

## Note

---

### Utilisation du complexe triéthylamine-acide fluorhydrique pour la synthèse de désoxyfluoropyranosides et la scission de groupes silylés substitués

DOMINIQUE PICQ ET DANIEL ANKER\*

Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, F-69621 Villeurbanne (France)\*

(Reçu le 9 janvier 1986; accepté sous forme révisée, le 24 octobre 1986)

L'introduction sélective d'un atome de fluor sur un sucre présente un intérêt non seulement du point de vue synthétique mais aussi du point de vue biologique<sup>1</sup>. Nous avons précédemment décrit<sup>2,3</sup> la synthèse d'aminodésoxyfluoro- $\alpha,\beta$ -pyranosides par une réaction de participation d'amines tertiaires à l'aide du complexe  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$  qui possède l'avantage d'être neutre, liquide (utilisable comme solvant), plus facile à manipuler que HF liquide et d'un coût et d'une toxicité inférieurs à la plupart des réactifs de fluoration couramment employés (acide fluorohydrique-pyridine, trifluorure de diéthylaminosulfonium, tétrafluorure de soufre, fluorure de trifluorométhyle, etc.). Etait-il possible de généraliser l'emploi de ce complexe? Les premiers essais que nous avons effectués sur des méthanesulfonates primaires ou secondaires s'étaient révélés négatifs (cf. Tableau I composé **2** où le seul groupe méthanesulfonate déplacé est celui qui bénéficie de la réaction d'assistance, laquelle conduit à un ion aziridinium intermédiaire subissant une attaque en C-3 selon Newth *et al.*<sup>4</sup>). Nous avons alors pensé que le complexe  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$  n'était pas un réactif assez efficace pour réaliser un déplacement nucléophile sans assistance. Cependant, une publication récente<sup>5</sup> décrivait des réactions de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  effectuées sur des groupes trifluorométhanesulfonates à l'aide du (triméthylsilyl)difluorure de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF) conduisant à des désoxyfluorosucres. Nous avons donc synthétisé divers trifluorométhanesulfonates pour établir si  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$  (commercialisé par Fluka et dix fois moins coûteux que le TASF) donnait des résultats semblables.

---

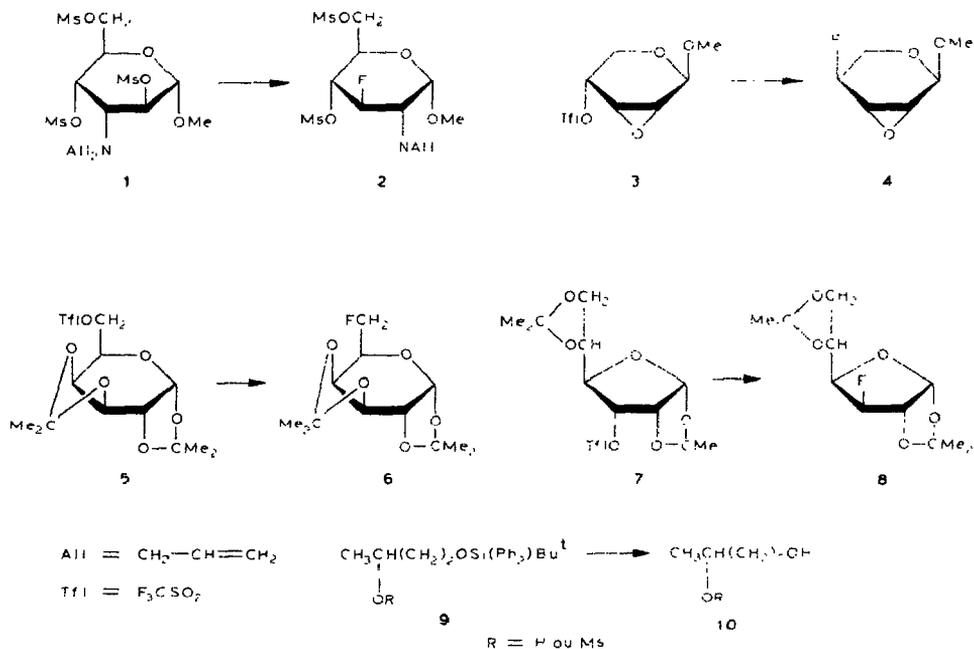
\*À qui toute correspondance doit être adressée à: Laboratoire de Chimie Organique III, associé au CNRS (UA 0467), Université Claude Bernard-Lyon I, 43, Bd. du 11 Novembre 1918 (Bât. 303), F-69622 Villeurbanne (France).

