

CHIMIE DES SUCRES SANS GROUPEMENTS PROTECTEURS-II
REACTIONS SELECTIVES D'ADDITION DU D-GLUCOSE, DU D-GALACTOSE
ET DE D-GLYCOSYLAMINES A DES HETEROCUMULENES[†]

Daniel PLUSQUELLEC,^{*a} Fabienne ROULLEAU,^a Martine LEFEUVRE,^a et Eric BROWN^{*b}

- (a) Laboratoire de Chimie Organique et des Substances Naturelles, URA CNRS D-0482, E.N.S.C.R.,
Avenue du Général Leclerc, F-35700 RENNES
(b) Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, URA CNRS D-0482, Faculté des Sciences,
Route de Laval, BP 535, F-72017 LE MANS

(Received in Belgium 13 October 1989)

Abstract. - Alkyl isocyanates reacted with 1.5 equivalent of α -methyl-glucoside, glucose or galactose in pyridine at room temperature, and selectively gave the corresponding 6-N-alkylcarbamates in good yields. The readily available glucosylamine and lactosylamine (1.5-2 eq.) reacted with alkyl isocyanates and isothiocyanates in polar aprotic solvents (pyridine, NMP or DMF), thus affording good yields of the corresponding N-glycosyl N-alkyl ureas and thioureas. These new sugar derivatives are non-ionic detergents.

La modification régiosélective de substrats polyfonctionnels constitue un objectif souvent difficile pour le chimiste organicien. Dans le cas de composés polyhydroxylés, des estérifications, des étherifications, des halogénations et des oxydations sélectives sont réalisées couramment,¹ et ces réactions ont été appliquées parfois avec succès aux sucres.² A notre connaissance, les additions sélectives de polyols et d'amino-alcools à des hétéro-allènes ont été peu étudiées et n'ont été que rarement appliquées en série glucidique.

Dans le présent travail, nous décrivons des synthèses de monocarbamates, urées et thiouées dérivés de sucres non protégés et de glycosylamines.

1 - Monocarbamates dérivés de monosaccharides

Peu de sucres naturels contiennent un groupe Q-carbamoylé, ce type de substituant étant par ailleurs fondamental pour l'activité biologique d'antibiotiques glycosidiques tels que la novobiocine³ et la venturicidine.⁴ Les carbamates sont des intermédiaires importants en synthèse organique⁵ et notamment en série glucidique.⁶ Traditionnellement, ces carbamates sont préparés selon deux méthodes principales :

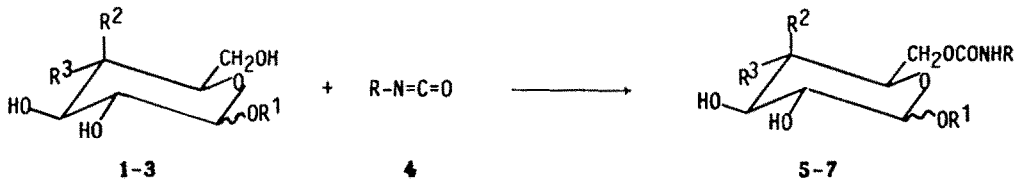
- a) L'addition d'isocyanates d'alkyle ou d'aryle à des composés hydroxylés. Cette méthode

[†]Note préliminaire : Plusquellec, D. ; Roulleau, F. ; Brown, E. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1901. Mémoire précédent : Plusquellec, D. ; Roulleau, F. ; Bertho, F. ; Lefeuvre, M. ; Brown, E. Tetrahedron, 1986, 42, 2457.

a été utilisée dans le cas de sucres protégés^{5a,7} mais également dans le cas de sucres nus.⁸ La seule réaction régiosélective, décrite dans ce cas, concerne l'addition de l'hydroxyle primaire de ribonucléosides à l'isocyanate de phényle.^{8a,9}

b) L'aminolyse de carbonates cycliques ou acycliques,¹⁰ préalablement préparés à partir de chloroformates de *p*-nitrophényle ou de carbonyldiimidazole. A notre connaissance cette réaction n'a été appliquée qu'à des sucres préalablement protégés.

En ce qui nous concerne, nous avons obtenu de façon régiosélective les monocarbamates 5 à 7 dérivés de l' α -méthylglucoside 1, du *D*-glucose 2 et du *D*-galactose 3, respectivement, par addition du sucre non protégé à des isocyanates d'alkyle 4 (voir Fig. 1). Les hétéroallènes 4a-c ont été préparés selon la méthode d'Allen et coll.¹¹ Nous avons utilisé les sucres commerciaux 1, 2- α et 3- α , ainsi que le β -*D*-glucose 2- β préparé par anomérisation de l' α -glucose selon la méthode de Behrend.¹² L'utilisation d'isocyanates d'alkyle imposant un milieu anhydre, nous avons choisi la pyridine qui est un bon solvant des sucres. Pour éviter la formation de di- et tricarbamates, en plus des monocarbamates attendus, nous avons utilisé 1,5 à 2 équivalents de sucre par équivalent d'isocyanate 4. Après dissolution du sucre dans la pyridine, la solution est refroidie à 0-5°C avant introduction de l'hétéroallène 4. La réaction, suivie par CCM, est complète au bout de 15-20h à température ambiante (TA). Les monocarbamates 5-7 sont séparés de l'excès de sucre de départ et des dialkylurées symétriques éventuellement formées,¹³ par extraction au *n*-butanol, puis ils sont purifiés soit par chromatographie sur colonne, soit par recristallisation.



