

FORMATION D'IMIDATES LORS D'UNE RÉACTION DE KOENIGS-KNORR*

JEAN-RENÉ PUGNY ET PIERRE SINAY†

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

(Reçu le 29 avril 1975; accepté sous forme révisée, le 12 novembre 1975)

ABSTRACT

Treatment of 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyl chloride (**1**) with benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (**3**), in the presence of silver carbonate and a catalytic amount of silver perchlorate, gave the crystalline imidoyl derivative **6** in 83% yield. I.r., n.m.r., and m.s. data, and chemical properties are in full agreement with the proposed structure. Treatment of **6** with methanol, barium carbonate, and a catalytic amount of sodium iodide selectively gave methyl α -L-fucopyranoside (α to β 11.5:1) and benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside. In the presence of larger amount of silver perchlorate, the reaction between **1** and **3** gave the imidate **8**. Similar results were obtained with benzyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-benzamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside.

SOMMAIRE

La réaction du chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle (**1**) avec le benzyl 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**3**), en présence de carbonate d'argent et d'une quantité catalytique de perchlorate d'argent, donne le dérivé imidoyle **6** à l'état cristallin, avec un rendement de 83%. Les données de i.r., r.m.n. et s.m., ainsi que les propriétés chimiques, sont en accord avec la structure proposée. En particulier, l'action du méthanol en présence de carbonate de baryum et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium donne stéréosélectivement le méthyl- α -L-fucopyranoside (α à β 11,5:1) ainsi que le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**3**). En présence d'une quantité plus importante de perchlorate d'argent, la réaction des composés **1** et **3** conduit à l'imidate **8**. Des résultats similaires sont obtenus avec le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside.

*Ce travail a bénéficié de subventions du Centre National de la Recherche Scientifique et de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Contrat N° 74 70973). Une communication préliminaire a été présentée¹.

†Auquel doivent être adressées les demandes de renseignements ou de tirés-à-part.

INTRODUCTION

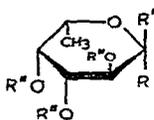
La réaction de Koenigs-Knorr², condensation entre un halogénure et un composé hydroxylé en présence de carbonate d'argent, demeure, malgré ses imperfections, une méthode classique employée pour la synthèse de glycosides. Si les rendements sont souvent acceptables dans le cas des glycosides simples, ils deviennent en général faibles à très faibles dans le cas des oligosaccharides, surtout lorsque la condensation met en jeu une fonction hydroxyle secondaire. Malgré cela, les études d'éventuelles réactions secondaires sont peu nombreuses^{3, 4}.

Dans un travail récent⁵, nous avons proposé l'emploi du chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -*L*-fucopyranosyle (**1**) pour la préparation stéréosélective d' α -*L*-fucopyranosides simples. Une tentative d'extrapolation de cette méthode à la synthèse de disaccharides à base de 2-acétamido-2-désoxy-*D*-glucopyranose nous a permis de mettre en évidence une nouvelle réaction secondaire. Elle consiste, en présence de carbonate d'argent et d'une quantité catalytique de perchlorate d'argent, en l'attaque nucléophile du carbone anomère de l'halogénure par l'oxygène du carbonyle amidique, pour donner un imidate dont la préparation, la structure et les propriétés font l'objet de cet article.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

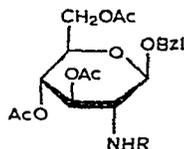
La réaction du chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -*L*-fucopyranosyle^{5, 6} (**1**) avec le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside⁷ (**3**), dans le chloroforme anhydre en présence de sulfate de calcium, de carbonate d'argent et de perchlorate d'argent, donne un imidate dont la structure dépend de la quantité de perchlorate d'argent employée. En présence d'une très faible quantité de ce sel (de l'ordre de 30 μ mol pour 1 mmol de **1**), l'acétimidate **6** se forme très majoritairement. Dans les mêmes conditions, le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside (**4**), obtenu par acétylation du benzyl-2-benzamido-2-désoxy- β -*D*-glucopyranoside⁸, conduit stéréosélectivement au benzimidate **7**. L'emploi d'une quantité nettement plus importante de perchlorate d'argent (de l'ordre de 0,46 mmol pour 1 mmol de **1**) conduit respectivement à la formation prépondérante des imidates **8** et **9**. Il est commode de suivre l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince de gel de silice (chloroforme-méthanol, 97:3, v/v), les composés **6** et **8**, ainsi que **7** et **9**, se séparant nettement par emploi de ce système de solvants. La purification des deux imidates **6** et **9** est possible grâce à leur cristallisation directe à partir du mélange brut de la réaction, avec des rendements respectifs de 83,5% et 57%. Par contre les deux imidates **7** et **8** n'ont pas cristallisé entre nos mains et toute tentative de purification chromatographique (colonne de gel de silice ou d'alumine) s'est soldée par une décomposition de ces substances. Leur pureté à l'état brut est néanmoins suffisante pour permettre une étude non ambiguë de la structure et des propriétés.

