

Note

Bromure de 2,3-di-*O*-acétyl-4-*O*-chloroacétyl- α -D-xylopyranosyle*

JEAN-PIERRE UTILLE ET PHILIPPE J. A. VOTTERO

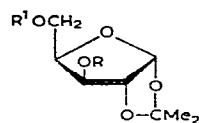
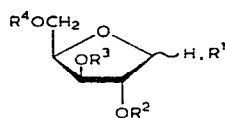
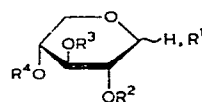
Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (C.N.R.S.),
B.P. 53, 38041 Grenoble (France)

(Reçu le 3 mars 1976; accepté après révision le 14 juin 1976)

Les oligomères β -(1 \rightarrow 4) du D-xylopyranose sont connus depuis assez longtemps et proviennent de l'hydrolyse enzymatique ou acide de D-xylanes de diverses origines³. Afin d'étudier un complexe « support inerte-sucre » susceptible de servir pour la purification d'une D-xylanase, nous avons entrepris la synthèse d'un oligomère modifié du D-xylopyranose, d'enchaînement glycosidique β -(1 \rightarrow 4).

Deux synthèses du xylobiose sont parues dans la littérature, par Aspinall et Ross⁴ d'une part, Myhre et Smith⁵ d'autre part. Nous avons mis au point la préparation d'un monomère bénéficiant d'une protection temporaire en position 4, autorisant l'obtention éventuelle d'un oligomère supérieur à $n = 2$. Toutes les opérations de déprotection se font en milieu basique limitant ainsi les risques de dégradation de la chaîne glycosidique constituée. Ceci est permis par l'emploi comme groupe temporaire de l'ester monochloroacétate dont nous avons pu montrer la labilité spécifique en présence de groupes acétates⁶.

Ce rapport présente la synthèse du bromure de 2,3-di-*O*-acétyl-4-*O*-chloroacétyl- α -D-xylopyranosyle (10) à partir du 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose (1). Ce composé de base est obtenu avec un bon rendement à partir du 1,2,3,5 di-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose⁷. La chloroacétylation sélective de 1 conduisant à 2 permet d'obtenir, après hydrolyse de l'acétal et acétylation du diol résultant 4, le mélange de 1,2,3-tri-*O*-acétyl-5-*O*-chloroacétyl- α - et β -D-xylofuranose (5). L'action

1 $R = R^1 = OH$ 2 $R = OH, R^1 = CH_2ClCO$ 3 $R = Ac, R^1 = CH_2ClCO$ 4 $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$ 5 $R^1 = R^2 = R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$ 6 $R^1 = Br, R^2 = R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$ 7 $R^1 = OH, R^2 = R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$ 8 $R^1 = OH, R^2 = R^3 = Ac, R^4 = H$ 9 $R^1 = O_2CClCH_2, R^2 = R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$ 10 $R^1 = Br, R^2 = R^3 = Ac, R^4 = CH_2ClCO$

*Études dans la série du D-xylose, Partie III. Pour les parties I et II, voir refs. 1 et 2.

de l'eau dans les conditions de la réaction de Koenigs-Knorr sur le bromure de 2,3-di-*O*-acétyl-5-*O*-chloroacétyl-D-xylofuranosyle (6) (obtenu par action de l'acide bromhydrique en solution acétique) permet la déprotection du groupement hydroxyle anomérique. Le composé 7 ainsi préparé est alors traité par la thiourée dans acétonitrile-eau pour effectuer le retrait du groupe chloroacétyle. Le contrôle de la réaction par c.c.m. montre qu'elle fournit le produit attendu, au bout de 24 h à température ambiante, avec très peu d'impuretés. Le diol 8 est alors chloroacétylé dans les conditions classiques. La bromuration de 9 ne présente pas de difficulté et donne 10 avec un rendement quantitatif.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur appareil Varian A-60 dans le chloroforme-*d* avec Me₄Si en référence interne et sur appareil Cameca 250 MHz au sein du Laboratoire Grenoblois de Résonance Magnétique Nucléaire. Les chromatographies en couche mince ont été obtenues sur plaques finies de gel de silice Merck (Darmstadt, Allemagne, réf. 5721) sans indicateur de fluorescence, éluées par benzène-acétone 3:1 (v/v), révélées par vaporisation avec H₂SO₄-méthanol-eau 2:9:9 (v/v) et exposition à 120° dans l'étuve.

