Carbohydrate Research
Elsevier Publishing Company, Amsterdam
Printed in Belgium

DÉPLACEMENTS EN SÉRIE MÉTHYL FURANOSIDE. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DU 2,3,5-TRIAMINO-2,3,5-TRIDÉSOXY-D-ARABINOSE ET -D-XYLOSE*

JEAN HILDESHEIM, JANINE CLÉOPHAX, ANNE-MARIE SÉPULCHRE ET STEPHAN D. GÉRO
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C. N. R. S., 91 Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 17 juillet 1968)

SOMMAIRE

Le méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-ribofuranoside, traité par l'azothydrate de sodium dans la *N*,*N*-diméthylformamide, fournit après 2,5 h à 145°, le diazide **3** caractérisé par un dérivé di-*N*-benzoylé cristallin. Le méthyl 5-benzamido-2,3-benzoylépimino-2,3,5-tridésoxy-β-D-lyxofuranoside (**7**) a été obtenu avec un rendement de 61 % à partir du diazide **3**, par traitement de ce dernier avec l'aluminohydrure de lithium, suivi d'une benzoylation. L'azidolyse de l'aziridine **7** a fourni deux composés dans le rapport 1,8:1 qui, après hydrogénation et *N*-benzoylation, ont donné respectivement les méthyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-D-arabinoside et -xyloside correspondants. L'absence de réactivité du groupement tosyloxy sur C-2, vis-à-vis de déplacements du type S_N2 est discutée.

ABSTRACT

Methyl 5-azido-5-deoxy-2,3-di-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-ribofuranoside was treated with sodium azide in *N*,*N*-dimethylformamide for 2.5 h at 145° to give the diazido compound **3**, characterised as crystalline di-*N*-benzoyl derivative. Methyl 5-benzamido-2,3-benzoylepimino-2,3,5-trideoxy-β-D-lyxofuranoside (**7**) was obtained in 61 % yield from diazide **3** by treatment with lithium aluminum hydride, followed by direct benzoylation. Azidolysis of **7** with sodium azide in *N*,*N*-dimethylformamide gave two compounds in a ratio 1.8:1, which were readily converted, after hydrogenation and *N*-benzoylation to the corresponding methyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-trideoxy-β-D-arabinoside and -xyloside, respectively. The lack of reactivity of the tosyloxy group at C-2 towards S_N2-type displacements is discussed.

INTRODUCTION

La découverte dans la nature de composés aminés et polyaminés, possédant des propriétés antibiotiques et antitumorales[1–3], a éveillé l'intérêt de nombreux auteurs et

*14e Communication sur les déplacements en série tétrahydrofurannique. Pour la 13e communication, voir J. Cléophax, J. Hildesheim, A. M. Sépulchre et S. D. Géro, *Bull. Soc. Chim.*, sous presse. Une communication préliminaire a été publiée : J. Cléophax, S. D. Géro et J. Hildesheim, *Chem. Commun.*, (1968) 94.

a stimulé la synthèse de monosaccharides possédant des fonctions azotées. Ces efforts ont, en particulier, porté sur l'élaboration de dérivés polyaminés et récemment[4], la synthèse d'un hexose de forme pyranoïde contenant quatre fonctions aminées a été réalisée.

Bien souvent, les problèmes soulevés pour la réalisation d'une telle polyfonctionnalité ont pu être résolus, soit à l'aide de réactions du type S_N2, soit par des réactions du type anchimérique sur des molécules substituées par des sulfonates convenablement situés. Il est néanmoins surprenant de constater le nombre restreint[5,6] de travaux ayant pour objet l'introduction de multiples fonctions azotées dans des dérivés tétrahydrofuranniques.

La partie glycosidique de la puromycine[7] est un « 3-amino-3-désoxy-D-ribose ». Cet antibiotique possède des propriétés biologiques du plus grand intérêt. En conséquence, l'élaboration de dérivés diaminés et triaminés du type furanoïde (précurseurs synthétiques des di- et triamino-nucléosides correspondants), exerce une certaine attraction aussi bien du point de vue chimique que du point de vue biologique.

Dans ce travail, nous décrivons l'introduction successive de trois fonctions azotées dans un pentofuranoside, le produit de départ étant le méthyl 2,3,5-tri-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-ribofuranoside.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'action de l'azothydrate de sodium dans la diméthylformamide pendant 30 min à 100° sur le méthyl 2,3,5-tri-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-ribofuranoside[8] (**1**) a mené, avec un rendement de 90%, au méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-ribofuranoside (**2**).