Les acétimidates et benzimidates sont habituellement hydrolysés en milieu



1 R = Cl, R' = H, R'' = SO₂Cl

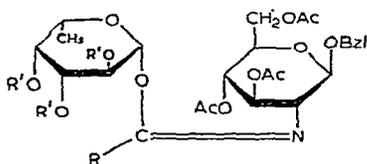
2 R = H, R' = Cl, R'' = SO₂Cl



3 R = Ac

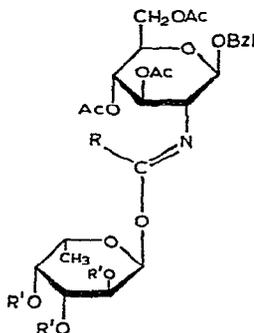
4 R = Bz

5 R = H₂⁺ Cl⁻



6 R = Me, R' = SO₂Cl

7 R = Ph, R' = SO₂Cl



8 R = Me, R' = SO₂Cl

9 R = Ph, R' = SO₂Cl

acide⁹ pour donner les esters correspondants et un sel d'ammonium. Par action de l'acide chlorhydrique 0,1M dans le 1,4-dioxanne, les imidates 6 à 9 sont effectivement hydrolysés à température ambiante, en quelques minutes et avec un excellent rendement, donnant le chlorhydrate de benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (5). Le 1-*O*-acétyl-2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl-L-fucopyranose n'a pu être identifié par suite de sa fragilité dans les conditions de la réaction. On observe en effet sur plaque mince de gel de silice la formation de plusieurs dérivés *O*-chlorosulfonylés (positifs au réactif de Crank¹⁰) qui n'ont pas été isolés. Une telle facilité d'hydrolyse en milieu chlorhydrique a été soulignée par Hanessian¹¹ à propos d'imidates dérivés du 2-acétamido-2-désoxy-D-glucopyranose.

Les imidates 6 et 7 sont scindés par un équivalent de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre en l'amide de départ (3 ou 4) et en chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- α -L-fucopyranosyle (2). Par un mécanisme analogue, les deux imidates 8 et 9 conduisent au chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle (1) et à l'amide de départ (3 ou 4). Il est connu¹² que les chlorhydrates d'imidates se transforment plus ou moins facilement en amide et en chlorure d'alkyle, selon un processus bimoléculaire S_N2. Cette propriété explique également l'isomérisation en halogénure des chlorhydrates d'oxazoline de sucres¹³. Les deux chlorures 1 et 2 étant également parfaitement stables en solution et n'ayant aucune tendance à l'anomérisation⁵, cette réaction confirme les configurations attribuées aux imidates 6 à 9.

La déchlorosulfonylation des imidates 6 à 9, dans le méthanol anhydre en présence de carbonate de baryum et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium¹⁴, s'accompagne d'une méthanolyse stéréosélective: les imidates 6 et 7 sont transformés en méthyl- α -L-fucopyranoside et en amide de départ (respectivement 3 et 4), les imidates 8 et 9 en méthyl- β -L-fucopyranoside et en amide de départ (respectivement 3 et 4). La sélectivité de cette réaction a été évaluée avec précision par emploi de la chromatographie en phase gazeuse (voir Tableau I). Les trois réactions décrites ci-dessus pour les imidates 6 à 9 sont en parfait accord avec les structures et les anoméries proposées.