\*INSERM U 205; CNRS UA 0495.

TABLEAU I

RÉACTION DE  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$  SUR LES COMPOSÉS **1**, **3**, **5**, **7**, ET **9**

Composé		Temp. (degrés)	Durée (h)	Solvant	Rdt. (%)
Départ	Obtenu				
<b>1</b>	<b>2</b>	80	4	Aucun	73
<b>3</b>	<b>4</b>	40	5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	86
<b>5</b>	<b>6</b>	50	150	$\text{CH}_3\text{CN}$	87 <sup>a</sup>
		35	150	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	78
<b>7</b>	<b>8</b>	80	60	$\text{CH}_3\text{CN}$	65 <sup>b</sup>
<b>9</b>	<b>10</b>	20	1	$\text{CH}_3\text{CN}$	96

<sup>a</sup>Litt. 80%. <sup>b</sup>Litt. 66%.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les durées et les températures de réaction sont variables et dépendent de la facilité de réaliser une substitution nucléophile sur une position choisie; on peut utiliser (cf. **6**) aussi bien le dichlorométhane que l'acétonitrile comme solvant. Les rendements obtenus sont bons et au moins équivalents à ceux de la littérature (**6** et **8**). Les groupes méthanesulfonates ou *p*-toluènesulfonates ne sont pas assez réactifs pour permettre la substitution: le composé **4** est obtenu avec un rendement de 41% seulement si l'on chauffe le dérivé *p*-toluènesulfonyle correspondant à 90° pendant

5 jours (on obtient également des produits de dégradation); de plus les méthyl-6-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside et méthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl-6-*O*-mésyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside ne réagissent pas si on les chauffe pendant 18 h à 80° dans l'acétonitrile en présence du complexe  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$ ; le dérivé 6-*O*-triflyl correspondant est excessivement instable mais on peut noter qu'il réagit avec  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  pour donner un composé fluoré dont la structure n'a pas été déterminée. On peut également remarquer lors de l'obtention de **4** que les conditions réactionnelles permettent d'introduire un atome de fluor sans ouvrir le cycle époxyde bien qu'on connaisse un exemple d'ouverture de cycle époxyde par ce même réactif<sup>6</sup>.

Nous avons également remarqué que le complexe neutre  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  était capable de couper une liaison Si-O comme d'autres dérivés fluorés acides ou basiques. Ainsi, à partir du 1,3-butanediol, il est facile de silyler sélectivement le groupe hydroxyle primaire selon Hanessian et Lavallée<sup>7</sup> par du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle; ce groupement est connu pour être le plus résistant des groupements de blocage silylés. Si l'on traite le composé protégé **9** par  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  (le groupe hydroxyle secondaire étant libre ou mésylé), on récupère l'alcool primaire **10** avec un excellent rendement. Si un produit silylé ne supporte pas un milieu acide ou basique, le complexe neutre  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  peut donc être un agent de déprotection intéressant.

On voit donc que ce complexe  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  assez peu étudié possède de nombreuses qualités: il peut effectuer des réactions de substitutions sur des groupements hydroxyles fortement activés et peut aussi être utilisé comme réactif de désilylation dans des conditions douces.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

*Méthode générale.* — Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 241. Les spectres de r.m.n.-<sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un spectrographe Cameca (350 MHz) ou Bruker (200 MHz) (service du CNRS à Solaize), les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimées par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence [solvant, (<sup>2</sup>H)chloroforme]. Les spectres de r.m.n.-<sup>19</sup>F ont été enregistrés sur un spectrographe Bruker WP 80 (service de l'Université Claude Bernard-Lyon I), les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimées par rapport à la raie du trichlorofluorométhane prise comme référence\* [solvant, (<sup>2</sup>H)chloroforme]. Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur une colonne de gel de silice Merck, Kieselgel 60, 70-230 mesh, sauf indication contraire.

*Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino-2,4,6-tri-O-(méthylsulfonyl)- $\alpha$ -D-altropyra-*

\*Les valeurs de  $\delta$  (<sup>19</sup>F) pour les composés organiques des travaux précédents<sup>2,3</sup> sont erronées. Les valeurs réelles du déplacement chimique par rapport à cette référence peuvent être obtenues comme suit:  $\delta_{(\text{réel})} = \delta_{(\text{indiqué})} - 234$ .