1 $R^1 = \text{Me} ; H_{1-\beta} ; R^2 = \text{H} ; R^3 = \text{OH}$

2 $R^1 = \text{H} ; H_{1-\alpha} \text{ ou } \beta ; R^2 = \text{H} ; R^3 = \text{OH}$

3 $R^1 = \text{H} ; H_{1-\beta} ; R^2 = \text{OH} ; R^3 = \text{H}$

5 $R^1 = \text{Me} ; H_{1-\beta} ; R^2 = \text{H} ; R^3 = \text{OH}$

6 $R^1 = \text{H} ; H_{1-\alpha} \text{ ou } \beta ; R^2 = \text{H} ; R^3 = \text{OH}$

7 $R^1 = \text{H} ; H_{1-\alpha} \text{ ou } \beta ; R^2 = \text{OH} ; R^3 = \text{H}$

$R = \text{Me}-(\text{CH}_2)_n-$

n	a	b	c
6			
8			
10			

1	+	4a-c	→	5a-c
2	+	4a-c	→	6a-c
3	+	4b	→	7b

Fig. 1 - Synthèses de monocarbamates en 6 de l' α -*D*-méthylglucoside 1, du *D*-glucose 2 et du *D*-galactose 3

Nous avons invariablement isolé les monocarbamates en position 6, respectivement 5, 6 et 7, lesquels résultent de l'addition de l'hydroxyle primaire du sucre aux isocyanates 4. Dans le cas de l' α -méthylglucoside 1, les rendements en carbamates 5 sont pratiquement quantitatifs, ce qui prouve que la réaction est régiosélective. Les structures des uréthannes

5 ont été déterminées sans ambiguïté par RMN.

En RMN ^1H , le triplet caractéristique du proton de l'hydroxyle primaire du sucre 1 situé vers δ 4,7 ppm (DMSO- d_6) n'apparaît plus dans les spectres des composés 5. De plus, le spectre de RMN ^{13}C du composé 5b (DMSO- d_6) présente un signal à δ 63,53 ppm correspondant au carbone primaire du sucre et qui est déblindé de $\Delta\delta=2,25$ ppm par rapport au même signal du sucre de départ.¹⁴ A l'inverse, le signal du carbone 5 se trouve fortement blindé ($\Delta\delta = -2,74$ ppm), ce qui constitue une preuve supplémentaire de la modification fonctionnelle de l'un des carbones voisins.¹⁵

Des résultats semblables sont obtenus à partir de l' α -D-glucose et de son anomère β . En effet, dans tous les cas, nous avons isolé les carbamates en position 6 dont les structures ont été confirmées, comme dans le cas précédent, en RMN ^{13}C (DMSO- d_6), par comparaison des déplacements chimiques des carbones 5 et 6 du D-glucose et de ses composés d'addition (2 α , δC_6 61,58 ppm, δC_5 72,04 ppm, 6c, δC_6 63,99 ppm, $\delta(\text{C}_5$ 69,66 ppm). L'hydroxyle hémiacétalique du β -D-glucose 2 β , dont la nucléophilie est souvent exaltée par l'effet anomère,^{16,17} apparaît comme moins réactif que l'hydroxyle primaire dans les présentes réactions d'addition. Les carbamates 6 cristallisent dans tous les cas sous la forme α la plus stable [6b- α , δH_1 - β (DMSO- d_6) 4,95 ppm, $J_{1-2} = 3,5$ Hz ; δH_1 - β ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) 5,84 ppm, $J_{1-2} = 3,8$ Hz], mais s'anomérisent en solution dans la pyridine- d_5 [6b- β , δH_1 - α ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) 5,35 ppm, $J_{1-2} = 7,5$ Hz].

L' α -D-galactose 3 dont l'hydroxyle en 6 est plus encombré que celui de son épimère 2, conduit également au carbamate en 6 7b, mais avec un rendement plus faible (34%).

2 - N-Glucosyl-N'-alkylurées, N-lactosyl-N'-alkylurées et N-lactosyl-N'-alkylthiourées

L'addition d'isocyanates et d'isothiocyanates aux amines et aux amino-alcools, pour conduire à des urées et des thiourées, est une réaction bien connue en chimie organique,¹⁸ mais peu appliquée en chimie des sucres. En série glucidique, les N-glycosyl-N'-alkylurées et thiourées sont le plus souvent obtenues par additions d'amines à des isocyanates de peracétylglycosyle.¹⁹

A notre connaissance, l'une des rares additions sélectives d'aminosaccharides à des hétérocumulènes, décrites dans la littérature, concerne la réaction de la glucosamine et de la galactosamine avec l'isothiocyanate de phényle.²⁰ Si la thiourée attendue semble se former dans un premier stade, celle-ci se transforme quantitativement en hydroxy-4 phényl-3 imidazolidinethione-2 résultant de l'ouverture du cycle pyranosique.

