

165. Dérivés C-glycosyliques. XXIV.¹⁾ Glycosyl-4-thiazoles

par Jean M. J. Tronchet et Hansjörg Eder

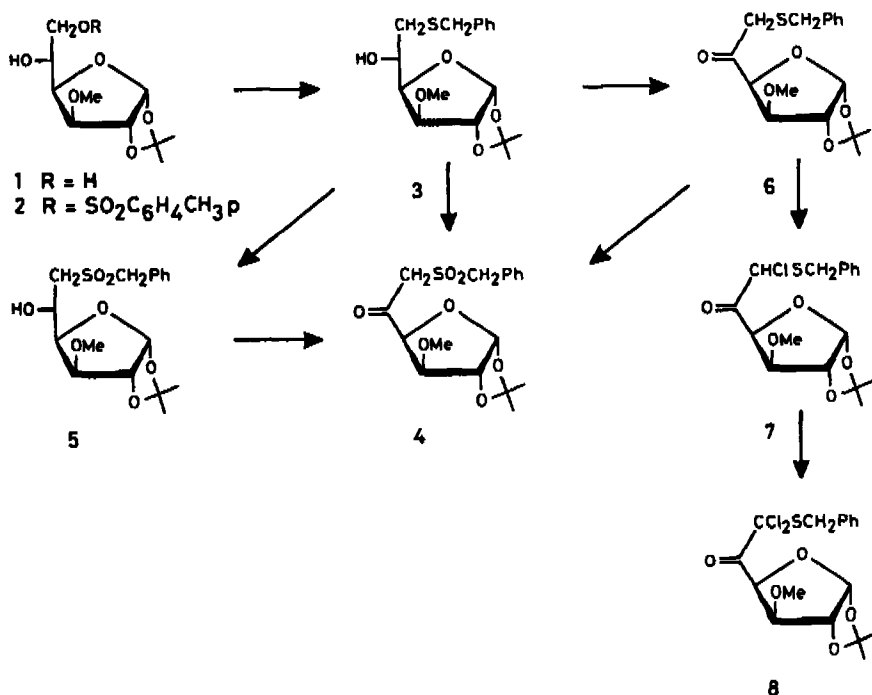
Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30 quai Ernest Ansermet, 1211, Genève 4

(4 XII 74)

Summary. 4-C-glycosylthiazoles have been prepared by reacting thiourca or thioacetamide with a 6-S-benzyl-6-chloro-1,2-O-isopropylidene-3-O-methyl- α -D-xyllo-6-thiohexofuranos-5-ulose (7). The latter compound which constitutes an interesting synthetic intermediate in carbohydrate chemistry has been obtained by successive oxidation and chlorination of 6-S-benzyl-1,2-O-isopropylidene-3-O-methyl- α -D-6-thioglucofuranosc.

Un certain nombre d'exemples de glycosyl-2-thiazoles ont été décrit dans la littérature [2] mais à notre connaissance les glycosyl-4-thiazoles sont encore inconnus. Nous décrivons ci-dessous la préparation de quelques-uns de ces composés. Nous avons utilisé pour l'élaboration du cycle thiazole un α -céto- α -chloro-thiosucre. Cet intermédiaire de synthèse ainsi que certains composés voisins que nous avons également préparés, sont potentiellement très riches d'applications synthétiques en chimie des sucres.

Schéma 1

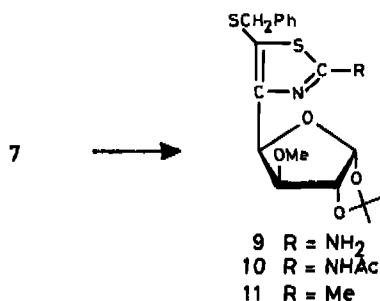


¹⁾ Pour la 23ème communication voir référence [1].

