

Note

Synthèse en série 6-désoxy-4-thio- α -D-galactopyranoside par l'intermédiaire de la 4-thiocétone correspondante*

PATRICE SIMON, JEAN-CLAUDE ZIEGLER ET BERNARD GROSS†

Université de Nancy I, Laboratoire de Chimie Organique III[‡], Case Officielle 140, 54037 Nancy (France)

(Reçu le 2 février 1977; accepté le 18 avril 1977)

Afin de recouper les résultats déjà obtenus au laboratoire^{1,2} sur les 6-désoxy-4-thiohexoses, nous avons entrepris l'étude de la réduction des thiocétones correspondantes, les 6-désoxy-4-thiohex-4-uloses.

Nous présentons donc ici les résultats que nous avons acquis en série D-*gluco* lors des trois étapes importantes de ces synthèses: (a) la préparation du 6-désoxyhexopyranoside bloqué en C-2 et en C-3, suivie de l'oxydation en cétone de la fonction alcool libre en C-4; (b) le passage de la cétone à la thiocétone; (c) la réduction en thiol de cette dernière fonction. En ce qui concerne le premier point et, dans une mesure bien moindre, le second, des méthodes ont déjà été proposées qui, à notre avis, pèchent par la longueur et les rendements parfois médiocres^{3,4}. Nous nous sommes attachés à réaliser des synthèses courtes et efficaces.

Le point de départ de la synthèse est le méthyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranoside⁵ (**1**); le problème est d'activer sélectivement la fonction alcool primaire afin de la transformer en groupement méthyle. Deux voies nous ont permis de parvenir à ce résultat dans de bonnes conditions: (a) La première passe par la formation de l'hexafluorophosphate de tris(diméthylamino)alkoxyphosphonium (**2**), obtenu avec un rendement de 96%, selon une procédure mise au point au laboratoire⁶. La réduction de **2** par le triéthylborohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane à reflux conduit au méthyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-désoxy- α -D-glucopyranoside (**4**) avec un rendement de 93%. (b) La seconde voie consiste à traiter **1** par le chlorure de thionyle au sein de N,N-diméthylformamide. Il s'agit des conditions de la réaction de Vilsmeier-Haack déjà utilisées en série des glucides⁷. Dans ces conditions, tous les groupements hydroxyles d'un polyol sont transformés en sels d'immonium du type R-O-

*Travail ayant fait l'objet d'une communication aux 6èmes Journées d'Étude sur la Chimie et la Biochimie des Glucides, Grenoble, septembre 1976.

†À qui doit être adressée la correspondance.

‡Équipe de recherche associée au C.N.R.S. No 558.

C^+H-NMe_2 , Cl^- ; seuls ceux dérivant d'un alcool primaire sont le siège, dans des conditions définies, d'une substitution nucléophile interne par l'anion chlorure. Ceux provenant d'un alcool secondaire sont hydrolysés en alcool de départ lors de l'isolement des produits réactionnels⁸. On accède ainsi au méthyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-chloro-6-désoxy- α -D-glucopyranoside (**3**) avec un rendement de 90%. La réduction de **3** par l'aluminohydruure de lithium dans le tétrahydrofuranne à reflux conduit⁹ à **4** avec un rendement de 95%.

L'oxydation des fonctions alcool secondaire des glucides est bien documentée¹⁰⁻¹³ mais sa réalisation est souvent beaucoup plus difficile qu'en série aliphatique en raison, vraisemblablement, d'actions polaires dues à la richesse en atomes d'oxygène. Après des essais systématiques, nous avons retenu deux méthodes: (a) L'action conjointe sur **4** du diméthyl sulfoxyde et de l'anhydride phosphorique dans la N,N-diméthylformamide¹⁴ conduit à des rendements en méthyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-désoxy- α -D-xylo-hexopyranosid-4-ulose (**5**) de l'ordre de 90%. Les inconvénients de cette méthode sont l'absence de reproductibilité et les conditions assez sévères. (b) La méthode qui met en oeuvre le couple chlore-sulfure de diméthyle (ou diméthyl sulfoxyde) au sein de dichlorométhane¹⁵ conduit de manière régulière à **5** avec un rendement de 92% mais à la condition de veiller de façon particulièrement stricte à la siccité des réactifs, faute de quoi on retrouve, en fin de manipulation, une importante quantité de l'alcool **4** de départ.