1,2-O-Isopropylidène-α-D-xylofuranose (1). — Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit par Levene et Raymond⁸.

5-O-Chloroacétyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose (2). — Le 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofuranose (2,38 g, 12,5 mmol) est mis en solution dans l'acétonitrile anhydre (150 ml). On distille 50 ml de solvant pour entraîner les traces d'eau éventuelles puis on ajoute aux 100 ml restant de chlorure de chloroacétyle (1,1 ml) et on refroidit à 0°. On ajoute alors en ~4 h de l'acétonitrile (50 ml) contenant de la 2,4,6-triméthylpyridine distillée (1,85 ml). Après 12 h de réaction à température ambiante, la c.c.m. ne révèle plus de produit de départ. On évapore sous pression réduite avec du toluène. Le résidu est solubilisé avec du chloroforme, lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. La phase organique, séchée, est concentrée à sec. La c.c.m. du produit brut obtenu, révèle des traces de dérivé 3,5-disubstitué (*R_F* 0,59). Le dérivé 2 est séparé par chromatographie sur colonne de silice (100 g) préparée au benzène avec des fractions de 200 ml : Benzène-éther 9:1 (v/v) élue le dérivé disubstitué et benzène-éther 4:1 le dérivé monosubstitué (2). Ce dernier cristallise dans l'éther éthylique (2,66 g, rdt. 80 %), p.f. 84,5°, [*α*]_D²⁰ -20° (c 0,1, chloroforme); c.c.m. : *R_F* 0,39; r.m.n. : δ 4,15 (CH₂ClCO), 4,23 (d, *J* 2, 1 Hz, H-3), 4,3-4,4 (H-5, H-5'), 4,53 (d, *J* 3,6 Hz, H-2), 4,52 (m, H-4), 5,95 (d, *J* 3,6 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₅ClO₆ : C, 45,03; H, 5,62; Cl, 13,32. Trouvé : C, 45,24; H, 5,63; Cl, 13,25.

3-O-Acétyl-5-O-chloroacétyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose (3). — Ce dérivé est obtenu par acétylation de 2 (2,66 g, 10 mmol) dissous dans le benzène (50 ml) et traités par l'anhydride acétique (1,2 ml) et la pyridine sèche (1,3 ml) à température ambiante pendant 24 h. On ajoute de l'éthanol (0,2 ml) pour détruire

l'excès d'anhydride et on continue d'agiter pendant 3 h. On évapore 3 fois en présence de toluène. Le résidu sirupeux dissous par le même solvant est lavé avec une solution de NaHCO_3 saturée, puis avec l'eau. On évapore et on cristallise à froid dans l'éther éthylique. En concentrant 2 fois on obtient au total 2,90 g de **3** (94 %), p.f. $87,5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} -20^\circ$ (c 0,1 chloroforme); c.c.m. : R_F 0,57; r.m.n. : δ 2,10 (AcO), 4,10 (CH_2ClCO), 5,25 (d, J 2,5 Hz, H-3), 5,95 (d, J 3,6 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_7$: C, 46,68; H, 5,51; Cl, 11,51. Trouvé : C, 46,72; H, 5,48; Cl, 11,47.

3-O-Acétyl-5-O-chloroacétyl-D-xylofuranose (4). — On traite **3** (2,3 g, 7,5 mmol) pendant 20 min à température ambiante par l'acide trifluoroacétique (5 ml) en solution aqueuse (9:1, v/v). On évapore avec du toluène (25 ml) puis avec le mélange toluène-acétate d'éthyle (1:1, v/v, 25 ml). On répète l'opération complète trois fois. Après évaporation à sec on recueille 1,92 g de produit brut. Ce dernier, chromatographié sur colonne de silice, donne **4** (1,85 g, rdt. 92 %) donnant une seule tache en c.c.m.

