

SYNTHESES STEREOSELECTIVES DE 1-THIOGLYCOSIDES*†

MICHÈLE BLANC-MUESSER, JACQUES DEFAYE ET HUGUES DRIGUEZ

Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, Centre National de La Recherche Scientifique, 53 X, 38041 Grenoble (France)

(Reçu le 11 novembre 1977; accepté le 16 janvier 1978)

ABSTRACT

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl chloride (**2**) was obtained in 70% yield by the action of lithium chloride on 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl bromide (**1**) in hexamethylphosphoric triamide. *p*-Nitrobenzenethiol reacted with **1** and **2** as well as with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (**9**) or its β -D-chloro analog (**10**), giving exclusively and in good yield the corresponding *p*-nitrophenyl 1-thioglycosides of inverted anomeric configuration. The 1,2-*cis*-D-*manno* and -*gluco* *p*-nitrophenylglycosides were likewise prepared. α -D-Glucopyranosyl 1-thio- α -D-glucopyranoside was similarly obtained by the action of the sodium salt of 1-thio- α -D-glucopyranose on the β -chloride **10** in hexamethylphosphoric triamide, or by treatment of **10** with sodium sulfide, with subsequent deacetylation. Analogous procedures allowed the preparation of β -D-mannopyranosyl 1-thio- β -D-mannopyranoside, the corresponding α,β anomer and α -D-glucopyranosyl 1-thio- α -D-mannopyranoside, starting from bromide **1**, 1-thio- α -D-mannopyranose (**8**), and chloride **10**, respectively. When acetone was used as solvent, the reaction between **1** and **8** led instead to the α,α anomer. The thio disaccharides that are interglycosidic 4-thio analogs of methyl 4-*O*-(β -D-galactopyranosyl)- α -D-galactopyranoside, methyl α -cellobioside, and methyl α -maltoside, respectively, were obtained by way of the peracetates of methyl 4-thio- α -D-galactopyranoside and -glucopyranoside by reaction of the corresponding thiolates with tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl bromide, bromide **9**, or chloride **10**, respectively, in hexamethylphosphoric triamide. These 1-thioglycosides, and (1 \rightarrow 1)- and (1 \rightarrow 4)-thiodisaccharides, were characterized by ^1H - and ^{13}C -n.m.r. spectroscopy. Correlations were established between the polarity of the sulfur atom and certain proton and carbon chemical-shifts in the 1-thioglycosides in comparison with the *O*-glycosyl analogs; these correlations permitted in particular the unambiguous attribution of anomeric configuration.

*Ces résultats ont fait l'objet d'une communication préliminaire¹ et ont été présentés de façon complémentaire à la Conférence EUCHEM sur la Synthèse et la Modification des Oligo- et Polysaccharides (Galway, Irlande, Juillet 1976) ainsi qu'à la 2nd Joint Conference CIC-ACS, Montréal, Canada, (Juin 1977, résumé CARB-34).

†Travaux réalisés dans le cadre de la RCP n° 425 du C.N.R.S. « Glucides et Glycoconjugués ».

SOMMAIRE

Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-mannopyranosyle (**2**) est obtenu avec un rendement de 70% par action du chlorure de lithium sur le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle (**1**) dans l'hexaméthylphosphoramide. L'action du *p*-nitrobenzèthiol sur les halogénures de D-mannopyranosyle **1** et **2** ainsi que sur le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle **9** ou son anomère chloré β -D **10** conduisent en bon rendement et exclusivement aux dérivés *p*-nitrophényl-1-thio correspondants de configuration anomérique inversée. Une technique identique permet de préparer les dérivés *O-p*-nitrophényl 1,2-*cis-manno* et -*gluco*. L' α -D-glucopyranosyl-1-thio- α -D-glucopyranoside est de même obtenu par action du sel de sodium du 1-thio- α -D-glucopyranose sur le chlorure de β -D-glucopyranosyle **10** dans l'hexaméthylphosphoramide, ou par action du sulfure de sodium sur le même composé **10** suivie de la désacétylation du produit obtenu. Un schéma réactionnel identique permet de préparer le β -D-mannopyranosyl-1-thio- β -D-mannopyranoside, l'anomère α,β correspondant et l' α -D-glucopyranosyl-1-thio- α -D-mannopyranoside partant du bromure **1**, du 1-thio- α -D-mannopyranose (**8**) et du chlorure **10** selon les cas. L'utilisation de l'acétone comme solvant dans la réaction faisant intervenir **1** et **8** conduit par contre à l'anomère α,α . Les thiodisaccharides (1 \rightarrow 4) analogues des méthyl- α -cellobioside, méthyl- α -maltoside et méthyl-4-*O*-(β -D-galactopyranosyl)- α -D-galactopyranoside sont obtenus, selon les cas, à partir des précurseurs peracétylés des méthyl-4-thio- α -D-glucopyranoside et -galactopyranoside par action des thiolates correspondants sur respectivement le bromure **9**, le chlorure **10** ou le bromure de tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyranosyle dans l'hexaméthylphosphoramide. Ces 1-thioglycosides, (1 \rightarrow 1)- et (1 \rightarrow 4)-thiodisaccharides sont caractérisés notamment par r.m.n.- ^1H et ^{-13}C . Des corrélations sont établies entre la polarité de l'atome de soufre et les déplacements chimiques, en r.m.n. du proton et du carbone, de certains signaux de ces 1-thioglycosides comparativement à leurs analogues *O*-glycosylés. elles permettent en particulier une attribution non ambiguë de l'anomérie.

INTRODUCTION

La stéréospécificité des réactions sur le carbone anomère reste encore, malgré les progrès des toutes dernières années², incomplètement contrôlable. La formation préférentielle d'un cation glycosyle stabilisé par résonance, lors de la solvolysse des précurseurs usuels halogénures de glycosyle³, est manifestement à l'origine de la dépendance stéréoélectronique de telles réactions et il est prévisible que des variations dans la polarité des solvants ou la nucléophilie de l'aglycone pourraient conduire à un contrôle accru de l'anomérie. L'introduction de substituants soufrés en position anomérique paraît justiciable d'une telle approche⁴. On sait tout l'intérêt qui s'attache aux 1-thioglycosides en enzymologie des glucides pour la préparation d'inducteurs de certaines glycosyl-hydrolases⁵, d'inhibiteurs spécifiques, ou la purification de ces enzymes par chromatographie d'affinité⁶. Si l'accès aux 1-thioglycosides de con-

figuration 1,2-*trans* ne pose usuellement pas de problème particulier⁷ par les méthodes classiques de synthèse osidique impliquant la formation transitoire d'intermédiaires acyloxonium, il n'en est pas de même pour la synthèse des 1-thioglycosides 1,2-*cis* qui sont généralement obtenus en faible rendement à côté des isomères 1,2-*trans* préférentiels, soit par réaction d'un thiol avec un aldose en présence d'un acide fort⁸, soit par la réaction classique d'Helfferich^{8,9} de fusion, en présence d'un acide de Lewis, d'un thiol avec un ose acétylé. Deux techniques très récentes, qui conduisent également à un équilibre anomérique, font appel à l'anomérisation d'un 1-thio- β -D-glucoside¹⁰ ou à l'introduction d'un groupement non participant en α du centre anomère¹¹. Ces méthodes ont été limitées le plus souvent à la synthèse d'alkyl- ou aryl-1-thioglycosides et n'ont été étendues à des thiodisaccharides que dans le cas du 1-thio- β,β -tréhalose^{12,13}, de ses analogues aminodésoxyglucosidiques¹⁴ ou pentopyranosidiques¹⁵, ainsi que de l'analogues soufré du gentiobiose¹⁶. Dans le présent manuscrit, le pouvoir solvatant de l'hexaméthylphosphoramide¹⁷ vis à vis des cations a permis la mise au point d'une méthode d'accès stéréospécifique aux 1-thioglycosides 1,2-*cis* et 1,2-*trans* ainsi qu'aux (1 \rightarrow 1)- et (1 \rightarrow 4)- thiodisaccharides, composés usuellement difficilement accessibles en série *O*-glycosyliques^{18,19}.

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans tous les cas envisagés, le schéma synthétique a fait appel à l'action d'un anion nucléophile soufré sur un halogénure de glycosyle peracétylé dans l'hexaméthylphosphoramide (HMPA). Parmi les halogénures de glycopyranosyle nécessaires à la réalisation du présent travail seul le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-mannopyranosyle²⁰ (**2**) présentait une difficulté d'obtention, encore que son accès ait été récemment amélioré par Castro, Gross et coll.²¹. L'action du chlorure de lithium sur le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (**1**) dans l'HMPA selon une méthode récemment introduite par Dick et Weisleder²³ pour la préparation de certains chlorures de glycopyranosyle 1,2-*trans* a permis d'accéder à ce composé avec un rendement sensiblement supérieur (70%). La conformation de ce chlorure de glycosyle peracétylé **2** en solution chloroformique est uniquement 4C_1 (D) comme l'indique en particulier le couplage *trans*-diaxial de 10 Hz observé pour les protons en C-3 et C-4 (Tableau I).

De façon générale l'activation des nucléophiles soufrés est obtenue *in situ*, soit par addition à leur solution dans l'HMPA d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, soit par l'hydrure de sodium dans le même solvant, soit encore, dans le cas de précurseurs *S*-acétylés, par action du méthylate de sodium dans le méthanol suivie de l'élimination du solvant protique en atmosphère d'azote. Ainsi, l'action du *p*-nitrobenzène-thiol activé par l'une des deux premières méthodes sur les bromures de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-hexopyranosyle des séries *manno* **1** et *gluco*²⁴ **9** ainsi que sur leurs anomères chlorés de configuration²⁵ β -D **2** et **10** conduit dans tous les cas au 1-thioglycoside de configuration inversée correspondante (Tableau II). Une légère diminution de la stéréosélectivité est observée lorsqu'une

TABLEAU I

DONNÉES DE R.M.N.¹H POUR LE CHLORURE DE 2,3,4,6-TÉTRA-O-ACÉTYL- β -D-MANNOPYRANOSYLE (2), LES *p*-NITROHIÉNYL-2,3,4,6-TÉTRA-O-ACÉTYL-THIOGLYCOPYRANOSIDES 3, 4, 11 ET 12, LEURS ANALOGUES O-GLYCOSYLES 5 ET 13, ET LE 2,3,4,6-TÉTRA-O-ACÉTYL-1-S-ACÉTYL-1-TIIIO- α -D-GLUCOPYRANOSE (16)

