

## Note

---

### Action de l'acétone sur la D-gluconamide

DIDIER GAGNAIRE ET FRANÇOIS RENÉ TARAVEL

*Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, Centre National de la Recherche Scientifique, Domaine Universitaire, B.P. 53, 38041 Grenoble Cédex (France)*

(Reçu le 28 juillet 1972, accepté le 21 novembre 1972)

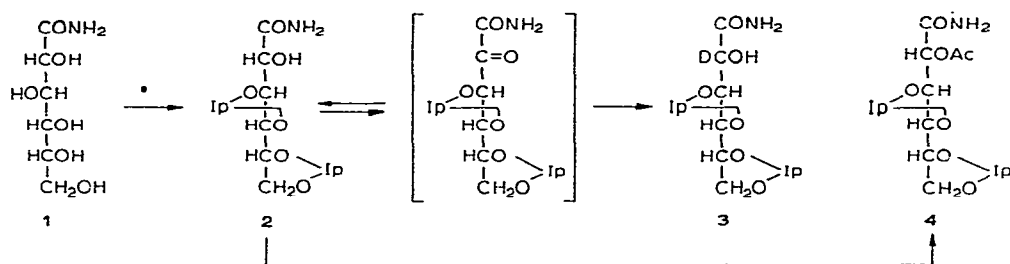
Dans le cadre d'une étude sur la deutérioration sélective du D-glucose et de ses dérivés, on rappelle que les méthodes font en général appel à deux types d'échange : soit à partir de réactions d'oxydation et de réduction<sup>1,2</sup>, soit au moyen d'une éno-lisation de dérivés d'aldosuloses<sup>3</sup>. Le premier de ces procédés a été appliqué à des dérivés du D-glucose sous forme acyclique.

Le but de cette note est de montrer la possibilité de deutérioration sur C-2 des dérivés du D-glucose par l'intermédiaire de la D-gluconamide (**1**). Cette amide se prépare facilement<sup>4</sup> par action de l'ammoniac liquide sur la D-glucono-1,5-lactone. Sous l'action de l'acétone, en présence de chlorure de zinc, l'amide **1** s'acétalise et conduit à un produit **2**, qui cristallise aisément, avec un rendement de 60 %. En général, l'acétalisation fait intervenir préférentiellement des cycles à 5 atomes. Cependant, l'existence de cycles à 6 atomes n'est pas à exclure « a priori »; cette possibilité a été écartée par confrontation des valeurs de couplage théoriques déterminées d'après des modèles moléculaires et celles qui sont observées expérimentalement. Dans ces conditions, seuls peuvent être envisagés le dérivé 3,4:5,6-di-*O*-isopropylidène possédant une fonction hydroxyle libre en C-2, et le dérivé 2,3:5,6-di-*O*-isopropylidène possédant une fonction hydroxyle libre en C-4.

Le spectre du composé obtenu réalisé<sup>5</sup> à 100 MHz présente depuis le champ le plus faible une série de signaux bien résolus (un quadruplet, un doublet et un triplet) pouvant correspondre à H-3, H-2 et H-4, puis un multiplet qui n'a pas été analysé et correspondant sans doute à H-5, H-6 et H-6'. Pour déterminer la position du groupe hydroxyle libre sans ambiguïté, nous avons tout d'abord oxydé le dérivé obtenu à l'aide du mélange diméthyl sulfoxyde-anhydride acétique<sup>6</sup>, généralement employé lors de l'oxydation de groupes hydroxyles masqués<sup>7,8</sup> par exemple par la présence de liaisons hydrogènes, comme c'est le cas ici. Après lyophilisation<sup>9</sup> du mélange réactionnel, le sirop isolé, chromatographié sur gel de silice (contrôlé par c.p.g.) fournit un dérivé cétonique intermédiaire, non isolé. Une première portion est réduite au borohydrure de sodium tandis que la deuxième est soumise à l'action du borodeutérure de sodium. Dans le premier cas, après cristallisation du produit réduit, on vérifie par c.p.g. qu'il est identique au produit non oxydé **2**. Dans le second cas, le produit deutérié obtenu **3** donne un spectre qui présente les particularités suivantes<sup>5</sup> : le

