

Note

Participation vicinale dans la désamination nitreuse du 2-amino-2-désoxy-D-mannose éthylène-dithioacétal[†]; accès à des systèmes 1,4-dithiannyles fonctionnalisés chiraux*

PIERRE ANGIBEAUD ET JACQUES DEFAYE

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

(Reçu le 26 novembre 1979; accepté le 31 décembre, 1979)

On sait que la désamination nitreuse d'amines polyfonctionnelles acycliques est fréquemment dépendante de la nature des groupes vicinaux susceptibles d'intervenir au niveau de la stabilisation de l'état de transition résultant de la modification de charge sur l'atome de carbone à l'origine porteur du substituant aminé^{2,3}. L'aptitude migratrice des substituants alkylthio a en particulier été mise en évidence lors de la désamination nitreuse de dialkyl-dithioacétals du 2-amino-2-désoxy-D-glucose^{4–6}, conduisant dans la majorité des cas^{5,6} à un 2-alkylthio-hexose de configuration inversée en C-2, ce qui permet de ce fait un accès aisé aux dérivés de 2-S-alkyl-2-thio-D-mannose et, dans le cas particulier d'éthylène et propylène-dithioacétals⁶, à des systèmes 1,4-dithiannes et 1,4-dithiépannes fonctionnalisés chiraux. Le présent rapport a pour objet d'étendre ces résultats en série 2-amino-2-désoxy-D-mannose avec la perspective d'obtenir par cette voie des systèmes bicycliques juxtaposés de chiralité inversée et de confirmer les mécanismes de désamination précédemment mis en évidence.

Le chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-mannose éthylène-dithioacétal (**1**) a été préparé en bon rendement par action de l'éthane-1,2-dithiol sur le chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-mannose dans l'acide chlorhydrique aqueux saturé à 0° par du chlorure d'hydrogène. Sa désamination nitreuse, réalisée par action du nitrite de sodium en milieu^{5,6} tamponné pH 5,6, conduit après 20 h à température ambiante à un mélange contenant au moins deux composants essentiels **3c**, **4c** qui ont été étudiés dans une première étape, après triméthylsilylation, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Tableau I). Le composant majoritaire **4a** qui représente 76 % du total réactionnel brut détectable par cette technique

*Dédié au Professeur Stephen J. Angyal à l'occasion de sa retraite.

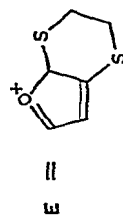
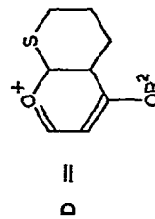
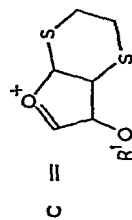
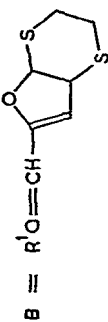
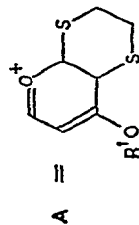
[†]6e partie dans la série "Désamination nitreuse de systèmes polyfonctionnels". Pour la 5e partie, voir la réf. 1. Ces résultats sont obtenus dans le cadre de la RCP 529 "Glucides et Glycoconjugués" du CNRS.

TABLEAU I

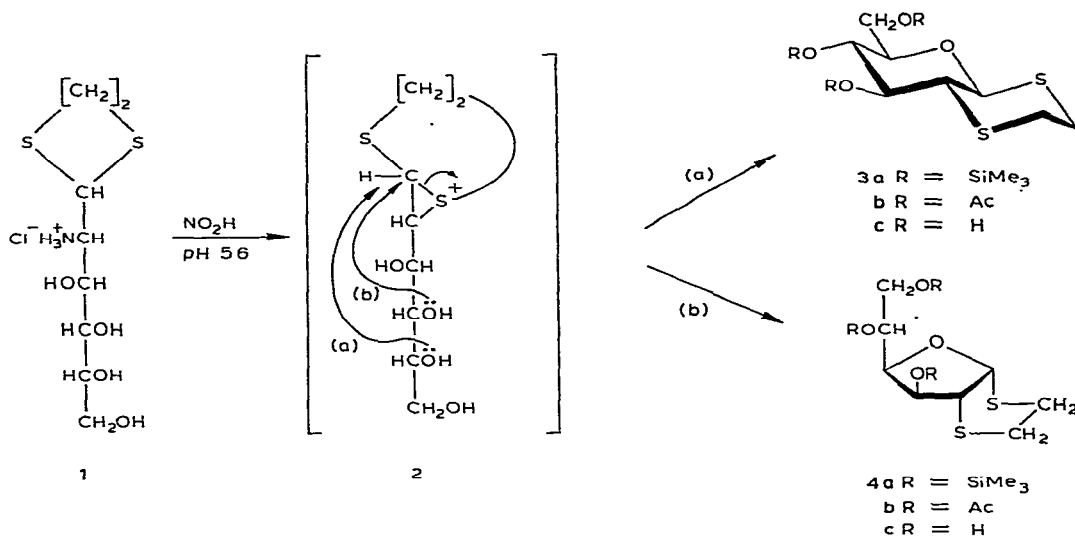
DONNÉES DE CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE ET DE SPECTROMÉTRIE DE MASSE COUPLÉE (IMPACT ÉLECTRONIQUE) POUR LES DÉRIVÉS 3a, 4a AINSI QUE DE SPECTROMÉTRIE DE MASSE (INTRODUCTION DIRECTE, IMPACT ÉLECTRONIQUE) POUR LES DÉRIVÉS 3b ET 4b

Composé	Temps de rétention (min)	Proportion relative (%)	M ⁺	S-CH ₂ ⁺ S-CH ₂	Autres fragments ^a (Intensités en % par rapport au pic de base)	
3a	63	24	454 (0,2)	92 (25,4)	261(2,3) A	103 R ¹ O ⁺ CH ₂
4a	51	76		92 (6,2)	261(21,9) B	205(100) R ¹ OCH ₂ -C ⁺ HOR ¹
3b			364 (6,9)	92 (71,1)	231(2,1) D	189(4,5) C
4b			364 (2,6)	92 (73)	159(1,43) E	145(1,2) R ² OCH ₂ -C ⁺ HOR ²

^aR¹ = Me₃Si, R² = Ac.



montre un spectre de masse voisin de celui obtenu pour le 1,2-*S*-éthylène-1,2-dithio-3,5,6-tri-*O*-(triméthylsilyl)- α -D-raannofuranoside⁶, avec cependant un temps de rétention différent indiquant vraisemblablement un isomère de configuration. Le composé minoritaire **3a** présente quant à lui une fragmentation compatible avec une structure dithiannyle pyrannique notamment par la présence des ions à m/e 261 et 92 (Tableau I).



L'acétylation, dans un mélange pyridine-anhydride acétique, du produit brut de la réaction de désamination permet d'isoler sous forme cristalline après séparation chromatographique sur colonne de gel de silice, deux composants manifestement isomères, de formule brute C₁₄H₂₀O₇S₂. La spectrométrie de masse confirme cette donnée par la présence dans les deux cas d'un ion moléculaire à m/e 364 et de fragments indicatifs des structures respectivement pyrannique **3b** et furannique **4b** 1,4-dithiannyle que laissait supposer l'examen préliminaire en c.p.g.-m.s. du mélange réactionnel brut après triméthylsilylation (Tableau I). Les spectres de r.m.n.-¹H de **3b** et **4b** (Tableau II), obtenus au premier ordre pour l'essentiel, indiquent la présence de trois substituants acétoxy dans les deux cas n'impliquant pas les positions C-1 ou C-2. La structure pyrannique **3b** est confirmée pour le composant minoritaire du fait que sa *O*-désacétylation qui conduit à **3c**, déplace à plus haut champ les protons H-3 et H-4 alors que l'octet correspondant à H-5 n'est pas modifié de façon appréciable dans son déplacement chimique. Les constantes de couplage élevées (9.5–11 Hz) rencontrées pour les signaux de H-1–H-5 de **3b** et **3c** sont en accord avec une stéréochimie séquentielle *trans*-diaxiale pour chacun de ces protons et indiquent par conséquent une structure β -D-glucopyranoside en conformation ⁴C₁ pour **3b** aussi bien que pour son produit de *O*-désacétylation **3c**.