L'O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-glucofurannose (**1**) [3] traité par le chlorure de *p*-toluènesulfonyl fournit **2** – antérieurement décrit de façon sommaire [4] – avec un rendement de 80%. Le thiosucre **3** est obtenu avec un rendement de 84,5% par réaction de **2** avec la base conjuguée du benzylthiol. L'oxydation de **3** par le tétraoxyde de ruthénium fournit le sulfonylcétosucrose **4** avec un rendement de 55%. Les groupements thioéther et hydroxyméthylène de **3** peuvent être oxydés sélectivement. Ainsi, une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium transforme **3** en **5** avec un rendement de 56% et une excellente méthode d'oxydation de **3** en **6** (rendement 75%) consiste à utiliser le réactif de *Moffatt* [5] (diméthylsulfoxyde, dicyclohexylcarbodiimide, acide phosphorique). Le benzylsulfonylcétosucrose **4** peut également être obtenu à partir de **5** ou **6**. Le traitement de **6** par un équivalent de chlorure de sulfuryle s'est avéré être la meilleure technique [6] de chloration en C(6). On obtient ainsi avec un rendement de 84,5% le mélange des deux épimères en C(6) de **7**. L'utilisation de deux équivalents de chlorure de sulfuryle fournit quantitativement **8**. Le groupe thioéther des composés **7** et **8**, contrairement à celui de **3** et **6**, n'est oxydable ni par de l'acide *m*-chloroperbenzoïque, ni par du peroxyde d'hydrogène en présence de tétraoxyde d'osmium. Du fait de la concentration dans une zone limitée de leur molécule d'un nombre important de groupements fonctionnels réactifs et susceptibles de stabiliser des charges positives ou négatives, les composés **7** et **8** constituent des intermédiaires de synthèse potentiellement très intéressants en chimie des sucres.

Dans la présente communication nous rapportons un premier type d'utilisation synthétique de **7** basé sur la présence dans la molécule de ce composé de deux sites électrophiles contigus. Le traitement de **7** par de la thiourée fournit comme attendu [7] l'amino-thiazole **9**, obtenu avec un rendement de 48,5%. Le caractère d'amine primaire de **9** est établi par les résultats positifs qu'il donne dans les tests à la ninhydrine [8] et au furfural [9] et par son acétylation en **10** dont le spectre IR. présente une bande «amide II» caractéristique à 1540 cm^{-1} . Par condensation de **7** avec le thioacétamide [10], on obtient le glycosyl-thiazole **11**.

Schéma 2



Partie expérimentale

Généralités. v. [11]. Les CLHP. (chromatographie liquide haute pression) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe *Hewlett-Packard* 1010 A muni d'une colonne de «Silicagel 5 μm *Reeve-Angel*» de 50 cm ($\varnothing$ intérieur 4,5 mm) et d'une précolonne (50 cm, $\varnothing$ intérieur 8,6 mm) de «Silica 18 *Woelm*». Les opérations ont été réalisées à une pression de 185 bars, le mélange éluant

étant l'hexane/AcOEt 11:9. Les spectres RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur spectromètre Perkin-Elmer R32.

O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-O-p-toluènesulfonyl-6-α-D-glucosurannose (2). 11,4 g (47 mmol) de 1 [3] traités selon [4] par 9,55 g (50 mmol) de chlorure de p-toluènesulfonyl fournissent 14,6 g (80%) de 2. Rf = 0,38 (hexane/AcOEt 1:1). Sirop, Eb. 130-140°/76 Torr (déc.), $[\alpha]_D^{25} = -22,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃) (Litt. [4]: $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 5$)). - UV. (EtOH): 226 (8950). - IR. (film): 3480 (OH), 1600, 1495 et 1454 (Ph), 1362 et 1180 cm⁻¹ (SO₂). - RMN.: 1,33 et 1,47 (2 s; 2 × 3 p, CMe₂); 2,46 (s, 3 p, Me du tolyle); 2,70 (s él., 1 p, OH); 3,44 (s, 3 p, OMe); 3,88 (d, 1 p, H-C (3)); 3,97-4,36 (m, 4 p, H-C (4), H-C (5), H₂C (6)); 4,53 (d, 1 p, J_{1,2} = 3,7 Hz, H-C (2)); 5,84 (d, 1 p, H-C (1)); 2 m centrés sur δ = 7,33 et 7,80, 4 p, C₆H₄). - SM.: 87 (100, 83 (50), 173 (31), 85 (23), 91 (18), 71 (15), 113 (15), 373 (13) (M⁺ - Me⁺), 155 (11), 330 (8).

