

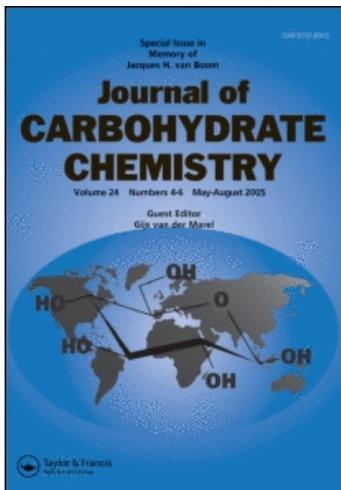
This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Reaction Des Tert-Butyl Glycosides Avec Les Acides De Lewis: Deprotection Selective Du Carbone Anomere

Njara Rakotomanomana; Jean-Michel Lacombe; et André A. Pavia

To cite this Article Rakotomanomana, Njara , Lacombe, Jean-Michel and Pavia, et André A.(1990) 'Reaction Des Tert-Butyl Glycosides Avec Les Acides De Lewis: Deprotection Selective Du Carbone Anomere', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 9: 1, 93 – 99

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309008545800

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309008545800>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

REACTION DES TERT-BUTYL GLYCOSIDES AVEC LES ACIDES DE LEWIS :
DEPROTECTION SELECTIVE DU CARBONE ANOMERE

Njara Rakotomanomana, Jean-Michel Lacombe et André A. Pavia*

Laboratoire de Chimie Bioorganique
Faculté des Sciences d'Avignon
33, rue Louis Pasteur, 84000, Avignon, France

Received April 10, 1989 - Final Form September 13, 1989

ABSTRACT

Treatment of *tert*-butyl 2,3,4,6 -tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside (1), and α -D-galactopyranoside (2), as well as *tert*-butyl 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetyl- β -D-lactoside (3) with various Lewis acids led to corresponding reducing sugars with yields ranging from 50 to 95 %. When FeCl₃ was used in the presence of acetic anhydride, quantitative conversion into 1-*O*-acetyl derivative occurred with complete retention of configuration. These results may be rationalized on the basis of a transient complex between the Lewis acid and the saccharide.

INTRODUCTION

Nous avons montré précédemment que : 1) les *tert*-butyl glycosides étaient d'un accès très facile par la méthode à l'isobutylène¹, 2) le groupement *tert*-butyle pouvait être clivé dans des conditions acido-catalysées douces, sans dommage majeur pour les groupements protecteurs habituels et pour les autres liaisons glycosidiques présentes sur le substrat.²

Dans le présent article nous étudions la réaction de clivage du groupement *tert*-butyle par divers acides de Lewis. Ce travail nous a permis de préciser en outre les conditions de passage en une étape des dérivés 1-*O*-*tert*-butyl aux dérivés 1-*O*-acétyl. Nous proposons un mécanisme permettant de justifier l'ensemble de ces résultats. L'hydrolyse acide des *tert*-butyl glycosides a été étudiée par Armour et col.³ Ces auteurs ont montré que la

réaction implique la rupture de la liaison O1-C'-1 (carbone aglyconique). De notre côté, nous avons montré² que le groupement *tert*-butyl pouvait être clivé par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) sans dommage important pour les liaisons glycosidiques. Certains auteurs⁴ ont utilisé le chlorure de zinc pour transformer les méthyl glycosides en chlorures de glycosyle correspondants. Dans tous les cas la réaction débute par l'attaque de l'oxygène glycosidique par l'agent électrophile (H⁺ ou acide de Lewis), pour conduire à un complexe qui dans certains cas a pu être isolé et caractérisé.⁵ Les résultats rapportés dans ce travail montrent que la réaction dépend de la configuration du groupement *tert*-butyle en même temps que de la nature de l'acide de Lewis. Les informations contenues dans le tableau I mettent en évidence les points suivants :