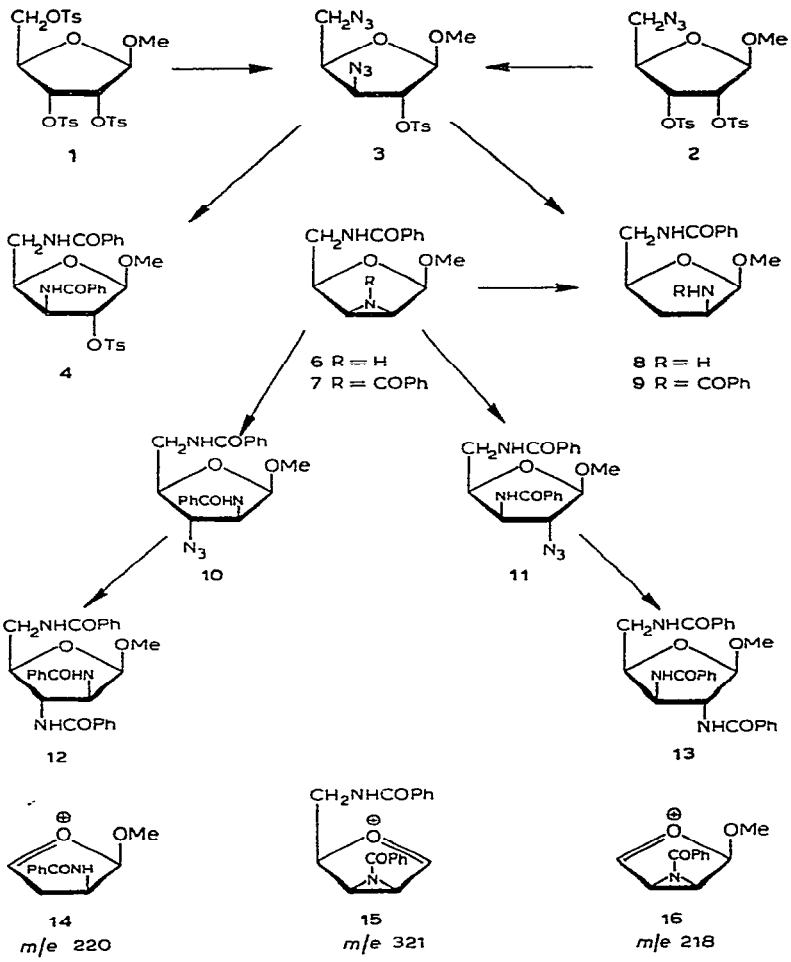
Une seconde fonction azide peut être introduite dans l'oside **2** par le déplacement direct de l'un des deux sulfonates secondaires. Ceci a été réalisé en augmentant, d'une part la température à 145° et, d'autre part, le temps de chauffage. Le méthyl 3,5-diazido-3,5-didésoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl-β-D-xylofuranoside (**3**) a été ainsi obtenu avec un rendement de 60%. En outre, le diazide **3** étant une huile, le composé a été caractérisé, après hydrogénation suivie d'une benzoylation, par son dérivé di-*N*-benzoylé cristallin **4**.

Il est à noter que le dérivé diazidomonotosyle **3** peut être obtenu directement à partir du tritosyle **1** par traitement direct de celui-ci avec de l'azothydrate de sodium.

Le spectre de r.m.n. du diazide **3** montre le proton glycosidique à 4,87 p.p.m.; il apparaît sous forme d'un doublet de faible couplage, $J_{1,2}$ 2 Hz. Ceci est en accord avec une relation *trans* des protons sur C-1 et C-2. On remarque, d'autre part, que l'hydrogène de C-3 qui, dans le composé **2** apparaissait vers 4,75 p.p.m., a subi un déplacement diamagnétique. Il apparaît dans le diazide **3**, vers 4,4 p.p.m., comme un multiplet non résolu. Les données de la r.m.n. suggèrent donc fortement que le déplacement s'est produit avec inversion de configuration sur C-3.

