

SYNTHÈSE DU 2,3-DIMÉTHYL-D-LYXOSE

J. P. VERHELDEN ET P. J. STOFFYN*
Université libre de Bruxelles (Belgique)
Faculté des Sciences, Service de Chimie Organique

(Received 25 May 1957)

Abstract—2,3-diméthyl-D-lyxose (VIII m.p. 116–117°) has been synthesised from lyxose according to "Schéma A" p. 254. and its structure confirmed by oxidation with periodic acid. The product obtained by degradation of 3,4-diméthyl-galactosamine with ninhydrin has been shown to be indistinguishable, by paper chromatography, from synthetic 2,3-diméthyl-D-lyxose.

Résumé—Le 2,3-diméthyl-D-lyxose a été synthétisé à partir du lyxose suivant le schéma A p. 254. La structure de ce dérivé a été confirmée par oxydation à l'acide périodique. En chromatographie sur papier, le 2,3-diméthyl-D-lyxose migre à la même vitesse que le produit obtenu par dégradation de la 3,4-diméthyl-D-galactosamine au moyen de ninhydrin.

UNE méthode d'identification des hexosamines basée sur la séparation chromatographique des pentoses résultant de la dégradation des 2-déoxy-2-aminohexoses par la ninhydrine a été décrite précédemment.¹

En vue d'appliquer cette méthode à l'identification des hexosamines partiellement méthylées, libérées au cours de l'hydrolyse des mucopolysaccharides perméthylés, nous étudions actuellement les réactions de dégradation par la ninhydrine des méthylglucosamines et des méthylgalactosamines en méthylarabinoses et méthyllyxoses correspondants.

Les dérivés partiellement méthylés du lyxose étant inconnus, nous avons entrepris de les synthétiser afin d'examiner leur comportement chromatographique et de les comparer aux produits de dégradation des galactosamines méthylées de synthèse.²

D'autre part, la dégradation à la ninhydrine a été utilisée par K. Meyer et coll.,³ conjointement à une réduction par l'hydrure de sodium-bore, pour transformer des disaccharides du type glucuronido-hexosamine tels que l'acide hyalobiuronique et la chondrosine en glucosido-arabinose et glucosido-lyxitol respectivement. La structure de ces disaccharides fonctionnellement plus simple a été déterminée par ces auteurs, soit par comparaison avec un produit de structure connue, soit par oxydation au periodate.

Il est possible d'envisager une application plus générale de ce procédé de dégradation intéressant, pour l'étude de la constitution d'oligosaccharides contenant des hexosamines et dans lesquels la fonction réductrice du sucre-aminé est libre, en déterminant la structure des glucosido-pentoses résultants, par la méthode classique de perméthylation. Dans le cas particulier de la galactosamine, les dérivés méthylés du lyxose pourront être utiles comme substances de référence.

* Adresse actuelle: Massachusetts General Hospital, Boston 14, Mass.

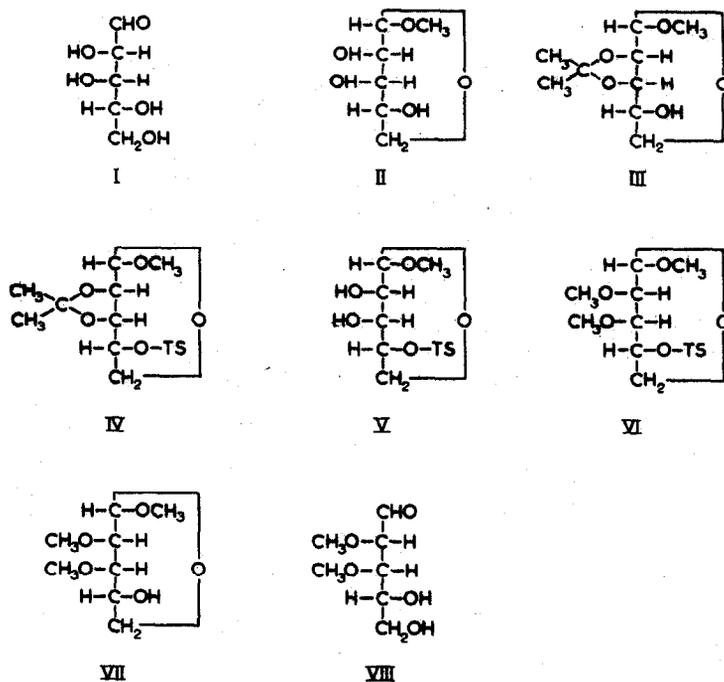
¹ P. J. Stoffyn et R. W. Jeanloz *Arch. Biochem. Biophys.* **52**, 373 (1954).