Dans cette partie, nous avons étudié les réactions d'addition des glucosylamines 8-10 aux isocyanates 4 et aux isothiocyanates 11. La glucosylamine 8 et les lactosylamines 9-10 sont obtenues par substitution de l'hydroxyle anomère des sucres naturels correspondants soit par l'ammoniac,^{21a} soit par la *n*-octylamine.^{21b} Ces composés cristallisent naturellement sous la forme la plus stable, en raison de l'effet anomère inverse.²²

A part le composé 11j qui est commercial, les isothiocyanates d'alkyle 11g-i utilisés dans ce travail ont été préparés selon la méthode Johar et coll.²³

Pour obtenir les urées 12-13 et les thiourées 14-15, on ajoute les hétérocumulènes 4 ou 11 aux glycosylamines 8-10 (1,5 à 2 équiv.) en solution. Nous avons utilisé trois solvants, la pyridine, le DMF et la NMP. Avec les isocyanates 4, des solvants anhydres sont nécessaires et les réactions sont totales au bout de 15 h à TA. Les isothiocyanates 11, plus lentement hydrolysables, ne nécessitent pas de solvants anhydres. Par contre un temps de réaction plus long et une température généralement plus élevée sont nécessaires.

constante de couplage ($J_{1-2} = 8\text{Hz}$) confirme la configuration β du carbone anomère.

En RMN ^{13}C , les thiourées telles que **141** se distinguent des urées **13** correspondantes par un signal à δ 183,6ppm dû au thiocarbonyle et par un carbone anomère glucopyranosique déblindé de $\Delta\delta \approx 2$ ppm par rapport au même carbone des *N*-lactosylurées (voir Partie expérimentale).

Conclusion

Les isocyanates d'alkyle réagissent de façon régiospécifique avec l'hydroxyle primaire de monosaccharides sans qu'il soit nécessaire de protéger les autres fonctions hydroxyles, pour conduire aux monocarbamates correspondants. De même, l'addition chimiosélective de la glucosylamine et de la lactosylamine à des isocyanates et à des isothiocyanates conduit aux urées et thiourées correspondantes. Ces nouveaux composés sont donc obtenus de façon simple, et en deux étapes seulement à partir du glucose et du lactose.

La plupart des dérivés décrits ci-dessus sont de nouveaux détergents non-ioniques, et les termes les plus hydrosolubles sont susceptibles d'être utiles notamment en microbiologie. Ainsi, le carbamate **5a** (nom trivial HECAMEG) constitue un surfactant particulièrement intéressant, puisqu'il permet d'extraire sélectivement et avec de bons rendements des protéines membranaires, sans les dénaturer, c'est-à-dire en respectant, voire en exaltant leur activité enzymatique.²⁵

Partie Expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Pye-Unicam, modèle SP 200. Les spectres de RMN ^1H ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre Jeol MH 100 (100 MHz) ou d'un appareil Jeol FX 90 (89,55 MHz). La référence interne est le TMS. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Bruker WP 80 (20,115 MHz) ou d'un appareil Jeol FX 90 (22,50 MHz). La référence interne est le dioxane-1,4. L'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités δ (ppm). Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un microscope à point de fusion Reichert. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse de l'E.N.S.C.R. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice Merck 60 F 254 prêtes à l'emploi. A la fin des analyses, les plaques sont traitées par pulvérisation à l'aide d'une solution à 5% de H_2SO_4 dans l'éthanol ; les taches sont révélées par chauffage des plaques à 180-200°C pendant quelques minutes. Les chromatographies préparatives sur colonne ont été réalisées à l'aide de gel de silice Merck 60H.

Abréviations utilisées: TA, Température ambiante ; PR, pression réduite ; CCM, chromatographie sur couche mince ; DMF, diméthylformamide ; NMP, *N*-méthylpyrrolidone ; HCB, hexachlorobutadiène.

Les sucres **1-3** (anhydres) utilisés dans ce travail sont des composés commerciaux. La glucosylamine **8** et la lactosylamine **9** ont été préparées selon la méthode de Micheel et coll.^{21a} L'octylamino-1-lactose **10** a été obtenu par la méthode d'Erickson.^{21b} Pour préparer les isocyanates d'alkyle **4a-f**, nous avons fait réagir l'azoture de sodium en solution aqueuse sur une solution de chlorure d'acide dans l'acétone. Les azotures d'acyle ainsi formés subissent une transposition de Curtius par chauffage à 60°C dans le toluène anhydre pendant 2 h.¹¹ **4a**, $E_{b15} = 96-98^\circ\text{C}$; Rdt. 71% ; **4b**, $E_{b15} = 112^\circ\text{C}$, Rdt. 65% ; **4c**, $E_{b0,02} = 103^\circ\text{C}$, Rdt. 56% ; lit.¹¹ ; **4d**, $E_{b0,5} = 144^\circ\text{C}$, Rdt. 64% ; **4e**, $E_{b0,02} = 142^\circ\text{C}$, Rdt. 43% ; **4f**, $E_{b0,02} = 190^\circ\text{C}$, Rdt. 63% ; lit.²⁶.

Les isothiocyanates **11g-1** ont été obtenus selon la méthode de Johar et coll.²³ modifiée, par action d'eau oxygénée à 110 volumes sur un mélange d'amine primaire, de sulfure de carbone et de diéthylamine dans le THF. Les composés **11g-1** sont purifiés par distillation. **11g**, $E_{b,0,02} = 148^{\circ}\text{C}$, Rdt. 41% ; **11h**, $E_{b,0,02} = 168^{\circ}\text{C}$, Rdt. 46% ; **11i**, $E_{b,0,02} = 186^{\circ}\text{C}$, Rdt. 29%.

