

## FORMATION COMPETITIVE D'IONS AZETIDINIUM, PYRROLIDINIUM ET AZIRIDINIUM LORS DE LA FLUORATION DE QUELQUES DIMETHYLAMINOPENTO- FURANOSIDES DI-O-MESYLES

Marie-Béatrice Giudicelli, Dominique Picq et Daniel Anker\*

UCB-LYON I, Lab. de Chimie Organique 3, associé au CNRS,  
43 Boulevard du 11 Novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex (France)

(Received in Belgium 18 May 1992)

**Key-Words :** azetidinium ions ; pyrrolidinium ions ; NMR of cyclic quaternary ammonium ions ; fluorination ; aminofluoropentofuranosides

**Abstract :** 5-O-mesylated furanosides such as 3-dimethylamino-D-*xylo* (**2β** and **10β**) or 2-dimethylamino-D-*arabin*o (**1α**, **7α** and **7β**) readily afford a new class of bicyclic compounds with an azetidinium or a pyrrolidinium ring ; whenever competitive aziridinium ion can be obtained (in the case of 3,5 or 2,5 dimesylates), formation of four or five-membered ring is mainly observed : these ions seem quite unreactive towards fluorinating agents.

**Résumé :** Les furanosides 5-O-mésylés de type 3-diméthylamino-D-*xylo* (**2β** et **10β**) ou 2-diméthylamino-D-*arabin*o (**1α**, **7α** et **7β**) conduisent aisément à une nouvelle famille de composés bicycliques comportant un cycle azétidinium ou pyrrolidinium. Lorsque des ions aziridinium peuvent se former concurrentiellement (dans le cas des 3,5 ou 2,5 dimésylates), l'obtention des cycles à quatre ou cinq atomes est fortement privilégiée : ces ions paraissent très peu réactifs vis-à-vis des ions fluorures.

### Introduction

Dans le cadre de nos recherches sur les voies d'accès aux fluoro (ou difluoro) amino-sucres,<sup>1</sup> nous avions envisagé d'obtenir, sans isoler d'intermédiaire, des dérivés difluorés par action d'un donneur de fluorure sur un dimésylate (schéma 1). En effet, nous avions déjà montré<sup>2</sup> que la fluoruration en C-2 ou C-3 d'un *vic-trans*-dialkylaminomésylate pyranique intervenait par l'intermédiaire d'un ion aziridinium : il était donc indifférent d'utiliser les composés **1** ou **2** en ce qui concerne la régiosélectivité de la fluoruration sur le cycle ; d'autre part, un résultat récent<sup>3</sup> décrit par certains d'entre nous laissait prévoir qu'en utilisant le complexe Et<sub>3</sub>N,2HF on pourrait substituer en même temps le mésylate en C-5 (ce réactif semble assez nucléophile pour substituer des mésylates primaires et suffisamment peu basique pour éviter des dégradations par élimination parasite d'acide méthanesulfonique).

Cependant, les essais de fluoruration de **1α** ou **2β** (beaucoup plus faciles à obtenir en quantité appréciable que **1β** ou **2α**, Cf. partie expérimentale) dans les conditions habituelles, aussi bien en utilisant Et<sub>3</sub>N,2HF<sup>3</sup> que Et<sub>3</sub>N,3HF<sup>4</sup> n'ont pas permis d'isoler de produit dans la phase organique lors du traitement bien que les dimésylates aient été complètement consommés. Nous avons alors pensé que des ions stables avaient pu être formés puis éliminés dans la phase aqueuse lors du traitement. Suivant la structure de ces amino-

mésylates, plusieurs types de quaternisation intramoléculaire peuvent, en effet, intervenir (schéma 2). Après avoir examiné dans quelles conditions se formaient les ions aziridinium en équilibre deux à deux<sup>5</sup>, nous avons donc étudié la formation des ions azétidinium et pyrrolidinium car cette hétérocyclisation pouvait expliquer l'échec de la fluoruration en C-5 ; de plus, à notre connaissance, ces ions n'ont jamais été décrits en chimie des sucres bien que des hétérocycles oxygénés de même taille aient été signalés dans des dérivés furanodiques : 3,5-anhydro<sup>6,7</sup> (oxétanes) et 2,5-anhydro<sup>8</sup> (tétrahydrofuranes). On peut noter également les travaux de Cleophax et coll.<sup>9,10</sup> décrivant des 2-oxa-5-aza-bicyclo[2,2,1]heptanes à partir d'azidotosyloxytetrahydrofuranes.