² R. W. Jeanloz et P. J. Stoffyn *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 561 (1954); **76**, 563 (1954); **76**, 5682 (1954).

R. W. Jeanloz *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 555 (1954); **76**, 558 (1954); **76**, 4597 (1954).

³ K. Meyer *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 1753 (1954); **77**, 4796 (1955).

Schéma A



Remarque: TS = $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ *p.* (Tosyl)

Dans cette communication, nous décrivons la synthèse du 2,3-diméthyl-D-lyxose à partir du méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside⁴ d'après le schéma A.

La méthylation du méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside (4) par la méthode de Purdie-Irvine a donné le méthyl-2,3-diméthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside. Par réduction au moyen d'amalgame de sodium dans l'alcool, le groupe *p.* toluènesulfonyle a été éliminé et l'hydrolyse acide du méthyl-2,3-diméthyl-D-lyxopyranoside (VII) nous a permis d'obtenir le 2,3-diméthyl-lyxose (VIII) cristallin. La structure du 2,3-diméthyl-lyxose a été confirmée par oxydation à l'acide périodique. Le produit consomme l'acide périodique très lentement (0,7 môle après 60 heures) avec libération d'aldéhyde formique caractérisée par précipitation à la dimédone.

En chromatographie sur papier, le 2,3-diméthyl-D-lyxose migre à la même vitesse que le produit obtenu par dégradation de la 3,4-diméthyl-D-galactosamine au moyen de ninhydrine. Les chromatogrammes ont été élués par un mélange butanol-éthanol-eau (4:1:5) et révélés par le chlorhydrate de *p.* anisidine et le phtalate acide d'aniline qui donnent des colorations identiques pour le produit synthétique et le produit de dégradation.

PARTIE EXPÉRIMENTALE*

Au moment où nous avons commencé ce travail nous n'avions pas connaissance de la synthèse de méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside (V) réalisée par Kent et Ward.⁴

* Par. J. V.

⁴ P. W. Kent et P. V. Ward *J. Chem. Soc.* 416 (1953).

Les constantes physiques des produits que nous avons isolés étant parfois différentes de celles rapportées par ces auteurs, nous donnons ici la description de nos expériences.

Méthyl-D-lyxopyranoside (II)

A partir de 16 g de lyxose (I) préparé par dégradation de galactonate de calcium⁵ et traité dans les conditions habituelles par le méthanol chlorhydrique, nous avons obtenu 14,25 g de méthyl-D-lyxopyranoside.

Méthyl-2,3-isopropylidène-D-lyxopyranoside (III)

Une solution de 14 g de méthyl-D-lyxopyranoside dans 70 ml d'acétone est ajoutée à une suspension de (II), 9 g de pentoxyde de phosphore dans 70 ml d'acétone. Le mélange est agité vigoureusement pendant 15 minutes à la température ordinaire puis décanté sur filtre. La solution est neutralisée par un excès de carbonate de potassium anhydre puis filtrée sur une double couche de Celite-Norite et le solvant est évaporé sous vide. Le sirop résiduel est extrait par plusieurs portions de chloroforme et la solution filtrée est concentrée sous vide. Le résidu sirupeux cristallise après 3 jours. Par recristallisation dans un mélange de benzène et d'hexane on obtient 11,37 g de méthyl-2,3-isopropylidène-D-lyxopyranoside sous forme de petites aiguilles incolores fondant à 49–52°.

Rendement 61%. $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ (EtOH c. 0,91) Trouvé: C 52,9; H 8,0. Calculé pour $C_9H_{16}O_5$ (204,2): C 52,9; H 7,9%.

A partir de 2,82 g de sirop provenant des eaux-mères, nous avons encore isolé 3,03 g de méthyl-2,3-isopropylidène-D-lyxopyranoside, ce qui porte le rendement à 75%.

Méthyl-2,3-isopropylidène-4-tosyl-D-lyxopyranoside (IV)

8,0 g de méthyl-2,3-isopropylidène-D-lyxopyranoside dissous dans 40 ml de pyridine anhydre sont ajoutés à une solution de 8,5 g de chlorure de *p*. toluènesulfonyle dans 40 ml de pyridine. Le mélange est gardé pendant 50 h à la température du laboratoire puis additionné progressivement à 200 g de glace. Le méthyl-2,3-isopropylidène-4-tosyl-D-lyxopyranoside qui cristallise, est recueilli sur filtre et lavé à l'eau glacée. On en obtient 12,99 g fondant à 102–103°. Rendement 92,5%. Après recristallisation dans le méthanol, le produit se présente sous forme de petites aiguilles incolores de p.f. 105–106°. $[\alpha]_D^{20} = -18,28^\circ$ (EtOH c. 0,91). Trouvé: C 53,8; H 6,3; S 8,9. Calculé pour $C_{16}H_{22}O_7S$ (358,3): C 53,6; H 6,2; S 8,9%.

Méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside (V)

Une solution de 9,2 g de méthyl-2,3-isopropylidène-4-tosyl-D-lyxopyranoside (p.f. 105–106°) dans 380 ml d'acide acétique glacial est chauffée à 100° au bain marie et 180 ml d'eau sont ajoutés progressivement en 30 minutes. Le solvant est évaporé sous vide et le sirop résiduel cristallise après une nuit. Par recristallisation dans un mélange d'isopropanol et d'hexane, on obtient 6,2 g de méthyl-4-tosyl-lyxopyranoside sous forme de petites aiguilles incolores fondant à 94–95°. Rendement 84%. $[\alpha]_D^{20} = +61,21^\circ$ (chloroforme c. 0,88). Trouvé: C 49,0; H 5,7. Calculé pour $C_{13}H_{18}O_7S$ (317,3): C 49,0; H 5,8%.

⁵ G. Fletcher, W. Diehl, et C. S. Hudson *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4546 (1950).

Méthyl-2,3-diméthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside (VI)

Une solution de 400 mg de méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside dans 5 ml d'iodure de méthyle et 1 ml de méthanol anhydre est chauffée à reflux pendant 24 h en présence de 2 g d'oxyde d'argent fraîchement préparé. La suspension est filtrée sur Celite, le résidu solide est lavé par le méthanol chaud et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu sirupeux, repris dans 5 ml d'iodure de méthyle est à nouveau chauffé à reflux pendant 24 h en présence de 2 g d'oxyde d'argent. Ce traitement est répété une troisième fois. Le produit final sirupeux pesant 250 mg est purifié par chromatographie sur 10 g de silice. L'élution par des mélanges de benzène-éther 9:1 et 4:1 donne 206 mg de sirop incolore. $[\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ$ (chloroforme c. 0,97) Trouvé: C 51,9; H 6,5; $-\text{OCH}_3$ 17,83. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ (346,3): C 52,0; H 6,4; $-\text{OCH}_3$ 17,93%.

A partir de 5,80 g de méthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside, traité dans les mêmes conditions, 4,50 g de méthyl-2,3-diméthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside ont été obtenus. Le produit brut a été utilisé pour la préparation suivante.

Méthyl-2,3-diméthyl-D-lyxopyranoside (VII)

1 g de méthyl-2,3-diméthyl-4-tosyl-D-lyxopyranoside en solution dans 40 ml de méthanol à 90% est agité pendant 24 h à la température ordinaire avec 24 g d'amalgame de sodium à 2,5%. La solution séparée du mercure est neutralisée par un courant d'anhydride carbonique et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu d'évaporation est extrait trois fois au chloroforme. Les extraits rassemblés, filtrés et concentrés sous vide, laissent un résidu sirupeux pesant 560 mg. 211 mg de ce produit sont chromatographiés sur 10 g de silice. 145 mg de méthyl-2,3-diméthyl-D-lyxopyranoside sont élués avec un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle dans les proportions 9:1 et 4:1. Le produit étant volatil à 100° sous vide, l'échantillon analytique est séché sous vide à la température ordinaire. $[\alpha]_D^{20} = -63,29^\circ$ (EtOH c. 0,94) Trouvé: C 49,0; H 8,5. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ (192,1): C 49,0; H 8,4%.

2,3-diméthyl-D-lyxose (VIII)

333 mg de méthyl-2,3-diméthyl-D-lyxopyranoside sont chauffés à 100° pendant 3 h dans 33 ml d'une solution à 5% d'acide sulfurique dans l'eau. Après refroidissement, la solution est neutralisée au carbonate de baryum, filtrée et après évaporation du solvant, le résidu est extrait trois fois au benzène chaud. Les extraits rassemblés et filtrés sont concentrés sous vide. Le 2,3-diméthyl-D-lyxose cristallise en fin d'évaporation. Après deux recristallisations dans l'acétate d'éthyle le produit fond à 116–117°. Rendement 40%; $[\alpha]_D^{20} = -10,66^\circ$ (eau c. 0,3) après 24 h $[\alpha]_D^{20} = -11,33^\circ$. Trouvé: C 47,2; H 7,9; $-\text{OCH}_3$ 34,67%. Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$ (178,2): C 47,2; H 7,9; $-\text{OCH}_3$ 34,84%.