Synthèses des carbamates en 6 de l' α -méthyl-D-glucoside (5)

A une solution d' α -méthyl-D-glucoside **1** (15 mmol) dans la pyridine anhydre (20 ml), on ajoute l'isocyanate d'alkyle **4a-c** (10 mmol) fraîchement distillé en refroidissant à $0-5^{\circ}\text{C}$. Le mélange réactionnel est ensuite agité à TA et à l'abri de l'humidité pendant 15-20h, puis le solvant est évaporé. Le résidu est partagé entre de l'eau (30 ml) et du *n*-butanol (30 ml) puis la phase aqueuse est à nouveau extraite avec du *n*-butanol (3 x 20 ml). La phase organique est lavée à l'eau, puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice Merck 60H, 100 g) ; éluant, AcOEt (100 ml), puis mélange AcOEt/MeOH (98:2, v/v) (200 ml), puis AcOEt/MeOH (9:1, v/v) (400 ml). Les composés **5a-c** sont ensuite recristallisés.

Carbamate 5a : F = $108-110^{\circ}\text{C}$ (AcOEt), $[\alpha]_D^{20} + 89^{\circ}$ (c 9,42 10^{-3} , H₂O), Rdt. 92% ; CCM (éluant AcOEt/MeOH 9/1 v/v) $R_f = 0,47$; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3600-3100 (large, OH), 3330 (NH), 1680 (C=O), 1150 à 980 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,10 (t, NH), 5,04, 4,88, 4,78 (3d, OH₂ à OH₄), 4,55 (d, H₁- β , J₁₋₂ = 3,3 Hz), 4,40 à 2,80 (m, CH-OH et CH₂OH), 3,29 (s, OCH₃), 1,27 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₂-CH₃) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 156,27 (C=O), 99,71 (C₁), 73,30 (C₃), 71,90 (C₂), 70,46 (C₄), 69,97 (C₅), 63,66 (C₆), 54,40 (O-CH₃), 40,30 (CH₂-N), 31,29, 29,48, 28,45, 26,25, 22,08 (CH₂), 13,90 (CH₃) ; analyse (C₁₅H₂₉NO₇) : Calc. % C 53,71, H 8,71 ; Tr. C 53,64, H 8,86.

Carbamate 5b : F = $109-110^{\circ}\text{C}$ (MeCN), Rdt. 92% ; CCM (éluant AcOEt/MeOH 9/1 v/v) : $R_f = 0,61$; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3600 à 3100 (large, OH), 3320 (NH), 1685 (C=O), 1100 à 980 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,08 (t, NH), 5,02, 4,84, 4,78 (3d, OH₂ à OH₄), 4,53 (d, H₁- β , J₁₋₂ = 3,5 Hz), 4,2 à 2,7 (m, CH-OH et CH₂-OH), 3,26 (s, O-CH₃), 1,26 (m, CH₂), 0,87 (t, CH₃) ; analyse (C₁₇H₃₃NO₇) : Calc. % C 56,17, H 9,15 ; Tr. C 55,90, H 9,42.

Carbamate 5c : F = $109-111^{\circ}\text{C}$ (AcOEt), Rdt. 80% ; CCM (éluant AcOEt/MeOH 9/1 v/v) : $R_f = 0,64$; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3600-3100 (large, OH), 3325 (NH), 1685 (C=O), 1100-980 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,05 (t, NH), 5,06, 4,88, 4,70 (3d, OH₂ à OH₄), 4,52 (d, H₁- β , J₁₋₂ = 3,5 Hz), 4,2 à 2,7 (m, CH-OH et CH₂-OH), 3,27 (s, O-CH₃), 1,28 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃) ; analyse (C₁₉H₃₃NO₇) : Calc. % C 58,28, H 9,53 ; Tr. C 58,12, H 9,15.

Synthèses des carbamates en 6 du D-glucose (6)

Ces composés sont préparés de la même façon que les carbamates **5** dérivés de l' α -méthyl-D-glucoside **1**. Les carbamates **6** sont purifiés par recristallisation sans chromatographie préalable. Ils sont obtenus sous forme de mélanges d'anomères $\alpha + \beta$, avec des rendements respectifs de 50-60% (**6a**), 65-69% (**6b**) et 70% (**6c**). Dans ce qui suit, les F ($^{\circ}\text{C}$) et Rdt (%) correspondent aux anomères α purifiés.

Carbamate 6a- α : F = $124-128^{\circ}\text{C}$ (MeCN), Rdt. 60% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3700-3000 (large, OH), 3375 (NH), 1695 (C=O), 1100-1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,06 (t, NH), 6,32 (d, OH₁), 4,95 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 3,5 Hz), 4,96, 4,78 et 4,56 (3d, OH₂-OH₄), 4,2 à 2,6 (m, CH-OH, CH₂OH et CH₂-N), 1,24 (m, CH₂), 0,86 (t, CH₃) ; RMN ¹H (C₅D₅N) $\delta(\text{ppm})$: anomère α , 5,77 (d, H₁, J₁₋₂ = 3,5 Hz) ; anomère β , 5,09 (d, H₁, J₁₋₂ = 7,5 Hz) ; analyse (C₁₄H₂₇NO₇) : Calc. % C 52,32, H 8,47 ; Tr. C 52,64, H 8,69.

Carbamate 6b- α : F = $132-138^{\circ}\text{C}$ (Me₂CO), Rdt. 69% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3700-3100 (large, OH), 3390 (NH), 1698 (C=O), 1080-1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,11 (t, NH), 6,32 (d, OH₁), 4,92 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 3,5 Hz), 4,99, 4,77, 4,55 (3d, OH₂-OH₄), 4,20-2,80 (m, CH-OH, CH₂-OH et CH₂-N), 1,28 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃) ; analyse (C₁₆H₃₁NO₇) : Calc. % C 54,99, H 8,94, Tr. C 54,61, H 8,98.

