

SELS D'ALKYLOXYPHOSPHONIUM—XVI

ACTIVATION DE L'HYDROXYLE ANOMERE DES 2,3,4,6 TETRA-O-ACYL-D-MANNOPYRANOSEST†

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

Laboratoires de Chimie Organique II et III, ERA 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-mannopyranose conduit à la formation d'un seul sel d'oxyphosphonium de configuration α non isolable. La décomposition de ce sel conduit aux dérivés chloro-1 α et β , la réaction avec les alcools conduit aux orthoesters-1,2 le thiophénol réagit pour donner les thiomannosides β . Ces résultats sont discutés et permettent de proposer un schéma mécanistique.

Abstract—The joint action of tris(dimethylamino)phosphine-carbon tetrachloride on a tetra-O-acyl-2,3,4,6-D-mannopyranose leads to one α anomeric oxyphosphonium chloride (ATDP salt). This salt is not isolable, but decomposes to yield an anomeric mixture of 1-chloro derivatives. The reaction with alcohols give rise to the formation of orthoesters while thiophenol reacts to yield only the β -thiomannoside. These results are discussed and interpreted.

Poursuivant nos investigations sur l'activation de l'hydroxyle anomère des sucres¹ et plus particulièrement des hexopyranoses possédant un groupe participant en C-2, nous décrivons ici les résultats obtenus dans l'étude de l'activation des tétra-O-acétyl- et tétra-O-benzoyl-2,3,4,6-D-mannopyranoses **1** et **13** par le couple tri(diméthylamino)phosphine-tétrachlorure de carbone.

Isbell *et al.*⁴ ont montré qu'il existait une grande différence de réactivité entre les halogénures de glycosyle des séries *gluco* et *manno* due à la disposition relative *cis* ou *trans* de l'atome d'halogène et du groupe en C-2. La méthanolyse en présence de carbonate d'argent de l'acétobromoglucose conduit essentiellement au glucoside β alors que dans le cas de l'acétobromomannose, l'orthoester-1,2 est obtenu en grande majorité.

Dans le cas des sels d'alkyloxyphosphonium (ATDP) formés en position 1 des tétra-O-acétyl-2,3,4,6-D-glucopyranose, une évolution différente peut être attendue suivant la série *gluco* ou *manno* étudiée.

2,3,4,6 Tétra-O-Acetyl- β -D-mannopyranose **1**

L'action de la tris(diméthylamino)phosphine (TDAP) sur une solution du sucre **1** et de tétrachlorure de carbone dans le dichlorométhane conduit à -40°C à la formation d'un produit très polaire **2** ($R_f = 0$ en ccm caractéristique des sels d'ATDP).

La même réaction effectuée dans un spectromètre RMN à -40°C permet d'observer (a) en RMN ³¹P l'existence d'un pic unique à -35.2 ppm par rapport à l'acide phosphorique caractéristique des espèces phosphorées tétracoordinées. Le réchauffement de la solution pendant 3 h à température ambiante entraîne la disparition de ce pic au profit d'un signal à -24 ppm attribuable au HMPT

formé par la décomposition du sel d'ATDP; et (b) en RMN ¹H à basse température un seul signal caractéristique des groupes NMe₂ est observable. Le signal du proton H₁ est un doublet de doublet avec des constantes $J_1 = 8$ Hz et $J_2 = 2$ Hz attribuable au couplage ¹J_{1,P} proton-phosphore et au couplage $J_{1,2}$ ce qui est en faveur d'une configuration α du sel d'ATDP. Une interprétation du reste du spectre pouvant confirmer cette hypothèse n'a pu être réalisée.

La même étude à température ambiante montre la transformation du sel d'ATDP en quelques heures. Le spectre obtenu montre la présence de plusieurs composés qui seront identifiés la suite.

La spectroscopie RMN est donc en faveur d'une structure α (*trans*) pour le sel d'ATDP **2** obtenu.

L'hydrolyse à -40°C de la solution du sel **2** suivie de l'addition d'une solution aqueuse d'hexafluorophosphate de potassium ne conduit à aucun précipité. Par contre l'évaporation de la phase organique permet d'isoler 90% du mannose de départ **1**.