1. Les anomères β réagissent plus rapidement que les anomères α et les saccharides réducteurs correspondants sont obtenus avec de meilleurs rendements. Avec FeCl₃ par exemple, le *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside -qui a été choisi comme composé modèle- est déprotégé en 2 heures avec un rendement de 95% alors qu'au bout de 50 heures, 35% seulement de l'anomère α sont clivés. Des résultats semblables sont observés avec SnCl₄, TiBr₄ et BF₃.
2. La réaction de déprotection est rapide avec TiBr₄ ou FeCl₃, mais plus lente avec SnCl₄ et ZnCl₂ quelle que soit l'anomérisation du glycoside.
3. Dans le cas du *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside, en présence de BF₃ on observe l'apparition en quantités égales de l'anomère α et du monosaccharide réducteur. L'anomérisation n'a pas été mise en évidence avec les autres acides de Lewis. Elle avait été observée par Goodman et col⁶, mais ces auteurs ne mentionnent pas la présence du monosaccharide réducteur.
4. Lorsqu'on traite le *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside par TiBr₄, on peut isoler après chromatographie une faible quantité (<5%) d'acétobromogalactose caractérisé en RMN-¹H et ¹³C par comparaison avec un échantillon authentique.
5. En utilisant un mélange de FeCl₃/Ac₂O dans l'éther,⁷ on peut transformer quantitativement en 4 heures le *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside en 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-galactopyranose avec une totale rétention de configuration. L'anomère α réagit plus lentement (5 jours) avec un rendement plus faible (80%) toujours avec rétention de configuration du carbone anomérique. Les anomères 1-*O*-acétyl α et β -D-galactopyranoses ont été identifiées en RMN-¹H et ¹³C et par comparaison avec des échantillons authentiques.
6. L'action des différents acides de Lewis sur le *tert*-butyl 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acétyl- β -D-lactoside permet d'obtenir avec des rendements variant entre 50 et 95% le disaccharide réducteur. De la même façon, le passage du *tert*-butyl 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acétyl- β -D-lactoside au dérivé peracétylé est réalisé par action du mélange

Tableau I. Réaction des *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside (1), α -D-galactopyranoside (2) et *tert*-butyl 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acétyl- β -D-lactoside (3) avec divers acides de Lewis.

Composé	Acide de Lewis (Temps de réaction)	Acide de Lewis/ <i>t</i> -butylglycosides ^a	Produits isolés ^b (Rendement)
1	BF ₃ /Et ₂ O (1h)	0,7/1 (C ₆ H ₆)	<i>t</i> -Butyl- α -D-galactopyranoside et monosaccharide réducteur (50/50)
	ZnCl ₂ (20h)	1,2/1 (CH ₂ Cl ₂)	Pas de réaction
	SnCl ₄ (5h)	1,5/1 (CH ₂ Cl ₂)	Monosaccharide réducteur (70%)
	TiBr ₄ (0,5h)	1,2/1 (CH ₂ Cl ₂)	Monosaccharide réducteur (80%), acétobromogalactose (5%)
	FeCl ₃ (2h)	0,15/1 (Et ₂ O)	Monosaccharide réducteur (95%)
	FeCl ₃ /Ac ₂ O (4h)	0,2/10/1 (Et ₂ O)	Penta- <i>O</i> -acétyl- β -D-galactopyranose (100%)
2	BF ₃ /Et ₂ O (10h)	1,3/1 (C ₆ H ₆)	Monosaccharide réducteur (70%)
	ZnCl ₂ (20h)	1,2/1 (CH ₂ Cl ₂)	Pas de réaction
	TiBr ₄ (2h)	2,4/1 (CH ₂ Cl ₂)	Monosaccharide réducteur (80%)
	FeCl ₃ (50h)	0,15/1 (Et ₂ O)	Monosaccharide réducteur (35%) Composé 2 inchangé (65%)
	FeCl ₃ /Ac ₂ O (120h)	0,2/10/1 (Et ₂ O) ^c	Penta- <i>O</i> -acétyl α -D-galactopyranose (80%) et <i>t</i> -butyl glycoside inchangé (20%)
3	BF ₃ /Et ₂ O (0,5h)	1,3/1 (C ₆ H ₆)	Disaccharide réducteur (50%)
	SnCl ₄ (6h)	2/1 (CH ₂ Cl ₂)	Disaccharide réducteur (85%)
	TiBr ₄ (0,5h)	0,6/1 (CH ₂ Cl ₂)	Disaccharide réducteur (75%)
	FeCl ₃ (10 h)	0,15/1 (CH ₂ Cl ₂)	Disaccharide réducteur (70%)
	FeCl ₃ /Ac ₂ O (0,5h)	0,2/10/1 (CH ₂ Cl ₂) ^c	Octa- <i>O</i> -acétyl- β -D-lactose (95%)

a. Equivalents en mole.

