

DEPROTECTION REGIOSELECTIVE DE D-GLYCALS CHLOROACETYLES  
PAR L'ACETATE D'HYDRAZINE

Salah BOUHRUM\* et Philippe J.A. VOTTERO\*  
Département de Recherche Fondamentale, Laboratoires de Chimie,  
Molécules Végétales, Centre d'Etudes Nucléaires  
85X, F 38041 Grenoble Cedex France

**Summary :** Chloroacetates are susceptible to regioselective deprotection by hydrazine acetate, and provide an interesting tool for the synthesis of monomers suitably tailored for the preparation of complex oligosaccharides.

La synthèse d'oligosaccharides complexes demande la préparation d'intermédiaires possédant des protections temporaires plus ou moins durables.

Les halogénoacétates, et particulièrement le groupe monochloroacétate, sont fréquemment utilisés comme groupes protecteurs temporaires dans la chimie des sucres. Nous proposons ici de donner à ce dernier un rôle de protection plus durable en effectuant un retrait sélectif d'un groupe sur trois par l'acétate d'hydrazine. Cette régiosélectivité permet d'avoir ainsi une protection temporaire à deux niveaux de sensibilité avec le même groupe. La stratégie proposée permet d'écourter sensiblement certains schémas synthétiques dans la préparation d'oligosaccharides complexes<sup>1</sup>.

Nous avons pu montrer, en effet, que l'acétate d'hydrazine possédait la propriété remarquable, mais inexplicée, d'effectuer la déprotection régiosélective de l'hydroxyle en 4 du D-xylal peracétylé<sup>2</sup>. En revanche, l'application de ce réactif à l'homologue perbenzoylé est sans aucun effet<sup>3</sup>, tout au moins dans la série du D-glucose.

Il était donc tentant d'étudier le comportement des halogénoacétates en présence d'acétate d'hydrazine, dans les conditions décrites précédemment pour le groupe acétate et développées dans d'autres séries<sup>2,3</sup> pour ce même groupement. Nous avons préparé les dérivés perchloroacétylés du D-glucal (CH<sub>2</sub>Cl-, CHCl<sub>2</sub>-, CCl<sub>3</sub>-), du D-galactal (CH<sub>2</sub>Cl-) et du L-rhamnal (CH<sub>2</sub>Cl-). Ces produits ont été soumis à l'action de l'acétate d'hydrazine dans le DMF selon le mode opératoire décrit pour le monochloroacétate<sup>4</sup>.

---

\* détaché de l'Université d'Annaba - Algérie

Les résultats peuvent être résumés par les remarques suivantes :

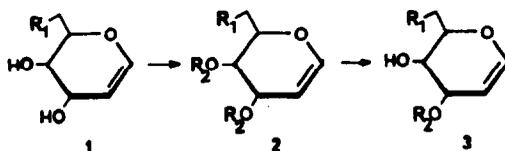
1. pour le D-glucal perestérifié, les trois groupements sont attaqués par le réactif

2. la durée de la réaction décroît très sensiblement de l'acétate aux chloroacétates (40 minutes au lieu de 18h pour une disparition du produit de départ supérieure à 90%) ceci étant vrai pour les trois glycols étudiés

3. les produits partiellement protégés sont peu stables à l'exception de ceux qui portent le groupe monochloroacétate. Ce sont les seuls qu'il est possible de chromatographier sur silice, rapidement. De ce fait le groupe monochloroacétate devient le seul intéressant.

4. pour le D-glucal la régiosélectivité de la déprotection augmente de l'acétate au monochloroacétate. Pour ce dernier on n'obtient que des traces du produit libre en 3, pas de libre en 6, et peu de libre en 3,4 (10%)<sup>5</sup>. Ce dernier résultat semble indiquer que la libération de la position 4 potentialise l'action du réactif sur la position 3.

La déprotection régiosélective du groupe monochloroacétate représente une alternative intéressante à l'emploi du benzylidène acétal, de l'éthylidène acétal ou de l'orthoacétate de méthyle pour l'obtention de protections différenciées en 3,4 et 6, nécessaires à la synthèse de dimères ou oligomères ramifiés à partir d'unités glycosidiques insaturées du type glycal. Ces groupements font en effet partie de l'arsenal classique de la synthèse oligosaccharidique<sup>6</sup> auquel on a recours pour protéger temporairement les positions 4 et 6. Or ces protections cycliques présentent le double inconvénient d'être préparées avec des rendements peu élevés<sup>7</sup> et d'être extrêmement sensibles au milieu acide lorsqu'elles sont partie d'un sucre insaturé de type glycal. Le produit 3 peut en revanche être acétylé puis déchloroacétylé par la thiourée avec un rendement pratiquement quantitatif, sans retrait ni migration du groupe acétyle en 4.<sup>1</sup>