Le réchauffement à température ambiante de la solution de **2** dans le dichlorométhane conduit en 3 h à la formation de trois produits aisément séparés par chromatographie sur colonne de silice. Ceux-ci sont respectivement identifiés comme étant le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-chloro-1-desoxy-1- α -D-mannopyranose **5**, le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-chloro-1-desoxy-1- β -D-mannopyranose **6** le produit de départ **1** dans les proportions (2-1-1). Il n'a pas été possible de faire varier notablement cette proportion si ce n'est la diminution de la quantité de produit de départ **1** en opérant sous atmosphère très sèche et en présence de drierite. Cependant, le rapport α/β des deux dérivés chlorés reste constant.

L'action des alcools en excès sur le sel **2** en présence de triéthylamine conduit à chaud en quelques heures à la formation des orthoesters 1,2. Dans le cas où l'on utilise l'isopropanol ou le t-butanol, on note l'apparition pendant la réaction de **6** et **1**. La formation de **6** est évitée par précipitation préalable des ions chlorures par le tosylate ou l'hexafluoro antimonate d'argent. Cependant l'orthoester est formé avec un rendement comparable et

†Partie No. 8 de la série "Activation sélective en série des sucres", travail sous contrat DGRST No. 75-7-1355; partie 7, voir Réf. 3.

Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences de M. Yves Chapleur enregistrée au CNRS sous le No. AO 12241.

reste accompagné de 1. Le tableau résume les résultats obtenus par action directe des alcools sur le sel 2 dans l'acétonitrile. Nous noterons ici qu'en l'absence d'alcool, le tosylate d'A TDP 3 évolue vers la formation du produit de départ 1 après hydrolyse.

En dernier lieu, nous avons étudié l'action du thiophénol sur le chlorure d'ATDP 2. A température ambiante, on assiste à la formation d'un mélange de trois produits séparés par chromatographie sur colonne. Le premier est le thio mannoside β 7 (58%), le second le dérivé chloré β 6 (15%) et enfin le produit de départ 1 (15%).

2,3,4,6-Tétra-O-benzoyl β -D-mannopyranose 13

La même étude spectroscopique ^{31}P et ^1H a été effectuée. Elle permet d'observer à -40°C en RMN ^{31}P un signal à -35.9 ppm correspondant à un sel d'ATDP de durée de vie sensiblement plus longue que celle de l'analogue acétylé. Ceci nous a permis d'observer à température ambiante le spectre RMN ^1H du sel 15 préparé à partir de 14 par action de l'hexafluoro antimonate d'ar-

gent. Le signal correspondant aux protons NMe_2 à 2,85 ppm est observable pendant une dizaine d'heures, temps au bout duquel il est complètement remplacé par le signal du HMPT à 2,65 ppm. L'examen du reste du spectre ne permet cependant pas de confirmer la configuration du composé 15.

L'hydrolyse de la solution du sel 14 ne permet pas de précipiter d'hexafluorophosphate d'ATDP.

Dans les conditions décrites précédemment pour l'analogue acétylé 2, il est possible de préparer à partir de 14 les deux dérivés chloro-1 désoxy-1 anomères α 16 et β 18 par simple réchauffement. On ne note pas dans ce cas la réapparition du sucre de départ 13.

L'action du mélange méthanol-triéthylamine sur la solution du sel 14 conduit à l'orthoester correspondant 20 isolé avec un rendement de 85%.

Enfin, la réaction du thiophénate de triéthylammonium avec 14 conduit à un mélange des deux thiomannosides α 17 et β 19 ainsi qu'au dérivé chloro-1 β 18. L'ensemble des diverses réactions observées pour les deux substrats étudiés peut être résumé par le Schéma 1.

