

MÉTHYLATION DE DÉRIVÉS *N*-ACYLÉS DU 2-AMINO-2-DÉSOXY-D-GLUCOSE EN PRÉSENCE DE SELS D'ARGENT: OBSERVATIONS SUR LE COMPORTEMENT DU GROUPEMENT AMBIDENT ACÉTAMIDO (OU BENZAMIDO)*

URSULA KRASKA†, JEAN-RENÉ POUIGNY ET PIERRE SINAY‡

Laboratoire de Biochimie Structurale, U.E.R. de Sciences Fondamentales et Appliquées, 45045 Orléans (France)

(Reçu le 17 février 1976; accepté le 20 avril 1976)

ABSTRACT

The behavior of the acetamido (and benzamido) ambident, nucleophilic group under methylation with methyl iodide and silver oxide has been studied for several 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose derivatives. When silver perchlorate was added, alkylation occurred at the oxygen atom, giving methyl imidates that were labile in acidic medium. Benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside was converted into *N*-(benzyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside-2-yl) methyl acetimidate (83%), which was subsequently hydrolyzed quantitatively in acidic medium into the corresponding amine salt. Similar results were obtained with benzyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, methyl 2-acetamido-2-deoxy-3,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranoside, and benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside. Under Kuhn's methylation conditions (methyl iodide-silver oxide-*N,N*-dimethylformamide), alkylation of the just mentioned derivatives occurred at both oxygen and nitrogen atoms.

SOMMAIRE

Le comportement du groupement nucléophile ambident acétamido (et benzamido) lors de la méthylation par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent a été étudié sur plusieurs dérivés de la glucosamine. Lorsque du perchlorate d'argent est ajouté, l'alkylation se produit sur l'atome d'oxygène, conduisant à des imidates de méthyle labiles en milieu acide. C'est ainsi que le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside conduit à l'acétimidate de méthyle

*Ce travail a bénéficié de l'aide de subventions du Centre National de la Recherche Scientifique, de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie du Centre et de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Contrat ASCO N° 74 7 0973).

†Adresse actuelle : Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Darmstadt (Allemagne).

‡Auquel doivent être adressées les demandes de tirés-à-part.

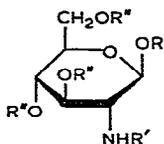
et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside-2-yle) (83 %), ensuite quantitativement hydrolysé en milieu acide en sel d'amine correspondant. Des résultats du même type sont obtenus avec le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside, le benzyl-2-acétamido-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -D-glucopyranoside et le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside. Dans les conditions de la méthylation selon Kuhn (iodure de méthyle-oxyde d'argent-*N,N*-diméthylformamide), l'alkylation des composés précédents s'effectue à la fois sur les atomes d'oxygène et d'azote.

INTRODUCTION

Nous avons très récemment montré¹ que le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside² (**1**) réagissait avec le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle, en présence de carbonate d'argent et d'une quantité catalytique de perchlorate d'argent, pour donner un imidate complexe avec un excellent rendement. Il en est de même du benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside^{1,3} (**2**). Ces résultats nous ont logiquement conduit à examiner le comportement, en présence d'oxyde d'argent et de perchlorate d'argent, des amides **1** et **2** vis-à-vis d'un halogénure simple, l'iodure de méthyle. Ils nous ont également amené à une réappréciation des produits formés lors de méthylations selon la méthode de Kuhn *et al.*⁴ de divers dérivés du 2-acétamido(ou 2-benzamido)-2-désoxy-D-glucose. La connaissance précise du comportement du groupement acétamido lors d'une méthylation est en effet décisive pour l'évaluation quantitative par chromatographie en phase gazeuse de la composition en oses aminés de polysaccharides, d'oligosaccharides ou de glycoprotéines.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Lorsque l'amide **1** est traitée par l'iodure de méthyle dans chloroforme-benzène, en présence d'oxyde d'argent, de perchlorate d'argent et de sulfate de calcium anhydre, l'acétimidate de méthyle et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside-2-yle) **6** est isolé au bout de quelques heures avec un excellent rendement (83 %). Son spectre infra-rouge présente une bande caractéristique à 1688 cm^{-1} (C=N). Les propriétés chimiques confirment la structure proposée. D'abord, l'action d'un équivalent de gaz chlorhydrique dans l'éther rigoureusement anhydre conduit à l'amide de départ **1**. Ceci reflète la transformation facile des chlorhydrates d'imidates en amide et en chlorure d'alkyle⁵. De plus, l'hydrolyse acide à température ambiante par un équivalent d'une solution aqueuse diluée d'acide perchlorique ou d'acide chlorhydrique conduit instantanément et quantitativement au perchlorate **12** ou au chlorhydrate **11**. Par neutralisation du perchlorate **12** à l'aide d'hydroxyde de potassium, le benzyl-2-amino-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**5**) est obtenu à l'état cristallin. Ce composé se forme très lentement après abandon à l'air de l'acétimidate **6**. À titre de comparaison, le