Un raisonnement similaire permet d'attribuer à **4b** une structure furannique

TABLEAU II

DONNÉES DE R.M.N.-¹H (250 MHz) POUR LE CHLORHYDRATE DE 2-AMINO-2-DÉSOXY-D-MANNOSE ÉTHYLÈNE-DITHIOACÉTAL (1), SON ÉPIMÈRE *gluco*⁶ 1a, LES 3,4,6-TRI-O-ACÉTYL-1,2-S-ÉTHYLÈNE-1,2-DITHIO-β-D-GLUCOPYRANOSIDE (3b), 3,5,6-TRI-O-ACÉTYL-1,2-S-ÉTHYLÈNE-1,2-DITHIO-α-D-GLUCOFURANOSIDE (4b), LEURS PRODUITS DE O-DÉSACÉTYLATION 3c, 4c ET LE 3,5,6-TRI-O-ACÉTYL-1,2-O-ÉTHYLÈNE-α-D-GLUCOFURANOSE⁷ 5

Composés (solvant)	Déplacements chimiques (δ Hz, constantes de couplage du 1er ordre entre parenthèses, d = doublet, dd = doublet de doublets, t = triplet, m = multiplet, o = octet)							
	H-1 (J _{1,2})	H-2 (J _{2,3})	H-3 (J _{3,4})	H-4 (J _{4,5})	H-5	H-6a (J _{5,6a})	H-6b (J _{5,6b})	Autres protons
1 (eau-d ₂)	5,08d (6,5)	3,75ddd (5,5)	4,37dd (1,5)	3,86m			← 3,70-3,96m →	3,30-3,54m [4H, S-(CH ₂) ₂ -S] (20 signaux apparents)
1a (réf. 6) (eau-d ₂)	4,21d (6,5)	2,93dd (4,5)	3,53dd (1,0)	3,02m			← 2,86-2,98m →	2,56-2,72m [4H, S-(CH ₂) ₂ -S] (12 signaux apparents)
3b (chloroforme-d)	4,66d (9,5)	3,22dd (11)	4,97dd (10)	5,17t (9,5)	3,80o	4,27dd (2,5)	4,11dd (4)	2,01, 2,03 et 2,05 (3s, 9H, OAc), 2,70-3,10 [m large, 4H, S-(CH ₂) ₂ -S] 1,66, 1,72 et 1,78 (3s, 9H, OAc), 2,45-2,92 [m large, 4H, S-(CH ₂) ₂ -S]
4b (chloroforme-d)	4,88d (3,0)	3,05dd (~1,5)	5,32dd (4,0)	4,85dd (9,5)	5,32m	4,78dd (2,5)	4,05dd (5,5)	
3c (pyridine-d ₆)	4,95d (9,5)	3,51dd (11)	3,93dd (9)	4,27dd (9,5)	4,00o	4,50dd (2,0)	4,33dd (5,5)	2,72-3,46 [m large, 4H, S-(CH ₂) ₂ -S] 3,20-3,40 [m large, 4H, S-(CH ₂) ₂ -S] 1,63, 1,67 et 1,70 (OAc)
4c (pyridine-d ₆)	5,74d (3,5)	3,80dd (1-1,5)	4,74dd (4)	5,12dd (8)	4,70o	4,42dd (11,5)	4,28dd (6,0)	
5 (réf. 7) (benzène-d ₆)	5,28 (2,3)	3,42 (1,5)	5,48 (3,4)	4,72 (9,9)	5,35	4,81 (2,3)	4,16 (5,6)	

