

211. Thiosucres. III¹⁾. Réactions du substituant (benzylthio)-acétyle²⁾

Communication préliminaire³⁾

par Jean M.J. Tronchet et Hansjörg Eder

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, 1211 Genève 4

(14.VII.78)

Thiosugars. III. Some reactions of the (benzylthio)-acetyl substituent

Preliminary Communication

Summary

The (benzylthio)-acetyl substituent as found in 6-benzylthio-6-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose (**1**) constitutes an useful synthon which can be transformed into 'second generation' synthons as, for example, the sulfolidene **10** or the chlorinated derivative **14**. *S*-Debenzylating C-acylation of **10** leading to **11** is described as well as the ring-forming condensation of **10** with the sulfene **12**. Depending on the nature of the nucleophile reacted with **14**, one can obtain the product of the substitution of the chlorine atom or of the benzylthio group or reactions taking place at both the carbonyl group and the terminal carbon atom, among them binucleophilic cyclizations. Some reactions of the conjugate base of **14** are also described.

L'accumulation dans une même molécule de plusieurs groupements fonctionnels, susceptibles de compétition pour un partenaire extérieur ou de participation, présente un grand intérêt surtout lorsque l'environnement de ces groupements est hautement chiral. Nous décrivons ci-dessous un certain nombre d'exemples de réactions portant sur des molécules de ce type toutes dérivées du benzylthio-6-désoxy-6-*O*-isopropylidène-1,2-*O*-méthyl-3- α -D-xylo-hexofuranosul-5-ose (**1**) [1].

Traité par un léger excès de tosylhydrazide, **1** fournit avec un rendement de 97% la tosylhydrazone⁴⁾ **2** (sirop, 66% d'isomère *E* et 34% d'isomère *Z* en solution chloroformique). Soumise à des conditions (*cf.* [2-4]) amenant la génération de carbènes, **2** donne lieu à un réarrangement de *Bamford & Stevens* [5] dont les produits, obtenus avec un rendement global de 51%, sont formés dans les proportions suivantes: 49% de **3** (*Z/E*=13,3), 15% de **4** et 36% de **5** (*Z/E*=0,19). Nous

¹⁾ Pour la 1re communication voir [1], pour la seconde voir [2].

²⁾ Ce travail a fait l'objet d'une communication au IXe symposium international de chimie des sucres, Londres, avril 1978, résumé No. B25.

³⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

⁴⁾ Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les composés isolés sont en accord avec les structures proposées.

n'avons pu séparer les isomères géométriques de **3**. Les pouvoirs rotatoires⁵⁾ de **4**, (*E*)-**5** (F. 78-79°), et *Z*-**5** sont respectivement de -20,9°, -56,5° et -169,4°. Bien que chacun des trois atomes ou groupements portés par l'atome de carbone C(6) soit susceptible de migrer alors que, seul des substituants de C(4), H-C(4) le fasse, les taux globaux de migration à partir de C(6) d'une part et de C(4) d'autre-part sont sensiblement identiques. Ceci plaide en faveur du glissement préférentiel des liaisons sensiblement perpendiculaires au plan des orbitales sp² de C(5), le carbène intermédiaire possédant au niveau de la liaison C(4)-C(5) la conformation attendue [6] d'une espèce pauvre en électrons en C(5) (la liaison C(4)-O(4) étant perpendiculaire à l'axe de l'orbitale p de C(5)), alors qu'au niveau de la liaison C(5)-C(6), plusieurs conformères seraient présents. On serait donc en présence d'un contrôle de la réaction par la conformation de l'intermédiaire.

Nous avons antérieurement décrit [1] la dichloration en C(6) de **1** et indiqué que le groupement alkylthio du composé obtenu était réfractaire à l'oxydation en groupement alkylsulfonyl par le réactif que nous utilisons (acide *m*-chloroperbenzoïque en solution dans CCl₄). L'utilisation du même oxydant en solution dans le dichlorométhane nous a permis d'obtenir **6** (F. 131,8-135,6°, $[\alpha]_D^{24} = -6,51^\circ$) avec un rendement de 80%. L'analogie bromé de **6** (**7**) préparé par bromation de la β -cétosulfone correspondante [1] n'a pas été isolé à l'état pur mais, sa structure étant établie par spectroscopie, ce composé a été traité par une solution de triéthylamine (4 équivalents) dans le dichlorométhane. On obtient ainsi le bromoénose **8** sans doute formé par extrusion d'une molécule d'anhydride sulfureux à partir d'un hypothétique thiiranedioxyde intermédiaire qui ne se déshydrohalogène pas comme attendu en thiirenedioxyde.

