

93. Utilisation d'ylides du phosphore non stabilisés en chimie des sucres

II¹⁾. Action du méthylthiométhylène-triphénylphosphorane sur les *aldéhydo*-sucres

par J. M. J. Tronchet, Mme S. Jaccard-Thorndahl et Br. Baehler

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(24 III 69)

Summary. The action of methylthiomethylene-triphenylphosphorane on 2,3:4,5-di-O-isopropylidene-*aldehydo*-L-arabinose led with good yields to the corresponding unsaturated sugar which underwent electrophilic addition with a high regioselectivity. This provides a useful new route for a one-carbon chain extension in the carbohydrate series.

Bien que potentiellement intéressants en chimie synthétique des sucres, les ylides du phosphore non stabilisés par résonance, n'ont reçu que peu d'applications dans cette série de composés [1] [2].

Alors que les réactions de WITTIG ne fournissent que rarement des rendements très élevés, nous avons obtenu des rendements supérieurs à 85% de la théorie lors de l'action du méthylthiométhylène-triphénylphosphorane sur un *aldéhydo*-sucre modèle. Cette réaction, d'une mise en œuvre facile, constitue donc une excellente nouvelle voie pour allonger d'une unité la chaîne carbonée des sucres à groupement carbonyle. Nous en précisons dans une prochaine communication la généralité et les limites. L'intérêt majeur des sucres insaturés obtenus consiste dans le fait qu'ils constituent des intermédiaires de synthèse permettant d'accéder, en particulier par des réactions d'addition électrophile, à des sucres biologiquement importants.

La réaction de WITTIG permet d'obtenir depuis des *aldéhydo*-sucres, des sucres à groupement vinylo terminal [1], mais le système $\text{-O-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-CH=CH}_2$ de ces composés ne constitue pas un substrat idéal pour les réactions d'addition électrophile. En effet, d'une part ce système est relativement peu réactif vis-à-vis de pseudo-halogènes comme IN_3 [3], sans doute à cause de l'effet inductif défavorable de l'oxygène, d'autre part, comme l'ont tout récemment démontré BRIMACOMBE *et al.* [4], l'addition de IN_3 a lieu principalement selon une orientation imprévue (anti-MARKOVNIKOV).

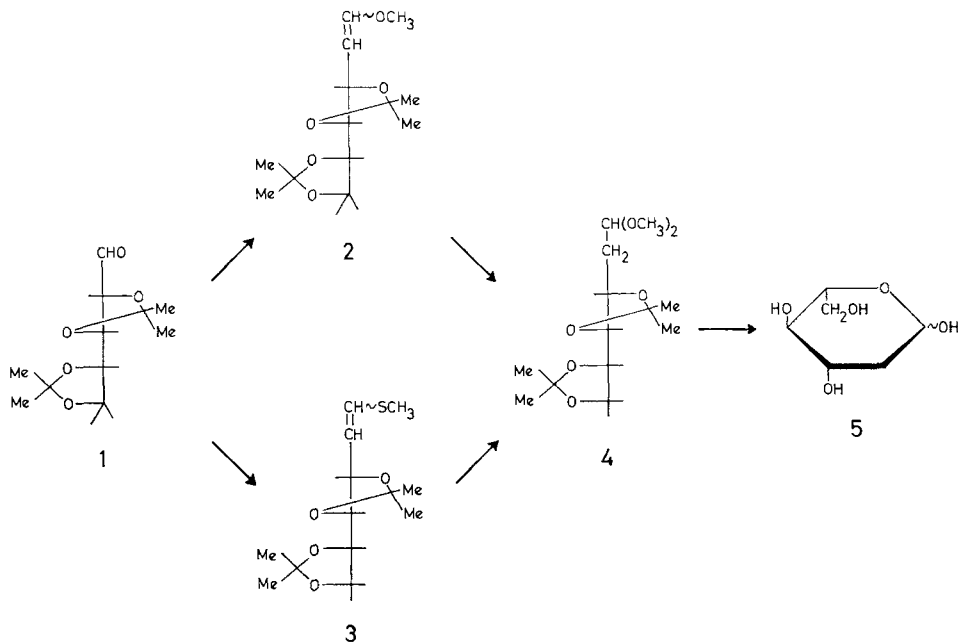
Il en est tout autrement avec les sucres insaturés possédant le système $\text{-O-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-CH=CH-X-R}$ ($\text{X} = \text{O}$ ou S), dans lesquels la présence d'un atome X capable de donner des électrons par résonance augmente la réactivité du système vis-à-vis des additions électrophiles et la régiospécificité (dans le sens défini par HASSNER [5]) de ces réactions.