Anilide du 2,3-diméthyl-D-lyxose

100 mg de 2,3-diméthyl-D-lyxose sont dissous dans un mélange de 0,5 ml d'aniline fraîchement distillée et 3,2 ml d'éthanol absolu. La solution est chauffée à reflux pendant 4 h. Après évaporation des solvants, le dérivé cristallise spontanément. De nombreuses cristallisations dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole sont nécessaires pour obtenir un produit ayant un p.f. constant 107–108°. Trouvé: C 61,2; H 7,9. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (253,2): C 61,5; H 7,6%.

PREUVE DE STRUCTURE DU 2,3-DIMÉTHYL-D-LYXOSE

(1) Détermination de la consommation d'acide périodique

Afin de confirmer la structure du 2,3-diméthyl-D-lyxose, nous avons oxydé ce dernier par l'acide périodique et déterminé la consommation de ce réactif. Les modes expérimentaux décrits dans la littérature n'étant pas très explicites, nous croyons bien faire en développant ici notre mode opératoire d'une manière détaillée.

A. Solutions à préparer

Solution 1: Acide périodique 0,1 N. 12,45 g $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un litre d'eau distillée.

Solution 2: Bicarbonate de sodium 2 N. 16,8 g NaHCO_3 dans 100 ml d'eau distillée.

Solution 3: Arsénite de sodium 0,1 N. 0,50 g As_2O_3 dans 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N neutralisée ensuite par de l'acide sulfurique 1 N et amenée à 100 ml par une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Solution 4: Solution d'iode de potassium à 20%.

Solution 5: Solution d'iode titrée (0,099 N).

B. Méthode

Dans un ballon jaugé, on dissout 89 mg de 2,3-diméthyl-D-lyxose ($0,5 \cdot 10^{-3}$ môle) dans 22 ml de la solution 1 et on complète le volume à 250 ml par de l'eau distillée. On effectue six prises de 25 ml de cette solution 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 16 h, 16,5 h, 17 h et 60 h après l'avoir préparée.

A chacune de ces prises on ajoute:

5 ml de la solution 2; 4 ml de la solution 3; 1 ml de la solution 4.

Après avoir laissé reposer 15 minutes à la température du laboratoire, on titre à l'aide de la solution 5.

D'autre part, on prépare une solution de référence contenant:

2,2 ml de la solution 1; 5 ml de la solution 2; 4 ml de la solution 3 et 1 ml de la solution 4.

Après avoir laissé reposer pendant 15 minutes, on titre également par la solution 5.

Dans les conditions décrites ci-dessus, nous avons constaté une consommation d'acide périodique de 0,7 môle après 60 h.

(2) Dosage de la formaldéhyde libérée par oxydation au périodate

A. Solutions à préparer

Solution 1: Acide périodique. 2,20 g de périodate de potassium finement divisé sont dissous à chaud dans 30 ml d'acide sulfurique 1 N. On amène ensuite à 100 ml par de l'eau distillée et on maintient à 40° pour éviter la cristallisation.

Solution 2: Bicarbonate de sodium 2 N.

Solution 3: Acide chlorhydrique 2 N.

Solution 4: Arsénite de sodium 1,2 N. 11 g d'anhydride arsénieux et 9,6 g d'hydroxyde de sodium sont dissous dans 100 ml d'eau distillée. On maintient 10 minutes à l'ébullition.

Solution 5: Acétate de sodium 2 N.

Solution 6: Dimédone (5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione) 80 mg de dimédone par ml d'alcool éthylique à 94%.

B. Méthode

Placer dans une fiole conique de 50 ml:

10 ml de la solution 2; 6 ml de la solution 1; 20 mg de 2,3-diméthyl-D-lyxose.
pH de la solution: 7,5.

Laisser reposer 17h à la température du laboratoire, ensuite ajouter en agitant:
8 ml de la solution 5 et 2 ml de la solution 6. pH de la solution: 4,5.

Maintenir 10 minutes à 100° et laisser reposer 2 h à la température du laboratoire.
Recueillir sur Iéna G.4 (préalablement séché et taré). Laver deux fois avec 50 ml
d'eau distillée. Sécher 1 h à 70-80°. Le dérivé caractéristique de la formaldéhyde fond
à 188-190°.

C. Résultats

A partir de 20 mg de 2,3-diméthyl-D-lyxose nous avons obtenu 11 mg de précipité
fondant à 188-190°, ce qui correspond à 1,1 mg de formaldéhyde libérée, soit 0,3 môle
par môle de sucre.

Le vif intérêt que Monsieur le Professeur R. H. Martin a manifesté pour ce travail a été pour nous
un précieux encouragement. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance. Nous
remercions Melle Mireille Vorobeitchik qui a effectué les chromatographies sur papier. Nous tenons
également à remercier la maison Philips et Pain pour les résines échangeur d'ions qu'elle nous a
fournies gracieusement.