Composés Déplacements chimiques^a

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Ar	OAc
2	5,54 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,51 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5)	5,12 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,28 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	3,80 o (<i>J</i> _{5,6a} 5,5)	4,29 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,19 dd (<i>J</i> _{5,6b} 2,5)		2,02-2,07-2,12-2,24 (3)
3	5,17 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,70 dd (<i>J</i> _{2,3} 4,0)	5,14 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,32 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	3,86 hept. (<i>J</i> _{5,6a} 7,0)	4,33 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,23 dd (<i>J</i> _{5,6b} 3,0)	7,60 et 8,18 d (<i>J</i> 10)	2,02-2,09-2,12-2,24 (3)
4	5,71 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,49 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,0)	5,27 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,38 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,43 o (<i>J</i> _{5,6a} 6,0) (<i>J</i> _{5,6b} 2,0)	4,33 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,12 dd	7,62 et 8,17 d (<i>J</i> 10)	2,05 (6)-2,08 (3)-2,20 (3)
11	4,90 d (<i>J</i> _{1,2} 10,5)	5,06 dd (<i>J</i> _{2,3} 9,0)	5,29 t (<i>J</i> _{3,4} 9,0)	5,09 t (<i>J</i> _{4,5} 9,0)	3,85 o (<i>J</i> _{5,6a} 3,0) (<i>J</i> _{5,6b} 5,0)		4,24 (syst. AB)	7,60 et 8,17 d (<i>J</i> 10)	2,01-2,05-2,09-2,12 (3)
12	6,17 d (<i>J</i> _{1,2} 6,0)	5,20 dd (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,47 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,14 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,46 o (<i>J</i> _{5,6a} 5,0)	4,30 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,5)	4,07 dd (<i>J</i> _{5,6b} 2,0)	7,61 et 8,18 d (<i>J</i> 10)	2,02 (3)-2,09 (6)-2,13 (3)
5	5,38 d (<i>J</i> _{1,2} 1,5)	5,72 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5)	5,20 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,34 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	3,92 hept. (<i>J</i> _{5,6a} 6,5)	4,33 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,23 dd (<i>J</i> _{5,6b} 3,0)	7,08 et 8,20 d (<i>J</i> 10)	2,04 (3)-2,10 (6)-2,25 (3)
13	5,88 d (<i>J</i> _{1,2} 3,8)	5,10 dd (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,72 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,20 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,08 m	4,27 dd (<i>J</i> _{5,6a} 5,0) (<i>J</i> _{a,b} 13,0)	4,08 m	7,25 et 8,25 d (<i>J</i> 10)	2,05 (3)-2,06 (3)-2,09 (6)
16	6,22 d (<i>J</i> _{1,2} 5,0)	~5,27 m	~5,19 t (<i>J</i> _{3,4} 8,0)	~5,10 t (<i>J</i> _{4,5} 8,0)	3,97 m	4,29 dd (<i>J</i> _{5,6a} 4,0) (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,05 dd (<i>J</i> _{5,6b} 2,0)		2,44 (S-Ac)-2,10 (3)-2,05 (9)

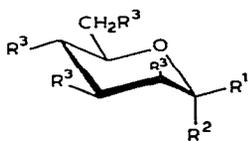
^aConstantes de couplage en Hz entre parenthèses: d = doublet, dd = doublet de doublets, t = triplet, m = multiplet, hept. = heptuplet, o = octet.

TABLEAU II

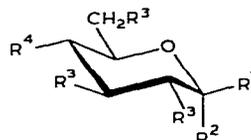
RENDEMENTS EN *p*-NITROPHÉNYL-2,3,4,6-TÉTRA-*O*-ACÉTYL-1-THIO-D-GLYCOPYRANOSIDES *gluco* ET *manno* PARTANT DES HALOGÉNOGLYCOSYLES (1 éq/mol) DE CONFIGURATION ANOMÉRIQUE INVERSE ET DE *p*-NITROBENZÈNETHIOL (2 éq/mol) DANS L'HEXAMÉTHYL-PHOSPHORAMIDE

Halogénure de glycopyranosyle peracétylé	<i>p</i> -Nitrophényl-1-thioglycoside	Rendement (%) ^a	
		Cond. A	Cond. B
1,2-cis			
Chlorure de β-D-manno (2) →	α-D-manno (4) →	51	93
Bromure d'α-D-gluco (9) →	β-D-gluco (11) →	60	82
1,2-trans			
Bromure d'α-D-manno (1) →	β-D-manno (3) →	46	44
Chlorure de β-D-gluco (10) →	α-D-gluco (12) →	60	24

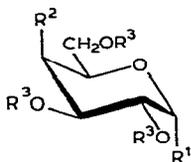
^aConditions A: En présence d'hydru de sodium. Conditions B: En présence de carbonate de potassium.



- 1 R¹ = H; R² = Br; R³ = OAc
 2 R¹ = Cl; R² = H; R³ = OAc
 3 R¹ = SC₆H₄NO₂(*p*); R² = H; R³ = OAc
 4 R¹ = H; R² = SC₆H₄NO₂(*p*); R³ = OAc
 5 R¹ = OC₆H₄NO₂(*p*); R² = H; R³ = OAc
 6 R¹ = SC₆H₄NO₂(*p*); R² = H; R³ = OH
 7 R¹ = H; R² = SC₆H₄NO₂(*p*); R³ = OH
 8 R¹ = H; R² = SH; R³ = OAc



- 9 R¹ = H; R² = Br; R³ = R⁴ = OAc
 10 R¹ = Cl; R² = H; R³ = R⁴ = OAc
 11 R¹ = SC₆H₄NO₂(*p*); R² = H; R³ = R⁴ = OAc
 12 R¹ = H; R² = SC₆H₄NO₂(*p*); R³ = R⁴ = OAc
 13 R¹ = H; R² = OC₆H₄NO₂(*p*); R³ = R⁴ = OAc
 14 R¹ = H; R² = SC₆H₄NO₂(*p*); R³ = R⁴ = OH
 15 R¹ = SC₆H₄NO₂(*p*); R² = H; R³ = R⁴ = OH
 16 R¹ = H; R² = SAc; R³ = R⁴ = OAc
 17 R¹ = H; R² = SNa; R³ = R⁴ = OH
 18 R¹ = SH; R² = H; R³ = R⁴ = OAc
 19 R¹ = H; R² = OMe; R³ = OAc; R⁴ = OTs
 20 R¹ = H; R² = OMe; R³ = OAc; R⁴ = SAc



- 21 R¹ = OMe; R² = SAc; R³ = Ac
 22 R¹ = OMe; R² = SNa; R³ = H
 23 R¹ = Br; R² = OAc; R³ = Ac

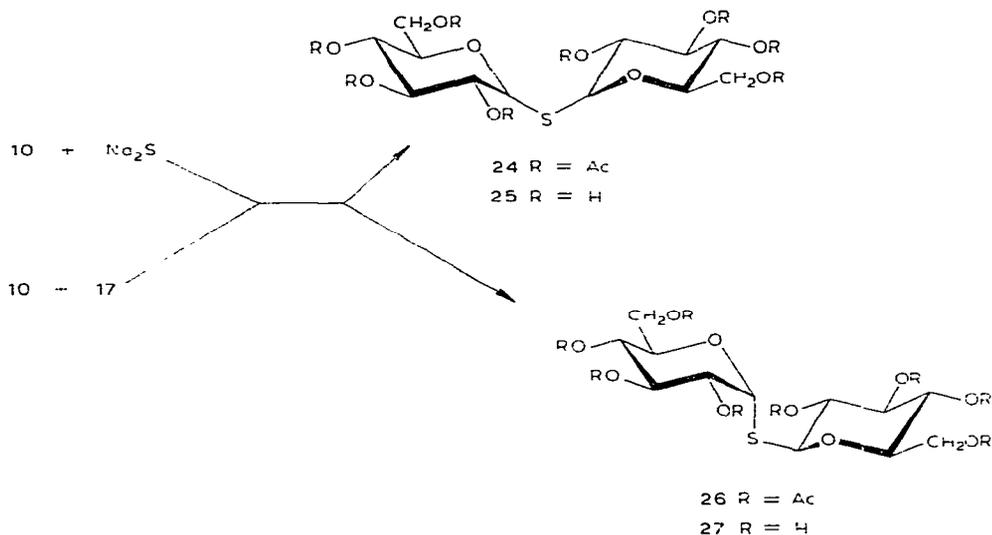
solution aqueuse saturée de carbonate de potassium est utilisée*, le résidu de la réaction étant constitué pour l'essentiel, par le produit d'hydrolyse de l'halogénure de glycosyle. La structure des *p*-nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β - et - α -D-glycopyranosides **3**, **4**, **11**, **12** ainsi obtenus a été confirmée par l'étude des spectres de masse qui montre un ion fragment à $M^+ - 30$ classique de la transposition des nitrobenzènes²⁶ ainsi que par la r.m.n. du proton au premier ordre (Tableau I) ou par corrélation avec la littérature²⁷⁻²⁹ après dé-*O*-acétylation éventuelle, cas des *p*-nitrophényl-1-thioglycosides 1,2-*cis*³⁰ **6** et **14** dont seuls les dérivés déprotégés avaient pu jusqu'ici être obtenus en faible rendement par séparation du mélange anomérique sur une résine cationique.

La stéréospécificité rencontrée dans le cas des synthèses de *p*-nitrophényl-1-thioglycosides-1,2-*cis* partant des halogénures de glycosyle 1,2-*trans*, inhabituelle en présence de groupements vicinaux acétoxyles est vraisemblablement attribuable à un mécanisme de substitution bimoléculaire facilité à la fois par la polarité du solvant et la nucléophilie de l'aglycone soufré. Des essais parallèles ont en effet montré que l'utilisation, dans des conditions identiques, de la *N,N*-diméthylformamide comme solvant pour la préparation du *p*-nitrophényl-1-thio- α -D-mannoside (**4**) conduisait à un mélange anomérique 1:3, l'anomère 1,2-*cis* résultant de l'inversion de configuration en C-1 sans participation vicinale restant cependant préférentiel. L'application de la présente méthode à la synthèse de *p*-nitrophényl-glycosides-1,2-*cis manno* (**5**) et *gluco* (**13**), dans l'HMPA, partant des mêmes précurseurs halogénures de glycosyle a montré une stéréospécificité anomérique identique, bien que les rendements soient dans les deux cas inférieurs**.

L'extension des résultats précédents à la synthèse de disaccharides non-réducteurs à liaison soufrée présente en particulier un intérêt pour l'accès à des inhibiteurs compétitifs des tréhalases, groupe d'enzymes particulièrement spécifiques qui requièrent une configuration α,α (D) des deux restes glycopyranosyle^{18,32,33} et pour lesquels des résultats récents ont mis en évidence l'intérêt de modifications en C-2 sur l'un des sites^{18,34}. L'un des précurseurs nécessaires à l'obtention du 2,3,4,6,2',3',4',6'-octa-*O*-acétyl-1-thio- α,α -tréhalose (**24**), le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-*S*-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranose (**16**) a été obtenu avec un rendement de 36% par action du thioacétate de potassium sur le chlorure de β -D-glucosyle **10** dans l'HMPA. La désacétylation de ce composé suivie, sans isolement du thiolate **17**, de l'action du même composé **10** dans l'HMPA conduit avec un rendement de 59% à **24** avec toutefois 12% de l'anomère α,β (**26**). Ce même disaccharide α,α **24** est également obtenu par action du sulfure de sodium sur le chlorure de β -D-glucosyle **4** avec cependant un rendement moindre (Tableau III) qui n'a pu être amélioré par séchage du réactif soufré³⁵ ou utilisation d'hydrogénosulfure de sodium. La stéréospécificité moindre observée dans le cas des synthèses de disaccharides soufrés liés (1 \rightarrow 1) peut

*En c.c.m., on note des traces d'une impureté non isolable pouvant correspondre à l'autre anomère.

