

Note**Réduction–acétylation sélective des azido-sucres par le mélange acide thioacétique–thioacétate de potassium**

NJIARA RAKOTOMANOMANA, JEAN-MICHEL LACOMBE ET ANDRÉ A. PAVIA*

Laboratoire de Chimie Bioorganique, Université d'Avignon, 33, Rue Louis Pasteur, F-84000 Avignon (France)

(Reçu le 8 décembre 1988; accepté après modification le 29 août 1989)

Le groupement azide est très souvent utilisé comme précurseur de la fonction amine et *N*-acétamide. Les désoxy-azido sucres sont généralement obtenus par substitution nucléophile d'un groupe alkyl- ou aryl-sulfonyle, par l'ion nitrure¹. Le 2-azido-2-désoxy-D-galactopyranose par contre est plus facilement préparé par azidonitration du 1,6-anhydro-2-désoxy-D-xylo-hex-énitol². C'est un intermédiaire-clé de la synthèse des dérivés du 2-acétamido-2-désoxy-D-galactose. Le passage de la fonction azide à la fonction *N*-acétamide se fait en deux étapes: réduction du groupement azide en amine par hydrogénation catalytique³, réduction par l'alumino-hydrure de lithium³ ou le borohydrure de sodium^{3,4}, ou encore par action d'hydrogène sulfuré⁵, suivie dans tous les cas de l'acétylation par le mélange anhydride acétique–pyridine. Il faut noter que l'amine intermédiaire est rarement isolée.

Ces techniques de réduction–acétylation ne sont pas sélectives. Les groupements hydrogénolysables sont la plupart du temps éliminés au cours de l'hydrogénation catalytique ou de la réduction par les hydrures métalliques. L'acétylation par le mélange anhydride acétique–pyridine est à proscrire dans les cas où le substrat comporte une ou plusieurs fonctions hydroxyles. Par ailleurs, même s'il est possible d'acétyler sélectivement les fonctions amines⁶ par traitement avec le mélange anhydride acétique–méthanol, le plus petit défaut de sélectivité peut s'avérer préjudiciable dans le cas où plusieurs groupements hydroxyles sont présents sur le substrat portant la fonction amine.

La publication récente⁷ d'une méthode de réduction–acétylation des groupements azides en acétamides en une étape, nous amène à publier nos propres résultats. Ceux-ci confirment les travaux de Rosen *et al.*⁷ et démontrent l'intérêt d'une telle approche dans la chimie des glucides.

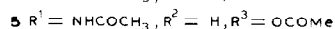
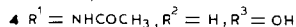
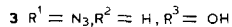
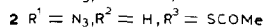
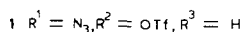
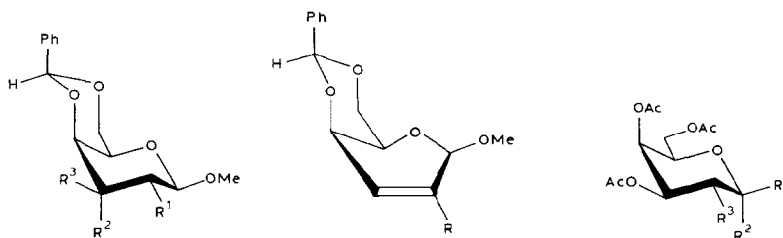
Le premier exemple de réduction–acétylation que nous avons obtenu concerne l'action du mélange acide thioacétique–thioacétate de potassium

*À qui toute correspondance doit être adressée.

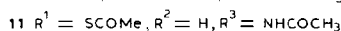
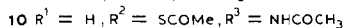
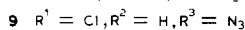
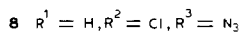
(mélange thioacétique) sur le méthyl-2-azido-4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy-3-*O*-trifluorométhanesulfonyl- β -D-gulopyranoside (**1**) qui conduit au méthyl 2-acétamido-4,6-*O*-benzylidène-2,3-didésoxy- β -D-*thréo*-hex-2-énopyranoside (**6**) au lieu du méthyl-2-azido-4,6-*O*-benzylidène-2,3-didésoxy-3-thioacétyl- β -D-galactopyranoside (**2**) attendu.