Par suite de l'instabilité de ces imidates en solution, les déterminations précises de spectre infra-rouge ou de résonance magnétique nucléaire ont été effectuées en

TABLEAU I

POURCENTAGES RELATIFS DES MÉTHYL- α ET - β -L-FUCOPYRANOSIDES, OBTENUS PAR MÉTHANOLYSE DES IMIDATES 6 À 9, ESTIMÉS PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE^a

	Méthyl-L-fucopyranoside			
	6	7	8	9
α	92	93	12,7	2,4
β	8	7	87,3	97,6

^aAprès triméthylsilylation; méthyl- α -L-fucopyranoside, t_R 0,47; méthyl- β -L-fucopyranoside, t_R 0,57 (voir réf. 5).

analysant directement des prises d'essais du milieu réactionnel chloroformique (dans le cas de la r.m.n., du chloroforme-*d* est utilisé), immédiatement après essorage du carbonate d'argent (les imidates sont stables en solution chloroformique et en présence de carbonate d'argent, qui neutralise les traces d'acide formé). Cette technique permet également de suivre commodément le cours de la réaction. Dans le cas du spectre infra-rouge, un examen au cours du temps, en cellule liquide, montre dans tous les cas la disparition progressive des bandes d'absorption NH, Amide I et Amide II et la formation d'une bande intense dans la zone de fréquences 1688–1709 cm^{-1} , caractéristique des imidates formés. La réaction est considérée comme terminée (~ 24 h) lorsque la bande Amide II a totalement disparu (voir Tableau II). Les paramètres r.m.n. obtenus sont en accord avec les structures proposées (voir Tableau III). Une discussion détaillée des spectres de r.m.n. de dérivés *O*-chlorosulfonylés du L-fucopyranose¹⁵ a montré qu'ils présentent une allure complexe, seuls les protons H'-1, H'-5 et ceux du groupement C-CH₃ étant analysables au premier ordre. Cette étude r.m.n. a permis de mettre en évidence l'anomérisation, en solution chloroformique (dans le tube r.m.n. à 40°), des imidates 6 et 7 respectivement en imidates 8 et 9. Il est raisonnable d'admettre qu'elle est catalysée par des traces d'acide chlorhydrique venant d'une légère décomposition d'un ou de plusieurs groupements chlorosulfates (ou du chloroforme) et par des traces de l'amide 3 ou 4.

Elle ne se produit pas dans le milieu réactionnel, le carbonate d'argent jouant le rôle de capteur d'acide. C'est la raison pour laquelle toute tentative de cristallisation de l'imidate 7 a finalement conduit soit à la cristallisation de l'imidate 9, soit encore à celle de l'amide 4 si une décomposition s'amorce par le processus étudié plus haut. Les spectres de masse montrent les fragmentations attendues (voir partie expérimentale)^{16,17}.

TABLEAU II

ABSORPTIONS INFRA-ROUGE EN SOLUTION CHLOROFORMIQUE DES IMIDATES 6 À 9 ET DES DEUX AMIDES 3 ET 4^a

Composé	NH	OAc	C=N	Amide I	Amide II	SO ₂ Cl
3	3480	1760		1697	1520	
6		1754	1709			1428 1190
8		1758	1708			1426 1188
4	3470	1750		1672	1520	
7		1760	1694			1426 1187
9		1756	1688			1427 1190

^aFréquences en cm⁻¹.

TABLEAU III

DONNÉES DE R.M.N. DES IMIDATES 6 À 9^a

Données	Composé			
	6	7	8	9
H-1	4,53, d	4,69, d	4,78, d	4,71, d
(J _{1,2})	(7,7)	(8)	(8)	(8)
H-2	3,55, q	3,78, t	3,62, t	3,71, q
(J _{2,3})	(9,3)	(8)	(8)	(9,8)
H'-1	6,13, d	6,27, d	6,53, d	6,95, d
(J _{1,2})	(8)	(8)	(4)	(3)
H'-5	4,09, q	4,13, q	4,52, q	4,44, q
(J _{Me,H-s})	(6,7)	(7)	(6,2)	(6)
Me-C	1,44, d	1,44, d	1,37, d	1,46, d
(L-Fucose)	(6,7)	(7)	(6,2)	(6)
Acétates (s)	2,12	2,19	2,13	2,01
	2,04	2,02	2,04	2,08
	2,01	2,00		1,99
Me-C=N	1,99, s		2,00, s	
Ph	7,33, s	7,48-7,37, m	7,37, s	7,46-7,35, m

^aÀ 90 MHz dans le chloroforme-*d*. Déplacements chimiques en δ et multiplicité (constantes de couplage en Hz). Seuls sont mentionnés les protons analysables au premier ordre.