**Une intéressante application de ces résultats concerne la synthèse par Duchâteau et Veyrières³¹ de glycosides 1,2-*cis* de la 4-méthylombellifère.



être attribuée au fait que ces réactions impliquent dans tous les cas un intermédiaire anion thioglycosyle susceptible d'anomérisation partielle *in situ*. Cette hypothèse de travail trouve une justification dans le fait que le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-glucopyranose³⁶ (**18**) réagit avec le chlorure de β -D-glucosyle **4** dans l'HMPA à température ambiante en présence de carbonate de potassium pour donner les octa-*O*-acétyl-1-thio- α, α' - (**24**) et α, β' -tréhaloses (**26**) en proportions relatives 7:4 (Tableau III). Comme dans les essais précédents, aucun anomère β, β' ^{12,13} n'est rencontré dans le milieu réactionnel.

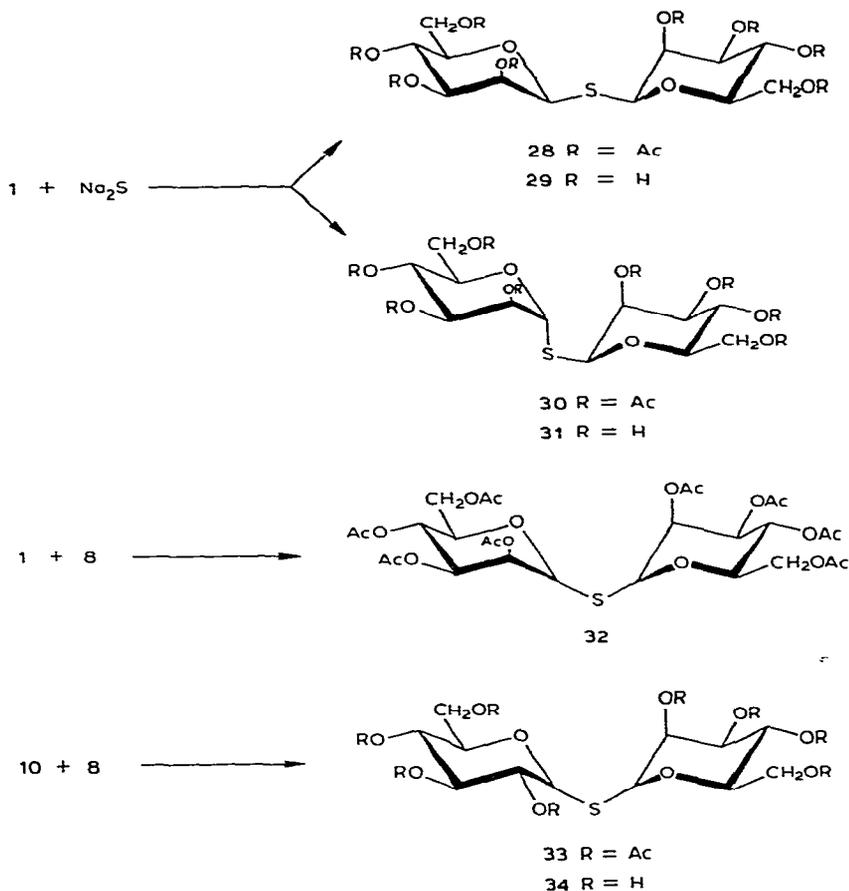
Le même type de synthèse a également été réalisé en série D-mannopyranosyle. Ainsi, l'action du sulfure de sodium sur le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle (**1**) dans l'HMPA à température ambiante permet l'obtention, après

TABLEAU III

RENDEMENTS EN DISACCHARIDES D-GLUCOPYRANOSYL-1-THIO-D-GLUCOPYRANOSIDES FORMÉS PAR RÉACTION DU CHLORURE DE 2,3,4,6-TÉTRA-*O*-ACÉTYL- β -D-GLUCOPYRANOSYLE²⁵ (**10**) AVEC DIVERS NUCLÉOPHILES SOUFRÉS DANS L'HEXAMÉTHYLPHOSPHORAMIDE À TEMPÉRATURE AMBIANTE

Réactants ^a	1-Thiodisaccharide (%)	
	α, α' (24)	α, β' (25)
10 + Na ₂ S	28	5
10 + Na ₂ S séché (réf. 35)	12	—
10 + NaHS	22	13
10 + 17	59	12
10 + 18 (réf. 36)	7	4

^aLa réaction est arrêtée lorsque l'halogénure de glycosyle **10** n'est plus détectable (c.c.m.. éluant D).



séparation chromatographique, des dérivés peracétylés β -D-mannopyranosyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (**28**) et α -D-mannopyranosyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (**30**) en proportion respective 2:1. Par contre, dans les mêmes conditions, le chlorure de β -D-mannopyranosyle **2** n'est pas réactif et, à 65° , seule la réaction concurrente d'hydrolyse de l'halogénure est observée. Le disaccharide peracétylé α -D-mannopyranosyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (**32**) n'a pu de même être obtenu à partir de l'halogénure de glycosyle **2** et de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranose³⁷ (**8**). Seule l'utilisation du bromure d' α -D-mannopyranosyle **1** et de **28**, dans des conditions qui permettent la participation anchimérique du groupement *O*-acyle en C-2, a conduit avec un rendement faible au disaccharide α,α (D) *manno* **32** à côté de l'anomère correspondant α,β (D) **30**. La faible réactivité de **2**, déjà notée par Korytnyk et Mills²⁰, a été confirmée par l'obtention sans difficultés du dérivé peracétylé de l' α -D-glucopyranosyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (**33**) par action du 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranose (**8**) avec le chlorure de β -D-glucosyle **10**.

L'accès aux oligosaccharides à liaison (1→4), souvent difficile en série *O*-glycosyle^{19,38}, est d'importance pour nombre de structures glucidiques d'intérêt biologique³⁸⁻⁴⁰. Deux schémas synthétiques sont envisageables pour l'introduction de liaisons soufrées sur ce type de structure faisant intervenir soit un 1-thioglycose comme agent nucléophile, cas des disaccharides liés (1→1) précédemment décrit, ce qui suppose en corollaire la création d'un centre électrophile de réactivité suffisante en C-4 de la seconde molécule osidique, soit la démarche inverse de réaction d'un 4-désoxy-4-thioglycoside sur un halogénure de glycosyle. En tenant compte des risques d'anomérisation liés à l'utilisation d'anions thioglycoses, c'est la seconde voie synthétique qui a été choisie, ce qui supposait dans le cas des synthèses d'alkyl-4-*S*-galactopyranosyl-4-thiogalactopyranosides la disponibilité d'un dérivé alkyl-4-thiogalactopyranoside convenablement protégé. Maradufu et Perlin⁴¹ ont souligné la difficulté d'hydrolyse alcaline du méthyl-2,3,6-tri-*O*-benzoyl-4-*S*-benzoyl-4-thio-β-*D*-galactopyranoside et n'ont pu obtenir le thiol libre correspondant. Ce résultat nous a conduit à considérer l'accès au thiol **22** par un intermédiaire *S*-acétylé **21**. Le méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*O*-*p*-tolylsulfonyl-α-*D*-glucopyranoside (**19**), obtenu

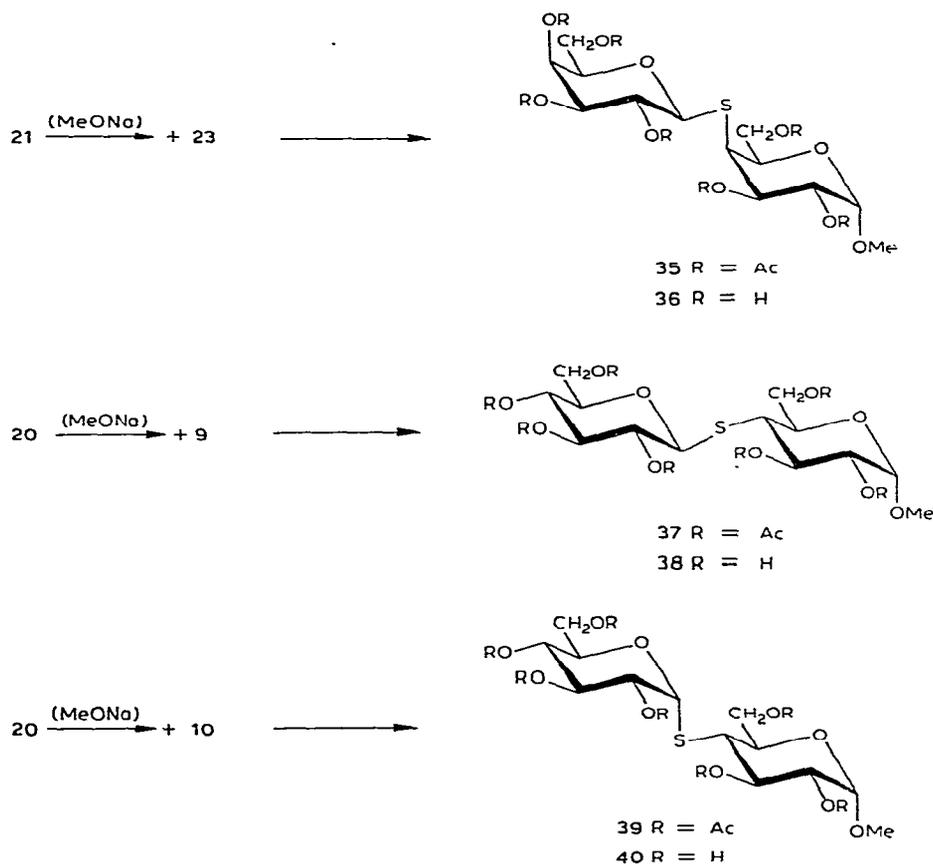


TABLEAU IV

DONNÉES DE R.M.N.-¹H POUR LES 1-THIODISACCHARIDES PERACÉTYLES, ANALOGUES SOUFRÉS DU TRÉHALOSE*Composés Déplacements chimiques*

	<i>H-1</i>	<i>H-2</i>	<i>H-3</i>	<i>H-4</i>	<i>H-5</i>	<i>H-6a</i>	<i>H-6b</i>
24	5,84 d (<i>J</i> _{1,2} 6,0)	5,06 dd (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,36 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,02 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,24 m	4,25 m	4,08 dd (<i>J</i> _{5,6b} 4,0) (<i>J</i> _{a,b} 14,0)
41 ^c	4,85 d (<i>J</i> _{1,2} 10,0)	5,06 t (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,26 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,11 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	3,73 m	4,29 dd (<i>J</i> _{5,6a} 5,0) (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,16 dd (<i>J</i> _{5,6b} 2,5)
26 ^b	5,95 d (<i>J</i> _{1,2} 5,5)	5,00 dd (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,32 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,06 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,20 m	4,20 m	4,16 m
28	5,08 s large (<i>J</i> _{1,2} 0,5)	5,50 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5)	5,08 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,28 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	3,70 o (<i>J</i> _{5,6a} 5,5)	4,28 dd (<i>J</i> _{a,b} 12,0)	4,19 dd (<i>J</i> _{5,6b} 3,0)
30 ^b	5,54 s large	5,30 m	5,26 m	5,41 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	4,42 o	4,38 dd	4,09 dd
32	5,43 s large	5,34 m	5,21 dd (<i>J</i> _{2,3} 3,5) (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,37 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)	4,33 m	4,33 m	4,11 dd (<i>J</i> _{5,6b} 5,0) (<i>J</i> _{a,b} 14,0)
33 ^b	5,85 d (<i>J</i> _{1,2} 5,5)	5,09 dd (<i>J</i> _{2,3} 10,0)	5,34 t (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,10 t (<i>J</i> _{4,5} 10,0)		4,0-4,5 m	

^aConstantes de couplage en Hz entre parenthèses: d = doublet, dd = doublet de doublets, hept. = heptuplet, m = multiplet, o = octet, s = singulet, t = triplet. ^bLes protons primes correspondent au résidu β-D pour 26 et 30 au résidu *manno* pour 33. ^cL'octa-*O*-acétyl-β-D-glucoopyranosyl-1-thio-β-D-glucoopyranoside^{1,2-1,3} (41) a été aimablement fourni par le Dr. M. Černý, Université Charles, Prague.