La structure proposée pour le composé **6** est en accord avec les spectres r.m.n.- ^{13}C et ^1H . En spectroscopie r.m.n.- ^{13}C on observe les signaux à δ 100,8 ($\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), 135,2 et 109,7 ($\text{C}-2=\text{C}-3$), 97 ($\text{C}-1$), 24,5 (CH_3CO) et 169,1 (CH_3CO). Le spectre r.m.n.- ^1H confirme cette structure et l'étude du spectre i.r. montre la présence d'une bande amide à 1690 cm^{-1} ainsi que l'absence de bande azide entre 2100 et 2200 cm^{-1} . A côté du composé **6** nous avons également isolé le méthyl-2-azido-4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy- β -D-*thréo*-hex-2-énopyranoside (**7**) dont la structure est en accord avec les données de r.m.n.- ^{13}C , i.e., carbone acétalique du groupement benzylidène à δ 101, C-2 et C-3 à δ 141,1 et 111,4 respectivement. Le spectre de r.m.n.- ^1H et la présence de la bande azide à 2180 cm^{-1} dans le spectre i.r. confirment cette structure. La formation du composé **7** résulte d'une réaction de β -élimination entre les groupes 3-*O*-triflyl et H-2 antipériplanaires, l'ion thioacétate CH_3COS^- jouant le rôle de base. Une réaction du même type a déjà été observée dans la série D-*gluco*⁸. Le composé **7** est ensuite réduit et acétylé *in situ* (mélange thioacétique) pour conduire à **6**.

Le composé **7** a été préparé de façon indépendante par action de la pyridine à température ambiante sur **1**. Lorsque **7** est traité par le mélange thioacétique, il conduit à **6**. Il faut noter que tous les essais de réduction de **7** par les méthodes classiques de réduction et acétylation mentionnées plus haut se sont révélées infructueuses. Notons également que la réduction-acétylation de **7** ne s'accompagne ni de l'hydrogénation de la double liaison C-2=C-3 ni de l'hydrogénéolyse du groupement benzylidène. Afin de confirmer cette sélectivité, le méthyl-2-azido-4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy- β -D-galactopyranoside⁹ (**3**) a été traité par le mélange thioacétique et nous avons obtenu le composé **4** dont les données spectroscopiques



Tf = triflyl



montrent qu'il possède NHCOCH_3 -2 et OH-3. En spectroscopie r.m.n.- ^{13}C on n'observe qu'un seul signal méthyl à δ 23,0 caractéristique du groupement NHCOCH_3 . Le composé **4** traité par le mélange anhydride acétique-pyridine conduit au composé **5**. Ce dernier présente maintenant deux signaux méthyles à δ 22,8 (NHCOCH_3) et 20,5 (OCOCH_3). Son spectre i.r. ne présente plus de bande azide entre 2100 et 2200 cm^{-1} . Enfin le mélange thioacétique a été utilisé pour la conversion directe du chlorure de 3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-azido-2-désoxy- α - (**8**) et - β -D-galactopyranosyle² (**9**) en 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-1-thioacétyl- α - (**10**) et - β -D-galactopyranose (**11**). Dans cette réaction l'ion thioacétate joue le rôle de nucléophile permettant l'obtention des dérivés 1-thioacétyles de configuration opposée à celle de l'halogénure de glycosyle de départ, en même temps qu'il y a réduction du groupement azide puis acétylation.

La structure des composés **10** et **11** est déduite des spectres de r.m.n.- ^{13}C et - ^1H . En spectroscopie r.m.n.- ^{13}C les spectres correspondants présentent dans la région δ 20–35 trois types de signaux méthyles: un, intense à δ 20,6 (trois groupes OCOCH_3) et deux de plus faible intensité respectivement à δ 23,1 (NHCOCH_3) et δ 31 (SCOCH_3) très caractéristiques. Les signaux des atomes de carbone anomères sont présents à δ 83,4 pour l'anomère **10** et δ 82 pour l'anomère **11**. Ces valeurs de déplacements chimiques, aux environs de δ 80–85, sont caractéristiques de la présence d'une atome de soufre lié sur l'atome de carbone anomère. Les spectres de r.m.n.- ^1H confirment les structures et configurations anomériques **10** et **11**, (**10**, $J_{1,2}$ 4,3 Hz; **11**, $J_{1,2}$ 10,8 Hz). En spectre i.r. on note la disparition de la bande azide entre 2100 et 2200 cm^{-1} .