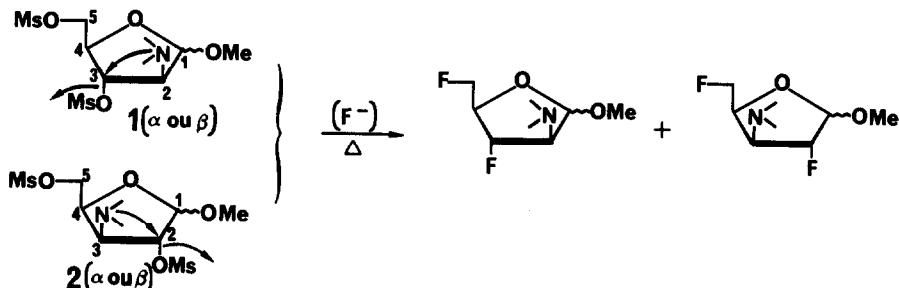


Schéma 1

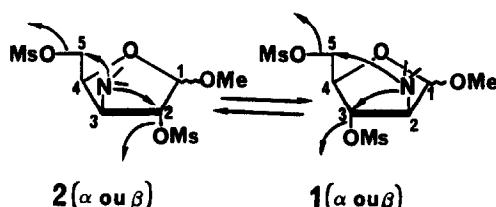


Schéma 2

### Formation d'ions pyrrolidinium

Pour éviter toute ambiguïté due à une éventuelle isomérisation de 1 en 2, nous avons choisi d'étudier cette hétérocyclisation à partir de dérivés dans lesquels le groupement mésyle du cycle est remplacé par un atome de fluor et ceci d'autant que ce dernier constitue un traceur commode et précis en RMN <sup>19</sup>F pour suivre l'évolution des réactions y compris dans les mélanges complexes ; les composés de départ ont été synthétisés selon le schéma 3. Nous avons déjà décrit la transformation de 3 $\beta$  en un mélange de 5 $\beta$  et de 8 $\beta$  (rapport 4/1),<sup>5</sup> quant à la fluoruration de 4 $\alpha$ , elle est totalement régiosélective en accord avec le sens d'ouverture des 2,3-anhydro- $\alpha$ -D-lyxofuranosides<sup>11</sup> de même configuration que l'ion aziridinium intermédiaire formé lors du passage de 4 $\alpha$  à 5 $\alpha$ .

Les composés 7 $\alpha$  et 7 $\beta$  ont été dissous dans CD<sub>3</sub>CN (le spectre de RMN <sup>1</sup>H de 7 $\alpha$  révèle la présence d'un second produit, 10 % environ). Le chauffage à 75°C des deux solutions provoque, dans chaque cas, l'apparition d'un solide très peu soluble : le composé 7 $\alpha$  a disparu de la solution en 2 h 30 (ccm) tandis que la disparition de 7 $\beta$  nécessite 7 h 30 ; ces vitesses différentes reflètent l'interaction, lors de la cyclisation en 11 $\beta$ , entre le méthoxyle en C-1 et l'un des méthyles de l'ammonium quaternaire, ce qui est plus visible dans la représentation de type norbornane (schéma 4). La même hétérocyclisation est observée à partir de 1 $\alpha$  en 0 h 30 et conduit à 12 $\alpha$ . Les solides apparus sont solubles dans l'eau (ce qui

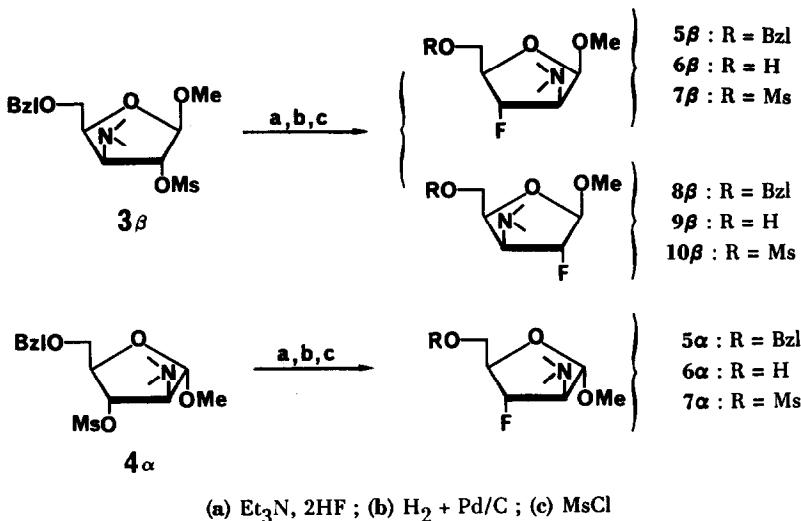


Schéma 3

confirme qu'il peut s'agir de sels) et leurs spectres de RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) sont en accord avec les structures 11 $\alpha$  (c'est le composé déjà présent à froid avant le chauffage de 7 $\alpha$ ), 11 $\beta$  et 12 $\alpha$  ; on observe en effet, en RMN  $^1\text{H}$  (tableau 2), un bon accord avec les données de la littérature concernant les ions N,N-diméthylpyrrolidinium.<sup>12,13</sup> On remarque, en particulier, par comparaison avec les composés de départ covalents et malgré la différence de solvant, un net déblindage des protons portés par les carbones liés à l'azote (H-2, H-5, H-5' et  $\text{N}^+\text{Me}_2$ ) ainsi que la présence de deux signaux distincts pour les méthyles ; le blindage du groupement  $\text{MsO}^-$  (déjà observé sur les ions aziridinium<sup>5</sup>) est également très net en particulier pour 12 $\alpha$  qui comporte un mésylate de chaque espèce (ionique et covalente). Le déblindage et la différenciation des méthyles liés à l'azote sont aussi observés en RMN  $^{13}\text{C}$  (tableau 1) en accord avec les données antérieures.<sup>13</sup>

Les modifications observées concernant les couplages sont également caractéristiques : les constantes  $^3\text{J}_{\text{H},\text{F}}$  (qui sont de 15 à 25 Hz dans les composés covalents 7 $\alpha$  et 7 $\beta$ ) sont voisines de zéro pour 11 $\alpha$  et 11 $\beta$  car les angles dièdres sont proches de 90° ; de plus, les constantes  $\text{J}_{1,2}$  sont en accord avec les constantes correspondantes décrites pour le norbornane.<sup>14</sup> De plus, les valeurs faibles ou nulles des constantes de couplage  $^3\text{J}_{\text{H},\text{H}}$  sont en accord avec les valeurs correspondantes des hétérocycles non ioniques décrits par Cleophax et coll.<sup>10</sup> La grande similitude observée ( $\delta$ , J) entre 12 $\alpha$  et 11 $\alpha$  confirme que 1 $\alpha$  ne s'est pas isomérisé en 2 $\alpha$  avant l'hétérocyclisation : l'établissement de l'équilibre entre 1 et 2 est probablement beaucoup plus lent que la vitesse d'hétérocyclisation ; en outre, le composé 1 $\alpha$  doit être très favorisé dans cet équilibre ainsi que nous l'avons montré sur les analogues 3 et 4.<sup>5</sup>