C₁₇H₂₄O₈S (388,44) Calc. C 52,57 H 6,23 S 8,25% Tr. C 52,36 H 6,39 S 7,99%

S-Benzyl-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-α-D-thio-6-glucosurannose (3). A 40 ml de MeOH anhydre on ajoute successivement sous agitation 1,74 g (32,2 mmol) de NaOMe, 4 g (32,2 mmol) de benzylthiol puis après 30 min. une solution de 9,2 g (23,7 mmol) de 2 dans 80 ml de MeOH. Après 30 min. d'ébullition à reflux, le mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau glacée, agité pendant 15 min. puis extrait par 3 × 75 ml d'éther. Les solutions étherées réunies, lavées (4 × 100 ml d'eau), séchées (MgSO₄) sont évaporées et l'huile obtenue est reprise par 200 g de «Silicagel Woelm pour colonne sèche». Le gel de silice est lavé à l'hexane jusqu'à extraction totale (CCM.) du benzylthiol. On obtient 3 (6,8 g, 84,5%) par élution à l'aide de CHCl₃ (300 ml), Rf = 0,54 (hexane/AcOEt 1:1), F. 45-47°, $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 218 (3520), ép. à 240 nm. - IR.: 3460 (OH), 1600, 1583, 1493 et 1454 cm⁻¹ (Ph). - RMN.: 1,30 et 1,47 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂); 2,47-3,03 (m, 3 p, OH et H₂C (6)); 3,41 (s, 3 p, OMe); 3,75 (s, 1 p, CH₂ du groupe benzyle); 3,82 (d, 1 p, H-C (3)); 3,95-4,13 (m, 2 p, H-C (4) et H-C (5)); 4,53 (d, 1 p, J_{1,2} = 3,9 Hz, H-C (2)); 5,85 (d, 1 p, H-C (1)); 7,26 (s, 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 199 (43), 87 (23), 71 (17), 264 (17), 113 (14), 232 (14), 122 (14), 167 (11), 325 (6) (M⁺ - Me⁺), 340 (3) (M⁺).

C₁₇H₂₄O₈S (340,44) Calc. C 59,98 H 7,11 S 9,42% Tr. C 60,09 H 7,24 S 9,55%

Benzylsulfonyl-6-désoxy-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-α-D-xylo-hexosurannosul-5-ose (4).
a) **A partir de 3.** A une solution préparée selon [12] de 3,66 g (22,2 mmol) de RuO₄ dans 120 ml de CH₂Cl₂, on ajoute à 0° une solution de 2,5 g (7,35 mmol) de 3 dans 20 ml de CH₂Cl₂. Après 5 h à 0°, la réaction est terminée (CCM.). On détruit l'excès de RuO₄ par 1 ml d'i-PrOH, filtre et lave le précipité de RuO₃ par 100 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont concentrées et soumises à une CCP. (hexane/AcOEt 1:1) qui fournit 1,5 g (55%) de 4.

b) **A partir de 5.** L'oxydation de 65,5 mg (0,176 mmol) de 5 par 58,3 mg (0,354 mmol) de RuO₄ selon la technique décrite ci-dessus fournit après CCP. 48 mg (73,5%) de 4.

