

Note

Oxydation sélective de diols vicinaux secondaires par le réactif diméthylsulfoxyde—anhydride acétique*

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 6 décembre 1973; accepté après modification le 15 avril 1974)

L'utilité du diméthylsulfoxyde associé à un réactif électrophile comme agent d'oxydation d'une fonction alcool primaire ou secondaire isolée en dérivé carbonylé correspondant est bien établie¹. L'application de cette technique à des diols vicinaux, plus récente², laisse supposer qu'une certaine sélectivité puisse être obtenue, notamment dans le cas d'homopolysaccharides linéaires partiellement protégés²⁻⁴. L'obtention de dicétones⁵ n'a pas été rapportée en série glucidique⁶.

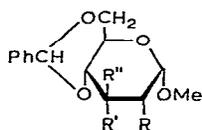
Dans un travail récent⁷, Kondo et Takao ont pu obtenir avec un rendement de 11 % le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (**2**) par action du diméthyl sulfoxyde en présence d'anhydride phosphorique sur le dérivé gluco-pyranoside partiellement protégé correspondant **1**. En fonction de l'intérêt présenté par ce type d'uloside pour l'étude du mécanisme de stabilisation⁸ d'unités hexulo-pyranoside dans les polysaccharides vis-à-vis de la β -élimination en milieu alcalin selon Isbell⁹, une étude parallèle a dans le même temps été conduite dans ce laboratoire et a permis d'obtenir l'hexuloside **2** avec un rendement très sensiblement supérieur.

Le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-gluco-pyranoside (**1**), soumis à l'action du diméthylsulfoxyde en présence d'anhydride acétique à température ambiante pendant 20 h, conduit à un mélange où peuvent être détectés[†], par chromatographie en couche mince (c.c.m.), au moins six composants. Deux d'entre eux apparaissent majoritaires et l'un de ceux-ci, le méthyl-2-*O*-acétyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (**3**) a pu être obtenu par cristallisation directe du mélange réactionnel, avec un rendement de 24 %. La *O*-désacétylation ménagée par action de l'hydrogencarbonate de sodium conduit à l'hexuloside correspondant **2** avec un rendement quantitatif.

*Dédié au Dr. Horace Isbell à l'occasion de son 75^{ème} anniversaire. Ce travail a bénéficié d'un contrat de recherche sur programme avec la Société l'Air Liquide, Paris.

†Wolfrom et Wang³ travaillant dans des conditions sensiblement identiques avaient détecté sept composants qu'ils n'avaient pas davantage séparés ni caractérisés.

Dans le but d'obtenir une meilleure connaissance du mélange réactionnel global d'oxydation, apparemment complexe, celui-ci a été, dans un essai indépendant, soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice. Le produit principal (29%) obtenu sous ces conditions a été identifié à l'éther (méthylthio)méthylique en C-3 (4), l'acétate de l'hexuloside (3) n'étant obtenu qu'avec un rendement de 7%, ce qui laisse supposer une décomposition partielle à la surface de la colonne. De même, l'hexuloside 2, détecté en c.c.m. du mélange total d'oxydation par comparaison avec un échantillon authentique, n'a pu être élué pour des raisons probablement identiques. Il a néanmoins pu être isolé du mélange réactionnel, dans un essai indépendant, sous la forme de son dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone (5) avec un faible rendement. Notons que l'acétate de l'hexuloside (3) ne réagit pas dans les mêmes conditions avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine, ce qui laisse supposer que la totalité de l'hydrazone 5 ainsi isolée provient bien de l'hexuloside 2 présent en faible quantité dans le milieu réactionnel. Les trois autres composants, isolés également par voie chromatographique, ont été identifiés à l'hexopyranoside de départ (1, 7,5%) et aux dérivés acétylés en C-2 (6, 2%) et C-3 (7, 17,4%) correspondants.



	R	R'	R''
1	OH	H	OH
2	OH	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O} \end{array}$	
3	OAc	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O} \end{array}$	
4	OH	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{OCH}_2\text{SCH}_3 \end{array}$	
5	OH	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NHPh}(\text{NO}_2)_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	
6	OAc	H	OH
7	OH	H	OAc
8	OH	H	OCH ₃
9	OH	H	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃

L'isolement de ces différents constituants n'est pas inattendu dans ce type de réaction : leur obtention aisée méritait néanmoins d'être signalée dans la mesure où des voies d'accès direct à ceux-ci ou à leurs dérivés immédiats ne sont pas toujours évidentes. C'est ainsi que le méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-*O*-méthyl- α -D-glucopyranoside (8) a pu être obtenu par réduction de l'éther (méthylthio)méthylique (4) par le nickel Raney dans le méthanol suivie d'une hydrogénéolyse du radical protecteur. Notons cependant que cette même réduction, réalisée dans l'éthanol a conduit de façon inattendue au dérivé 3-*O*-(éthoxyméthyle) correspondant (9) avec un rendement de 47% à côté de l'éther 3-*O*-méthylique (8) attendu, obtenu avec un rendement de 21% et du méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside (1, 32%).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les solutions ont été concentrées sous pression réduite à des températures ne dépassant pas 50°. Le cours des réactions ainsi que l'homogénéité des composés décrits ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince (c.c.m.) de gel de silice (Merck F-254) avec l'éluant dichlorométhane-éther (3:1, v/v). Les séparations et purifications ont été réalisées sur colonnes de gel de silice (Merck 60,

70–230 mesh) avec ce même système de solvants. Les points de fusion ont été mesurés sur platine de Leitz, sous microscope, et sont corrigés. Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Laboratoire Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Thiais). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du Quick Polarimètre (Roussel et Jouan). Les spectres de r.m.n. ont été réalisés à 100 MHz dans le deutériochloroforme, sauf indication contraire dans le cours du texte, sur des appareils Varian HA-100 ou XL-100 et pour l'hexuloside **2** à 250 MHz sur un appareil Cameca : les déplacements chimiques ont été mesurés en δ (p.p.m.) par rapport à la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence. Les spectres de masse* ont été mesurés sur un appareil MS-9 (A.E.I.) par MM. Bosso et Ulrich au Centre d'Études Nucléaires de Grenoble.

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (3). — Le méthyl-4,6-*O*-benzylidène- α -D-glucopyranoside (**1**, 10 g) est ajouté à une solution d'anhydride acétique (50 ml) dans le diméthylsulfoxyde (100 ml). La solution est agitée magnétiquement pendant 20 h à température ambiante, puis versée dans l'eau (100 ml) contenant de l'hydrogénocarbonate de sodium (75 g). Au bout de quelques min apparaît en surface un composé cristallin qui est séparé, après 2 à 3 h à température ambiante, par filtration et repris par le chloroforme (100 ml). La phase chloroformique est lavée par l'eau (20 ml) puis séchée sur sulfate de sodium. Par concentration de la solution chloroformique on obtient un composé huileux (5 g) qui est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane–hexane (2,41 g, 24,1 %) : p.f. 187°; $[\alpha]_D^{22} + 64^\circ$ (*c* 1,21, dichlorométhane); i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1755 (C=O) et 1745 cm^{-1} (C=O ester); r.m.n. : 7,38 (m, 5 H, proton Ar de benzylidène), 5,56 (s, 1 H benzylique), 5,41 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 4,25, $J_{2,4}$ 1,25 Hz, H-2), 5,21 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4,25 Hz, H-1), 4,48 à 3,80 (massifs de m, 6 H, H-4, H-5 et H-6a,6b), 3,44 (s, 3 H, OCH₃), 2,20 (s, 3 H, OAc); litt.⁷ : p.f. 190–193° et 189–190°; $[\alpha]_D^{23} + 69^\circ$ et $[\alpha]_D^{30} + 65^\circ$ (*c* 1, chloroforme).