du fait que son produit de *O*-désacétylation **4c** montre un déplacement à haut champ des signaux des protons H-3 et H-5 comparativement au produit *O*-acétylé alors que le doublet de doublets attribué à H-4 ne subit pas de déplacement relatif appréciable. La constante de couplage de 3 Hz pour $J_{1,2}$ dans **4b** associée à un ensemble de signaux de formes et couplages très proches de ceux décrits pour le 3,5,6-tri-*O*-acétyl-1,2-*O*-éthylène- α -D-glucofuranose (Tableau II) ou le dérivé 1,2-*O*-isopropylidène correspondant⁷ permet de proposer une structure 1,2-*S*-éthylène-1,2-dithio- α -D-glucofuranoside peracétylée (**4b**) pour ce composé. Une confirmation de ce résultat est fournie par la comparaison du pouvoir rotatoire du produit de *O*-désacétylation **4c** de **4b** du même ordre de grandeur que celui donné pour le 1,2-*O*-éthylène- α -D-glucofuranose^{8,9}. À noter que dans le même ordre d'idée, le dérivé 1,4-dithiannyle pyranique **3c** montre également un pouvoir rotatoire du même ordre que celui trouvé pour le 1,2-*O*-éthylène- β -D-glucopyranose¹⁰ en bon accord avec la structure proposée.

La formation de **3c** et **4c** par action de l'acide nitreux sur **1** fait vraisemblablement intervenir un intermédiaire épisulfonium D-*gluco* **2** qui subit ensuite une attaque en C-1 par les hydroxyles en C-4 ou C-5 selon un processus sous la dépendance probable des énergies relatives des états de transition correspondants et de la stabilité des produits formés. Un mécanisme similaire avait été proposé⁶ dans le cas de la désamination nitreuse d'éthylène- et propylène-dithioacétals du 2-amino-2-désoxy-D-glucose pour tenir compte de la formation de systèmes bicycliques juxtaposés 1,4-dithiannyles et 1,4-dithiépanyles. Dans le cas présent d'éthylène-dithioacétal *manno* **1**, la réaction de désamination apparaît cependant plus sélective puisque seulement deux produits sont formés, dont l'un, l'isomère β -D-glucofuranoside **4c**, apparaît comme très majoritaire. Ce fait aussi bien que la formation simultanée dans le cas présent d'anomères α -D-furanosides et β -D-pyranosides est vraisemblablement à mettre sur le compte des différences de conformations attendues entre les précurseurs *gluco* et *manno* en chaîne ouverte. En théorie, en effet, la conformation zig-zag planaire développée, probable pour l'éthylène-dithioacétal *manno* **1**, est vraisemblablement exclue pour son épimère *gluco*⁶ du fait de la présence d'interactions 1,3-*syn*-diaxiales de paires de substituants dans cette conformation. Ce point trouve une confirmation dans l'étude comparative des spectres de ¹H-r.m.n. de ces deux composés (Tableau II) pour lesquels la proche analogie des valeurs des couplages $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ trouvées pour les deux épimères en C-2, si elle est en accord avec une conformation zig-zag planaire développée pour **1**, suppose une rotation au niveau de la liaison C-3-C-4 de l'isomère *gluco*⁷. L'étalement important des signaux du groupement éthylène-dithioacétal dans le spectre de **1** comparativement à son épimère *gluco* **1a**, qui suppose une interaction indépendante du substituant en C-2, puisque dans les deux cas le couplage $J_{1,2}$ est de 6,5 Hz, est un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales. — Les solutions sont séchées à l'aide de sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite à des températures n'excédant pas 45°.

Le cours des réactions ainsi que la composition des mélanges réactionnels sont examinés par chromatographie sur couche mince (c.c.m.) de gel de silice (Merck F₂₅₄, Darmstadt, Allemagne); les chromatographies préparatives sont réalisées sur colonnes de gel de silice (Merck 60, 70–230 mesh). Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées à l'aide d'un appareil Girdel, Modèle 3000, muni d'un détecteur à ionisation de flamme, couplé d'une part à un intégrateur (LTT 2100, Paris), d'autre part à un spectromètre de masse (A.E.I.-Kratos, MS-30, double faisceau, énergie d'ionisation 70 eV, potentiel d'accélération 4 kV, courant électronique 330 μ A). Les points de fusion sont mesurés sous microscope, sur platine de Leitz, et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont établis à l'aide d'un polarimètre électronique ("Quick", Roussel et Jouan, Paris). Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS (Centre de Lyon). Les spectres de ¹H-r.m.n. sont mesurés à la fréquence de 250 MHz sur un appareil Cameca (Thomson-CSF, Paris) opérant en balayage de fréquence, avec le tétraméthylsilane pris comme signal d'accrochage champ-fréquence, par M. H. Reutenauer dans le cadre du Groupe Grenoblois de Résonance Magnétique à Haute Résolution; les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en p.p.m. et les attributions vérifiées, quand cela est nécessaire, par double irradiation ou INDOR. Les spectres de masse en introduction directe sont réalisés par M. C. Bosso avec l'appareillage précité, soit en ionisation par impact électronique (70 eV, courant électronique 100 μ A, température de source 150–160°), soit en ionisation chimique (c.i., 100 eV, courant électronique 2,6 mA, température de source 200°). Le traitement des données résultantes est obtenu à l'aide d'un ordinateur Varian 100 MS couplé à l'appareillage.