b. Structure déterminée en RMN du ¹³C et comparaison avec des échantillons authentiques.

c. Proportion : acide de Lewis/Ac₂O/*tert*-butyl saccharide.

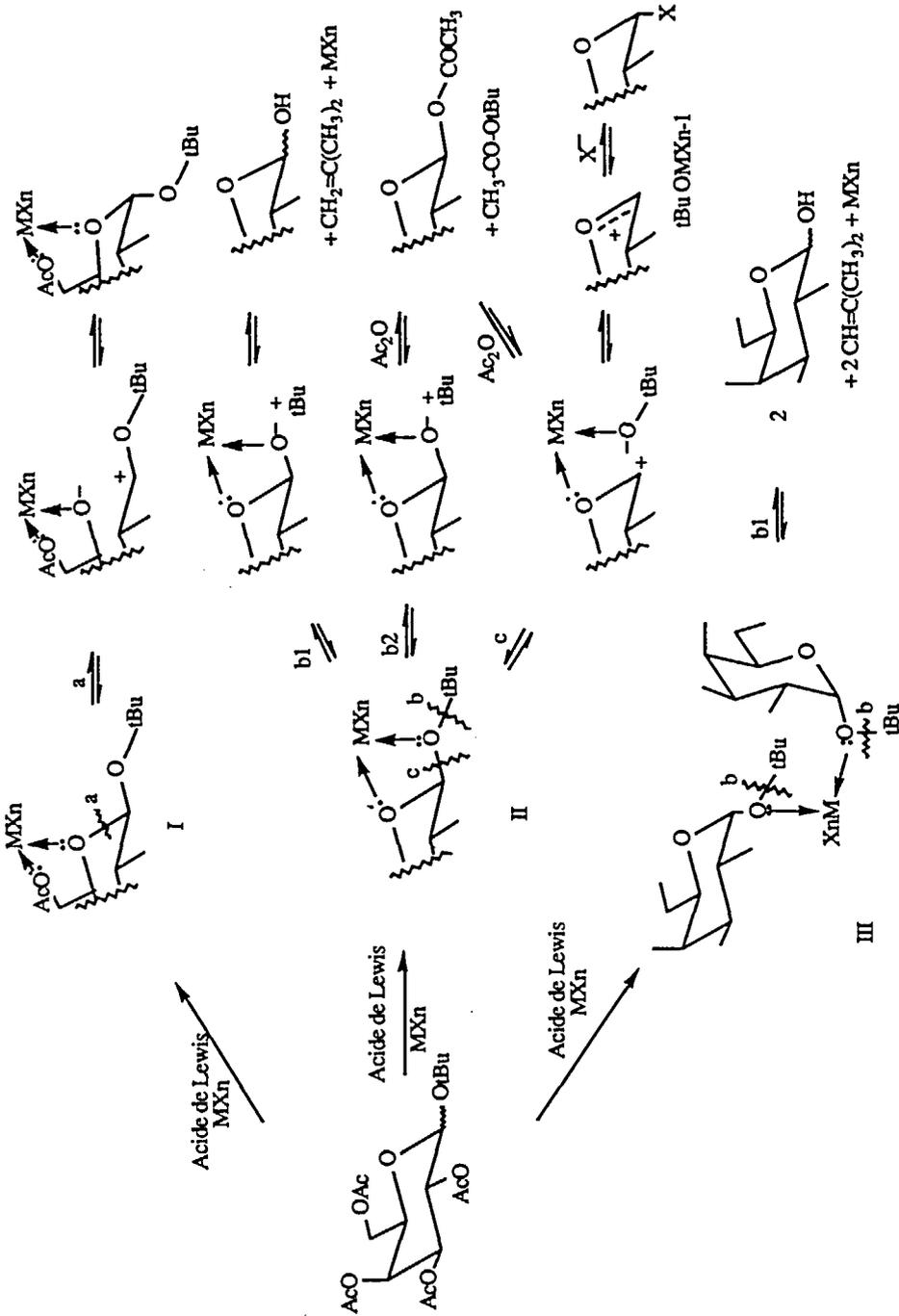


Fig. 1. Représentation schématique des réactions se produisant lors du traitement des *tert*-butyl glycosides par les acides de Lewis
 a : anomérisation ; b1: clivage ; b2: clivage-acétylation ; c: clivage-halogénéation ou acétylation (participation de l'acétyle en 2).

$\text{FeCl}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ dans le dichlorométhane avec un rendement quasi-quantitatif et une totale stéréosélectivité.

Les résultats rapportés ci-après peuvent s'expliquer sur la base du mécanisme représenté dans la figure 1. L'étape clé de cette réaction reste la formation d'un complexe stéréospécifique entre l'acide de Lewis (MX_n) et le glycoside dans lesquels sont impliqués les oxygènes O-1 et O-5 et, dans le cas de l'anomérisation O-5 et O-6.^{5,8}

Comme l'ont montré Koto et collaborateurs,⁸ un complexe de type I est impliqué dans le processus d'anomérisation des méthyl β -glycosides par action de TiCl_4 . Ces auteurs notent que l'acétylation du OH-6 diminue considérablement la vitesse d'anomérisation. L'absence -à une exception près- d'anomérisation dans le cas des *tert*-butyl polyacétyl glycosides étudiés dans ce travail, confirme le rôle de O-6 dans ce processus.

La formation d'un complexe de type II permet d'expliquer l'ensemble des observations accumulées au cours de ce travail. Une telle complexation autorise deux types de ruptures symbolisées par b et c. Une rupture de type b est d'autant plus plausible dans le cas des *tert*-butyl glycosides que le carbocation tertiaire formé est relativement stable. Elle explique l'obtention prépondérante dans tous les cas des saccharides réducteurs. Ce même processus est vraisemblablement à l'origine de la formation des dérivés 1-*O*-acétylés de même configuration que le glycoside de départ lorsque la réaction est effectuée en présence de FeCl_3 et d'anhydride acétique. On ne peut toutefois exclure dans ce cas, une complexation de FeCl_3 avec Ac_2O qui augmente la réactivité propre de Ac_2O vis à vis de l'oxygène glycosidique.