<i>H-1'</i>	<i>H-2'</i>	<i>H-3'</i>	<i>H-4'</i>	<i>H-5'</i>	<i>H-6a'</i>	<i>H-6b'</i>	<i>OAc</i>
							2,02(2) 2,04(2) 2,10(4)
							2,01(2) 2,05(2) 2,06(2) 2,11(2)
4,58 d (<i>J</i> _{1,2} 10,0)		4,20 m		3,75 m	4,16 m	4,16 m	1,99(2) 2,00(3) 2,03(1) 2,10(2)
							2,19(2) 2,14(2) 2,06(2) 1,99(2)
4,92 s large	5,58 dd (<i>J</i> _{2,3} 3.0)	5,06 dd (<i>J</i> _{3,4} 10,0)	5,24 t (<i>J</i> _{4,5} 10.0)	3,70 hept.	4,18 m	4,18 m	2,22 2,18 2,12 2,10 2,06 2,05 2,00 1.98
							2,18(2) 2,10(2) 2,08(2) 2,02(2)
5,41 s large		5,30 m			4,0–4.5 m		2,16 2,12 2,10 2,08 2,06 2,05 2,04

TABLEAU V

DONNÉES DE $^1\text{H-R.M.N.}$ POUR LES (1 \rightarrow 4)-THIODISACCHARIDES PERACÉTYLÉS 35, 37 ET 39 ET LEURS PRÉCURSEURS SOUFRÉS (21 ET 20)

Déplacements chimiques ^a	Composés				
	21	35 ^b	20	37 ^b	39 ^b
H-1	4,98 m	4,90 d ($J_{1,2}$ 4,0)	4,99 d ($J_{1,2}$ 3,5)	4,93 d ($J_{1,2}$ 3,5)	4,90 d ($J_{1,2}$ 3,5)
H-2		5,14 dd ($J_{2,3}$ 10,0)	4,93 dd ($J_{2,3}$ 10,0)	4,87 dd ($J_{2,3}$ 10,0)	4,79 dd ($J_{2,3}$ 10,0)
H-3	5,54 m ($J_{3,4}$ 4,0)	5,34 dd ($J_{3,4}$ 4,0)	5,44 dd ($J_{3,4}$ 11,0)	5,44 dd ($J_{3,4}$ 11,0)	5,54 t ($J_{3,4}$ 10,0)
H-4	4,37 dd ($J_{4,5}$ 1,8)	3,64 d large ($J_{4,5}$ 0,5)	3,79 t ($J_{4,5}$ 11,0)	2,96 t ($J_{4,5}$ 11,0)	3,01 t ($J_{4,5}$ 10,0)
H-5	4,46 sext. ($J_{5,6a}$ 7,0)		4,02 o ($J_{5,6a}$ 5,0) ($J_{5,6b}$ 2,0)	4,14 m	3,91 o ($J_{5,6a}$ 2,0)
H-6a	4,24 dd ($J_{a,b}$ 11,0)	4,33 m	4,38 dd ($J_{a,b}$ 12,0)	4,53 dd ($J_{5,6a}$ 2,0) ($J_{a,b}$ 12,0)	4,63 dd ($J_{a,b}$ 12,0)
H-6b	4,11 dd ($J_{5,6b}$ 5,0)		4,17 dd	4,44 dd ($J_{5,6b}$ 4,0)	4,24 dd ($J_{5,6b}$ 6,0)
H-1'		4,44 d ($J_{1,2}$ 10,0)		4,78 d ($J_{1,2}$ 10,0)	5,90 d ($J_{1,2}$ 6,5)
H-2'		5,15 t ($J_{2,3}$ 10,0)		4,93 m ($J_{2,3}$ 9,5)	4,98 dd ($J_{2,3}$ 10,5)
H-3'		4,98 dd ($J_{3,4}$ 3,5)		5,22 t ($J_{3,4}$ 9,5)	5,28 dd ($J_{3,4}$ 10,0)
H-4'		5,41 dd ($J_{4,5}$ 0,5)		5,06 t ($J_{4,5}$ 9,5)	5,08 t ($J_{4,5}$ 10,0)
H-5'		3,82 t ($J_{5,6a}$ 6,0) ($J_{5,6b}$ 6,0)		3,73 dt ($J_{5,6a}$ 3,0) ($J_{5,6b}$ 3,0)	4,24 m
H-6a'					4,36 dd ($J_{5,6a}$ 3,5) ($J_{a,b}$ 12,0)
H-6b'		4,11 d		4,16 m	4,12 dd ($J_{5,6b}$ 2,0)
OCH ₃	3,40 s	3,38 s		3,42 s	3,41 s

^aConstantes de couplage en Hz entre parenthèses. ^bLes protons primes correspondent à l'unité 1-thioglycosyle. d = doublet, dd = doublet de doublets, hept. = heptule, m = multiplet, o = octet, sext. = sextuplet, s = singulet, t = triplet, dt = doublet de triplets.

par acétylation du *p*-toluènesulfonate correspondant⁴², conduit par déplacement du groupe sulfonate en C-4, par le thioacétate de potassium dans l'HMPA à 105° pendant 24 h, au thioacétate *galacto* **21** avec un rendement de 28%. L'inversion de configuration en C-4 est confirmée par les couplages protoniques $J_{3,4}$ et $J_{4,5}$ équatorial-axial observé (Tableau V). Le thiolate **22**, généré *in situ* par action du méthylate de sodium sur **21**, est traité sans isolement par le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyranosyle⁴³ (**23**) dans l'HMPA. Le disaccharide attendu, méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyl)-4-thio- α -D-galactopyranoside (**35**) est obtenu avec un rendement de 56% après acétylation du mélange réactionnel.

Un protocole opératoire identique a permis l'obtention du méthyl- α -thio-cellobioside acétylé **37**, partant du méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-acétyl-4-thio- α -D-glucopyranoside⁴⁴ (**20**), avec un rendement de 52%. Partant du même dérivé 4-thio-*gluco* **20** et du chlorure de β -D-glucosyle **10**, le méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyl)-4-thio- α -D-glucopyranoside (**39**) est obtenu avec un rendement légèrement inférieur (34%) sans que l'on puisse détecter dans le milieu réactionnel la présence de l'autre anomère **37**, ce qui confirme la stéréospécificité de la présente réaction en synthèse thioglycosidique.

La dé-*O*-acétylation des thiodisaccharides à liaison (1→1) et (1→4) est réalisée sans difficulté selon la méthode classique de Zemplén. Les thiodisaccharides libres liés (1→1) **25**, **27**, **29**, **31**, **34** et les méthyl- α -D-glucopyranosides des disaccharides à liaison (1→4) **36**, **38**, **40** sont obtenus cristallin (**36**) ou sous forme de poudre après lyophilisation de leur solution aqueuse.

En règle générale les confirmations de structures des 1-thioglycosides et 1-thiodisaccharides, sans corrélation immédiate avec la littérature, résultent de l'étude en r.m.n.-¹H du proton (Tableaux I, IV et V) des dérivés peracétylés qui en série *gluco*, *galacto* et *manno* montrent au premier ordre l'ensemble des couplages attendus caractéristiques de la conformation ⁴C₁ (D). La configuration anomérique aisément déduite des couplages $J_{1,2}$ en série *gluco* et *galacto* est usuellement d'attribution plus délicate en série *manno*³³. L'ensemble de ce travail ayant été réalisé sur des séries homologues de paires d'anomères permet cependant la caractérisation de la configuration anomérique, sans ambiguïté, des dérivés *manno* par comparaison des différences de déplacement chimique $\Delta\delta$ négatives entre paires d'anomères axiaux et équatoriaux. On note par ailleurs le déblindage important du proton en C-5 des 1-thioglycosides α -D par rapport à leur anomère β -D attribuable à l'interaction 1,3-*syn*-diaxiale avec le substituant soufré.

Une confirmation structurale supplémentaire est apportée par la résonance magnétique nucléaire du carbone (Tableau VI) qui met nettement en évidence pour les 1-thiodisaccharides un blindage important de l'ordre de 8 p.p.m. pour le déplacement chimique de C-5 ou C'-5, attribuable également à l'effet diaxial précédemment invoqué, lorsqu'on passe de la configuration β -D à la configuration α -D. Ainsi l'atome de carbone en C-5 du 2,3,4,6,2',3',4',6'-octa-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyl-1-thio- α -D-glucopyranoside (**24**) donne son signal à δ 68,6 p.p.m. alors que le signal de l'ano-

mère^{4,5} β,β **41** est observé à 76,2 p.p.m. On doit noter également le blindage de l'ordre de 4-5 p.p.m. des atomes de carbone anomériques lorsqu'on passe de la série *S*-glycosyle à la série *O*-glycosyle et la faible différence de déplacement chimique entre les atomes de carbone anomères des 1-thioglycosides qui contrairement aux dérivés *O*-glycosylés ne permet pas une attribution non ambiguë de l'anomérie. Un blindage particulièrement important, de l'ordre de 30 p.p.m., pour l'atome de carbone non anomérique interglycosidique est enfin observé dans le cas des (1→4)-thiodisaccharides par rapport à leurs homologues oxygénés peracétylés^{4,5}.