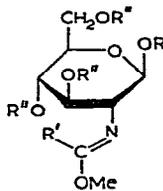
1 R = Bzl, R' = R'' = Ac

2 R = Bzl, R' = Bz, R'' = Ac

3 R = R'' = Me, R' = Ac

4 R = R'' = Bzl, R' = Ac

5 R = Bzl, R' = H, R'' = Ac



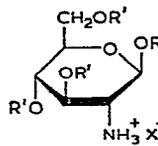
6 R = Bzl, R' = Me, R'' = Ac

7 R = Bzl, R' = Ph, R'' = Ac

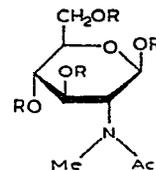
8 R = Bzl, R' = Ph, R'' = H

9 R = R' = R'' = Me

10 R = R'' = Bzl, R' = Me



11 R = Bzl, R' = Ac, X = Cl

12 R = Bzl, R' = Ac, X = ClO₄13 R = R' = Me, X = ClO₄14 R = R' = Bzl, X = ClO₄

15 R = Me

16 R = Bzl

perchlorate **12** a également été préparé avec un excellent rendement (89 %) par la méthode de Hanessian⁶. Cette facilité d'alkylation de l'atome d'oxygène amidique du β -glycoside **1** n'a pas été retrouvée pour l'anomère α . Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- α -D-glucopyranoside⁷ est lentement transformé en de nombreux composés (c.c.m.) à partir desquels l'isolement de l'acétimide correspondant n'a pas été possible. La suite de cette étude a donc été uniquement effectuée sur des glycosides 1,2-*trans*. Dans le cas de l'amide **2**, la réaction est plus lente et demeure incomplète; elle conduit au benzimidate de méthyle et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside-2-yle) (**7**) (60 %). Ce composé, distillable sous vide poussée sans décomposition, a été transformé (méthylate de sodium) en benzimidate de méthyle et de *N*-(benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside-2-yle) (**8**) cristallin. Par action d'un équivalent d'une solution aqueuse diluée d'acide perchlorique, le benzimidate **7** est immédiatement transformé en perchlorate de benzyl-2-amino-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**12**). De la même façon, les deux acétimides **9** et **10** ont été obtenus à partir des deux amides **3** (réf. 8) et **4** (réf. 9). Le rendement est cependant modeste (voir Tableau I), par suite de la présence (c.c.m.) de produits de décomposition. Une hydrolyse acide conduit aux deux perchlorates **13** et **14**.

Au vu de ces résultats et étant donné que l'alkylation du groupement amide sur l'atome d'oxygène en présence de sels d'argent est bien connue¹⁰, il semble surprenant que la formation d'imidates n'ait jamais été signalée lors de méthylation, par l'oxyde d'argent et l'iodure de méthyle selon la méthode de Kuhn *et al.*⁴, de mono ou d'oligosaccharides contenant des acétamido-désoxy-sucres. Kuhn *et al.* après avoir initialement mentionné⁴ qu'une telle réaction n'affecte pas la fonction amide (sans toutefois préciser les exemples choisis), remarquent¹¹ par la suite une méthylation de cette fonction; plusieurs auteurs ont également constaté une *N*-méthylation en proportion importante¹²⁻¹⁵.

Lorsque le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**1**) est méthyli par l'iodure de méthyle dans le *N,N*-diméthylformamide, en présence d'oxyde d'argent, l'imidate **6** est isolé avec un rendement de 31 %. Il est identique au dérivé préparé en présence de perchlorate d'argent. Le reste de l'amide de départ est sous forme *N*-méthylée (r.m.n.), mais l'isolement à l'état pur du dérivé correspondant

TABLEAU I

ALKYLATION DE LA FONCTION AMIDE DE DIVERS DÉRIVÉS *N*-ACYLÉS DU
2-AMINO-2-DÉSOXY-D-GLUCOSE

Composé	Conditions de la réaction ^a	Rendements ^b (%)	
		<i>O</i> -Alkylation	<i>N</i> -Alkylation
1	A	83	
	B	31	60 ^c
2	A	60	
	B	28	60 ^c
3	A	18	
	B	31	39
4	A	36	
	B	50	48

