

## DÉSAMINATION NITREUSE DE DÉRIVÉS GLUCIDIQUES EN CHAÎNE OUVERTE. ACCÈS AUX DÉRIVÉS DU 2-S-ÉTHYL-2-THIO-D-MANNOFURANOSE\*†

J. DEFAYE, T. NAKAMURA‡

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, Centre National de la Recherche Scientifique, 91-Gif-sur-Yvette (France)*

D. HORTON\*\* ET KERSTIN D. PHILIPS

*Department of Chemistry, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210 (U. S. A.)*

(Reçu, le 21 mai 1970)

### ABSTRACT

The action of nitrous acid on 2-amino-2-deoxy-D-glucose diethyl dithioacetal hydrochloride (1) in aqueous solution buffered at pH 5.6 leads principally to ethyl 2-S-ethyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (3). The structure of this product, which provides ready access to derivatives of 2-deoxy-D-arabino-hexofuranose (10), was demonstrated notably by conversions to give 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-S-ethyl-2-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (12) and 1,3,4,5,6-penta-O-acetyl-2-deoxy-D-arabino-hexitol (8), and by n.m.r. and mass spectroscopy. The mechanism of the reaction, which leads from a dithioacetal of a 2-amino-2-deoxyhexose to a 2-S-alkyl-1,2-dithiohexofuranoside, is discussed.

### SOMMAIRE

L'action de l'acide nitreux sur le chlorhydrate du 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal (1) en solution dans un tampon de pH 5.6 conduit principalement à l'éthyl 2-S-éthyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (3). La structure de ce composé qui permet d'accéder aisément aux dérivés du 2-désoxy-D-arabino-hexofuranose (10) a été notamment démontrée par conversion en 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-désoxy-2-S-éthyl-2-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (12), en 1,3,4,5,6-penta-O-acétyl-2-désoxy-D-arabino-hexitol (8) et par spectrométrie de masse et de r.m.n. Le mécanisme de la réaction

\*12<sup>e</sup> communication dans la série « 2,5-anhydrides de sucres »; pour la 11<sup>e</sup> communication, voir J. Defaye et D. Horton, *Carbohydr. Res.*, 14 (1970) 128. Pour une communication préliminaire d'une partie de ce travail, voir ref. 1.

† Cette étude a bénéficié d'une subvention de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique auprès du Premier Ministre, Comité de Biologie Moléculaire, convention de recherche No. 66.00.308, et d'une aide matérielle des National Institutes of Health, Public Health Service, Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Maryland 20014; Grant No. GM-11976-05 (The Ohio State University Research Foundation Project 1820).

‡ Adresse actuelle : Eisai Research Laboratories, Koishikawa, Bunkyo, Tokyo, Japon.

\*\* Professeur d'échange à l'Université de Paris (Orsay), janvier et février, 1970.

qui conduit d'un dithioacétal d'aminohexose à un 2-S-alkyl-1,2-dithio-hexofuranoside est discuté.

## INTRODUCTION

On sait que la désamination nitreuse d'une amine primaire aliphatique, réaction de type S<sub>N</sub>1 procédant par l'intermédiaire d'un ion carbonium activé<sup>2</sup>, est par nature essentiellement dépendante de la stéréochimie et de la conformation de l'amine de départ.

Utilisée de longue date dans la chimie des glucides<sup>3</sup> elle a permis de préparer notamment les 2,5-anhydro-D-mannose<sup>4</sup> et 2,5-anhydro-D-talose<sup>5</sup> par action de l'acide nitreux sur le 2-amino-2-désoxy-D-glucose et le 2-amino-2-désoxy-D-galactose respectivement.

Le rôle fondamental joué par les groupements antipériplanaires est bien mis en évidence par le fait que sous les mêmes conditions, le 2-amino-2-désoxy-D-mannose ne conduit<sup>6</sup> qu'au glucose.

De même, la désamination nitreuse des acides 2-amino-2-désoxy-aldoniques, qui conduit aux acides 2,5-anhydro-aldoniques correspondants avec rétention de configuration en C-2, a été supposée<sup>7</sup> procéder par un intermédiaire  $\alpha$ -lactone instable résultant de la participation du carbonyle vicinal en C-1.

L'atome de soufre divalent, possédant une structure électronique voisine de celle de l'oxygène et étant d'autre part plus polarisable, il était concevable que la désamination nitreuse de dithioacétals de 2-amino-2-désoxy-hexoses puisse conduire à des réactions de participation du même type et par conséquent à des hétérocycles à cinq chaînons de type tétrahydrofuranol. Une autre hypothèse à envisager en fonction de la grande aptitude migratrice des radicaux soufrés consistait en l'obtention de dérivés alkylthio en C-2.

C'est avec ce double objectif que la présente étude a été entreprise parallèlement et à l'origine indépendamment dans nos deux laboratoires.

Dans un premier temps, la désamination nitreuse du 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal (**1**), réalisée sous des conditions fortement acides conduisait Horton *et coll.*<sup>8,9</sup> à isoler essentiellement le 2-S-éthyl-2-thio-D-glucose (**16**). Utilisant un pH moins acide, c'est par contre un composé de formule brute C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> qui était isolé par Defaye<sup>10</sup> et dont la structure fut de façon tentative proposée comme étant celle du 2,5-anhydro-D-glucose dithioacétal. S'il n'est pas exclu qu'un tel composé puisse se former en proportion mineure dans cette réaction, le présent travail a pour objet d'établir la structure de ce composé comme étant celle de l'éthyl 2-S-éthyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (**3**).