1a D-glucal	R <sub>1</sub> = OH	2a R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO	3a R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO
1b D-galacto	R <sub>1</sub> = OH	2b R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO	3b R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO
1c L-rhamno	R <sub>1</sub> = H	2c R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO	3c R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = ClCH <sub>2</sub> CO

## Références et notes

- (1) S. BOUHROUM ET Ph. J. A. VOTTERO, XI<sup>e</sup> Journées des Glucides, 21-23 mai 1990 - Avignon - France.
- (2) S. BOUHROUM et Ph.J.A. VOTTERO, Tetrahedron Letters, 28 (1987) 5529-5530.
- (3) S. BOUHROUM, J.A. GRONDIN, S. HOUDIER, H. LAZREK, M. RHAZI, A. TOLAIMATE, Ph.J.A. VOTTERO, EUROCARB V 21-25 août 1989 - Prague.
- (4) préparation de 2 : le glycal (0,85g) dans CH<sub>3</sub>CN (75ml) et la pyridine (4,3ml) est traité à 0°C par ClCH<sub>2</sub>COCl (2,9ml) dans CH<sub>3</sub>CN (15ml). Après 45 minutes, on dilue par CHCl<sub>3</sub> (200ml), on neutralise, lave, sèche et évapore classiquement pour obtenir un sirop (Rdt: 95%).
- 2a :  $[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ$  (c 2, CHCl<sub>3</sub>) ; Rf 0,87 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v).  
 Anal.Calc. C, 38,35 ; H, 3,46 ; Cl, 28,36 Trouvé : C, 38,43 ; H, 3,72 ; Cl, 29,78  
 rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 4,07-4,1-4,13(sss, ClCH<sub>2</sub>COO), 4,28-4,58(m, ABC, H-5, H-6, H-6'), 4,9 (dd, H-2; J<sub>12</sub> 6,16; J<sub>23</sub> 3,19), 5,36(dd, H-4; J<sub>34</sub> 7,56; J<sub>45</sub> 5,83), 5,5(m, H-3), 6,52(dd, H-1; J<sub>13</sub> 1,3).  
 rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 40,27-40,39-40,49(ClCH<sub>2</sub>COO-), 62,39(C-6), 68,38(C-4), 68,92 (C-3), 73,14(C-5), 97,98(C-2), 146,19(C-1), 166,11-166,68-166,77(ClCH<sub>2</sub>COO).
- 2b :  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) Rf 0,9 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v).  
 rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 4,05-4,12-4,15(sss, ClCH<sub>2</sub>COO), 4,22-4,54(m, ABC, H-5, H-6a, H-6b), 4,81(ddd, H-2; J<sub>12</sub> 6,27; J<sub>23</sub> 2,98; J<sub>24</sub> 1,2), 5,51(m, H-4; J<sub>34</sub> 4,5; J<sub>45</sub> <1), 5,69(m, H-3) 6,51(dd, H-1).  
 rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 40,31-40,40(ClCH<sub>2</sub>COO), 62,79(C-6), 65,10(C-3), 65,35(C-4) 72,02(C-5), 97,72(C-2), 145,95(C-1), 166,5-166,55(ClCH<sub>2</sub>COO).
- 2c :  $[\alpha]_D^{20} = 28^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) Rf 0,87 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v).  
 rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 1,35(d, H-6; J<sub>56</sub> 6,32), 4,05-4,08(ss, ClCH<sub>2</sub>COO), 4,17(dq, H-5; J<sub>45</sub> 8,47), 4,81(dd, H-2; J<sub>12</sub> 6,2; J<sub>23</sub> 2,94), 5,12(dd, H-4; J<sub>34</sub> 6,18), 5,46(ddd, H-3; J<sub>13</sub> 1,22), 6,48(dd, H-1).  
 rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 16,39(C-6), 40,44-40,65(ClCH<sub>2</sub>COO), 70,06(C-3), 72,17(C-5), 73,38 (C-4), 97,75(C-2), 146,74(C-1).
- (5) préparation de 3 : 2 ( 2a et 2b : 2,13g ; 2c : 0,283g ) dans le DMF ( 30ml; 2c : 3ml ) à 40°C, est traité par l'acétate d'hydrazine (3a : 2 équiv.; 3b : 2,3 équiv.; 3c : 2,4 équiv.).  
 Après 40 minutes on dilue avec CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ( 150ml ), on lave avec une solution NaCl saturée, on sèche, on évapore avec du toluène.

La chromatographie (SiO<sub>2</sub> ; éther de pétrole/éther éthylique ; 7/3 ; v/v) donne 2a (5%) et 3a.