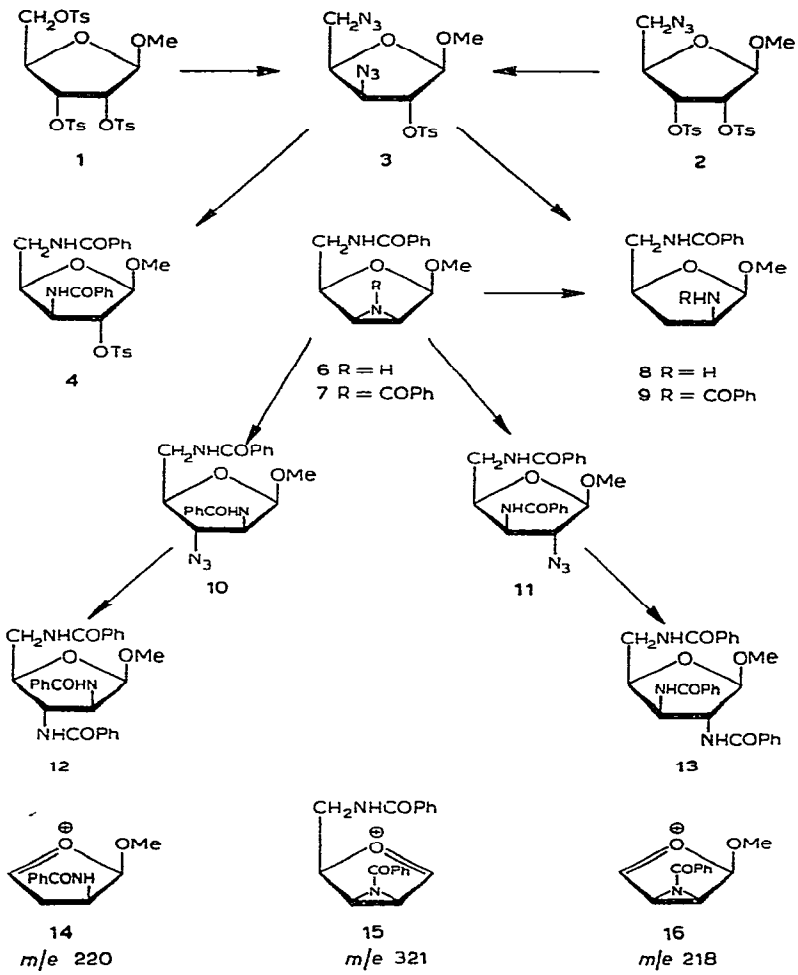
Il ne nous a pas été possible en revanche d'introduire une troisième fonction azide par cette voie dans le diazide **3**, des conditions réactionnelles plus poussées

menant invariablement à une décomposition extensive. Cette dernière observation, c'est-à-dire qu'un déplacement ne peut avoir lieu sur C-2 dans le composé **3**, même en présence d'un nucléophile puissant comme l'est l'ion azide, suggère que C-2 est un site non réactif. Ce fait peut être rationalisé en fonction de l'environnement électronique de C-2 qui a, dans sa proximité immédiate, d'une part, l'oxygène du méthoxyle anomérique, d'autre part, l'oxygène de l'hétérocycle. Au cours d'un processus de substitution du type S_N2, il en résulterait des interactions dipolaires qui s'opposeraient à la formation d'un état de transition sur C-2. Il est vraisemblable que le haut degré de sélectivité observé ici et dans d'autres cas similaires[9], lors de déplacements nucléophiles sur des composés possédant le système *cis*-ditosyloxy (par exemple **1** ou **2**), est dû à l'absence quasi totale de réactivité du groupement tosyloxy sur C-2.



Afin de prouver de façon définitive la relation *trans* des groupements azide et tosyle dans le composé **3**, nous avons tenté de le convertir en aziridine corres-

menant invariablement à une décomposition extensive. Cette dernière observation, c'est-à-dire qu'un déplacement ne peut avoir lieu sur C-2 dans le composé **3**, même en présence d'un nucléophile puissant comme l'est l'ion azide, suggère que C-2 est un site non réactif. Ce fait peut être rationalisé en fonction de l'environnement électronique de C-2 qui a, dans sa proximité immédiate, d'une part, l'oxygène du méthoxyle anomérique, d'autre part, l'oxygène de l'hétérocycle. Au cours d'un processus de substitution du type S_N2, il en résulterait des interactions dipolaires qui s'opposeraient à la formation d'un état de transition sur C-2. Il est vraisemblable que le haut degré de sélectivité observé ici et dans d'autres cas similaires[9], lors de déplacements nucléophiles sur des composés possédant le système *cis*-ditosyloxy (par exemple **1** ou **2**), est dû à l'absence quasi totale de réactivité du groupement tosyloxy sur C-2.