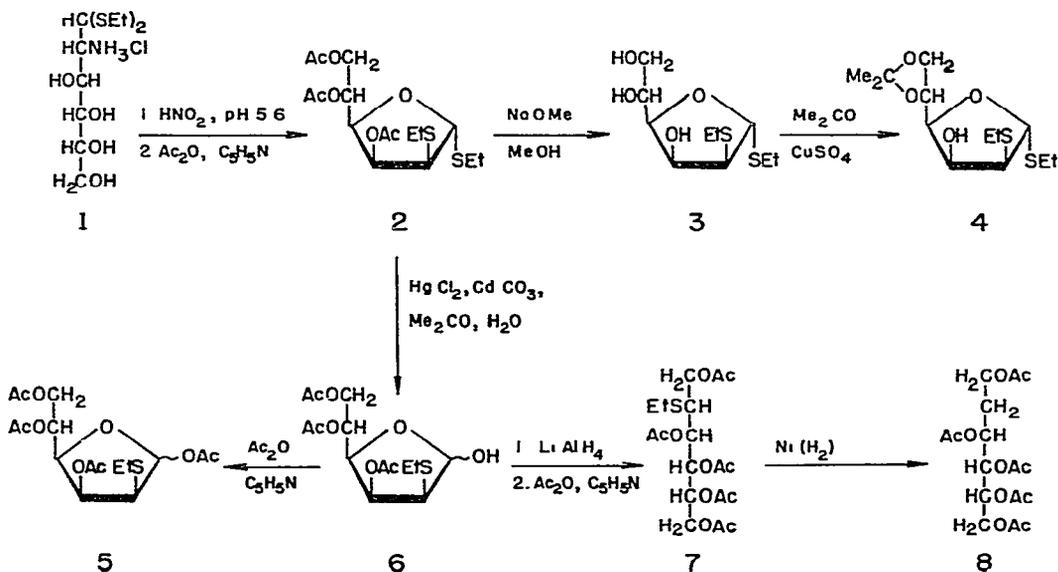
## RÉSULTATS

L'action de l'acide nitreux sur le chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal (**1**) en solution dans un tampon acétate de sodium (pH 5.6)

conduit au bout de 18 h à 0° à un mélange d'au moins quatre composants dont la chromatographie sur papier permet d'estimer que l'un constitue au moins la moitié du mélange brut.

L'isolement de ce composé est réalisé après acétylation du mélange total et séparation des constituants sur colonne de gel de silice. Il conduit à une fraction distillable (2) de formule brute  $C_{16}H_{26}O_7S_2$  qui montre dans son spectre de r.m.n.<sup>9,10</sup> deux groupements éthylthio nettement différenciés par la différence de déplacement chimique de 4 Hz entre les protons méthyle des radicaux éthyle. Le spectre de masse qui montre, outre le pic moléculaire, une fragmentation à  $M^+ - S\text{Et}$  suggère un thioglycoside.

La désacétylation selon Zemplén de ce dérivé peracétylé conduit à un composé cristallin (3) dont la spectrométrie de masse confirme les caractéristiques précédentes. Le spectre de r.m.n., mesuré comparativement avec celui du dérivé peracétylé précédent, montre que les carbones en C-1 et C-2 portent des fonctions non acétylables; les signaux des protons en C-4 et C-5 ne sont pas suffisamment différenciés pour établir avec certitude un choix analogue. L'oxydation de ce composé 3 par le tétra-acétate de plomb conduit à la consommation d'une molécule d'oxydant. L'oxydation par l'acide periodique procède avec libération d'une molécule de formaldéhyde.



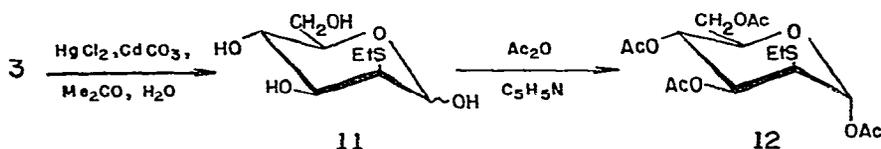
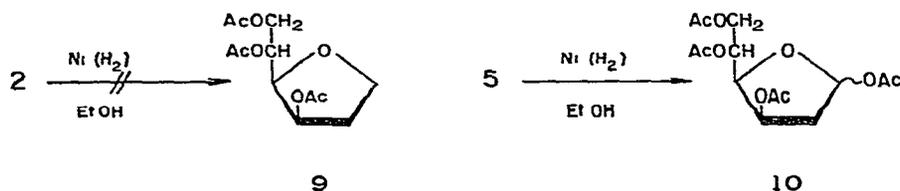
Par action de l'acétone en présence de sulfate de cuivre sec sur le dérivé précédent, un dérivé mono-*O*-isopropylidène (4) est obtenu pour lequel la spectrométrie de masse indique en particulier une fragmentation à *m/e* 101 caractéristique du dérivé *O*-isopropylidène en C-5-C-6 d'un hexofuranose<sup>11</sup>.

Ces premiers éléments nous ont donc conduits à proposer la structure d'un éthyl 2-*S*-éthyl-1,2-dithiohexofuranoside comme hypothèse de travail pour le composé 3, hypothèse confirmée par les résultats suivants.

L'action du chlorure mercurique en présence de carbonate de cadmium et d'eau sur le thiohexoside peracétylé (2) conduit à éliminer un groupement éthylthio, ce qui confirme sa nature glycosidique. Le 3,5,6-tri-*O*-acétyl-2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-mannofuranose (6), isolé sous forme cristalline, montre bien dans son spectre de masse les fragmentations attendues, en particulier celle à *m/e* 145 caractéristique de la fragmentation en C-4-C-5 d'un hexofuranose peracétylé<sup>12</sup>; on doit noter par ailleurs que de façon inattendue, ce composé ne montre pas de mutarotation dans le chloroforme. L'acétylation dans la pyridine de l'hydroxyle restant conduit à un dérivé tétra-*O*-acétylé (5) qui montre en spectrométrie de masse le même type de fragmentation<sup>12</sup>.