Carbamate 6c- α : F = 134-139°C (AcOEt ou MeOH), Rdt. 71% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3700-3100 (large, OH), 3400 (NH), 1698 (C=O), 1080-960 (C-O) ; RMN ^1H (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7,11 (t, NH), 6,32 (d, OH $_1$), 4,97 (d, après échange isotopique avec D $_2$ O, H $_1$, J $_{1-2}$ = 3,4 Hz), 4,98, 4,77 et 4,55 (3d, OH $_2$ -OH $_4$), 4,20-2,70 (m, CH-OH, CH $_2$ -OH et CH $_2$ -N), 1,26 (m, CH $_2$), 0,88 (t, CH $_3$) ; RMN ^1H (C $_5$ D $_5$ N) $\delta(\text{ppm})$: **anomère α** : 5,84 (d, H $_1$, J $_{1-2}$ = 3,5 Hz) ; **anomère β** : 5,35 (d, H $_1$, J $_{1-2}$ = 7,5 Hz) ; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 156,47 (C=O), 92,34 (C $_1$), 73,07 (C $_3$), 72,33 (C $_2$), 70,69 (C $_4$), 69,66 (C $_5$), 63,99 (C $_6$), 40,39 (CH $_2$ -N), 31,31, 29,47, 29,03, 28,74, 26,31, 22,09 (CH $_2$), 13,88 (CH $_3$) ; analyse (C $_{18}$ H $_{35}$ N $_7$ O $_7$) : Calc. % C 57,27, H 9,35 ; Tr. C 57,42, H 9,38.

Synthèse du carbamate 7b dérivé de l' α -D-galactose 3

Le carbamate **7b** est préparé de la même façon que les carbamates **5**. Le résidu obtenu à la fin de l'extraction est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice Merck 60H, 60 g ; éluant, CHCl $_3$ /MeOH 8:2, v/v) puis recristallisé dans l'acétone sous forme d'un mélange d'anomères **7b** ($\alpha+\beta$) : F = 118-124°C (Me $_2$ CO), Rdt. 34% ; CCM (éluant CHCl $_3$ /MeOH 8:2 v/v) R $_f$ = 0,59 ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3700-3150 (large, OH et NH), 1690 (C=O), 1120-1000 (C-O) ; RMN ^1H (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: **anomère α** , 6,88 (t, NH), 6,01 (d, OH $_1$), 4,79 (d, après échange isotopique avec D $_2$ O, H $_1$, J $_{1-2}$ = 3 Hz), 1,26 (m, CH $_2$), 0,86 (t, CH $_3$) ; **anomère β** , 6,88 (t, NH), 6,34 (d, OH $_1$), 4,13 (d, H $_1$) ; RMN ^1H (C $_5$ D $_5$ N) $\delta(\text{ppm})$: **anomère α** , 5,91 (d, H $_1$, J $_{1-2}$ = 2,5 Hz) ; **anomère β** , 5,20 (d, H $_1$, J $_{1-2}$ = 7,5 Hz) ; analyse (C $_{16}$ H $_{31}$ N $_7$ O $_7$) : Calc. % C 54,99, H 8,94 ; Tr. C 54,62, H 8,94.

Synthèses des N-glucosyl-N'-alkylurées 12 (anomères β)

La glucosylamine **8** (25 mmol, 4,48 g) est dissoute à 80°C dans de la DMF (100 ml) préalablement distillée sur P $_2$ O $_5$. A la solution refroidie à TA, on ajoute l'isocyanate **4a-c** (20 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité à la même température et à l'abri de l'humidité pendant 15 h, puis le solvant est évaporé. Le résidu est partagé entre de l'eau (100 ml) et du *n*-butanol (60 ml) et la phase aqueuse est à nouveau extraite avec du *n*-butanol (2 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2 x 20 ml), puis le solvant est évaporé. Les urées **12** cristallisent spontanément et sont purifiées par 2 recristallisations successives.

Urée 12a : F = 197-199°C (EtOH), Rdt. 95% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3475, 3390 et 3340 (OH et NH), 1625 (C=O), 1586 (δ NH), 1150-1000 (C-O) ; RMN ^1H (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6,26 (d, NH-CH), 5,88 (t, NH-CH $_2$), 4,94-4,80 (m, OH $_2$ -OH $_4$), 4,49 (dd, H $_1$ après échange isotopique avec D $_2$ O, d, J $_{1-2}$ = 8,8 Hz), 4,39 (t, CH $_2$ -OH), 3,75-2,8 (m, CH-OH et CH $_2$ -OH), 1,26 (m, CH $_2$), 0,87 (t, CH $_3$) ; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 157,39 (C=O), 81,32 (C $_1$), 77,92 et 77,78 (C $_3$, C $_5$), 73,07 (C $_2$), 70,25 (C $_4$), 61,17 (C $_6$), 39,23 (CH $_2$ -N), 31,31, 29,91, 28,50, 26,51 et 22,04 (CH $_2$), 13,88 (CH $_3$) ; analyse (C $_{14}$ H $_{28}$ N $_2$ O $_6$) : Calc. % C 52,48, H 8,81 ; Tr. C 52,40, H 8,95.