2-Amino-2-désoxy-D-mannose éthylène dithioacétal chlorhydrate (1). — Une technique identique à la préparation de l'isomère *gluco*⁶ est utilisée. Partant du chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-mannose (1 g, 4,64 mmol), d'acide chlorhydrique (20 mL) et de 1,2-éthanedithiol (0,47 g, 5 mmol), on obtient le dithioacétal **1** (1,02 g, 74 %) sous la forme d'une poudre amorphe hygroscopique, [α]_D²⁰ + 10,5° (c 1,5, eau).

Anal. Calc. pour C₈H₁₈ClNO₄S₂: C, 32,93; H, 6,17; Cl, 12,18; N, 4,80; S, 21,96. Trouvé: C, 32,83; H, 6,27; Cl, 12,30; N, 4,77; S, 22,01.

Désamination nitreuse du dithioacétal 1. — Le chlorhydrate de 2-amino-2-désoxy-D-mannose éthylène dithioacétal (**1**, 0,9 g, 3 mmol), dissout dans une solution tampon composée d'un mélange 1:1 (v/v) de solutions aqueuses d'acide acétique (M) et d'hydroxyde de sodium (M) ajustée à pH 5,6 par addition d'acide acétique (20 mL), est additionné à température ambiante d'une solution aqueuse de nitrite de sodium (10 mmol, dans 5 mL). La solution est agitée magnétiquement pendant 20 h à température ambiante, puis dégazée pendant 1 h par dépression (env. 15 mm Hg) et passage simultané d'un courant d'azote, et enfin concentrée sous pression diminué avec séchage final par lyophilisation. Un aliquot (10 mg) de la poudre amorphe ainsi obtenue est traité par le *N,O*-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (1 mL) pendant 18 h à température ambiante avec agitation magnétique et la solution brute, étudiée en chromatographie en phase gazeuse (colonne de Chromosorb WHMDS imprégnée de phase stationnaire OV-1, 3 %, gaz porteur hélium, 1,5 bar, température isotherme

170°, températures de l'injecteur et du détecteur, 250°) couplée avec le spectrométrie de masse (séparateur à membrane, 150°). Le reste est dissout dans la pyridine sèche (10 mL) et additionné d'anhydride acétique (10 mL). Après 24 h à température ambiante, la solution pyridinique est versée dans l'eau glacée, la phase aqueuse extraite par le chloroforme (3 × 50 mL) et les solutions chloroformiques réunies, lavées successivement par des solutions froides d'hydrogénocarbonate de potassium (10%), d'hydrogénocarbonate de sodium (saturé) et d'eau et séchées. La concentration de la solution chloroformique, après séchage, conduit à une huile (~1 g) qui montre en c.c.m. (éther-hexane, 4:1, v/v) la présence de deux composants qui sont séparés par chromatographie sur colonne (gel de silice 60 g, diamètre 1 cm, même éluant) dans l'ordre d'élution suivant:

3,4,6-Tri-O-acétyl-1,2-S-éthylène-1,2-dithio-β-D-glucopyranoside (3b). — Rendement 170 mg (15%), p.f. 150–152° (éther-hexane), $[\alpha]_D^{20} + 28^\circ$ (c 1,6, chloroforme); s.m. (c.i., isobutane): m/e 365 (7,2) MH^+ , 305 (53,0) $MH^+ - 60$, 245 (100) $MH^+ - 2 \times 60$, 185 (16,3) $MH^+ - 3 \times 60$.