*noside* (1). — On dissout le méthyl 3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranoside<sup>8</sup> (1,91 g, 7 mmol), dans la triéthylamine (3,03 g, 30 mmol) et l'éther (25 mL). On refroidit à  $-30^\circ$ , puis on ajoute le chlorure de méthanesulfonyle (1,85 mL, 25 mmol). On laisse 1 h à  $-30^\circ$ , puis 2 h à température ambiante et 16 h au réfrigérateur à  $6^\circ$ ; on reprend avec l'eau (70 mL) et on lave avec l'éther (6  $\times$  50 mL). La phase étherée est ensuite séchée, évaporée sous vide et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 50:1, v/v). On obtient 3.2 g (90%) d'un produit qui cristallise et est utilisé brut.

*Méthyl-2-diallylamino-2,3-didésoxy-3-fluoro-4,6-di-O-(méthylsulfonyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside* (2). — On dissout le produit brut précédent **1** (600 mg, 1.18 mmol) dans  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  (2 mL) et la triéthylamine (1 mL). La solution est chauffée à  $75^\circ$  pendant 4 h (c.c.m., hexane-acétate d'éthyle 1:1, v/v), puis on ajoute une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  et on extrait à l'éther. La phase organique est séchée, évaporée sous vide et on récupère une huile jaune clair (450 mg, 88%) qui est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck, Kieselgel 60, 230-400 mesh. Le produit principal (373 mg, 73%) est une huile épaisse incolore:  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +94^\circ$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{365} +287^\circ$  (c 0.68, chloroforme); r.m.n.- $^{19}\text{F}$ :  $\delta -191$  ( $J_{\text{F},3}$  53,5 Hz); r.m.n.- $^1\text{H}$ :  $\delta$  5,9-5,68 (m, 2 H, H éthyléniques), 5,23-5,10 (m, 4 H, H éthyléniques) 5,08 (oct. partiellement masqué, 1 H,  $J_{3,\text{F}}$  53,5,  $J_{3,4}$  8,5,  $J_{3,2}$  10.5 Hz, H-3), 4,70 (oct. partiellement masqué, 1 H,  $J_{4,\text{F}}$  13,5,  $J_{4,5}$  10 Hz, H-4), 4,69 (t partiellement masqué, 1 H,  $J_{1,\text{F}} = J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1), 4,49 (m, 1 H, H-6a), 4,39 (q, 1 H,  $J_{6a,6b}$  11,  $J_{6b,5}$  4.5 Hz, H-6b), 3,95 (oct., 1 H,  $J_{5,6a}$  2 Hz, H-5), 3,5 (m, 2 H, H-allyle), 3,39 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,2 (m, 2 H, H-allyle), 3,15 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 3,12 (sext. partiellement masqué, 1 H, H-2), 3,08 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ); les valeurs ( $\delta$ ,  $J$ ) correspondant à H-1 et H-3 sont très proches de celles observées pour le méthyl-4-O-allyl-2,3-didésoxy-2-diallylamino-3-fluoro- $\beta$ -D-arabinopyranoside<sup>3</sup> comportant en C-1, C-2 et C-3 les mêmes substituants avec la même orientation:  $\delta$  5,02 ( $J_{3,\text{F}}$  49.2,  $J_{3,2}$  11,4 Hz, H-3), 4,7 ( $J_{1,2} = J_{1,\text{F}}$  3 Hz, H-1). Les attributions ont été confirmées à l'aide de découplages sélectifs. Si l'on chauffe le produit **2** en présence de  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  pendant 24 h à  $80^\circ$ , il reste inchangé (aucun des deux groupes mésyles restants n'est déplacé).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{FNO}_8\text{S}_2$ : C, 41,76; H, 6,03; F, 4,41; N, 3,25; S, 14,85. Trouvé: C, 41,60; H, 5,91; F, 4,59; N, 3,52; S, 15,00.

*Méthyl-2,3-anhydro-4-O-trifluorométhylsulfonyl- $\beta$ -D-ribofuranoside* (3). — On dissout le méthyl 2,3-anhydro- $\beta$ -D-ribofuranoside<sup>9</sup> (4 g, 27,4 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) et on ajoute de la pyridine (4 mL, 49,3 mmol). Le mélange est refroidi à  $-40^\circ$ , puis on ajoute goutte à goutte l'anhydride trifluorométhanesulfonique (5 mL, 30 mmol). On laisse revenir lentement à température ambiante en suivant par c.c.m. (pentane-éther 2:1, v/v). Quand le produit de départ a disparu, on ajoute de l'éther (300 mL), lave à l'eau, avec une solution aqueuse glacée de  $\text{HCl}$  M, à l'eau, avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  et enfin, à l'eau. La phase organique est séchée, concentrée et le produit brut obtenu est cristallisé dans l'hexane (7,35 g, 97%), p.f.  $94^\circ$ . Ce produit est instable et doit être utilisé rapidement (aucune analyse n'a pu être effectuée).