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

Méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (2). — Le composé **3** (500 mg) est dissous dans l'éthanol (25 ml) et additionnée d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (0,1M, 25 ml). Au bout de 25 min à température ordinaire, le produit de départ (**3**) a disparu du milieu réactionnel et un composé unique (R_F 0,50) est présent. Il cristallise par refroidissement de la solution d'où il est séparé par filtration et recristallisé dans un mélange eau–éthanol (388 mg, 89 %), p.f. 192–193°; $[\alpha]_D^{23} + 123^\circ$ (*c* 0,3, acétone); i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1740 (C=O), 3500 cm^{-1} (OH); r.m.n. (250 MHz, diméthyl sulfoxyde-*d*₆) : 7,42 (m, 5 H, protons Ar de benzylidène), 5,68 (s, 1 H benzylique), 5,44 (m, 1 H hydroxylique), 5,10 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,58 (dd, 1 H, $J_{2,4}$ 1,5 Hz, $J_{4,5}$ 10 Hz, H-4), 4,46 (m, 1 H, H-2), 4,34 (dd, 1 H, $J_{a,b}$ 10 Hz, $J_{5,6a}$ 4,5 Hz, H-6a), 3,94 (t, 1 H, $J_{a,b} = J_{5,6b} = 10$ Hz, H-6b), 3,82 (sext. 1 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 10$ Hz, $J_{5,6a}$ 4,5 Hz, H-5), 3,36 (s, 3 H, OCH₃); litt.⁷ : p.f. 190–192°; $[\alpha]_D^{23} + 113^\circ$ (*c* 1, pyridine); litt.¹⁰ : p.f. 184–186°; $[\alpha]^{23} + 128,4^\circ$ (*c* 0,48, acétone).

Anal. Calc. pour C₁₄H₁₆O₆ : C, 59,99; H, 5,75. Trouvé : C, 59,82; H, 5,66.

*Une étude plus complète de la fragmentation par impact électronique de cette série de 4,6-*O*-benzylidène hexopyranosides sera publiée par ailleurs.

Étude systématique du mélange global résultant de l'action du réactif diméthyl sulfoxyde-anhydride acétique sur le méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (1). — Le composé 1 (10 g) est traité dans les conditions qui ont permis l'obtention de l'acétate de l'hexuloside 3. Le mélange réactionnel, traité par l'hydrogénocarbonate de sodium, est extrait par le chloroforme (5 \times 20 ml) et les solutions chloroformiques réunies, lavées par l'eau (20 ml), sont séchées sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant, sous pression réduite, conduit à une huile (12 g) qui montre en c.c.m. la présence d'au moins six composants de R_F respectifs 0,78 (3), 0,69 (4), 0,62 (7), 0,56 (6), 0,44 (2) et 0,22 (1) qui, sauf pour l'hexuloside 2, sont séparés sur colonne (240 g) et identifiés comme suit :

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose (3). — Elué par 780 ml de solvant : 886 mg (7,5%).

Méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-(méthylthio)méthyl- α -D-glucopyranoside (4). — Elué par 1200 ml de solvant, 3,43 g (29,4%), p.f. 138–140° (dichlorométhane-hexane); $[\alpha]_D^{22} + 122^\circ$ (c 1,04, dichlorométhane); r.m.n. : 7,41 (m, 5 H, proton Ar de benzylidène), 5,53 (s, 1 H, benzylique), 4,90 (s large, 2 H, CH_2S), 4,80 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,75 Hz, H-1), 4,28 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 8,5 Hz, H-2), 4,14 à 3,56 (massif de m, 5 H, H-3, H-4, H-5, H-6a et H-6b), 3,46 (s large, 3 H, SCH_3).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{22}O_6S$: C, 56,13; H, 6,48; S, 9,36. Trouvé : C, 56,33; H, 6,36; S, 9,18.

Méthyl-3-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (7). — Elué par 1500 ml de solvant, 1,98 g (17,4%), p.f. 169–172° (dichlorométhane-hexane); $[\alpha]_D^{22} + 120^\circ$ (c 0,60, chloroforme); r.m.n. : 7,38 (m, 5 H, proton Ar de benzylidène), 5,50 (s, 1 H benzylique), 5,34 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9$ Hz, H-3), 4,81 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 4,4 à 3,5 (massif de m, 5 H, H-2, H-4, H-5, H-6a et H-6b), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 2,10 (s, 3 H, OAc); litt.¹¹ : p.f. 174; $[\alpha]_D^{14} + 110^\circ$ (c 0,85, chloroforme); litt.¹² : p.f. 176–177; $[\alpha]_D^{23} + 114 \pm 1^\circ$ (c 0,57, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{20}O_7$: C, 59,25; H, 6,22. Trouvé : C, 59,21; H, 6,03.

Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside (6). — Elué par 1550 ml de solvant, 100 mg (2%), p.f. 135–137° (dichlorométhane-hexane); $[\alpha]_D^{22} + 112^\circ$ (c 1,3, chloroforme); r.m.n. : 7,34 (m, 5 H, proton Ar de benzylidène), 5,66 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 8,4 Hz, H-2), 5,52 (s, 1 H benzylique), 4,74 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4,2 Hz, H-1), 4,46 à 3,36 (massif de m, 4 H, H-4, H-5, H-6a et H-6b), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 2,15 (s, 3 H, OAc); litt.¹¹ : p.f. 133–134°, $[\alpha]_D^{29} + 112^\circ$ (c 0,86, chloroforme); litt.¹² : p.f. 133–134°, $[\alpha]_D^{26} + 106 \pm 2^\circ$ (c 1,27, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{20}O_7$: C, 59,25; H, 6,22. Trouvé : C, 59,28; H, 6,09.

Méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-hexopyranosid-3-ulose (2). — Isolé du mélange réactionnel global sous forme de son dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone. Partant de 5 g de 1, oxydé dans les conditions habituelles, on obtient 5,418 g du mélange brut d'oxydation qui, dissous dans l'éthanol (150 ml), est additionné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (540 mg). Après 2 min de chauffage à reflux, la solution refroidie laisse déposer un résidu cristallin qui est séparé par filtration (116 mg), p.f. 258–260°;

$[\alpha]_D^{25} -12^\circ$ (c 0,33, acétone); s.m. : m/e 458 (5) (M^+); ce dérivé est identique à l'hydrazone préparée dans les mêmes conditions partant de l'hexuloside 2.

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{20}N_4O_9$: C, 52,17; H, 4,38; N, 12,1. Trouvé : C, 52,25; H, 4,38; N, 12,1.

Le produit de départ qui n'a pas réagi **1** (889 mg, 7,6 %) est élué par le dichlorométhane-méthanol (99:1) de la colonne précédente.

Action du nickel Raney sur le méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-(méthylthio)méthyl- α -D-glucopyranoside (4); dans le méthanol. Formation de méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-méthyl- α -D-glucopyranoside (8) et de méthyl-3-O-méthyl- α -D-glucopyranoside. — L'éther **4** (1,095 g) est dissous dans le méthanol (10 ml) et additionné de nickel de Raney¹³ (W-3, 20 ml). Après un chauffage à reflux de 2 h, l'élimination du nickel par filtration et la concentration du filtrat conduisent à une huile homogène (c.c.m.) qui, dissoute dans le dichlorométhane, cristallise par addition d'hexane (**8**, 510 mg, 38 %), p.f. 142–144°; $[\alpha]_D^{22} +156^\circ$; r.m.n. : 7,38 (m, 5 H, protons Ar de benzylidène), 5,52 (s, 1 H benzylique), 4,78 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2,25 Hz, H-1), 4,42 à 3,76 (massif de m, 6 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a et H-6b), 3,76 (s, 3 H, OCH₃ en C-3), 3,45 (s, 3 H, OCH₃ anomérique), litt.¹⁴ : p.f. 148–149°; $[\alpha]_D^{20} +122,4 \pm 3^\circ$ (c 0,79, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60,80; H, 6,80. Trouvé : C, 60,79; H, 6,80.

L'hydrogénation catalytique de l'éther méthylique **8** (630 mg), dissous dans un mélange acétone-méthanol (1:1, v/v, 40 ml) en présence de palladium sur charbon (10 %) conduit, après 5,5 h à température et pression ambiantes, au méthyl-3-O-méthyl- α -D-glucopyranoside (420 mg, 94 %), p.f. 81–82° (acétate d'éthyle); $[\alpha]_D^{21} +148^\circ$ (c 0,80, eau); litt.¹⁵ : p.f. 80–81°; $[\alpha]_D^{21} +164 \pm 2^\circ$ (c 0,86, eau).

