

Note

Synthèse d'oligosaccharides sur polymère support Partie III*. Possibilités d'utilisation du groupe chloroacétyle pour la protection de la position 6 de dérivés du D-glucose

DIDIER Y. GAGNAIRE ET PHILIPPE J. A. VOTTERO

*Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (C.N.R.S.), Boîte Postale 53,
38041 Grenoble Cédex (France)*

(Reçu le 5 juin 1972; accepté après modification le 3 février 1973)

Dans un récent article, Bertolini et Glaudemans² ont attiré l'attention sur l'utilisation possible du groupe chloroacétyle en synthèse glucidique comme groupe protecteur des fonctions hydroxyles. Pour la préparation de monomères glucidiques hétéroprotégés en vue de la synthèse d'oligosaccharides à l'aide d'un polymère support insoluble³, nous nous sommes proposés d'étudier la valeur du groupe chloroacétyle comme groupe protecteur temporaire. Ce groupe offre, tel qu'il est décrit par Bertolini et Glaudemans², un très grand intérêt par la sélectivité avec laquelle il peut être retiré dans des conditions assez douces (thiourée) en laissant inchangés de nombreux autres groupes protecteurs habituellement utilisés dans la chimie des sucres, dont les esters. Nous avons indiqué dans une précédente publication⁴ la stratégie que nous avons envisagée pour la synthèse oligosaccharidique et l'utilisation du groupe 3-benzoylpropionyle (4-oxo-4-phénylbutanoyle) comme groupe protecteur temporaire. Nous avons également employé le groupe benzylidène comme protecteur momentané et simultané des positions 4 et 6 dans la synthèse d'un disaccharide aminé¹. Le but de cette note est de décrire dans quelle mesure le groupe chloroacétyle répond aux critères définis par la synthèse sur polymère support et en tout premier lieu à l'exigence d'une labilité spécifique et totale dans les conditions expérimentales employées.

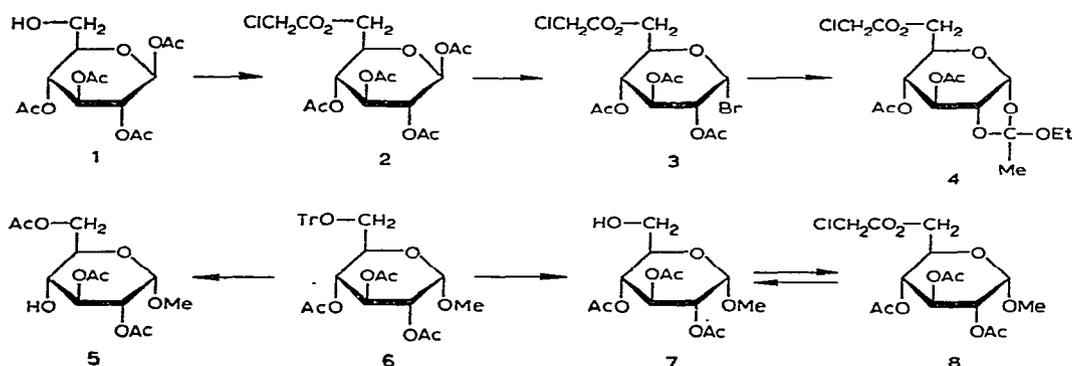
Bertolini et Glaudemans² ont préparé divers dérivés du D-glucose et des D-glucopyranosides de benzyle et de méthyle. Désirant obtenir un groupe labile spécifique en position 6 et vérifier ce caractère, nous avons préparé le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl-6-*O*-chloroacétyl- β -D-glucopyranose **2** avec un très bon rendement à partir du tétraacétate **1**. Ce dernier est obtenu de façon classique à partir du D-glucose par tritylation, acétylation et détritylation⁵.