c) **A partir de 6.** Une solution de 1 g (2,96 mmol) de 6 dans 5 ml de CCl₄ anhydre est ajoutée goutte à goutte, à 0°, sous agitation, à une solution de 2,5 g (11,6 mmol) d'acide m-chloropero-benzoïque dans 20 ml de CCl₄. On agite 30 min. à 0°, 10 min. à 50° puis 14 h à 25°. Le milieu réactionnel filtré est alors lavé successivement par une solution aqueuse (10%) de Na₂S₂O₃ (2 × 30 ml), par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (4 × 30 ml) puis par de l'eau (3 × 30 ml). La phase organique séchée (MgSO₄), concentrée, est soumise à une CCP. (hexane/AcOEt 1:1) qui fournit 565 mg (51,5%) de 4: Sirop, Rf = 0,5 (hexane/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -97,2^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 216 (10000), 250 (920). - IR. (film): 1732 (CO), 1607, 1589, 1498 et 1460 (Ph), 1326 cm⁻¹ (SO₂). - RMN.: 1,34 et 1,48 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂); 3,36 (s, 3 p, OMe); 3,94 (d, 1 p, J = 16,7 Hz, H₂C (6)); 4,10 (d, 1 p, J_{3,4} = 3,5 Hz, H-C (3)); 4,25 (d, 1 p, H₂C (6)); 4,50 (s, 2 p, H₂C benzyle); 4,58 (d, 1 p, J_{1,2} = 3,8 Hz, H-C (2)); 4,73 (d, 1 p, H-C (4)); 6,03 (d, 1 p, H-C (1)); 7,39 (s, 5 p, Ph). - SM.: 173 (100), 91 (86), 87 (14), 239 (10), 115 (7), 113 (5), 157 (5), 215 (5), 342 (3), 155 (2), 355 (1,5) (M⁺ - Me⁺), 370 (0,5) (M⁺).

C₁₇H₂₂O₇S (370,42) Calc. C 55,12 H 5,99 S 8,66% Tr. C 55,01 H 6,19 S 8,65%

Benzylsulfonyl-6-désoxy-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-α-D-glucosurannose (5). A une solution de 106 mg (0,312 mmol) de 3 dans 10 ml d'éther, on ajoute à 20°, sous agitation vigoureuse, 0,4 ml (3,5 mmol) d'une solution aqueuse, (30%) de peroxyde d'hydrogène, 66 mg de BaCO₃ et 13 mg de tétraoxyde d'osmium. Après 2 h, on ajoute encore 0,1 ml (0,88 mmol) de la solution de peroxyde d'hydrogène. Après 12 h, le milieu réactionnel est lavé

par une solution aqueuse à 10% de sel de Mohr (4×10 ml), puis par de l'eau (3×10 ml). Après séchage (MgSO_4) et filtration, la phase organique concentrée est soumise à une CCP. (hexane/AcOEt 1:1) qui fournit 65 mg (56%) de 5. Sirop, $n_D^{20} = 0,3$ (hexane/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{24} = -36,2^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 215 (6650). - IR. (film): 3485 (OH), 1607, 1587, 1496 et 1458 (Ph), 1310 cm^{-1} (SO_2). - RMN.: 1,30 et 1,46 (2 s, 2×3 p, CMe_2); 3,07 ($d \times d$, 1 p, $J_{5,6a} = 9,4$ Hz, $J_{6a,6b} = 15,4$ Hz, $\text{H}_a\text{-C}$ (6)); 3,24 (s él., 1 p échangeable avec D_2O , OH); 3,32 ($d \times d$, 1 p, $J_{5,6b} = 3,1$ Hz, $\text{H}_b\text{-C}$ (6)); 3,43 (s, 3 p, OMe); 3,86 (d , 1 p, $J_{3,4} = 3,7$ Hz, H-C (3)); 4,05 ($d \times d$, 1 p, $J_{4,5} = 8,0$ Hz, H-C (4)); 4,25 et 4,42 (système AB, 2 p, $f = 14,5$ Hz, CH_2 du benzyle); 4,51 ($d \times d \times d$, 1 p, H-C (5)); 4,57 (d , 1 p, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H-C (2)); 5,85 (d , 1 p, H-C (1)); 7,38 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 173 (30), 113 (23), 87 (23), 199 (20), 85 (16), 100 (15), 200 (13), 357 (8) ($M^+ - \text{Me}$), 372 (2) (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ (372,44) Calc. C 54,82 H 6,50 S 8,61% Tr. C 54,58 H 6,44 S 8,50%