1,2,3-Tri-O-acétyl-5-O-chloroacétyl-D-xylofuranose (5). — On dissout **4** (0,8 g, 3 mmol) dans l'acétonitrile (50 ml) et la pyridine (1,5 ml) anhydres. On ajoute alors le chlorure d'acétyle (1,2 ml) en 5 h à 0° en agitant. On poursuit l'agitation pendant ~12 h à température ambiante. On évapore en présence de toluène sous pression réduite à $40-50^\circ$, dissout le résidu dans le chloroforme et lave la solution à l'eau, puis on sèche. Après évaporation on obtient 990 mg (93 %) de produit brut, constitué des deux anomères acétylés; c.c.m. : R_F 0,54; r.m.n. : δ 2,10 (AcO), 4,10 et 4,15 (CH_2ClCO), 6,10 (s. élargi, H-1 β), 6,40 (d, J 5 Hz, H-1 α).

2,3-Di-O-acétyl-5-O-chloroacétyl-D-xylofuranose (7). — Avec du 1,2-dichloroéthane sec (20 ml) on solubilise 990 mg de **5**, on refroidit à 0° , puis on ajoute en une fois une solution de HBr-AcOH à 12,5 % dans le 1,2-dichloroéthane (45 ml) préparée à partir de la solution commerciale à 40 % d'HBr dans AcOH. On maintient à 0° pendant 35 min et on évapore 3 fois avec du toluène sous pression réduite à $\sim 40^\circ$. On termine en évaporant 2 fois du tétrachlorure de carbone. Le sirop obtenu est aussitôt dissous dans du 1,2-dichloroéthane (25 ml) et de l'acétone (10 ml). Additionnée d'eau (1 ml) cette solution est agitée pendant 1 h à température ambiante en présence de Ag_2CO_3 (1 g). On continue l'agitation pendant quelques min en présence de charbon animal et on filtre sur Célite. Après séchage et évaporation on obtient 810 mg de **7** (92 %); c.c.m. : R_F 0,34 et 0,40 (ces 2 taches d'intensité comparable correspondent aux deux anomères); r.m.n. : δ 2,1-2,15 (AcO), pas de signal pour H-1 entre 6,1 et 6,5 p.p.m.

2,3-Di-O-acétyl-D-xylopyranose (8). — En solution dans un mélange acétonitrile-eau (1:1, v/v, 9 ml) on traite 810 mg de **7** par 990 mg de thiourée pendant 1 nuit en agitant. La c.c.m. montre que la réaction est complète. On triple le volume avec de l'acétonitrile et on évapore sous pression réduite pour entraîner l'eau. Le résidu sec est dissous par l'acétonitrile et on fait cristalliser la 2-imino-4-thiazolidinone et l'excès de thiourée à -10° . Après filtration et évaporation du filtrat, on recueille 480 mg de **8** (100 %). À partir d'une solution d'acétonitrile additionnée d'une petite

quantité d'acétate d'éthyle, on cristallise en totalité l'anomère α , p.f. 148° (déc.) $[\alpha]_D^{20} + 125^\circ$ (c 2, acétonitrile); c.c.m. : R_F 0,16 (cyclohexane-acétate d'éthyle, 1:1, v/v).

Anal. Calc. pour $C_9H_{14}O_7$: C, 46,15; H, 5,98. Trouvé : C, 46,07; H, 5,91.