L'étude du mécanisme de la réaction de réduction-acétylation n'a pas été abordée par Rosen *et al.*⁷. Ces auteurs utilisent l'acide thioacétique seul et attribuent à des traces d'hydrogène sulfuré qu'il contient l'initiation de la réduction du groupement. Ils ont pu vérifier que l'amine intermédiaire est très rapidement acétylée par l'acide thioacétique, régénérant par là même l'hydrogène sulfuré autorisant la poursuite de la réaction. Nos résultats ne permettent ni d'infirmer ni de confirmer cette hypothèse. Cependant, différents essais réalisés au cours de ce travail, nous ont permis de constater que, dans le cas de dérivés de sucres, l'acide thioacétique utilisé seul ne donne pas les meilleurs résultats; les temps de réaction sont relativement longs (de l'ordre de 24 h) et les sous-produits de réaction assez importants rendent la purification du produit visé plus difficile. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le mélange acide thioacétique-thioacétate de potassium dans du *N,N*-diméthylformamide, le temps de réaction est de l'ordre de 3 à 8 h et les sous-produits sont en quantité moins importante.

Sauf cas particulier (passage de **1** à **6** par exemple) le thioacétate de sodium seul ne permet pas la réduction-acétylation du groupement azide. C'est ainsi que la substitution de l'atome de chlore par l'ion thioacétate lors de la conversion **8**, **9** en **10**, **11** ne s'accompagne pas de la réduction-acétylation de N_3 -2. Ce n'est qu'après addition d'acide thioacétique au milieu réactionnel que la conversion de N_3 -2 en NHCOCH_3 -2 s'effectue. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Haralosson *et al.*¹⁰.

La formation de la double liaison en 2,3 et la réduction concomitante du groupement azide lors de la conversion de **1** en **6** par action du thioacétate dans le *N,N*-diméthylformamide impliquent l'intervention d'une base et d'un agent réducteur en l'occurrence l'ion thioacétate et l'acide thioacétique. Ce dernier est formé *in situ* lors de la réaction de β -élimination entre H-2 et OTf-3 (antipériplanaires) conduisant au composé **7**, qui est réduit et acétylé pour conduire à **6**. Cette réaction est relativement rapide et peut être réalisée en présence de quantités stoechiométriques d'acide thioacétique. Les conditions expérimentales douces et la sélectivité de la réaction de réduction-acétylation démontrent l'intérêt du mélange thioacétique dans la chimie des glucides.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les points de fusion ont été pris en capillaire avec l'appareil du Dr. Tottoli et sont rapportés non corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 MC. Les spectres r.m.n.- ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker à 250 MHz ou à 360 MHz et les spectres r.m.n.- ^{13}C sur un appareil Bruker WP 80 (20,115 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés en valeurs δ par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne. Le déroulement des réactions ainsi que l'homogénéité des composés ont été contrôlés par chromatographie en couche mince sur Gel de Silice 60 (Merck F₂₅₄), la révélation étant assurée par vaporisation d'une solution d'éthanol contenant 5% de H_2SO_4 , suivie d'un chauffage à 100°. Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice (Matrex Amicon).

Méthyl-2-acétamido-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy- β -D-thréo-hex-2-énopyranoside (6). — (a) Une solution de **1** (423 mg, 1 mmol) et de thioacétate de potassium (342 mg, 3 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (5 mL) est agitée à température ambiante sous N_2 . Après 1 h le solvant est évaporé. Le résidu est repris avec du dichlorométhane et lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique M, de l'eau, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et de l'eau. Après séchage de la phase organique (Na_2SO_4) et concentration, le résidu est chromatographié (hexane-acétate d'éthyle 3:7) pour donner **6** (248 mg, 81%), p.f. 164–165° (acétate d'éthyle-hexane), $[\alpha]_D^{20} -40^\circ$ (c 0,5, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1690 cm^{-1} (CO acétamide): r.m.n.- ^1H (CDCl_3): δ 2,06 (s, 3 H, Ac), 3,51 (m, 4 H, OMe, H-5), 4,15 (q, 1 H, H-6a), 4,35 (q, 1 H, H-6b), 4,4 (m, 1 H, H-4), 5,05 (s, 1 H, H-1), 5,55 (s, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 6,76 (d, 1 H, H-3), 7,02 (s, 1 H, NHCOCH_3), 7,3–7,48 (m, 5 H, arom.); r.m.n.- ^{13}C (CDCl_3): δ 169,1 (CH_3CO), 135,2 (C-2), 109,7 (C-3), 100,8 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 97 (C-1), 69,8 (C-5), 69,0 (C-6), 66,7 (C-4), 54,6 (OCH_3), 24,5 (CH_3CO).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 62,94; H, 6,27; N, 4,58. Trouvé: C, 62,99; H, 6,24; N, 4,27.