#### Formation d'ions azétidinium

Une hétérocyclisation analogue (schéma 5) a été observée par chauffage dans l'acétonitrile des composés 2 $\beta$  et 10 $\beta$  (la régiosélectivité totale observée lors de la fluoruration de 4 $\alpha$  ne permet pas d'avoir accès à l'isomère 10 $\alpha$ ). Cette cyclisation en 13 $\beta$  et 14 $\beta$  s'opère remarquablement vite puisqu'après la synthèse de 10 $\beta$ , le spectre de RMN  $^1\text{H}$  indique un taux de transformation de 70 % à température ambiante et de 100 % au bout de plusieurs

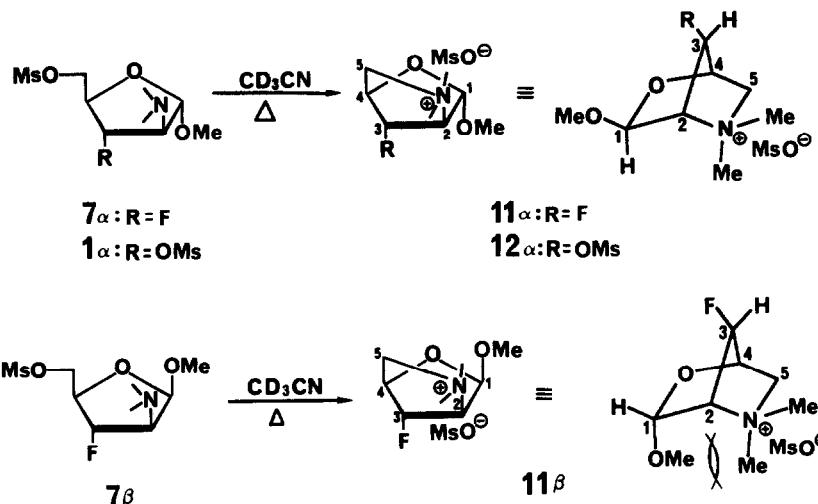


Schéma 4

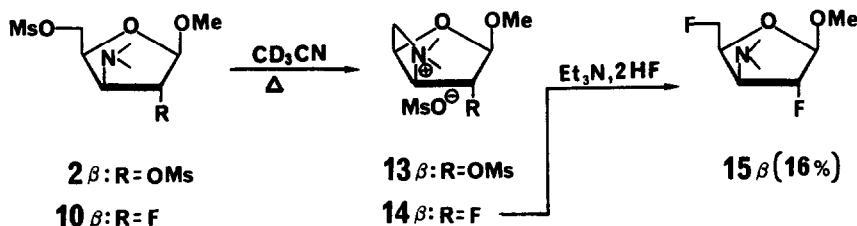


Schéma 5

heures ; la transformation de  $2\beta$  en  $13\beta$  est également rapide (0 h 40 à 75°C). Cette facilité de cyclisation est à rapprocher de celle de l'hétérocyclisation décrite à partir du *cis*-1-amino-2-bromométhyl-cyclopentane<sup>15</sup> en azétidine à température ambiante en milieu basique. Les spectres de RMN confirment la structure de  $13\beta$  et  $14\beta$  en ce qui concerne les déplacements chimiques et la différenciation des signaux dus aux groupes méthyle portés par l'azote quaternaire ; les constantes de couplage  $^3J_{\text{H},\text{F}}$  ne sont, cette fois, que peu modifiées et les constantes  $^3J_{\text{H},\text{H}}$  sont en accord avec les données de la littérature concernant le 1,6;3,5-dianhydro- $\alpha$ -L-idofurano<sup>16</sup> :  $J_{1,2}=J_{2,3}=0$  et apparition, après cyclisation, de constantes  $^4J_{1,3}$  et  $^4J_{3,5}$  dues à la disposition en W des protons correspondants dans une structure rigide. Dans le cas de  $2\beta$ , la vitesse de cyclisation est bien supérieure à la vitesse probable de transformation en  $1\beta$  (environ 20 h pour le passage de  $3\beta$  en  $4\beta$ <sup>5</sup>) et seul le mésylate d'azétidinium  $13\beta$  est observé.

### Conclusion

La substitution nucléophile d'un mésylate en C-5 d'un composé 2-amino-D-*arabino* ou 3-amino-D-*xylo* par un donneur de fluorure sans formation d'un ion pyrrolidinium ou azétidinium semble donc impossible. A titre d'exemple, le composé  $1\alpha$  traité par  $\text{Et}_3\text{N}, 2\text{HF}$  conduit, en 4 h, à un mélange de  $11\alpha$  et  $12\alpha$  avec des pourcentages respectifs de 5 % et 95 % (mesurés par RMN  $^{19}\text{F}$  en présence d'un étalon interne) : l'ion aziridinium s'est donc formé beaucoup moins vite que l'ion pyrrolidinium ; la poursuite du chauffage ne provoque

aucune évolution de la réaction (aucune ouverture d'ion pyrrolidinium par des fluorures n'est d'ailleurs mentionnée dans la littérature). Lorsque le substituant diméthylamino est fixé en position 3, l'hétérocyclisation est très rapide ; par contre, les données de la littérature<sup>17</sup> indiquent que l'ouverture d'un ion azétidinium est bien plus facile (d'un facteur de l'ordre de 10<sup>4</sup>) que celle d'un ion pyrrolidinium correspondant : la fluoruration en C-5 par assistance anchimérique est donc envisageable ; en effet, le composé 14 $\beta$  traité par Et<sub>3</sub>N,2HF conduit, au bout de 20 h, à 16 % de 2,5-difluoro-3-diméthylamino-2,3,5-tridésoxy- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (15 $\beta$ ). Bien qu'on puisse essayer d'améliorer ce rendement en modifiant les conditions expérimentales (changement de réactif de fluoruration, augmentation de la durée,...) il apparaît que la difluoration simultanée des positions 5 et 2 (ou 3) dans de tels aminosucres où la fonction amine est *cis* par rapport à la chaîne en C-4 n'est pas une méthode valable ; par contre, elle peut être envisagée pour les aminosucres de type 3-amino-D-*arabino* et 2-amino-D-*xylo* puisque la fonction amine est en face  $\alpha$  du sucre.

