

PHOTOHALOGÉNATION COMPARÉE D'UN PHÉNYL-S-GLUCOPYRANOSIDE ET DE SES DÉRIVÉS D'OXYDATION.

J.-P. PRALY et G. DESCOTES.

Université LYON I, Laboratoire de Chimie Organique II, associé au C.N.R.S.,
ESCIL, 43, Boulevard du 11 Novembre 1918
Villeurbanne (France)

Abstract: The photobrominations of the peracetylated phenyl thio-1- β -D-glucopyranoside and of the corresponding sulphoxides and sulphone have been investigated. The differences observed in both substrate reactivity and substitution regioselectivity indicate an easier homolysis of the anomeric C-H bond in the thioglycoside.

La photohalogénéation des dérivés osidiques permet des fonctionnalisations originales et variées qui peuvent être réalisées avec d'excellentes régio et stéréosélectivités ^{1,2}. La synthèse des C-1 gem dihalogéno-sucres récemment proposée selon une telle approche en est un exemple intéressant qui élargit le champ des modifications du centre anomère des sucres^{3,4}. Outre son intérêt synthétique, l'halogénéation radicalaire, appliquée à des dérivés osidiques, constitue un modèle approprié pour aborder des aspects plus théoriques. En effet, les résultats obtenus dans cette série ont montré que la réactivité des substrats et la régiosélectivité de l'halogénéation dépendent principalement de la nature du substituant anomérique mais aussi de la configuration absolue en C-1 ². De plus, une réactivité élevée vis-à-vis de l'homolyse n'est pas nécessairement associée à la présence de substituants de type capto-datif ⁵, comme en témoignent les observations réalisées à partir des O et S-glycosides ^{6,7}. En effet, ces composés évoluent rapidement en présence de N-bromo-succinimide vers des structures qui s'expliquent ^{6,7} par une homolyse initiale de la liaison C1-H. Dans ce contexte, il paraissait intéressant de comparer la photohalogénéation du phényl tétra-O-acétyl-2,3,4,6-thio-1- β -D-glucopyranoside ⁷ **1** et de ses dérivés oxydés (sulfoxydes **2** et **3**, sulfone **4**) d'électronégativité croissante au niveau de l'aglycone.

La photobromation de **1** par le N-bromo-succinimide (NBS) dans le tétrachlorure de carbone conduit aux énones **5** et **6** avec des rendements respectifs de 67 et 7 %, comparables à ceux indiqués pour la transformation des homologues benzoylés de **1** (76, 71 et 83 % d'énone non halogénée pour des substrats de configuration respective β et α -D-gluco, β -D-galacto ⁷). Les rendements inférieurs signalés antérieurement ⁷ (45 % du mélange **5** + **6**, proportion de 3 à 1) résultent probablement de conditions opératoires moins favorables ⁸, compte tenu de la formation du bromure α **7**, non observé dans notre cas, mais majoritaire en lumière diffuse ⁷. La transformation des thioglycosides en énones a été expliquée ⁷ par l'homolyse de la liaison anomérique C-H axiale ⁹ pour conduire à un bromo-1-thioglycoside labile évoluant par des étapes successives de débromhydratation, de bromuration allylique puis d'élimination. La labilité d'un tel intermédiaire est à rapprocher de la réactivité supposée des halogéno-1-glycopyranosides récemment signalée ⁴. Nos résultats ¹⁰ confirment donc l'excellente réactivité vis-à-vis de la photobromation

