

SELS D'ALKYLOXYPHOSPHONIUM—XV

ACTIVATION DE L'HYDROXYLE ANOMERE DES 2,3,4,6-TETRA-O-ACYL-D-GLUCOPYRANOSES—II.† PREPARATION D'ORTHOESTERS ET DE THIOGLUCOSIDES

Y. CHAPLEUR, B. CASTRO* et B. GROSS

Laboratoires de Chimie Organique II et III, ERA CNRS No. 558, Université de Nancy I, Case Officielle 140, 54037 Nancy, Cedex, France

(Received in France 4 November 1976; Received in the UK for publication 31 December 1976)

Résumé—La réaction de la tris(diméthylamino)phosphine en présence de tétrachlorure de carbone sur un 2,3,4,6-tétra-O-acyl-D-glucopyranose conduit à la formation de deux chlorures d'oxyphosphonium anomères. Une seule forme anomérique α -D est isolable à l'état solide sous forme d'hexafluorophosphate. Les alcools réagissent avec le mélange des chlorures d'oxyphosphonium pour conduire aux orthoesters cependant que l'action du thiophénol conduit aux thioglucosides. Les divers résultats sont discutés et permettent de proposer un schéma mécanistique.

Abstract—The joint action of tris(dimethylamino)phosphine (TDAP)-carbon tetrachloride on a tetra-O-acyl-2,3,4,6-D-glucopyranose yields two anomeric oxyphosphonium chlorides (ATDP salts). One of these anomeric forms is stable and the corresponding α -hexafluorophosphate is isolable as a solid. The alcohols react with the mixture of ATDP chlorides to yield 1,2-orthoesters, while thiophenol reacts to give the thioglucoside. These results are discussed and interpreted.

Un précédent mémoire de cette série¹ rendait compte des résultats obtenus dans l'activation de l'hydroxyle anomère du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-glucopyranose **6**. Le présent article développe cette étude qui débouche sur une nouvelle préparation d'orthoesters et de thioglucosides. De plus, nous rapportons les résultats acquis dans la série du 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-D-glucopyranose **18**.

Nous avons précédemment montré qu'il est possible d'obtenir par réaction de la tris(diméthylamino)phosphine sur le tétrachlorure de carbone en présence du composé **6** un chlorure d'oxyphosphonium. L'action d'une solution aqueuse d'hexafluorophosphate de potassium conduisait à l'isolement à l'état solide de l'hexafluorophosphate d'oxyphosphonium **1d** avec un rendement de 55%. L'étude par RMN à haut champ (250 MHz)[‡] de ce composé a bien montré la configuration α -D du groupe oxytris(diméthylamino)phosphonium ainsi que la conformation ⁴C₁ de la molécule. Toutes les tentatives effectuées afin d'améliorer ce rendement sont restées vaines.

Bien que nous n'ayons jamais observé dans l'étude précédente la formation à partir du sel **1a** d'un mélange d'anomères, nous avons pensé qu'il pouvait exister en solution à basse température un mélange d'anomères chlorures d'oxyphosphonium **1a** et **2a** dont l'un en l'occurrence **2a**, serait très instable.

RESULTATS

2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranose **6**

L'étude de la réaction TDAP-CCl₄ sur **6** a été reprise

en utilisant tout d'abord des méthodes physiques d'analyse à basse température. La résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'atome ³¹P avec accumulation par Transformée de Fourier (TF) fournit d'excellents spectres des solutions réactionnelles à la température de réaction. A -40°C, il est possible d'observer deux pics à des déplacements chimiques de -35.03 et -35.38 ppm par rapport à l'acide phosphorique. Ceci est caractéristique des espèces oxyphosphonium.¹¹

Le réchauffement à température ambiante des deux solutions entraîne la disparition des pics précédents au profit du pic du HMPT à -24 ppm.

En RMN du proton à -40°C, il est possible également de distinguer à l'aide de des signaux des protons N(CH₃)₃ deux doublets caractéristiques de l'enchaînement ROP'(NMe₂)₃ à des déplacements chimiques voisins. Le retour à température ambiante provoque l'apparition du signal du HMPT.