Tableau 1 : RMN <sup>13</sup>C (75,47 MHz) des sels d'ammonium quaternaire et de leurs précurseurs

	1 $\alpha$ <sup>a</sup>	2 $\beta$ <sup>a</sup>	7 $\alpha$ <sup>a</sup>	7 $\beta$ <sup>a</sup>	10 $\beta$ <sup>a</sup>	11 $\alpha$ <sup>b</sup>	11 $\beta$ <sup>b</sup>	12 $\alpha$ <sup>b</sup>	13 $\beta$ <sup>c</sup>	14 $\beta$ <sup>a</sup>
C-1	103.8	108.0	107.0	105.6	109.2	103.3	108.2	100.5	112.2	110.8
C-2	79,8*	85,8	78,0*	74,9*	100,7	79,5*	79,3*	76,9*	85,7	94,4
C-3	78,5*	70,7	94,0	97,7	73,0	92,2	94,9	75,9*	81,3*	84,1
C-4	77,5*	78,2	78,2*	80,7*	80,1	74,6*	73,1*	72,8*	73,2*	72,9
C-5	68,8	69,8	69,3	71,6	71,3	72,6	74,0	70,0	75,9	75,7
OMe	55,3	55,3	55,6	55,5	56,3	55,6	58,3	57,1	56,3	56,1
NMe <sub>2</sub>	42,4	44,1	43,6	44,4	45,3	60,1 59,1	61,1 60,5	56,3 52,7	57,4 49,9	57,0 49,9
OMs	39,1 37,7	37,9 36,3	37,8	37,6	37,5	41,3	41,3	38,6 37,9	39,7 38,7	40,0
J <sub>1,F</sub>	-	-	8,8	10,7	35,9	0	8,7	-	-	35,4
J <sub>2,F</sub>	-	-	20,1*	18,7*	181,0	17,5*	16,7*	-	-	178,8
J <sub>3,F</sub>	-	-	184,4	182,0	20,4	208,6	205,9	-	-	33,4
J <sub>4,F</sub>	-	-	27,4*	29,1*	8,6	18,4*	17,2*	-	-	0
J <sub>5,F</sub>	-	-	0,9	5,7	0	5,0	5,5	-	-	0

a : en solution dans CD<sub>3</sub>CN ; b : en solution dans D<sub>2</sub>O ; c : en solution dans CD<sub>3</sub>OD.

\* ces valeurs peuvent être interverties

**Tableau 2 : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) et  $^{19}\text{F}$  (282,4 MHz) des sels d'ammonium quaternaire et de leurs précurseurs**

	$1\alpha^a$	$2\beta^a$	$7\alpha^a$	$7\beta^a$	$10\beta^a$	$11\alpha^b$	$11\beta^b$	$12\alpha^b$	$13\beta^{c,d}$	$14\beta^{a,e}$
H-1	5,02	5,14	4,88	4,92	5,10	5,69	5,80	5,90*	5,55*	5,50
H-2	3,22	4,93	2,87	2,81	4,98	4,59	4,49	5,27 <sup>+</sup>	5,68*	5,78
H-3	4,91	3,05	4,87	5,05	2,99	5,85	5,91	5,87*	5,22	5,17
H-4	4,26	4,55	f	g	4,55	5,00	4,85	4,95 <sup>+</sup>	5,41	5,46
H-5	4,50	4,37	f	g	4,32	3,89	4,02	4,10	4,59	4,60
H-5*	4,42	4,28	f	g	4,21	3,70	4,02	3,93	4,41	4,28
OMe	3,35	3,42	3,35	3,32	3,40	3,56	3,61	3,75	3,58	3,52
NMe <sub>2</sub>	2,31	2,27	2,25	2,24	2,24	3,42 3,39	3,58 3,35	3,67 3,62	3,48 3,32	3,49 3,26
OMs	3,17 3,08	3,13 3,08	3,08	3,07	3,07	2,81	2,80	3,56 3,00	3,35 2,70	2,49
J <sub>1,2</sub>	1,7	2,5	2,3	4,4	2,6	0	3,2	0	0	0
J <sub>2,3</sub>	4,4	7,4	4,8	7,0	7,1	0	1,5	0	0	0
J <sub>3,4</sub>	7,0	8,9	7,0	4,4	7,2	0	0	0	6,1	6,2
J <sub>4,5</sub>	2,7	3,1	-	-	2,8	0	0	0	6,6	6,6
J <sub>4,5*</sub>	4,6	8,9	-	-	8,9	6,2	0	0	4,7	4,7
J <sub>5,5*</sub>	11,5	11,3	-	-	11,3	13,0	-	12,8	12,5	12,7
F	-	-	-193,4	-186,4	-190,3	-211,0	-209,1	-	-	-192,1
J <sub>1,F</sub>	-	-	-	0	15,6	0	0	-	-	12,1
J <sub>2,F</sub>	-	-	23,2	25,8	53,6	1,5	0	-	-	44,9
J <sub>3,F</sub>	-	-	54,5	57,6	28,2	50,4	50,8	-	-	21,6
J <sub>4,F</sub>	-	-	15,3	25,2	0	0	0	-	-	0

a : en solution dans CD<sub>3</sub>CN ; b : en solution dans D<sub>2</sub>O ; c : en solution dans CD<sub>3</sub>OD ; d : J<sub>3,5</sub>=2,2 ;  
e : J<sub>1,3</sub>=0,7 et J<sub>3,5</sub>=2,3 ; f : massif de 4,50 à 4,25 ; g : massif de 4,40 à 4,21.

