Tetrahedron, 1959, Vol. 6, pp. 139–142. Pergamon Press Ltd. Printed in Northern Ireland

SYNTHESE DU 1:6-ANHYDRO-GALACTOSE

A. FERNEZ et P. J. STOFFYN*
Université Libre de Bruxelles, Faculté des Sciences, Service de Chimie Organique

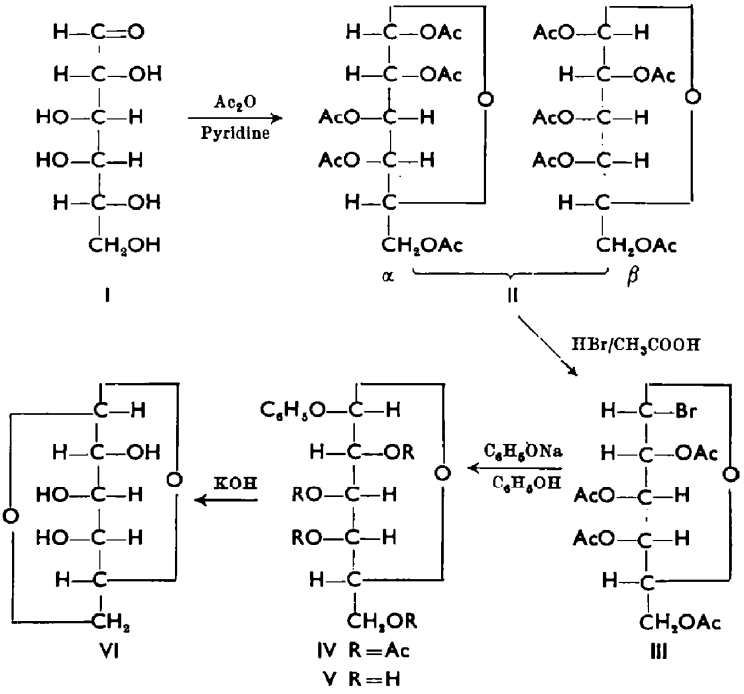
(*Received* 6 *November* 1958)

Abstract—1:6-anhydro-β-D-galactopyranose has been synthesised from galactose in a 70 per cent yield. Purification of intermediate derivatives was made unnecessary.

Résumé—La synthèse du 1:6-anhydro-β-D-galactopyranose a été réalisée avec un rendement global de 70% à partir de galactose et sans isolement des produits intermédiaires.

ETANT donné l'intérêt que présente le 1:6-anhydro-β-D-galactopyranose (VI) comme produit de départ pour la synthèse de dérivés du galactose et de la galactosamine[1], nous avons cherché à mettre au point une méthode permettant d'obtenir cette substance relativement facilement et avec un rendement convenable. En effet, jusqu'à présent, le 1:6-anhydro-galactose nécessaire pour ces travaux a été préparé par pyrolyse du lactose.[2] Si cette méthode est simple et le matériel de départ peu coûteux, le rendement en est faible. Il est donc exclu de l'utiliser, par exemple, pour la préparation de dérivés marqués par le carbone 14 devant servir à l'étude du métabolisme de ces carbohydrates.

Le schéma de synthèse que nous avons adopté comporte les stades suivants, à partir du galactose:



* Massachusetts General Hospital, Boston 14, Mass.

[1] R. W. Jeanloz et P. J. Stoffyn, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5682 (1954); R. W. Jeanloz, *Ibid.* **76**, 5684 (1954); R. W. Jeanloz, D. M. Schmid et P. J. Stoffyn, *Ibid.* **79**, 2586 (1957).

[2] R. M. Hann et C. S. Hudson, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2435 (1942).

Afin d'améliorer le rendement, tout en simplifiant les manipulations, nous avons étudié les divers stades séparément de manière à éviter l'isolement des produits intermédiaires. Par cette séquence, basée essentiellement sur l'hydrolyse alcaline du β-phényl-galactoside (V),[3] il est possible de préparer le 1:6-anhydro-galactose (VI) avec un rendement global de 70% à partir du galactose et sans purification des produits intermédiaires.