Le Tableau 1 résume ces données. Les résultats précédents montrent clairement la présence de deux sels anomères. Nous avons essayé par une voie chimique d'une part, de déterminer la proportion des deux sels, et d'autre part, d'obtenir des dérivés montrant bien l'existence d'un sel β . Le choix d'un réactif capable d'effectuer des réactions S_N2 s'impose. Deux possibilités ont été envisagées (a) action du thiophénol dont la réaction sur les halogénoses a déjà été étudiée.³ Il a été montré qu'une voie S_N2 est alors suivie; (b) action de l'acétate d'argent avec élimination simultanée des ions chlorures.

La réaction avec le thiophénol conduit à un mélange des deux thioglucosides α et β dans des proportions constantes. Les résultats obtenus sont rassemblés sur le Tableau 2. Il n'y a pas d'influence particulière du solvant. La même expérimentation est reprise après action du tosylate d'argent dans des conditions différentes. L'addition du thiophénol est effectuée après précipitation du chlorure d'argent à -40°C avec filtration préalable (essai 3). Le réchauffement à température ambiante conduit au même mélange α/β **3** et **7** que dans le cas de l'essai 1. Par contre si la solution est ramenée à température ambiante

*Partie 1 voir Réf. 1, partie No. 7 de la série "Activation sélective en série glucidique" travail sous contrat DGRST No. 75-7-1355. Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences de Y. Chapleur, enregistrée sous le No. A.O. 12241.

‡Les spectres à 250 MHz ont été effectués au CERMAV à Grenoble grâce à l'obligeance du Dr. J. Defaye à qui nous exprimons nos vifs remerciements.

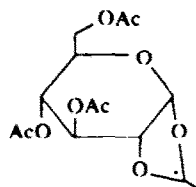
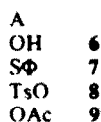
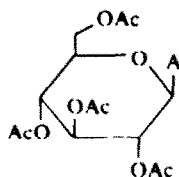
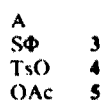
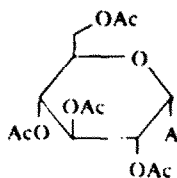
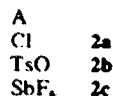
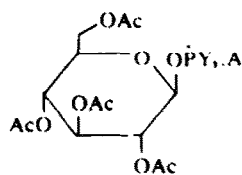
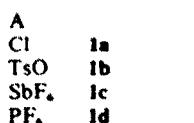
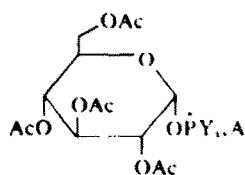
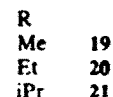
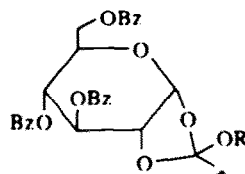
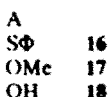
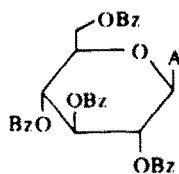
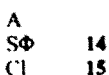
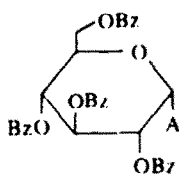
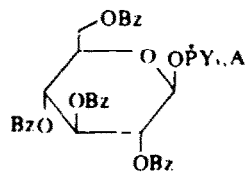
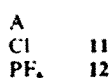
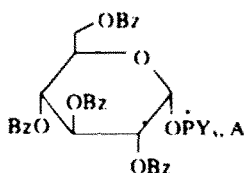
**10**

Tableau 1. RMN des sels d'ATDP

Sels	³¹ P δ ppm		¹ H δ ppm	
	-40°	Amb.	-40°	Amb.
1a + 2a	-35.03	-24	+2.76	2.65
	-35.38		+2.78	
1b + 2b	-34.47	-24	+2.77	2.65
	-35.22		-2.80	
1c	—	-35	—	2.80

Tableau 2. Réaction des sels d'ATDP 1 avec le thiophénol

Essai No.	A	Conditions	α	β	α/β
1	Cl	CH ₂ Cl ₂ , -40°C amb.	22	53	3/7
2	Cl	THF, -40°C amb.	15	65	2/8
3	TsO	CH ₂ Cl ₂ , -40°C amb.	22	53	3/7
4	TsO	CH ₂ Cl ₂ , après 4h amb.	0	25	—

pendant 4 h avant l'addition du thiophénol, on n'obtient plus que le dérivé β avec un rendement faible accompagné du produit de départ **6** (essai 4).

