

Note

Réactions du benzyl-3, 4, 6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside et de son analogue 2-acétamido avec le perchlorate de méthyle*

JEAN-RENÉ PUGNY, URSULA KRASKA† ET PIERRE SINAY‡

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

(Reçu le 18 mars 1977; accepté sous forme modifiée le 20 mai 1977)

Nous avons récemment étudié¹ en détail le comportement du groupement nucléophile ambident acétamido (et benzamido) de dérivés *N*-acylés du 2-amino-2-désoxy-D-glucose lors de la méthylation par l'iodure de méthyle en présence de sels d'argent. Dans le *N,N*-diméthylformamide et en présence d'oxyde d'argent (conditions de Kuhn *et al.*²), le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside et son analogue 2-benzamido sont alkylés à la fois sur les atomes d'oxygène et d'azote. Par contre, dans le système de solvants chloroforme-benzène et en présence du mélange perchlorate d'argent-oxyde d'argent, l'alkylation se produit exclusivement

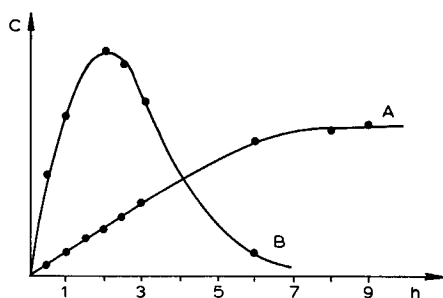
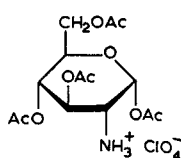
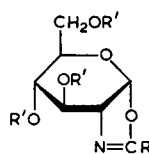
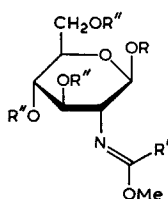
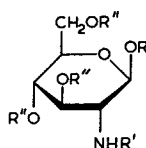


Fig. 1. Variations en fonction du temps (h) des concentrations (c, unités arbitraires) en oxyde benzylique et méthylique (A) et en alcool benzylique (B) lors de la réaction du benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (1) avec le perchlorate de méthyle. Les concentrations sont assimilées aux surfaces des pics obtenus en c.p.g., compte-tenu de la correction de réponse du détecteur pour les deux espèces. Conditions: colonne A; isotherme 100°; oxyde benzylique et méthylique, t_R 5 min 48 sec; alcool benzylique, t_R 10 min.

*Ce travail a bénéficié de l'aide de subventions du Centre National de la Recherche Scientifique, de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie du Centre et de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Contract ASCO No. 74 7 0973).

†Adresse actuelle: Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt (Allemagne).

‡Auquel doivent être adressées les demandes de tirés-à-part.



1 R = Bzl, R' = Bz, R'' = Ac

3 R = Bzl, R' = Ph, R'' = Ac

5 R = Ph, R' = Ac

7

2 R = Bzl, R' = R'' = Ac

4 R = Bzl, R' = Me, R'' = Ac

6 R = Me, R' = Ac

sur l'atome d'oxygène, conduisant à des imidates. En l'absence d'oxyde d'argent, cette dernière réaction évolue en milieu acide, conduisant à la formation inattendue d'oxazolines. L'objectif de cette note est la brève analyse de ce nouveau type de réaction.

Lorsque le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside³ (**1**) est traité, dans le système de solvants chloroforme-benzène, par un excès de perchlorate de méthyle (iodure de méthyle-perchlorate d'argent) en présence de sulfate de calcium anhydre, deux composés sont isolés avec un excellent rendement global, après une chromatographie sur une colonne de gel de silice: le méthyl-*N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-yl- β -D-glucopyranoside)benzimidate¹ (**3**, 30%) et la phényl-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazoline (**5**, 56%). Le perchlorate de méthyle (formé *in situ* par réaction immédiate de l'iodure de méthyle avec une quantité équimoléculaire de perchlorate d'argent anhydre) transforme l'amide **1** en benzimidate **3**, par alkylation spécifique du centre dur (oxygène) du groupement ambident benzamido, selon l'équation (1):



Ce comportement est tout à fait conforme à celui que nous avons observé¹ en présence du mélange iodure de méthyle-oxyde d'argent-perchlorate d'argent dans le même système de solvants. En absence d'oxyde d'argent, l'acide perchlorique libéré peut alors protoner l'atome d'oxygène du groupement benzyloxy, ce qui conduit à la formation de l'oxazoline **5**, selon la réaction réversible (2):



Finalement, l'alcool benzylique libéré est alkylé par le perchlorate de méthyle en excès, selon la réaction (3):