**Méthyl-2,3-anhydro-4-désoxy-4-fluoro- $\alpha$ -L-lyxopyranoside (4).** — On dissout **3** (1,9 g, 6,8 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL), la triéthylamine (1,5 mL) et  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  (3,23 g, 20,4 mmol). On chauffe à 40° pendant 5 h (c.c.m., pentane-éther 3:1, v/v), puis on lave avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  saturée de  $\text{NaCl}$ . La phase organique est séchée, concentrée sous vide et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (pentane-éther 3:1, v/v). On recueille un liquide (870 mg, 86%) qui se solidifie à basse température,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -104^\circ$  (c 1,4, dichlorométhane); r.m.n.<sup>-19</sup>F:  $\delta -195,6$  ( $J_{\text{F},5\text{a}} = J_{\text{F},5\text{b}} = J_{\text{F},3}$  11 Hz); le couplage  $^5J_{1,\text{F}}$  2 Hz a été confirmé par découplage hétéronucléaire; r.m.n.<sup>-1</sup>H:  $\delta$  4,77 (d, 1 H,  $J_{1,\text{F}}$  2,  $J_{1,2}$  0 Hz, H-1), 4,73 (sext, 1 H,  $J_{4,\text{F}}$  47,6,  $J_{4,5\text{a}} = J_{4,5\text{b}}$  7 Hz, H-4), 3,7-3,6 (m, 2 H, H-5a,5b), 3,48 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,44 (q partiellement masqué, 1 H,  $J_{3,\text{F}}$  11,  $J_{3,2}$  3,5 Hz, H-3), 3,16 (d, 1 H, H-2).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_6\text{H}_9\text{FO}_3$ : C, 48,65; H, 6,08; F, 12,84. Trouvé: C, 48,26; H, 6,04; F, 12,85.

**6-Désoxy-6-fluoro-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose (6).** — Le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-trifluorométhylsulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose<sup>5</sup> (**5**) (1 g) est dissous dans l'acétonitrile (10 mL) et la triéthylamine (0,7 mL). On ajoute  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  (3 équiv.) et on chauffe à 50° pendant 6 jours. On évapore ensuite à sec le solvant puis on ajoute une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et de l'éther, extrait la phase aqueuse à l'éther (2 fois), puis les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (pentane-acétone 10:1, v/v). On obtient **6** (580 mg, 87%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -55,1^\circ$  (c 1,0, chloroforme); litt.<sup>5</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -54,8^\circ$  (c 3,18, chloroforme).

**3-Désoxy-3-fluoro-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose (8).** — Le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-trifluorométhylsulfonyl- $\alpha$ -D-glucofuranose<sup>5</sup> (**7**) (1,96 g) est dissous dans l'acétonitrile (10 mL). On ajoute  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{ HF}$  (3 équiv.) et on chauffe à 80° pendant 60 h. Le même traitement que pour **6** permet d'obtenir **8** (850 mg, 65%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -21,3^\circ$  (c 1,01, chloroforme); litt.<sup>5</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -21,4^\circ$  (c 1,15, chloroforme).

#### REFERENCES

- 1 A. A. E. PENGLIS, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 38 (1981) 195-285.
- 2 D. PICO, D. ANKER, C. ROUSSET ET A. LAURENT, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 5619-5622; D. PICO ET D. ANKER, *J. Carbohydr. Chem.*, 4 (1985) 113-123.
- 3 D. PICO, I. DRIVAS, G. CARRET ET D. ANKER, *Tetrahedron*, 41 (1985) 2681-2690.
- 4 F. H. NEWTH, G. N. RICHARDS ET L. F. WIGGINS, *J. Chem. Soc.*, (1950) 2356-2364.
- 5 W. A. SZAREK, G. W. HAY ET B. DOBOSZEWSKI, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1985) 663-664.
- 6 G. ALVERNHE, G. HAUFÉ ET A. LAURENT, *J. Fluorine Chem.*, 34 (1986) 89-98.
- 7 S. HANESSIAN ET P. LAVALLÉE, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 2975-2977.
- 8 D. PICO, G. CARRET ET D. ANKER, *Carbohydr. Res.*, 149 (1986) 458-463.
- 9 P. W. KENT, M. STACEY ET L. F. WIGGINS, *J. Chem. Soc., C*, (1949) 1232-1235.