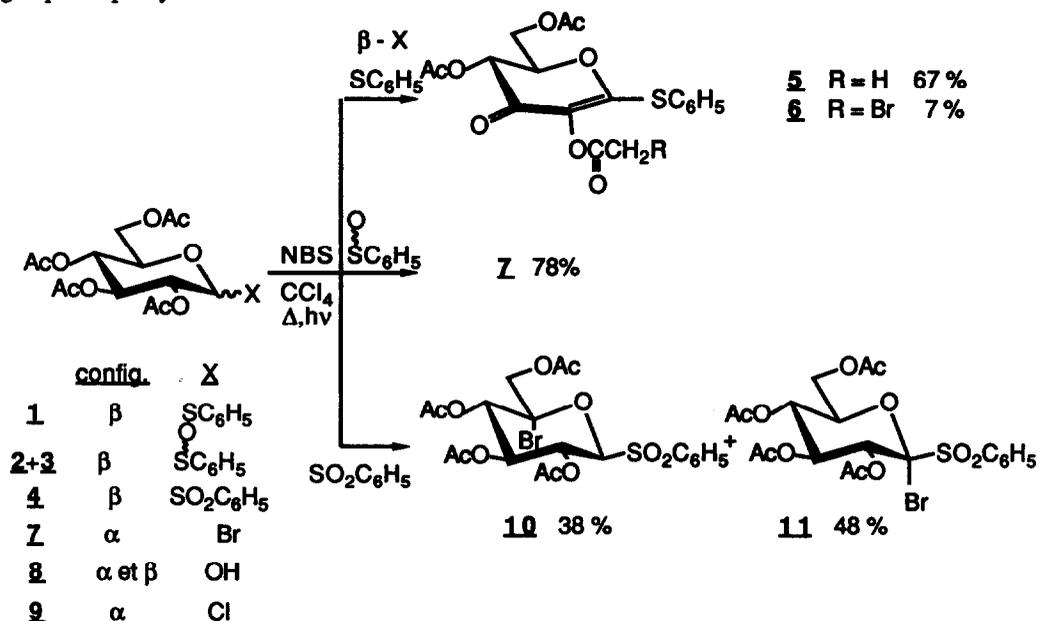
du thioglycoside **1** et, par conséquent, l'homolyse facile de la liaison C-H axiale au niveau d'un carbone anomère hétérodisubstitué **6,7**. L'absence de composés résultant d'une substitution compétitive en C-5 constitue une indication supplémentaire de la réactivité anomérique privilégiée.

Les sulfoxydes **2** et **3**, préparés par oxydation de **1** à l'aide d'acide métachloroperbenzoïque à 80 % (1,15 équivalent) dans le chloroforme à -20°C se présentent sous forme cristalline **11** (85 %) après élimination par chromatographie de **1** non transformé et de la sulfone **4**. La r.m.n. ^{13}C indique qu'il s'agit d'un mélange de diastéréoisomères **12** (3-1) compte tenu des intensités relatives des carbones hétérocycliques et de la présence en r.m.n. ^1H de deux multiplets à 3,58 et 3,68 ppm correspondant aux protons H-5 (respectivement 28 et 72 %). Traité par le N-bromosuccinimide sous irradiation, ce mélange évolue en 80 mn en faveur du seul α -bromure **7** (78 %). L'irradiation ^{13}C du même mélange dans du tétrachlorure de carbone (3 ml) additionné de bromotrichlorométhane (0,1 ml) conduit en 35 mn au même bromure **7** (65 %) et au composé hydroxylé **8** (30 %). Un résultat analogue a été obtenu lors d'un essai de photochloration (SO_2Cl_2 , CCl_4 , AIBN, 77°C, 2 h. **14**) qui a conduit à l' α -chlorure **9** (36 %) et à **8** (23 %). Ces transformations s'apparentent à la conversion par voie ionique du thio- β -glucopyranoside **1** en α -bromure **7** qui s'explique par la réactivité du soufre vis-à-vis des électrophiles et la formation facile de sulfoniums en présence de NBS **15**. La formation, dans des conditions comparables, des sulfoxoniums semble moins fréquente **16a** et peu gênante puisque de nombreux travaux ont permis la synthèse de sulfoxydes α -halogénés à l'aide de divers agents utilisés en milieu basique **16b**. La stabilisation des cations glucopyranosyle peracétylés pourrait justifier la plus grande réactivité des sulfoxoniums intermédiaires issus de **2** et **3** en favorisant l'hétérolyse de la liaison C1-S **16c** au détriment **17** des réactions de substitutions homolytiques recherchées.

L'oxydation du thio- β -glucopyranoside **1** (KMnO_4 , CH_3COOH , H_2O) conduit à la sulfone correspondante **4** **18**. Ce dérivé donne par photobromation en présence de NBS ou de brome les composés **10** (38 %) et **11** (48 %) qui présentent des atomes de brome en position axiale sur les carbones C-5 ou C-1 **19**. Une telle orientation justifie les déblindages d'environ 0,5 ppm observés pour les protons en relation 1,3 syn diaxiale **2**. La sulfone **4** fait preuve d'une réactivité affaiblie puisque sa transformation complète a demandé 6h. et 14h. pour les essais réalisés avec le NBS **20** et 6h. avec le brome en présence de carbonate de potassium. Par contre, les bromures **10** et **11** font preuve d'une excellente stabilité et, en particulier, la débromhydratation de **11** n'a pu être obtenue même après un traitement prolongé en présence de diaza-1,4-bicyclo-[2,2,2]-octane **2** dans l'acétonitrile.