(b) À une solution de **7** (150 mg, 0,5 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (0,5 mL) et l'acide thioacétique (0,5 mL), on ajoute le thioacétate de potassium

(176 mg, 1,5 mmol). Après 24 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu est repris au dichlorométhane, lavé avec de l'acide chlorhydrique M, de l'eau, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , de l'eau. Après séchage de la phase organique (Na_2SO_4) et concentration, le résidu est chromatographié (hexane-acétate d'éthyle 1:4) pour donner **6** (110 mg, 70%) de caractéristiques identiques à celles du produit obtenu selon (a).

Méthyl-2-azido-4,6-O-benzylidène-2,3-désoxy-β-D-thréo-hex-2-énopyranoside (7). — Une solution de **1** (423 mg, 1 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) et la pyridine (1 mL) est agitée à température ambiante. La réaction est suivie en c.c.m. Après 16 h, on évapore le solvant sous vide sans chauffer. Le résidu est repris au dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse de NaHSO_4 30%, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , de l'eau. Après séchage de la phase organique (Na_2SO_4) et concentration, le résidu est chromatographié (hexane-acétate d'éthyle 7:3) pour donner **7** (221 mg, 75%), p.f. 124–125° (acétate d'éthyle-hexane), $[\alpha]_D^{20} -81,5^\circ$ (c 1, chloroforme); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2180 (N_3), 1655 cm^{-1} (C=C); r.m.n.- ^1H (CDCl_3): δ 3,55 (4 H, OMe, H-5), 4,14 (q, 1 H, H-6), 4,32 (m, 1 H, H-4), 4,38 (q, 1 H, H-6), 5,27 (s, 1 H, H-1), 5,55 (s, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 5,23 (d, 1 H, H-3), 7,35–7,5 (m, 5 H, arom.); r.m.n.- ^{13}C (CDCl_3): δ 141,1 (C-2), 111,4 (C-3), 101,1 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 96,6 (C-1), 69,8 (C-5), 68,9 (C-6), 66,6 (C-4), 53,7 (OCH_3).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 58,12; H, 5,22; N, 14,52. Trouvé: C, 58,26; H, 5,25; N, 14,12.

Méthyl-2-acétamido-4,6-O-benzylidène-2-désoxy-β-D-galactopyranoside (4). — Une solution de **3** (150 mg, 0,485 mmol) et de thioacétate de potassium (166 mg, 1,455 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (0,5 mL) et l'acide thioacétique (0,5 mL) est agitée à température ambiante. Après 24 h, on évapore le solvant. le produit **4** est isolé (100 mg, 67%) par chromatographie (acétate d'éthyle-méthanol 4:1), p.f. 239°–240° (éthanol), $[\alpha]_D^{20} +5,6^\circ$ (c 1, méthanol); r.m.n.- ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 169,7 (CH_3CONH), 101,9 (C-1), 99,8 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{CH}$), 75,3 (C-4), 69,8 (C-3), 68,6 (C-6), 66 (C-5), 55,4 (OCH_3), 51,5 (C-2), 23 (CH_3CONH).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: C, 59,43; H, 6,54; N, 4,38. Trouvé: C, 59,05; H, 6,50; N, 4,48.

Méthyl-2-acétamido-3-O-acétyl-4,6-O-benzylidène-2-désoxy-β-D-galactopyranoside (5). — Le composé **4** (100 mg, 0,3 mmol) est acétylé par anhydride acétique-pyridine 1:1 (2 mL). À la fin de la réaction, on évapore la pyridine et l'anhydride acétique et isole par chromatographie (acétate d'éthyle-méthanol 19:1) le produit **4** (70 mg, 62%), p.f. 209–210° (dec.), $[\alpha]_D^{20} +47^\circ$ (c 1, méthanol); r.m.n.- ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 170,2, 169,3 (CH_3CO), 101,4 (C-1), 99,7 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 72,6 (C-4), 71,5 (C-3), 68,4 (C-6), 65,6 (C-5), 55,6 (OCH_3), 48,8 (C-2), 22,8 (CH_3CONH), 20,5 (CH_3CO_2).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 59,19; H, 6,34; N, 3,83. Trouvé: C, 59,43; H, 6,57; N, 3,99.