Les thiocétone ont été très peu décrites en série des glucides^{16,17}. Les conditions expérimentales qui, entre nos mains, ont fourni le meilleur résultat pour la réalisation du passage de **5** à **6** consistent en le traitement par le pentasulfure de phosphore en présence d'hydrogénosulfure de sodium¹⁸ au sein de tétrahydrofuranne à température ambiante. Nous n'avons pas cherché à isoler la thiocétone **6** du mélange réactionnel très complexe obtenu; il est composé vraisemblablement, outre de **6**, de dithiones et

TABLEAU I

COMPOSITION DES MÉLANGES ISSUS DE LA RÉDUCTION DE **5**

Agent réducteur	Temp.	Solvant ^a	Durée de réaction (h)	Rend. global (%) ^b	Rend. (%) ^c	
					4	11 ^d
LiAlH ₄	ambiante	Et ₂ O	4	98	43	57
NaBH ₄	ambiante	EtOH	8	99	27	73
LiAlH ₄ -AlCl ₃	reflux	Et ₂ O	3	94	20	80
B ₂ H ₆	ambiante	THF	2	98	31	69
LiBH(sec-But) ₃	-45°	THF	3	95	traces	99

^aAbréviation: THF, tétrahydrofuranne. ^bExprimé en produit isolé après destruction du réactif par l'eau (B₂H₆, NaBH₄) ou l'acétate d'éthyle selon Fieser et Fieser²⁰, extractions à l'éther, séchage, filtrage et concentration sous vide. ^cObtenus par dosage en c.p.v. sur colonne capillaire en verre graphitisé (50 m) avec pour phase stationnaire OV-101. ^dPour les caractéristiques physiques de **11**, voir Stevens *et al.*⁴.

de polymères correspondants. La réduction par l'aluminohydrure de lithium du mélange brut obtenu, puis une acétylation, permettent d'isoler, avec un rendement de 60% par rapport à **5**, le méthyl-4-*S*-acétyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-désoxy-4-thio- α -*D*-galactopyranoside (**7**). Afin de confirmer la structure de **7**, nous l'avons préparé également par substitution nucléophile en C-4 au moyen de l'ion thiocyanate sur le méthylsulfonate **8**. La réduction de **9** ainsi obtenu en thiol¹⁹ **10**, puis une acétylation classique par l'anhydride acétique dans la pyridine à température ambiante, fournissent **7**. La réduction de **6** conduit toujours en majorité à la configuration *D*-galacto, alors que celle de l'analogue oxygéné **5** fournit⁴ des mélanges des composés de configurations *D*-gluco **4** et *D*-galacto **11** dont la composition dépend de l'agent réducteur mis en oeuvre (voir Tableau I).

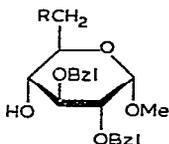
Pour rendre compte de cette différence de comportement entre **5** et **6** on peut invoquer la différence de taille entre les atomes de soufre et d'oxygène, mais en réalité la comparaison est difficile à faire entre **5**, monomère bien défini, et **6**, mélange complexe de produits polymères plus ou moins oxydés. Nous pensons avoir présenté ici une voie originale et efficace pour préparer les 6-désoxy-4-thiohexoses; nous étudions à l'heure actuelle la préparation des thiocétones de la série et leur comportement au cours d'une réduction.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

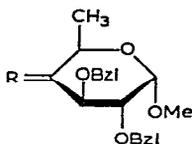
Méthodes générales. — Les points de fusion ont été déterminés sur appareil Tottoli (Büchi) et ne sont pas corrigés. Les enregistrements de spectres i.r. ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 457, ceux de r.m.n. sur des appareils Perkin-Elmer R 12 B (60 MHz), Bruker (90 MHz) et Cameca (250 MHz) en solution dans le chloroforme-*d*, avec le tétraméthylsilane comme référence interne; les déplacements chimiques (δ) sont donnés en millièmes. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil automatique Perkin-Elmer modèle 141 dans une cuve de 1 dm de longueur. Les chromatographies sur couche mince (0,25 mm) analytiques sont effectuées sur gel de silice Merck (Kieselgel H), celles sur colonnes sur gel de silice Merck (Kieselgel 70-235 mesh, ASTM). Les mélanges éluants utilisés sont: (A) méthanol-acétate d'éthyle 1:4 (v/v), (B) éther-pentane 1:1 (v/v), (C) éther-pentane 3:1 (v/v).

