

CHIMIE DES SUCRES SANS GROUPEMENTS PROTECTEURS :
ESTERIFICATION REGIOSELECTIVE DE L'HYDROXYLE ANOMERE DU LACTOSE LIBRE

Fabienne ROULLEAU, Daniel PLUSQUELLEC et Eric BROWN*
(E.R.A. n° 394, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes,
Avenue du Général Leclerc, 35000 RENNES-BEAULIEU, France)

Summary - Treatment of α -lactose with acyl chlorides failed to give any pure products. However, the anomeric hydroxyl of lactose was esterified selectively and in high yields, by treating the free sugar with reactive acylating agents such as *N*-acyl thiazolidine-thiones or esters of *p*-nitrophenol, mercapto-benzothiazole and 8-hydroxy quinoline, making thus unnecessary the preliminary protection of the other hydroxyls of the lactose molecule.

This appears to be one of the very few selective modifications of sugars known, which do not involve the classical protection-deprotection methodology.

Bien que l'utilisation du lactose dans les industries alimentaires et pharmaceutiques ne soit plus à démontrer, des stocks importants en sont actuellement détruits faute de débouchés suffisants. En 1979, l'industrie laitière française n'en a purifié que 12 106 tonnes, soit 1,06 % de la production globale (1).

La connaissance de ces faits nous a incité à entreprendre un programme de valorisation chimique du lactose. Afin d'être économiquement intéressant, tout dérivé chimique du lactose doit être en principe obtenu par des méthodes simples, régiosélectives et peu coûteuses. Ceci exclut a priori la méthodologie classique en chimie des sucres qui utilise des réactions de protection et de déprotection des hydroxyles. En tenant compte de ces considérations, nous avons recherché des méthodes de monoestérification du lactose et nous décrivons ci-après nos premiers résultats.

Ayant constaté que les chlorures d'acides du type 2 réagissent sur l' α -lactose 1, pour donner invariablement des mélanges de produits, nous avons envisagé de les remplacer par divers agents acylants considérés comme plus sélectifs. C'est le cas des imidazolides utilisés récemment par PFANDER (2) pour préparer divers esters en 1 du glucose.

Choix et préparations des réactifs acylants

1 - Les *N*-acylthiazolidinethiones-2 ont été utilisées à diverses reprises depuis 1977 pour acyler des composés aminés variés dans des conditions très ménagées (3, 4).

Nous avons simplifié les méthodes décrites de préparation des *N*-acylthiazolidinethiones-2 en faisant réagir les chlorures d'acides 2 directement sur la mercaptothiazoline dans CH_2Cl_2 en présence de Et_3N . Nous avons ainsi préparé les composés 3b-d avec de très bons rendements (voir tableau).

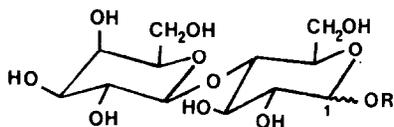
2 - Compte-tenu du coût relativement élevé de la mercaptothiazoline, nous avons envisagé des agents acylants plus économiques. Nous avons ainsi préparé les esters 4a-d dérivés du *p*-nitrophénol.

3 - Bien que la réactivité des *S*-thioesters, tels que ceux dérivés de la mercapto-2 pyridine, ait été largement mise à profit en synthèse peptidique (5), ils ont été peu utilisés dans l'acylation des alcools, en raison probablement du prix élevé du thiol de départ.

Les dérivés acylés du mercaptobenzothiazole 8 (composé relativement bon marché), s'ils ont été utilisés récemment pour l'acylation des amines (6), ne semblent pas avoir été essayés avec les alcools. Par action des chlorures d'acides 2a-d sur le mercaptobenzothiazole 8 dans le THF en présence de Et_3N , et à froid, nous avons obtenu les S-thioesters correspondants 5a-d avec des rendements élevés. Ceux-ci sont parfaitement stables à l'état cristallisé.

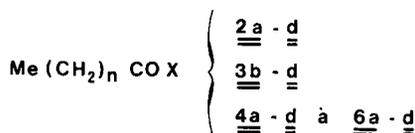
En raison du caractère ambident du carbanion qui en dérive, le mercaptobenzothiazole 8 peut conduire par acylation à un S-thioester du type 5 et/ou à une N-acylthiazolinethione-2 9. Nos réactions d'acylation, réalisées à température ambiante (T.A.) ou à -30°C , conduisent à un seul type de composés, auxquels nous attribuons la forme S-thioester 5 à partir d'arguments spectrométriques : l'absence d'absorption $\nu(\text{C}=\text{S})$ aux environs de 1350 cm^{-1} est en faveur de la forme thioester (7); d'autre part, en RMN du ^1H , les protons du cycle aromatique présentent deux massifs centrés respectivement aux environs de δ 7,5 et δ 8 ppm, ce qui confirme, selon HALASA (8), la forme thioester 5.