Il est connu depuis longtemps¹⁸⁻²⁰ que l'alkylation des sels d'argent de divers amides conduit à des imidates. Lander et Jewson¹⁹ n'isolent d'ailleurs pas le sel d'argent de l'amide et préparent directement certains imidates par action d'un iodure d'alkyle sur un amide en présence d'oxyde d'argent. Ce comportement est conforme au principe²¹ HSAB appliqué à l'alkylation de nucléophiles ambidents: l'ion argent, qui est halogénophile, accroît le degré de caractère carbonium du composé alkyle; dans ces conditions, la préférence va à la formation d'une liaison covalente avec le centre le plus dur de l'espèce ambidente (atome d'oxygène dans le cas d'un groupement amide). Ce caractère carbonium est particulièrement prononcé par l'emploi de sels du type perchlorate (ou fluoroborate), dans lesquels l'ion argent est fortement électrophile. C'est ainsi que Peter *et al.*²² préparent très facilement une iminolactone en présence de tétrafluoroborate ou de perchlorate d'argent. Il est, dans ces conditions, tout à fait logique qu'un amide réagisse sur le carbone anomère d'un halogénure, dans les conditions de la réaction de Koenigs-Knorr² (carbonate d'argent ou oxyde d'argent), pour donner un imidate. Il suffit d'ailleurs de rappeler que des essais de synthèse de nucléosides puriques²³ et pyrimidiques²⁴ conduisirent, en présence de sels d'argent, à des liaisons *O*-glycosyles, lorsque la tautomérie lactime-lactame était possible. Dans le cas particulier étudié ici, l'halogénure **1** possède une réactivité relativement faible⁵, la liaison C-1-Cl étant fortement stabilisée par l'effet électro-attracteur du groupement chlorosulfate en C-2. L'emploi de perchlorate d'argent est alors nécessaire pour donner à la réaction un caractère S_N1. On peut admettre que le carbonate d'argent joue ici le rôle d'un capteur d'acide et permet la régénération du perchlorate d'argent.

Cette nouvelle réaction secondaire, mise en évidence et étudiée sur un cas particulier, semble générale. L'action d'amides simples sur divers halogénures, en présence de carbonate d'argent ou d'oxyde d'argent, conduit stéréospécifiquement à des imidates²⁵. L'addition de perchlorate d'argent n'est pas nécessaire lorsque l'halogénure est suffisamment réactif, ce qui est généralement le cas. Il faut donc tenir compte de l'existence de cette réaction lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé *N*-acétylé ou *N*-benzoylé du 2-amino-2-désoxy-D-glucose avec un halogénure, dans les conditions de la réaction de Koenigs-Knorr, surtout lorsque du perchlorate d'argent est utilisé. Or l'emploi d'un tel catalyseur électrophile est assez fréquent en synthèse osidique, depuis son introduction par Wolfrom *et al.*²⁶. Cette réaction, en plus d'autres réactions secondaires possibles^{3,4}, peut expliquer les faibles rendements régulièrement observés lorsque les sels d'argent sont employés. Un aspect important de cette étude est la méthanolyse stéréosélective des imidates qui constitue la base d'une nouvelle méthode de glycosidation²⁵.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les points de fusion ont été mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (Modèle 141).

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Jouan-Jasco IRA-1, les spectres de résonance magnétique nucléaire à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer R-32 (90 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués par rapport au tétraméthylsilane interne (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet). Les protons de l'unité L-fucopyranose sont affectés d'un indice prime. Les spectres de masse ont été obtenus avec un spectromètre Varian MMT CH-7. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées au moyen d'un chromatographe Girdel (Modèle 3000) muni d'un détecteur à ionisation de flamme en utilisant une colonne en verre Pyrex de 3 m contenant 10% de Carbowax 20.000 sur Chromosorb WHMDS (80-100 mesh), avec un programme de 2° par min de 120° à 200°. Les quantités relatives des composés séparés ont été estimées par triangulation des pics et les temps de rétention (t_R) sont exprimés par rapport au dérivé per(triméthylsilylé) du *myo*-inositol. L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie (c.c.m.) sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice Merck HF 254 (épaisseur 0,25 mm) et révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50% d'acide sulfurique concentré et chauffage au moyen d'un épiphradiateur. Dans le cas des dérivés chlorosulfonylés les plaques sont révélées à l'aide du réactif de Crank¹⁰. Les chromatographies sur colonne sont effectuées au moyen de gel de silice Merck (0,063-0,200 mm). Le chloroforme utilisé pour effectuer les réactions de condensation est anhydre et libre d'alcool; le méthanol utilisé dans les réactions de solvolysse est bidistillé sur sodium et conservé sur des tamis moléculaires 3Å. Le carbonate d'argent est fraîchement préparé. Le perchlorate d'argent anhydre est obtenu à partir de l'hydrate selon Radell *et al.*²⁷. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du Centre National de la Recherche Scientifique (Thiais).

Benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (4). — Le *benzyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside*⁸ (1,8 g) est mis en suspension dans de la pyridine anhydre (20 ml) et de l'anhydride acétique (2,5 ml) est ajouté. Après 12 h à température ambiante et à l'abri de l'humidité, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée (600 ml). Le précipité formé est essoré et cristallisé dans de l'éthanol aqueux, donnant 4 (2,25 g, 98%), p.f. 219°, $[\alpha]_D^{20}$ -6,4° (c 1,82, chloroforme); litt.²⁸: p.f. 218°, $[\alpha]_D$ -6° (c 2, chloroforme); litt.²⁹: p.f. 216°, $[\alpha]_D^{19}$ -6,4° (c 1,24, chloroforme).

Méthode de préparation des imidates 6 et 7. — Le *benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside*⁷ (3, 0,75 mmol, 328 mg) ou le *benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside* (4, 0,75 mmol, 358 mg) est dissous dans du chloroforme (18 ml). La solution est agitée pendant 4 h, à l'abri de la lumière, en présence de carbonate d'argent (2,7 mmol, 750 mg), de perchlorate d'argent (24,2 μ mol, 5 mg) et de sulfate de calcium anhydre (2 g). Une solution de chlorure de 2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle⁵ (1, 0,84 mmol, 405 mg) dans le chloroforme (2 ml) est alors ajoutée rapidement et l'évolution de la réaction est suivie par examen périodique des spectres infra-rouge, enregistrés directement en cellule liquide sur une prise d'essai, après essorage des sels insolubles (une cellule de

compensation à épaisseur variable contenant du chloroforme est utilisée). La réaction est arrêtée (au bout de 24 h environ) lorsque les bandes d'absorption NH, Amide I et Amide II ont disparu. Les sels insolubles sont essorés et soigneusement lavés au chloroforme. L'évaporation du chloroforme conduit à un résidu sirupeux des imidates 6 et 7 dont les propriétés sont les suivantes :

1-O-[N-(Benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-yl-β-D-glucopyranoside)acétimidoyl]-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranose (6). — Le résidu sirupeux (650 mg, 98,5%), cristallisé dans le mélange chloroforme-éther de pétrole (40–60°), donne 6 à l'état pur (550 mg, 83,5%) sous forme de fines aiguilles, p.f. 124–124,5° (déc.), $[\alpha]_D^{20} - 58,5^\circ$ (5 min) $\rightarrow -72^\circ$ (24 h) (*c* 1,67, chloroforme). Ce changement de rotation correspond à la transformation de l'imidate 6 en 8; spectre i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1759, 1730 (OAc), 1708 (C=N), 1423, 1198 (OSO₂Cl), 1260 (OAc), 690 cm⁻¹ (Ph); spectre i.r. en solution chloroformique: voir Tableau II; données de r.m.n.: voir Tableau III; s.m.: 445 (1,5), 443 (4,5), 441 (4,5), 381 (1), 379 (3,3), 377 (3,3), 337 (10), 335 (25), 333 (25), 317 (2,6), 315 (7,7), 313 (12), 249 (1,5), 247 (6), 245 (8,2), 221 (7,8), 219 (35), 217 (50), 156 (14), 143 (25), 126 (20), 91 (41), 85 (57), 83 (93), 64 (100), 48 (50), 34 (57).

Anal. Calc. pour C₂₇H₃₄NO₁₉S₃: C, 36,89; H, 3,90; Cl, 12,10; N, 1,59; O, 34,56. *Trouvé*: C, 36,83; H, 3,84; Cl, 12,51; N, 1,51; O, 34,42.

1-O-[N-(Benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-yl-β-D-glucopyranoside)benzimidoyl]-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-β-L-fucopyranose (7). — Le résidu sirupeux (680 mg, 97%) n'a pu être cristallisé, $[\alpha]_D^{20} - 57^\circ$ (5 min) $\rightarrow -80^\circ$ (24 h) (*c* 11,5, chloroforme). Ce changement de rotation correspond à la transformation de l'imidate 7 en 9; spectre i.r. en solution chloroformique: voir Tableau II; données de r.m.n.: voir Tableau III. Cet imidate renferme une certaine quantité (5% environ d'après le spectre de r.m.n.) de l'imidate 9.