Nous ne donnerons ci-après les caractéristiques détaillées que de ceux des composés qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été décrits dans la littérature.

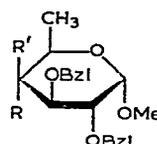
*Hexafluorophosphate de méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-tris(diméthylamino)phosphonium- α -*D*-glucopyranoside (2).* — À une solution de **1** (11,25 g, 30 mmol) dans un mélange de pyridine (100 ml) et de tétrachlorure de carbone (9,12 g, 60 mmol) maintenue à -45° sous atmosphère d'azote, est ajoutée goutte à goutte une solution de tris(diméthylamino)phosphine (6,6 g, 40 mmol) dans 25 ml de pyridine. À l'issue de la réaction qui est suivie par c.c.m., on laisse la solution revenir à température ambiante et on évapore le solvant sous vide; le sirop obtenu est dissous dans l'eau (100 ml), cette solution est lavée par l'éther (3 \times 50 ml), puis mélangée à une solution



- 1 R = OH
 2 R = $\text{OP}^+(\text{NMe}_2)_3, \bar{\text{PF}}_6$
 3 R = Cl
 4 R = H



- 5 R = O
 6 R = S



- 7 R = H, R' = SAc
 8 R = OMs, R' = H
 9 R = H, R' = SCN
 10 R = H, R' = SN
 11 R = H, R' = OH

d'hexafluorophosphate de potassium (6,1 g, 33 mmol). Le précipité obtenu est repris trois fois par 50 ml de dichlorométhane; la solution obtenue est filtrée et concentrée sous vide. Le sel obtenu est finalement rincé par de l'éther, essoré, séché et recristallisé dans un mélange dichlorométhane-éther (19,5 g, rendt. 96%), p.f. 121–123°, $[\alpha]_D^{25} +52,3^\circ$ (c 1,2, méthanol); r.m.n.: δ 2,75 (d, 18 H, NMe₂), 3,40 (s, 3 H, OMe), 7,4 (s, 10 H, noyau Ph).

Anal. Calc. pour C₂₇H₄₃F₆N₃O₆P₂: C, 47,58; H, 6,36; N, 6,16. Trouvé: C, 47,71; H, 6,27; N, 6,21.

Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-chloro-6-désoxy- α -D-glucopyranoside (3). — Le composé 1 (25 g, 66,5 mmol) est ajouté à une solution de chlorure de thionyle (10,67 g, 133,5 mmol) dans le N,N-diméthylformamide (100 ml). On porte à 80° avec agitation et sous atmosphère d'azote pendant 5 h. La réaction est suivie par c.c.m. (éluant B). Après disparition des sels de mono- et di-immonium, le milieu est refroidi et on ajoute 50 ml de méthanol. On porte alors à reflux pendant 3 h environ, jusqu'à disparition du chlorure d'immonium. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous haut vide. La gomme résultante est reprise par l'éther (3 \times 50 ml). Cette phase organique est lavée à l'acide chlorhydrique M, puis à l'hydroxyde de sodium M et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. Séchée (sulfate de magnésium), elle est ensuite concentrée sous vide en une gomme dont la cristallisation est difficile (23,6 g, rendt. 96%), p.f. 50–51°, $[\alpha]_D^{25} +81,5^\circ$ (c 1,2, méthanol).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₅ClO₅: C, 64,20; H, 6,41; Cl, 9,02; Trouvé: C, 63,93; H, 6,50; Cl, 9,06.

Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-désoxy- α -D-glucopyranoside (4). — (a). À une solution du sel 2 (3,45 g, 5 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) est ajoutée une solution M (20 ml) de triéthylborohydrure de lithium (20 mmol). On porte à reflux pendant ~ 1 h en suivant la réaction par c.c.m. (éluants A et B). Après refroidissement, l'excès d'hydruure est détruit par 5 ml d'acétate d'éthyle. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, la gomme obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne. La gomme obtenue après élimination du solvant éluant est reprise à l'éther. Cette phase étherée est lavée 3 fois par 3 ml d'acide chlorhydrique M, puis à l'eau jusqu'à neutralité et enfin séchée (sulfate de magnésium). Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 1,65 g de gomme claire (rendt. 93%).

