

REACTION D'IMIDATES DE GLUCOPYRANOSYLE AVEC  
L'ACETONITRILE. APPLICATIONS SYNTHETIQUES

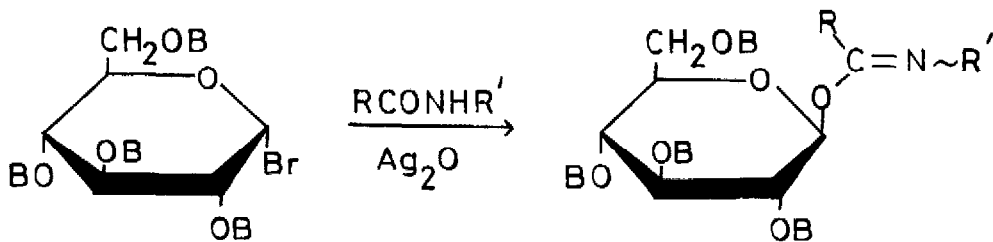
Jean-René Pougny et Pierre Sinay \*

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

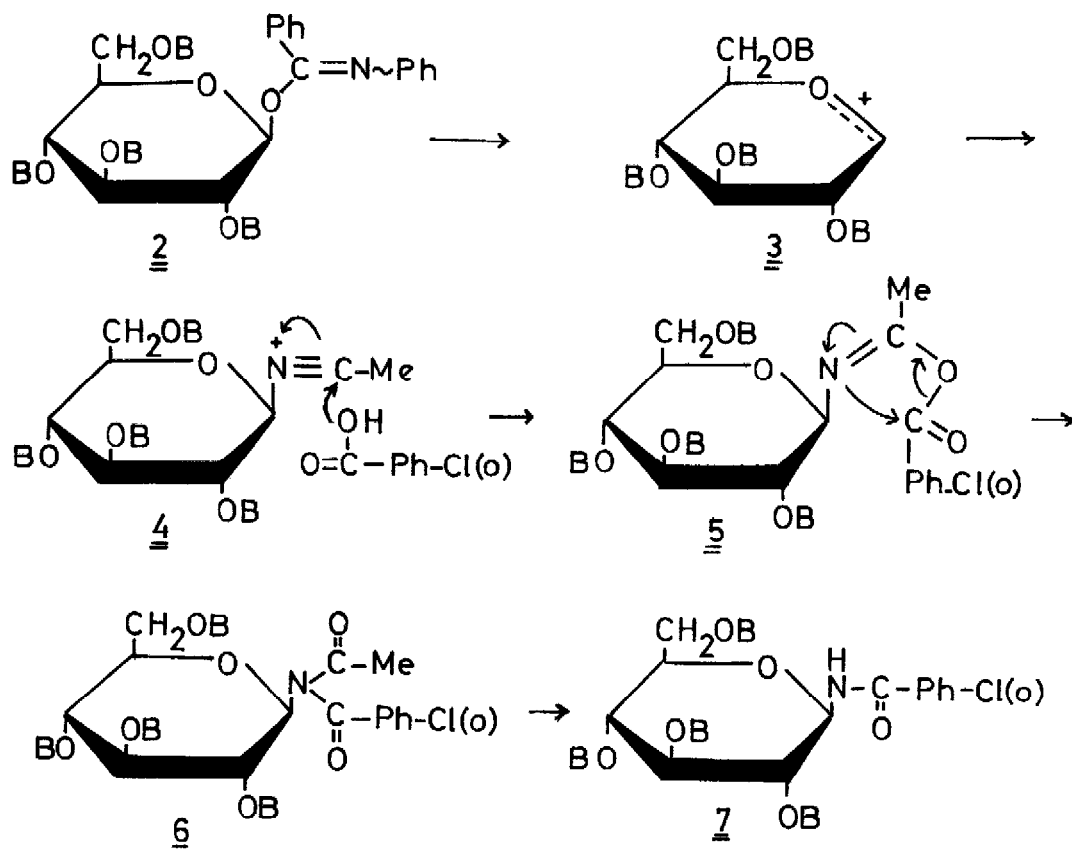
(Received in France 26 May 1976; received in UK for publication 21 September 1976)

Lors de réactions de glycosylation en présence de certains solvants tels que le diméthylsulfoxyde<sup>1</sup>, l'éther<sup>2</sup> ou le dioxanne,<sup>3</sup> l'existence d'espèces cationiques intermédiaires et réactives a été invoquée. Elles résultent d'une attaque nucléophile du centre dur de la molécule de solvant sur le carbone anomère d'un sucre activé. Nous montrons maintenant que l'acétonitrile peut conduire à d'intéressantes applications synthétiques.

Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle<sup>4</sup> (1) réagit avec des amides secondaires variés pour donner des imidates d'un type nouveau; les propriétés physiques de certains d'entre eux sont indiquées dans le tableau ci-dessous<sup>5</sup>.



1



**Préparation typique :** une solution de bromure de 2,3,4,6-tétra-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyle (1 mmole) dans le benzène anhydre (35 ml) est agitée pendant 16 h à l'abri de l'humidité et à température ambiante en présence de benzanilide (1,27 mmole), d'éthyldiisopropylamine (0,3 ml), d'oxyde d'argent (700 mg) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre. Après filtration sur lit d'alumine neutre et évaporation, le résidu cristallise dans benzène-hexane pour donner le 1-O-(N-phényl)-benzimidoyl-2,3,4,6-tétra-O-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranose (2) (500 mg, 70 %); i.r.:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  1678  $\text{cm}^{-1}$  (C=N); r.m.n. ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6,46 (1H, d,  $J_{1,2} = 8$  Hz, H-1). La stéréospécificité de cette réaction est probablement due à un mécanisme pull-push en présence d'oxyde d'argent.