Urée 12b : F = 200-202°C (EtOH), Rdt. 88% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3460, 3390 et 3340 (OH et NH), 1625 (C=O), 1575 (large, δ NH), 1150-1000 (C-O) ; RMN ^1H (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6,36 (d, NH-CH, J = 9,0 Hz), 5,99 (t, NH-CH $_2$), 4,99-4,88 (m, OH $_2$ -OH $_4$), 4,59 (dd, H $_1$, après échange isotopique avec D $_2$ O, d, J $_{1-2}$ = 8,8 Hz), 4,48 (t, CH $_2$ -OH), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH $_2$ -OH), 1,27 (m, CH $_2$), 0,88 (t, CH $_3$) ; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 157,35 (C=O), 81,32 (C $_1$), 77,92 et 77,78 (C $_3$, C $_5$), 73,07 (C $_2$), 70,25 (C $_4$), 61,12 (C $_6$), 39,23 (CH $_2$ -N), 31,31, 29,95, 29,03, 28,89, 28,69, 26,51 et 22,09 (CH $_2$), 13,89 (CH $_3$) ; analyse (C $_{16}$ H $_{32}$ N $_2$ O $_6$) : Calc. % C 55,15, H 9,26 ; Tr. 55,18, H 9,33.

Urée 12c : F = 199-203°C (AcOEt/MeOH), Rdt. 85% ; IR (HCB) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3460, 3380 et 3340 (OH et NH), 1620 (C=O), 1580 (δ NH), 1150-1000 (C-O) ; RMN ^1H (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6,37 (d, NH-CH, J = 9,0 Hz), 5,98 (t, NH-CH $_2$), 5-4,95 (m, OH $_2$ -OH $_4$), 4,58 (dd, H $_1$, après échange isotopique avec D $_2$ O, d, J $_{1-2}$ = 8,8 Hz), 4,49 (t, CH $_2$ -OH), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH $_2$ -OH), 1,27 (m, CH $_2$), 0,88 (t, CH $_3$) ; analyse (C $_{18}$ H $_{36}$ N $_2$ O $_6$) : Calc. % C 57,42, H 9,64 ; Tr. C 57,28, H 9,78.

Synthèses des N-lactosyl-N'-alkylurées 13c, d, f (anomères β)

La lactosylamine **9** (5,86 mmol, 2g) est dissoute dans la pyridine anhydre (160 ml) en chauffant à 100°C. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et placé sous atmosphère d'azote. L'isocyanate aliphatique **4c, d** ou **f** (2,93 mmol) est alors ajouté goutte à goutte. Au bout de 15h à TA, la pyridine est évaporée et le résidu est versé sur un mélange glace/eau. L'urée **13c, d** ou **f** ainsi précipitée est essorée puis purifiée par cristallisation dans un mélange NMP/acétone.

Urée 13c : F = 215-218°C (NMP/Me₂CO), Rdt. 87% ; IR (nujol) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3490, 3460, 3350 et 3300 (OH et NH), 1625 (C=O), 1572 (δNH), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 6,44 (d, NH-CH), 6,02 (t, NH-CH₂), 5,30-4,3 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,63 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 8,9 Hz), 4,23 (m, H_{1'}), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH₂-OH), 1,27 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 157,30 (C=O), 103,85 (C_{1'}), 81,12 (C₁), 80,69 (C₄), 75,88 et 75,64 (C₃, C₅, C_{5'}), 73,31 et 72,73 (C₂, C_{3'}), 70,69 (C_{2'}), 68,26 (C_{4'}), 60,49 (C₆ et C_{6'}), 39,18 (CH₂-N), 31,26, 29,91, 29,03, 28,84, 28,69, 26,46 et 22,04 (CH₂), 13,84 (CH₃) ; analyse (C₂₄H₄₆N₂O₁₁) : Calc. % C 53,52, H 8,60 ; Tr. C 53,17, H 8,67.

Urée 13d : Cristallise sous forme d'hémihydrate, F = 216-218°C (NMP/Me₂CO), Rdt. 74% ; IR (nujol) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3360 avec épaulements à 3460 et 3310 (OH et NH), 1625 (C=O), 1570 (δNH), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 6,47 (d, NH-CH), 6,05 (t, NH-CH₂), 5,3-4,3 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,65 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 9 Hz), 4,25 (m, H_{1'}), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH₂-OH), 1,27 (m, CH₂), 0,89 (t, CH₃) ; analyse (C₂₆H₅₀N₂O₁₁, 1/2 H₂O) : Calc. % C 54,21, H 8,95 ; Tr. C 54,20, H 8,72.

Urée 13f : F = 216-218°C (NMP/Me₂CO), Rdt. 87% ; IR (nujol) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3360 avec épaulements à 3460 et 3300 (OH et NH) ; 1625 (C=O) ; 1572 (δNH) ; 1150 à 1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 6,34 (d, NH-CH), 6,05 (t, NH-CH₂), 5,3-4,3 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,62 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 8,9 Hz), 4,23 (m, H_{1'}), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH₂-OH), 1,27 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃) ; (C₅D₅N à 90°C) $\delta(\text{ppm})$: 5,40 (d, H₁, J₁₋₂ = 8,79 Hz), 4,82 (d, H_{1'}, J₁₋₂ = 7,25 Hz), 4,3-3,7 (m, CH-OH et CH₂-OH), 3,30 (t, CH₂-N), 1,30 (m, CH₂), 0,90 (t, CH₃) ; analyse (C₃₀H₅₈N₂O₁₁) : Calc. % C 57,90, H 9,39, N 4,50 ; Tr. C 57,40, H 9,40, N, 4,58.