\* ou <sup>+</sup> ces valeurs peuvent être interverties

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Généralités

Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés à 300,13 MHz sur un appareil BRUKER AM 300 fonctionnant par transformée de Fourier. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à l'aide d'un BRUKER AM 300 fonctionnant à 75,47 MHz. L'identification des raies, en RMN  $^{13}\text{C}$ , a été obtenue à l'aide d'une séquence "DEPT 135". Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet pour la RMN  $^1\text{H}$  et correspondent à ce qui est observé sur les spectres. Le signe \* indique que les attributions données peuvent être interverties. Les valeurs correspondant aux carbones et hydrogènes du cycle aromatique n'ont pas été indiquées. Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  sur un appareil BRUKER WP 80 à 75,3 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués par rapport à la raie de  $\text{CFCl}_3$  (référence interne). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil PERKIN-ELMER 141. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de gel de silice sur aluminium KIESELGEL 60 F 254 (MERCK) ; la révélation, après examen sous U.V., est réalisée à l'aide d'une solution à 10 % d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol additionnée d'acide sulfurique (solution pulvérisée sur la plaque de gel de silice puis chauffage). Les séparations par chromatographie ont été réalisées avec le gel de silice MERCK 60 H. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés au moyen d'un banc KOFLER. Les analyses centésimales ont été faites par le Service d'Analyses du CNRS à SOLAISE lorsque les produits étaient suffisamment stables.

### Mode opératoire général des méthanesulfonylations

On dissout le produit dans du dichlorométhane (solution à 10 %) puis on ajoute 1,5 éq. de triéthylamine et on refroidit jusqu'à une température comprise entre -30 et -40°C. On ajoute alors goutte à goutte 1,1 éq. de chlorure de mésyle et, le ballon étant surmonté d'une gaine remplie de  $\text{CaCl}_2$ , on laisse revenir à température ambiante. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince et, lorsqu'elle est terminée, on verse le mélange réactionnel dans de l'éther, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité et on la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous vide. Le produit obtenu étant souvent instable, il est utilisé brut.

### Mode opératoire général des débenzylations

On dissout 1 g de produit dans 6 ml d'éthanol. On ajoute 3 éq. d'HCl 2N et 230 mg de palladium à 10 % sur charbon puis la solution est agitée (agitateur magnétique) sous une pression d'un bar d'hydrogène. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince ; lorsqu'elle est terminée, on filtre, rince à l'éthanol et neutralise par une solution de soude à 20 %. On évapore ensuite l'éthanol sous vide, rajoute du chlorure de sodium jusqu'à saturation et on effectue plusieurs extractions au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair.

### 2-désoxy-3,5-di-O-méthanesulfonyl-2-diméthylamino- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (1 $\alpha$ )

On dissout 540 mg (3,7 mmol) de 2,3-anhydro- $\alpha$ -D-ribofuranoside de méthyle<sup>18</sup> dans 10 ml de diméthylamine à 40 % dans l'eau. On chauffe à 50°C en ballon bouché pendant 5 jours (CCM, dichlorométhane-méthanol 6/1). On évapore et on obtient 690 mg d'un liquide rouge que l'on purifie par chromatographie éclair (dichlorométhane-méthanol 15/1). On isole successivement deux produits : 550 mg (2,9 mmol) de 2-désoxy-2-diméthylamino- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (ouverture en C-2, 78 %) et 40 mg (0,2 mmol) de 3-désoxy-3-diméthylamino- $\alpha$ -D-xylofuranoside de méthyle (ouverture en C-3, 6 %).

### 2-désoxy-2-diméthylamino- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 5,13 (2H, 2OH) ; 4,92 (d, 1H,  $J_{1,2}=2,2$ , H-1) ; 4,13 (dd, 1H,  $J_{2,3}=5,5$ ,  $J_{3,4}=7,0$ , H-3) ; 3,94 (dd, 1H, H-4) ; 3,85 (dd, 1H,  $J_{4,5}=2,3$ ,  $J_{5,5}=12,6$ , H-5) ; 3,70 (dd, 1H,  $J_{4,5}=2,7$ , H-5') ; 3,38 (s, 3H, OMe) ; 2,62 (dd, 1H, H-2) ; 2,33 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 105,6 (C-1) ; 83,1\* (C-4) ; 78,4\* (C-3) ; 73,2

(C-2) ; 60,4 (C-5) ; 55,1 (OMe) ; 43,7 (NMe<sub>2</sub>). F = 115°C (acétate d'éthyle).  $[\alpha]_D^{24} = +113,5^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, calc. % : C 50,26, H 8,90, N 7,33 ; tr. : C 50,03, H 8,83, N 7,41.

**3-désoxy-3-diméthylamino- $\alpha$ -D-xylofuranoside de méthyle**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 4,90 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=4,9, H-1) ; 4,25 (ddx, 1H, J<sub>2,3</sub>=4,2, H-2) ; 4,23 (td, 1H, H-4) ; 3,90 (ddx, 1H, J<sub>4,5</sub>=3,0, J<sub>5,5'</sub>=12,9, H-5) ; 3,67 (ddx, 1H, J<sub>4,5'</sub>=2,7, H-5') ; 3,49 (1H, OH) ; 3,46 (s, 3H, OMe) ; 3,42 (1H, OH) ; 2,85 (ddx, 1H, J<sub>3,4</sub>=7,8, H-3) ; 2,38 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Le produit **1 $\alpha$**  a été obtenu par diméthylation du 2-désoxy-2-diméthylamino- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle. Durée de la réaction 1 h 30 (CCM, dichlorométhane-méthanol 6/1). On obtient un liquide visqueux (100 %). RMN : voir tableaux.

**3-désoxy-2,5-di-O-méthanesulfonyl-3-diméthylamino- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (2 $\beta$ )**

On dissout 4 g (27 mmol) de 2,3-anhydro- $\beta$ -D-ribofuranoside de méthyle<sup>18</sup> dans 94 ml de diméthylamine à 40 % dans l'eau. On chauffe à 100°C dans un autoclave pendant 4 jours (CCM, dichlorométhane-méthanol 15/1). On évapore et on obtient 5,6 g d'un liquide rouge que l'on purifie par chromatographie éclair (dichlorométhane-méthanol 15/1). On isole successivement deux produits : 2,7 g (14 mmol) de 3-désoxy-3-diméthylamino- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (ouverture en C-3, 52 %) et 0,14 g (0,7 mmol) de 2-désoxy-2-diméthylamino- $\beta$ -D-arabinofuranoside de méthyle (ouverture en C-2, 3 %).