Le procédé le plus direct pour préparer le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside (IV) consiste à chauffer le β-penta-acétyl-galactose (II) avec le phénol en présence d'une quantité catalytique d'acide *p.* toluènesulfonique.[4] Cette méthode présente toutefois l'inconvénient d'exiger la séparation préalable des penta-acétates anomères par cristallisation, l'isomère β, obtenu dans le cas le plus favorable avec un rendement de 50%,[5] étant seul utilisable. D'autre part, même en présence d'une quantité réduite d'acide *p.* toluènesulfonique, il y a anomérisation et une importante proportion d'α-phényl-tétra-acétyl-galactoside, inutilisable dans la suite, est formée. En conséquence, le passage du galactose au β-phényl-tétra-acétyl-galactoside ne peut se faire par cette voie qu'avec un rendement de l'ordre de 25% seulement. Pour cette raison, nous avons adopté le schéma décrit plus haut qui comporte un intermédiaire supplémentaire, l'α-acétobromogalactose (III), mais qui permet une augmentation considérable du rendement. En effet, la forte acidité du milieu au cours de la réaction entre le penta-acétyl-galactose et l'acide bromhydrique favorise l'anomérisation et la formation prépondérante de la forme stable du dérivé halogéné, en l'occurrence l'isomère α, aussi bien à partir d'α que de β-penta-acétate.[6]

Nous avons donc acétylé le galactose par l'anhydride acétique dans la pyridine, ce qui permet par simple distillation sous vide des solvants d'obtenir le mélange des penta-acétates qui est traité directement par l'acide bromhydrique. L' α-acétobromogalactose est obtenu après évaporation sous vide de l'excès de réactif avec un rendement supérieur à 90% en produit recristallisé.

Le produit brut, cristallin, (Rdt.: 97–98%), peut d'ailleurs être employé directement pour la préparation du β-phényl-tétra-acétyl-galactoside.

Cette transformation a été essayée par la réaction de l'α-acétobromogalactose avec le phénol en présence d'oxyde ou de carbonate d'argent selon la méthode de Koenigs–Knorr.[7] Diverses modifications[8] ont été apportées aux conditions expérimentales mais le rendement est resté inférieur à 50%.

Nous avons alors essayé le procédé de Michael,[9] soit la réaction de l'acétobromogalactose avec le phénate de potassium dans diverses conditions.[10] Les rendements ont été très faibles.

Finalement en utilisant le phénol lui-même comme solvant, en présence de phénate de potassium et en ajustant les quantités de réactifs de manière à maintenir le mélange réactionnel à l'état liquide à température ordinaire, nous avons pu obtenir le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside avec un rendement de 64%. Au cours de cet essai,

[3] E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer et C. S. Hudson, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 3 (1943).
[4] B. Helferich, *Ber.* **77**, 194 (1944).
[5] F. J. Bates, and Associates, *Polarimetry, Saccharimetry and the Sugars* p. 488. National Bureau of Standards Circular C440, Washington (1942).
[6] E. Fischer, *Ber.* **44**, 1898 (1911).
[7] W. Koenigs et E. Knorr, *Ber.* **34**, 957 (1901).
[8] D. D. Reynolds et W. L. Evans, *J. Amer. Chem. Soc.* **60**, 2559 (1938); C. M. McCloskey, R. E. Pyle et G. H. Coleman, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 349 (1944).
[9] A. Michael, *Amer. Chem. J.* **1**, 305 (1879).
[10] J. H. Fisher, W. L. Hawkins et H. Hibbert, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 1412 (1940).

l'excès de phénol et le phénate de potassium ont été éliminés du mélange réactionnel, dilué dans le benzène, par lavage au moyen d'une solution aqueuse glacée d'hydroxyde de potassium à 10%. Or, nous avons constaté d'une part que le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside pur soumis à ce traitement ne peut pas être récupéré entièrement, vraisemblablement par suite de la saponification partielle de groupements acétyle. D'autre part en hydrolysant directement le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside (IV) par l'hydroxyde de potassium,[11] sans séparer le β-phényl-galactoside (V) intermédaire, nous avons obtenu le 1:6-anhydro-galactose (VI) avec un rendement de l'ordre de 90%.

Dans ces conditions, afin d'éviter les pertes dues au lavage du β-phényl-tétra-acétyl-galactoside en milieu fortement alcalin, nous n'avons pas isolé ce produit à l'état pur. Nous avons simplement neutralisé l'excès de phénol par la quantité stoechiométrique d'hydroxyde de potassium en solution aqueuse et extrait le produit par le benzène. Après évaporation du solvant, le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside brut a été hydrolysé par l'hydroxyde de potassium 1·3 N.