Synthèse de la N-lactosyl-N'-pentadécylurée 13e (anomère β)

La lactosylamine **9** (5 mmol, 1,70g) est dissoute dans la NMP anhydre (70 cm³) à 70°C et à l'abri de l'humidité atmosphérique. Après refroidissement à 0°C, on ajoute l'isocyanate de pentadécyle **4e** (25 mmol, 0,63 g). Après 17h à TA, le mélange réactionnel est versé sur un mélange glace/eau. L'urée **13e** précipitée est filtrée, puis séchée et finalement recristallisée dans un mélange NMP/Me₂CO. L'urée **13e** cristallise sous forme de monohydrate, F = 211-213°C, Rdt. 75% ; IR (nujol) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3460, 3360 et 3300 (OH et NH), 1625 (C=O), 1570 (δNH), 1150-1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 6,44 (d, NH-CH), 6,00 (t, NH-CH₂), 5,3-4,3 (m, CH-OH et CH₂-OH), 4,63 (d, après échange isotopique avec D₂O, H₁, J₁₋₂ = 8,9 Hz), 4,25 (m, H_{1'}), 3,8-2,8 (m, CH-OH et CH₂-OH), 1,27 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃) ; analyse (C₂₈H₅₄N₂O₁₁, H₂O) : Calc. % C 54,88, H 9,15 ; Tr. C 54,55, H 8,87.

Synthèse des N-lactosyl-N'-alkylthiourées 14g-1

Nous utilisons le mode opératoire suivant. La lactosylamine **9** (5 mmol, 1,70 g) est dissoute dans la NMP (70 cm³) à 70°C. On ajoute l'isothiocyante d'alkyle **11g-1** (2,5 mmol) en refroidissant à TA. Après 24 h à 45°C, la solution est versée sur un mélange glace/eau. La thiourée **14g-1** précipitée est filtrée, séchée puis recristallisée dans un mélange méthanol/acétone.

Thiourée 14g, F = 99-102°C. Rdt. 18% ; IR (nujol) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400, 3300 et 3230 (OH et NH), 1615 et 1560 (δNH), 1150 à 1000 (C-O). RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 7,75 (d, NH-CH), 7,55 (m, NH-CH₂), 5,20-4,30 (m, CH-OH, CH₂-OH et H₁), 4,20 (m, H_{1'}), 3,7-2,9 (m, CH-OH et CH₂-OH), 3,06 (t, CH₂-N), 1,30 (m, CH₂), 0,85 (t, CH₃) ; (C₅D₅N à 90°C) $\delta(\text{ppm})$: 5,80 (d, H₁, J₁₋₂ =

8,8 Hz), 4,81 (d, H_1 , $J_{1-2} = 7,3$ Hz), 4,3-3,7 (m, $CH-OH$ et CH_2-OH), 3,28 (t, CH_2-N), 1,32 (m, CH_2), 0,90 (t, CH_3) ; analyse ($C_{25}H_{48}N_2O_{10}S$) : Calc. % C 52,80, H 8,51 ; Tr. C 52,23, H 8,13.

Thiourée 14h, F = 103-105°C, Rdt. 28% ; IR (nujol) $\nu(cm^{-1})$: 3400, 3300 et 3230 (OH et NH), 1615 et 1560 (δNH), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN 1H (C_5D_5N à 90°C) $\delta(ppm)$: 5,82 (d, H_1 , $J_{1-2} = 8,79$ Hz), 4,80 (d, H_1 , $J_{1-2} = 7,25$ Hz), 4,3-3,7 (m, $CH-OH$ et CH_2-OH), 3,30 (t, CH_2N), 1,30 (m, CH_2), 0,90 (t, CH_3) ; analyse ($C_{27}H_{52}N_2O_{10}S$) : Calc. % C 54,43, H 8,78 ; Tr. C 54,85, H 8,80.

Thiourée 14i, F = 100-102°C, Rdt. 57% ; IR (nujol) $\nu(cm^{-1})$: 3390, 3290 et 3220 (OH et NH), 1610 et 1565 (δNH), 1150-1000 (C-O) ; RMN 1H (C_5D_5N à 90°C) $\delta(ppm)$: 5,81 (d, H_1 , $J_{1-2} = 8,78$ Hz), 4,80 (d, H_1 , $J_{1-2} = 7,26$ Hz), 4,3-3,7 (m, $CH-OH$ et CH_2-OH), 3,30 (t, CH_2-N), 1,28 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3) ; RMN ^{13}C (DMSO- d_6) $\delta(ppm)$: 183,64 (C=S), 104,01 (C_1), 83,38 (C_1), 80,59 (C_4), 76,04, 75,92 et 75 (C_3, C_5, C_5'), 73,43 et 72,52 (C_2, C_3'), 70,82 (C_2'), 68,39 (C_4'), 60,63 (C_6 et C_6'), 44,00 (CH_2-N), 31,43, 29,19, 29,01, 28,82, 26,58 et 22,21 (CH_2), 13,90 (CH_3) ; Analyse ($C_{31}H_{60}N_2O_{10}S$) : Calc. % C 57,03, H 9,25 ; Tr. C 56,68, H 9,45.