Grâce à cette réaction (3), l'équilibre (2) est déplacé vers la droite, conduisant à la disparition du produit de départ **1**. Un examen du milieu réactionnel par chromatographie en phase gazeuse indique la présence d'oxyde benzylique et méthylique en quantité sensiblement équivalente (52%) à celle de l'oxazoline. La Figure 1 montre clairement que cet éther se forme à partir d'alcool benzylique initialement libéré dans le milieu réactionnel. Le caractère réversible de l'équation (2) a été démontré en

mettant respectivement les deux composés **1** et **5** en présence d'un équivalent d'acide perchlorique anhydre. Dans les deux cas, un mélange de produit de départ **1** (22%) et d'oxazoline **5** (74.5%) est obtenu à l'équilibre.

Le benzimidate **3** et l'oxazoline **5** sont stables dans une solution chloroformique anhydre d'acide perchlorique, ainsi que lors du bref traitement de la réaction (lavage à l'eau), ce qui permet leur isolement avec un excellent rendement. La formation de l'oxazoline **5** par cette méthode ne présente qu'un intérêt préparatif limité. Elle est par contre plus intéressante sur le plan mécanistique, le perchlorate de méthyle jouant le double rôle d'initiateur de la réaction (2) [grâce à la formation d'acide perchlorique selon la réaction (1)] et d'agent de déplacement de cet équilibre vers la formation de l'oxazoline [grâce à la réaction (3)].

Lorsque le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside⁵ (**2**) est traité dans les mêmes conditions par un excès de perchlorate de méthyle, le méthyl-*N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-yl- β -D-glucopyranoside)acétimide¹ (**4**, 58%) est le seul composé isolé. Un examen du milieu réactionnel par chromatographie en phase gazeuse montre la présence d'oxyde benzylique et méthylique (26%). La 2-méthyl-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazoline est rapidement hydrolysée lors du lavage à l'eau du milieu réactionnel et les produits obtenus passent dans la phase aqueuse où ils sont rapidement dégradés. En effet, lorsque la méthyloxazoline **6**, en solution dans le *p*-dioxanne aqueux, est traitée par un équivalent d'acide perchlorique, le perchlorate **7** est obtenue immédiatement et quantitativement. Par contre la phényloxazoline **5**, moins basique, ne réagit que lentement dans ces conditions.

Lorsque le glycoside **2** est traité par un équivalent d'acide perchlorique anhydre, un examen du milieu réactionnel par c.p.g. ne permet pas de déceler la présence d'alcool benzylique et le glycoside **2** est récupéré intact. La réaction de glycosylation de l'oxazoline **6** en présence d'acide perchlorique est donc pratiquement irréversible.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Voir réf. 1. Les deux colonnes utilisées en c.p.g. sont soit une colonne en verre de 3,40 m contenant 4% d'OV-17 sur Gas-Chrom Q (80–100 mesh) (colonne A), soit une colonne d'acier de 1,80 m contenant 3% de SE 30 sur Chromosorb W HMDS (80–100 mesh) (colonne B). Les dosages titrimétriques sont effectués au moyen d'un pH-mètre Metrohm (E 532).

*Traitement du benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**1**) par le perchlorate de méthyle.* — Le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**1**, 1,497 g) est dissous dans du chloroforme contenant du perchlorate d'argent anhydre (2,49 g, 12 mmol) et du sulfate de calcium anhydre (2 g). Après 4 h d'agitation à l'abri de la lumière, de l'iodure de méthyle (0,75 ml, 12 mmol) est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 7 h. Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est lavé avec de l'eau, avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, avec de l'eau, séché (sulfate de sodium) et évaporé. Une chromatographie

du résidu sur une colonne de gel de silice (30 g) au moyen de benzène-éther (3:1, v/v) donne, par ordre d'élution croissant, deux composés à l'état pur:

(a). Le méthyl-*N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-yl- β -D-glucopyranoside)-benzimidate (**3**, 465 mg, 30%), sous forme d'un sirop incolore, $[\alpha]_D^{20} - 56,5^\circ$ (*c* 3, chloroforme); litt.¹ $[\alpha]_D^{20} - 54,4^\circ$ (*c* 2,32, chloroforme).