^a(A) CH₃I-Ag₂O-AgClO₄ dans chloroforme-benzène (5:1, v/v); (B) méthylation selon Kuhn *et al.*⁴

^bÉvalués par séparation des produits à l'aide d'une chromatographie sur colonne de gel de silice et pesée. ^cÉvaluation approximative par suite d'une *O*-désacétylation partielle lors de la réaction.

n'a pas été possible par suite d'une *O*-désacétylation partielle lors de la réaction, livrant un mélange complexe de dérivés *N*-méthylés possédant des groupes hydroxyles partiellement *O*-méthylés et *O*-acétylés. De la même façon, le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**2**) est transformé en imidate **7** (28 %) et en un mélange de composés *N*-méthylés et partiellement *O*-méthylés et *O*-acétylés (r.m.n.). Afin d'évaluer avec le maximum de précision les pourcentages relatifs d'alkylation du groupement amide sur les atomes d'oxygène et d'azote, la méthylation selon Kuhn *et al.*⁴ a été effectuée sur les deux dérivés **3** et **4**, stables en milieu basique. Le méthyl-2-acétamido-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -D-glucopyranoside⁸ (**3**) est lentement transformé (trois jours) en acétimide de méthyle et de *N*-(méthyl-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -D-glucopyranoside-2-yle) (**9**, 39 %), identique au dérivé préparé par la méthode au perchlorate d'argent, et en méthyl-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl-2-(*N*-méthylacétamido)- β -D-glucopyranoside (**15**, 31 %), identique à un échantillon authentique¹⁶. La méthylation selon Kuhn *et al.*⁴ du composé **3** a été effectuée par Heyns et Müller¹³, mais seul le dérivé *N*-méthylé **15** a été isolé (67 %). Le dérivé *O*-méthylé **9** est beaucoup plus volatil que le dérivé *N*-méthylé **15**, ce qui peut le faire passer facilement inaperçu (distillation ou chromatographie en phase gazeuse) si on ne le soupçonne pas.

Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside⁹ (**4**) est méthylié en une dizaine d'heures et livre quantitativement les produits de *O*- et de *N*-méthylation de la fonction amide. L'acétimide **10** (50 %) est identique au dérivé préparé par la méthode au perchlorate d'argent; le benzyl-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-désoxy-2-(*N*-méthylacétamido)- β -D-glucopyranoside (**16**, 48 %) est identique à un échantillon synthétisé par *N*-méthylation quantitative de **4** selon Hakomori¹⁷.

Stein et See-Hua Tan¹⁸ ont montré que le rapport d'alkylation sur les atomes

d'oxygène et d'azote de sels d'argent d'amides dépendait du solvant employé et diminuait fortement dans le *N,N*-diméthylformamide. Ces auteurs ont d'autre part souligné la difficulté à obtenir une bonne reproductibilité de ce rapport, par suite de la facilité de l'hydrolyse des imidates. Nos observations vont dans ce sens.

Ainsi, la méthylation selon Kuhn *et al.*⁴ de plusieurs β -glycosides du 2-acétamido-2-désoxy-D-glucose donne lieu, en plus d'une *N*-alkylation, à une *O*-alkylation importante de la fonction amide, le rapport de méthylation des atomes d'oxygène et d'azote dépendant de la nature du glycoside. Cette observation n'a encore jamais été explicitement formulée à notre connaissance. De plus un apport intéressant de cette étude sur le plan méthodologique est l'emploi du réactif oxyde d'argent-perchlorate d'argent-iodure de méthyle pour effectuer une *N*-désacétylation sélective en présence de groupements acétates.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141). Les spectres infra-rouge (i.r.) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Jouan-Jasco IRA-1, les spectres de résonance magnétique nucléaire (r.m.n.) à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer R-32 (90 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués par rapport au Me₄Si interne (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet). Les chromatographies en phase gazeuse (c.p.g.) sont effectuées au moyen d'un chromatographe Girdel (Modèle 3000) muni d'un détecteur à ionisation de flamme en utilisant soit une colonne d'acier de 2,10 m contenant 3 % de ECNSS-M sur Gas-Chrom Q (100–120 mesh) (colonne A), soit une colonne d'acier de 1,80 m contenant 3 % de SE 30 sur Chromosorb W HMDS (80–100 mesh) (colonne B). L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie (c.c.m.) sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice Merck HF 254 (épaisseur 0,25 mm) et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50 % de H₂SO₄ concentré et chauffage au moyen d'un épiradiateur. Les chromatographies sur colonne sont effectuées au moyen de gel de silice Merck (0,063–0,200 mm). Le chloroforme utilisé pour effectuer les réactions est anhydre et libre d'alcool. Le AgClO₄ anhydre est obtenu à partir de l'hydrate selon Radell *et al.*¹⁹. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Micro-Analyse du Centre National de la Recherche Scientifique (Thiais).