**3-désoxy-3-diméthylamino- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 4,83 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=3,2, H-1) ; 4,27 (ddx, 1H, J<sub>2,3</sub>=8,0, H-2) ; 4,27 (ddx, 1H, H-4) ; 3,80 (2H, 2OH) ; 3,75 (ddx, 1H, J<sub>4,5</sub>=4,5, J<sub>5,5'</sub>=12,7, H-5) ; 3,70 (ddx, 1H, J<sub>4,5'</sub>=5,3, H-5') ; 3,44 (s, 3H, OMe) ; 2,84 (ddx, 1H, J<sub>3,4</sub>=7,2, H-3) ; 2,33 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 111,4 (C-1) ; 80,8\* (C-4) ; 78,9\* (C-2) ; 73,2 (C-3) ; 63,1 (C-5) ; 56,1 (OMe) ; 45,3 (NMe<sub>2</sub>). F = 79°C (cyclohexane-chlorure de méthylène).  $[\alpha]_D^{28} = -53,8^\circ$  (c=0,88, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>, calc. % : C 50,26, H 8,90, N 7,33 ; tr. : C 50,23, H 8,96, N 7,47.

**2-désoxy-2-diméthylamino- $\beta$ -D-arabinofuranoside de méthyle**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 4,82 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=4,0, H-1) ; 4,44 (ddx, 1H, J<sub>2,3</sub>=8,1, J<sub>3,4</sub>=5,8, H-3) ; 4,01 (td, 1H, J<sub>4,5</sub>=J<sub>4,5'</sub>=5,0, H-4) ; 4,00 (2H, 2OH) ; 3,74 (ddx, 1H, J<sub>5,5'</sub>=10,6, H-5) ; 3,72 (ddx, 1H, H-5') ; 3,47 (s, 3H, OMe) ; 3,41 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>) ; 2,79 (ddx, 1H, H-2).

Le produit **2 $\beta$**  a été obtenu par diméthylation du 3-désoxy-3-diméthylamino- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle. Durée de la réaction 2 h (CCM, dichlorométhane-méthanol 15/1). On obtient un liquide visqueux (100 %). RMN : voir tableaux.

Les produits **3** ( $\alpha$  et  $\beta$ ), **4** ( $\alpha$  et  $\beta$ ), **5 $\beta$**  et **8 $\beta$**  ont été précédemment décrits<sup>5</sup>.

**5-O-benzyl-2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (5 $\alpha$ )**

On dissout 1,3 g (3,6 mmol) de mésylate **4 $\alpha$**  dans 0,5 ml de triéthylamine (3,6 mmol) et 13 ml d'acétonitrile puis on ajoute 1,25 ml de Et<sub>3</sub>N,3HF (7,56 mmol). On chauffe à 75°C pendant 2 h (CCM, éther de pétrole-éther 1/4). On verse, après refroidissement, sur un mélange éther-solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée à l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et, après filtration, les solvants sont évaporés sous vide. Le produit est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 5/1). On récupère 820 mg de **5 $\alpha$**  (80 %). A partir du produit **3 $\alpha$** , on obtient également **5 $\alpha$** , mais après 9 h de chauffage. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 4,87 (ddx, 1H, J<sub>2,3</sub>=5,2, J<sub>3,4</sub>=7,5, J<sub>3,F</sub>=55,1, H-3) ; 4,84 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=2,6, H-1) ; 4,64 (2d, 2H, J<sub>gem</sub>=12,2, CH<sub>2</sub>Ph) ; 4,33 (ddx, 1H, J<sub>4,5</sub>=3,1, J<sub>4,5'</sub>=4,9, J<sub>4,F</sub>=14,2, H-4) ; 3,74 (ddx, 1H, J<sub>5,5'</sub>=11,0, H-5) ; 3,66 (ddx, 1H, H-5') ; 3,40 (s, 3H, OMe) ; 2,93 (ddx, 1H, J<sub>2,F</sub>=22,7, H-2) ; 2,30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 106,3 (J<sub>C1,F</sub>=9,5, C-1) ; 93,2 (J<sub>C3,F</sub>=185,2, C-3) ; 78,6\* (J<sub>C4,F</sub>=26,1, C-4) ; 77,0\* (J<sub>C2,F</sub>=19,9, C-2) ; 73,6 (CH<sub>2</sub>Ph) ; 68,6 (C-5) ; 55,4 (OMe) ; 43,5 (NMe<sub>2</sub>). RMN <sup>19</sup>F : -195,1 (ddx).  $[\alpha]_D^{31} = +75,2^\circ$  (c=0,6, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>F, calc. % : C 63,60, H 7,77, N 4,95, F 6,71 ; tr. : C 63,09, H 7,91, N 4,75, F 6,74.