Le traitement du composé **2** par la thiourée selon la mode opératoire décrit par Bertolini et Glaudemans² donne, comme prévu, le 1,2,3,4-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranose (**1**) avec un rendement de 40%. Ce faible rendement n'étant pas compatible

*Pour la Partie II, voir Réf. 1.

avec la synthèse oligosaccharidique sur polymère support, nous avons tenté de l'améliorer en appliquant les résultats acquis par Steglich et Batz⁶ en chimie des peptides. Ces auteurs ont en effet démontré que l'emploi d'une thiourée disubstituée, telle la 1-pipéridylthiocarboxamide, permettait d'éviter la réaction secondaire habituellement rencontrée dans l'utilisation de la thiourée pour scinder le groupe chloroacétyle (cette réaction met en jeu la *pseudo*-thiohydantoïne formée au premier stade). Malheureusement, cette méthode ne nous a pas donnée de meilleur résultat.

Afin de nous assurer que l'acétate en position 1 était bien à l'origine des difficultés rencontrées, nous avons également testé le groupe chloroacétyle sur le méthyl-2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -D-glucopyranoside (7). Ce composé est obtenu par tritylation, acétylation et détritylation⁵ du méthyl- α -D-glucopyranoside. Ce procédé est classique, toutefois il faut signaler que, lors de la détritylation de 6 par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, nous avons obtenu une quantité notable du produit de migration du groupe acétyle de O-4 en O-6, conduisant au composé 5 dont la présence se traduit en c.c.m. par une tache de R_F très voisine de celle du produit 7 attendu. Ce produit 5 est caractérisé par son spectre de r.m.n.⁵



La fixation du groupe chloroacétyle en O-6 est quantitative et donne un sirop très visqueux qui ne cristallise pas mais qui présente une seule tache en c.c.m. Le spectre de r.m.n. est conforme à la formule du produit et montre le singulet des protons du groupe méthylène à 4,15 p.p.m. dans chloroforme-*d*.

Le traitement du composé 8 par la thiourée dans le méthanol conduit au bout de 17 h à environ 10% de déblocage. On chauffe alors à 55° et le déblocage atteint 50% après 6 h. Après deux jours d'application de ces conditions, le pourcentage de déblocage est porté à 90–95% mais une tache de faible R_F apparaît, qui se renforce avec deux jours supplémentaires de traitement, le produit de départ 8 disparaissant alors complètement. Si l'on poursuit le chauffage, la totalité du composé 7 disparaît au profit du ou des produits de R_F très faible. Nous ne pouvons plus ici invoquer la fragilité particulière du groupe acétyle en position 1 et il faut donc penser que dans les conditions décrites on ne peut obtenir une scission totale du groupe chloroacétyle sans attaque des groupes acétyle et plus généralement sans doute des esters. le

phénomène étant d'autant plus marqué que les conditions opératoires sont plus drastiques ou que le temps de réaction est prolongé.

L'action de l'anion méthylate étant bien connue dans le cas des acétates, nous nous sommes demandés si la présence du méthanol comme solvant n'était pas à l'origine du comportement observé. Afin de vérifier ce point, nous avons soumis le composé **8** à l'action de la thiourée dans l'acétonitrile à froid. Après six jours, il ne reste plus de composé **8** et on ne relève en c.c.m. aucune trace de produit de faible R_F . Toutefois, la c.c.m. du produit brut obtenu révèle la présence en faible quantité du produit de migration **5**.

Nous avons également préparé à partir de **2** le 3,4-di-*O*-acétyl-6-*O*-chloro-acétyl-1,2-*O*-(1-méthoxyéthylidène)- α -D-glucopyranose (**4**) selon la méthode de Lemieux et Morgan⁷, mais avec un rendement assez faible de 30 à 40 % suivant les préparations. Plusieurs produits secondaires apparaissent en c.c.m. En revanche, la préparation du bromure de glycosyle **3** par l'acide bromhydrique à 40 % dans l'acide acétique est quantitative et donne un produit chromatographiquement pur bien que non cristallisé.