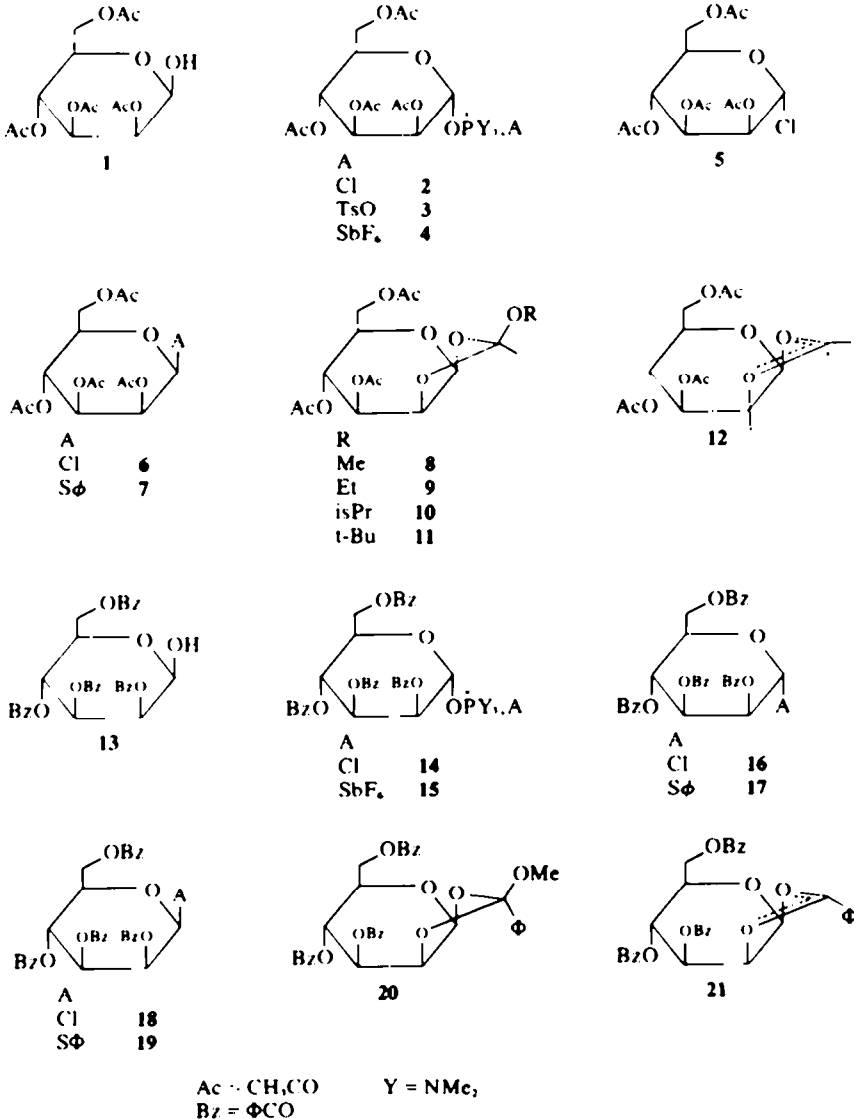


Schéma 1.

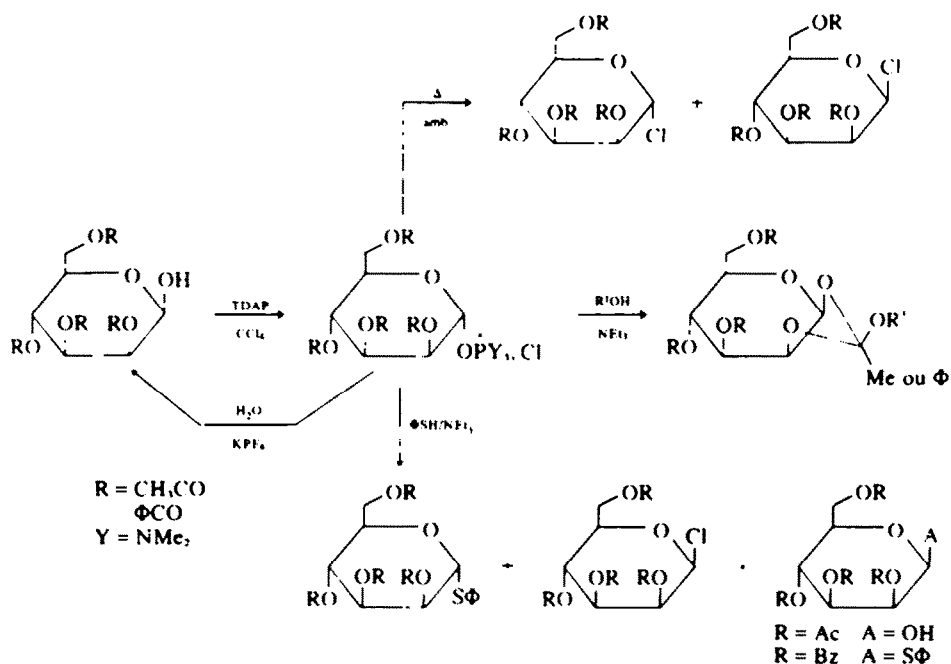


Schéma 2.