**2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (6 $\alpha$ )**

Obtenu par débenzylation de 3,4 g (12 mmol) de 5 $\alpha$ . Durée de la réaction 23 h (CCM, éther de pétrole-acétone 2/1). On obtient un liquide visqueux que l'on purifie par chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 2/1) (56 %). RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>) : 4,95 (dxdxd, 1H, J<sub>2,3</sub>=4,8, J<sub>3,4</sub>=6,7, J<sub>3,F</sub>=54,6, H-3) ; 4,92 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=2,3, H-1) ; 4,23 (dxdxd, 1H, J<sub>4,5</sub>=2,5, J<sub>4,5</sub>=3,1, J<sub>4,F</sub>=15,3, H-4) ; 3,89 (dxd, 1H, J<sub>5,5'</sub>=11,0, H-5) ; 3,73 (dxd, 1H, H-5') ; 3,41 (s, 3H, OMe) ; 2,87 (dxdxd, 1H, J<sub>2,F</sub>=21,1, H-2) ; 2,33 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{13}$ C : 106,3 (J<sub>C1,F</sub>=8,0, C-1) ; 92,7 (J<sub>C3,F</sub>=184,5, C-3) ; 80,5\* (J<sub>C4,F</sub>=26,3, C-4) ; 77,1\* (J<sub>C2,F</sub>=20,1, C-2) ; 60,6 (J<sub>C5,F</sub>=1,6, C-5) ; 55,3 (OMe) ; 43,7 (NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{19}$ F : -194,9 (dxdxd).  $[\alpha]_D^{28} = +88,8^\circ$  (c=0,3, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F, calc. % : C 49,74, H 8,29, N 7,25, F 9,84 ; tr. : C 49,99, H 8,34, N 7,36, F 9,40.

**2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranoside de méthyle (6 $\beta$ )**

Obtenu par débenzylation de 2,2 g (7,8 mmol) de 5 $\beta$ . Durée de la réaction 24 h (CCM, éther de pétrole-acétone 2/1) (100 %). RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>) : 5,14 (dxdxd, 1H, J<sub>2,3</sub>=6,8, J<sub>3,4</sub>=4,7, J<sub>3,F</sub>=57,6, H-3) ; 4,89 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=4,6, H-1) ; 4,29 (qxd, 1H, J<sub>4,5</sub>=4,7, J<sub>4,5</sub>=4,7, J<sub>4,F</sub>=24,0, H-4) ; 3,75 (dxd, 1H, J<sub>5,5'</sub>=11,6, H-5) ; 3,72 (dxd, 1H, H-5') ; 3,44 (s, 3H, OMe) ; 2,83 (dxdxd, 1H, J<sub>2,F</sub>=25,8, H-2) ; 2,34 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{13}$ C (CDCl<sub>3</sub>) : 103,9 (J<sub>C1,F</sub>=10,4, C-1) ; 96,0 (J<sub>C3,F</sub>=182,0, C-3) ; 83,3 (J<sub>C4,F</sub>=27,0, C-4) ; 74,3 (J<sub>C2,F</sub>=19,2, C-2) ; 63,4 (J<sub>C5,F</sub>=5,0, C-5) ; 55,3 (OMe) ; 44,2 (NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{19}$ F : -185,4 (dxdxd). F = 117°C (cyclohexane).  $[\alpha]_D^{28} = -96,6^\circ$  (c=0,6, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F, calc. % : C 49,74, H 8,29, N 7,25, F 9,84 ; tr. : C 49,37, H 8,57, N 6,99, F 9,80.

**2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro-5-O-méthanesulfonyl- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (7 $\alpha$ )**

Obtenu par mésylation de 0,32 g (1,7 mmol) de 6 $\alpha$ . Durée de la réaction 2 h (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient un liquide visqueux (90 %). RMN : voir tableaux.

**2,3-didésoxy-2-diméthylamino-3-fluoro-5-O-méthanesulfonyl- $\beta$ -D-arabinofuranoside de méthyle (7 $\beta$ )**

Obtenu par mésylation de 0,52 g (2,7 mmol) de 6 $\beta$ . Durée de la réaction 2 h (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient un liquide visqueux (80 %). RMN : voir tableaux.

**2,3-didésoxy-3-diméthylamino-2-fluoro- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (9 $\beta$ )**

Obtenu par débenzylation de 0,59 g (2,1 mmol) de 8 $\beta$ . Durée de la réaction 24 h (CCM, éther de pétrole-éther 1/2) (84 %). RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>) : 5,06 (dxd, 1H, J<sub>1,2</sub>=2,6, J<sub>1,F</sub>=15,4, H-1) ; 5,06 (dxdxd, 1H, J<sub>2,3</sub>=7,3, J<sub>2,F</sub>=55,0, H-2) ; 4,33 (txd, 1H,  $\Sigma$  J=16,0, H-4) ; 3,73-3,71 (massif, 2H, ABX, H-5, H-5') ; 3,46 (s, 3H, OMe) ; 3,00 (txd, 1H, J<sub>3,4</sub>=7,3, J<sub>3,F</sub>=28,5, H-3) ; 2,30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{13}$ C (CDCl<sub>3</sub>) : 108,3 (J<sub>C1,F</sub>=36,4, C-1) ; 99,4 (J<sub>C2,F</sub>=184,4, C-2) ; 82,0 (J<sub>C4,F</sub>=7,8, C-4) ; 72,3 (J<sub>C3,F</sub>=19,3, C-3) ; 62,7 (C-5) ; 56,1 (OMe) ; 45,3 (NMe<sub>2</sub>). RMN  $^{19}$ F : -189,3 (dxdxd). F = 73°C (cyclohexane).  $[\alpha]_D^{28} = -60,5^\circ$  (c=0,7, CHCl<sub>3</sub>). Analyse C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F, calc. % : C 49,74, H 8,29, N 7,25, F 9,84 ; tr. : C 49,77, H 8,20, N 7,20, F 9,70.

**2,3-didésoxy-3-diméthylamino-2-fluoro-5-O-méthanesulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (10 $\beta$ )**

Obtenu par mésylation de 0,35 g (1,8 mmol) de 9 $\beta$ . Durée de la réaction 1 h 30 (CCM, éther de pétrole-éther 1/2). On obtient un liquide visqueux (100 %). RMN : voir tableaux.

