

CHIMIE DES SUCRES SANS GROUPEMENTS PROTECTEURS :
SYNTHÈSE DE CARBAMATES, D'UREES ET DE THIOUREES EN POSITION 1 DU LACTOSE

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

Summary - The anomeric hydroxyl of lactose was carbamoylated selectively by treating the free sugar with alkylisocyanates, thus without preliminary protection of the other hydroxyls of the lactose molecule. Moreover, the readily available 1-aminolactose and 1-octylaminolactose reacted with isocyanates and isothiocyanates to afford selectively N-lactosyl N'-alkylureas and N-lactosyl N'-alkylthioureas, respectively.

Nous avons montré récemment que l'hydroxyle anomère du lactose 1 peut être estérifié sélectivement et avec de bons rendements, en traitant le disaccharide libre par des réactifs acylants, tels que les N-acylthiazolidinethiones-2 ou les esters du mercaptobenzothiazole, du p-nitrophénol et de l'hydroxy-8 quinoleine (1). L'intérêt de cette réaction réside dans le fait qu'elle évite les étapes de protection et de déprotection alternées des autres hydroxyles du sucre, et par conséquent des isomérisations intramoléculaires courantes lors de la déprotection des fonctions alcools primaires et secondaires des sucres réducteurs (2).

Dans le cadre de nos travaux sur la valorisation chimique du lactose et de ses dérivés, nous décrivons ci-après nos premiers résultats concernant l'addition du lactose 1, de l'amino-1 lactose 2 et de l'octylamino-1 lactose 3 aux hétéroallènes 4 et 5.

Les isocyanates aliphatiques 4 ont été préparés selon la méthode d'ALLEN et Coll.(3) ; nous avons synthétisé les isothiocyanates aliphatiques à longue chaîne 5 en nous inspirant de la méthode de JOHAR et Coll. (4).

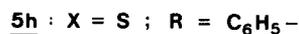
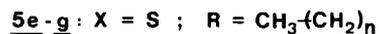
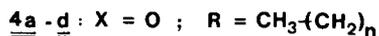
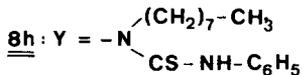
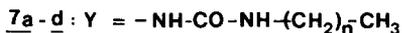
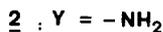
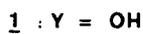
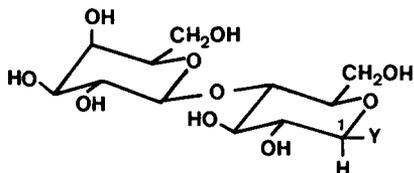
1 - Préparation de carbamates en position 1 du lactose

L'addition des sucres à des isocyanates a été très peu étudiée jusqu'à présent. La seule réaction régiosélective décrite, à notre connaissance, concerne l'addition de l'hydroxyle primaire de ribonucléosides à l'isocyanate de phényle (5).

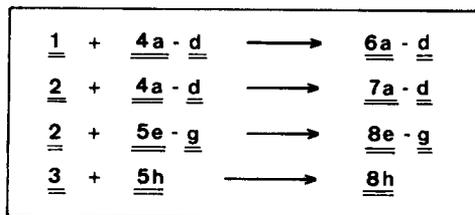
Pour éviter l'hydrolyse des isocyanates de départ, nous avons réalisé nos synthèses dans un solvant anhydre, la pyridine, qui ne dissout le lactose qu'à chaud (100 - 105°C). La solution ainsi obtenue est refroidie à température ambiante (TA) avant l'addition de 0,2 équ. d'isocyanate 4. La réaction est complète au bout de 15 heures à TA. Dans tous les cas, nous obtenons régiosélectivement des monocarbamates 6 en 1 du lactose avec des rendements compris entre 25 et 41 %. Les composés 6 sont des solides blancs solubles dans les solvants polaires (alcools, DMSO, etc.) et insolubles dans les solvants apolaires. Les termes à chaîne aliphatique courte sont solubles dans l'eau.

Les structures des carbamates 6 ont été déterminées par l'analyse élémentaire, l'IR et la RMN ¹H. En IR, la fonction carbamate est caractérisée notamment par une bande $\nu(C=O)$ vers 1700 cm⁻¹. La RMN montre d'autre part que la réaction s'est faite régiosélectivement sur le carbone 1 du sucre ; en effet, le doublet du proton H-1 est fortement

blindé (δ 5,31-5,34 ppm ; solvant DMSO- d_6), comme dans le cas des monoesters en 1 du lactose (1), par rapport au même proton du lactose de départ (anomère α : δ 6,36 ppm ; anomère β : δ 6,74 ppm ; solvant DMSO- d_6). De plus, en considérant la valeur de la constante de couplage entre le proton H1 du carbone anomère et le proton du C2 du cycle glucopyranosique ($J_{1-2} = 8$ Hz), il est clair que les carbamates 6 ont la configuration β (H-1 α). Ce résultat s'explique par le fait que la dissolution de l' α -lactose anhydre dans la pyridine à chaud entraîne l'anomérisation en β -lactose.