L'oxydation de **1** par un équivalent d'acide *m*-chloroperbenzoïque fournit avec un rendement de 89% le mélange non résolu des deux isomères de **9**. L'oxydation dans les mêmes conditions du benzylthio-6-désoxy-6-*O*-isopropylidène-1,2-*O*-méthyl-3-*a*-*D*-glucofuranose [1] conduit avec un rendement de 72% au mélange 1:1 des deux sulfoxydes attendus, mélange qui a pu être résolu en ses deux composants (isomère **9a**: $[\alpha]_D^{25} = -72,7^\circ$; isomère **9b**: $[\alpha]_D^{26} = +22^\circ$).

Comme nous l'avons précédemment indiqué [7], on obtient facilement, à partir de **1**, le sulfolidène **10**. Cet intermédiaire de synthèse, traité par un excès de chlorure d'acétyle est acylé en C(6) et *S*-débenzylé fournissant ainsi avec un rendement de 80% le dioxosulfure **11** ($[\alpha]_D^{27} = -27,8^\circ$) de configuration en C(6) inconnue. Cette nouvelle méthode d'allongement de la chaîne carbonée d'un sucre par action d'un électrophile ouvre la voie à de nombreuses applications synthétiques. Opposé au sulfène **12** [8], formé *in situ*, le sulfolide **10** conduit avec un rendement de 40% au *C*-glycoside **13** ($[\alpha]_D^{26} = -42,1^\circ$). La structure de l'hétérocycle inhabituel, élaboré *via* le réarrangement [9] de la bétaine initialement formée, est établie sans ambiguïté par spectroscopie, en particulier par son spectre ¹³C-RMN.

Le composé **14** [1], facilement obtenu à partir de **1**, comporte un synthon benzylthio-2-chloro-2-acétyle très réactif dont nous décrivons ci-dessous quelques propriétés. D'un point de vue général, on note que, des deux atomes de carbone

⁵⁾ Mesurés sur des solutions chloroformiques à des concentrations voisines de 1%.

électrophiles contigus de **14**, C(6) est le plus réactif, qu'on peut en déplacer sélectivement le chlore, ou le chlore et le groupement benzylthio avant que le carbonyle ne soit attaqué. On peut également faire réagir les deux sites électrophiles, **14** se comportant alors comme une forme stable d' α -cétaldéhyde. Ainsi, traité par des mononucléophiles portant un seul atome d'hydrogène mobile, **14** fournit, par exemple, les composés **15**, **16** et **17** avec des rendements respectifs de 92, 99 et 74%. Les deux diastéréoisomères de **15** (rapport 1:1) non plus que ceux de **17** (rapport 2:1) n'ont été séparés. Un mononucléophile portant deux atomes d'hydrogène mobile déplace l'atome de chlore et le groupement benzylthio de **14**; l'anion benzylsulfure libéré, nucléophile efficace, entre alors en compétition avec les autres nucléophiles du milieu et attaque **14**, formant des quantités notables de **16**. C'est ainsi que le traitement de **14** par de l'eau en milieu alcalin fournit **16** et le dérivé d'acide uronique **18** dont la configuration α -D-*gluco* a été prouvée par sa transformation en **19**, identique à un échantillon authentique [10]. L'action de la tosylhydrazide sur **14** conduit à **16** et à la diazocétone **20** ($[\alpha]_D^{25} = -178,4^\circ$) obtenue avec un rendement de 51%. En opposant à **14** de l'hydroxylamine, on peut préparer sélectivement la monoxime **21** ($[\alpha]_D^{24} = -87^\circ$) ou la dioxime **22** dont les deux isomères géométriques formés ($[\alpha]_D^{23} = -134^\circ$ et $[\alpha]_D^{23} = -82,4^\circ$ resp.) ont pu être isolés.

La réaction de binucléophiles avec **14** permet la préparation de types variés de C-glycosides: le thiazole **23** ($[\alpha]_D^{23} = -19,3^\circ$), la dihydrothiazine **24** (F. 69,4-71°, $[\alpha]_D^{23} = +52,2^\circ$) et la quinoxaline **25** ($[\alpha]_D^{26} = -150^\circ$), déjà obtenue par une autre voie [10] ont ainsi été isolés avec des rendements respectifs de 27,72 et 48% après traitement de **14** par la thiobenzamide, la cystéamine ou l'*o*-phénylènediamine.