La rupture de la liaison C-1-O1 favorisée par la participation du groupement acétyl en 2 est également envisageable. Ce mode de rupture est à l'origine de la formation d'acétobromogalactose lorsque le *tert*-butyl 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside est traité par TiBr_4 . La présence d'un groupement participant sur le C-2 est en partie responsable de la conservation de la stéréochimie lors de la conversion des β -*tert*-butyl glycosides en dérivés β -1-*O*-acétylés. Par ailleurs lorsque le *tert*-butyl-2-azido-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-acétyl- β -D-galactopyranoside⁹ (groupement azido non participant en 2) est traité par l'anhydride acétique et le chlorure ferrique on isole une faible quantité ($\approx 15\%$) de 2-azido-2-desoxy-1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyranoside. Ce résultat montre que la rupture selon c (cf. Fig. 1) existe et conduit à l'anomère α en absence de groupe participant en position 2. Par contre on n'observe pas de différence notable dans la vitesse de réaction selon la nature du groupement porté par le carbone-2.

Concernant le clivage du groupement *tert*-butyle de configuration α , on note une augmentation très importante des temps de réaction qui sont de 4 à 30 fois supérieurs aux

précédents. Ces différences dans les temps de réaction traduisent des différences de réactivité importantes. Dans l'optique d'une complexation intermoléculaire du type de celle proposée ci-dessus (Fig. 1), les *tert*-butyl- α -glycosides sont incontestablement de moins bons ligands que leurs analogues β . Dans un complexe intermoléculaire type III, les facteurs entropiques défavorisent le processus réactionnel.