TABLEAU VI

DONNÉES DE R.M.N.-¹³C POUR LES THIOSACCHARIDES PERACÉTYLÉS **24**, **28**, **30**, **33**, **35**, **37**, **39** ET **41**

Déplacements chimiques	Composés							
	24	41	28	30	33 ^{a,b}	35	37	39
C-1	78,6	80,7	79,2	82,1	78,9	97,1	97,1	97,0
C-2	70,2	68,3	69,9	70,3	70,2	68,0	72,3	72,2
C-3	70,5	73,9	71,8	71,2 ^b	70,5	70,2	67,4	72,7
C-4	68,5	70,3	65,8	65,4 ^b	68,2	48,5	46,3	44,0
C-5	68,6	76,2	77,0	69,8	68,9	67,6	69,0	68,1
C-6	61,9	62,1	62,7	61,9	61,8	65,2	63,4	63,7
C-1'				82,4 ^c	80,1 ^d	85,0	81,9	82,6
C-2'				69,4 ^c	69,4 ^d	68,9	70,1	70,4
C-3'				71,7 ^c	71,2 ^d	71,7	73,8	69,9
C-4'				65,9 ^c	66,2 ^d	67,2	68,2	68,1
C-5'				76,8 ^c	69,6 ^d	74,6	75,5	68,6
C-6'				62,8 ^c	62,5 ^d	61,6	61,9	61,6
OCH ₃						55,1	55,5	55,4

^aMesuré à 15,08 MHz sur appareil Bruker WP-60. ^bAssignation tentative non confirmée par irradiation sélective du proton. ^cAtomes de carbone de la copule β -D-mannopyranosyle. ^dAtomes de carbone de la copule α -D-mannopyranosyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. — L'hexaméthylphosphoramide (HMPA, Fluka AG, Buchs, Suisse) a la spécification *practicum* et est utilisée sans autre purification, de même que le sulfure de sodium (Prolabo, Paris, spécification pur cristallisé; 9 H₂O) et l'hydrure de sodium (Koch-Light Lab. Ltd, Colnbrook, Bucks., Grande Bretagne, suspension à 50% dans l'huile). Les solutions méthanoïques de méthylate de sodium sont 0,695M. Toutes les réactions dans l'HMPA sont effectuées sous atmosphère d'azote. Les solutions sont séchées sur sulfate de sodium, sauf indication contraire, et concentrées sous pression réduite à des température inférieures à 45°. Les chromatographies sur couches minces (c.c.m.) utilisent les plaques de gel de silice (Merck F 254, Merck, Darmstadt, Allemagne) et les systèmes éluant (v/v): (A) toluène-acétate d'éthyle 1:1, (B) éther-hexane 4:1, (C) chloroforme, (D) chloroforme-éther 3:1,

(*E*) éther-hexane 3:1, (*F*) éther-hexane 1:1, (*G*) éther, (*H*) acétate d'éthyle-hexane 2:1, (*I*) acétate d'éthyle-hexane 1:1, (*J*) toluène-acétate d'éthyle 2:1. Les distances de migration (R_{GOAc}) sont indiquées par rapport au 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-glucopyranose pris comme référence. Les chromatographies sur papier sont descendantes et utilisent les feuilles Whatman no 1. Les chromatographies préparatives sont réalisées sur colonne de gel de silice (Merck 60, 70-230 mesh) avec les éluants mentionnés. Les points de fusion sont obtenus sous microscope sur platine de Leitz et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés avec un Quick Polarimètre (Roussel et Jouan) à température ambiante. Les spectres de r.m.n.- 1H à 250 MHz ont été mesurés par M. H. Reutenauer ou M^{lle} M.-L. Dheu dans le cadre du Groupe Grenoblois de Résonance Magnétique Nucléaire avec un appareil Cameca (Thomson CSF, Paris), opérant en balayage de fréquence, avec le tétraméthylsilane comme signal d'accrochage champ-fréquence. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (p.p.m.) par rapport à cette référence interne. Les assignations sont usuellement confirmées par les méthodes de double irradiation ou d'INDOR. Les spectres de r.m.n.- ^{13}C à 62,86 MHz sont mesurés avec le même appareil (sauf indication contraire) en transformée de Fourier et découplage total ou sélectif du proton. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ par rapport au tétraméthylsilane. Les spectres de masse (appareil MS 30, impact électronique 70 eV, et désorption de champ, système de traitement de donnée Varian 100-MS) ont été réalisés par M. C. Bosso et sont en accord avec les structures proposées; ils feront l'objet d'un manuscrit séparé.

Chlorure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-mannopyranosyle (2). — A une solution de chlorure de lithium anhydre (800 mg) dans l'HMPA (40 ml), obtenue par dissolution du sel alcalin avec agitation magnétique pendant une nuit à température ambiante, on ajoute le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (**1**, 2,58 g, 6,3 mmol). La solution est secouée énergiquement pendant 90 min à température de la pièce puis diluée par addition d'acétate d'éthyle (80 ml) préalablement refroidi à -40° . Le mélange réactionnel est ensuite repris par de l'acétate d'éthyle (120 ml), puis lavé par l'eau glacée (3×100 ml). La phase organique, séchée (chlorure de calcium, 80 g) et concentrée sous pression réduite, conduit à un résidu qui cristallise dans un mélange dichlorométhane-éther (1,64 g, 71 %), p.f. 155-161°, $[\alpha]_D^{20} -24^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); R_{GOAc} 1,05 (éluant *A*). Ce composé qui contient encore des traces de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-mannopyranose est utilisé sans autre purification dans les étapes ultérieures. L'échantillon analytique est obtenu par filtration du produit brut précédent sur colonne de gel de silice (éluant *A*), p.f. 162-166° (dichlorométhane-éther), $[\alpha]_D^{20} -27,2^\circ$ (*c* 1,01, chloroforme); lit.²⁰ rdt. 1 %, p.f. 165-166°, $[\alpha]_D^{17} -34$ (*c* 0,8, chloroforme); lit.²¹ rdt. 19 %, p.f. 164°, $[\alpha]_D^{25} -29,5^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{19}ClO_9$: C, 45,85; H, 5,22; Cl, 9,67. Trouvé : C, 45,99; H, 5,25; Cl, 9,82.

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (**3**). — *A*. Le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (**1**, 991 mg, 2,4 mmol) dissous dans l'HMPA (4 ml) est additionné de *p*-nitrobenzène-thiol (747 mg, 4,8 mmol) et d'une solution aqueuse saturée de carbonaté de potassium (665 mg dans 0,66 ml

d'eau). Après 3,5 h d'agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de chloroforme (100 ml) et lavé par l'eau (2 × 100 ml). La concentration de la solution conduit à une huile qui montre en c.c.m. (éluant *B*) un composant essentiel accompagné de 3 composants très mineurs. Le thioglycoside **3** (515 mg, 44 %) est obtenu par élution (éluant *C*) du produit brut précédent sur une colonne de gel de silice (60 g), p.f. 149–150° (dichlorométhane-éther), $[\alpha]_D^{20} - 96,5^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme), R_{GOAc} 0,98 (éluant *B*); s.m.: *m/e* 455 (1,2) ($M^+ - 30$) (réf. 26), 331 (17) (tétra-*O*-acétylglycosyl⁺), 187 (2,8) (331 – 60 – 2 × 42), 169 (100) (331 – 2 × 60 – 42), 127 (39) (331 – 2 × 60 – 2 × 42), 109 (73) (331 – 3 × 60 – 42).

Anal. Calc. pour C₂₀H₂₃NO₁₁S : C, 49,48; H, 4,78; N, 2,89; S, 6,40. Trouvé. C, 49,24; H, 4,87; N, 2,68; S, 6,49.

B. Le bromure de glycosyle **1** (680 mg, 1,65 mmol) dissous dans l'HMPA (3 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de *p*-nitrobenzèthiolate de sodium préparée par action d'hydrure de sodium (158 mg) sur le *p*-nitrobenzèthiol (512 mg, 3,3 mmol) dans l'HMPA (2 ml). Après 3,5 h d'agitation magnétique à température ambiante, le thioglycoside **3** est extrait comme décrit ci-dessus (374 mg, 46 % après recristallisation).

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (**4**). — *A.* Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-mannopyranosyle (**2**, 366 mg, 1 mmol) dissous dans l'HMPA (4 ml) et le *p*-nitrobenzèthiolate de sodium (2 mmol) préparé comme décrit précédemment (*p*-nitrobenzèthiol 310 mg, 2 mmol; HMPA 1 ml; hydrure de sodium 96 mg) sont agités pendant 15 h à 70°. Après extraction selon le procédé habituel l'huile obtenue, chromatographiée sur colonne de gel de silice (60 g, éluant *B*), conduit au produit attendu **4** (248 mg, 51 %), p.f. 136–138° (éthanol), $[\alpha]_D^{20} + 150^\circ$ (*c* 1,37, chloroforme); R_{GOAc} 1,18 (éluant *B*); lit.²⁹ p.f. 135–136°, $[\alpha]_D^{20} + 142,6^\circ$ (*c* 0,93, chloroforme); s.m. : *m/e* 455 (1) ($M^+ - 30$) (réf. 26), 331 (21) (tétra-*O*-acétylglycosyl⁺), 187 (7) (331 – 60 – 2 × 42), 169 (100) (331 – 2 × 60 – 42), 127 (36) (331 – 2 × 60 – 2 × 42), 109 (70) (331 – 3 × 60 – 42).

B. Le chlorure de glycosyle **2** (365 mg, 1 mmol) dissous dans l'HMPA (4 ml) est traité, en présence d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium (277 mg dans 0,3 ml), par le *p*-nitrobenzèthiolate (2 mmol) dans les conditions décrites pour la méthode *A*. Le produit attendu **4** est obtenu avec 93 % de rendement (453 mg).

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**11**). — *A.* Le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyle²⁴ (**9**, 1 g, 2,44 mmol) dissous dans l'HMPA (4 ml) est additionné de *p*-nitrobenzèthiolate (754 mg, 4,85 mmol) et d'une solution de carbonate de potassium (671 mg) dans l'eau (0,67 ml). Après 2 h d'agitation magnétique, à température ambiante, l'extraction réalisée, comme précédemment, conduit à une huile qui montre en c.c.m. (éluant *B*) un composant très majoritaire et deux taches mineures dont l'une a été identifiée à l'anomère α de **11**. La purification sur colonne de gel de silice (60 g, éluant *C*) conduit au thioglycoside **11** (75 mg, 82 %), p.f. 177–183° (dichlorométhane-éther), $[\alpha]_D^{20} - 33^\circ$ (*c* 1,19, chloroforme); R_{GOAc} 1,05 (éluant *B*); lit.²⁷ p.f. 181–183°, $[\alpha]_D^{21} - 34,1^\circ$ (chloroforme); lit.²⁸

p.f. 180–181°, $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$ (*c* 5, chloroforme); s.m.: *m/e* 455 (0,2) ($M^+ - 30$) (réf. 26), 331 (12) (tétra-*O*-acétylglycosyl⁺), 187 (3,1) (331 – 60 – 2 × 42), 169 (100) (331 – 2 × 60 – 42), 127 (26) (331 – 2 × 60 – 2 × 42), 109 (64) (331 – 3 × 60 – 42).