Afin de prouver de façon définitive la relation *trans* des groupements azide et tosyle dans le composé **3**, nous avons tenté de le convertir en aziridine corres-

vation du spectre de r.m.n. à 100 MHz. Le proton glycosidique de l'isomère *xylo* **11** se présente sour forme d'un doublet de faible couplage : $J_{1,2}$ 1 Hz, à 4,87 p.p.m., alors que le proton de C-2 apparaît comme un quadruplet vers 3,92 p.p.m. Par irradiation de ce dernier proton, on observe la disparition du couplage du proton glycosidique ainsi qu'une simplification du multiplet vers 4,82 p.p.m., dû à l'hydrogène de C-3. Le proton de C-4, qui apparait sous forme d'un multiplet complexe vers 3,1 p.p.m., ne modifie pas, après irradiation, l'apparence du proton vicinal à la fonction azide sur C-2. Un tel comportement est en faveur de la structure *xylo* **11**.

L'hydrogénation catalytique des deux isomères **10** et **11**, suivie d'une benzoylation *in situ*, fournit respectivement sous forme cristalline, le méthyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-D-arabinofuranoside (**12**) et le méthyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-D-xylofuranoside (**13**).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Davison (100–200 Mesh). Les séparations en couche mince ont été faites à l'aide de Kieselgel G (E. Merck, Darmstadt).

Les spectres de r.m.n. ont été, sauf mention contraire, mesurés dans le chloroforme, à la fréquence de 60 MHz avec un spectrophotomètre Varian A-60. Les déplacements chimiques sont mesurés à partir de la raie du tétraméthylsilane, prise comme zéro de référence et exprimés soit en Hz soit en δ.

Les spectres de masse ont été effectués dans le service de l'Institut sur un appareil MS 9 de la compagnie A.E.I.

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Koffler et sont corrigés; les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil « Quick » de Roussel et Jouan.

Toutes les analyses ont été fournies par le service de micro-analyse du C.N.R.S.

Méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-O-p-*tolylsulfonyl-β*-D-*ribofuranoside* (**2**). — Le tritosylate **1** (3,098 g) est dissous dans la *N,N*-diméthylformamide anhydre (30 ml) est additionné d'azothydrate de sodium (520 mg, 62% d'excès). Le tout est porté à 100° pendant 30 min. La solution réactionnelle est alors refroidie et versée dans une ampoule contenant du chloroforme. La solution chloroformique est lavée 3 fois à l'eau, puis est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à pression réduite et finalement sous vide poussé afin de chasser les dernières traces de *N,N*-diméthylformamide. Le résidu cristallise dans le méthanol (2,2 g; 90%). Une recristallisation dans le même solvant donne un p.f. 122–123°; $[\alpha]_D^{28}$ +80,5° (*c* 0,63, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{23}N_3O_8S_2$: C, 48,29; H, 4,62; N, 8,45; S, 12,87. Trouvé : C, 48,29; H, 4,66; N, 8,23; S, 13,09.

Méthyl 3,5-diazido-3,5-didésoxy-2-O-p-*tolylsulfonyl-β*-D-*xylofuranoside* (**3**). *Voie A* — Le monoazide **2** (10,13 g), dissous dans la *N,N*-diméthylformamide anhydre (100 ml) est additionné d'azothydrate de sodium (6,65 g, 5 éq.). Le tout est porté, sous agitation magnétique à 145° pendant 2,5 h. Après refroidissement, la solution réactionnelle est extraite comme pour le produit **2**. Le résidu brun montre

alors deux taches sur couche mince (solvant : acétate d'éthyle–éther de pétrole 1:4). La tache migrant le moins (R_F 0,50) est du produit de départ n'ayant pas réagi. L'autre tache (R_F 0,55) est le diazide **3**. Le sirop est dissous dans le méthanol chaud (40 ml) qui, par refroidissement, laisse déposer 2,4 g de cristaux du produit de départ **2**. Les eaux mères sont concentrées et chromatographiées sur une colonne de gel de silice (300 g) préalablement équilibrée dans un mélange d'acétate d'éthyle–éther de pétrole (1:4). L'élution se fait à l'aide du même solvant. On recueille ainsi 3,2 g de diazide pur (55,8 %), $[\alpha]_D^{24}$ −56° (*c* 0,53, chloroforme).

Voie B. — Le tritosylate **1** (55 g) dissous dans la *N*,*N*-diméthylformamide (500 ml) est additionné d'azothydrate de sodium (39,5 g; 3,47 éq.). Le tout est porté à 145° pendant 2,5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité comme pour la voie A; 10,04 g de monoazide **2** sont récupérés par cristallisation. Le reste du produit fournit, après chromatographie, 14,56 du diazide **3** (rdt. 58,5 %, compte tenu du monoazide **2** formé).

