

Note

Un accès aisé aux dérivés du méthyl- α -D-gulopyranoside et du 3-O-méthyl-D-galactose*

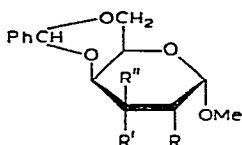
JACQUES DEFAYE ET ANDRÉE GADELLE

Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, Centre National de la Recherche Scientifique, B.P. 53, 38041 Grenoble (France)

(Reçu le 24 décembre 1974; accepté le 10 mars 1975)

Des résultats récents^{1,2} ont montré que l'emploi du réactif diméthyl sulfoxyde-anhydrides acétique¹ ou phosphorique² comme agents d'oxydation ne devait pas être limité à des fonctions alcool primaire ou secondaire isolées et que, en particulier, des hexulosides d'accessibilité difficile pouvaient être obtenus aisément par cette voie à partir de dérivés glucidiques très partiellement protégés. C'est ainsi que le méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose¹ et, par voie de conséquence le méthyl- α -D-ribo-hexuloside correspondant³ ont été obtenus respectivement en 2 et 3 étapes avec des rendements de l'ordre de 20 % à partir du méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside. La présente note a pour objet l'application de cette réaction au dérivé correspondant du D-galactose.

Le méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-galactopyranoside⁴ (1), soumis à l'action du diméthyl sulfoxyde en présence d'anhydride acétique à température ambiante pendant 28 h, conduit à un mélange comportant au moins 3 composants qui ont été séparés par chromatographie préparative. Le composant principal, obtenu avec un



	R	R'	R''
1	OH	H	OH
2	OAc	O	
3	OAc	H	OAc
4	OH	H	OCH ₂ SMe
5	OCH ₂ SMe	H	OH
6	OCH ₂ SMe	H	OCH ₂ SMe
7	OH	OH	H
8	OAc	OAc	H
9	OH	H	OMe

*Oxydation sélective de diols vicinaux secondaires. Partie II. Pour la première partie, voir Réf. 1. Ce travail a bénéficié d'un contrat de recherche sur programme avec la Société l'Air Liquide, Paris.

rendement de 37 %, a été identifié au méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-xylohexopyranosid-3-ulose (2) par son spectre de r.m.n. qui montre en particulier un doublet à bas champs attribuable à un proton porté par un atome de carbone substitué par un groupe électronégatif. Le couplage de 3,9 Hz que l'on retrouve à champs plus élevés pour le proton anomérique est en accord avec une configuration α -D du radical alkyl-glycoside. Les signaux attribuables aux autres protons de l'hétérocycle glucidique montrent des couplages superposables à ceux du méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-galactopyranoside (3), indiquant une configuration identique au niveau de C-4, C-5. Le spectre infra-rouge de ce composé confirme par ailleurs la présence d'un groupement carbonyle dans la molécule. Deux autres composants, isolés de ce mélange brut, ont été identifiés au diacétate *galacto* 3 (12 %) et au produit de départ inchangé (22 %). Une série de composants minoritaires identifiés de façon tentative aux éthers (méthylthio)méthyliques en C-2 (5), C-3 (4) et C-2, C-3 (6), n'ont pu être séparés dans les présentes conditions. Néanmoins, l'intérêt des dérivés partiellement substitués du galactose nous a conduits à rechercher des conditions qui pourraient permettre l'isolement à l'échelle préparative de l'un au moins de ces composés. Ces conditions ont été obtenues en limitant l'action du réactif oxydant à 9 h. Le mélange total est alors réduit par le borohydrure de sodium et le méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-(méthylthio)méthyl- α -D-galactopyranoside (4) isolé avec un rendement de 11 % à côté des éthers correspondants (5 et 6) très minoritaires. Sa réduction par le nickel de Raney conduit au méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-méthyl- α -D-galactopyranoside⁶ (9) attendu.