Méthode de préparation des imidates 8 et 9. — Le protocole expérimental est identique à celui décrit pour la synthèse des imidates 6 et 7, mais la quantité de perchlorate d'argent ajouté est portée à 0,39 mmol (83 mg). Un traitement identique conduit à un résidu sirupeux des imidates 8 et 9 dont les propriétés sont les suivantes :

1-O-[N-(Benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-yl-β-D-glucopyranoside)acétimidoyl]-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-α-L-fucopyranose (8). — Le résidu sirupeux (640 mg, 97%) n'a pu être cristallisé, $[\alpha]_D^{20} - 70,5^\circ$ (*c* 2,45, chloroforme); spectre i.r. en solution chloroformique: voir Tableau II; données de r.m.n.: voir Tableau III. Cet imidate renferme une certaine quantité (5% environ d'après le spectre de r.m.n.) de l'imidate 6.

1-O-[N-(Benzyl-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-yl-β-D-glucopyranoside)benzimidoyl]-2,3,4-tri-O-chlorosulfonyl-α-L-fucopyranose (9). — Le résidu sirupeux (682 mg, 97%), cristallisé dans le mélange chloroforme-éther de pétrole (40–60°), donne 9 à l'état pur (399 mg, 57%) sous forme de filaments, p.f. 109,5°, $[\alpha]_D^{20} - 87^\circ$ (*c* 1,01, chloroforme); spectre i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1759 (OAc), 1698 (C=N), 1423, 1192 (OSO₂Cl), 1241 (OAc), 698 cm⁻¹ (Ph); spectre i.r. en solution chloroformique: voir Tableau II; données de r.m.n.: voir Tableau III; s.m.: 445 (0,8), 443 (2,4), 441 (2,4), 381 (0,8), 379 (2,4), 377 (2,4), 363 (7), 337 (6,7), 335 (14,5), 333 (14,5), 317 (1,6), 315 (6,5),

313 (9), 249 (1,6), 247 (8), 245 (11), 221 (10), 219 (46), 217 (55), 169 (30), 156 (26), 143 (50), 126 (55), 105 (81), 91 (88), 77 (12), 64 (100), 48 (50), 43 (50).

Anal. Calc. pour $C_{32}H_{36}Cl_3NO_{19}S_3 \cdot 0,74CHCl_3$: C, 38,60; H, 3,64; Cl, 18,18; N, 1,37; O, 29,31. *Trouvé*: C, 38,49; H, 4,01; Cl, 18,40; N, 1,70; O, 29,10.

Cette analyse a été obtenue après un bref séchage sous vide des cristaux. Le produit commence à se décomposer après séchage prolongé sous vide. La présence de chloroforme est vérifiée par spectrométrie r.m.n. (dans l'acétone- d_6).

La cristallisation de cet imidate est délicate car sa décomposition facile en solution conduit à la formation de benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (4) qui cristallise aussitôt dans le chloroforme.

Méthanolyse des imidates 6, 7, 8 et 9. — Méthode générale. L'imidate (0,25 mmol) est séché sous vide, puis dissous dans du méthanol anhydre (25 ml), la solution étant agitée pendant 15 min en présence de carbonate de baryum anhydre (1 g) et d'iodure de sodium (5 mg). Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous vide, le résidu solide obtenu étant séché (une nuit dans un dessiccateur sous vide et sur pentaoxyde de phosphore), puis extrait à l'aide d'acétate d'éthyle bouillant (40 ml). Les extraits sont évaporés sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (8 g) (chloroforme-méthanol, 6:1, v/v). On obtient ainsi par ordre d'élution:

Pour l'acétimidate 6. D'abord le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (3), cristallisé dans l'éthanol à 85 % (0,22 mmol, 93 mg, 87 %), p.f. 168–169°; litt.⁷: p.f. 166–167°; puis les méthyl- α,β -L-fucopyranosides (0,25 mmol, 44 mg, 100 %); une cristallisation dans la méthyl éthylcétone donne le méthyl- α -L-fucopyranoside pur (0,18 mmol, 31 mg, 70 %), p.f. 157,5–158°; litt.^{3°}: p.f. 158–159°.