B. Le bromure de glycosyle **9** (500 mg, 1,22 mmol) dissous dans l'HMPA (4 ml) est ajouté goutte à goutte au *p*-nitrobenzénethiolate de sodium (*p*-nitrobenzénethiol 377 mg, 2,43 mmol; HMPA 2 ml; hydrure de sodium 116 mg). Après une agitation magnétique de 2 h à température ambiante, extraction et purification comme décrit en A, le thioglycoside **11** est obtenu (363 mg, 60%).

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranoside (**12**). — *A.* Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyle²⁵ (**10**, 1,80 g, 4,9 mmol) dissous dans l'HMPA (6,5 ml) est additionné de *p*-nitrobenzénethiol (1,52 g, 10 mmol) et d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (1,35 g dans 1,35 ml d'eau). Après 3 h d'agitation à température ambiante, du chloroforme est ajouté (100 ml) et le mélange réactionnel lavé par l'eau (2 × 100 ml). La solution, séchée et concentrée, conduit à une huile qui montre en c.c.m. (éluant *B*) une tache essentielle et la présence de trois autres composants. La purification du mélange brut réalisée comme pour **3** (éluant *C*) permet d'isoler le composé attendu **12** (518 mg, 24%), p.f. 163–165° (dichlorométhane-éther), $[\alpha]_D^{20} + 256^\circ$ (*c* 0,39, chloroforme); R_{GOAc} 1,25 (éluant *B*); s.m.: *m/e* 455 (0,4) ($M^+ - 30$) (réf. 26), 331 (14) (tétra-*O*-acétylglycosyl⁺), 187 (2,6) (331 – 60 – 2 × 42), 169 (100) (331 – 2 × 60 – 42), 127 (33) (331 – 2 × 60 – 2 × 42), 109 (98) (331 – 3 × 60 – 42).

Anal. Calc. pour C₂₀H₂₃NO₁₁S : C, 49,48; H, 4,78; N, 2,89; S, 6,40. Trouvé : C, 49,25; H, 4,86; N, 2,81; S, 6,51.

B. Le chlorure de glycosyle **10** (732 mg, 2 mmol) en solution dans l'HMPA (4 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de *p*-nitrobenzénethiolate de sodium, préparée par addition d'hydrure de sodium (192 mg, 4 mmol) au *p*-nitrobenzénethiol (620 mg, 4 mmol) dissous dans l'HMPA (3 ml). Le mélange réactionnel est porté à 70° pendant 90 min. Le thioglycoside attendu **10** est extrait et purifié comme en A, (583 mg, 60%).

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-mannopyranoside (**5**). — Le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (**1**, 822 mg, 2 mmol) en solution dans l'HMPA (2 ml) est additionné au *p*-nitrophénolate de sodium dans l'HMPA (*p*-nitrophénol 556 mg, 4 mmol; hydrure de sodium 192 mg; HMPA 2 ml). Après agitation de 2 h à 70°, l'extraction habituelle et deux chromatographies successives sur colonne (éluants *C* et *B*), on isole le produit attendu **5** (168 mg, 18%), p.f. 142–144° (éther), $[\alpha]_D^{20} - 91,8^\circ$ (*c* 0,74, chloroforme); lit.⁴⁶ p.f. 142–143°, $[\alpha]_D^{18} - 100^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

p-Nitrophényl-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranoside (**13**). — Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyle (**10**, 732 mg, 2 mmol) est additionné au *p*-nitrophénolate de sodium dans l'HMPA (*p*-nitrophénol 556 mg, 4 mmol; hydrure de sodium 192 mg; HMPA 2 ml). Après extraction comme décrit pour **3**, le produit attendu **13** est obtenu par chromatographie sur colonne (60 g, éluant *C*) du mélange brut (250 mg, 27%), p.f. 111–113°; lit.⁴⁷ p.f. 113°.

p-Nitrophényl-1-thio- β -D-mannopyranoside (6). — Le 1-thiomannoside peracétylé **3** (1,06 g) est dissous partiellement à chaud dans le méthanol (20 ml), additionné de méthylate de sodium (0,75 ml), et la suspension est portée à 50° jusqu'à dissolution totale. Après 24 h à température ambiante le 1-thiomannoside **6** cristallise *in situ* (632 mg, 91 %), p.f. 208–210° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} - 170^\circ$ (c 0,2, eau); lit.³⁰ p.f. 172–174°, $[\alpha]_D - 180^\circ$ (c 0,2, eau).

Anal. Calc. pour C₁₂H₁₅NO₇S : C, 45,42; H, 4,76; N, 4,41; S, 10,10. Trouvé : C, 44,71; H, 4,76; N, 4,29; S, 10,50.

p-Nitrophényl-1-thio- α -D-glucopyranoside (14). — Le 1-thioglycoside peracétylé **12** (150 mg) dissous dans le méthanol (1 ml) est additionné d'une solution de méthylate de sodium (0,1 ml). Après une nuit à température ambiante et neutralisation par addition de résine Amberlite IR-120 (H⁺) le 1-thioglycoside attendu **14** est obtenu par concentration de la solution méthanolique (98 mg, 100 %), p.f. 160–161° (éthanol), $[\alpha]_D^{20} + 333^\circ$ (c 0,24, eau); lit.⁸ p.f. 149–150°, $[\alpha]_D + 216,5^\circ$ (c 0,2, eau).

Anal. Calc. pour C₁₂H₁₅NO₇S : C, 45,42; H, 4,76; N, 4,40; S, 10,10. Trouvé : C, 45,46; H, 4,76; N, 4,40; S, 10,23.

p-Nitrophényl-1-thio- α -D-mannopyranoside (7). — Le 1-thiomannoside peracétylé **4** (150 mg) dissous dans le méthanol (1 ml) est additionné d'une solution de méthylate de sodium (0,2 ml). Après une nuit à température ambiante, suivie d'une neutralisation par addition de résine Amberlite IR-120 (H⁺), le 1-thiomannoside **7** est obtenu par concentration de la solution (84 mg, 85 %), p.f. 180–183° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} + 266^\circ$ (c 0,27, eau); lit.⁸ p.f. 186–188°, $[\alpha]_D^{20} + 317,6^\circ$ (c 0,89, méthanol); lit.³⁰ p.f. 182–183°, $[\alpha]_D + 258^\circ$ (c 0,2, eau).

p-Nitrophényl-1-thio- β -D-glucopyranoside (15). — Le 1-thioglycoside peracétylé **11** (50 mg) est traité comme son anomère **6**. Le 1-thioglycoside **15** est obtenu par concentration de la solution méthanolique (32 mg, 100 %), p.f. 160–162° (éthanol), $[\alpha]_D^{20} - 115,4^\circ$ (c 0,71, eau); lit.⁸ p.f. 162–163°, $[\alpha]_D - 111^\circ$ (c 0,4, eau).

2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-1-S-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranose (16). — Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle²⁵ (**10**, 3,66 g, 10 mmol) dissous dans l'HMPA (10 ml) est additionné de thioacétate de potassium (1,71 g, 15 mmol) et la solution agitée pendant une nuit. Le mélange réactionnel, additionné de chloroforme (100 ml) est lavé par l'eau (2 × 200 ml), les phases aqueuses étant elles-mêmes contre-lavées par le chloroforme (2 × 200 ml). Les solutions chloroformiques, séchées, sont concentrées et le résidu, qui montre en c.c.m. (éluant *E*) une tache très importante suivie de 2 taches minoritaires beaucoup plus polaires, est purifié par passage sur une colonne de gel de silice (150 g, éluant *E*). Le produit attendu **16** (1,53 g, 36 %) est cristallisé dans un mélange éther-hexane, p.f. 121–123°, $[\alpha]_D^{20} + 128^\circ$ (c 0,92, chloroforme); *R*_{GOAc} 1,11 (éluant *E*); lit.⁴⁸ p.f. 125°, $[\alpha]_D + 135^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₂O₁₀S : C, 47,28; H, 5,45; S, 7,88. Trouvé : C, 47,41; H, 5,55; S, 7,43.

(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranoside (octa-O-acétyl-1-thio- α,α -tréhalose (**24**) et (2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (octa-O-acétyl-1-thio- α,β -

tréhalose (26). — A. Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyle²⁵ (10, 2,93 g, 8 mmol) dissous dans l'HMPA (8 ml) est additionné de sulfure de sodium (1,92 g, 8 mmol) et la solution est agitée pendant 20 h à température ambiante. Un mélange d'anhydride acétique-pyridine (1:1, v/v, 15 ml) est alors ajouté et après 20 h on additionne du méthanol (7 ml). Le mélange réactionnel est concentré et le résidu, repris par le chloroforme (100 ml), est lavé par l'eau (2 \times 100 ml), les phases aqueuses de lavage étant elles-mêmes réextraites par le même solvant (2 \times 100 ml). Le séchage et la concentration des solutions chloroformiques réunies conduisent à un résidu qui montre en c.c.m. (éluant *D*) la présence de cinq composants mineurs accompagnant le produit attendu 24. Celui-ci est isolé par chromatographie sur colonne (gel de silice 150 g, éluant *D*, 790 mg, 29%), p.f. 191–193° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} + 200^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme), R_{GOAc} 0,80 (éluant *D*); lit.⁴⁸, p.f. 191–192°, $[\alpha]_D + 259,2^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calc. pour C₂₈H₃₈O₁₈S : C, 48,41; H, 5,51; S, 4,61. Trouvé : C, 48,39; H, 5,43; S, 4,47.

L'anomère α, β 26, légèrement plus polaire (R_{GOAc} 0,60) est élué ensuite (138 mg, 5%), p.f. 153–154° (méthanol), $[\alpha]_D^{20} + 100^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); lit.⁴⁸, p.f. 170°, $[\alpha]_D + 115^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calc. pour C₂₈H₃₈O₁₈S : C, 48,41; H, 5,51; S, 4,61. Trouvé : C, 48,33; H, 5,30; S, 4,53.

B. Le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-*S*-acétyl-1-thio- α -D-glucopyranose (16, 200 mg, 0,5 mmol) dissous dans le méthanol (4 ml) est additionné de méthylate de sodium (0,8 ml). Après une nuit à température ambiante, la solution méthanolique est concentrée sous azote et le résidu 17 (107 mg), dissous dans l'HMPA (2 ml) est additionné de chlorure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyle (10, 358 mg, 1 mmol). Le mélange réactionnel est porté avec agitation à 70° pendant 4 h puis, après refroidissement, additionné d'un mélange de pyridine-anhydride acétique (1:1, v/v, 2 ml). Après une nuit à température ambiante, le mélange est extrait au chloroforme de la manière usuelle. Une chromatographie sur colonne (éluant *D*) du produit brut précédent permet d'isoler les thiodisaccharides 24 (200 mg, 59 %) et 27 (40 mg, 12 %).