Il est connu que la réduction de cyclohexanones et d'hexulosides par le borohydrure de sodium dans les conditions classiques, en utilisant comme solvant l'eau ou un alcool aqueux, conduit de préférence à l'alcool axial correspondant^{7,8}. On pouvait donc attendre de la réduction de 2 l'obtention d'un dérivé de configuration α -D-*gulo* (7), ce qui a été réalisé avec un rendement de 52 %. La structure de ce dérivé a été confirmée par référence à la littérature⁹, par l'étude de son spectre de r.m.n. ainsi que de celui de son diacétate qui montre en particulier un couplage gauche pour les protons en C-2, C-3, et par l'obtention de la phénylhydrazone du gulose¹⁰ par action du réactif correspondant sur le produit d'hydrolyse de 7. Comme cela avait été mis en évidence par des mesures de liaison hydrogène intramoléculaire¹¹, la conformation préférentielle des méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-hexopyranosides de configuration *galacto* et *gulo*, telle que l'étude des spectres de ¹H-r.m.n. de l'ensemble des dérivés décrits au cours de ce travail permet de la prévoir, est bien ⁴C₁ (D).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les méthodes utilisées ont été décrites dans un travail antérieur¹. Le spectre infra-rouge a été enregistré sur un appareil Perkin-Elmer 521 par M. Gey (Département de Chimie de l'Université). Les spectres de masse* ont été

*La fragmentation en impact électronique de l'ensemble des composés décrits a fait l'objet d'une étude systématique¹² qui sera rapportée dans un travail ultérieur.

TABLEAU I

DONNÉES DE $^1\text{H-R.M.N.}^a$ POUR LES MÉTHYL-4,6-*O*-BENZYLIDÈNE- α -D-HEXOPYRANOSIDES DE CONFIGURATION *galacto* (3, 4, 9), *gulo* (7, 8) ET LE DÉRIVÉ 2-*O*-ACÉTYL-*xylo*-HEXOPYRANOSID-3-ULOSE CORRESPONDANT (2)

Composé	Solvant	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5 ^b	H-6a ^c	H-6b ^c
<i>Protons de l'hétérocycle glucidique</i>								
2 ^d	CDCl_3	5,26 d $J_{1,2}$ 3,9	5,92 d		4,54 d $J_{4,5}$ 1,5	3,90 m	4,40 q $J_{5,6a}$ 1,5	4,14 q $J_{5,6a}$ 1,5 $J_{a,b}$ 13
3	C_6D_6	5,16 d $J_{1,2}$ 3,2	5,61 dd $J_{2,3}$ 10,5	5,72 dd $J_{3,4}$ 3,2	4,24 dd $J_{4,5}$ 1,5	3,06 m	3,97 q $J_{5,6b}$ 1,7	3,37 q $J_{5,6a}$ 1,8 $J_{a,b}$ 12,5
4	Me_2SO	4,69 d $J_{1,2}$ 3,5	3,80 oct $J_{2,3}$ 10 $J_{2,\text{OH}}$ 6,5	3,92 dd $J_{3,4}$ 3,3	4,38 dd $J_{4,5}$ 1	3,60 s app. large	4,05 ^b s app. large	
7	CDCl_3	4,91 d $J_{1,2}$ 3,5		4,02 m	4,16 dd $J_{3,4}$ 3 $J_{4,5}$ 1,5	3,81 s app. large	4,32 q $J_{5,6b}$ 1,5	4,10 q $J_{5,6a}$ 1,4 $J_{a,b}$ 12
8	C_6D_6	4,88 d $J_{1,2}$ 4	5,46 t $J_{2,3}$ 4	5,64 dd $J_{3,4}$ 3	3,62 dd $J_{4,5}$ 1,5	3,58 s app. large	4,06 q $J_{5,6b}$ 1,5	3,46 q $J_{5,6a}$ 1,6 $J_{a,b}$ 12
9	Me_2SO	4,66 d $J_{1,2}$ 3,5	3,74 oct $J_{2,3}$ 10 $J_{2,\text{OH}}$ 6,5	3,44 dd $J_{3,4}$ 3,5	4,40 dd $J_{4,5}$ 1	3,56 s app. large	4,05 ^b s app. large	