Pour le benzimidate 7. D'abord le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (4), cristallisé dans de l'éthanol à 85 % (0,25 mmol, 129 mg, 100 %), p.f. 219°; puis les méthyl- α,β -L-fucopyranosides (0,23 mmol, 40,4 mg, 91 %); une cristallisation dans la méthyl éthylcétone donne le méthyl- α -L-fucopyranoside pur (0,16 mmol, 29,1 mg, 65,5 %), p.f. 157,5–158°.

Pour l'acétimidate 8. D'abord le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (3), cristallisé dans de l'éthanol à 85 % (0,23 mmol, 96 mg, 90 %), p.f. 168–169°; puis les méthyl- α,β -L-fucopyranosides (0,25 mmol, 44 mg, 100 %); une cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40–60°) donne le méthyl- β -L-fucopyranoside pur (0,16 mmol, 29 mg, 65,5 %), p.f. 122,5–123°; litt.⁵: p.f. 122,5–123°.

Pour le benzimidate 9. D'abord le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (4), cristallisé dans de l'éthanol à 85 % (0,22 mmol, 113 mg, 90,5 %), p.f. 219°; puis les méthyl- α,β -L-fucopyranosides (0,20 mmol, 35 mg, 79 %); une cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40–60°) donne le méthyl- β -L-fucopyranoside pur (0,10 mmol, 18 mg, 41 %), p.f. 122,5–123°.

La composition des méthyl- α,β -L-fucopyranosides se trouve dans le Tableau I.

Hydrolyse des imidates 6, 7, 8 et 9 par le mélange acide chlorhydrique-1,4-dioxanne. — L'imidate (1 mmol) est dissous dans une solution 0,1M d'acide chlorhydrique dans le 1,4-dioxanne (15 ml). Au bout de 15 min à température ambiante, de l'éther est ajouté (15 ml) et le précipité formé est essoré, soigneusement lavé à l'éther et cristallisé dans le mélange *N,N*-diméthylformamide-acétone-éther de pétrole (40–60°), donnant le chlorhydrate de benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**5**) (350 mg, 80 % pour chacun des imidates), p.f. 231°, $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (*c* 0,77, *N,N*-diméthylformamide); spectre i.r.: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1735, 1715 (OAc), 1590 (NH⁺), 1240, 1220, 1025 (OAc), 740, 700 cm⁻¹ (Ph).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₆ClNO₈: C, 52,84; H, 6,07; N, 3,27. Trouvé: C, 53,03; H, 6,18; N, 3,27.

Traitement des imidates 6, 7, 8 et 9 par une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre. — *Méthode générale.* L'imidate (0,5 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (4 ml). Après addition d'une solution 0,5M de gaz chlorhydrique dans l'éther rigoureusement anhydre (1 ml), l'ensemble est laissé pendant 15 min à température ambiante et à l'abri de l'humidité. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du chloroforme (25 ml), puis lavé avec une solution aqueuse diluée d'hydrogénocarbonate de sodium, avec de l'eau, séché (sulfate de sodium) et évaporé sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (20 g, chloroforme-méthanol, 24:1, v/v). On obtient ainsi deux composés, par ordre d'élution:

Pour l'acétimidate 6. D'abord le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- α -L-fucopyranosyle (**2**), cristallisé dans un mélange éther-hexane (0,36 mmol, 174 mg, 73 %), p.f. 71–71,5°, $[\alpha]_D^{20} -185^\circ$ (*c* 0,94, chloroforme); litt.⁵: p.f. 71–72°, $[\alpha]_D^{20} -171^\circ$ (*c* 0,93, chloroforme); puis le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**3**), cristallisé dans de l'éthanol à 85 % (0,35 mmol, 153 mg, 70 %), p.f. 168°; litt.⁷: p.f. 166–167°.

Pour le benzimidate 7. D'abord le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- α -L-fucopyranosyle (**2**, 0,33 mmol, 160 mg, 67 %), identique au dérivé obtenu précédemment, puis le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**4**), cristallisé dans de l'éthanol à 85 % (0,44 mmol, 197 mg, 79 %), p.f. 217,5–218°, $[\alpha]_D^{20} -6,4^\circ$ (*c* 1,70, chloroforme).

Pour l'acétimidate 8. D'abord le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle (**1**), cristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (40–60°) (0,36 mmol, 175 mg, 73 %), p.f. 112,5°, $[\alpha]_D^{20} -29^\circ$ (*c* 1,25, chloroforme); litt.⁵: p.f. 112,5, $[\alpha]_D^{20} -29^\circ$ (*c* 1,69, chloroforme); puis le benzyl-2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**3**) (0,35 mmol, 153 mg, 70 %), identique au dérivé obtenu précédemment.