	n
<u>a</u>	16
<u>b</u>	14
<u>c</u>	12
<u>d</u>	10
<u>e</u>	17
<u>f</u>	13
<u>g</u>	11

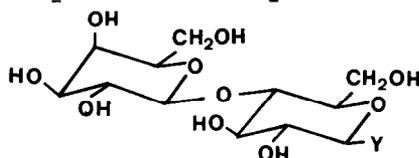


2 - Synthèse de N-lactosyl N-alkylurées 7 et de N-lactosyl N'-alkylthiourées 8

A notre connaissance, la seule réaction d'addition de sucres aminés à des hétérocumulènes, qui ait été signalée dans la littérature, concerne l'addition de sucres aminés en 2 (glucosamine, galactosamine, etc.) à l'isothiocyanate de phényle. Le produit final de la réaction est une imidazolidinethione-2 résultant de l'ouverture du cycle pyranosique et d'une cyclisation de la thiourée initialement formée (6).

L'amino-1 lactose 2 et l'octylamino-1 lactose 3 sont aisément accessibles au laboratoire par substitution de l'hydroxyle anomère du lactose, soit par l'ammoniac (7), soit par l'octylamine (8). Pour préparer les urées 7 ou les thiourées 8, on ajoute les hétérocumulènes 4 et 5 (1 équ.) à l'amino-1 lactose 2 (2 équ.) ou à l'octylamino-1 lactose 3 (2 équ.) en solution dans la pyridine ou la NMP (9). Avec les isocyanates, la réaction d'addition est complète au bout de 15 heures à TA. Les isothiocyanates sont moins réactifs, comme le

Tableau - Synthèse de carbamates 6,
d'urées 7 et de thiourées 8 dérivés du lactose



Y	n°	Solvant	Conditions de réaction	F°C (solvant)	Rdt (%)
-OCONHR	<u>6a</u>	pyridine	15 h à TA	117-122 (MeOH/MeCOMe)	41
	<u>6b</u>	-id-	-id-	117-123 (-id-)	35
	<u>6c</u> *	-id-	-id-	122-124 (-id-)	35
	<u>6d</u> *	-id-	-id-	119-124 (-id-)	25
-NHCOCHR	<u>7a</u>	pyridine	15 h à TA	216-218 (NMP/MeCOMe)	87
	<u>7b</u> *	NMP	17 h à TA	211-213 (-id-)	65
	<u>7c</u> *	pyridine	15 h à TA	216-218 (-id-)	74
	<u>7d</u>	-id-	-id-	215-218 (-id-)	87
-NHCSNHR	<u>8e</u>	NMP	24 h à 45°C	100-102 (MeOH/MeCOMe)	57
	<u>8f</u>	-id-	-id-	103-105 (-id-)	28
	<u>8g</u>	-id-	-id-	99-102 (-id-)	18
$\begin{matrix} \text{C}_8\text{H}_{17} \\ \text{N} \\ \text{CS-NH-C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	<u>8h</u> *	pyridine	17 h à TA	118-120	64

* Ces composés cristallisent sous forme hydratée.

montre leur inertie vis-à-vis du lactose lui-même (10), et nécessitent une température de réaction plus élevée (45°C) et un temps de réaction généralement plus long (voir tableau).

Les urées 7 sont obtenues avec de bons rendements (65 à 87 %) après purification par une simple recristallisation. Ces composés sont insolubles dans l'eau et peu solubles dans les solvants organiques. Les rendements des thiourées 8 sont plus faibles (18 à 64 %), probablement en raison de leur dissolution partielle dans l'eau au cours de leur extraction.

Les structures des urées 7 et des thiourées 8 ont été déterminées par l'analyse élémentaire, l'IR, les RMN¹H et du ¹³C. L'IR montre clairement la formation d'urées résultant de l'addition du groupe amino du composé 2 sur les isocyanates 4a-d. En effet, les composés 7 présentent notamment une bande d'absorption intense $\nu(\text{C}=\text{O})$ aux environs de 1625 cm^{-1} . L'IR n'apporte par contre que peu de renseignements sur les structures des thiourées 8e-h. La RMN¹H et la RMN¹³C montrent que les réactions d'addition sont régiosélectives. A titre d'exemple, nous donnons ci-après quelques constantes spectrométriques caractéristiques de la N-lactosyl N'-undécylurée 7d et de la N-lactosyl N'-octadécylthiourée 8e.