Composé	Solvant	$\text{Ph}(\text{CH})^b$	$(\text{Ph})\text{CH}$	Autres protons
<i>Autres protons</i>				
2 ^d	CDCl_3	7,42 m	5,60 s	3,44 s (3H), OCH_3 ; 2,20 s (3H), OAc
3	C_6D_6	7,65 et 7,14 (2m)	5,27 s	3,02 s (3H), OCH_3 ; 1,67 s (6H), OAc
4	Me_2SO	7,40 m	5,60 s	4,89 (OH, C-2), 4,77 s (2H), OCH_2S ; 3,32 s (3H), OCH_3 ; 2,10 s (3H), SCH_3
7	CDCl_3	7,52 et 7,40 (2m)	5,56 s	3,48 s (3H), OCH_3
8	C_6D_6	7,66 et 7,18 (2m)	5,27 s	3,14 s (3H), OCH_3 ; 1,84 et 1,70 2s ($2 \times 3\text{H}$), OAc ax. et éq.
9	Me_2SO	7,40	5,56 s	4,83 (OH, C-2), 3,32 et 3,30 2s ($2 \times 3\text{H}$), OCH_3

^aMesurées à la fréquence de 250 MHz par rapport à la raie du tétraméthylsilane pris comme signal de lock sur un appareil Cameca (Paris); les déplacements chimiques sont rapportés en δ et les couplages en Hz. Ces données sont du premier ordre, sauf indication contraire^b; s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; m, multiplet; q, quadruplet; oct, octet.^b Données du second ordre. ^cLes protons des systèmes ABX résonant à plus hauts champs sont nommés H-b, les autres H-a. ^dMesures réalisées à la fréquence de 100 MHz sur appareil Varian HA-100.

mesurés sur un appareil MS 30 double faisceau (A.E.I.) par M. Bosso; seules les fragmentations les plus caractéristiques sont rapportées dans ce travail. Les spectres de r.m.n. ont été mesurés à 250 MHz dans le cadre du Groupe Grenoblois de résonance magnétique à haute résolution par M. Reutenauer.

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-xylo-hexopyranosid-3-ulose (2). — Le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-galactopyranoside⁴ (**1**, 2,48 g) est ajouté à une solution d'anhydride acétique (14 ml) dans le diméthyl sulfoxyde (28 ml). La solution est agitée magnétiquement pendant 28 h à température ambiante, puis versée dans l'eau (40 ml) contenant de l'hydrogénocarbonate de sodium (40 g). Le mélange réactionnel est extrait par le chloroforme (2 $\times$ 40 ml) et la phase chloroformique, lavée par l'eau (40 ml), est séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant conduit à une huile (2,95 g) qui montre en c.c.m. la présence de trois composants bien distincts (R_F 0,90, 0,78 et 0,21) à côté d'une série de composants détectables uniquement sous la forme d'une traînée (R_F 0,75 à 0,50). La séparation de ce mélange est réalisée sur colonne de gel de silice (105 g) avec le système éluant dichlorométhane-éther (3:1, v/v). L'élution de 190 ml permet d'obtenir le méthyl-2,3-di-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-galactopyranoside (**3**, R_F 0,90, 220 mg, 12%), p.f. 117–118°, $[\alpha]_D^{25} + 194^\circ$ (c 1,48, chloroforme); litt.⁵ p.f. 117–118°, $[\alpha]_D^{21} + 198^\circ$ (chloroforme). Une seconde élution (40 ml) avec le même solvant permet l'isolement de l'acétoxy-hexuloside attendu **2** (R_F 0,78, 688 mg, 37%), p.f. 168° (dichlorométhane-hexane), $[\alpha]_D^{25} + 100^\circ$ (c 0,94, chloroforme); spectre i.r.: $\nu_{\max}^{KBr}$ 1748,5 (C=O) et 1737 cm⁻¹ (C=O ester).