Pour le benzimidate 9. D'abord le chlorure de 2,3,4-tri-*O*-chlorosulfonyl- β -L-fucopyranosyle (**1**, 0,36 mmol, 169,3 mg, 73 %), identique au dérivé obtenu précédemment; puis le benzyl-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-benzamido-2-désoxy- β -D-glucopyranoside (**4**, 0,4 mmol, 179 mg, 72 %), identique au dérivé obtenu précédemment.

RÉFÉRENCES

- 1 J.-R. POUAGNY ET P. SINAÏ, *Abstr. Pap. Intern. Symp. Carbohydr. Chem.*, 7 (1974) 39.
- 2 W. KOENIGS ET E. KNORR, *Ber.*, 34 (1901) 957-981.
- 3 H. R. GOLDSCHMID ET A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 39 (1961) 2025-2033.
- 4 C.-S. GIAM, H. R. GOLDSCHMID ET A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 41 (1963) 3074-3080.
- 5 J.-R. POUAGNY, P. SINAÏ ET G. HAJDUKOVIĆ, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 351-360.
- 6 M.-E. RAFESTIN, D. DELAY ET M. MONSIGNY, *Can. J. Chem.*, 52 (1974) 210-212.
- 7 M. PARQUET ET P. SINAÏ, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 195-202.
- 8 P. A. GENT, R. GIGG ET R. CONANT, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1972) 248-257.
- 9 R. K. CHATURVEDI ET G. L. SCHMIR, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4413-4420; R. H. DE WOLFE ET F. B. AUGUSTINE, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 699-702; R. ROGER ET D. G. NEILSON, *Chem. Rev.*, 61 (1961) 183-184, 191.
- 10 G. CRANK, *M.Sc. Thesis*, Queen's University, Kingston, Ontario (Canada), 1960; communication personnelle.
- 11 S. HANESSIAN, *Methods Carbohydr. Chem.*, 6 (1972) 208-214.
- 12 R. ROGER ET D. G. NEILSON, *Chem. Rev.*, 61 (1961) 188-189.
- 13 P. STÖCKL, H. HÖNIG ET H. WEIDMANN, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.* 1 (1974) 169-176.
- 14 H. J. JENNINGS ET J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 41 (1963) 1151-1159.
- 15 G. HAJDUKOVIĆ, M.-L. MARTIN, P. SINAÏ ET J.-R. POUAGNY, *Org. Magn. Reson.*, 7 (1975) 366-371.
- 16 N. K. KOCHETKOV ET O. S. CHIZHOV, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 21 (1966) 48-49.
- 17 R. M. SILVERSTEIN ET G. C. BASSLER, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 2^{ème} édn., Wiley, New-York, 1967, p. 29.
- 18 W. J. COMSTOCK ET F. KLEEBERG, *Am. Chem. J.*, 12 (1890) 493-502; J. TAFEL ET C. ENOCH, *Ber.*, 23 (1890) 103-108, 1550-1554.
- 19 G. D. LANDER ET F. T. JEWSON, *J. Chem. Soc.*, 83 (1903) 766-771 et articles antérieurs.
- 20 R. ROGER ET D. G. NEILSON, *Chem. Rev.*, 61 (1961) 185.
- 21 R. G. PEARSON ET J. SONGSTAD, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 1827-1836.
- 22 H. PETER, M. BRUGGER, J. SCHREIBER ET A. ESCHENMOSE, *Helv. Chim. Acta*, 46 (1963) 577-586.
- 23 E. FISCHER ET B. HELFERICH, *Ber.*, 47 (1914) 210-235.
- 24 E. FISCHER, *Ber.*, 47 (1914) 1377-1393.
- 25 J.-R. POUAGNY ET P. SINAÏ, *Actual. Chim.*, (1975) 42.
- 26 M. L. WOLFROM, A. O. PITTET ET I. C. GILLAM, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 47 (1961) 700-705.
- 27 J. RADELL, J. W. CONNOLLY ET A. J. RAYMOND, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3958-3960.
- 28 P. H. GROSS, K. BRENDL ET H. K. ZIMMERMAN, JR., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 683 (1965) 175-179.
- 29 W. O. CUTLER ET S. PEAT, *J. Chem. Soc.*, (1939) 274-279.
- 30 J. G. GARDINER ET E. PERCIVAL, *J. Chem. Soc.*, (1958) 1414-1418.