Ceci montre bien une intervention du motif tosylo effectuée la substitution des sels **1a** et **2a** particulièrement réactifs.¹ Des intermédiaires tosylglucosides **4** et **8**, seul le produit **4** de configuration α est suffisamment stable

pour réagir avec le thiophénol et conduire à **7**. Par contre, **8** de configuration 1,2-trans se prête bien à la réaction de participation responsable de la réapparition de **6** à l'hydrolyse, le thiophénol ne réagissant pas sur le cation dioxolélium **10** pour former un thioorthoester.¹²

De manière identique, l'action du mélange thiophénol-triéthylamine sur **11** dans le dichlorométhane à température ambiante, conduit en 2 h au dérivé **7** β isolé avec un rendement de 70%.

L'action de l'acétate d'argent avait déjà été abordée et nous avons obtenu le seul pentaacétate β 9 homogène en ccm et isolé par recristallisation dans l'éthanol. En réalité l'étude par cpv du produit brut montre que celui-ci est un mélange des deux anomères α et β 5 et 9 dans les proportions 2/8. Cependant, cette proportion semble varier avec le temps de réaction et est totalement inversée par un changement du solvant réactionnel du dichlorométhane au THF. Nous montrerons par la suite le rôle du THF en interprétant une réaction particulière de l'hexafluorophosphate 1d.

Les deux réactions type évoquées ont été testées sur l'hexafluorophosphate 1d. Ce sel traité par le mélange acétate de sodium-acide acétique, fournit le seul pentaacétate β 9.

2,3,4,6-Tétra-O-benzoyl- β -D-glucopyranose 18

Cette étude a été menée parallèlement à la précédente dans le but de vérifier les différents résultats obtenus. Nous avons pu dégager les traits essentiels de la réactivité des sels obtenus qui reste identique à celle observée pour les analogues acétylés.

L'essentiel des résultats obtenus peut être résumé ci-dessous. La RMN ^{31}P montre qu'il existe deux sels d'ATDP anomères 11 et 13.

Le réchauffement de la solution des chlorures d'ATDP 11 et 13 conduit au dérivé 1-chloro α 15.

L'action des alcools simples en présence de tosylate d'argent conduit à la formation des orthoesters isolés avec de bons rendements (Tableau 3) dans le cas des alcools peu encombrés.

L'action du thiophénol sur le mélange des sels 11 et 13 permet d'isoler les deux thioglucosides α 14 et β 16 dans le rapport 1/4 (rendement 90%).

L'hydrolyse de la solution de 11 et 13 et l'action de l'hexafluorophosphate de potassium permettent de précipiter le sel 12 α (rendement 60%).

Ce dernier réagit avec le thiophénol pour conduire à 16 (rendement 73%) et avec le méthanol pour donner 17 (rendement 82%).

Nous devons noter que tous les orthoesters préparés en série acétylée sont obtenus sous une seule forme isomère; les spectres RMN ne montrent en effet qu'un seul signal CMe à 1.75 δ caractéristique d'un motif alkoxy "exo".