Nous décrivons ci-dessous, un exemple de cette séquence de réactions (réaction de WITTIG puis addition électrophile) qui, dans le cas cité, conduit, avec un rendement de 72%, d'un *aldéhydo*-pentose au diméthylacétal du désoxy-2-hexose correspondant.

¹⁾ La référence [1] constitue la première communication de cette série.

Par traitement du di-O-isopropylidène-2,3:4,5-L-aldéhydo-arabinose (**1**) par du méthylthiométhylène-triphénylphosphorane, on obtient un mélange des isomères *cis* et *trans* du méthylthio-1-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexène-1-tétrol-3,4,5,6 (**3**), avec un rendement de 87,5%. L'isomère *cis* est prépondérant (RMN.).

Quand **3** est successivement démercaptalé en milieu méthanolique (HgCl_2), puis réduit au borohydrure de sodium, il conduit avec un excellent rendement au diméthyl-acétal du désoxy-2-L-arabino-hexose (**4**), ce qui montre que l'attaque du soufre par l'électrophile ne modifie pas l'orientation attendue de l'addition, sans doute parce que l'intermédiaire sulfonium est lui-même réfractaire à la méthoxymercuration.



Le composé méthoxyvinyle **2** soumis à la méthoxymercuration selon une technique voisine de celle proposée par INGLIS & SCHWARZ [6], conduit également à l'acétal **4** qui, par hydrolyse (Dowex 50 H^+), fournit du désoxy-2-L-arabino-hexose (**5**), ce qui confirme la structure attribuée à **4**.

En spectrométrie de masse, les sucres insaturés **2** et **3** présentent un pic M^+ , et chacun des composés **2**, **3** et **4**, un pic $M^+ - 15$.

Partie expérimentale. — Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite à une température inférieure à 40° . Les F. ont été mesurés sur un appareil type TORTOLI muni de thermomètres d'ANSCHÜTZ. Sauf indication contraire, les chromatographies sur couche mince (CCM.) ont été effectuées sur plaques de $7,5 \times 2,5$ cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de «silicagel G MERCK»; distance de migration: 5,0 cm; proportions indiquées pour les mélanges de développement en vol.: vol.; révélations par le réactif phosphomolybdique sulfurique et par le KMnO_4 0,1N aqueux. Les chromatographies gaz-liquide (CGL.) ont été effectuées sur PERKIN-ELMER F 21, équipé d'une colonne de 8 mm de diamètre et 4,5 m de longueur; phase stationnaire: butanediolsuccinate polyester 5% sur Chromosorb G 60–80 mesh. Les $[\alpha]_D$ ont été déterminés sur polarimètre électronique BENDIX, NPL 143 C; les spectres de RMN., sur VARIAN A 60 avec du

tétraméthylsilane comme témoin interne (solvant CDCl_3); les spectres de masse, sur ATLAS MAT CH-4; les spectres IR., sur PERKIN-ELMER 157.

Méthylthiométhylène-triphénylphosphorane (ylide). Synthétisé selon [7] à partir de 0,63 g (26,25 mmoles) de NaH, 9,45 g (26,25 mmoles) de chlorure de méthylthiométhyl-triphényl-phosphonium (préparé d'après [8]) et 42 ml de diméthylsulfoxyde.