Anal. Calc. pour $C_8H_{16}O_6$: C, 46,15; H, 7,75. Trouvé : C, 46,15; H, 7,67.

Action du nickel Raney sur 4 dans l'éthanol. Formation du méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-éthoxyméthyl- α -D-glucopyranoside (9). — L'éther **4** (2,6 g) est dissous dans l'éthanol (10 ml) et additionné de nickel de Raney¹³ (W-13, 30 ml). La suspension est portée à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le nickel est éliminé par filtration. La concentration du filtrat conduit à une huile (1,65 g) qui présente en c.c.m. 3 composants de R_F 0,22, 0,50 et 0,62; aucune de ces taches ne correspond au produit de départ (R_F 0,69). La séparation des composants est réalisée sur colonne et 340 ml de solvant éluant **9** (714 mg, 47 %), p.f. 95–96° (dichlorométhane-hexane); $[\alpha]_D^{22} +104^\circ$ (c 0,6, chloroforme); r.m.n. : 7,40 (m, 5 H, proton Ar de benzylidène), 5,52 (s, 1 H benzylique), 4,88 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3 Hz, H-1), 4,84 (m partiellement masqué par H-1, O-CH₂-O), 4,28 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9 Hz, H-2), 4 à 3,30 (série de m, 7 H, H-3, H-4 H-5, H-6a, H-6b et CH₂-CH₃), 3,46 (s, 3 H, OCH₃), 1,16 (t, 3 H, CH₃-CH₂); s.m. : m/e 340 (10) M^+ , 149 (30) fragmentation¹⁶ h, 119 (3) $C_5H_{11}O_3$, ($C_2H_5OCH_2-O-CH-O-CH_3$)⁺, 118 (10,2) $C_5H_{10}O_3$, ($C_2H_5OCH_2OCH=CHOH$)⁺.

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{24}O_7$: C, 59,99; H, 7,11. Trouvé : C, 60,12; H, 7,35.

Une seconde portion d'éluant (580 ml) permet d'isoler le méthyl-4,6-O-benzylidène-3-O-méthyl- α -D-glucopyranoside (313 mg, 21 %), alors que le produit restant sur la colonne est élué par passage de 200 ml de dichlorométhane-méthanol (99:1) (487 mg, 32 %) et identifié au méthyl-4,6-O-benzylidène- α -D-glucopyranoside.

RÉFÉRENCES

- 1 J. D. ALBRIGHT ET L. GOLDMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2416; R. F. BUTTERWORTH ET S. HANESSIAN, *Synthesis*, 2 (1971) 70; *Methods Carbohydr. Chem.*, 6 (1972) 315.
- 2 K. BREDERECK, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 695.
- 3 M. L. WOLFROM ET P. Y. WANG, *Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 109.
- 4 Z. I. KUZNETSOVA, V. S. IVANOVA ET A. I. USOV, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1971) 879.
- 5 M. S. NEWMAN ET C. C. DAVIS, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 66.
- 6 T. B. GRINDLEY, J. W. BIRD, W. A. SZAREK ET J. K. N. JONES, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 212.
- 7 Y. KONDO ET F. TAKAO, *Can. J. Chem.*, 51 (1973) 1476.
- 8 J. DEFAYE ET A. GADELLE, *Pulp Pap. Mag. Can.*, (1974) sous presse.
- 9 H. S. ISBELL, *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, 32 (1944) 45.
- 10 G. J. F. CHITTENDEN ET R. D. GUTHRIE, *J. Chem. Soc.*, (1965) 695.
- 11 E. J. BOURNE, M. STACEY, C. E. M. TATLOW ET J. C. TATLOW, *J. Chem. Soc.*, (1951) 826.
- 12 R. W. JEANLOZ ET D. A. JEANLOZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 2579.
- 13 H. ADKINS ET A. R. PAVLIC, *J. Amer. Chem. Soc.*, 69 (1947) 3039.
- 14 A. F. KRASSO, E. WEISS ET T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 46 (1963) 2538.
- 15 R. W. JEANLOZ ET M. GUT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76 (1954) 5793.
- 16 O. S. CHIZHOV, L. S. GOLOVKINA ET N. S. WULFSON, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 138.