Tableau 3. Préparation des orthoesters à partir des sels d'ATDP

Essai No.	R	Conditions	Rendement
5	Me	CH_2Cl_2 , 2 h amb.	90
6	Et	CH_2Cl_2 , 2 h amb.	90
7	isPr	CH_2Cl_2 , 4 h amb.	65
8	tBu	CH_2Cl_2 , 6 h amb.	—

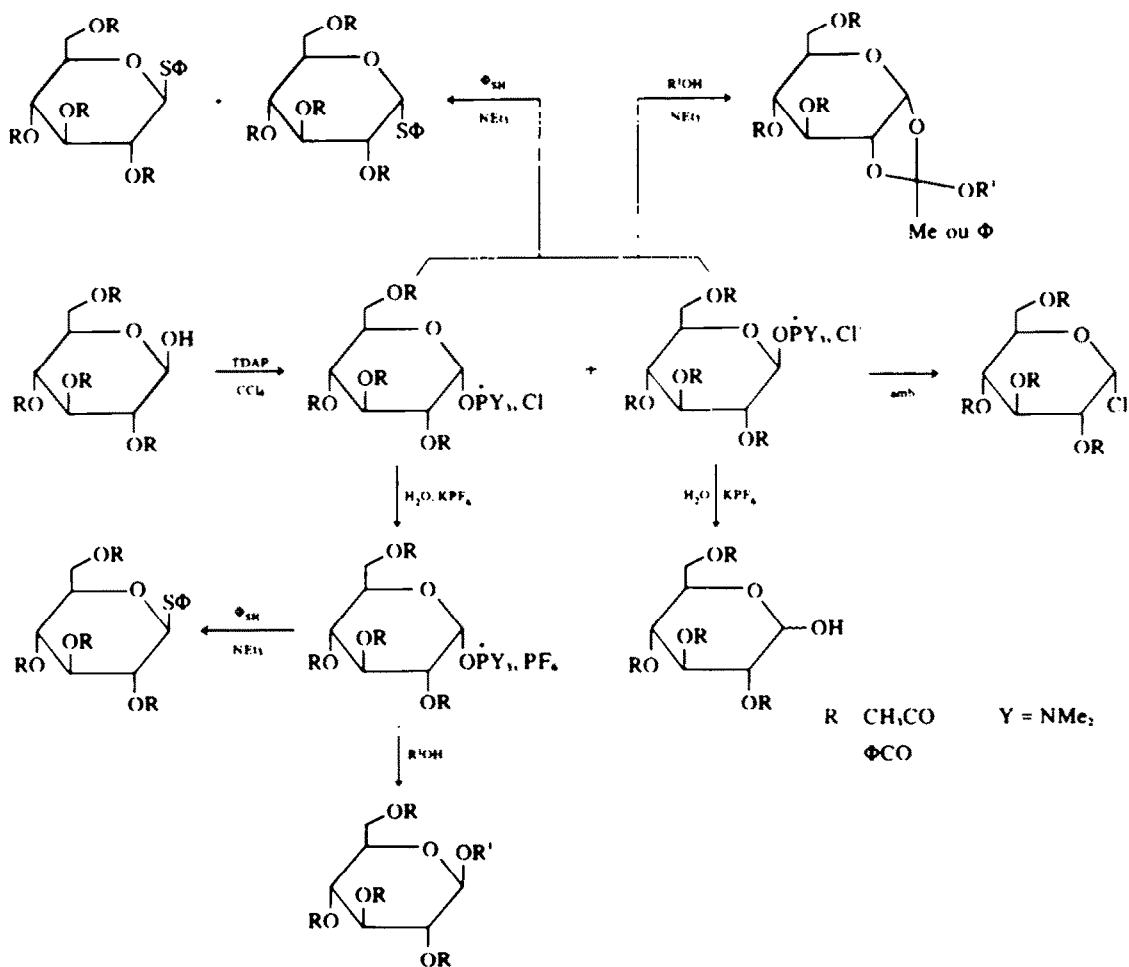


Schéma I.