2,3-Di-O-acétyl-1,4-di-O-(chloroacétyl)-D-xylopyranose (9). — On fait agir à 0° sur le diol **8** (585 mg, 2,5 mmol), en solution dans l'acétonitrile (20 ml) et la pyridine (0,6 ml) anhydres, du chlorure de chloroacétyle (0,6 ml) dans l'acétonitrile (10 ml), ajouté en 1 h. On vérifie par c.c.m. que la réaction est complète au bout de 2 h, puis on filtre et on évapore le filtrat sous pression réduite en présence de toluène à 40°. On dissout par du chloroforme le résidu sirupeux et on filtre si nécessaire. Le filtrat est lavé avec une solution saturée de $NaHCO_3$, puis avec de l'eau et séché. Évaporée sous vide, cette phase chloroformique est dissoute dans l'éther éthylique et décolorée avec du charbon. Après évaporation de l'éther on obtient 880 mg de produit brut. La r.m.n. montre qu'il s'agit de **9** pratiquement pur (rapport α à $\beta \approx 1:2$); c.c.m. : R_F 0,59. Dans l'éther on cristallise l'anomère β (355 mg, 60%), p.f. 122°, $[\alpha]_D^{20} - 40^\circ$ (c 5, chloroforme); r.m.n. : δ 2,08 (AcO) 4,08 et 4,09 (CH_2ClCO), 5,87 (d, J 5 Hz, H-1).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{16}Cl_3O_9$: C, 40,31; H, 4,13; Cl, 18,35. Trouvé : C, 40,39; H, 4,32; Cl, 18,14.

Pour l'anomère α les données de r.m.n. obtenues sur le spectre du mélange sont les suivantes : δ 2,04 et 2,05 (AcO), 4,13 et 4,21 (CH_2ClCO), 6,36 (d, J 3,5 Hz, H-1).

Bromure de 2,3-di-O-acétyl-4-O-chloroacétyl- α -D-xylopyranosyle (10). — On met en solution **9** (210 mg, 0,54 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (2 ml) sec. À cette solution refroidie à 0° on ajoute en une fois la solution commerciale de HBr à 40 % dans l'acide acétique (2 ml). On laisse réagir pendant 1 h à 0°, puis on évapore sous pression réduite avec du toluène, jusqu'à élimination de toute trace d'acide. On reprend le résidu par de l'éther anhydre, on décolore avec du charbon et on évapore à sec. On retire 190 mg d'un sirop presque incolore. On cristallise 146 mg (72,3 %) de **10** dans un mélange éther-hexane (9:1, v/v) à -10°, p.f. 77°, $[\alpha]_D^{20} + 162,3^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n. : δ 2,08 et 2,13 (AcO) 3,95 (t, $J_{4,5}$ 11,5 Hz, $J_{5,5'}$ 11,5 Hz, H-5) 4,08 (CH_2ClCO), 4,11 (q, $J_{4,5'}$ 6 Hz, H-5'), 4,81 (q, $J_{1,2}$ 4 Hz, $J_{2,3}$ 9,8 Hz, H-2), 5,13 (sext., $J_{3,4}$ 9,8 Hz), 5,60 (t, H-3), 6,61 (d, H-1); s.m. : m/e 97 (100), 139 (70), 173 (30), 191 (29), 233 (32), 279 (0,12, $M^+ - CH_2ClCO_2H$), 293 (0,23, $M^+ - Br$), 373 (0,015, M^+).

Anal. Calc. pour $C_{11}H_{14}BrClO_7$: C, 35,34; H, 3,75; Br, 21,42; Cl, 9,50. Trouvé : C, 35,46; H, 3,92; Br, 20,51; Cl, 9,64.

REMERCIEMENT

Nous remercions Monsieur le Professeur D. Gagnaire pour le vif intérêt qu'il a porté à ce travail.

RÉFÉRENCES

- 1 J. P. UTILLE ET P. J. A. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1976) 387.
- 2 J. P. UTILLE ET P. J. A. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1976) 1101.
- 3 Voir références dans R. W. BAILEY ET J. B. PRIDHAM, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 17 (1962) 152; J. STANĚK, M. ČERNÝ ET J. PACÁK, *The Oligosaccharides*, Academic Press, New-York, 1965, p. 188.
- 4 G. O. ASPINALL ET K. M. ROSS, *J. Chem. Soc.*, (1961) 3674–3677.
- 5 D. V. MYHRE ET I. SMITH, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 4609–4612.
- 6 N. HÉRAN, J. P. UTILLE ET P. J. A. VOTTERO, *Carbohydr. Res.*, (1977) sous presse.
- 7 P. A. LEVENE ET A. L. RAYMOND, *J. Biol. Chem.*, 102 (1933) 317–330.
- 8 P. A. LEVENE ET A. L. RAYMOND, *J. Biol. Chem.*, 102 (1933) 331–346.