Lorsque l'imidate 2 est dissous dans de l'acétonitrile en présence d'un équivalent d'acide 2-chlorobenzoïque, il est quantitativement transformé en N-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-acétyl-2-chlorobenzoylimide (sirop) 6,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3,4^\circ$  (c 6,26, chloroforme); i.r.:  $\nu_{\max}^{\text{Film}}$  1730 et 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); r.m.n. ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6,18 (1H, d,  $J_{1,2} = 7,2$  Hz, H-1);

Anal. (C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>7</sub>Cl). Trouvé : C, 71,58; H, 6,09; N, 1,84; O, 15,61; Cl, 5,27.

La formation de cet imide est représentée dans le schéma 1. En milieu acide et en présence d'un gros excès d'acétonitrile, l'imidate 2 se transforme en N-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-nitrilium 4. Etant donné la faible nucléophilie de l'acétonitrile, il est raisonnable d'admettre<sup>6</sup> que ce nitrilium se forme à partir de l'ion glucosyloxocarbonium 3, dont l'attaque spécifique par la face  $\beta$  est due à l'effet anti-anomère<sup>7</sup>. La formation de sels de nitrilium par attaque nucléophile de l'azote d'un nitrile (le centre dur de la molécule) sur un carbone dur est connue<sup>8,9</sup>. L'acide 2-chlorobenzoïque transforme aussitôt 4 en imino-anhydride (ou isoimide)<sup>10</sup> 5 instable, qui se transpose en imide 6 plus stable (réarrangement de Mumm)<sup>11</sup>.

Par traitement au méthylate de sodium, l'imide 6 est quantitativement transformé en N-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-chlorobenzamide 7 (sirop),  $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$  (c 3,8, benzène); i.r. :  $\nu_{\max}^{\text{Film}}$  1647 (Amide I), 1526 cm<sup>-1</sup> (Amide II); r.m.n. (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  6,06 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> 5,35 Hz, J<sub>NH,H-1</sub> 9 Hz, H-1), 9,35 (1H, d, 9 Hz, NH, échangeable).

Cette nouvelle réaction se produit de la même façon avec les trois imidates décrits ci-dessus. Elle est remarquable pour deux raisons :

- Par son rendement quantitatif et sa stéréospécificité (aucune trace d'imide 6  $\alpha$  n'a été détectée): elle représente une excellente voie d'accès au dérivé 6 et fournit un nouveau mode d'établissement de la liaison carbone anomère-azote. Sa généralisation (emploi d'autres nitriles et d'autres acides) est à l'étude.

- Par son mécanisme : elle fournit une indication très convaincante de l'existence d'un intermédiaire N-( $\beta$ -D-glucosyl)-nitrilium du type 4. Il est alors raisonnable d'envisager que ces composés puissent être les espèces réactives de certaines réactions de glycosylation effectuées dans l'acétonitrile<sup>2,12</sup>, ce qui permettrait d'expliquer la formation préférentielle de  $\beta$ -glycosides dans ce solvant<sup>13</sup>.

### Remerciements

L'aide financière du Centre National de la Recherche Scientifique, de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Comité ASCO n° 75 7 1364) et la Caisse Régionale d'Assurance Maladie du Centre a été hautement appréciée.

### Notes et Références

- 1 H.C. SRIVASTAVA et K.V. RAMALINGAM, *Ind.J.Chem.*, 7 (1969) 1206.
- 2 R. EBY et C. SCHUERCH, *Carbohydr.Res.*, 34 (1974) 79.
- 3 A. HASEGAWA, N. KURIHARA, D. NISHIMURA et M. NAKAJIMA, *Agr.Biol.Chem.*, 32 (1968) 1123.
- 4 T. ISHIKAWA et H.G. FLETCHER, Jr., *J.Org.Chem.*, 34 (1969) 563.
- 5 Tous les composés décrits ont une analyse élémentaire correcte à  $\pm 0,3\%$  près au plus sur C, H, N, et Cl et des spectres i.r. et r.m.n. en accord avec leur structure. Les rendements en imidate correspondent à des composés cristallisés et analytiquement purs.
- 6 Si l'ion nitrilium se forme par un mécanisme SN 2 ou SN 1-SN 2, une espèce  $\alpha$  est initialement obtenue; elle se transforme alors en espèce  $\beta$  plus stable (effet anti-anomère<sup>7</sup>).
- 7 R.U. LEMIEUX et N.J. CHU, *Abstr.Papers Amer.Chem.Soc. Meet.*, 133 (1958) 31N.
- 8 R.F. BORCH, *J.Org.Chem.*, 34 (1969) 627.
- 9 N. KORNBELUM, W.J. JONES et D.E. HARDIES, *J.Amer.Chem.Soc.*, 88 (1966) 1704.
- 10 D.G. NEILSON, dans *The chemistry of amidines and imidates*, S. PATAI, Editeur, John Wiley and Sons, 1975, p. 468.
- 11 D.Y. CURTIN et L.L. MILLER, *J.Amer.Chem.Soc.*, 89 (1967) 637; O. MUMM, H. HESSE et H. VOLQUARTZ, *Ber.*, 48 (1915) 379.
- 12 G. EXCOFFIER, D.Y. GAGNAIRE et M.R. VIGNON, *Carbohydr.Res.*, 46 (1976) 215.
- 13 Il suffit pour cela d'utiliser un raisonnement du même type que celui employé par Lemieux<sup>14</sup> à propos de la catalyse par les ions halogénure, la forme peu réactive étant ici la forme  $\beta$  (effet anti-anomère<sup>7</sup>).
- 14 R.U. LEMIEUX, K.B. HENDRIKS, R.V. STICK et K. JAMES, *J.Amer.Chem.Soc.*, 97 (1975) 4056.