Acétimide de méthyle et de N-(benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside-2-yle) (6). — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (1, 437 mg, 1 mmol) est dissous dans un mélange de chloroforme (15 ml) et de benzène (3 ml), la solution étant agitée durant 5 h à la température ambiante en présence de Ag₂O (2,5 g), de AgClO₄ (830 mg), de CaSO₄ anhydre (1,5 g environ) et de CH₃I (0,25 ml). Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse diluée de Na₂S₂O₃, avec de l'eau, séché (Na₂SO₄) et

éaporé. Le résidu (460 mg, 100%), après chromatographie sur une colonne de gel de silice (18 g) au moyen de benzène-éther (3:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine, donne l'acétimidate **6** (370 mg, 83 %) sous forme d'un sirop incolore distillable sans décomposition, p.éb._{0,1} 190–200°, $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (*c* 1, chloroforme); i.r.: ν_{\max}^{film} 3043 (Ph), 1757 (OAc), 1688 (C=N), 1505 (Ph), 1250 (OAc), 735 et 669 cm^{-1} (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 1,95 (3 H, s, C-Me), 1,98, 2,03 et 2,12 (9 H, 3 s, OAc), 3,55 (3 H, s, OMe), 3,75 (1 H, m, H-5), 4,18 (1 H, q, $J_{5,6}$ 2,5 Hz, $J_{6,6'}$ 12 Hz, H-6), 4,40 (1 H, q, $J_{5,6'}$ 5 Hz, H-6'), 4,55 (1 H, d, $J_{1,2}$ 8 Hz, H-1), 4,78 (2 H, système AB, J 14 Hz, CH_2Ph), 5,20 (2 H, m, H-3 et H-4), 7,34 (5 H, s, Ph); le signal du proton H-2 sort sous le signal du groupement méthoxyle (δ 3,56).

Ce composé est homogène en c.p.g. (colonne B, programme de 5°/min de 110–250°), t_R 26 min. Avec ce même programme, le produit de départ **1** donne t_R 29 min.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_9$: C, 58,53; H, 6,47; N, 3,10; O, 31,90. Trouvé: C, 58,36; H, 6,55; N, 3,23; O, 31,82.

Cet acétimidate n'est pas très stable à l'air ambiant. Au bout de plusieurs mois, il est complètement transformé en benzyl-2-amino-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**5**), p.f. 141,5–142°, identique à un échantillon authentique (voir plus loin).

Traitement de l'acétimidate 6 par une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre. — L'acétimidate **6** (110 mg) est dissous dans de l'éther anhydre (4 ml). Après addition goutte à goutte d'une solution 0,17M de HCl dans de l'éther anhydre (2,3 ml), le benzyl 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside **1** précipite immédiatement à l'état pur (83 mg, 70%); il est identique à un échantillon authentique.

*Chlorhydrate de benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (11).* — L'acétimidate **6** (39,3 mg, 0,087 mmol) est dissous dans un mélange de méthanol (1,75 ml) et d'eau (0,5 ml) et est hydrolysé à température ambiante par addition d'une solution 54,2mM de HCl (1,61 ml, 0,087 mmol). Au bout de quelques min le milieu réactionnel est évaporé, donnant le chlorhydrate **11** sous forme d'un solide cristallin blanc (37,4 mg, 99,4%), p.f. 229–230°, $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (*c* 0,77, *N,N*-diméthylformamide); i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1755 et 1738 (OAc), 682 et 735 cm^{-1} (Ph); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆): δ 2,06 et 2,01 (9 H, 2 s, OAc), 3,38 (1 H, q, $J_{1,2}$ 9 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 4,10 (1 H, q, $J_{5,6}$ 3 Hz, $J_{6,6'}$ 12 Hz, H-6), 4,30 (1 H, q, $J_{5,6'}$ 5 Hz, H-6'), 5,18 (1 H, d, $J_{1,2}$ 9 Hz, H-1), 5,37 (1 H, t, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ 10 Hz, H-3), 7,35–7,70 (5 H, m, Ph), 8,91 (s, NH_3^+ , rapidement échangeable). Un échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans *N,N*-diméthylformamide-acétone-éther de pétrole.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_8$: C, 52,84; H, 6,07; N, 3,24. Trouvé: C, 53,03; H, 6,18; N, 3,27.