La réduction du 3,5,6-tri-*O*-acétyl-2-*S*-éthyl-2-thio-hexofuranose (6) par action de l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à un 2-*S*-éthyl-2-thio-hexitol isolé sous forme de son dérivé peracétylé (7) et dont la désulfurisation par le nickel Raney donne en rendement quantitatif le 1,3,4,5,6-penta-*O*-acétyl-2-désoxy-*D*-arabino-hexitol<sup>13</sup> (8).

Il était tentant, partant du thioglycoside 2, d'obtenir par le même type de réduction le 1,4-anhydro-2-désoxy-*D*-arabino-hexitol (9). On sait que la réduction par le nickel Raney de thioglycofuranosides conduit aisément à ce type de composés<sup>14</sup>. En fait, la désulfurisation dans des conditions classiques de ce 1,2-dithio-hexofuranoside n'a conduit qu'à un mélange complexe contenant des fractions insaturées. Notons que la désulfurisation par le nickel Raney de thioglycosides comportant un groupement alkylthio en C-2 ne semble pas avoir encore été réalisée. Par contre, la réduction sous les mêmes conditions du 1,3,5,6-tétra-*O*-acétyl-2-*S*-éthyl-2-thiohexofuranose (5) a bien conduit au dérivé correspondant désoxy en C-2 attendu (10), et dont le spectre de r.m.n. montre bien le triplet à champ élevé caractéristique des protons méthyléniques en C-2.



L'attribution des configurations en C-1 et C-2 sur le dithiohexoside 3 résulte des considérations suivantes.

L'hydrolyse de ce composé (3), soit par le chlorure mercurique, soit par l'acide,

conduit au 2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-mannopyranose<sup>8</sup> (**11**) obtenu sous forme d'un mélange sirupeux des anomères  $\alpha$  et  $\beta$ . On n'obtient pas son épimère, le 2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-glucose<sup>9</sup> (**15**). Le spectre de r.m.n. à 100 MHz de ce composé **11**, mesuré dans l'oxyde de deutérium après quatre heures d'équilibration, montre à bas champ, deux doublets à  $\delta$  5.36 et 5.02 p.p.m. avec un couplage identique de  $\sim 1.5$  Hz et un rapport d'intensités respectives 3:2, voisin des valeurs à 60 MHz précédemment décrites<sup>8,9</sup> pour les anomères  $\alpha$  et  $\beta$  du 2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-mannopyranose et qui excluent les dérivés correspondants du glucopyranose.

L'acétylation du composé **11** conduit au mélange des anomères du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy-2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-mannopyranose, à partir duquel l'anomère  $\alpha$  (**12**) est obtenu sous forme cristalline. Le spectre de r.m.n. à 100 MHz du composé **12** (Fig. 1), mesuré dans le chloroforme-*d*, montre à bas champ un doublet étroit à  $\delta$  3.75 (H-1 faiblement couplé avec H-2 équatorial), et à haut champ (par effet inductif<sup>9</sup> du groupement S<sub>Et</sub> en C-2) un quadruplet étroit à  $\delta$  6.59 (H-2, couplé avec H-1 et aussi avec H-3,  $J_{2,3}$  4.0 Hz). Un échantillon cristallin de **12**, obtenu par une synthèse<sup>15</sup> partant du 2-*S*-éthyl-2-thio-*D*-mannose diéthyl-dithioacétal, est identique en tous points avec le composé **12** obtenu en partant du thioglycoside **3** (voir partie expérimentale).

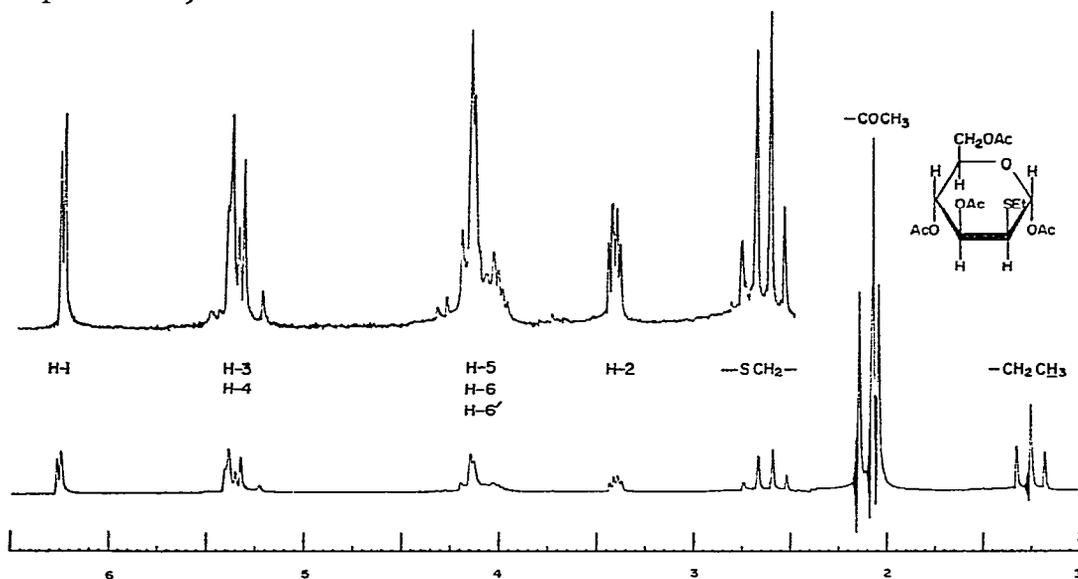
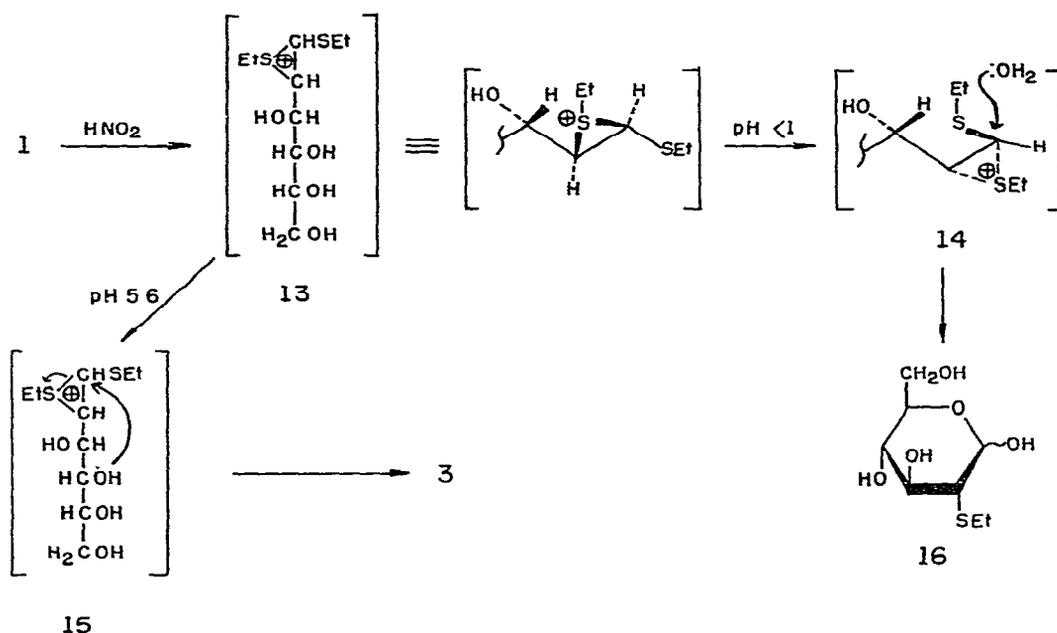


Fig. 1. Le spectre de r.m.n. du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-*S*-éthyl-2-thio- $\alpha$ -*D*-mannopyranose (**12**) à 100 MHz dans le chloroforme-*d*.

Le couplage  $J_{1,2}$  de 8 Hz rencontré dans les spectres de r.m.n. des composés **2** et **3** est d'autre part incompatible avec un couplage  $J_{1,2}$  *cis*, qui ne devrait pas dépasser 4 à 5 Hz, suggérant par conséquent la configuration anomérique  $\alpha$  pour ces composés, configuration que confirme l'application des règles d'Hudson qui attribuent la configuration anomérique  $\alpha$  en série *D* au composé possédant le plus haut pouvoir rotatoire en valeur absolue et le signe positif.

L'utilisation des méthodes cristallographiques a par ailleurs permis de confirmer<sup>16</sup> la structure d'un éthyl 2-S-éthyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside pour le composé **3** obtenu par action de l'acide nitreux à pH 5.6 sur le 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal.

Le mécanisme suivant est proposé pour sa formation, et un parallèle doit être établi avec l'obtention du 2-S-éthyl-2-thio-D-glucose (**16**) précédemment isolé sous des conditions de désamination similaires bien que nettement plus acides partant du même dithioacétal<sup>8,9</sup>.



Dans les deux cas, la participation d'un groupement éthylthio dans la stabilisation de l'ion carbonium en C-2 (**13**) est évidente et constitue le tronc commun de cette réaction de désamination dont le cours ultérieur apparaît par contre en étroite relation avec les conditions ioniques du milieu qui conduisent, à pH 5.6, au thio-glycoside **3** par attaque nucléophile intramoléculaire de l'hydroxyle en C-4 (**15**), alors qu'à pH plus acide, c'est le solvant qui attaque l'ion épisulfonium<sup>9</sup> en C-1 (**14**) avec formation d'un hémithioacétal instable qui régénère l'aldose **16** par un processus classique.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Les points de fusion ont été mesurés sous microscope sur platine de Leitz, et sont corrigés. La pureté de tous les composés a été vérifiée par chromatographie sur plaque de gel de silice (solvant benzène-méthanol 19:1 ou 49:1). Les réactions ont été suivies sur ces mêmes plaques. Les microanalyses élémentaires

ont été réalisées par le laboratoire central de microanalyse du C.N.R.S. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du « Quick polarimètre » de Roussel et Jouan. Les spectres de r.m.n. ont été établis en solution dans le chloroforme-*d* à la fréquence de 60 MHz sur appareil Varian A-60 par M<sup>me</sup>. L. Alais, ou à 100 MHz sur appareil Varian HA-100 par M. P.L. Durette. Les déplacements chimiques sont mesurés en  $\delta$  (p.p.m.) à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence et comme signal de serrure (pour les spectres mesurés à 100 MHz). Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil MS-9 (A.E.I., Manchester, Angleterre) sous la direction de M. B.C. Das. Les données de diffraction de poudres aux rayons-X se réfèrent aux intervalles interplanaires (Å) pour la radiation CuK $\alpha$ . Les intensités relatives ont été estimées visuellement : f, faible; m, modéré; p, puissant; t, très. Les lignes les plus importantes sont notées (1, la plus importante), les chiffres doubles indiquent des intensités égales. Le diamètre de l'appareil était de 114.59 mm.

*Chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal (1)*. — Le 2-amino-2-désoxy-D-glucose chlorhydrate (15 g) est additionné d'acide chlorhydrique fumant (*d* 1.10) et de 45 ml d'éthanethiol. L'agitation est poursuivie à température ambiante jusqu'à dissolution complète de la suspension (environ 30 h). La solution limpide est alors diluée avec 1000 ml d'éthanol et neutralisée par addition de 310 g de carbonate de plomb. Les sels de plomb, insolubles, sont éliminés par filtration et lavés avec 500 ml d'éthanol. Les solutions éthanoliennes, concentrées sous pression réduite, conduisent à un résidu qui, repris par un mélange éthanol-éther conduit à 20 g de cristaux blancs, rendement 90%, p. f. 106–107° (après dessiccation à 103–104°; sans dessiccation le composé fond à 82–83°),  $[\alpha]_D^{27} - 21^\circ$  (*c* 1.14, eau). [Lit.<sup>17</sup>, p.f. 75–76°,  $[\alpha]_D - 18.5^\circ$  (*c* 0.2, eau); lit.<sup>18</sup>, p.f. 79–80°,  $[\alpha]_D - 16^\circ$  (*c* 2.5, eau); lit.<sup>19</sup>, p.f. 109–110°,  $[\alpha]_D - 24^\circ$  (*c* 1, eau), pour le 2-amino-2-désoxy-D-glucose diéthyl-dithioacétal]. Données de diffraction de poudre aux rayons-X (on obtient les mêmes données avec le composé de p.f. 82–83° et avec le composé séché de p.f. 103–104°) : 20.77p (4), 8.60tp (1), 7.06f, 5.30p (2,2), 4.85f, 4.60f, 4.45m, 4.23f, 4.08p (2,2), 3.57m, 3.45f, 3.30f, 3.11f, 3.03tf, 2.96f, 2.83f, 2.67tf, et 2.56m.

*Anal. Calc.* pour C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 37.30; H, 7.51; Cl, 11.01; N, 4.35; S, 19.92. Trouvé : C, 37.09; H, 7.73; Cl, 10.72; N, 4.24; S, 19.34.

*Éthyl 3,5,6-tri-O-acétyl-2-S-éthyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (2)*. — Le dithioacétal précédent (1) (10 g, 30 mmoles) est dissous dans 100 ml d'une solution tampon acétate de sodium (pH 5.6), obtenue par mélange de solutions approximativement M d'acide acétique et de soude, et additionné à une température ne dépassant pas 5° de 10 g (144 mmoles) de nitrite de sodium dissous dans 100 ml d'eau. L'agitation magnétique est poursuivie pendant une nuit. Après dégazage par passage d'un courant d'azote, la solution est concentrée sous pression réduite et achevée de sécher par lyophilisation. Une chromatographie sur papier (solvant butanol-acide acétique-eau 4:1:5, révélation periodate-benzidine et ninhydrine) réalisée sur un aliquot, après déminéralisation à l'aide d'une résine « Amberlite MB-3 », montre qu'il ne reste plus de l'aminosucré de départ, mais que sont apparues quatre taches au moins se révélant au periodate-benzidine, de *R<sub>F</sub>* respectif 0.39, 0.58, 0.72 et 0.82. La tache de *R<sub>F</sub>* 0.82

semble constituer au moins la moitié du mélange total. L'isolement de ce composé est réalisé de façon préparative comme suit.

Le mélange de sels minéraux et de produits de désamination obtenus après le séchage par lyophilisation précédent est repris par la pyridine (100 ml) et additionné d'anhydride acétique (200 ml). Après 20 h à température ordinaire, la solution pyridinique est versée dans la glace et extraite à plusieurs reprises par le chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont lavées successivement par des solutions aqueuses froides d'hydrogénosulfate de potassium à 10%, d'hydrogencarbonate de sodium et d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution chloroformique, concentrée sous pression réduite, conduit à une huile (11.5 g) qui montre par chromatographie sur plaque de gel de silice (benzène-méthanol 19:1) quatre taches de  $R_F$  0.74, 0.68, 0.62 et 0.54. La chromatographie sur colonne de gel de silice du mélange total permet d'isoler par élution à l'aide d'un mélange benzène-éther 19:1, le constituant essentiel de  $R_F$  0.74 (4.2 g, 35%) sous forme d'une huile qui cristallise spontanément mais n'a pu être recristallisée dans un solvant; p.e.<sub>0.005</sub> 150°,  $[\alpha]_D^{23} + 74.2^\circ$  (*c* 3.18, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  394 ( $M^+$ ). 333 ( $M^+ - \text{SEt}$ ). Spectre de r.m.n. (100 MHz) :  $\delta$  5.17d ( $J_{1,2}$  8 Hz, H-1), 3.20 (d de d) ( $J_{2,3}$  4.5 Hz, H-2), 5.56 (d de d) ( $J_{3,4}$  3.5 Hz, H-3), 5.22m (H-5), 4.05-4.58m (H-4,6,6'), 2.50-2.82m (SCH<sub>2</sub>), 2.00s, 2.05s, 2.10s, (OAc), 1.31t et 1.25t (CH<sub>3</sub>, -SEt).

*Anal.* Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 48.73; H, 6.59; S, 16.24. Trouvé : C, 48.75; H, 6.71; S, 16.03.

*Éthyl 2-S-éthyl-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (3).* — Le dérivé peracétylé précédent (2) (1.27 g) est dissous dans le méthanol anhydre (15 ml) et additionné d'une solution de méthylate de sodium M dans le méthanol (5 ml). Après 45 min à température ambiante, la solution est neutralisée par addition de résine échangeuse « Amberlite IR-120 » (H<sup>+</sup>) préalablement lavée par le même solvant. La solution méthanolique neutre est concentrée sous pression réduite et conduit à une substance qui est recristallisée dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (0.46 g, 53%); p.f. 92-93°,  $[\alpha]_D^{27} + 108.2^\circ$  (*c* 1.6, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  268 ( $M^+$ ) et  $m/e$  207 ( $M^+ - \text{SEt}$ ). Spectre de r.m.n. (100 MHz) :  $\delta$  5.14d ( $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 3.21q ( $J_{2,3}$  4.8 Hz, H-2), 4.31q, ( $J_{3,4}$  2.5 Hz, H-3), 2.64q, 2.70q (CH<sub>2</sub>S), et 1.29t (CH<sub>3</sub>, -SEt).