En résumé, le groupe chloroacétyle apparaît donc valable, comme l'avaient déjà montré Bertolini et Glaudemans². Les restrictions qui peuvent être apportées à son emploi, et développées ici, sont le fait de la méthode très particulière de synthèse oligosaccharidique que nous tentons de mettre en œuvre et qui, pour prendre toute sa valeur, nécessite l'utilisation de réactions d'une extrême spécificité dans la mesure où elle ne permet aucune purification et séparation de produits intermédiaires.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthode générale. — La chromatographie analytique en couche mince est réalisée avec des plaques finies Merck réf. 5724 (Darmstadt, Allemagne). Les spectres de r.m.n. ont été réalisés en solution dans le chloroforme-*d* à 60 MHz avec un appareil Varian A60A.

1,2,3,4-Tétra-O-acétyl-6-O-chloroacétyl- β -D-glucopyranose (2). — Le tétra-*O*-acétyl-1,2,3,4- β -D-glucose⁸ (**1**, 300 mg) est dissous dans 100 ml d'éther anhydre et l'on ajoute 0,3 ml de pyridine anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi pendant quelques min à l'aide d'un bain d'eau glacée et l'on additionne 0,3 ml de chlorure de chloroacétyle dissous dans 5 ml d'éther anhydre. Dès le début de l'addition du chlorure un précipité de chlorure de pyridinium apparaît dans la solution. À la fin de l'addition on continue l'agitation à température ambiante pendant 4 h. On dilue alors avec environ 60–80 ml d'éther et on lave deux fois avec 50 ml d'eau glacée et une fois avec 40 ml d'acide chlorhydrique M. On neutralise avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. L'évaporation sous vide de la solution étherée après séchage sur sulfate de sodium donne 343 mg (94 %), p.f. 138–140°, inchangé après recristallisation dans l'éther ou l'éthanol; données de r.m.n.: δ 4,12 (ClCH₂-CO).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₁O₁₁Cl : C, 45,30; H, 4,95; Cl, 8,35. Trouvé : C, 45,35; H, 4,99; Cl, 8, 47.

Déblocage du groupement protecteur en position 6. — a) Par la thiourée. Le composé **2** (50 mg) est dissous à chaud dans 5 ml de méthanol. On ajoute alors 12 mg de thiourée dissoute dans 1 ml de méthanol et on agite pendant 24 h; 40 % environ du composé **2** ont disparu au profit de **1** (c.c.m.). Après 24 h supplémentaires d'agitation à 50° le déblocage de **2** atteint 60 % mais la c.c.m. (benzène-éther, 1:1, v/v) révèle la présence d'un second produit de R_F très faible. Si l'on poursuit la réaction, les produits **1** et **2** disparaissent presque entièrement au profit de ce produit secondaire.

b) Par la 1-pipéridylthiocarboxamide. Le composé **2** (100 mg, 0,25 mmole) en solution dans 15 ml d'éthanol est traité par 36 mg (0,25 mmole) de 1-pipéridylthiocarboxamide⁶ à 60° pendant 6 h. Afin de poursuivre le déblocage, on prolonge l'agitation une nuit à température ambiante. L'analyse par c.c.m. révèle un pourcentage de déblocage d'environ 70 % et la présence de 3 taches de R_F 0,05; 0,27; 0,60 avec un éluant benzène-éther (1:1, v/v) identiques à celles observées en a) mais d'intensités relatives différentes.

Bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-chloroacétyl- α -D-glucopyranosyle (3). — Dans un ballon, à 0°, on place 400 mg (0,94 mmole) du composé **2** dissous dans 3 ml de 1,2-dichloroéthane anhydre. On ajoute alors goutte à goutte 2,4 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 40 % dans l'acide acétique. On agite pendant 5 min à 0° puis 15 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors versé dans 25–30 ml d'eau glacée. On agite vigoureusement environ 15 min et on décante. On double le volume de la phase organique avec du chloroforme et on neutralise avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après lavage à l'eau jusqu'à neutralité, la couche organique est séchée par filtration sur papier filtre puis par le sulfate de sodium. L'évaporation de cette solution donne 400 mg (96 %) de sirop; c.c.m. (dans benzène-éther, 1:1, v/v) : R_F 0,72; données de r.m.n. : δ 2–2,15 (OAc), 4,11 (ClCH₂CO), 4,20–5,70 (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 6,6 (H-1). La pureté du produit est suffisante pour la synthèse de l'orthoester.