S-Benzyl-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-thio-6-glucosurannose (6). A une solution de 9,1 g (26,8 mmol) de 3 dans un mélange de 30 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) anhydre et de 8,7 ml de benzène, on ajoute successivement, sous agitation, à 0° , 1,76 ml de pyridine, 0,88 ml d'acide orthophosphorique et 22 g (113,4 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide. On laisse revenir lentement (30 min.) à 20° et maintient 5 h à cette température. La dicyclohexylurée formée est alors éliminée par filtration et lavée par 10 ml de DMSO/benzène 3:1. Aux solutions organiques réunies on ajoute lentement et en agitant une solution de 17,55 g (195 mmol) d'acide oxalique dans 43 ml de MeOH, agite 1 h à 20° et abandonne 14 h à 4° . Après ce temps, on filtre, ajoute au filtrat une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (135 ml) et extrait par 4×60 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique successivement lavée par 6×100 ml d'eau, 2×100 ml de HCl 1N, 2×100 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 et 3×100 ml d'eau, séchée (MgSO_4) concentrée, est soumise à une chromatographie (éther diisopropylique) sur colonne (1,8 m, $\varnothing$ 30 mm) sèche [13] de gel de silice Woelm (800 g) qui fournit 6 g de 6 et 1,4 g d'une fraction comportant principalement 6 qui est soumise à une CCP. On obtient ainsi 6,8 g (75,5%) de 6. Rf = 0,67 (hexane/AcOEt 1:1), $n_D^{20} = 57,5$ –58,8°, $[\alpha]_D^{25} = -66,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 217 (7640). - IR.: 1704 (CO), 1603, 1584, 1494 et 1455 (Ph), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,33 et 1,48 (2 s, 2×3 p, CMe_2); 3,22 (d , 1 p, $J_{6a,6b} = 16,0$ Hz, $\text{H}_a\text{-C}$ (6)); 3,31 (s, 3 p, OMe); 3,49 (d , 1 p, $\text{H}_b\text{-C}$ (6)); 3,72 (s, 2 p, CH_2 du benzyle); 4,03 (d , 1 p, $J_{3,4} = 3,8$ Hz, H-C (3)); 4,55 (d , 1 p, $J_{1,2} = 3,8$ Hz, H-C (2)); 4,78 (d , 1 p, H-C (4)); 6,01 (d , 1 p, H-C (1)); 7,27 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 87 (79), 173 (32), 113 (31), 115 (22), 85 (20), 100 (16), 59 (16), 338 (15) (M^+), 320 (14), 313 (4) ($M^+ - \text{Me}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ (338,43) Calc. C 60,34 H 6,55 S 9,47% Tr. C 60,51 H 6,59 S 9,55%

S-Benzyl-6-chloro-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-thio-6-hexosurannosul-5-ose (6R + 6S)-(7). A une solution de 382 mg (1,13 mmol) de 6 dans 4 ml de CCl_4 anhydre, on ajoute à 20° en agitant 91 μl (1,13 mmol) de SO_2Cl_2 . La réaction est suivie par RMN. Après 5 min., elle est terminée. Le solvant est alors éliminé par évaporation et le résidu soumis à une CCP. (hexane/AcOEt 1:1) qui fournit 355 mg (84,5%) de (6R + 6S)-7 non séparables par CCM. Sirop, Rf = 0,67 (hexane/AcOEt 1:1). - UV. (EtOH): 228 (2420). - IR. (film): 1733 (CO), 1603, 1585, 1495 et 1455 (Ph), 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: Isomère 1 (60%): 1,33 et 1,48 (2 s, 2×3 p, CMe_2); 3,31 (s, 3 p, OMe); 3,80 et 4,02 (système AB, 2 p, $J = 12,9$ Hz, CH_2 du benzyle); 4,05 (d , 1 p, $J_{3,4} = 3,8$ Hz, H-C (3)); 4,54 (d , 1 p, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-C (2)); 4,89 (d , 1 p, H-C (4)); 5,76 (s, 1 p, H-C (6)); 5,93 (d , 1 p, H-C (1)); 7,30 (s él., 5 p, Ph). - Isomère 2 (40%): 1,33 et 1,48 (2 s, 2×3 p, CMe_2); 3,28 (s, 3 p, OMe); 3,86 et 4,02 (système AB, 2 p, $f = 12,9$ Hz, CH_2 du benzyle); 4,00 (d , 1 p, $J_{3,4} = 4,1$ Hz, H-C (3)); 4,54 (d , 1 p, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-C (2)); 5,02 (d , 1 p, H-C (4)); 5,60 (s, 1 p, H-C (6)); 5,97 (d , 1 p, H-C (1)); 7,30 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 87 (63), 173 (56), 250 (56), 252 (19), 143 (17), 123 (13), 124 (4), 372 (3,1) (M^+), 357 (2,5) ($M^+ - \text{Me}$)..... 374 (1,3) (M^+), 359 (1,2) ($M^+ - \text{Me}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{S}$ Calc. C 54,76 H 5,68 Cl 9,51 S 8,60%
(372,86) Tr. „ 54,90 „ 5,86 „ 9,30 „ 8,70%