DISCUSSION

Cas du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-mannopyranose

Le premier résultat marquant de cette étude est l'obtention d'un sel d'ATDP unique de configuration α . Le second est la formation d'un dérivé halogéno-1 cristallisé de configuration β dont la stabilité avait déjà été remarquée par Korytnyk et Mills en 1959.¹ Ces auteurs isolent par recristallisation du mélange α - β le dérivé β avec un rendement très faible.

La présence du seul sel 2 de configuration α peut s'expliquer par une plus grande réactivité du cation chlorophosphonium vis-à-vis de l'alcoolate de configuration α D. L'instabilité du sel 2 est très certainement liée à la structure "trans" des deux motifs en C₁ et C₂. Ceci est à rapprocher de la moins grande stabilité des halogéno-1 "trans" par rapport aux analogues "cis".

Un modèle moléculaire du sel 2 montre que dans sa conformation 4C_1 la plus probable le groupe carbonyle de l'acétate en C₂ est très bien placé pour expulser le nucléofuge oxyphosphonium. Ceci conduit à l'ion acétoxonium 12. La plupart des résultats que nous avons obtenus peuvent s'expliquer en tenant compte de la participation du groupe voisin et de la possibilité de substitution directe du sel 2 par les nucléophiles envisagés.

Une comparaison avec la réactivité des sels obtenus avec l'analogue *gluco*¹ peut être effectuée. Nous constatons dans les deux cas une très grande instabilité des sels 1,2 *trans* et leur réaction immédiate avec le carbonyle du groupe voisin pour conduire au cation acétoxonium et aux orthoesters. Par contre le sel 1,2 *cis* obtenu en série *gluco* est stable et isolable. Sa réaction avec les alcools peut conduire aux glucosides. Ceci est également à rapprocher des différences de réactivité entre les halogénoses *cis* et *trans*.

La formation du dioxolénium 12 permet d'expliquer l'obtention des orthoesters, la réapparition du sucre de départ 1 par l'hydrolyse de 12 beaucoup plus facile que celle de 2 et enfin celle du dérivé chloro-1 α par ouverture "trans" du cation 12.

L'attaque directe du type S_N2 du sel 2 par un nucléophile conduit aux dérivés β . C'est le cas du thiophénate et de l'ion chlorure. L'action de ce dernier conduit au dérivé chloro-1 β avec un rendement de 19%. Nous pensons que cette réaction peut constituer une bonne préparation de ce dérivé halogéno *cis* qui a été très peu étudié.

Nous avons pu à partir de 6 préparer par exemple le méthyl- α -D-mannopyranoside avec un très bon rendement par action du méthylate de sodium.

Cas du 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-β-D-mannopyranose

La réactivité du sel obtenu est là encore essentiellement gouvernée par la structure probable *trans*-1,2 qui explique la facilité de formation des orthoesters. L'obtention des dérivés α s'explique par ouverture du cation 21 par les nucléophiles chlorure et thiophénate. Nous notons que dans ce cas il ne réapparaît pas de produit désactivé 13. Celui-ci semble avoir été "remplacé" soit par le dérivé chloro-1 α 16 ou par le dérivé thio-1 α 17 ce qui suggère une moins grande réactivité du cation benzoxonium vis à vis de l'eau par exemple ou en tout cas d'une bonne réactivité du carbone C-1 vis à vis des nucléophiles présents.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Voir mémoire précédent.

2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-mannopyranose 1

Le sel d'oxyphosphonium 2 est préparé suivant les méthodes déjà décrites.¹⁻³ Tous les essais sont effectués sur 1 mMole.