*Anal.* Calc. pour C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 44.77; H, 7.52; S, 23.88. Trouvé : C, 44.51; H, 7.38; S, 23.79.

*Oxydation du dérivé 3 par le tétraacétate de plomb.* — L'oxydation est réalisée comparativement avec un échantillon authentique de 2,5-anhydro-D-xylose diisobutyl-dithioacétal<sup>20</sup> dans le benzène. L'excès d'oxydant est titré en retour par une solution 0.1M d'hyposulfite de sodium. Au bout de 5 min, le témoin 2,5-anhydro-D-xylose diisobutyl-dithioacétal consomme 1 mole d'oxydant. Dans le même temps, le thioglycoside 3 consomme 1.08 moles d'oxydant. Après 10 min, la suroxydation due aux groupements alkylthio est notable.

*Oxydation du dérivé 3 par l'acide periodique et libération du formaldéhyde.* — Le thioglycoside 3 est oxydé par l'acide periodique dans un milieu aqueux et la libération

du formaldéhyde après 1 h est mesurée par formation du méthylène bis(méthone)<sup>21</sup>, p.f. 190–191°. On obtient 0.78 mole de formaldéhyde par mole de thioglycoside 3.

*Éthyl 2-S-éthyl-5,6-O-isopropylidène-1,2-dithio- $\alpha$ -D-mannofuranoside (4).* — Le thioglycoside 3 (210 mg) est dissous dans l'acétone anhydre (20 ml) et additionné de sulfate de cuivre sec fraîchement calciné (230 mg). Après 3 jours d'agitation magnétique à température ambiante, la solution acétonique est versée dans un excès d'ammoniaque, débarrassée des sels minéraux par filtration et concentrée sous pression réduite. Le résidu sirupeux, repris par le chloroforme, est lavé par l'eau. Le dérivé *O*-isopropylidène 4, qui contient encore des traces de produit de départ, est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et éluée par un mélange benzène-éther 9:1. Il est obtenu sous forme d'une huile (150 mg, 63%); p.e.<sub>0</sub> 145–148°,  $[\alpha]_D^{22} +91^\circ$  (*c* 0.76, chloroforme). Spectre de masse : *m/e* 308 ( $M^+$ ), 293 ( $M^+ - 15$ ), 247 ( $M^+ - \text{SEt}$ ), 189 ( $M^+ - \text{SEt} - \text{Me}_2\text{CO}$ ), 101 ( $\text{Me}_2\text{C}-\overset{\cdot}{\text{O}}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ) Spectre de r.m.n.  $\delta$  5.11d ( $J_{1,2}$  8 Hz, H-1), 3.26q ( $J_{2,3}$  4.5 Hz, H-2) et 1.38m ( $\text{Me}_2\text{C}$  et  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SEt}$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 50.61; H, 7.84; S, 20.79. Trouvé : C, 50.44; H, 7.70; S, 20.67.

*3,5,6-Tri-O-acétyl-2-S-éthyl-2-thio-D-mannofuranose (6).* — Dans l'acétone (30 ml), on ajoute de l'eau (1.5 ml), du carbonate de cadmium (4 g) et du chlorure mercurique (12 g). Après une forte agitation mécanique de 10 min, le thioglycoside 2 (3.5 g), dissous dans l'acétone (30 ml), est ajouté lentement. L'agitation est poursuivie pendant 20 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite partiellement débarrassé des sels minéraux par filtration, le filtrat étant reçu dans une fiole contenant elle-même du carbonate de cadmium. Après concentration sous pression réduite de la solution acétonique, le résidu sirupeux est extrait à plusieurs reprises par le chloroforme, et les solutions chloroformiques réunies sont débarrassées des sels minéraux résiduels par lavage à l'aide d'une solution aqueuse d'iodure de potassium d'abord, d'eau ensuite. La concentration sous pression réduite des solutions chloroformiques, au préalable séchées sur sulfate de sodium, conduit à une huile (2.9 g, 94%) qui est recristallisée dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole; p.f. 86–87°,  $[\alpha]_D^{26} +51.5^\circ$  (*c* 1.3, chloroforme). Spectre de masse : *m/e* 350 ( $M^+$ ), 333 ( $M^+ - \text{OH}$ ), 290 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), et 145 ( $\text{AcOCH}_2-\text{CH}=\text{O}^+\text{Ac}$ ). Spectre de r.m.n.  $\delta$  5.41d ( $J_{1,2}$  5.5 Hz, H-1), 3.26t ( $J_{2,3}$  5 Hz, H-2), 5.60q ( $J_{3,4}$  3 Hz, H-3), 2.02 (3 s) (OAc), et 1.25t ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SEt}$ ).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$ : C, 48.00; H, 6.33; S, 9.15. Trouvé : C, 48.05; H, 6.33; S, 9.11.