DISCUSSION DES RESULTATS

Le premier point important qui se dégage de ces résultats est la différence de réactivité entre les deux formes anomères des sels d'ATDP. La stabilité de ces espèces peut être comparée avec celles des halogénures correspondants, le dérivé 1,2 cis étant le plus stable dans les deux cas. Le dérivé 1,2 trans est destabilisé par effet anomère d'une part et d'autre part par la présence d'un groupe participant en C2. Ceci est montré par la facilité d'obtention des orthoesters. Ceux-ci sont obtenus via un cation dioxolénium formé directement à partir du sel d'ATDP trans. Il est nécessaire d'effectuer une première substitution du sel d'ATDP cis par un anion nucléophile et nucléofuge ce qui permet d'obtenir le cation dioxolénium par participation du carbonyle en C-2. Les anions sont Cl^- , TsO^- , CF_3SO_3^- , ClO_4^- . Ceci est confirmé par l'utilisation de l'anion antagoniste SbF_6^- . Dans ce cas seul le sel trans β réagit et 30% d'orthoester sont obtenus, le sel cis α 1c est alors stable.

Les deux sels d'ATDP anomères se prêtent à des réactions de substitutions nucléophiles $\text{S}_{\text{N}}2$ et donnent dans ce cas un mélange de produits anomères dans les proportions identiques à celles des sels de départ. C'est le cas en particulier du thiophénol. L'obtention d'un sel dérivé chloro-1 α peut s'expliquer par une anomérisation du dérivé β qui est obtenu à partir du sel d'ATDP α .

La formation de glucosides β à partir des hexafluorophosphates d'ATDP 1d et 12 est stéréosélective malgré son caractère probablement $\text{S}_{\text{N}}1$; ceci s'explique par l'existence d'une forme intermédiaire cationique du type 10.

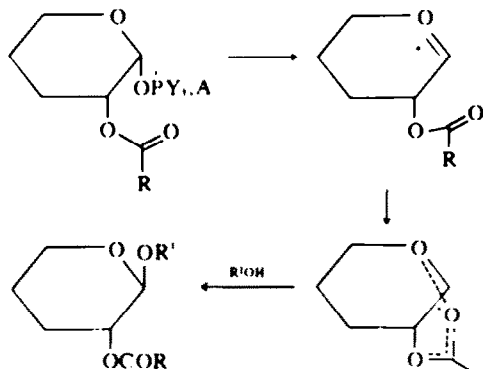


Schéma 2.

L'assistance du groupe carbonyle voisin permet l'introduction sélective de l'alcool en β . Par contre si la même réaction est effectuée non pas dans l'alcool mais dans le THF, seul l'orthoester est obtenu. Ceci suggère une intervention du solvant identique à celle de l'alcool mais qui conduit cette fois à une espèce cationique 1,2-trans instable 22 déjà mentionnée par Wulff *et al.*¹ qui évolue vers la formation d'un cation dioxolénium et enfin l'orthoester. Il est à noter que nous n'observons

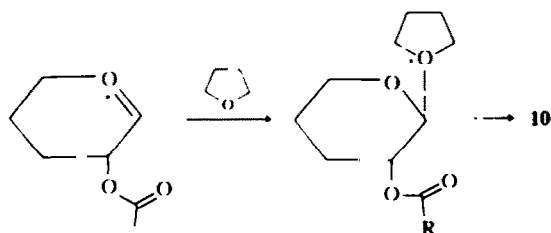


Schéma 3.

jamais la formation de glycosides concurrente de celle des orthoesters alors que certains auteurs mentionnent l'obtention directe des glycosides.⁴ Dans ce cas cependant la réaction est effectuée en l'absence de base; l'acide libéré peut catalyser alors la transposition de l'orthoester en glycoside. Le rôle joué par la triéthylamine dans notre étude semble être important et fait l'objet de travaux en cours.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur banc de Kofler ou en capillaire sur appareil Tottoli. Ils ne sont pas corrigés. Les spectres d'absorption infra rouge (IR) ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 457, les spectres RMN sur appareil Perkin-Elmer R 12 B. Bruker 90 MHz ou Cameca 250 MHz. Le solvant étant le chloroforme deutérié sauf indication contraire, la référence interne étant le tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques sont exprimés en millièmes (δ). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil automatique Perkin-Elmer 141 dans une cuve de 1 dm. Les analyses centésimales de tous les produits sont en accord suivant les normes admises avec les formules brutes proposées. Les évaporations ont été faites sous pression réduite à des températures toujours inférieures à 45°C. Les produits sont identifiés par comparaison avec les données de la littérature et par examen des spectres IR et RMN.