*Perchlorate de benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (12).* — *A. Par hydrolyse acide de l'acétimidate 6.* L'acétimidate **6** (99,5 mg, 0,22 mmol) est dissous dans un mélange de méthanol (3,5 ml) et d'eau (1 ml) et est hydrolysé à

la température ambiante par addition d'une solution 0,056M de HClO₄ (3,93 ml, 0,22 mmol). Au bout de quelques min, le milieu réactionnel est évaporé et le résidu cristallisé dans dichlorométhane-hexane, donnant le perchlorate **12** (91,3 mg, 83,5%), p.f. 181–182°, $[\alpha]_D^{20} - 11,9^\circ$ (*c* 3,15, *N,N*-diméthylformamide); i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1763 et 1757 (OAc), 751 et 691 cm⁻¹ (Ph); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆): δ 2,07 et 2,02 (9 H, 2 s, OAc), 3,45 (1 H, q, $J_{1,2}$ 9 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 5,30 (1 H, t, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ 10 Hz, H-3), 7,46 (5 H, s, Ph), 8,25 (s, NH₃⁺, rapidement échangeable).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₆ClNO₁₂: C, 46,02; H, 5,28; Cl, 7,15; N, 2,82; O, 38,72. Trouvé: C, 46,24; H, 5,16; Cl, 6,99; N, 2,97; O, 38,88.

*B. Par la méthode de Hanessian*⁶. Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**1**, 2,18 g) est transformé selon Hanessian⁶ en benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**5**, 1,85 g, 93,5%), recristallisé dans dichlorométhane-éther de pétrole (40–60°)–pentane, p.f. 140,5–141,5°, $[\alpha]_D^{20} - 31,8^\circ$ (*c* 0,72, chloroforme); i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1751 et 1229 (OAc), 715 et 689 cm⁻¹ (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 1,50 (2 H, s, NH₂), 2,12, 2,09 et 2,03 (9 H, 3 s, OAc), 3,72 (1 H, m, H-5), 4,94 (1 H, d, $J_{1,2}$ 7 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₅NO₈: C, 57,71; H, 6,37; N, 3,54. Trouvé: C, 57,52; H, 6,39; N, 3,69.

Après neutralisation à l'aide de HClO₄, évaporation et cristallisation du résidu dans dichlorométhane-éther de pétrole (40–60°), on obtient le perchlorate **12** (2,21 g, 89 % par rapport à **1**), identique au dérivé décrit ci-dessus.

*Benzimidate de méthyle et de N-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside-2-yle) (7)*. — Le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**2**, 499,5 mg, 1 mmol) est traité comme décrit pour la préparation de **6**, mais la réaction, incomplète, n'est arrêtée qu'au bout de six jours. Le même traitement donne le benzimidate **7** (309 mg, 60%) sous forme d'un sirop incolore distillable sans décomposition, p.éb._{0,1} 230–240°, $[\alpha]_D^{20} - 54,4^\circ$ (*c* 2,32, chloroforme); i.r.: ν_{\max}^{film} 1757 (OAc), 1671 (C=N), 1605, 1500 (Ph), 1243 (OAc), 748 et 688 cm⁻¹ (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 2,09, 2,00 et 1,98 (9 H, 3 s, OAc), 3,76 (3 H, s, OMe), 4,13 (1 H, q, $J_{5,6}$ 3 Hz, $J_{6,6'}$ 12 Hz, H-6), 4,38 (1 H, q, $J_{5,6'}$ 5 Hz, H-6'), 4,69 (1 H, d, $J_{1,2}$ 9 Hz, H-1), 4,83 (2 H, système AB, J 15 Hz, CH₂Ph), 4,96 (1 H, t, $J_{4,5}$ et $J_{3,4}$ 9 Hz, H-4), 5,30 (1 H, t, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ 9 Hz, H-3), 7,38 et 7,43 (10 H, 2 s, Ph). Les signaux des deux protons H-2 et H-5 sortent sous le signal du groupement méthoxyle (δ 3,72).