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₈O₇: C, 59,62; H, 5,63. Trouvé: C, 59,82; H, 5,66.

Les composés restant sur la colonne sont élués successivement par le même solvant (80 ml, R_F 0,75 à 0,50 correspondant aux thiométhyl-éthers **4**, **5** et **6**, 471 mg, 26%). Le galactoside de départ **1** (403 mg, 22%) est récupéré par passage d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (19:1, v/v).

Méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-gulopyranoside (7). — L'acétoxy-hexuloside **2** (500 mg, 1,55 mmol), dissous dans un mélange méthanol-eau (1:1, v/v, 50 ml) est additionné, lentement et avec agitation magnétique, de borohydrure de sodium (500 mg, 15 mmol). Après 2 h d'agitation à température ambiante, un seul composé de R_F 0,28 est détectable en c.c.m. L'excès d'agent réducteur est alors détruit par passage d'un courant de dioxyde de carbone, et la solution concentrée sous pression réduite. Une extraction chloroformique du résidu solide, suivie d'un lavage à l'eau et du séchage de la solution sur sulfate de sodium, permet d'isoler le composé **7** sous forme d'une huile homogène en c.c.m. (340 mg, 82%) qui cristallise dans un mélange chloroforme-hexane (aiguilles, 200 mg, 52%), p.f. 139–140°, $[\alpha]_D^{25} + 63^\circ$ (c 0,91, chloroforme); litt.⁹ p.f. 147–148°, $[\alpha]_D^{20} + 79,8^\circ$ (c 0,90, chloroforme). La c.c.m. indique l'absence complète du dérivé *galacto* correspondant dans les eaux-mères.

Anal. Calc. pour C₁₄H₁₈O₆: C, 59,56; H, 6,43. Trouvé: C, 59,51; H, 6,51.

L'hydrolyse acide de **7** (196 mg) par l'acide chlorhydrique *m* (2 ml, à reflux pendant 2 h) suivie de l'élimination de l'acide par entraînement au méthanol, puis à l'eau, conduit à un solide amorphe (100 mg) qui, dissous dans une solution aqueuse d'acide acétique (33%, v/v, 400 μ l) et additionné de phénylhydrazine (100 μ l),

conduit à un composé cristallin (rdt. 82 %) qui est recristallisé dans l'éthanol chaud; p.f. 139°; litt.¹⁰: p.f. 143°.

Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-gulopyranoside (8). — Le dérivé dihydroxylé précédent **7** (339 mg, 1,2 mmol) est dissous dans la pyridine anhydre (2 ml) et additionné d'anhydride acétique (2 ml). Après 24 h à température ambiante, la solution est versée dans la glace, extraite par le chloroforme et les solutions chloroformiques sont lavées successivement par des solutions aqueuses d'hydrogénosulfate de potassium (10 % p/v), d'hydrogencarbonate de sodium (saturation) et d'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et concentration de la solution chloroformique, le diacétate **8** est obtenu à l'état cristallin (385 mg, 87 %), p.f. 149–150° (dichlorométhane-éther), $[\alpha]_D^{25} + 53^\circ$ (*c* 0,79, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{22}O_8$: C, 59,01; H, 6,05. Trouvé: C, 58,84; H, 6,20.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-(méthylthio)méthyl- α -D-galactopyranoside (4). — Le mode opératoire décrit pour l'accès à l'acétoxy-hexuloside **2** est repris dans le cas présent en limitant toutefois le temps de réaction à 9 h. Partant du galactoside **1** (4 g), on obtient une huile (4,5 g) qui est reprise par un mélange méthanol-eau (1:1, v/v) et additionnée de borohydrure de sodium (4,5 g). Après 2 h d'agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait de la manière habituelle. Une huile (3,8 g) est ainsi obtenue, qui montre en c.c.m. quatre composants de R_F 0,59, 0,50, 0,28 et 0,21. Leur séparation est réalisée sur colonne de gel de silice (120 g) avec l'éluant dichlorométhane-éther 3:1 (v/v). L'élution par 330 ml de solvant donne le composé de R_F 0,59 (18 mg, 0,5 %) qui n'a pu être obtenu analytiquement pur, mais dont le spectre de masse est en accord avec la structure d'un méthyl-4,6-*O*-benzylidène-2,3-di-*O*-[(méthylthio)méthyl]-hexopyranoside de configuration vraisemblablement α -D-galacto (**6**); s.m.: *m/e* 402 (0,8) (M^+), 355 (2,9) et 341 (0,9) ($M^+ - SCH_3$ et $M^+ - CH_2SCH_3$). L'élution par 270 ml de solvant conduit au produit attendu **4** (R_F 0,59, 423 mg, 11 %), p.f. 124–125° (chloroforme-hexane), $[\alpha]_D^{25} + 68^\circ$ (*c* 0,92, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{22}O_6S$: C, 56,13; H, 6,48; S, 9,36. Trouvé: C, 56,20; H, 6,57; S, 9,14.