Réchauffement de la solution de 2

Après addition de la phosphine, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité durant 2 h en présence de CaSO₄. Le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 3-2). Les dérivés 5 et 6 éluent dans l'ordre avant le produit de départ 1. Produits obtenus: 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-chloro-1-desoxy- α -D-mannopyranose 5. On isole 147 mg (40%);

Tableau 1. Préparation des orthoesters à partir de 2

Essai	Produit No.	R	Conditions	Rdt
1	8	Me	0,5 h 60°C	82
2	9	Et	1 h 70°C	85
3	10	isPr	1 h 70°C	43
4	11	t.Bu	2 h 70°C	40

gomme; $[\alpha]_D^{25} = -87,2^\circ$ (CHCl₃; 1) Lit.¹¹ F = 81°; $[\alpha]_D^{20} = -89,6^\circ$ (CHCl₃; 0,9) 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-chloro-1-desoxy-β-D-mannopyranose **6**. On isole 71 mg (19%); F = 164°; $[\alpha]_D^{25} = 29,5^\circ$ (CHCl₃; 1). Lit.¹¹ F = 164°; $[\alpha]_D^{22} = 22,8^\circ$ (CHCl₃; 1).

Action des alcools

Formation des orthoesters

Mode opératoire général. Les orthoesters peuvent être préparés avec ou sans sel d'argent. Dans le second cas après précipitation du chlorure d'argent, le mélange alcool-triéthylamine est ajouté à -40°. Après retour à température ambiante la solution est portée à la température choisie pendant quelques heures. La solution est filtrée sur célite et évaporée: le résidu est ensuite chromatographié sur colonne d'alumine basique (éluant: éther-éther de pétrole 3-2). Produits obtenus: 3,4,6-tri-O-acétyl-(1,2-méthoxy-éthylidène)β-D-mannopyranose **8**, 296 mg (82%); F = 108°; $[\alpha]_D^{25} = -26,5^\circ$ (CHCl₃; 1,1). Lit.⁸ F = 109°; $[\alpha]_D^{20} = 2,7^\circ$ (CHCl₃); 3,4,6-tri-O-acétyl-(1,2-ethoxy-éthylidène)β-D-mannopyranose **9**, 320 mg (85%); F = 104°; $[\alpha]_D^{25} = 16,5^\circ$ (CHCl₃; 0,9). Lit.⁸ F = 102-4°; $[\alpha]_D = -15^\circ$ (CHCl₃); 3,4,6-tri-O-acétyl-(1,2-isopropoxy-éthylidène)β-D-mannopyranose **10**, 168 mg (43%); F = 85°; $[\alpha]_D^{25} = -16,6^\circ$ (CHCl₃; 0,6). Lit.⁸ F = 87-89°; $[\alpha]_D^{25} = 13^\circ$ (CH₂Cl₂; 2,38); 3,4,6-tri-O-acétyl-(1,2-terbutyloxy-éthylidène)β-D-mannopyranose **11**, 166 mg (41%); F = 113°; $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ$ (CHCl₃; 1). Lit.⁸ F = 112-113°; $[\alpha]_D = -13,4^\circ$ (CHCl₃; 1).

Action du thiophénol

Mode opératoire. Après obtention de la solution froide du sel d'ATDP **2** (1 mmole), un excès (10 mmoles) du mélange thiophénol-triéthylamine est ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé; les produits sont extraits au chlorure de méthylène. Après lavage à NaOH 15% et à l'eau, la phase organique est séchée sur MgSO₄. L'évaporation du solvant fournit un résidu chromatographié sur silice. On isole successivement **7**: 255 mg (58%); **6**: 65 mg (18%) et **1** (13%). Phényl-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio-β-D-mannopyranoside **7**. Gomme; $[\alpha]_D^{25} = 37,6^\circ$ (CHCl₃; 0,2). RMN (CDCl₃); CH₃(OAc), m, 9H, 2,1 δ; H₁, d, J = 3 Hz, 5,75 δ cycle, 5H, 7-8 δ. Analyse: C₂₀H₂₄O₈S. Calc.: C, 54,54; H, 5,45; S, 7,27. Tr.: C, 54,48; H, 5,61; S, 7,18%.

2,3,4,6-Tétra-O-benzoyl-β-D-mannopyranose **13**. Le mode opératoire utilisé pour la préparation du sel d'ATDP **14** est identique à ceux déjà décrits.