Ce composé est homogène en c.p.g. (colonne B, programme de 5°/min de 230–290°), t_R 7 min.

Anal. Calc. pour C₂₇H₃₁NO₉: C, 63,15; H, 6,08; N, 2,73; O, 28,04. Trouvé: C, 63,18; H, 6,15; N, 2,80; O, 28,00.

Après hydrolyse par HClO₄, ce benzimidate conduit au perchlorate **12**.

Benzimidate de méthyle et de N-(benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside-2-yle) (8). — Le benzimidate **7** (140 mg) est dissous dans du méthanol anhydre (20 ml) et quelques gouttes d'une solution méthanolique M de méthylate de sodium sont ajoutées. Après 2 h, le milieu réactionnel est neutralisé à l'aide de résine Dowex 50

W-X 4 (forme H⁺), filtré et évaporé. Le résidu, cristallisé dans acétate d'éthyle-éther de pétrole (40–60°), donne le benzimidate **8** (84 mg, 80%), p.f. 83,5–85,5°, $[\alpha]_D^{20} - 7,1^\circ$ (c 0,54, acétate d'éthyle); i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3400 (OH), 1657 (C=N), 1603 (Ph), 728 et 683 cm⁻¹ (Ph); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆ + D₂O): δ 3,71 (3 H, s, OMe), 4,49 (1 H, d, *J*_{1,2} 8 Hz, H-1), 7,27 (10 H, m, Ph).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₅NO₆: C, 65,10; H, 6,50; N, 3,62; O, 24,78. Trouvé: C, 64,95; H, 6,68; N, 3,65; O, 24,72.

Acétimide de méthyle et de N-(méthyl-2-désoxy-3,4,6-tri-O-méthyl-β-D-glucopyranoside-2-yle) (**9**). — Le méthyl-2-acétamido-2-désoxy-3,4,6-tri-O-méthyl-β-D-glucopyranoside (**3**, 416 mg) est traité pendant 24 h comme décrit ci-dessus. Le résidu, après chromatographie sur une colonne de gel de silice (18 g) au moyen de benzène-éthanol abs. (4:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine, donne l'acétimide **9** (80 mg, 18%) sous forme d'un liquide incolore distillable quantitativement, p.éb._{0,05} 95°, $[\alpha]_D^{20} + 13,6^\circ$ (c 2,89, chloroforme); i.r.: ν_{\max}^{film} 1682 (C=N); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 1,95 (3 H, s, Me-C), 3,27 (1 H, m, H-2), 3,47, 3,48, 3,52, 3,59 et 3,68 (15 H, 5 s, OMe), 4,25 (1 H, d, *J*_{1,2} 8 Hz, H-1).

Ce composé est homogène en c.p.g. (colonne A, programme de 3°/min de 110–180°), *t*_R 8 min. Avec ce même programme, le produit de départ **3** donne *t*_R 36 min.

Anal. Calc. pour C₁₃H₂₅NO₆: C, 53,59; H, 8,65; N, 4,81; O, 32,95. Trouvé: C, 53,31; H, 8,54; N, 4,96; O, 32,75.

Perchlorate de méthyl-2-amino-2-désoxy-3,4,6-tri-O-méthyl-β-D-glucopyranoside (**13**). — L'acétimide **9** (80 mg) est hydrolysé par 1 équiv. de HClO₄ dilué, donnant le perchlorate **13**, cristallisé dans méthanol-dichlorométhane-hexane (75 mg, 66%), p.f. 173–174°, $[\alpha]_D^{20} + 18,2^\circ$ (c 1,52, *N,N*-diméthylformamide); i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1620 (NH₃⁺); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆ + D₂O): δ 2,81 (1 H, t, *J*_{1,2} et *J*_{2,3} 8 Hz, H-2), 3,34, 3,45, 3,48 et 3,56 (12 H, 4 s, OMe), 4,44 (1 H, d, H-1).

Anal. Calc. pour C₁₀H₂₂ClNO₉: C, 35,78; H, 6,60; N, 4,17. Trouvé: C, 35,30; H, 6,74; N, 4,18.