3,4-Di-O-acétyl-6-O-chloroacétyl-1,2-O-(1-éthoxyéthylidène)- α -D-glucopyranose (4). — On dissout 400 mg (0,9 mmole) de **3** brut dans 2 ml de 2,4,6-triméthylpyridine distillée et 0,054 ml d'éthanol absolu. On ajoute alors 310 mg de bromure de tétrabutylammonium et le tout est laissé sous agitation pendant 20 h à 50°. Le mélange coloré en brun, opaque, est alors dissous dans la quantité minimum de chloroforme et neutralisé par la quantité juste nécessaire d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour éliminer la collidine. On lave avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de l'eau jusqu'à neutralité. La couche chloroformique est séchée par filtration sur papier filtre et évaporée sous pression réduite. On obtient 175 mg montrant en c.c.m. (benzène-éther, 1:1, v/v) l'orthoester comme produit principal (R_F 0,8) mais aussi de trois autres taches de R_F inférieur. Par chromatographie sur colonne de silice (20 g) avec benzène-éther 9:1 on peut isoler l'orthoester attendu (100 mg, 27%) sous forme sirupeuse, présentant une tache unique en c.c.m. et un spectre de r.m.n. conforme à celui attendu: δ 1,16 (H-2 de Et), 3,55 (H-1 de Et), 1,70 (CH₃); 2,08 (AcO), 4,09 (ClCH₂CO), 4,30 (H-6,6'), 5,18 (t, H-3), 4,90 (H-4),

5,69 (H-1); on observe sur le spectre de r.m.n. une faible quantité de l'isomère *endo* (4–5%) qui se révèle par le signal du groupe méthyle de l'orthoester à champ plus élevé dans le cas de cet isomère (δ 1,55 p.p.m. au lieu de 1,70 p.p.m.).

*Méthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranoside*⁵ (7) et *méthyl-2,3,6-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranoside* (5). — Après dissolution à chaud de 2,24 g (4 mmoles) de 6 (Réf. 9) dans 10 ml d'acide acétique, on traite à 15° par 0,6 ml d'acide bromhydrique à 40% dans l'acide acétique. On agite pendant 1 min et filtre dans 400 ml d'eau glacée. On extrait deux fois par 100 ml de chloroforme et l'on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide on obtient 1,190 g de produit brut, qui est chromatographiés sur colonne de silice (50 g) avec un gradient benzène-éther, 10, 20 et 50%. On recueille par élution dans éther pur 1,090 g d'un mélange de deux produits (R_F 0,48 et 0,56 en c.c.m. benzène-acétone, 3:1, v/v). Après lyophilisation et cristallisation dans l'éther on recueille 300 mg de 7 (p.f. 104–110°) et deux recristallisations dans l'éther portent le p.f. à 109,5–110,5°; litt.⁹ : p.f. 109–109,5° :

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{20}O_9$: C, 48,75; H, 6,25. Trouvé : C, 48,68; H, 6,28.

Le résidu de cristallisation est chromatographié sur colonne de silice. L'élution par benzène-acétone 19:1, v/v donne 10 fractions de 50 ml. Les fractions suivantes sont éluées avec le mélange 9:1. Les fractions 11 et 12 contiennent 176 mg du produit de R_F 0,48. Les fractions 13 et 14 sont un mélange des deux produits de départ et la fraction 15 contient 60 mg du produit 7. Par recristallisation dans l'éther des fractions 11 et 12 on obtient 150 mg de 5, p.f. 53–54°, $[\alpha]_D^{25} + 91^\circ$ (c 1,0, chloroforme), qui est caractérisé par son spectre de r.m.n.⁵ et en particulier la présence du signal du proton H-3 à δ 5,30 p.p.m. au lieu de 5,50¹⁰ p.p.m. pour le composé 7. En outre son s.m. présente un pic à $M - 73$ caractéristique du groupe $-\text{CH}_2\text{OAc}$.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{20}O_9$: C, 48,75; H, 6,25. Trouvé : C, 48,63; H, 6,32.

Méthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-chloroacétyl- α -D-glucopyranose (8). — Dans 100 ml d'éther anhydre, on dissout 320 mg de 7 (1 mmole) et on ajoute 0,3 ml de pyridine anhydre. On refroidit dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 0,3 ml de chlorure de chloroacétyle en solution dans 5 ml d'éther anhydre. On retire le bain de glace et le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à température ambiante. En fin de réaction on dilue avec 60 ml d'éther et on lave 2 fois avec 50 ml d'eau glacée puis 40 ml d'acide chlorhydrique m. On neutralise avec l'hydrogénocarbonate de sodium et on lave à nouveau avec l'eau glacée. On sèche pendant une nuit sur sulfate de sodium et on recueille, après évaporation sous vide de l'éther, 400 mg d'une huile épaisse ne présentant qu'une tache en c.c.m. (benzène-éther, 1:1, v/v) : R_F 0,57; données de r.m.n. : δ 4,10 singulet caractéristique du groupe chloroacétyle en O-6.

Action de la thiourée sur 8. — Le composé 8 (100 mg) dissous dans 10 ml de méthanol est soumis à l'action de la thiourée (20 mg) en solution dans le même solvant (2 ml). Pendant 2 jours à température ambiante la c.c.m. (benzène-éther, 1:1, v/v) indique la disparition lente de 8 et l'apparition de 7. Après 4 jours supplémentaires à 50° le produit de départ 8 a complètement disparu mais en plus du produit attendu 7 un produit secondaire de faible R_F est apparu en quantité notable.

Le composé 8 (50 mg) est dissous à chaud dans 6 ml d'acétonitrile. On ajoute

50 mg de thiourée et on chauffe jusqu'à dissolution. La réaction est suivie en c.c.m. (benzène-éther, 1:1, v/v) pendant 6 jours. On évapore à sec et on triture avec du chloroforme. La phase organique obtenue est lavée avec une très petite quantité d'eau pour éliminer la *pseudo*-thiohydantoïne. Après séchage et évaporation du chloroforme on obtient 40 mg de produit brut (déblocage quantitatif). La c.c.m. (benzène-acétone, 3:1, v/v) de ce produit montre la présence de traces de produit 5. Le produit brut cristallise par amorçage avec un cristal de 7 et l'on obtient 30 mg (75%) de cristaux.

RÉFÉRENCES

- 1 G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE, J. P. UTILLE ET M. VIGNON, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 5065.
- 2 M. BERTOLINI ET C. P. J. GLAUDEMANS, *Carbohydr. Res.*, 15 (1970) 263.
- 3 G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE, J. P. UTILLE, M. VIGNON ET P. VOTTERO, Communication à l'Assemblée Annuelle de la Société Chimique de France, Lyon, 1971.
- 4 N. BELORIZKY, G. EXCOFFIER, D. GAGNAIRE, J. P. UTILLE, M. VIGNON ET P. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim.*, 12 (1972) 4749.
- 5 D. HORTON ET J. H. LAUTERBACH, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 86.
- 6 W. STEGLICH ET H. G. BATZ, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 10 (1971) 75.
- 7 R. U. LEMIEUX ET A. R. MORGAN, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2199.
- 8 D. D. REYNOLDS, C. W. L. EVANS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60 (1938) 2559.
- 9 B. HELFERICH, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 3 (1948) 106.
- 10 S. FORSÉN, P. J. GAREGG, B. LINBERG ET E. PETERSON, *Acta Chem. Scand.*, 20 (1966) 2763.