Soumis à l'action d'une base forte à basse température (Me_3COK à -80° dans le tétrahydrofurane), **14** conduit à l'énolate **26** qui n'a pas été isolé à l'état pur mais dont la structure est confirmée par la présence d'une bande d'absorption caractéristique (1560 cm^{-1}) dans son spectre IR. Cet énolate est facilement *O*-méthylé (rendement 63%) en **27** ($[\alpha]_D^{27} = -73,2^\circ$) par le fluorosulfonate de méthyle et *C*-acylé (rendement 49%) en **28** ($[\alpha]_D^{28} = -99,8^\circ$) par le chlorure d'acétyle. Ce même énolate opposé à l'acrylonitrile conduit, par un processus rappelant la réaction de *Darzens* [11] au mélange (rendement global 62%) des quatre isomères possibles de **29**: **29a** (F. 159,8-160,9°, $[\alpha]_D^{25} = +139,6^\circ$), **29b** (F. 131,0-131,8°, $[\alpha]_D^{29} = +279,8^\circ$), **29c** ($[\alpha]_D^{28} = -93,1^\circ$) et **29d** (F. 136,4-137,4°, $[\alpha]_D^{27} = -38,9^\circ$) obtenus dans les pourcentages respectifs de 23,2, 41,3, 9,9 et 25,6%.

Les résultats décrits ci-dessus montrent que la fixation sur un reste glycosyle d'un synthon polyélectrophile pouvant, de plus, par perte d'un proton conduire à des intermédiaires de réaction nucléophiles ou carbénoïdes, fournit une molécule douée d'une réactivité très riche mais manifestant néanmoins une grande sélectivité de sites dans ses réactions.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & H. Eder, *Helv.* 58, 1507 (1975).
- [2] W. Kirmse, B. G. von Bülow & H. Schepp, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 691, 41 (1966).
- [3] R. H. Shapiro, *Tetrahedron Letters*, 1968, 345.

- [4] *A. Nickon & N. H. Werstiuk*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4543 (1966).
[5] *W. R. Bamford & T. S. Stevens*, *J. chem. Soc.* 1952, 4735.
[6] *J. M. J. Tronchet & B. Baehler*, *Helv.* **54**, 546 (1971); *J. M. J. Tronchet & T. Nguyen Xuan*, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
[7] *J. M. J. Tronchet & H. Eder*, *Helv.* **58**, 1799 (1975).
[8] *G. Opitz*, *Angew. Chem.* **79**, 161 (1967); *N. H. Fisher*, *Synthesis* **8**, 393 (1970).
[9] *H. Nozaki, M. Takaku & Y. Hayasi*, *Tetrahedron Letters* 1957, 2303.
[10] *J. M. J. Tronchet & C. Cottet*, manuscrit en préparation; *C. Cottet*, Thèse de Doctorat ès Sciences No 1823, Genève 1977.
[11] *F. W. Bachelor & R. K. Bansal*, *J. org. Chemistry* **34**, 3600 (1969); *R. F. Borch*, *Tetrahedron Letters* 1972, 3761; *D. F. Tavares, R. E. Estep & M. Blezard*, *ibid.*, 1970, 2373.

212. Is Water Critical to the Formation of Micelles in Apolar Media?

by Hans-Friedrich Eicke and Heinz Christen

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel, Klingelbergstr. 80, CH-4056 Basel, Switzerland

(31.VII.78)

Summary

Photon correlation studies in H₂O/sodium di-2-ethylhexylsulfosuccinate (AOT)/*i*-C₈H₁₈-systems, pertinent IR. investigations, and vapor pressure osmometric measurements with alkylated quaternary ammonium di-2-ethylhexylsulfosuccinates strongly suggest water to be pre-requisite for the micellization in apolar media.

In spite of more than twenty years of research in the chemistry of non-polar surfactant solutions, the question as to the stabilizing factors responsible for the micelle formation is still not definitely settled. Although, the existence of concentration-independent aggregates over considerable concentration regions has been frequently reported by different research groups, e.g. [1-5], it appears that still more hypotheses rather than experimental evidence were offered in order to explain micellar stability in apolar media.

Recent results (confirming an apparently neglected explanation by *Kitahara* [6]) obtained from photon correlation spectroscopy [7] and positron annihilation technique [8] together with information from IR. investigations [9] are believed to permit a reinterpretation of earlier findings and to obtain an unexpected insight into the general aggregation phenomenon. Precise photon correlation spectroscopic determinations of the micellar size of Aerosol OT (Sodium-di-2-ethylhexylsulfosuccinate) molecules in isoctane yielded a concentration and temperature independent *Stokes* radius of 15 ± 0.5 Å [7] compared to about 12 Å which corresponds to the linear length of an AOT molecule. In addition, determinations of the water content in apolar solvents (dried by standard procedures) clearly