(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- β -D-mannopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (28) et (2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (30). — Le bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (1, 5,64 g, 13,7 mmol) dissous dans l'HMPA (12 ml) est additionné de sulfure de sodium (3,29 g, 17,3 mmol) et la solution est agitée pendant une nuit à température ambiante. Après dilution par le chloroforme (200 ml), le mélange réactionnel est lavé par l'eau (3 \times 200 ml) et la phase organique, séchée et concentrée, est chromatographiée sur colonne de silice (100 g, éluant *D*). La réunion des différentes fractions de $R_{GOAc} \approx 0,40$ (éluant *D*, 2,8 g) conduit par cristallisation dans le dichlorométhane-éther au disaccharide β, β 28 (953 mg, 20%), p.f. 226–230°, $[\alpha]_D^{20} - 107,4^\circ$ (*c* 0,81, chloroforme); R_{GOAc} 0,40 (éluant *D*).

Anal. Calc. pour C₂₈H₃₈O₁₈S : C, 48,41; H, 5,51; S, 4,61. Trouvé : C, 48,30; H, 5,27; S, 4,46.

Les eaux-mères de cristallisation de **28** (1,84 g), rechromatographiées sur colonne (65 g, éluant *G*), permettent d'isoler l'anomère α,β **30** (457 mg, 9,6%), p.f. 149–151° (éther-hexane), $[\alpha]_D^{20} + 28,5^\circ$ (*c* 1,05, chloroforme); R_{GOAc} (éluant *D*) 0,43.

Anal. Calc. pour $C_{28}H_{38}O_{18}S$: C, 48,41; H, 5,51; S, 4,61. Trouvé; C, 48,45; H, 5,50; S, 4,45.

(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (**32**). — Le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-mannopyranosyle²² (**1**, 2,75 g, 6,7 mmol) dissous dans l'acétone (13,4 ml) est additionné de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranose³⁷ (**8**, 2,42 g, 6,65 mmol) et d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (1 ml, 941 mg). Après 5 h à température ambiante, concentration de la solution et dilution du résidu par le chloroforme (100 ml), la solution chloroformique est lavée par l'eau (2 \times 100 ml). Après concentration, on obtient une huile qui montre en c.c.m. (éluant *H*) la présence de quatre composants. Une chromatographie sur colonne (100 g, éluant *I*) conduit à une première fraction (300 mg) qui n'est pas identifiée. Par cristallisation de la seconde fraction (182 mg), le disaccharide α,α **32** est obtenu (52 mg, 1%), p.f. 167–173°, $[\alpha]_D^{20} + 148^\circ$ (*c* 0,27, chloroforme); R_{GOAc} 0,74 (éluant *D*).

Anal. Calc. pour $C_{28}H_{38}O_{18}S$: C, 48,41; H, 5,51. Trouvé : C, 47,87; H, 5,54.

L'anomère α,β **30** précédemment décrit (113 mg, 2,5%) a été isolé par cristallisation de la troisième fraction (144 mg) dans le solvant indiqué ci-dessus.

(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (**33**). — Le chlorure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle²⁵ (**10**, 1,12 g, 3,07 mmol) dissous dans l'HMPA (7 ml) est additionné de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-1-thio- α -D-mannopyranose (**8**, 1,12 g, 3,08 mmol) et d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (0,429 g, 0,5 ml). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est amené à neutralité par addition d'acide acétique. L'extraction par le chloroforme (2 \times 100 ml) selon la technique habituelle suivie de deux chromatographies successives sur colonne (éluant *G*) conduisent au composé attendu **33** (450 mg, 21%), $[\alpha]_D^{20} + 180^\circ$ (*c* 0,82, chloroforme); R_{GOAc} 0,79 (éluant *D*).

Anal. Calc. pour $C_{28}H_{38}O_{18}S$: C, 48,41; H, 5,51; S, 4,61. Trouvé : C, 48,61; H, 5,60; S, 4,40.

Méthyl-2,3,6,-tri-O-acétyl-4-S-acétyl-4-thio- α -D-galactopyranoside (**21**). — Le méthyl-4-O-*p*-tolylsulfonyl- α -D-glucopyranoside⁴² (1,0 g) est acétylé par un mélange pyridine-anhydride acétique (5:3, 8 ml) à température ambiante pendant une nuit. L'extraction par le chloroforme suivie du lavage de la solution chloroformique successivement par une solution d'hydrogénosulfate de potassium, une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis par l'eau conduit, après concentration de la solution chloroformique, à une huile (**25**, 1,36 g, 2,8 mmol) qui est dissoute dans l'HMPA (10 ml) et additionnée de thioacétate de potassium (654 mg, 5,7 mmol). La solution est portée avec agitation à 105° pendant 18 h et additionnée à nouveau, au bout de ce laps de temps, de thioacétate de potassium (327 mg, 2,8 mmol). Après

24 h à 105°, le mélange réactionnel ramené à température ambiante est additionné d'anhydride acétique (2 ml) et porté à 100° pendant 1 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée (150 ml) et agité pendant 1 h. L'extraction par le chloroforme (3 × 150 ml) conduit, après lavage de la solution par l'eau et concentration, à une huile qui est filtrée dans un premier temps sur une colonne de gel de silice (65 g, éluant *G*), puis chromatographiée sur colonne du même adsorbant (65 g, éluant *F*). Le thioacétate attendu **21** (387 mg, 35%) cristallise dans l'éthanol (309 mg, 28%), p.f. 93–95°, $[\alpha]_D^{20} + 116^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{22}O_9S$: C, 47,61; H, 5,86; S, 8,47. Trouvé : C, 47,71; H, 5,56; S, 8,19.

Méthyl-2,3,6-tri-O-acétyl-4-S-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranosyl)-4-thio-α-D-galactopyranoside (35). — Le méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-acétyl-4-thio-*α*-*D*-galactopyranoside (**21**, 400 mg, 1,05 mmol) est dissous dans une solution méthanolique (9 ml) de méthylate de sodium (sodium 26 mg). Après 20 h à température ambiante, le solvant est évaporé sous atmosphère d'azote et le résidu est additionné d'HMPA (5 ml) et de bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-*α*-*D*-galactopyranosyle⁴³ (**23**, 651 mg, 1,58 mmol). Après 2 h à température ambiante, la solution réactionnelle est additionnée d'un mélange anhydride acétique-pyridine (1:1, v/v, 4 ml), extraite après une nuit par le chloroforme (2 × 100 ml) et les solutions chloroformiques réunies, lavées par l'eau et concentrées. Une chromatographie sur colonne (65 g, éluant *G*) de l'huile obtenue conduit au thiodisaccharide **35** (396 mg, 56%), p.f. 167–169° (éthanol), $[\alpha]_D^{20} + 71.6^\circ$ (*c* 0,53, chloroforme); R_{GOAc} 0,59 (éluant *G*).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{38}O_{17}S$: C, 48,64; H, 5,75; S, 4,81. Trouvé : C, 48,36; H, 5,81; S, 5,32.

Méthyl-2,3,6-tri-O-acétyl-4-S-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-4-thio-α-D-glucopyranoside (37). — Le méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-acétyl-4-thio-*α*-*D*-glucopyranoside (**20**, 272 mg, 0,72 mmol) dissous dans le méthanol (5 ml) est additionné, sous atmosphère d'azote, de méthylate de sodium (1,1 ml, 17,6 mg de sodium). Après une nuit, le méthanol est concentré comme pour **21** et l'huile obtenue (166 mg) est dissoute dans l'HMPA (3 ml) et additionnée de bromure de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-*α*-*D*-glucopyranosyle (**9**, 441 mg, 1,07 mmol). Après 4 h d'agitation à température ambiante, acétylation *in situ* suivie d'extraction comme décrit pour **35**, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (65 g, éluant *G*). Le disaccharide attendu **37** est obtenu sous la forme d'une huile (227 mg, 52%), R_{GOAc} 0,62 (éluant *G*), $[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$ (*c* 2,05, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{38}O_{17}S$: C, 48,64; H, 5,75; S, 4,81. Trouvé : C, 48,63; H, 5,74; S, 5,05.

Méthyl-2,3,6-tri-O-acétyl-4-S-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranosyl)-4-thio-α-D-glucopyranoside (39). — Le méthyl-2,3,6-tri-*O*-acétyl-4-*S*-acétyl-4-thio-*α*-*D*-glucopyranoside⁴⁴ (**20**, 392 mg, 1,04 mmol) dissous dans le méthanol (7 ml) est additionné, sous atmosphère d'azote, de méthylate de sodium (1,62 ml, 26 mg de sodium). Après une nuit à température ambiante, le méthanol est concentré sous atmosphère d'azote et l'huile obtenue (240 mg) dissoute dans l'HMPA (4 ml). Le

chlorure de 2,3,4,6-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyle (**10**, 758 mg, 2,06 mmol) est alors ajouté et le mélange réactionnel agité pendant 1 h à température ambiante, puis porté pendant 3,5 h à 70°. Après refroidissement, la solution précédente est additionnée d'un mélange anhydride acétique-pyridine (1:1, v/v, 4 ml) et laissée à température ambiante pendant une nuit. La solution réactionnelle est alors extraite par le chloroforme comme décrit pour **35**. L'huile obtenue est filtrée sur une colonne de gel de silice (40 g, éluant *G*), puis chromatographiée sur une colonne du même adsorbant (40 g, éluant *J*). Le disaccharide peracétylé **39** est obtenu sous forme d'une huile homogène en c.c.m. (237 mg, 34%). R_{GOAc} 0,85 (éluant *G*), $[\alpha]_D^{20} + 192^\circ$ (*c* 2, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{38}O_{17}S$: C, 48,64; H, 5,75; S, 4,81. Trouvé : C, 48,68; H, 5,74; S, 4,49.

α -D-Glucopyranosyl-1-thio- α -D-glucopyranoside (1-thio- α,α -tréhalose) (**25**). — Le disaccharide peracétylé **24** (390 mg) en solution dans le méthanol (70 ml) est traité par une quantité catalytique de sodium. Le produit attendu **25**, obtenu quantitativement après lyophilisation de sa solution aqueuse déminéralisée (Amberlite IR-120, H^+), est homogène par chromatographie sur papier (1-butanol-pyridine-eau, 6:4:3, v/v, R_{Glc} 0,60), p.f. 138–148°, $[\alpha]_D^{20} + 358^\circ$ (*c* 0,53, eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S$: C, 40,22; H, 6,19; S, 8,95. Trouvé : C, 39,95; H, 5,97; S, 8,62.

α -D-Glucopyranosyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (1-thio- α,β -tréhalose) (**27**). — Le composé peracétylé **26** (150 mg) en solution dans le méthanol (10 ml) est traité pendant une nuit par du méthylate de sodium (0,5 ml). Après déminéralisation, évaporation, reprise par l'eau et lyophilisation de la solution aqueuse, **27** (77 mg) est obtenu sous sa forme héli-hydratée, $[\alpha]_D^{20} + 156^\circ$ (*c* 0,5, eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S \cdot 0,5 H_2O$: C, 39,23; H, 6,31; S, 8,73. Trouvé : C, 39,48; H, 6,24; S, 8,53.