*1,3,5,6-Tétra-O-acétyl-2-S-éthyl-2-thio-D-mannofuranose (5).* — Le dérivé précédent (6, 1.40 g) est dissous dans la pyridine anhydre (10 ml) et additionné d'anhydride acétique (4 ml). Après 24 h à température ambiante, la solution est versée dans l'eau glacée et extraite de la manière habituelle. La concentration sous pression réduite de la solution chloroformique conduit à une huile (1.20 g, 77%), homogène par chromatographie sur plaque de gel de silice (benzène-méthanol 19:1,

$R_F$  0.64),  $[\alpha]_D^{30} + 59.3^\circ$  ( $c$  1.02, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  332 ( $M^+ - CH_3CO_2H$ ), 247 ( $M^+ - CH_2OAc - CH=O^+Ac$ ), et 145 ( $CH_2OAc - CHO^+Ac$ ). Spectre de r.m.n.  $\delta$  6.21d ( $J_{1,2}$  5.5 Hz, H-1), 3.49t ( $J_{2,3}$  6 Hz, H-2), 5.66q ( $J_{3,4}$  3 Hz, H-3), 2.06 (3s) (OAc) et 1.23t ( $CH_3$ , -SEt).

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{24}O_9S$  : C, 48.99; H, 6.16; S, 8.17. Trouvé : C, 49.06; H, 6.20; S, 8.20.

*1,3,4,5,6-Penta-O-acétyl-2-S-éthyl-2-thio-D-mannitol* (7). — L'hydrure de lithium et d'aluminium (1 g) est dissous dans le tétrahydrofurane sec (30 ml). La solution amenée à 0° est additionnée avec agitation magnétique et sur une période de 30 min de 3,5,6-tri-O-acétyl-2-S-éthyl-2-thio-D-mannofuranose (6, 2.4 g) dissous dans le tétrahydrofurane (10 ml). Après 30 min, la réaction est placée à température ambiante et l'agitation maintenue pendant 17 h. L'excès d'hydrure est ensuite décomposé par addition d'acétate d'éthyle et la solution amenée à sec sous pression réduite. Le résidu, séché finalement par lyophilisation, est repris par 40 ml d'anhydride acétique auquel on ajoute 10 ml de pyridine. Après 24 h à température ambiante, le dérivé acétylé est extrait de la manière habituelle et conduit à une substance huileuse qui cristallise dans le méthanol (2.6 g, 82%); p.f. 120–121°,  $[\alpha]_D^{30} + 21.0^\circ$  ( $c$  1.11, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  436 ( $M^+$ ) et 375 ( $M^+ - SEt$ ). Spectre de r.m.n.  $\delta$  2.08m (OAc) et 1.25t ( $CH_3$ , -SEt).

*Anal.* Calc. pour  $C_{18}H_{28}O_{10}S$  : C, 49.54; H, 6.48; S, 7.32. Trouvé : C, 49.59; H, 6.58; S, 7.43.

*1,3,4,5,6-Penta-O-acétyl-2-désoxy-D-arabino-hexitol* (8). — Le dérivé peracétylé précédent (7, 526 mg) est dissous dans l'éthanol (30 ml) contenant du nickel Raney (5 ml). Après un reflux d'une heure avec forte agitation mécanique, le catalyseur est éliminé par filtration. La solution éthanolique, concentrée sous pression réduite, conduit à 421 mg d'une huile qui cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole; p.f. 84–85°,  $[\alpha]_D^{27} + 38.5^\circ$  ( $c$  1, chloroforme). Lit.<sup>13</sup>, p.f. 86–87° (éther-éther de pétrole),  $[\alpha]_D^{27} + 35.3^\circ$  ( $c$  5, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  303 ( $M^+ - CH_2OAc$ ), 231 ( $CH_2OAc - CH_2 - CHOAc - C^+HOAc$ ) et 217 ( $CH_2OAc - CHOAc - C^+HOAc$ ).

*Anal.* Calc. pour  $C_{16}H_{24}O_{10}$  : C, 51.06; H, 6.42. Trouvé : C, 51.01; H, 6.26.

*1,3,5,6-Tétra-O-acétyl-2-désoxy-D-arabino-hexofuranose* (10). — Le dérivé 2-éthylthio (6, 1.13 g) est dissous dans l'éthanol et additionné de nickel Raney en suspension dans l'éthanol (10 ml). Après un reflux de 2 h, le catalyseur est éliminé par filtration et la solution éthanolique, concentrée sous pression réduite, laisse apparaître une huile (0.81 g), qui cristallise dans l'éther; p.f. 91–92°,  $[\alpha]_D^{30} + 36.0^\circ$  ( $c$  1, chloroforme). Spectre de masse :  $m/e$  289 ( $M^+ - CH_3CO$ ), 272 ( $M^+ - CH_3CO_2H$ ), 187 ( $M^+ - CH_2OAc - CH=O^+Ac$ ), et 145 ( $CH_2OAc - CH=O^+Ac$ ). Spectre de r.m.n.  $\delta$  6.50t ( $J_{1,2}$  5 Hz, H-1); 2.38t (2H) ( $J_{2,3}$  5 Hz, H-2), 5.88q (H-3) et 2.05 (4s) (OAc)

*Anal.* Calc. pour  $C_{14}H_{20}O_9$  : C, 50.60; H, 6.07; Trouvé : C, 50.87; H, 6.14.

*2-S-Éthyl-2-thio- $\alpha,\beta$ -D-mannopyranose* (11). — *A. Hydrolyse du thioglycoside* (3) par le chlorure mercurique. Le thioglycoside 3 (660 mg) est dissous à chaud dans l'eau (20 ml) et additionné à 40° environ de carbonate de baryum (1.5 g) et, sous forte agitation, d'une solution chaude de chlorure mercurique (1.1 g) dissoute dans l'eau

(15 ml). Après 6 h d'agitation, la solution est filtrée sur carbonate de baryum et réduite jusqu'à obtention d'un résidu qui est extrait à plusieurs reprises par l'éthanol. Après concentration des solutions éthanoliques, on obtient une huile (450 mg) qui contient encore quelques sels minéraux. Le spectre de r.m.n., établi dans l'oxyde de deutérium après 4 h d'équilibration, est identique à celui d'un échantillon du composé **11** obtenu de la façon suivante.