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{20}O_7S_2$: C, 46,18; H, 5,53; S, 17,61. Trouvé: C, 46,41; H, 5,76; S, 17,26.

3,5,6-Tri-O-acétyl-1,2-S-éthylène-1,2-dithio-α-D-glucofuranoside (4b). — Rendement 290 mg (26,6%), p.f. 160–162°, $[\alpha]_D^{20} - 82^\circ$ (c 0,8, chloroforme); s.m. (c.i., isobutane): m/e 365 (32,7) MH^+ , 305 (22,1) $MH^+ - 60$, 245 (14,7) $MH^+ - 2 \times 60$, 185 (100) $MH^+ - 3 \times 60$.

Anal. Calc. pour $C_{14}H_{20}O_7S_2$: C, 46,18; H, 5,53; S, 17,61. Trouvé: C, 46,16; H, 5,40; S, 17,33.

1,2-S-Ethylène-1,2-dithio-β-D-glucopyranoside (3c). — Le dérivé tri-O-acétylé **3b** (100 mg) est dissout dans le méthanol (20 mL) contenant du sodium (10 mg). Après une agitation de 2 h à température ambiante, l'excès de réactif est décomposé par passage d'un courant de dioxyde de carbone, et la solution méthanolique débarrassée des ions sodium par agitation avec une résine échangeuse Amberlite IR-120 (H^+). On obtient, par concentration, un résidu huileux (60 mg, 92%) qui cristallise dans le méthanol-acétate d'éthyle, p.f. 78–80°, $[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$ (c 1,06, méthanol); litt.¹⁰ pour le 1,2-O-éthylène-β-D-glucopyranose, $[\alpha]_D^{21} + 56^\circ$ (eau).

Anal. Calc. pour $C_8H_{14}O_4S_2$: C, 40,34; H, 5,92; S, 26,87. Trouvé: C, 40,19; H, 6,02; S, 27,0.

1,2-S-Ethylène-1,2-dithio-α-D-glucofuranoside (4c). — Le dérivé tri-O-acétylé **4b** (200 mg, 0,54 mmol), traité dans les mêmes conditions que pour **3b**, conduit à un composé huileux (115 mg, 88%) qui cristallise dans le méthanol-acétate d'éthyle; p.f. 169–170°, $[\alpha]_D^{20} - 42^\circ$ (c 1,0, méthanol); litt.^{8,9} pour le 1,2-O-éthylène-α-D-glucofuranose, $[\alpha]_D^{20} - 56^\circ$ (c 2,0, eau).

Anal. Calc. pour $C_8H_{14}O_4S_2$: C, 40,34; H, 5,92; S, 26,87. Trouvé: C, 40,28; H, 5,70; S, 26,01.

RÉFÉRENCES

- 1 T. ELBERT, M. ČERNÝ ET J. DEFAYE, *Carbohydr. Res.*, 76 (1979) 109–119.
- 2 J. DEFAYE, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 25 (1970) 181–194.
- 3 J. M. WILLIAMS, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 31 (1975) 9–79.
- 4 A. EL-ASHMAWY, D. HORTON, L. G. MAGBANUA ET J. M. J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 229–309.
- 5 J. DEFAYE, T. NAKAMURA, D. HORTON ET K. D. PHILIPS, *Carbohydr. Res.*, 16 (1971) 133–134.
- 6 P. ANGIBEAUD, C. BOSSO, J. DEFAYE, D. HORTON, C. COHEN-ADDAD ET M. THOMAS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979) 1583–1592.
- 7 H. C. SRIVASTAVA, A. S. CHAUDHARI, N. M. DOSHI, D. HORTON ET J. D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 188–191.
- 8 H. C. SRIVASTAVA, K. V. RAMALINGAM ET A. S. CHAUDHARI, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 2643–2646.
- 9 J. E. HÖÖK ET B. LINDBERG, *Acta Chem. Scand.*, 22 (1968) 2157–2160.
- 10 B. HELFERICH ET J. WERNER, *Ber.*, 75 (1942) 949–951; 1447–1452.