(*cis* + *trans*)-*Méthylthio-1-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexène-1-tétyol-3,4,5,6 (3)*. Aux 26,25 mmoles d'ylide préparé comme indiqué ci-dessus, on ajoute lentement, en maintenant la température au-dessous de 40°, la solution de 5,80 g (25 mmoles) de di-O-isopropylidène-2,3:4,5-aldéhydo-L-arabinose [9] dans 7 ml de diméthylsulfoxyde. On agite 4 h à la température ambiante (env. 20°) et à l'abri de l'humidité. On ajoute alors 65 ml d'eau au mélange réactionnel et extrait 3 fois par 120 ml d'éther isopropylique. On sèche (Na_2SO_4) les extraits étherés réunis et les concentre à env. 25 ml. On filtre l'oxyde de triphénylphosphine qui se dépose, concentre le filtrat à environ 12 g, et le distille sous pression réduite. La fraction passant à 92–94°/0,04 Torr est constituée par 6,04 g (87,5% de la th.) de méthylthio-1-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexène-1-tétyol-3,4,5,6 homogène en CCM. (Rf = 0,34 avec hexane, acétate d'éthyle 4:1); CGL.: pratiquement pur. IR.: 6,2 μ ($\nu > \text{C}=\text{C}$). RMN.: τ 3,61 doublet $J_{1,2}$ *trans* = 15,5 Hz (HC-1 *trans*) et τ 3,84 doublet $J_{1,2}$ *cis* = 10 Hz (HC-1 *cis*), chacun de ces signaux est découplé par H_3 . $J_{1,3} \simeq 1$ Hz, et leur somme correspond à 1 pr.; τ 4,48 (HC-2 *cis*) et 4,68 (HC-2 *trans*), deux quadruplets correspondant au total à 1 pr., $J_{2,3}$ *cis* = 8 Hz, $J_{2,3}$ *trans* = 6,8 Hz; τ 5,24–6,57 multiplet 5 pr. (enveloppe); τ 7,76 et 7,79 singulets, au total 3 pr. (CH_3S *cis* et CH_3S *trans* respectivement); τ 8,63 et 8,70 deux singulets au total 12 pr. (isopropylidènes). SM.: *m/e* (abondance relative): 43 (100), 97 (82,2), 101 (61,1), 59 (36,7), 85 (28,8), 274 (28,1) M^+ , 74 (22,8), 201 (14,25), 172 (12,9), 115 (12,1), ... 259 (9,34) M^+ – 15. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (274,38) Calc. C 56,93 H 8,07 S 11,68% Tr. C 56,93 H 8,13 S 11,70%

Diméthylacétal du désoxy-2-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexose (4). — A) A partir de 3. A la solution de 0,274 g (1 mmole) de méthylthio-1-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexène-1-tétyol-3,4,5,6 (3) dans 5 ml de méthanol anhydre, on ajoute 0,543 g (2,5 mmoles) de HgO puis 0,597 g (2,2 mmoles) de HgCl_2 . On agite pendant 19 h à 60° à l'abri de l'humidité. Le produit de réaction filtré, fournit par concentration sous vide 0,933 g d'un liquide sirupeux. A ce résidu dissous dans 2 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2 ml d'eau, 3 ml de NaOH 3N et la solution de 38 mg (1 mmole) de NaBH_4 dans 3 ml de NaOH 3N. La réduction du Hg est immédiate. On sature par Na_2SO_4 , ajoute 3 ml d'éther, agite et prélève la phase organique. Après séchage (Na_2SO_4) et évaporation du solvant, cette phase laisse 0,24 g (83%) de diméthylacétal du désoxy-2-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexose sirupeux, homogène en CCM. avec hexane, acétate d'éthyle 3:1, Rf = 0,43. La CGL. analytique montre la présence d'une trace de produit de départ. $[\alpha]_D^{21} = -18,8^\circ$ ($c = 4,3$, CH_3OH). IR.: 3,53 μ ($\nu \text{OC}-\text{H}_3$), 7,24 et 7,30 μ (isopropylidène). RMN.: τ 5,27–6,60 multiplet complexe 8 pr. (enveloppe); τ 6,70 singulet 6 pr. (méthoxy); τ 8,62 et 8,67 deux singulets total 12 pr. (isopropylidènes). SM.: *m/e* (abondance relative): 75 (100), 43 (70,5), 73 (46), 101 (32), 99 (28,9), 275 (27,9) M^+ – 15, 59 (25,9), 189 (19,6), 71 (18,7), 57 (18,4), 85 (17,6). L'échantillon analytique est obtenu par CGL. préparative.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (290,36) Calc. C 57,91 H 9,02% Tr. C 58,04 H 8,95%

B) A partir de 2. A la solution de 0,478 g (1,86 mmole) de méthoxy-1-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexène-1-tétyol-3,4,5,6 [1]²) dans 1,32 ml de méthanol, on ajoute 0,618 g (1,94 mmole) d'acétate mercurique dissous dans 6,7 ml de méthanol, en maintenant la température à 0°. On agite ensuite 1 h à environ 20°. On ajoute alors 1,86 ml de NaOH 3N, et en refroidissant à la glace, 1,86 ml de solution 0,5M de NaBH_4 dans NaOH 3N. La réduction est immédiate, et le mercure élémentaire précipite. On filtre ce dernier sur célite, concentre le filtrat pour chasser le méthanol et extrait trois fois par l'éther. L'extrait étheré lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 abandonne par évaporation 0,338 g (63%) d'un sirop constitué à peu près exclusivement de diméthylacétal du désoxy-2-di-O-isopropylidène-3,4:5,6-L-arabino-hexose (4) identique (IR., CCM., CGL., RMN.) au composé obtenu selon A.