En conclusion, la facilité avec laquelle les *tert*-butyl glycosides peuvent être convertis en monosaccharides réducteurs ou leur dérivé 1-*O*-acétyl jointe à leur facilité d'obtention, font du groupement *tert*-butyle une protection temporaire des hydroxyles hémiacétaliques très prometteuse.

PARTIE EXPERIMENTALE

On se reportera au tableau I pour les données expérimentales essentielles et les résultats.

Mode Opérateur avec BF_3 , Et_2O . A une solution de *tert*-butyl glycoside acétylé (1 mmole) dans du benzène anhydre (3,8 mL) agitée sous azote, est ajouté 0,38 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. On agite à température ambiante. La solution est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Les produits réactionnels sont isolés par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle).

Mode Opérateur avec SnCl_4 . A une solution de *tert*-butyl glycoside acétylé (1 mmole) dans du dichlorométhane anhydre (3,8 mL) agitée sous azote, est ajouté 0,17 mL de SnCl_4 , on agite à température ambiante. Le solvant est évaporé et les produits réactionnels sont isolés par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane-acétate d'éthyle.

Mode Opérateur avec ZnCl_2 . A une solution de *tert*-butyl glycoside acétylé (1 mmole) dans du dichlorométhane anhydre (3,8 mL) agitée sous azote, on ajoute 165 mg de ZnCl_2 . On agite à température ambiante. Le produit initial n'est pas modifié même après 20 h de réaction.

Mode Opérateur avec TiBr_4 . A une solution de *tert*-butyl glycoside acétylé (1 mmole) dans un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (1/0,1 ; v/v) (3 mL) agitée à 0 °C sous azote, on ajoute TiBr_4 (voir tableau). La solution est agitée à température ambiante. On ajoute du toluène (11 mL) de l'acétonitrile (1,5 mL) de l'acétate de sodium anhydre (2,63 g). Le mélange est agité énergiquement jusqu'à éclaircissement de la solution. On filtre alors sur célite et le filtrat est lavé à l'eau, séché sur sulfate et concentré. Les produits sont isolés par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle).

Mode opératoire avec FeCl₃. A une solution de *tert*-butyl glycoside acétylé (1 mmole) dans l'éther anhydre ou le dichlorométhane (5 mL) est ajouté FeCl₃ anhydre (25 mg). La solution brune est agitée à température ambiante jusqu'à ce que tout le produit de départ soit consommé. Une solution saturée en Na₂HPO₄ (2,5 mL) est ajoutée et la solution est agitée pendant 3 heures. Le phosphate de fer qui précipite est filtré et la phase aqueuse extraite deux fois à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées puis filtrées sur silice.

Mode Opératoire avec FeCl₃/ Anhydride Acétique. Mode opératoire analogue au précédent à la différence qu'on ajoute 0,5 mL d'anhydride acétique dans la solution.

REFERENCES

1. J. M. Lacombe, N. Rakotomanomana, A. A. Pavia, *J. Carbohydr. Chem.*, ce volume.
2. J. M. Lacombe, N. Rakotomanomana, A. A. Pavia, *Carbohydr. Res.*, **181**, 246 (1988).
3. C. Armour, C. A. Bunton, S. Patai, L. H. Selman, C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.*, 412 (1961).
4. T. Iversen, D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.*, **103**, 29 (1982).
5. Z. Csürös, G. Deak, L. Fenichel, P. Bako, S. Holly, I. Gyurkovics, *Carbohydr. Res.*, **82**, 273 (1980).
6. P. A. Risbood, L. A. Reed, III, and L. Goodman, *Carbohydr. Res.*, **88**, 245 (1981).
7. A. Alexakis, M. Gardette, S. Colin, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2951 (1988).
8. S. Koto, N. Morishima, R. Kawahara, K. Ishikawa, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 1092 (1982).
9. B. Ferrari, A. A. Pavia, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **22**, 549 (1983).