4 - Enfin, en traitant les chlorures d'acides 2a-d par l'hydroxy-8 quinoléïne dans le THF en présence de Et_3N à T.A., nous avons obtenu les esters correspondants 6a-d avec des rendements élevés. Si l'aminolyse de ce type d'esters a été étudiée en 1977, leur alcoolyse n'a pu être réalisée dans des conditions ménagées (9).

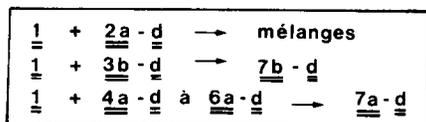


1, R = H ; $\text{H}_1 - \beta$ (α -lactose)

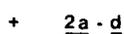
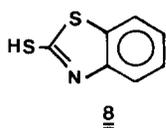
7a-d, R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Me}$, H_1 α ou β



| | n |
|-----------|----|
| <u>1a</u> | 10 |
| <u>1b</u> | 12 |
| <u>1c</u> | 14 |
| <u>1d</u> | 16 |



| | X |
|----------|------|
| <u>2</u> | - Cl |
| <u>3</u> | |
| <u>4</u> | -O- |
| <u>5</u> | -S- |
| <u>6</u> | -O- |



et/ou

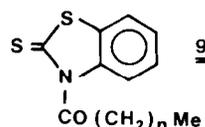


TABLEAU - SYNTHÈSE D'ESTERS EN 1 DU LACTOSE

| Réactifs acylants R COX | | | | Esters en 1 du lactose (b) | | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------|----|
| F (°C) | Rdt (%) | Méthode de pré- paration | Temps de réaction(h) | ester(e) | Rdt (%)(f) | |
| <u>3b</u> | 57 | 83 | Méthode A (a) | 3 | <u>7b</u> -α | 70 |
| <u>3c</u> | 62-63 | 75 | -id- | 3 | <u>7c</u> -α | 72 |
| <u>3d</u> | 68-69 | 81 | -id- | 3 (c) | <u>7d</u> -α | 59 |
| <u>3d</u> | | -id- | | 3 | <u>7d</u> -α | 72 |
| <u>4a</u> | 48 | 92 | Méthode B (a) | 5 (d) | <u>7a</u> -β | 46 |
| <u>4b</u> | 58-59 | 100 | -id- | 5 (d) | <u>7b</u> -β | 51 |
| <u>4c</u> | 66-67 | 82 | -id- | 5 (d) | <u>7c</u> -β | 73 |
| <u>4d</u> | 56-57 | 100 | -id- | 5 (d) | <u>7d</u> -β | 64 |
| <u>5a</u> | 50-53 | 90 | litt. (9) | 5 | <u>7a</u> -β | 34 |
| <u>5b</u> | 49-53 | 89 | -id- | 6 | <u>7b</u> -β | 42 |
| <u>5c</u> | 58-60 | 94 | -id- | 6 | <u>7c</u> -β | 41 |
| <u>5d</u> | 44-47 | 91 | -id- | 6 | <u>7d</u> -β | 54 |
| <u>6a</u> | Eb/ ₃ =232 | 42 | Méthode C (a) | 4 | <u>7a</u> -β | 56 |
| <u>6b</u> | 44-45 | 78 | -id- | 4 | <u>7b</u> -β | 65 |
| <u>6c</u> | 46-46,5 | 72 | -id- | 4 | <u>7c</u> -β | 80 |
| <u>6d</u> | 46 | 61 | -id- | 4 | <u>7d</u> -β | 76 |

(a) Méthode A, 1 équ. de RCOCl + 1 équ. de mercaptothiazoline dans Et₃N+CH₂Cl₂ à T.A. (4h). Méthode B, 1 équ. de RCOCl + 1 équ. de p-nitrophénol dans un mélange THF + Et₃N à T.A. (1 h). Méthode C, id. avec l'hydroxy-8 quinoléïne.

(b) On utilise 3 équ. d'α-lactose 1 anhydre pour 1 équ. de RCOX (3-6). Sauf précision contraire, on opère à T.A. dans la pyridine.

(c) solvant NMP ou DMSO (d) Temp. = 60-70°C

(e) Points de fusion des esters (°C) : 7a-β : 155-157 ; 7b-α : 109-114 ; 7b-β : 152-154 ; 7c-α : 108-112 ; 7c-β : 150-152 ; 7d-α : 103-108 ; 7d-β : 150-151.

(f) Rendement calculé par rapport à RCOX.

Préparation d'esters en 1 du lactose

L'acylation des alcools par les réactifs ci-dessus nécessite l'emploi d'une base. Notre choix s'est porté sur NaH, ce qui impose un solvant de réaction polaire. De bons solvants du lactose, tels que la N-méthylpyrrolidone (NMP) ou le sulfolane étant difficiles à éliminer, nous avons généralement utilisé la pyridine (aisément recyclable), mais qui ne dissout le lactose qu'à chaud (~100-105°). La solution obtenue est refroidie à T.A. avant l'addition de 0,33 équ. d'agent acylant (3 à 6). La réaction, suivie par CCM, est complète au bout de quelques heures (voir tableau).