S-Benzyl-6-dichloro-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-thio-6-hexosurannosul-5-ose (8). A une solution de 200 mg (0,59 mmol) de 6 dans 3 ml de CCl_4 anhydre, on ajoute à 20° en agitant 95 μl (1,18 mmol) de SO_2Cl_2 . La réaction est instantanée. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue, séchée sous vide (10^{-3} Torr) en présence de KOH, fournit 231 mg (96,5%) de 8 analytique-

ment pur. Sirop, Rf = 0,73 (hexane/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -32,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 230 (2840). - IR. (film): 1747 (CO), 1605, 1587, 1499 et 1458 (Ph), 1387 et 1377 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,32 et 1,46 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe_2); 3,37 (s, 3 p, OMe); 3,88 et 4,04 (système AB, 2 p, $J = 12,0$ Hz, CH_2 du benzyle); 4,19 (d, 1 p, $J_{3,4} = 5,1$ Hz, H-C (3)); 4,51 (d, 1 p, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-C (2)); 5,52 (d, 1 p, H-C (4)); 6,02 (d, 1 p, H-C (1)); 2,77 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 173 (34), 87 (19), 391 (7) ($M^+ - \text{Me}^+$), 115 (6), 393 (5) ($M^+ - \text{Me}^+$), 85 (5), 174 (5), 59 (4), 284 (4), 286 (3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$ Calc. C 50,13 H 4,95 Cl 17,41 S 7,87
(407,32) Tr. „ 50,31 „ 5,12 „ 17,24 „ 7,80

Amino-2-benzylthio-5-(O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-tétrafuranosyl-4)-4-thiazole-1,3 (9). A une solution de 1,095 g (2,94 mmol) de 7 dans 10 ml d'EtOH, on ajoute 2,28 g (30 mmol) de thiourée. Après 6 h d'ébullition à reflux et 14 h à 25° , la réaction est terminée (CCM.). Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 60 ml d'éther, additionné de 50 ml d'eau et alcalinisé par 350 mg de Et_3N . La phase étherée, lavée (6 $\times$ 30 ml d'eau), séchée (MgSO_4), concentrée, est soumise à une CCP. ($i\text{-Pr}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 5:1) qui fournit 564 mg (48,5%) de 9: Rf = 0,57 ($i\text{-Pr}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 5:1), F. 61-62°, $[\alpha]_D^{25} = -66,6^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 286 (5530). - IR. 3400-3100 (NH), 1610 et 1510 (thiazole), 1372 et 1383 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,33 et 1,51 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe_2); 3,12 (s, 3 p, OMe); 3,58 (d, 1 p, $J_{3,4} = 3,4$ Hz, H-C (3)); 3,82 (s, 2 p, CH_2 du benzyle); 4,56 (d, 1 p, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H-C (2)); 5,22 (d, 1 p, H-C (4)); 5,67 (s él., 2 p, NH₂); 6,03 (d, 1 p, H-C (1)); 7,24 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 394 (100) (M^+), 63 (80), 78 (75), 395 (35), 91 (28), 217 (15), 149 (4), 101 (4), 128 (4), 379 (4) ($M^+ - \text{Me}^+$), 250 (4).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ Calc. C 54,80 H 5,62 N 7,10 S 16,25%
(394,52) Tr. „ 54,73 „ 5,81 „ 7,06 „ 16,15%