*B. Hydrolyse du thioglycoside (3) par l'acide.* Le thioglycoside **3** (200 mg) est dissous dans l'acide chlorhydrique aqueux à 50 mM (20 ml) qui contient de l'Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) (10 ml). Après 18 h à température ambiante, la suspension est filtrée et le filtrat est évaporé à température ambiante, avec addition fractionnée d'alcool isopropylique, qui facilite l'entraînement de l'acide chlorhydrique. Le composé **11** est obtenu sous forme d'un sirop homogène en chromatographie sur papier ( $R_F$  0.6; papier Whatman n° 1, alcool butylique-éthanol-eau, 3:1:1. Spectre de r.m.n. (D<sub>2</sub>O, après 4 h d'équilibration, 100 MHz), 5.36d ( $J_{1e,2}$  1.6 Hz, H-1 $\alpha$ ) et 5.01d ( $J_{1a,2}$  1.5 Hz, H-1 $\beta$ ); les rapports d'intensités respectifs sont environ 3:2. [Lit.<sup>8,9</sup>,  $\delta$  (D<sub>2</sub>O, 60 MHz) 5.40d ( $J_{1e,2}$  1.6 Hz, H-1 $\alpha$ ) et 5.07d ( $J_{1a,2}$  1.6 Hz, H-1 $\beta$ ), rapports d'intensités respectifs 3:2.]

*1,3,4,6-Tétra-O-acétyl-2-S-éthyl-2-thio- $\alpha$ -D-mannopyranose (12).* — Le composé **11** (100 mg) est dissout dans la pyridine (3 ml) et additionné d'anhydride acétique (1.5 ml). Après 24 h, le mélange réactionnel est versé sur la glace et l'extraction du composé peracétylé réalisée de la manière habituelle. Après deux recristallisations dans un mélange dichlorométhane-éther, on obtient des cristaux blancs, p.f. 115–116°,  $[\alpha]_D^{23} +40^\circ$  ( $c$  1, chloroforme). Spectre de r.m.n. (100 MHz) (Fig. 1) :  $\delta$  6.25d ( $J_{1,2}$  2.0 Hz, H-1), 4.70–4.89m (H-3,4), 4.04–4.20m (H-5,6,6'), 3.41q ( $J_{2,3}$  4.0 Hz, H-2), 2.63q ( $J$  7.0 Hz, CH<sub>2</sub>S), 2.5s, 2.08s, 2.05s (OAc) et 1.26t (CH<sub>3</sub>-SEt). Données de diffraction de poudre aux rayons X : 10.76f, 9.87p (2), 7.98tp (1), 6.47m, 5.56m, 5.38m, 4.94m, 4.60f, 4.42tf, 4.31p (3,3), 4.64p (3,3), 3.51f, et 3.40tf.

*Anal. Calc.* pour C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>S: C, 48.98; H, 6.16; S, 8.16. Trouvé : C, 49.02; H, 5.97; S, 8.03.

Ce composé **12** est identique par spectre de r.m.n., par diffraction aux rayons-X, et par p.f. de mélange, à un autre échantillon préparé par une voie différente<sup>15</sup>.

## RÉFÉRENCES

- 1 J. DEFAYE ET T. NAKAMURA — Société Chimique de France, Division de Chimie Organique, réunion du 23 septembre 1969, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, sept. 1969 n° 10b, Abstract n° 8 et Colloque Franco-Tchécoslovaque sur la chimie et la biochimie des glucides, Smolenice, sept. 1969. Abstract n° 10.
- 2 J. H. RIDD, *Quart. Rev.* (London), 15 (1961) 418.
- 3 S. FEAT, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 2 (1946) 37; F. SHAFIZADEH, *ibid.*, 13 (1958) 9; J. DEFAYE, *ibid.*, 25 (1970) 181.
- 4 B. C. BERA, A. B. FOSTER ET M. STACEY, *J. Chem. Soc.*, (1956) 4531.
- 5 J. DEFAYE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1964) 999.
- 6 P. A. LEVENE, *J. Biol. Chem.*, 39 (1919) 69.
- 7 A. B. FOSTER, *Chem. Ind.* (London), (1955) 627.
- 8 D. HORTON, LIGAYA G. MAGBANUA ET J. M. J. TRONCHET, *Chem. Ind.* (London), 1718 (1966).

- 9 A. E. EL ASHMAWY, D. HORTON, LIGAYA G. MAGBANUA ET J. M. J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 299.
- 10 J. DEFAYE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1101.
- 11 D. C. DEJONGH ET K. BIEMANN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 67.
- 12 K. BIEMANN, D. C. DEJONGH ET H. K. SCHNOES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85 (1963) 1763.
- 13 M. L. WOLFROM, M. KONIGSBERG, F. B. MOODY ET R. M. GOEPP, JR., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68 (1946) 122.
- 14 D. HORTON ET D. H. HUTSON, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 18 (1963) 123.
- 15 B. BERRANG ET D. HORTON, *Chem. Commun.*, (1970) 1038.
- 16 J. DEFAYE, A. DUCRUIX ET C. PASCARD, *Carbohydr. Res.*, en préparation.
- 17 M. W. WHITEHOUSE, P. W. KENT ET C. A. PASTERNAK, *J. Chem. Soc.*, (1954) 2315.
- 18 L. HOUGH ET M. I. TAHA, *J. Chem. Soc.*, (1957) 3564.
- 19 M. L. WOLFROM ET K. ANNO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 6150.
- 20 H. ZINNER, H. BRANDHOFF, H. SCHMANDKE, H. KRISTEN ET R. HAUN, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 3151.
- 21 R. E. REEVES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 63 (1941) 1476.

*Carbohydr. Res.*, 16 (1971) 133-144