Acétimide de méthyle et de N-(benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside-2-yle) (**10**). — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**4**, 582 mg) est traité pendant 26 h comme décrit ci-dessus. Le résidu, après chromatographie sur une colonne de gel de silice (25 g) au moyen de benzène-éther (9:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine, donne l'acétimide **10** (214 mg, 36%) sous forme d'un sirop incolore distillable sans décomposition, p.éb._{0,03} 300°, $[\alpha]_D^{20} - 16,9^\circ$ (c 6,82, chloroforme); i.r.: ν_{\max}^{film} 3072, 3028 (Ph), 1668 (C=N), 1498, 727 et 685 cm⁻¹ (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 1,96 (3 H, s, Me-C), 3,62 (3 H, s, OMe), 3,60 (1 H, m, H-2), 4,49 (1 H, d, *J*_{1,2} 7 Hz, H-1), 7,35, 7,32 et 7,30 (20 H, 3 s, Ph).

Anal. Calc. pour C₃₇H₄₁NO₆: C, 74,60; H, 6,94; N, 2,35; O, 16,12. Trouvé: C, 74,44; H, 6,84; N, 2,26; O, 15,86.

Perchlorate de benzyl-2-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**14**). — L'acétimide **10** (68,2 mg) est hydrolysé par 1 équiv. de HClO₄ dilué, donnant

le perchlorate **14**, cristallisé dans dichlorométhane-hexane (60,7 mg, 83,3 %), p.f. 147–148°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3,6^\circ$ (c 2,88, *N,N*-diméthylformamide); i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} 1610$ (NH_3^+).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClNO}_9$: C, 63,79; H, 5,98; N, 2,19; O, 22,49. Trouvé: C, 63,70; H, 6,02; N, 2,41; O, 22,31.

*Méthylation selon Kuhn et al.*⁴ du benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside. — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside (**1**, 655 mg) est dissous dans du *N,N*-diméthylformamide anhydre (12 ml) et agité pendant 7 h à température ambiante en présence de Ag_2O (3,75 g) et CH_3I (4 ml). Après filtration, le milieu réactionnel est évaporé et le résidu chromatographié sur une colonne de gel de silice (20 g) à l'aide de benzène-éther (3:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine. On obtient l'acétimide de méthyle et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside-2-yle) (**6**, 209 mg, 31 %), identique au dérivé préparé ci-dessus.

Une élution au méthanol donne un résidu complexe (468 mg). L'étude des spectres i.r. et de r.m.n. indique qu'il s'agit d'un mélange de composés de *N*-méthylation partiellement *O*-méthylés et *O*-acétylés sur les groupes hydroxyles.

*Méthylation selon Kuhn et al.*⁴ du benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside. — Le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside (**2**, 748,5 mg) est méthylyé comme décrit ci-dessus. Une chromatographie du résidu (800 mg) sur une colonne de gel de silice (30 g) à l'aide de benzène-éther (3:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine donne le benzimidate de méthyle et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside-2-yle) (**7**, 217,6 mg, 28,2 %), identique au dérivé décrit ci-dessus.

Une élution à l'aide de chloroforme-acétone (11,5:1, v/v) donne un résidu (546 mg) constitué (i.r. et r.m.n.) de composés *N*-méthylés et partiellement *O*-méthylés et *O*-acétylés sur les groupes hydroxyles.

*Méthylation selon Kuhn et al.*⁴ du méthyl-2-acétamido-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -*D*-glucopyranoside. — Le méthyl-2-acétamido-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -*D*-glucopyranoside (**3**, 416 mg) est méthylyé comme décrit ci-dessus, l'agitation étant maintenue pendant trois jours. Une chromatographie sur une colonne de gel de silice (75 g) au moyen de benzène-éthanol abs. (5:1, v/v) contenant 0,1 % de triéthylamine donne, par ordre d'élution croissante, deux composés à l'état pur:

L'acétimide de méthyle et de *N*-(méthyl-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl- β -*D*-glucopyranoside-2-yle) (**9**, 137 mg, 31 %), identique au dérivé décrit ci-dessus.

Le méthyl-2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-méthyl-2-(*N*-méthylacétamido)- β -*D*-glucopyranoside (**15**, 160 mg, 39 %); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 2,02 et 2,06 (3 H, 2 s, OAc), 2,89 et 3,09 (3 H, 2 s, *N*-Me), 3,43–3,68 (12 H, m, *O*-Me), 4,38 (1 H, d, $J_{1,2}$ 8 Hz, H-1). Le dédoublement des signaux des groupements acétyle et *N*-méthyle est dû à la présence de deux rotamères^{15,20}. En abaissant progressivement la température d'enregistrement du spectre, on constate la diminution progressive du signal *N*-Me à bas champ, le signal du groupement *N*-acétyle devenant rapidement un singulet. Ce composé est identique au dérivé préparé selon Jacquinet et Sinaÿ¹⁶.