Acétamido-2-benzylthio-5-(O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-tétrafuranosyl-4)-4-thiazole-1,3 (10). Une solution de 180 mg (0,455 mmol) de 9 dans un mélange de 5 ml de pyridine et 2,5 ml d'anhydride acétique est maintenue 15 h à 20° puis versée dans 10 ml d'eau glacée. On extrait par 3 $\times$ 5 ml d'AcOEt, lave les extraits organiques réunis (3 $\times$ 10 ml d'eau, 4 $\times$ 10 ml d'HCl 4 N, 3 $\times$ 10 ml d'eau, 4 $\times$ 10 ml de solution saturée de NaHCO_3), les concentre et les soumet à une CCP. (hexane/AcOEt 1:5) qui fournit 80 mg (41%) de 10. Rf = 0,35 (hexane/AcOEt 1:5), F. 63-65°, $[\alpha]_D^{25} = -5,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 208 (27000), 286 (8150). - IR.: 3225 et 3190 (NH), 1692 (CO), 1540 (amide II), 1386 et 1376 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,31 et 1,51 (2 $\times$ s, 2 $\times$ 3 p, CMe_2); 2,13 (s, 3 p, Ac); 3,00 (s, 3 p, OMe); 3,57 (d, 1 p, $J_{3,4} = 3,3$ Hz, H-C (3)); 3,88 (s, 2 p, CH_2 benzyle); 4,52 (d, 1 p, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-C (2)); 5,16 (d, 1 p, H-C (4)); 5,93 (d, 1 p, H-C (1)); 7,37 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 59 (100), 58 (49), 436 (46) (M^+), 101 (24), 259 (23), 91 (16), 98 (9), 292 (9), 83 (9), 275 (5), 421 (2) ($M^+ - \text{Me}^+$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ Calc. C 55,03 H 5,54 N 6,42 S 14,69%
(436,55) Tr. „ 55,20 „ 5,68 „ 6,33 „ 14,70%