Une élution complémentaire permet d'isoler le composé de R_F 0,50 (464 mg, 12 %) sous la forme d'une huile qui n'est pas analytiquement pure, mais dont le spectre de masse est en accord avec la structure d'un méthyl-4,6-*O*-benzylidène-*O*-(méthylthio)méthyl- α -D-hexopyranoside, vraisemblablement le dérivé 2-*O*-substitué de configuration α -D-galacto; s.m.: *m/e* 342 (0,14) (M^+), 311 (0,08) ($M^+ - OCH_3$), 295 (0,43) ($M^+ - SCH_3$), 281 (0,4) ($M^+ - CH_2SCH_3$). Les méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-gulopyranoside (**7**, R_F 0,28, 300 mg, 8 %) et le galactoside de départ **1** (R_F 0,21, 2,534 g, 67 %) sont élués respectivement par le même solvant (490 ml) puis par le mélange dichlorométhane-méthanol (19:1, v/v).

Méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-méthyl- α -D-galactopyranoside (9). — Le méthylthio-éther **4** (396 mg) est dissous dans le méthanol (5 ml) et additionné de Nickel de Raney (W-2, 10 ml). Après 3 h de chauffage à reflux, la solution est traitée de la manière habituelle¹. Le composé attendu **9** (200 mg, 58 %) est recristallisé dans un

mélange dichlorométhane-hexane, p.f. 169–170°, $[\alpha]_D^{25} + 180^\circ$ (c 0,90, chloroforme); litt.⁶ 174–179°, $[\alpha]_D^{13} + 188,6 \pm 2^\circ$ (c 0,90, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60,80; H, 6,80. Trouvé: C, 60,41; H, 6,83.

RÉFÉRENCES

- 1 J. DEFAYE ET A. GADELLE, *Carbohydr. Res.*, 35 (1974) 264–269.
- 2 Y. KONDO ET F. TAKAO, *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 1476–1481.
- 3 J. DEFAYE, H. DRIGUEZ ET A. GADELLE, *Carbohydr. Res.*, 38 (1974) C-4–6; idem, *J. Polym. Sci.*, sous presse.
- 4 E. SORKIN ET T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 28 (1945) 1–17.
- 5 S. MÜLLER, M. MÓRICZ ET G. VERNER, *Ber.*, 72 (1939) 745–753.
- 6 F. REBER ET T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 28 (1945) 1164–1176.
- 7 W. G. DAUBEN, G. J. FONKEN ET D. S. NOYCE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78 (1956) 2579–2582.
- 8 Y. KONDO, *Carbohydr. Res.*, 30 (1973) 386–389.
- 9 H. G. FLETCHER, JR., H. W. DIEHL ET R. K. NESS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76 (1954) 3029–3031.
- 10 H. S. ISBELL, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 135–136.
- 11 H. SPEDDING, *J. Chem. Soc.*, (1961) 3617–3621.
- 12 C. BOSSO, J. DEFAYE, A. GADELLE ET J. ULRICH, *Actual. Chim.*, (1974) 41.