2-Acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-1-thioacétyl-β-D-galactopyranose (11). — À une solution de **8** (900 mg, 2,57 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (6

mL), agitée sous N_2 , on ajoute $CaSO_4$ (2 g), puis du thioacétate de potassium (586 mg, 5,14 mmol). Après 30 min d'agitation à température ambiante, on ajoute l'acide thioacétique (5 mL). Au bout de 3 h, le solvant est évaporé à siccité. Le résidu est chromatographié (hexane-acétate d'éthyle 1:4), décoloré par agitation avec du noir animal dans du méthanol et filtré sur Célite. Le filtrat est concentré pour donner **11** (657 mg, 63%), p.f. 197–198° (dichlorométhane, éther), $[\alpha]_D^{20} +11,3^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n.- 1H ($CDCl_3$): δ 1,90, 1,98, 2,01, 2,14, 2,36 (s, 5×3 H, 5 Ac), 4,02–4,11 (m, 3 H, H-5,6a,6b), 4,47 (ddd, 1 H, H-2), 5,00 (dd, 1 H, H-3), 5,19 (d, 1 H, H-1), 5,38 (d, 1 H, H-4), 5,92 (d, 1 H, NH); r.m.n.- ^{13}C ($CDCl_3$): δ 170,7, 170,5 (CH_3CO), 82 (C-1), 75,2 (C-5), 71,8 (C-3), 67 (C-4), 61,8 (C-6), 48,5 (C-2), 30,8 (CH_3COS), 23,2 (CH_3CONH), 20,7 (CH_3CO_2).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{23}NO_9S$: C, 47,40; H, 5,71; N, 3,45. Trouvé: C, 46,99; H, 5,72; N, 3,29.

2-Acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-1-thioacétyl- α -D-galactopyranose (10).

— À une solution de **9** (688 mg, 1,96 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (5 mL), agitée sous N_2 , on ajoute $CaSO_4$ (1,5 g), puis du thioacétate de potassium (445 mg, 3,9 mmol). Après 4 h d'agitation à température ambiante, on ajoute l'acide thioacétique (3,8 mL). Après 8 h, on évapore le solvant. Le produit **10** est alors isolé par chromatographie (hexane-acétate d'éthyle 3:7), décoloré par agitation avec du noir animal dans du méthanol et filtré sur Célite. Le filtrat est concentré pour donner **10** (500 mg, 63%), p.f. 190–191° (dichlorométhane, éther éthylique), $[\alpha]_D^{20} +159^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n.- 1H ($CDCl_3$): δ 1,90, 1,99, 2,00, 2,14, 2,42 (s, 5×3 H, 5 Ac), 4,01–4,16 (m, 3 H, H-5,6a,6b), 4,86–4,90 (m, 2 H, H-2,3), 5,36 (d, 1 H, H-4), 5,60 (d, 1 H, NH), 6,17 (s, 1 H, H-1); r.m.n.- ^{13}C ($CDCl_3$): δ 170,9, 170,4 (CH_3CO), 83,4 (C-1), 70,7 (C-5), 69,3 (C-3), 66,9 (C-4), 61,5 (C-6), 47,8 (C-2), 31,6 (CH_3COS), 23 (CH_3CONH), 20,6 (CH_3CO_2).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{23}NO_9S$: C, 47,40; H, 5,71; N, 3,45. Trouvé: C, 46,99; H, 5,68; N, 3,29.

RÉFÉRENCES

- 1 M. L. WOLFROM, J. BERNSMANN ET D. H. HORTON, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 4505–4509.
- 2 R. U. LEMIEUX ET R. M. RATCLIFFE, *Can. J. Chem.*, **57** (1979) 1244–1251; B. FERRARI ET A. A. PAVIA, *Carbohydr. Res.*, **79** (1980) 79–89.
- 3 A. C. RICHARDSON, *Methods Carbohydr. Chem.*, **6** (1972) 218–224 et réfs. citées.
- 4 K. HEYNS, D. FELDMAN, O. HADAMEZYK, J. SCHWENTRE ET J. THIEM, *Chem. Ber.*, **114** (1981) 21–00.
- 5 T. ADACHI, Y. YAMADA, I. INOUE ET M. SANEYOSHI, *Synthesis*, (1977) 45–46.
- 6 H. PAULSEN ET A. BUNSCH, *Carbohydr. Res.*, **101** (1982) 21–30.
- 7 T. ROSEN, I. M. LICO ET D. T. W. CHU, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 1580–1582.
- 8 S. HANESSION ET N. R. PLESSAS, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1968) 706–708.
- 9 H. PAULSEN ET M. PAAL, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 53–69.
- 10 M. HARALOSSON, H. LONN ET T. NORBERG, *Glycoconjugates J.*, **4** (1987) 225–229.