Benzylthio-5-(O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-tétrafuranosyl-4)-4-méthyl-2-thiazole-1,3 (11). A une solution de 550 mg (1,48 mmol) de 7 dans 6 ml d'EtOH, on ajoute sous agitation 1,1 g (14,7 mmol) de thioacétamide et 0,5 ml de triéthylamine. On porte à ébullition sous reflux pendant 48 h, puis on évapore à sec. Au résidu, on ajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'éther. La solution aqueuse, décantée, est extraite par 3 $\times$ 10 ml d'éther. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, séchés (MgSO_4), évaporés à sec et soumis à une séparation par CLHP qui fournit 130 mg (22%) de 11. Rf = 0,27 (hexane/AcOEt 1:1). Sirop $[\alpha]_D^{25} = -73,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 209 (10600), 251 (4700), 283 (2160). - IR. (film): 1603, 1585, 1495, 1455 (Ph), 1512 (thiazole), 1385 et 1374 cm^{-1} (CMe_2). - RMN.: 1,34 et 1,53 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe_2); 2,63 (s, 3 p, C-Me); 3,09 (s, 3 p, OMe); 3,69 (d, 1 p, $J_{3,4} = 3,4$ Hz, H-C (3)); 3,90 (s, 2 p, CH_2 benzyle); 4,63 (d, 1 p, $J_{1,2} = 4,0$ Hz, H-C (2)); 5,4 (d, 1 p, H-C (4)); 6,11 (d, 1 p, H-C (1)); 7,20 (s él., 5 p, Ph). - SM.: 91 (100), 393 (75) (M^+), 249 (39), 84 (29), 216 (23), 232 (19), 86 (19), 220 (13), 158 (10), 360 (10), 178 (6) ($M^+ - \text{Me}^+$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$ Calc. C 57,99 H 5,89 N 3,56 S 16,30%
(393,53) Tr. „ 57,94 „ 6,07 „ 3,59 „ 16,35%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder que nous remercions bien vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Prof. A. Buchs pour l'enregistrement des SM. et au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour un subside (N° 2845-73).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, E. Mihaly & M. Geoffroy, *Helv.* 58, 1187 (1975).
- [2] H. Beyer, H. Höhn & W. Lässig, *Ber.* 85, 1122 (1952); H. Beyer, G. Henseke & W. Liebenow, *ibid.* 86, 10 (1953); H. Beyer & U. Schultz, *ibid.* 87, 78 (1954); G. Henseke & U. Krüger, *ibid.* 88, 1640 (1955); J. B. Lee & B. F. Scanlon, *Tetrahedron* 25, 3413 (1969).
- [3] H. Ohle & E. Dickhauser, *Ber.* 58, 2593 (1925).
- [4] Y. A. Zhdanov & V. A. Polenov, *Carbohydrate Res.* 16, 466 (1971).
- [5] K. E. Pfitzner & J. G. Moffatt, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3027 (1963); *ibid.* 87, 5661 (1965); J. G. Moffatt, *J. org. Chemistry* 36, 1909 (1971).
- [6] W. E. Truce, G. H. Birum & E. T. McBee, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3594 (1952); L. A. Paquette, *ibid.* 86, 4089 (1964).
- [7] J. R. Byers & J. B. Dickey in A. H. Blatt 'Organic Syntheses, Collective volume 2', John Wiley, New York N.Y., (8ème édition 1957) p. 31.
- [8] M. Pesetz & P. Poirier, *Méthodes et réactions de l'analyse organique. III. Réactions colorées et fluorescences*, Masson et Cie, Paris, 1954, p. 112 et 121.
- [9] M. Pesetz & P. Poirier, *Méthodes et réactions de l'analyse organique. III. Réactions colorées et fluorescences*, Masson et Cie, Paris 1954, pp. 118.
- [10] G. Schwarz in E. C. Horning 'Organic Syntheses, Collective volume 3', John Wiley, New York, N.Y., 1955, p. 332.
- [11] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [12] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *Helv.* 53, 1174 (1970).
- [13] B. Loev & M. M. Goodman, *Chemistry & Ind.* 1967, 2026.

166. Synthese von 15,16-Dimethoxy-8-oxo-*cis*-erythrinan-6-carbonsäureäthylester

von Heinrich J. Wilkens und Franz Troxler

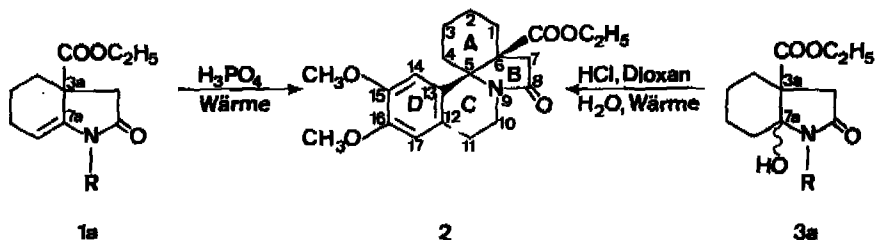
Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(11. VI. 75)

Summary. The cyclisation of either **1a** or **3a** with acid yielded the *cis*-fused erythrinanone **2**; no *trans*-isomer could be detected. The structure of this unexpected product was determined by NMR. and confirmed by an X-ray analysis. Various tetrahydro- and hexahydro-2-indolinones were prepared to facilitate the interpretation of the NMR.-spectrum of **2**.

Synthesen. – Werden das Tetrahydro-2-indolinon **1a** oder dessen Wasseranlagerungsprodukt **3a** in der Hitze mit Mineralsäure behandelt, so entsteht in Ausbeuten bis zu 93% ein einheitliches Cyclisierungsprodukt **2** (Schema 1).

Schema 1



R = Homoveratryl