Le mélange fut ensuite débarassé des ions potassium, de l'acide acétique et du phénol par passage sur deux colonnes de résines échangeurs d'ions: Permutit 50 et Déacidite 851. Par concentration sous vide de l'effluent neutre, le 1:6-anhydro-galactose fut obtenu avec un rendement de 72% à partir de l'acétobromogalactose.

PARTIE EXPERIMENTALE

α-Acétobromogalactose (III). Un mélange de 1.8 g de galactose, 13 ml de pyridine anhydre et 9 ml d'anhydride acétique est secoué pendant 24 h à température ordinaire dans un ballon de 250 ml. La solution homogène est laissée en repos pendant 12 h, puis les solvants sont éliminés par plusieurs codistillations sous pression réduite en présence de toluène, la température du bain de chauffage ne dépassant pas 60°. Le résidu sirupeux, étalé en couche mince sur les parois du ballon et débarassé sous vide plus poussé (0·5 mm Hg) des dernières traces de toluène, est dissous à température ordinaire dans 9 ml d'une solution saturée à 0° d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial par agitation très énergique du ballon fermé. La mise en solution est complète après 30 à 60 minutes et le mélange est gardé deux heures en tout. Les acides sont évaporés sous vide par codistillation répétée en présence de toluène, la température du bain de chauffage restant inférieure à 50°. Le résidu sirupeux complètement séché sous vide plus poussé, est dilué par 1 ml d'éther et le ballon fermé est placé en glacière à −18°; l'α-acétobromogalactose cristallise. Après évaporation de l'éther, le produit brut pesant 4·0 g fond à 75–81° et est employé directement pour la suite de la préparation.

Un produit plus pur fondant à 79–81° est obtenu avec un rendement de 95% en filtrant la solution éthérée à l'abri de l'humidit.

1:6-*Anhydro-β*-D-*galactopyranose* (VI). 4·1 g d'α-acétobromogalactose brut sont dissous sous forte agitation dans une solution de 2·7 g de phénate de potassium sec* dans 27 g de phénol fondu à 40°. Le mélange, gardé à l'état liquide pendant 16 h à température ordinaire, est ensuite traité par une solution glacée de 16 g d'hydroxyde de potassium dans 160 ml d'eau pour neutraliser le phénol. Le β-phényl-tétra-acétyl-galactoside brut est extrait rapidement par trois portions de 75 ml de benzène. L'extrait benzénique, séché sur sulfate de sodium anhydre, est concentré sous vide et le résidu sirupeux jaune pâle pesant 6·6 g et contenant encore une petite quantité de phénol est hydrolysé par chauffage à reflux pendant 9 h avec une solution de 17 g d'hydroxyde de potassium dans 220 ml d'eau. Les ions potassium sont éliminés par passage sur une colonne de résine Permutit 50 (H^+), l'acide acétique et le phénol sont retenus ensuite sur une colonne de Déacidite 851 (OH^-).† L'élution

* Le phénate de potassium préparé par neutralisation de phénol avec la quantité stoechiométrique d'hydroxyde de potassium en solution aqueuse, est obtenu à l'état sec par élimination de l'eau en distillation azéotropique avec benzéne.

† Nous tenons à remercier la Maison Philips et Pain pour le don gracieux des résines échangeurs d'ions.

[11] G. H. Coleman, C. M. McCloskey et R. Kirby, *Industr. Engng. Chem.* **36**, 1040 (1944).

de l'anhydro-galactose est contrôlée par le test de Molish. Par évaporation de l'éluat neutre on obtient 1·15 g de 1:6-anhydro-β-D-galactose cristallin fondant à 220–221°. Rendement: 72%.

L'anhydro-galactose peut être obtenu sous forme de dérivé acétoné par agitation pendant 24 h à température ordinaire avec 100 ml d'acétone et 10 g de sulfate de cuivre anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est repris par le chloroforme, la solution filtrée est concentrée et le 1:6-anhydro-3:4-*iso*propylidène-β-D-galactopyranose fondant à 151–152° est obtenu avec un rendement de 55% (calculé à partir du galactose).

Des rendements équivalents ont été obtenus à partir de 18 g de galactose.

Remerciements—Nous remercions vivement Monsieur le Professeur R. H. Martin ainsi que Monsieur le Docteur R. W. Jeanloz pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail.