144° (c 1,21, dichlorométhane), (3L) $+640^\circ$ (c 1,12 dichlorométhane); r.m.n.- ^1H (signaux caractéristiques) (3D): δ 4,7 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,2 Hz, H-1), 3,3 (s, 3 H, OCH_3), 3,0 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 11 Hz, H-2); (3L): δ 4,9 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3 Hz, H-1), 3,6 (s, 3 H, OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 66,48; H, 7,48; N, 3,88; O, 22,16. Trouvé (3D): C, 66,27; H, 7,55; N, 3,77; (3L) C, 66,08; H, 7,51; N, 3,87.

Méthyl-2,4-didésoxy-2-(diallylamino)- β -D- (4D) et -L-thréo-pentopyranoside (4L). — Le mandélate 3D ou 3L (8 g, 22 mmol) est dissous dans une solution de KOH (4,5 g, 80 mmol) dans l'eau (15 mL) et l'éthanol (15 mL): la réaction, contrôlée par c.c.m. (éther-acétone 3:1, v/v), est terminée au bout de 30 min à température ambiante. On ajoute de l'eau (20 mL) et évapore l'éthanol sous vide; la phase aqueuse résiduelle est saturée par du NaCl et le produit est extrait par du chloroforme; la phase chloroformique est séchée (Na_2SO_4), filtrée et le solvant est évaporé sous vide: on obtient 4D ou 4L (5 g, 98%; produits hygroscopiques utilisés bruts). La phase aqueuse est acidifiée et soumise à une extraction au chloroforme; après séchage de la phase chloroformique, filtration et évaporation du solvant sous vide, on obtient l'acide mandélique (3,21 g, 21 mmol). Ce dernier est lavé par un peu de toluène froid, puis par du pentane et séché à 50°, p.f. 132°, $[\alpha]_{346}^{21} +179,7^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +149,8^\circ$ (c 3,62, eau); litt.¹⁰ p.f. 130–132°, $[\alpha]_{346}^{20} +188 \pm 5^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +155 \pm 5^\circ$ (c 5,0, eau).

Méthyl-2-amino-2,4-didésoxy- β -D- (5D) et -L-thréo-pentopyranoside (5L). — Le dérivé précédent 4D ou 4L (4,55 g, 20 mmol) est dissous dans l'éthanol (22 mL), l'eau (11 mL) et l'acide acétique glacial (11 mL); on ajoute du Pd-C à 10% (1 g). Le ballon contenant la suspension (agitée magnétiquement) surmonté d'un réfrigérant dans lequel circule de l'eau à 50° (pour permettre l'évacuation du propanal formé lors de la réaction) est chauffé vers 100–110° sous N_2 ; après 20 h (c.c.m. chloroforme-méthanol-acide acétique 35:15:1, v/v), le catalyseur est essoré, lavé par de l'eau; on évapore sous vide les solvants et la phase aqueuse résiduelle est rendue basique par addition de Na_2CO_3 . L'eau est éliminée complètement par évaporation sous vide et le résidu est lavé plusieurs fois par du chloroforme chaud. L'évaporation du chloroforme laisse une huile épaisse (4 g) qui est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 2:1, v/v); on obtient l'amine hygroscopique (2,53 g) qui est purifiée sous forme de son sel avec l'acide oxalique (2,2 g, 75%); p.f. (5D) 182–183°, (5L) 181–182° (éthanol); (5D) $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -126^\circ$, $[\alpha]_{365}^{21} -371^\circ$ (c 1,79, méthanol); (5L) $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +125^\circ$, $[\alpha]_{365}^{21} +368^\circ$ (c 1,45, méthanol); r.m.n.- ^1H (CD_3OD): δ 4,9 (s large, H échangeables et H-1), 4,2–3,2 (m, 3 H, H-5e,5a,3), 3,4 (s, 3 H, OCH_3), 3,1 (q, $J_{1,2}$ 3,5, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 2,1–1,4 (m, 2 H, H-4e,4a).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_7$: C, 40,50; H, 6,33; N, 5,91. Trouvé: (5D) C, 40,36; H, 6,25; N, 5,72; (5L) C, 40,26; H, 6,26; N, 5,69.

Méthyl-2,4-didésoxy-2-(diméthylamino)- β -L-thréo-pentopyranoside (6L). — L'oxalate de **5L** (1,31 g, 5,5 mmol) issu du diastéréoisomère **3** élué en dernier, est additionné d'acide formique pur (1,64 mL) et d'aldéhyde formique aqueux (3,3 mL d'une solution à 40%); l'ensemble est maintenu 2 h au bain-marie bouillant (c.c.m. chloroforme-méthanol 1:1, v/v). On refroidit et on ajoute une solution de KOH jusqu'à pH basique, puis on sature par NaCl; la solution est extraite par du chloroforme et la solution chloroformique est lavée par NaCl dilué, séchée (Na_2SO_4) et le solvant est évaporé sous vide. Le produit obtenu est pur en c.c.m. (0,871 g, 90%), p.f. 62°, et est utilisé sans purification supplémentaire.

Iodure de méthyl-2,4-didésoxy-2-(triméthylammonio)- β -L-thréo-pentopyranoside (9). — Le dérivé **6L** brut précédent (0,6 g, 3,4 mmol) est dissous dans de l'acétone (2,7 mL) et additionné sous agitation d'iodure de méthyle (1,6 mL). Une suspension épaisse se forme; au bout de 10 min, on évapore sous vide les composés volatils et cristallise le résidu dans l'éthanol (0,8 g, 74%), p.f. 222–223°, $[\alpha]_{365}^{21} + 348^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 116^\circ$ (c 1,63, méthanol); r.m.n.- ^1H (D_2O ; référence: 4,4-diméthyl-4-sila-(2,3- $^2\text{H}_4$)pentanoate de sodium): δ 5,1 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,17 Hz, H-1), 4,8–3 (m, 4 H, H-2,3,5e,5a), 3,3 (s, 3 H, OCH_3), 3,2 (s, 9 H, 3 CH_3N), 2,5–1,3 (m, 2 H, H-4e,4a).

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{INO}_3$: C, 34,07; H, 6,31; N, 4,42; I, 40,06. Trouvé: C, 34,36; H, 6,30; N, 4,26; I, 40,04.

Méthyl-2,3-anhydro-4-désoxy- β -L-érythro-pentopyranoside (10L). — On dissout l'iodure précédent (0,67 g, 2,1 mmol) dans l'eau (13 mL) et ajoute Ag_2O (2 g). On agite 20 h à température ambiante à l'abri de la lumière; on filtre, lave les sels à l'eau et on évapore l'eau du filtrat sous vide. Le résidu obtenu est pyrolysé depuis 100 jusqu'à 190° pendant 1,5 h sous 130 Pa; le distillat piégé à la température de N_2 liquide est purifié sur colonne de gel de silice (25 g) (éther-pentane 10:27, v/v). On obtient **10** (0,22 g, 80%) dont les caractéristiques physiques (i.r., r.m.n., c.c.m.) sont identiques à celles du produit racémique témoin¹¹; $[\alpha]_{365}^{21} + 243^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 88,5^\circ$ (c 1,0, chloroforme).

Méthyl-3,4-didésoxy- β -L-glycéro-pentopyranoside (11L). — L'époxyde **10L** (0,2 g, 1,5 mmol) est réduit par AlH_4Li (0,05 g, 1,3 mmol) dans l'éther anhydre (2 mL). Au bout de 15 min à 20° (c.c.m. pentane-éther 1:2, v/v), on ajoute de l'eau (0,1 mL). On agite puis on filtre et on lave les sels par de l'éther. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu distillé (100°, 2,66 kPa). Les caractéristiques physiques sont identiques (i.r., r.m.n., c.c.m.) à celles du produit racémique obtenu selon Frimer¹²; $[\alpha]_{365}^{20} + 287^\circ$ (c 1,0, chloroforme).

Méthyl-3,4-didésoxy- β -D-glycéro-pentopyranoside (11D). — L'alcool allylique² **12** (0,98 g, 7,5 mmol) est dissous dans le méthanol (11 mL), on ajoute du Pd-C à 10% (0,1 g). La suspension est placée sous pression de H_2 (101 kPa) pendant 65 h (c.g.l. Carbowax 20M 5% 120°, colonne 1 m); on filtre le catalyseur, lave avec du méthanol, puis le filtrat est concentré sous vide et le résidu (0,91 g, 93%) est distillé sous 2,66 kPa à 100°. Les caractéristiques physiques sont identiques (i.r., r.m.n., c.c.m.) à celles du produit racémique obtenu selon Frimer¹² et à celles du produit **11L** précédent; $[\alpha]_{365}^{20} - 294^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 102^\circ$ (c 0,76, chloroforme).

RÉFÉRENCES

- 1 G. CARRET, N. SARDA, M. ABOU-ASSALI, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (1983) 697–702.
- 2 G. CARRET, M. ABOU-ASSALI, M. COTTIN, D. ANKER ET H. PACHECO, *Carbohydr. Res.*, 152 (1986) 292–300.
- 3 M. LEGRAVEREND, E. BISAGNI, J.-M. LHOSTE, D. ANKER ET H. PACHECO, *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (1983) 925–929.
- 4 D. PICO, I. DRIVAS, G. CARRET ET D. ANKER, *Tetrahedron*, 41 (1985) 2681–2690.
- 5 J. JACQUES, A. COLLET ET S. H. WILEN, *Enantiomers Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, 1981, pp. 217–435.
- 6 J. K. WHITESELL ET D. REYNOLDS, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 3548–3551.
- 7 D. PICO, M. COTTIN, D. ANKER ET H. PACHECO, *Tetrahedron Lett.*, (1983) 1399–1401.
- 8 H. NEWMAN, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 1461–1468.
- 9 D. E. PEARSON ET C. A. BUEHLER, *Chem. Rev.*, 74 (1974) 45–86.
- 10 *Catalogue Fluka* (1984–1985).
- 11 F. SWEET ET R. K. BROWN, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 707–711.
- 12 A. A. FRIMER, *Synthesis*, (1977) 578–579.