La préparation des chlorures d'oxyphosphonium 1a et 2a et 11 et 13 est effectuée suivant la méthode antérieurement décrite (Réf. 1).

2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranose 6

Réaction avec le thiophénol

Réaction sur le mélange 1a et 2a

A la solution de 1a et 2a (1 mmole) obtenue précédemment, sont ajoutés à froid un excès (0.01 mole) de triéthylamine puis de thiophénol (0.01 mole). Après quelques heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé et les produits extraits par le dichlorométhane. La phase organique après lavage avec NaOH 15% et eau, est séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Les thioglucosides 3 et 7 sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 3-2 v/v).

Réaction sur les tosylates d'ATDP 1b et 2b

Dans ce cas la solution de 1b et 2b est transvasée et filtrée sous argon dans un tube à centrifuger maintenu à -40°C. Le reste des sels d'argent est centrifugé à basse température. La solution est à nouveau transvasée sous argon dans un réacteur froid. Elle est ensuite utilisée comme précédemment ou après réchauffement. Le traitement ultérieur est ensuite le même qu'au paragraphe précédent.

Réaction sur le sel 1d

Une solution de 1 mmole du sel 1d et 5 mmole du mélange thiophénol-triéthylamine. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité comme décrit à la section précédente. On isole le thioglucoside β 7 avec 70% de rendement.

Produits obtenus: phényl-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- β -D-glucopyranoside 7, $F = 118^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ (toluène; 0.1), lit.¹⁰; $F = 118^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = -40.1^\circ$ (toluène). Phényl-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranoside 3, $F = 118^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +194.5^\circ$ (CHCl₃); 1), lit.¹⁰; $F = 81-3^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +194^\circ$.

Action de l'acétate d'argent

Le mode opératoire est identique à celui décrit antérieurement.¹ Après précipitation du sel d'argent à -40°C, le mélange est abandonné à température ambiante durant quelques heures. Après filtration du mélange, celui-ci est amené à consistance sirupeuse par évaporation; le résidu repris à l'éther est lavé à l'eau. Après séchage, l'évaporation du solvant fournit des cristaux. L'analyse par cpv (OV17 capillaire sur Girdel 3000) montre l'existence des deux anomères 5 et 9 qui n'ont pas été séparés. Le rendement global est de 80%.