(b). La phényl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazoline (**5**, 658 mg, 56%), sous forme d'un sirop qui n'a pas cristallisé entre nos mains, $[\alpha]_D^{20} + 47,8^\circ$ (*c* 5,41, chloroforme); ν_{\max}^{film} 1758 (OAc), 1657 (C = N), 1250 (OAc), 747, 695 et 688 cm^{-1} (Ph); r.m.n. (chloroforme-*d*): δ 2,05, 2,10 et 2,17 (9 H, 3 s, OAc), 3,70 (1 H, q, $J_{4,5}$ 9 Hz, $J_{5,6}$ et $J_{5,6'}$ 4,5 Hz, H-5), 4,22 (2 H, d, H-6 et H-6'), 4,42 (1 H, o, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 2,8 Hz, $J_{2,4}$ 1,4 Hz, H-2), 5,04 (1 H, o, $J_{3,4}$ 2,8 Hz, H-4), 5,48 (1 H, t, H-3), 6,22 (1 H, d, H-1), 7,36–7,65 (3 H, m, H en méta et para de Ph), 8,10 (2 H, q, H en ortho de Ph); litt.⁶ p.f. 57° , $[\alpha]_D^{20} + 45^\circ$ (*c* 3,18, pyridine-eau).

Au cours d'une réaction semblable, des prélèvements de 2 μl sont effectués toutes les 30 min et analysés au moyen de la chromatographie en phase gazeuse (colonne A, temp. 100°). On peut ainsi doser avec précision l'alcool benzylique (t_R 10 min) et l'oxyde benzylique et méthylique (t_R 5 min 48 s), après correction de la réponse du détecteur (voir Fig. 1). Lorsque la réaction est terminée, la quantité d'oxyde benzylique et méthylique formé correspond à 52% de l'amide de départ **1**.

2-Phényl-(3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-*d*]-2-oxazoline (**5**). — Le 2-benzamido-2-désoxy-D-glucopyranose⁷ (5,06 g) est traité par le chlorure d'acétyle (14 ml) selon Horton⁸, conduisant par cristallisation dans l'éther au chlorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- α -D-glucopyranosyle (1,645 g, 22%), p.f. $139\text{--}139,5^\circ$; litt.⁶ p.f. 127° . Une partie de ce chlorure (642 mg) est dissoute dans l'acétonitrile anhydre (10 ml) contenant du chlorure de tétraéthylammonium (276 mg) et de l'hydrogénocarbonate de sodium (250 mg) et la solution est agitée pendant 5 min à 55° . Après évaporation et dissolution du résidu dans le dichlorométhane, la phase organique obtenue est lavée avec de l'eau, séchée (sulfate de sodium) et évaporée. L'oxazoline **5** est ainsi obtenue à l'état pur (580 mg, 98,5%), $[\alpha]_D^{20} + 48^\circ$ (*c* 5, chloroforme) et est identique au composé décrit précédemment.

Traitement du benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**2**) par le perchlorate de méthyle. — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**2**, 874 mg) est traité comme décrit ci-dessus pour **1**. Une chromatographie du résidu sur une colonne de gel de silice (20 g) à l'aide de chloroforme-méthanol (197:3, v/v) contenant 0,1% de triéthylamine donne le méthyl-*N*-(benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-2-yl- β -D-glucopyranoside)acétimidate (**4**, 580 mg, 58%) sous forme d'un sirop incolore, $[\alpha]_D^{20} - 35^\circ$ (*c* 1,74, chloroforme); litt.¹ $[\alpha]_D^{20} - 36^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

Au cours d'une réaction semblable, des prélèvements de 2 μl sont effectués toutes les 30 min et analysés au moyen de la c.p.g., de la même façon que décrit ci-

dessus. Des résultats semblables sont obtenus, la quantité finale d'oxyde benzylique et méthylique formé correspondant à 26 % de l'amide de départ **2**.

Perchlorate de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-amino-2-désoxy- α -D-glucopyranose (7). — La 2-méthyl-(3,4,6-tri-O-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline⁹ (**6**, 963 mg) est dissoute dans un mélange de *p*-dioxanne (25 ml) et d'eau (10 ml). Le pH est porté à 3,75 (pH mètre) par addition goutte à goutte d'une solution aqueuse 0,753M d'acide perchlorique. La solution est évaporée et le résidu (1,33 g, 100 %), homogène en c.c.m. (chloroforme-acétone, 1 : 1, v/v), est cristallisé dans acétone-éther de pétrole (40–60°), donnant le perchlorate **7** (721 mg, 54 %), p.f. 161,5–162° (déc.), $[\alpha]_D^{20} +86,5^\circ$ (c 1,23, *N,N*-diméthylformamide); $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1750 cm⁻¹ (OAc); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde-*d*₆): δ 1,95, 2,03, 2,08, 2,13 et 2,24 (20 H, 5 s, OAc et acétone de cristallisation), 3,96 (1 H, dd, $J_{1,2}$ 4 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 5,05 (1 H, t, $J_{3,4}$ et $J_{4,5}$ 10 Hz, H-4), 5,33 (1 H, t, H-3), 6,24 (1 H, d, H-1), 8,50 (3 H, s, NH₃⁺). Le résidu obtenu après évaporation des eaux-mères de cristallisation présente un spectre de r.m.n. identique.