*Méthyl 3,5-dibenzamido-3,5-didésoxy-2-*O*-p-tolylsulfonyl-β-*D*-xylofuranoside* (**4**). — Le diazide **3** (300 mg) dissous dans le méthanol (15 ml) est hydrogéné pendant 45 min en présence de platine d'Adams (100 mg). Après ce laps de temps, on filtre sur Célite, rince au méthanol et concentre le volume à environ 10 ml et ajoute 550 mg (50 % d'excès) d'anhydride benzoïque. Après 2 h d'agitation magnétique à température ordinaire, le précipité formé est filtré (200 mg), p.f. 170–177°, homogène en couche mince (R_F 0,8); acétate d'éthyle–éther de pétrole (4:1). Une recristallisation dans le méthanol donne un p.f. 173,5–175°, $[\alpha]_D^{23}$ −79,2 (*c* 0,65, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{28}N_2O_7S$: C, 61,82; H, 5,38; N, 5,34; S, 6,10. Trouvé : C, 62,06; H, 5,44; N, 5,55; S, 6,39.

*Méthyl 5-benzamido-3-benzoylépimino-2,3,5-tridésoxy-β-*D*-lyxofuranoside* (**7**). — Une solution de diazide **3** (2,5 g) dissous dans le tétrahydrofuranne (25 ml) fraîchement distillé est versée goutte à goutte dans une suspension d'aluminohydrure de lithium (1,14 g) et de tétrahydrofuranne (10 ml) refroidie à 0°, sous agitation magnétique. Le bain est ainsi conservé à 0° durant 1,5 h, après quoi, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par des petites portions d'éther humide. Le tout est filtré sur Célite et le précipité, abondamment lavé à l'aide de tétrahydrofuranne. Le filtrat est évaporé et le sirop résiduel, dissous dans le méthanol (25 ml). On ajoute 4,75 g d'anhydride benzoïque et la solution est gardée une nuit à température ordinaire. Le méthanol est ensuite évaporé à pression réduite et le résidu est agité avec du bicarbonate de sodium aqueux. Après 1 h de ce traitement, le tout est transvasé dans une ampoule contenant du chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium et distillation du solvant, le résidu est cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle–éther de pétrole, 1,322 g (53 %). La chromatographie des eaux mères augmente le rendement de 5 à 10 %, p.f. 126–128°; $[\alpha]_D^{23}$ −92,5° (*c* 0,4, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{22}O_5N_2$: C, 68,17; H, 5,72; N, 7,95. Trouvé : C, 67,87; H, 5,73; N, 8,17.

*Méthyl 2,5-dibenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-*D-thréo-*pentofuranoside* (**9**). — Le diazide **3** est dissous dans le méthanol (50 ml) et additionné d'hydrate d'hydrazine à 98% (3,5 ml). On ajoute alors avec précaution 4 à 5 grosses spatulées de nickel Raney vieilli. Il se produit un échauffement. Après 10 min la suspension est portée à reflux durant 1 h 20 min. Une filtration sur Célite donne une solution claire qui est ensuite concentrée à 30 ml. On ajoute alors 1,380 g (50% d'excès) d'anhydride benzoïque. Le mélange réactionnel est gardé 1 h à température ordinaire sous agitation magnétique, après quoi il est évaporé à sec. Le résidu est ensuite trituré pendant 1 h avec du bicarbonate de sodium aqueux et le tout est versé dans une ampoule contenant du chloroforme. Après lavage à l'eau, l'extrait chloroformique est séché sur sulfate de sodium et concentré en un sirop jaune pâle. Ce sirop est chromatographié sur une colonne de gel de silice préalablement équilibrée avec du chloroforme. Ce même solvant élue les impuretés. La substance est éluée avec le chloroforme–méthanol (98:2), 255 mg (34,4%), p.f. 161–163°, $[\alpha]_D^{22}$ −23,5° (*c* 0,68, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{22}N_2O_4$: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,91. Trouvé : C, 68,01; H, 6,26; N, 8,07.