(b). A une solution agitée de 3 (20,5 g, 50 mmol) dans le tétrahydrofurane

(100 ml) on additionne par portions 6 g (150 mmol) d'aluminohydrure de lithium à température ambiante. Le mélange est porté à reflux pendant 48 h. L'excès d'hydrure est détruit à froid par 30 ml d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est concentrée sous vide, le solide résultant est repris par 200 ml d'éther et la solution obtenue traitée selon la méthode préconisée par Fieser et Fieser²⁰, puis filtrée, séchée (sulfate de sodium) et concentrée sous vide. On obtient 17,78 g de gomme (rendt. 95%), $[\alpha]_D^{25}$ 73° (*c* 1, méthanol); r.m.n.: δ 1,21 (d, 3 H, CH₃), 3,13 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9 Hz, H-4), 3,35 (s, 3 H, OCH₃), 3,48 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 9 Hz, H-2), 3,65 (m, 1 H, H-5), 3,7 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 9 Hz, H-3), 4,54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 4,66 (d, 2 H, -CH₂-), 4,84 (q, 2 H, $J_{A,B}$ 11 Hz, -CH₂-), 7,62 (s, 10 H, noyau Ph).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₆O₅: C, 70,37; H, 7,31. Trouvé: C, 70,29; H, 7,33.

Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-désoxy- α -D-xylo-hexopyranoside-4-ulose (5). — À une solution de chlore (2,13 g, 30 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml) maintenue à -40° et agitée, on ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'argon, le sulfure de diméthyle (7,44 g, 120 mmol). On verse ensuite lentement une solution de 4 (3,87 g, 10,8 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) et on poursuit l'agitation à -40° pendant 4 h. On ajoute ensuite de la triéthylamine (6,66 g, 66 mmol) pendant 0,25 h à -40° avant de laisser revenir à température ambiante. On précipite les sels d'ammonium quaternaire par un excès d'éther. Ces sels essorés, le filtrat est concentré sous vide. Le sirop obtenu est repris par l'éther (3 × 50 ml). Après séchage (sulfate de sodium), filtration et concentration sous vide, on obtient 3,60 g (rendt. 93%) de gomme, $[\alpha]_D^{25}$ +88,9° (*c* 2, méthanol); ν_{\max}^{pur} 1730 cm⁻¹ (C=O); r.m.n.: δ 1,26 (d, 3 H, CH₃), 3,44 (s, 3 H, OCH₃), 3,71 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 4,16 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 7 Hz, H-5), 4,42 (d, 1 H, H-3), 4,66 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,66 (s, 2 H, -CH₂-), 4,53-4,86 (q, 2 H, spectre AB, -CH₂-), 7,31 (s, 10 H, noyau Ph).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₄O₅: C, 70,76; H, 6,78. Trouvé: C, 70,77; H, 6,75.

Méthyl-4-S-acétyl-2,3-di-O-benzyl-6-désoxy-4-thio- α -D-galactopyranoside (7). — À une solution de 5 (1,79 g, 5 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 ml) est ajouté le pentasulfure de phosphore (2,22 g, 5 mmol) à température ambiante et sous atmosphère d'argon. On ajoute ensuite, par portions, 1,12 g (20 mmol) d'hydrogénosulfure de sodium de façon à maintenir la température ambiante. La réaction est suivie par c.c.m. (éluant B). Après disparition du produit de départ, on ajoute 50 ml d'éther. Le précipité formé est essoré et le filtrat concentré sous vide jusqu'à obtention d'une gomme (thiocétone 6).