Anal. Calc. pour C₁₄H₂₂ClNO₁₃·1,5C₃H₆O: C, 41,54; H, 5,84; Cl, 6,64; N, 2,62; Trouvé: C, 41,47; H, 5,67; Cl, 6,77; N, 2,61.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la phényloxazoline **5** n'est pas transformée. Au bout de 12 h, un examen en c.c.m. révèle la présence de plusieurs produits de décomposition.

Comportement du benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (1) en présence d'acide perchlorique anhydre. — Le benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**1**, 350 mg, 0,7 mmol) est dissous dans du chloroforme (15 ml) et agité pendant 3 h en présence de sulfate de calcium anhydre (3 g). Une solution benzénique anhydre d'acide perchlorique (0,828 mmol dans 3 ml) est alors ajoutée et l'agitation poursuivie durant 36 h. Après filtration, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse diluée d'hydrogénocarbonate de sodium (à 0°), avec de l'eau, séché (sulfate de sodium) et évaporé. Le résidu est agité dans benzène-hexane (10 ml, 1 : 1, v/v), afin de dissoudre sélectivement la phényloxazoline **5**. Le produit de départ **1**, insoluble, est essoré et cristallisé dans eau-éthanol (3 : 1, v/v) (260 mg, 74,5 %), p.f. 219°. La phase organique est évaporée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (5 g) à l'aide de benzène-éther (3 : 1, v/v) donnant, par ordre d'élution croissant, de l'alcool benzylique (identifié par c.p.g., colonne B, t_R 2 min à 100°) et la 2-phényl-(3,4,6-tri-O-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline (**5**, 60 mg, 22 %), identique à un échantillon authentique.

Glycosylation de la 2-phényl-(3,4,6-tri-O-acétyl-1,2-didésoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline (5) en présence d'acide perchlorique anhydre. — La phényloxazoline **5** (202 mg, 0,5 mmol) est dissoute dans du chloroforme (10,7 ml) contenant de l'alcool benzylique anhydre (0,5 mmol) et la solution agitée pendant 3 h en présence de sulfate de calcium anhydre (2 g). Après addition d'une solution benzénique anhydre d'acide perchlorique (0,5 mmol dans 2 ml), l'agitation est poursuivie durant 36 h. Après filtration, le milieu réactionnel est traité comme décrit ci-dessus. Ceci

permet d'obtenir le glycoside **1** (190 mg, 76%) et la phényloxazoline de départ **5** (41 mg, 21%).

Comportement du benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (2) en présence d'acide perchlorique anhydre. — Le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranoside (**2**, 437 mg, 1 mmol) est traité par 1 équiv. d'acide perchlorique anhydre comme décrit ci-dessus pour **1**. Après traitement, le résidu est constitué uniquement de produit de départ **2**, cristallisé dans de l'éthanol aqueux (405 mg, 92,5%), p.f. 168–169°; c.p.g. (colonne B, 250°): t_R 29 min. Un examen du résidu par c.p.g. (colonne B, isotherme à 100°) montre l'absence d'alcool benzylique (t_R 2 min).

REFERENCES

- 1 U. KRASKA, J.-R. PUGNY ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 50 (1976) 181–190.
- 2 R. KUHN, H. TRISCHMANN ET I. LÖW, *Angew. Chem.*, 67 (1955) 32.
- 3 J.-R. PUGNY ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 47 (1976) 69–79.
- 4 G. CAUQUIL, H. BARRERA ET R. BARRERA, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1953) 1111–1116; H. BURTON, D. A. MUNDAY ET P. F. G. PRAILL, *J. Chem. Soc.*, (1956) 3933–3939.
- 5 R. KUHN ET W. KIRSCHENLOHR, *Chem. Ber.*, 86 (1953) 1331–1333; M. PARQUET ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 195–202.
- 6 F. MICHEEL ET H. KÖCHLING, *Chem. Ber.*, 93 (1960) 2372–2377.
- 7 S. KONSTAS, I. PHOTAKI ET L. ZERVAS, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 1288–1293.
- 8 D. HORTON, *Methods Carbohydr. Chem.*, 6 (1972) 282–285.
- 9 R. U. LEMIEUX ET H. DRIGUEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4063–4069.