2,3,4,6 - Tétra - O - benzoyl - β - D - glucopyranose 18

Les modes opératoires de formation des sels d'ATDP 11 et 13 ainsi que les réactions avec les alcools et le thiophénol sont identiques à ceux décrits pour l'analogue acétylé (Ref. 1 et partie précédente). Produits obtenus: 2,3,4,6 - tétra - O - benzoyl - 1 - chloro - 1 - desoxy - α - D - glucopyranose 15, F = 120°; $[\alpha]_D^{25} = +102.2^\circ$ (CHCl₃; 0.5), lit.⁷: F = 118°; $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (CHCl₃). Phényl - 2,3,4,6 - tétra - O - benzoyl - 1 - thio - α - D - glucopyranoside 14, F = 158°; $[\alpha]_D^{25} = +105.8^\circ$ (CHCl₃; 0.48), RMN (CDCl₃) δ : 4.2, d, J = 4.5 Hz, 1H, H₁; 7.5, massif, 25H, Φ . Analyse C₄₀H₄₄O₈S: Calc.: C, 69.76; H, 4.65; S, 4.65. Tr.: C, 69.80; H, 4.80; S, 5.10%. Phényl - 2,3,4,6 - tétra - O - benzoyl - 1 - thio - β - D - glucopyranoside 16, F = 170°; $[\alpha]_D^{25} = +33.6^\circ$ (CHCl₃; 0.4), RMN (CDCl₃) δ : 4-6, 7H, cycle; 7.5, 25H. Analyse C₄₀H₄₄O₈S: Calc.: C, 69.76; H, 4.65; S, 4.65. Tr.: C, 69.51; H, 5.10; S, 4.70%. 3,4,6 - tri - O - benzoyl - (1,2 - méthoxy - benzylidène) α - D - glucopyranose 19, gomme; $[\alpha]_D^{20} = -18.7^\circ$ (CHCl₃; 0.2), lit.⁸: $[\alpha]_D^{18} = +11.25^\circ$ (CHCl₃). 3,4,6 - tri - O - benzoyl - (1,2 - éthoxy - benzylidène) α - D - glucopyranose 20, gomme $[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ$ (CHCl₃; 0.2), RMN (CDCl₃) δ : 1.1, t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃; 3.4, q, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂; 6.1, d, J = 5 Hz, 1H, H₁; 7.5, massif, 20H, Φ . Analyse C₄₆H₅₂O₁₀: Calc.: C, 69.23; H, 5.12. Tr.: C, 69.41; H, 5.08%. 3,4,6 - tri - O - benzoyl - (1,2 - isopropoxy - benzylidène) α - D - glucopyranose 21, gomme; $[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$ (CHCl₃; 0.3), RMN (CDCl₃) δ : 1.02, d, J = 6 Hz, 3H, 1.06, d, J = 6 Hz, 3H, isPr; 6.05, d, J = 5.3 Hz, 1H, H₁; 7-8, massif, 20H, Φ . Analyse C₅₁H₆₀O₁₀: Calc.: C, 69.59; H, 5.32. Tr.: C, 70.14; H, 6.03%. Hexafluorophosphate d'ATDP 12, F = 106°; $[\alpha]_D^{25} = +34.2^\circ$ (CHCl₃), IR $\nu_{CO} = 1750$ cm⁻¹; $\nu_{CN} =$

1000 cm⁻¹; $\nu_{PF_6} = 850-560$ cm⁻¹. RMN (CDCl₃) 250 MHz: 2.75, d, J_{1,2} = 10 Hz, 18H, NMe₂; 4.70, m, 3H, CH₂, H₁; 5.4, dd, J_{1,2} = 3.5 Hz, J_{2,3} = 10 Hz, 1H, H₂; 5.85, t, J = 10 Hz, 1H, H₄; 6.1, dd, J_{1,2} = 3.5 Hz, J_{1,6} = 7.5 Hz, 1H, H₁; 6.2, t, J = 10 Hz, 1H, H₁; 7-8, massif, 20H, Φ . Analyse C₄₀H₄₄F₆N₂O₁₀P₃: Calc.: C, 53.15; H, 4.98; N, 4.65. Tr.: C, 53.12; H, 4.95; N, 4.70%. Methyl - 2,3,4,6 - tétra - O - benzoyl - α - D - glucopyranose 17, F = 160°; $[\alpha]_D^{25} = +28.0^\circ$ (CHCl₃; 1), lit.⁹: F = 161°; $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ (CHCl₃; 2.6).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹B. Castro, Y. Chapleur et B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 875 (1975).
²A. J. Rhind-Tutt et C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.* 4637 (1960).
³G. Wulff et G. Rohle, *Angew. Chem. Int. Ed.* 13, 157 (1974).
⁴S. Hanessian et J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 44, C14 (1975).
⁵R. Eby et C. Schuerch, *Ibid.* 39, 33 (1975).
⁶R. U. Lemieux et A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* 43, 2199 (1965).
⁷R. K. Ness, H. G. Fletcher et C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 2200 (1950).
⁸B. Helferich et K. Weis, *Chem. Ber.* 89, 314 (1956).
⁹J. M. Sugi Ara et J. C. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1760 (1956).
¹⁰E. Fischer et K. Delbruck, *Ber.* 42, 1476 (1909).
¹¹B. Castro et C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2296 (1971).
¹²Note ajoutée à la correction des épreuves. Une synthèse de thioorthoesters a été publiée après le dépôt de ce manuscrit. G. Magnusson, *J. Org. Chem.* 41, 4110 (1976).