Que l'agent acylant utilisé soit une amide (3), un ester d'aryle (4 ou 6) ou un S-thioester (5), on obtient de façon régiosélective des monoesters en 1 du lactose. Les composés nouveaux 7a-d appartiennent à une série dont le seul terme connu avant nous, l'acétyl-1 lactose, a été isolé comme produit secondaire dans une synthèse complexe (10).

Les composés 7a-d sont peu solubles dans l'eau et les solvants apolaires, mais sont solubles dans les solvants polaires (MeOH, BuOH, etc.). L'analyse élémentaire (C,H) montre qu'ils cristallisent sous forme de monohydrates.

L'examen du tableau montre que les rendements en monoesters 7 ne sont que peu affectés par la nature du réactif acylant. L'acylation du lactose par les esters 4 de p-nitrophényl ne s'est rapide qu'à 50-60°C.

La dissolution de l' α -lactose 1 anhydre dans la pyridine à chaud entraîne l'anomérisation en β -lactose. L'acylation, conduite à température ambiante avec les réactifs 3b-d fournit le monoester α (H1- β) quel que soit le solvant utilisé (pyridine ou NMP). Par contre, l'acylation réalisée avec les esters 4-6 conduit stéréosélectivement aux monoesters 7a-d de forme β (H1- α). Nous attribuons les configurations α ou β aux esters 7 au moyen de la RMN ¹H, en considérant la valeur de la constante de couplage entre le proton anomère du C1 et le proton du C2 du cycle glucopyrannose, et en comparant les déplacements décrits pour certains esters en 1 du glucose. Nous indiquons ci-après à titre d'exemple quelques constantes spectrométriques caractéristiques pour les anomères 7d.

1) Anomère α (7d, H1- β), IR(Nujol) : 1740-1750 cm^{-1} (C=O) ; RMN ¹H(DMSO-d⁶) : δ 6,70 ppm (H1- β), J_{12} = 6,0 Hz.

2) Anomère β (7d, H1- α), IR(Nujol) : 1760-1770 cm^{-1} (C=O) ; RMN ¹H(DMSO-d⁶) : δ 5,48 ppm (H1- α), J_{12} = 8,0 Hz ; RMN ¹³C (DMSO-d⁶, δ ppm) : 13,93 (CH₃), 22,28 ; 31,51 ; 28,94 ; 29,33 ; 24,32 ; 28,69 ; 24,52 et 33,60 [(CH₂)₁₆], 60,35 et 60,73 (C₆ et C_{6'}) ; 68,45 à 75,93 (C₂, C₃, C₅, C'₂, C'₃, C'₄ et C'₅) ; 94,09 (C₁) ; 104,04 (C'₁) ; 172,00 (C = O).

Les structures des composés nouveaux 3b-c, 4a-d, 5a-d, 6b-6d et 7a-d ont été confirmées par l'analyse élémentaire (C,H) et instrumentale (IR, RMN).

Conclusion

Faciles à préparer et nettement plus sélectifs que les chlorures d'acides 2 dont ils dérivent, les agents acylants des types 3 à 6 permettent d'obtenir de façon régiospécifique, dans des conditions ménagées, et avec des rendements élevés, des esters en 1 du lactose, sans qu'il soit nécessaire de protéger préalablement les autres fonctions hydroxyles de ce sucre. En jouant sur la nature des réactifs acylants, on peut obtenir sélectivement les monoesters anomères α ou β . Nous étudions actuellement certaines applications pratiques des résultats décrits dans la présente note.

Remerciements

Nous remercions l'Etablissement Public Régional de Bretagne pour une allocation de recherche au bénéfice de l'une d'entre nous (F.R.).

REFERENCES

- 1 - F.M. LUQUET et Y. LINCZOWSKI, An. Fals. Exp. Toxicol., 74, 619 (1981).
- 2 - H. PFANDER et M. LÄDERACH, Carbohydr. Res., 99, 175 (1982).
- 3 - E. BROWN, R. JOYEAU et M. PATERNE, Tetrahedron Letters, 2575 (1977).
- 4 - Y. NAGAO, K. SENO, K. KAWABATA, T. MIYASAKA, S. TAKO et E. FUJITA, Tetrahedron Letters, 841 (1980).
- 5 - K. LLOYD et G.T. YOUNG, J. Chem. Soc. (C), 2890 (1971).
- 6 - M. UEDA, A. SATO et Y. IMAI, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 16, 475 (1978).
- 7 - M. UEDA, K. SEKI et Y. IMAI, Synthesis, 991 (1981).
- 8 - A.F. HALASA et G.E.P. SMITH Jr, J. Org. Chem., 36, 636 (1971).
- 9 - T.L. HO, Synthetic Communications, 7, 393 (1977).
- 10 - R.S. BHATT, L. HOUGH et A.C. RICHARDSON, J. Chem. Soc., Perkin 1, 2001 (1977); Carbohydr Res., 51, 272 (1976).

(Received in France 26 November 1982)