Ainsi, les photobromations étudiées montrent l'homolyse facile de la liaison C1-H des thio- β -D-glucopyranosides, en dépit de possibles réactions hétérolytiques compétitives en présence de NBS, avec formation d'intermédiaires labiles. Cette réactivité élevée, supérieure à celle observée pour l'anomère α **9**, se justifie par le jeu des effets stéréoelectroniques **21, 22** favorisés par la configuration anomérique β et également par un effet polaire favorable en liaison avec le caractère électrophile de l'atome de brome **22**. Alors que la photobromation des sulfoxydes correspondants n'a pas abouti, la phénylsulfone homologue, peu réactive, est le siège de substitutions faiblement régiosélectives conduisant à des dérivés stables. Divers facteurs peuvent expliquer ces fléchissements de la réactivité et de la régiosélectivité, qu'il s'agisse des

effets stéréoélectroniques, polaires ou stériques globalement moins favorables que la contribution du groupe thiophényle^{22,23}.



En conclusion, la réactivité des substrats de cette série qui n'a pu être corrélée directement avec l'électronégativité de l'aglycone, comme généralement postulé dans le cadre de l'effet capto-datif, reflète plutôt l'influence conjuguée des effets d'origines diverses qui affectent la substitution homolytique.

Références et notes:

1. J.-P. PRALY et G. DESCOTES, *Tetrahedron Let.*, **28** (1987) 1405-1408.
2. J.-P. PRALY, L. BRARD, G. DESCOTES et L. TOUPET, *Tetrahedron*, **45** (1989) 4141-4152.
3. J.-P. PRALY, L. BRARD et G. DESCOTES, *Tetrahedron Let.*, **29** (1988) 2651-2654.
4. J.-P. PRALY, Z. EL KHARRAF, P.J. CORRINGER, L. BRARD et G. DESCOTES, *Tetrahedron*, soumis pour publication.
5. H. G. VIEHE, Z. JANOUSEK et R. MERENYI, *Acc.Chem. Res.*, **18** (1985) 148-154.
6. R. J. FERRIER et P. C. TYLER, *J. Chem. Soc., Perkin I*(1980) 2762-2766.
7. R.J. FERRIER et R. H. FURNEAUX, *J. Chem.Soc. Perkin I* (1977) 1993-2000.
8. Dans nos conditions de photobromation (voir référence 2) la durée de l'irradiation a été de 45 mn pour une distance lampe-réacteur de 1 cm (lampe de 250 W.). Pour les travaux déjà décrits (voir référence 7), ces paramètres étaient respectivement de 20 mn et 10 cm, avec une lampe identique.
9. La transformation du phényl thio-1- α -D-glucopyranoside tétra-O-acétylé a été obtenue (référence 7) après 2h.30 d'irradiation.