*Méthyl 3-azido-2,5-dibenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-*D-*arabinofuranoside* (**10**) *et méthyl 2-azido-3,5-dibenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-*D-*xylofuranoside* (**11**). — L'aziridine **7** (310 mg) est dissoute dans la N,N^1-diméthylformamide (7,5 ml) et additionnée d'azothydrate de sodium (225 mg, 4 éq.). Le tout est porté à 140° pendant 45 min. Le mélange réactionnel est alors traité de la manière habituelle. Le résidu est dissous dans un peu de benzène et chromatographié sur une colonne de gel de silice (30 g) équilibrée dans ce même solvant. La polarité est alors augmentée rapidement jusqu'à 60% à l'aide du chloroforme. Le premier isomère **11** est élué avec ce système. On recueille 102 mg (29,3%) de cristaux homogènes en couche mince (R_F 0,65; acétate d'éthyle–éther de pétrole 4:1). Une recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle–éther de pétrole donne un p.f. 193–195°; $[\alpha]_D^{27}$ −130° (*c* 0,95; chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{21}N_5O_4$: C, 60,75; H, 5,35; N, 17,71. Trouvé : C, 60,84; H, 5,35; N, 17,56.

Le second isomère **10** est obtenu en augmentant la polarité du solvant jusqu'à 80% avec le chloroforme. On obtient 191 mg (54,7%), d'un produit homogène sur plaque, (R_F 0,55; acétate d'éthyle–éther de pétrole 4:1), qui cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle–éther de pétrole, p.f. 158–160°; $[\alpha]_D^{26}$ −4° (*c* 1,56, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{21}N_5O_4$: C, 60,75; H, 5,35; N, 17,71. Trouvé : C, 60,75; H, 5,41; N, 17,41.

*Méthyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-*D-*arabinofuranoside* **12**. — Le dérivé **10** (100 mg) est dissous dans le méthanol (10 ml) et hydrogéné pendant 30 min en présence d'oxyde de platine (40 mg). La suspension est filtrée sur Célite et le précipité est rincé à l'aide de méthanol. Le volume du filtrat est concentré à 10 ml et l'on ajoute 80 mg (1,3 éq.) d'anhydride benzoïque. La solution est gardée

quelques heures à température ordinaire. Le précipité formé est alors filtré, rincé au méthanol et recristallisé dans un mélange de chloroforme–éther de pétrole (80 mg), p.f. 304–306°; $[\alpha]_D^{20}$ −64° (*c* 0,17, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{27}N_3O_5$: C, 68,48; H, 5,75; N, 8,87. Trouvé : C, 68,34; H, 5,76; N, 8,65.

*Méthyl 2,3,5-tribenzamido-2,3,5-tridésoxy-β-*D*-xylofuranoside* (**13**). — Le processus d'obtention est essentiellement le même que pour le dérivé **12**; il est nécessaire néanmoins de doubler le volume de méthanol et au besoin de chauffer afin de solubiliser la substance, lors de l'hydrogénation; 89 mg sont obtenus à partir de 100 mg de **11**, p.f. 282–284°; $[\alpha]_D^{24}$ −20,6° (*c* 2,9, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{27}N_3O_5$: C, 68, 48; H, 5,75; N, 8,87. Trouvé : C, 68,36; H, 6,03; N, 8,54.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide matérielle de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique auprès du Premier Ministre, Comité de Biologie Moléculaire (Convention n° 66-00.308). Nous remercions M. le Professeur E. Lederer pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1 J. D. DUTCHER, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 18 (1963) 259.
2 G. F. GAUSE, *Chem. Ind.* (London), (1966) 1506.
3 Z. VÁNEK ET J. MAJER, *Antibiotics*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1967.
4 Y. ALI ET A. RICHARDSON, *Chem. Commun.*, (1967) 554.
5 J. CLÉOPHAX, J. HILDESHEIM, R. E. WILLIAMS ET S. D. GÉRO, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 1415.
6 L. GOODMAN, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 22 (1967) 109.
7 J. FOX, K. A. WATANABE ET A. BLOCH, *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 5 (1966) 251.
8 J. CLÉOPHAX, J. HILDESHEIM ET S. D. GÉRO, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967) 4111.
9 J. CLÉOPHAX, J. HILDESHEIM ET S. D. GÉRO, résultats inédits.
10 R. D. GUTHRIE ET D. MURPHY, *J. Chem. Soc.*, (1963) 5288.
11 A. D. BARFORD ET A. C. RICHARDSON, *Carbohyd. Res.*, 4 (1967) 408.
12 D. H. BUSS, L. HOUGH ET A. C. RICHARDSON, *J. Chem. Soc.*, (1965) 2736.
13 G. CASINI AND L. GOODMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1427.