Les dernières fractions contiennent le produit de départ 3 n'ayant pas réagi (78,5 mg, 19%).

Méthylation selon Kuhn et al.⁴ du benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside. — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (4, 582 mg) est méthylié comme décrit ci-dessus, l'agitation étant maintenue pendant 10 h. Une chromatographie du résidu sur une colonne de gel de silice (25 g) au moyen de benzène-éther (6:1, v/v) contenant 0,1% de triéthylamine donne, par ordre d'éluion croissante, deux composés à l'état pur:

L'acétimidate de méthyle et de *N*-(benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside-2-yle) (10, 300 mg, 50,4%), identique au dérivé décrit plus haut.

Le benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-(*N*-méthylacétamido)-β-D-glucopyranoside (16, 281,3 mg, 48%) sous forme d'un sirop distillable sans décomposition, p.éb._{0,03} 300°, $[\alpha]_D^{20} -19,7^\circ$ (*c* 1,34, chloroforme); i.r.: ν_{\max}^{film} 3070, 3040 (Ph), 1641 (Amide I), 1497, 728 et 634 cm^{-1} (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 1,89, 2,22 et 2,58 (6 H, 3 s, Ac et Me-*N*, deux rotamères^{15,20}), 7,30–7,40 (20 H, m, Ph).

Anal. Calc. pour C₃₇H₄₁NO₆: C, 74,60; H, 6,94; N, 2,35; O, 16,12. Trouvé: C, 74,76; H, 7,07; N, 2,21; O, 16,14.

Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-(N-méthylacétamido)-β-D-glucopyranoside (16). — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (4, 647 mg) est méthylié selon Hakomori¹⁷. Le résidu obtenu est purifié à l'aide d'une chromatographie sur une colonne de gel de silice (50 g) à l'aide de chloroforme-acétone (24:1, v/v); les fractions pures de 16 (655 mg, 100%) sont identiques au dérivé préparé selon la technique de Kuhn *et al.*⁴.

RÉFÉRENCES

- 1 J.-R. POUIGNY ET P. SINAY, *Carbohydr. Res.*, 47 (1976) 69–79.
- 2 R. KUHN ET W. KIRSCHENLOHR, *Chem. Ber.*, 86 (1953) 1331–1333; M. PARQUET ET P. SINAY, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 195–202.
- 3 W. O. CUTLER ET S. PEAT, *J. Chem. Soc.*, (1939) 274–279.
- 4 R. KUHN, H. TRISCHMANN ET I. LÖW, *Angew. Chem.*, 67 (1955) 32.
- 5 R. ROGER ET D. G. NEILSON, *Chem. Rev.*, 61 (1961) 188–189.
- 6 S. HANESSIAN, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 1549–1552.
- 7 J. YOSHIMURA, M. FUNABASHI, S. ISHIGE ET T. SATO, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 39 (1966) 1760–1764; P. H. GROSS ET R. W. JEANLOZ, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 2759–2763.
- 8 R. KUHN ET H. TRISCHMANN, *Chem. Ber.*, 96 (1963) 284–287.
- 9 R. HARRISON ET H. G. FLETCHER, JR., *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2317–2321.
- 10 G. D. LANDER ET F. T. JEWSON, *J. Chem. Soc.*, 83 (1903) 766–771 et articles antérieurs.
- 11 R. KUHN, H. H. BAER ET A. GAUHE, *Chem. Ber.*, 91 (1958) 364–374.
- 12 R. U. LEMIEUX ET R. J. CUSHLEY, *Can. J. Chem.*, 41 (1963) 858–862.
- 13 K. HEYNS ET D. MÜLLER, *Tetrahedron*, 21 (1965) 3151–3169.
- 14 E. V. RAO, J. G. BUCHANAN ET J. BADDILEY, *Biochem. J.*, 100 (1966) 801–810.
- 15 P. A. J. GORIN, *Carbohydr. Res.*, 27 (1973) 309–323.
- 16 J.-C. JACQUINET ET P. SINAY, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) 101–114.
- 17 S. HAKOMORI, *J. Biochem. (Tokyo)*, 55 (1964) 205–208.
- 18 A. R. STEIN ET SEE-HUA TAN, *Can. J. Chem.*, 52 (1974) 4050–4061.
- 19 J. RADELL, J. W. CONNOLLY ET A. J. RAYMOND, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3958–3960.
- 20 H. S. GUTOWSKY ET C. H. HOLM, *J. Chem. Phys.*, 25 (1956) 1228–1234.