3a :  $[\alpha]_D = -36,5^\circ$  (c 2, CHCl<sub>3</sub>) ; (Rf 0,58 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v ; Rdt 55%) ; F = 82-83°C ; Anal.Calc. C, 40,13 ; H, 4,01 ; Cl, 23,74 ; Trouvé : C, 40,43 ; H, 4,27 ; Cl, 23,33.

rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 3,25(d,OH-4;J 3,81), 3,95(dq,H-4;J<sub>34</sub> 6,75;J<sub>45</sub> 9,63), 4,12(dq,H-5 J<sub>56</sub> 2,76;J<sub>56'</sub> 4,12), 4,15-4,18(ClCH<sub>2</sub>COO-), 4,54(dd,H-6;J<sub>66'</sub> -12,2), 4,60(dd,H-6') 4,78(dd,H-2;J<sub>12</sub> 6,1;J<sub>23</sub> 2,57), 5,45(dq,H-3;J<sub>13</sub> 1,45), 6,45(dd,H-1).

rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 40,51-40,75(ClCH<sub>2</sub>COO), 63,83(C-6), 66,01(C-4), 73,72(C-3), 75,77(C-5), 98,58(C-2), 145,82(C-1), 167,1-167,4(ClCH<sub>2</sub>COO).

3b :  $[\alpha]_D = -10^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) ; (Rf 0,68 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v ; Rdt 70%)

rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 4,13-4,14(ss,ClCH<sub>2</sub>COO), 4,20-4,27(m,H-4,H-5), 4,42(dd,H<sub>6a</sub>;J<sub>56a</sub> 4,47;J<sub>6a6b</sub> -11,74), 4,58(dd,H-6b;J<sub>56b</sub> 7,51), 4,76(ddd,H-2;J<sub>12</sub> 6,27;J<sub>23</sub> 2,66;J<sub>24</sub> 1,37), 5,51(ddd,H-3;J<sub>13</sub> 1,74;J<sub>34</sub> 5,49), 6,51(dd,H-1).

rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 40,66(ClCH<sub>2</sub>COO), 63,19(C-4), 63,92(C-6), 68,32(C-3), 73,99(C-5) 97,64(C-2), 146,09(C-1).

3c :  $[\alpha]_D = 40^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) ; (Rf 0,65 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v ; Rdt 72%)

rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 1,42(d H-6;J<sub>566</sub> 3,8), 3,69(dd,H-4;J<sub>346</sub> 5,53;J<sub>459</sub> 2,5), 3,97(dq,H-5), 4,12(s,ClCH<sub>2</sub>COO), 4,73(dd,H-2;J<sub>12</sub> 6,06;J<sub>23</sub> 2,6), 5,34(ddd,H-3;J<sub>13</sub> 1,44), 6,45(dd, H-1).

rmn <sup>13</sup>C (δ/TMS) : 16,9(C-6), 40,82(ClCH<sub>2</sub>COO), 71,93(C-4), 74,66(C-3), 75,14(C-5), 97,97(C-2), 146,91(C-1).

(6) P. FUGEDI, W. BIRBERG, P. GAREGG and A. PILOTTI, Carbohydr. Res., 164 (1987) 297-312.

(7) 4,6-O-benzylidène-3-hydroxy-1,5-anhydro-2-déoxy-D-arabino-hex-1-énitol 4 :

$[\alpha]_D = 36^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) ; (Rf 0,79 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v ; Rdt 21%)

rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 2,2(OH), 3,75-4,05(m,H-5,H-6a,H-6b), 4,39(dd,H-4;J<sub>34</sub> 3,69;J<sub>45</sub> 9,23), 4,53(m,H-3;J<sub>13</sub> 1,81;J<sub>23</sub> 1,99), 4,80(dd,H-2;J<sub>12</sub> 6,15), 5,62(s;H-C-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), 6,35(dd,H-1), 7,32-7,6(m,C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-).

4,6-(méthylorthoacétate)-3-hydroxy-1,5-anhydro-2-déoxy-D-arabino-hex-1-énitol 5 :

$[\alpha]_D = 15^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) ; (Rf 0,66 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ; 8/2 ; v/v ; Rdt 40%)

rmn <sup>1</sup>H (δ/TMS) : 1,48(s,CH<sub>3</sub>), 2,18(d,OH-4;J 4,93), 3,32(s,CH<sub>3</sub>O), 3,75-4,05(m,H-4, H-5,H-6a,H-6b), 4,34(m,H-3), 4,72(dd,H-2;J<sub>12</sub> 6,14;J<sub>23</sub> 2), 6,28(dd,H-1;J<sub>13</sub> 1,78).

les spectres de rmn sont effectués dans le chloroforme deutérié

(Received in France 9 April 1990)