doublet a disparu; par contre, le quadruplet est devenu un doublet, ce qui confirme l'absence de couplage  $J_{2,3}$ , le reste du spectre étant inchangé. On peut donc conclure à la présence d'un composé deutérié en C-2. Cette conclusion est confirmée par acétylation de l'alcool **2**. Le spectre du dérivé acétylé **4** cristallisé montre le déplacement<sup>5</sup> à bas champ de H-2, tandis que H-4 donne un signal à champ élevé. L'irradiation de H-2 transforme le quadruplet de H-3 en doublet, tandis que le reste du spectre est inchangé.

Ces résultats indiquent que l'acétone réagit sur les positions 3, 4, 5 et 6 de la D-gluconamide (**1**). Il est alors possible de deutérer sélectivement ce composé en C-2. Par l'intermédiaire du composé **3**, la synthèse du D-glucose deutérié en C-2 peut être envisagée<sup>10</sup>, mais n'a pas été effectuée, la méthode de Lemieux étant « a priori » meilleure<sup>11</sup>.



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**3,4:5,6-Di-O-isopropylidène-D-gluconamide (2).** — Une solution de D-gluconamide<sup>4</sup> (**1**, 10 g) dans l'acétone anhydre (80–100 ml) est agitée fortement en présence de chlorure de zinc anhydre (8 g) et d'acide phosphorique à 85 % (500 mg). L'agitation est maintenue pendant 35 h à 20°. Le mélange obtenu est filtré et neutralisé jusqu'à pH faiblement alcalin à l'aide d'une solution à 40 % d'hydroxyde de sodium. Le précipité formé est filtré et lavé soigneusement à l'acétone. On évapore le filtrat. Le sirop obtenu est dilué dans 50 ml d'eau et le dérivé **2** extrait au chloroforme (6 × 50 ml). L'extrait est lavé successivement avec des solutions de carbonate de sodium et de chlorure de sodium, puis à l'eau, séché (sulfate de sodium) et concentré à 50° jusqu'à saturation. Le dérivé **2** cristallise au bout de quelques heures sous forme d'aiguilles blanches et brillantes. Après séchage sous vide, on obtient 8 g (60 %) de produit, p.f. 148°,  $[\alpha]_D^{20} +31^\circ$  (*c* 1,4, chloroforme); données de r.m.n. (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>) :  $\delta$  4,55 (doublet,  $J_{2,3}$  1,75 Hz, H-2), 4,75 (quadruplet,  $J_{3,4}$  7,5 Hz\*, H-3), 4,35 (triplet,  $J_{4,5}$  7,5 Hz, H-4), 3,85–4,25 (multiplet correspondant à H-5, H-6, H-6').

\*La valeur élevée du couplage  $J_{3,4}$  dénote la tendance des deux protons *trans* correspondants à se placer en position antiparallèle. Des résultats similaires ont été décrits sur des cycles voisins tétrahydrofuranniques<sup>12</sup>.

*Anal.* Calc. pour  $C_{12}H_{21}NO_6$  : C, 52,36; H, 7,63; N, 5,09; O, 34,90. Trouvé : C, 52,39; H, 7,73; N, 4,92; O, 35,03.

*3,4:5,6-Di-O-isopropylidène-D-arabino-hexulosonamide et réduction au composé*

2. — Le produit **2** (2 g) est solubilisé dans 24 ml de diméthyl sulfoxyde (purifié par distillation sur hydrure de calcium et sous pression réduite, déshydraté sur tamis moléculaire) et 16 ml d'anhydride acétique (porté à reflux sur carbure de calcium pendant 48 h et distillé). Le mélange est agité lentement sous azote, pendant 80 h à  $\sim 20^\circ$ , jusqu'à l'obtention d'une coloration jaune paille. Il est ensuite lyophilisé (extension de la notion de lyophilisation à toute élimination de solvant à partir d'une solution congelée). Le résidu est récupéré à l'éther, soumis à une distillation moléculaire, puis chromatographié sur une colonne de Kieselgel 0,05–0,20 mm. La chromatographie est réalisée à débit maximum en utilisant l'éther comme éluant. L'analyse des différentes fractions<sup>†</sup> montre que le produit oxydé correspond au deuxième anneau qui colore la colonne et qui est aussi le plus important. On recueille environ 1 g (50 %) de produit oxydé dont 500 mg sont dissous dans 20 ml d'une solution d'éthanol à 70 %. Le mélange est traité à  $0^\circ$  par le borohydrure de sodium (450 mg) sous agitation pendant 1 h. L'ensemble est ensuite versé dans 30 ml d'eau froide contenant du chlorure de sodium et le produit réduit est extrait par l'acétate d'éthyle ( $8 \times 20$  ml). Les fractions organiques recueillies sont lavées avec un peu d'eau, séchées (sulfate de sodium), puis concentrées. Le produit **2** cristallise dans le chloroforme (380 mg, 75 %), p.f.  $148^\circ$ , correspondant au produit décrit ci-dessus.

*3,4:5,6-Di-O-isopropylidène-D-gluconamide-2-d (3).* — Le procédé est le même que celui décrit dans le paragraphe précédent, mais avec du borodéutérure de sodium au lieu de borohydrure. Le rendement est identique, p.f.  $147\text{--}148^\circ$ .

*2-O-Acétyl-3,4:5,6-di-O-isopropylidène-D-gluconamide (4).* — L'acétylation a été réalisée d'une façon classique en présence de pyridine–anhydride acétique. Le dérivé **4** cristallise dans le mélange tétrachlorure de carbone–chloroforme (100 mg, 80 %), p.f.  $154^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 12,33^\circ$  (c 1,5, chloroforme); données de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*) :  $\delta$  5,35 (doublet,  $J_{2,3}$  1,75 Hz, H-2), 4,45 (quadruplet,  $J_{3,4}$  7,5 Hz\*, H-3), 3,75 (triplet,  $J_{4,5}$  7,5 Hz, H-4), 3,85–4,25 (multiplet correspondant à H-5, H-6, H-6'); (60 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>) :  $\delta$  5,82 (doublet, H-2), 4,95 (quadruplet, H-3), 3,90–4,50 (multiplet, H-4, H-5, H-6, H-6').

*Anal.* Calc. pour  $C_{14}H_{23}NO_7$  : C, 52,99; H, 7,26; N, 4,42. Trouvé : C, 52,81; H, 7,29; N, 4,60.

#### REMERCIEMENT

Nous remercions Monsieur le Professeur S. J. Angyal pour ses multiples suggestions relatives à ce travail.

\* Voir note au bas de la page 240.    † Par c.p.g.

## RÉFÉRENCES

- 1 R. U. LEMIEUX ET J. D. STEVENS, *Can. J. Chem.*, 44 (1966) 249.
- 2 B. D. KOHN ET P. KOHN, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1037.
- 3 D. HORTON, J. S. JEWELL, E. K. JUST ET J. D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 49.
- 4 J. W. E. GLATTFELD ET D. MACMILLAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 59 (1934) 2481.
- 5 F. R. TARAVEL, *Thèse de 3<sup>e</sup> Cycle*, Université de Grenoble, 1972.
- 6 J. D. ALBRIGHT ET L. GOLDMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87 (1965) 4214.
- 7 W. SOWA ET G. H. S. THOMAS, *Can. J. Chem.*, 44 (1966) 836.
- 8 B. LINDBERG ET K. N. SLESSOR, *Carbohydr. Res.*, 1 (1966) 492.
- 9 D. HORTON ET J. S. JEWELL, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 251.
- 10 C. D. HURD ET J. C. SOWDEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60 (1938) 235.
- 11 R. U. LEMIEUX, R. SUEMITSY ET S. W. GUNNER, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 1040.
- 12 D. GAGNAIRE ET P. VOTTERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3 (1972) 873.