Réchauffement de la solution de 14

La méthode est celle décrite pour l'analogue acétylé. La chromatographie sur silice permet d'isoler les dérivés chlorés **16** et **18** (éluant: éther-éther de pétrole 2-3). 2,3,4,6-tétra-O-

benzoyl-1-chloro-1-desoxy-α-D-mannopyranose **16**, 330 mg (54%); gomme; $[\alpha]_D^{25} = -28,2^\circ$ (CHCl₃; 1,3). Lit.¹⁰ $[\alpha]_D = -30,5^\circ$ (CHCl₃); 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-1-chloro-1-desoxy-β-D-mannopyranose **18**, 245 mg (40%); F = 186°; $[\alpha]_D^{20} = 129,1^\circ$ (CHCl₃; 0,9). RMN (CDCl₃) H₁, CH₂, m, 3H, 4-6 δ cycle, massif, 4H, 5,5-6,2 δ; Φ, massif, 20H, 7-8,2 δ. Analyse: C₂₄H₂₂ClO₆. Calc.: C, 66,39; H, 4,39; Cl, 5,77. Tr.: C, 66,44; H, 4,32; Cl, 5,65%.

Action du méthanol

Un excès de méthanol-thiéthylamine (10 mmoles) est ajouté à la solution froide du sel **14**. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. L'orthoester **20** est isolé par chromatographie sur alumine (éther-éther de pétrole 2-3). 3,4,6-tri-O-benzoyl-(1,2-méthoxy-benzylidène)β-D-mannopyranose **20**. Gomme; $[\alpha]_D^{25} = -116,7^\circ$ (c 1,4, MeOH), Lit.¹¹ $[\alpha]_D^{26} = 124^\circ$ (c 1,4, MeOH).

Action du thiophénol

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour l'analogue acétylé. On isole phényl-2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-1-thio-α-D-mannopyranose **18**, 103 mg (15%); gomme $[\alpha]_D^{25} = -23,4^\circ$ (c 0,4 CHCl₃), RMN (CDCl₃) H₁, d, J = 1,6 Hz, 1H, 6,35 δ. Φ, massif, 25H, 7-8,2 δ; Analyse: C₃₀H₃₀O₈S. Calc.: C, 69,76; H, 4,65; S, 4,65. Tr.: C, 68,85; H, 4,58; S, 4,72%. Phényl-2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-1-thio-β-D-mannopyranose **19**, 400 mg (58%); F = 132°; $[\alpha]_D^{25} = -99,5^\circ$ (c 1, CHCl₃). RMN (CDCl₃) H₁, d, J = 3 Hz, 1H, 6,15 δ. Φ, massif, 25H, 7-8,2 δ; Analyse: C₃₀H₃₀O₈S. Calc.: C, 69,76; H, 4,65; S, 4,65. Tr.: C, 68,94; H, 4,68; S, 4,75%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹B. Castro, Y. Chapleur et B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 875 (1975).
- ²R. A. Boige grain, B. Castro et B. Gross, *Ibid.* 2623 (1974); *Tetrahedron Letters* 3947 (1975).
- ³Y. Chapleur, B. Castro et B. Gross, *Tetrahedron* 33, 1609 (1977).
- ⁴H. S. Isbell et H. L. Frush, *J. Res. Bur. Stand.* 43, 161 (1949).
- ⁵W. Korytnyk et J. A. Mills, *J. Chem. Soc.* 636 (1959).
- ⁶M. Mazurek et A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 43, 1918 (1965).
- ⁷B. A. Klyashchitskii, G. D. Strakhova, V. I. Shvets, S. D. Sokolov et N. A. Preobrazhenskii, *Zh. Obshch. Khim.* 40, 236 (1970).
- ⁸N. E. Franks et R. Montgomery, *Carbohydr. Res.* 6, 286 (1968).
- ⁹M. Schulz, H. F. Boeden, P. Berlin et W. R. Bley, *Ann.* 715, 172 (1971).
- ¹⁰R. K. Ness, H. G. Fletcher, Jr et C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 2200 (1950).
- ¹¹P. A. J. Gorin et A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 39, 2474 (1961).