**Mésylate de 2,5-diméthylépiminio-3-fluoro-2,3,5-tridésoxy- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (11 $\alpha$ )**

Le composé 7 $\alpha$  est dissous dans l'acétonitrile et chauffé à 75°C pendant 2 h 30 (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient un mélange hétérogène contenant un solide en suspension. On filtre et on obtient un solide blanc (100 %) que l'on dissout dans D<sub>2</sub>O. RMN : voir tableaux. F = 193°C (déc.).  $[\alpha]_D^{31} = +69,5^\circ$  (c=0,8, CH<sub>3</sub>OH). Analyse C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>SF, calc. % : C 39,85, H 6,64, N 5,16, S 11,81, F 7,01 ; tr. : C 39,53, H 6,36, N 5,03, S 11,71, F 7,00.

**Mésylate de 2,5-diméthylépiminio-3-fluoro-2,3,5-tridésoxy- $\beta$ -D-arabinofuranoside de méthyle (11 $\beta$ )**

Le produit 7 $\beta$  est dissous dans l'acétonitrile et chauffé à 75°C pendant 7 h 30 (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On obtient un mélange hétérogène contenant un solide en suspension. On filtre et on obtient un solide blanc (100 %) que l'on dissout dans D<sub>2</sub>O. RMN : voir tableaux. F = 195°C (déc.).  $[\alpha]_D^{31} = -36,0^\circ$  (c=0,6, CH<sub>3</sub>OH). Analyse C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>SF, calc. % : C 39,85, H 6,64, N 5,16, S 11,81, F 7,01 ; tr. : C 39,69, H 6,69, N 5,28, S 12,07, F 6,85.

**Mésylate de 2,5-diméthylépiminio-2,5-didésoxy-3-O-méthanesulfonyl- $\alpha$ -D-arabinofuranoside de méthyle (12 $\alpha$ )**

Le composé 1 $\alpha$  est dissous dans l'acétonitrile et chauffé à 75°C pendant 30 mn (CCM, dichlorométhane-méthanol 10/1). On obtient un mélange hétérogène contenant un solide en suspension. On filtre et on obtient un solide blanc (100 %) que l'on peut recristalliser dans l'acétonitrile. Le produit est dissous dans D<sub>2</sub>O. RMN : voir tableaux. F = 193°C (déc.).  $[\alpha]_D^{33} = +77,2^\circ$  (c=0,6, CH<sub>3</sub>OH). Analyse C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>, calc. % : C 34,58, H 6,05, N 4,03, S 18,44 ; tr. : C 34,60, H 6,30, N 3,97, S 18,24.

**Mésylate de 3,5-diméthylépiminio-3,5-didésoxy-2-O-méthanesulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (13 $\beta$ )**

Le produit 2 $\beta$  est dissous dans l'acétonitrile et chauffé à 75°C pendant 40 mn (CCM, éther). On évapore le solvant et on obtient un liquide visqueux (100 %) que l'on dissout dans CD<sub>3</sub>OD. RMN : voir tableaux.  $[\alpha]_D^{22} = -44,5^\circ$  (c=0,4, CH<sub>3</sub>OH). Analyse C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>, calc. % : C 34,58, H 6,05, N 4,03, S 18,44 ; tr. : C 34,67, H 6,07, N 4,19, S 18,63.

**Mésylate de 3,5-diméthylépiminio-2-fluoro-2,3,5-tridésoxy- $\beta$ -D-xylofuranoside de méthyle (14 $\beta$ )**

Lors de la synthèse de 10 $\beta$ , après traitement, le spectre de RMN <sup>1</sup>H indique 70 % de produit ionique 14 $\beta$  et 30 % de produit covalent 10 $\beta$ . Au bout de quelques heures à température ambiante, on a 100 % de 14 $\beta$ . RMN : voir tableaux.  $[\alpha]_D^{22} = -60,0^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH). Analyse C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>SF, calc. % : C 39,85, H 6,64, N 5,16, S 11,81, F 7,01 ; tr. : C 39,96, H 6,67, N 5,08, S 11,68, F 7,03

## REFERENCES

- 1 Nebois, P.; Picq, D.; Anker, D., *J. Carbohydr. Chem.*, 1990, 9, 359.
- 2 Picq, D.; Anker, D.; Rousset, C.; Laurent, A., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5619 ; Picq, D.; Drivas, I.; Carret, G.; Anker, D.; Abou-assali, M., *Tetrahedron*, 1985, 41, 2681.
- 3 Giudicelli, M.B.; Picq, D.; Veyron, B., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6527.
- 4 Franz, R., *J. Fluorine Chem.*, 1980, 15, 423.
- 5 Giudicelli, M.B.; Thomé, M.A.; Picq, D.; Anker, D., *Tetrahedron*, sous presse.
- 6 Paulsen, H.; Budzis, M., *Chem. Ber.*, 1974, 107, 1998.
- 7 Kawana, M.; Kuzuhara, H.; Emoto, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54, 1492.
- 8 Cifonelli, M.; Cifonelli, J.A.; Montgomery, R.; Smith, F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 121.
- 9 Cleophax, J.; Hildesheim, J.; Sepulchre, A.M.; Gero, S.D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, 153.
- 10 Cleophax, J.; Gaudemer, A.; Sepulchre, A.M.; Gero, S.D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, 4414.
- 11 Williams, N.R., *Adv. Carbohydr. Biochem.* 1970, 25, 109.
- 12 Tokuda, M.; Yamada, Y.; Takagi, T.; Suginome, H., *Tetrahedron*, 1987, 43, 281.
- 13 Sciuto, S.; Chillemi, R.; Morrone, R.; Patti, A.; Piatelli, M., *J. Nat. Prod.*, 1988, 51, 1017.
- 14 Leyden, D.E.; Cox, R.H., *Analytical Applications of NMR*, Wiley : New-York, 1977, p. 180.
- 15 Göndös, G.; Lang, K.L.; Szeghy, A.; Dombi, G.; Bernath, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 1771.
- 16 Cöll, P.; Schulz, J., *Tetrahedron Lett.*, 1978, 49.
- 17 Cospito, G.; Illuminati, G.; Lillocci, C.; Petride, H., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2944.
- 18 Anderson, C.D.; Goodman, L.; Baker, B.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5247.