Désoxy-2-L-glucose (5). On traite 111 mg (0,38 mmole) du diméthylacétal 4 dissous dans 3 ml d'eau par environ 0,5 ml de résine Dowex 50 (H^+) pendant 1 h à 20°. Par filtration de la résine et

²) Préparé depuis 1 avec un rendement de 34%, analyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (258,32) Calc. C 60,45 H 8,58% Tr. C 60,42 H 8,41%

évaporation du filtrat, on obtient 58 mg (92%) d'un résidu dont le constituant majeur est du désoxy-2-glucose ainsi que le montre la CCM. (benzène, éthanol 1:1) et la chromatographie sur papier (*n*-butanol, éthanol, eau 4:1:5, et *n*-butanol, acide acétique, eau 5:1:4). Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 15 mg de désoxy-2-glucose, identique à un échantillon authentique (F., F. du mélange, chromatographie sur papier, IR.).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. EDER (Université de Genève).

Nous remercions le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE du subside accordé (N° 4582). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. WILLHALM (FIRMENICH & CIE, Genève) pour l'enregistrement des spectres de RMN. et des SM.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. TRONCHET, E. DOELKER & BR. BAEHLER, *Helv.* 52, 308 (1969).
- [2] B. H. DMITRIEV, N. N. ASEVA & N. K. KOCHETKOV, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* [6] 1968, 1342; R. GIGG & C. D. WARREN, *J. chem. Soc. [C]* 1966, 1879, et références citées.
- [3] J. M. J. TRONCHET & Melle B. MAIER, résultats non publiés.
- [4] J. S. BRIMACOMBE, J. G. H. BRYAN, T. A. HAMOR & L. C. N. TUCKER, *Chemical Commun.* 1968 [22], 1401.
- [5] A. HASSNER, *J. org. Chemistry* 33 [7] 2684 (1968).
- [6] G. R. INGLIS, J. C. P. SCHWARZ & LILIAN McLAREN, *J. chem. Soc.* 1962, 1014.
- [7] R. GREENWALD, M. CHAYKOVSKY & E. J. COREY, *J. org. Chemistry* 28, 1128 (1963).
- [8] G. WITTIG & M. SCHLOSSER, *Chem. Ber.* 94, 1373 (1961).
- [9] H. ZINNER, E. WITTENBURG & G. REMBARZ, *Chem. Ber.* 92, 1614 (1959).

94. Indirekte Bestimmung von Sulfat neben Phosphat mit Hilfe der atomaren Absorptionsspektrometrie

von B. Magyar und F. Sanchez Santos

Laboratorium für Anorganische Chemie, Eidg. Technische Hochschule Zürich

(27. I. 69)

Summary. The final equilibrium in the formation of solid BaSO_4 is reached very slowly when solutions with Ba^{2+} and SO_4^{2-} are mixed. The ion product $Lp'' = [\text{Ba}^{2+}] \cdot [\text{SO}_4^{2-}]$ of the concentrations remaining in solution however becomes rather constant after about $1/2$ hour already, especially when the suspension is seeded with a specially prepared BaSO_4 . The apparent solubility product – somewhat larger than the theoretically expected value – varies with the composition of the solution (other solutes present than Ba^{2+} and SO_4^{2-}) and the equilibration time, but it is independent of the Ba/SO_4 -ratio. This allows a great improvement of the indirect determination of sulphate by adding barium and determining its excess by atomic absorption.

1. Einleitung. – Die atomare Absorptionsspektrophotometrie (Atomabsorption) ermöglicht die schnelle Bestimmung vieler Elemente mit kleinen Substanzmengen. Bei dieser Methode wird die Probelösung in einer heissen Flamme zerstäubt, wobei die Verbindungen weitgehend zu Atomen dissoziieren, welche dann die charakteristische Strahlung einer Spektrallampe intensiv absorbieren (für Literatur über die Methode siehe [1]). Schwefel kann aber mit Hilfe von Atomabsorption nur mit grossem Aufwand bestimmt werden, da seine starke Absorptionslinie (Resonanzlinie, 1807,4 Å) im Vakuum-Ultraviolett liegt. Er kann daher mit den üblichen Apparaturen nur indirekt bestimmt werden, indem er mit einem Element verbunden wird, welches seinerseits leicht bestimmt werden kann.