10. Des essais de photochloration de **1** (0,25mmole) par le chlorure de sulfuryle SO_2Cl_2 (2 mmoles) en présence d'initiateur radicalaire (AIBN, 30 mn) dans le tétrachlorure de carbone (11 ml) à reflux, ont conduit à une transformation lente et peu sélective du substrat de départ, permettant d'isoler le chlorure de tétra-O-acétyl-2,3,4,6- α -D-glucopyranosyle **9** avec un faible rendement (11 %).
11. G. WAGNER et M. WAGLER, *Arch. Pharm.*, **297** (1964) 206-218.
12. L'interprétation du spectre de r.m.n. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) du mélange **2** + **3** reste incomplète en raison de la proximité de certains signaux; diastéréoisomère minoritaire: δ 4,27 (d, $J_{1,2}$ 9,5, H-1), 4,09 (dd, $J_{5,6}$ 5,8, $J_{6,6'}$ 12,4, H-6), 3,97 (dd, $J_{6',5}$ 2,4, H-6'), 3,58 (dq, $J_{5,4}$ 10,1, H-5); diastéréoisomère majoritaire: δ 4,45 (m, $J_{1,2}$ 9,6, H-1), 4,08 (m, H-6 et H-6'), 3,68 (dq, $J_{5,6}$ 3,5, $J_{5,6'}$ 3,5, $J_{5,4}$ 10, H-5). Les signaux de r.m.n. ^{13}C sont attribués, respectivement, comme suit: 170,3, 169,2, 168,9 et 170,3, 170,1, 169,3, 169,2; C = O: 138,5, 134,4, 133,0, 131,9 et 138,8, 131,7, 128,9, 125,8; phényl: 89,8 et 92,1; C-1; 73,8 et 73,6; C-2; 67,7 et 67,4; C-3; 67,4; C-4; 76,5 et 76,2; C-5; 61,7 et 61,3; C-6; 20,5; CH_3 . Les attributions de C-2, C-3 et C-5 peuvent être interchangeées.
13. La solution était contenue dans un tube de quartz placé à 1-2 cm d'une lampe à vapeur de mercure à moyenne pression de 450 watts (HANOVIA).
14. La proportion des réactants correspond à celle déjà indiquée (référence 10).
15. K. C. NICOLAOU, S.P. SEITZ et D.P. PAPAHAJTIS, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (1983) 2430-2434.
16. S. PATAI, Z. RAPPOPORT et C. STIRLING, *The Chemistry of Sulphones and Sulfphoxides*, John Wiley and Sons, 1988(a) p.979-981; (b) p.342-343; (c) p.979.
17. Par agitation des sulfoxydes **2** + **3** (0,25 mmoles) pendant 30 h. à 25° en présence de brome (0,125 mmole), de NBS (0,25 mmole) et de pyridine (0,28 mmole) dans le dichlorométhane sec (1,5 ml), on obtient outre 36 mg (0,08 mmole) de substrat non transformé, le bromure α **7** (19 mg; 27 %) et le sulfure β **1** (18 mg; 24 %), et non le sulfoxyde α -bromé (Référence 24).
18. P. M. COLLINS et B. R. WHITTON, *J. Chem. Soc., Perkin I* (1974) 1069-1075.
19. Ces composés ont été purifiés par chromatographie sur silice (diéthyl éther- éther de pétrole 2-1 v/v) et cristallisation dans ces mêmes solvants. **10**: p.f. = 143-144°; $[\alpha]_{20}$ -118° c 0,75 acétone; **11**: p.f. = 148-149°, $[\alpha]_{20}$ +37° c 0,5 acétone. R.m.n. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ **10**: 5,52 (t, $J_{3,4}$ 9,8, H-3), 5,37 (t, $J_{2,3}$ 9,2, H-2), 4,97 (d, H-4), 4,93 (d, $J_{1,2}$ 10,1, H-1), 4,42 (s, H-6 et H-6'); **11**: 5,36 à 5,45 (m, 2H, H-2 et H-3), 5,02 (m, $J_{4,5}$ 8,2, H-4), 4,27 (dd, $J_{5,6}$ 3,8, $J_{6,6'}$ 12,5, H-6), 4,13 à 4,20 (m, 2H, H-5 et H-6'). Les protons H-1, H-3 et H-5 de la sulfone **4** résonnent dans les mêmes conditions à 4,55, 5,24 et 3,76 ppm. R.m.n. ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ **10**: 87,1 - C1, 98,1-C5, 65,1-C6, 71,6, 67,6, 66,0-C2 à C4; **11**: 107,6-C1, 60,1-C6, 71,9, 67,9, 66,1, 74,8-C2 à C5.
20. Ces essais ont été réalisés à l'aide de NBS commerciale d'origine différente.
21. J. MARCH, "Advanced Organic Chemistry: Reactions. Mechanisms and Structure", 3ème Edition, John Wiley 1985 et A. J. KIRBY, "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen". In *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Vol. 15, Springer Verlag, New York, 1983.
22. J. M. TEDDER, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21** (1982) 401-410.
23. A.E. LUEDTKE et J.W. TIMBERLAKE, *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 268-270.
24. S. IRIUCHIJIMA et G.-I. TSUCHIHASHI, *Synthesis* (1970) 588-589.