Cette gomme obtenue, dissoute dans le tétrahydrofurane (5 ml), est versée, sous argon, dans une solution d'aluminohydrure de lithium (0,6 g, 15 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml) maintenue à 0°. On laisse revenir à température ambiante et suit la réaction en c.c.m. (éluant C). L'excès d'hydrure est détruit à froid par l'acétate d'éthyle (10 ml) et la manipulation est terminée selon la procédure déjà évoquée²⁰. On obtient 1,50 g de gomme (10). Cette gomme est acétylée de manière classique par l'anhydride acétique dans la pyridine. Le produit obtenu est finalement purifié par chromatographie sur colonne. On obtient 1,25 g de gomme (7), soit un rendt. de 60% (calc. par rapport à 5). Un échantillon analytique est obtenu par

distillation moléculaire, $[\alpha]_D^{25} +82,2^\circ$ (c 1,08, méthanol); r.m.n.: δ 1,14 (d, 3 H, CH₃), 2,39 (s, 3 H, S-CO-CH₃), 3,34 (s, 3 H, OCH₃), 3,42 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 10 Hz, H-2), 4,18 (q, 1 H, $J_{3,4}$ 4,5 Hz, H-3), 4,22 (qxd, 1 H, $J_{5,6}$ 6,3 Hz, H-5), 4,29 (q, 1 H, $J_{4,5}$ 1,5 Hz, H-4), 4,56 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,56 et 4,67 (AB, 2 H, $J_{H,H'}$ 11,5 Hz, CH₂-Ph), 4,63 et 4,86 (AB, 2 H, $J_{H,H'}$ 12 Hz, CH₂-Ph), 7,31 (m, 10 H, noyaux Ph).

Anal. Calc. pour C₂₃H₂₈O₅S: C, 66,32; H, 6,78; O, 19,20; S, 7,70. Trouvé: C, 66,07; H, 6,62; O, 20,05; S, 7,06.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement M. Diter du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Académie de Nancy-Metz pour l'enregistrement des spectres de r.m.n. ainsi que la D.G.R.S.T. pour son appui financier (Décision d'aide no. 75 7 1355).

RÉFÉRENCES

- 1 B. GROSS ET F. X. ORIEZ, *Carbohydr. Res.*, 36 (1974) 385-391.
- 2 R. A. BOIGEGRAIN ET B. GROSS, *Carbohydr. Res.*, 41 (1975) 135-142.
- 3 C. L. STEVENS, P. BLUMBERGS ET D. H. OTTERBACH, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2817-2822.
- 4 C. L. STEVENS, P. BLUMBERGS, F. A. DANIHER, D. H. OTTERBACH ET K. G. TAYLOR, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2822-2829.
- 5 K. FREUDENBERG ET E. PLANKENHORN, *Ber.*, 72 (1940) 621-631.
- 6 B. CASTRO, Y. CHAPLEUR, B. GROSS ET C. SELVE, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 5001-5004.
- 7 M. E. EVANS, L. LONG, JR., ET F. W. PARRISH, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 1074-1076.
- 8 P. SIMON, J. C. ZIEGLER ET B. GROSS, résultats non encore publiés.
- 9 S. CZERNECKI ET C. GEORGIOULIS, *C.R. Acad. Sci. Ser. C*, 280 (1975) 305-307.
- 10 J. C. COLLINS, W. W. HESS ET F. J. FRANK, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 3363-3366.
- 11 K. E. PFITZNER ET J. G. MOFFATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 5661-5670; 88 (1966) 1762-1765.
- 12 J. R. PARIKH ET W. E. DOERING, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 5505-5507.
- 13 W. W. EPSTEIN ET F. W. SWEAT, *Chem. Rev.*, 67 (1967) 247-260.
- 14 K. ONODERA, H. HIRANO ET N. KASHIMURO, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 276-285.
- 15 E. J. COREY ET C. U. KIM, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 7586-7587; *Tetrahedron Lett.*, 12 (1973) 919-922.
- 16 J. N. DOMINGUEZ ET L. N. OWEN, *Carbohydr. Res.*, 22 (1972) 225-226.
- 17 P. KÖLL, R. W. RENNECKE ET K. HEYNS, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 2537-2541.
- 18 J. W. SCHEEREN, P. H. J. OOMS ET R. J. F. NIVARD, *Synthesis*, 3 (1973) 149-151.
- 19 W. E. DENNIS, Ph.D. Thesis, Wayne State University, Detroit, 1966, pp. 17-19.
- 20 L. E. FIESER ET M. FIESER, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New-York, 1967, pp. 583-584.