Composé 7d - RMN¹H(DMSO-d₆, δ ppm) : 0,88(t, CH₃) ; 1,28 [m, (CH₂)₁₀] ; 3,04(m, CH₂-NH-CO) ; 3,14 à 5,08(m, CH-OH et CH₂-OH) ; 5,84 à 6,04(m, NH-CH₂) ; 6,42(d, CO-NH, J = 8,5 Hz).
RMN¹³C(DMSO-d₆, δ ppm) : 13,48(CH₃) ; 22,04 ; 26,48 ; 28,69 ; 28,84 ; 29,03 ; 29,21 ; 31,26 [(CH₂)₉] ; 39,18(CH₂-NH) ; 91,32(C₁) ; 73,31(C₂) ; 75,64(C₃) ; 81,12(C₄) ; 75,88(C₅) ; 60,49(C₆) ; 103,85(C'₁) ; 70,69(C'₂) ; 72,73(C'₃) ; 68,25(C'₄) ; 80,67(C'₅) ; 60,49(C'₆) ; 157,30 (C=O).

Composé 8e - RMN^1H (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0,88(t, CH_3) ; 1,27[m, (CH_2)₁₇] ; 3,08 à 5,10(m, CH-OH et $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; 7,48 à 7,60(m, NH-CH_2) ; 7,68(d, NH-CS ; $J=9\text{Hz}$). RMN^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 13,83(CH_3) ; 22,21 ; 26,58 ; 28,82 ; 29,01 ; 29,19 ; 29,49 ; 29,80 ; 31,43 [(CH_2)₁₆] ; 44,00($\text{CH}_2\text{-NH}$) ; 83,38(C_1) ; 73,43(C_2) ; 75,97(C_3) ; 80,59(C_4) ; 75,97(C_5) ; 60,62(C_6) ; 104,02(C'_1) ; 70,82(C'_2) ; 72,52(C'_3) ; 68,39(C'_4) ; 76,04(C'_5) ; 60,62(C'_6) ; 183,64(C=S).

Les données précédentes montrent que le signal du proton anomère du cycle glucopyrannosique des urées 7 et des thiourées 8 se trouve confondu avec les autres signaux du lactose ; il est donc impossible de définir la configuration du proton anomère par la RMN^1H . Toutefois, il est logique de penser que l'addition de l'amino-1 lactose 2 et de l'octylamino-1 lactose aux hétérocumulènes 4 et 5 s'effectue avec rétention de configuration. Comme les sucres de départ présentent la configuration β (composé 2 : H1, δ 4,15 ppm, $J_{1-2} = 8,5$ Hz, solvant D_2O ; composé 3 : H1, δ 5,10 ppm, $J_{1-2} = 8\text{Hz}$, solvant $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), et comme la RMN^{13}C montre qu'il se forme un seul anomère d'addition dans nos réactions, nous pouvons en conclure que les composés 7 et 8 sont les anomères β .

Conclusion

Les isocyanates d'alkyle réagissent de façon régiospécifique avec l'hydroxyle anomère du lactose, sans qu'il soit nécessaire de protéger les autres fonctions hydroxyles du sucre de départ, pour conduire à des monocarbamates en 1 du lactose, qui appartiennent, à notre connaissance, à une série nouvelle de composés. De même, l'addition de l'amino-1 lactose et de l'octylamino-1 lactose à des isocyanates et à des isothiocyanates conduit aux urées et thiourées correspondantes. Ces nouveaux composés sont obtenus de façon simple, en deux étapes seulement à partir du lactose.

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. ROULLEAU, D. PLUSQUELLEC et E. BROWN, *Tetrahedron Letters*, 24, 719 (1983).
- 2 - H.B. WOOD et H.G. FLETCHER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 2849 (1956) ; Y. TSUDA et K. YOSHIMOTO, *Carbohyd. Res.*, 87, C₁(1981).
- 3 - C.F. ALLEN et A. BELL, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 3, 846 (1955).
- 4 - G.S. JOHAR, U. AGARWALA et P.B. RAO, *Ind. J. Chem.*, 8, 759 (1970).
- 5 - I. HIRAO, K. ITOH, N. SAKAIRI, Y. ARAKI et Y. ISHIDO, *Carbohyd. Res.*, 109, 181(1982).
- 6 - J.E. SCOTT, *Carbohyd. Res.*, 14, 389 (1970).
- 7 - F. MICHEEL, F. FRIER, E. PLATE et A. HILLER, *Chem. Ber.*, 85, 1092 (1952).
- 8 - J.G. ERICKSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 2839 (1955).
- 9 - Avec les isocyanates, nous utilisons la pyridine ou la NMP anhydres ; dans le cas des isothiocyanates, plus difficilement hydrolysables, nous utilisons la NMP technique.
- 10 - Aucune réaction des isothiocyanates 5 n'est observée avec le lactose 1 après 32 heures à 45°C.

(Received in France 2 March 1984)