β -D-Mannopyranosyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (**29**). — Le dérivé peracétylé **28** (1 g) dissous dans le méthanol (15 ml) est additionné de méthylate de sodium (0,25 ml). Après une nuit à température ambiante, neutralisation de la solution par addition de résine Amberlite IR-120 (H^+) et concentration, on obtient le thiodisaccharide **29** (529 mg, 100%) sous la forme d'un héli-hydrate, p.f. 147–163° (méthanol-eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S \cdot 0,5 H_2O$: C, 39,23; H, 6,31; S, 8,73. Trouvé : C, 38,95; H, 6,49; S, 8,10.

Un séchage à 160° sous pression réduite permet d'éliminer l'eau de cristallisation, $[\alpha]_D^{20} - 129^\circ$ (*c* 0,43, eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S$: C, 40,22; H, 6,19; S, 8,95. Trouvé : C, 40,15; H, 6,19; S, 8,87.

α -D-Mannopyranosyl-1-thio- β -D-mannopyranoside (**31**). — Le dérivé peracétylé **30** (450 mg) dissous dans le méthanol (7,5 ml), traité comme décrit précédemment (méthylate de sodium 0,13 ml), conduit au thiodisaccharide **31** héli-hydraté (194 mg, 83%), p.f. 178–191° (méthanol-eau), $[\alpha]_D^{20} + 84,6^\circ$ (*c* 0,26, eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S \cdot 0,5 H_2O$; C, 39,23; H, 6,31; S, 8,73. Trouvé : C, 39,19; H, 6,24; S, 8,36.

α -D-Glucopyranosyl-1-thio- α -D-mannopyranoside (34). — Le dérivé peracétylé 33 (153 mg) dissous dans le méthanol (2 ml) est désacétylé comme décrit pour 29 (méthylate de sodium, 0,05 ml). Le thiodisaccharide 34 (70 mg, 90 %) est obtenu, par lyophilisation, sous forme de mousse cristalline, $[\alpha]_D^{20} + 302^\circ$ (c 0,49, eau).

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{22}O_{10}S$: C, 40,22; H, 6,19; S, 8,95. Trouvé : C, 40,08; H, 6,46; S, 8,31.

Méthyl-4-S-(β -D-galactopyranosyl)-4-thio- α -D-galactopyranoside (36). — Le dérivé peracétylé 35 (150 mg) dissous dans du méthanol (1,5 ml) est traité par une solution de méthylate de sodium (0,03 ml) pendant une nuit. Après neutralisation par la résine Amberlite IR-120 (H^+), évaporation et lyophilisation de la solution aqueuse, le thiodisaccharide 36 est obtenu (80 mg), p.f. 239–241° (méthanol-eau), $[\alpha]_D^{20} + 121^\circ$ (c 0,19, eau).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{24}O_{10}S$: C, 41,93; H, 6,50; S, 8,61. Trouvé : C, 41,66; H, 6,53; S, 8,38.

Méthyl-4-S-(β -D-glucopyranosyl)-4-thio- α -D-glucopyranoside (38). — Le dérivé peracétylé 37 (163 mg), traité dans les conditions décrites précédemment, conduit à 38 obtenu quantitativement (95 mg), sous sa forme hémihydratée, après lyophilisation de sa solution aqueuse, $[\alpha]_D^{20} + 44,4^\circ$ (c 0,36, eau).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{24}O_{10}S \cdot 0,5 H_2O$: C, 40,93; H, 6,60; S, 8,40. Trouvé : C, 40,82; H, 6,58; S, 8,05.

Méthyl-4-S-(α -D-glucopyranosyl)-4-thio- α -D-glucopyranoside (40). — Le dérivé peracétylé 39 (100 mg), traité comme décrit précédemment, donne 40 en rendement quantitatif (53 mg, 100 %), $[\alpha]_D^{20} + 210,5^\circ$ (c 0,19, eau).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{24}O_{10}S \cdot H_2O$: C, 39,99; H, 6,71; S, 8,21. Trouvé : C, 39,91; H, 6,87; S, 8,18.

REFERENCES

- 1 M. BLANC-MUESSER, J. DEFAYE ET H. DRIGUEZ, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 4307–4310.
- 2 G. WULF ET G. RÖHLE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 157–170.
- 3 B. CAPON, *Chem. Rev.*, 69 (1969) 407–498.
- 4 C. J. CLAYTON, N. A. HUGHES ET S. A. SAEED, *J. Chem. Soc., C*, (1967) 644–648.
- 5 J. MONOD, *Int. Symp. Enzymes*, Détroit (1955) 7–28; *Chem. Abstr.*, 50 (1956) 12137.
- 6 M. CLAYSENS, H. KERSTE, J. P. VAN WAUWE ET C. K. DE BRUYNE, *FEBS Lett.*, 11 (1970) 336–338; E. STEERS, JR., P. CUATRECASAS ET H. B. POLLARD, *J. Biol. Chem.*, 246 (1971) 196–200; P. CUATRECASAS, *Adv. Enzymol.*, 36 (1972) 29–89; M. E. RAFESTIN, A. OBRENOVITCH, A. OBLIN ET M. MONSIGNY, *FEBS Lett.*, 40 (1974) 62–66; E. E. GREBNER ET I. PARIKH, *Biochim. Biophys. Acta*, 350 (1974) 437–441; P. J. ROBINSON, P. DUNNILL ET M. D. LILLY, *ibid.*, 285 (1972) 28–35; J. H. WOYCHIK ET M. V. WONDOLOWSKI, *ibid.*, 289 (1972) 347–351; H. B. POLLARD ET E. SILLRS, JR., *Arch. Biochem. Biophys.*, 158 (1973) 650–661; G. BAUM, *J. Chromatogr.*, 104 (1975) 105–111.
- 7 D. HORTON ET D. H. HUTSON, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 18 (1963) 123–199.
- 8 J. SCHNEIDER, H. H. LIU ET Y. C. LEE, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 156–159 et références citées.
- 9 B. HELFERICH ET E. SCHMITZ-HILLEBRECHT, *Ber.*, 66 (1933) 378–383.
- 10 B. ERBING ET B. LINDBERG, *Acta Chem. Scand.*, 30 (1976) 611–612.

- 11 K. L. MATTA ET J. J. BARLOW, *Carbohydr. Res.*, 48 (1976) 294–298.
- 12 W. SCHNEIDER ET F. WREDE, *Ber.*, 50 (1917) 793–804.
- 13 M. ČERNÝ ET J. PACÁK, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 24 (1959) 2566–2569.
- 14 M. AKAGI, S. TEJIMA ET M. HAGA, *Chem. Pharm. Bull.*, 9 (1961) 360–362.
- 15 J. ŠTANĚK, M. ŠINDLEROVÁ, O. HÁNOVÁ, M. ČERNÝ ET J. PACÁK, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 30 (1965) 2494–2497.
- 16 D. H. HUTSON, *J. Chem. Soc., C*, (1967) 442–444.
- 17 H. NORMANT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 791–826.
- 18 E. BAR-GUILLOUX, J. DEFAYE, H. DRIGUEZ ET D. ROBIC, *Carbohydr. Res.*, 45 (1975) 217–236.
- 19 Y. RABINSOHN, A. J. ACHER ET D. SHAPIRO, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 202–204.
- 20 W. KORYTNYK ET J. A. MILLS, *J. Chem. Soc.*, (1959) 636–649.
- 21 Y. CHAPLEUR, B. CASTRO ET B. GROSS, *Tetrahedron*, 33 (1977) 1615–1618; erratum *Tetrahedron*, 34 (1978) 2.
- 22 W. A. BONNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (1958) 3372–3379.
- 23 W. E. DICK ET D. WEISLEDER, *Carbohydr. Res.*, 46 (1976) 173–182.
- 24 R. U. LEMIEUX, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 221–222.
- 25 R. U. LEMIEUX, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 224–225.
- 26 H. BUDZIKIEWICZ, C. D. DJERASSI ET D. H. WILLIAMS, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden Day, San Francisco, 1967. p. 515.
- 27 G. WAGNER ET C. LENK, *Arch. Pharm.*, 295 (1962) 415–427; *Chem. Abstr.*, 58 (1963) 6916.
- 28 M. A. JERMYN, *Aust. J. Chem.*, 10 (1957) 448–454.
- 29 R. H. SHAH ET O. P. BAHL, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) 15–23.
- 30 J. SCHNEIDER, H. H. LIU ET Y. C. LEE, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 156–159.
- 31 M. C. DUCHÂTEAU ET A. VEYRIÈRES, *Journ. Chim. Biochim. Glucides*, 1977; *Actual. Chim. Suppl.*, Octobre 1977. n° 35.
- 32 Voir revue dans G. G. BIRCH, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 18 (1963) 201–225; A. D. ELBEIN, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 30 (1974) 227–256.
- 33 J. DEFAYE, H. DRIGUEZ, B. HENRISSAT, J. GELAS ET E. BAR-GUILLOUX, *Carbohydr. Res.*, 63 (1978) 41–49.
- 34 J. LABAT, E. BAR, F. BAUMANN, D. ROBIC, H. DRIGUEZ ET J. E. COURTOIS, *Int. Symp. Carbohydr. Chem.*, 8 (1976) 66 (Abstr. 5B1) ; E. BAR-GUILLOUX, J. DEFAYE, H. DRIGUEZ ET B. HENRISSAT, *Journ. Chim. Biochim. Glucides*, 1977; *Actual. Chim.* Sept. 1977 et *Actual. Chim. Suppl.*, n° 33.
- 35 D. D. PERRIN, W. L. F. ARMAREGO ET D. R. PERRIN, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Londres, 1966. p. 334.
- 36 M. ČERNÝ, J. VRKOČ ET J. ŠTANĚK, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 24 (1959) 64–69.
- 37 K. L. MATTA, R. N. GIROTRA ET J. J. BARLOW, *Carbohydr. Res.*, 43 (1975) 101–109.
- 38 D. SHAPIRO, *Pure Appl. Chem.*, 24 (1973) 153–166.
- 39 R. U. LEMIEUX ET H. DRIGUEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 4063–4069.
- 40 J. H. PAZUR, dans W. PIGMAN ET D. HORTON (Eds.), *The Carbohydrates*, Vol. IIA, Academic Press, New-York, 1970, pp. 69–137.
- 41 A. MARADUFU ET A. S. PERLIN, *Carbohydr. Res.*, 32 (1974) 261–277.
- 42 J. G. BUCHANAN, *J. Chem. Soc.*, (1958) 2511–2516.
- 43 R. W. JEANLOZ ET P. J. STOFFYN, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 221–227.
- 44 S. D. GERO ET R. D. GUTHRIE, *J. Chem. Soc., C*, (1967) 1761–1762.
- 45 D. Y. GAGNAIRE, F. R. TARAVEL ET M. R. VIGNON, *Carbohydr. Res.*, 51 (1976) 157–168.
- 46 K. KAWAGUCHI ET N. KASHIMURA, *Agric. Biol. Chem.*, 40 (1976) 241–242.
- 47 E. M. MONTGOMERY, N. K. RICHTMYER ET C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 64 (1942) 690–694.
- 48 M. SAKATA, M. HAGA, S. TEJIMA ET M. AKAGI, *Chem. Pharm. Bull.*, 12 (1964) 652–656.