Synthèse de la N-lactosyl-N-octyl-N'-phénylthiourée 15j

A une solution d'octylamino-l lactose 10 (4 mmol, 1,81 g) dans la pyridine (90 ml), on ajoute l'isothiocyanate de phényle (4 mmol, 0,54g) en refroidissant à 0°C. Après 17h à TA, la pyridine est évaporée et le résidu est partagé entre du tampon phosphate de potassium 0,1N à pH7 et du n-butanol (50 cm^3). La phase organique est lavée à l'eau, le solvant est évaporé et la thiourée 15j est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck 60H (50g) en éluant par de l'acétone. La thiourée 15j cristallise sous forme de monohydrate, F = 118-120°C, Rdt. 64% ; IR (nujol) $\nu(cm^{-1})$: 3380 (large, OH et NH), 1600 (C=C), 1150 à 1000 (C-O) ; RMN 1H (DMSO- d_6) $\nu(cm^{-1})$: 9,16 (s, NH), 6,94 à 7,50 (m, C_6H_5), 5,15 à 3,20 (m, $CH-OH$ et CH_2-OH), 1,64 (m, CH_2-CH_2-N), 1,30 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3) ; analyse ($C_{27}H_{44}N_2O_{10}S \cdot H_2O$) : Calc. % C 53,42, H 7,66, N 4,61 ; Tr. C 53,08, H 7,52, N 4,75.

Références et Notes

- (1) Voir par exemple : Wilkinson, S.G. "Comprehensive Organic Chemistry" Barton, D. ; Ollis, W.D. ; Sutherland, I.O. Ed. ; Pergamon Press, Oxford, 1979 ; Vol 1, pp 579.
- (2) Haines, A.H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1976, 33, 11.
- (3) Hinmann, J.W. ; Caron, E.L. ; Hoeksma, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3789.
- (4) Brufani, M. ; Keller-Scierlein, W. ; Löffler, W. ; Mansperger, I. ; Zahner, H. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51, 1293.
- (5) (a) Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5521. (b) Hirama, M. ; Iwashita, M. ; Yamasaki, Y. ; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4963. (c) Roush, W.R. ; Adam, M.A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3752. (d) Minami, M. ; Ko, S.S. ; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1109. (e) Overman, L.E. ; Campbell, C.B. ; Knoll, F.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4822.
- (6) (a) Sunay, U. ; Mootoo, D. ; Molino, B. ; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4697. (b) Hanessian, S. "Total Synthesis of Natural Products : The Chiron Approach" Pergamon Press, New York, 1983 et références citées.
- (7) Satchell, D.P.N. ; Satchell, R.S. *Chem. Soc. Rev.* 1975, 4, 231. (b) Ulsperger, E. ; Bock, M. ; Gradel, A. *Fette, Seifen, Anstrichm.* 1958, 60, 819.
- (8) (a) Hirao, I. ; Itoh, K. ; Sakairi, N. ; Araki, Y. ; Ishido, Y. *Carbohydr. Res.* 1982, 109, 181. (b) Komori, S. ; Agawa, T. *Technol. Repts. Osaka Univ.* 1958, 8, 487 ou *Chem. Abstr.* 1959, 53, 18873a.

- (9) L'addition du sucrose à des isocyanates d'alkyle ne conduit pas aux monocarbonates décrits dans la référence (8)(b) (Plusquellec, D. Travaux non publiés).
- (10) (a) Millar, A. ; Kim, K.H. ; Minster, D. ; Oghi, T. ; Hecht, S.M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 189. (b) Omoto, S. ; Takita, T. ; Maeda, K. ; Umezawa, S. *Carbohydr. Res.* 1973, 30, 239.
- (11) Allen, C.F.H. ; Bell, A. "*Org. Synth.*" 1955, Coll. Vol. 3, pp 846.
- (12) Behrend, R. *Annalen* 1907, 353, 106.
- (13) Les dialkylurées symétriques obtenues dans certaines réactions proviennent d'une hydrolyse partielle des isocyanates de départ.
- (14) Ho, S.C. ; Koch, H.J. ; Stuart, R.S. *Carbohydr. Res.* 1978, 64, 251.
- (15) (a) Yoshimoto, K. ; Itatani, Y. ; Shibata, K. ; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 208. (b) Yoshimoto, K. ; Itatani, Y. ; Tsuda, Y. *ibid.* 1980, 28, 2065. (c) Bock, K. ; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1983, 41, 27.
- (16) (a) Schmidt, R.R. ; Michel, J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 821. (b) Lemieux, R.U. *Pure Appl. Chem.* 1971, 25, 527.
- (17) Voir par exemple : Plusquellec, D. ; Roulleau, F. ; Bertho, F. ; Lefevre, M. ; Brown, E. *Tetrahedron* 1986, 42, 2457.
- (18) Voir par exemple : Tennant, G. "*Comprehensive Organic Chemistry*" Barton, D. ; Ollis, W.D. ; Sutherland, I.O. Ed. ; Pergamon Press, Oxford, 1979 ; Vol. 2, pp 513 et références citées.
- (19) (a) Hassel, T. ; Muller, H.P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 359. (b) Fuentes-Mota, J. ; Ortiz-Mellet, M.C. ; Segura-Ramos, F. ; Pradera-Adrian, M.A. ; Certventula, A. *Anales de Quim.* 1983, 79c, 221. (c) Johnson, T.B. ; Bergman, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, 54, 3360.
- (20) Scott, J.E. *Carbohydr. Res.* 1970, 14, 389.
- (21) (a) Micheel, F. ; Frier, R. ; Plate, E. ; Hiller, A. *Chem. Ber.* 1954, 87, 1544. (b) Erickson, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 2839.
- (22) (a) Lemieux, R.U. ; Koto, S. *Tetrahedron* 1974, 30, 1933. (b) Box, V.G.S. *Heterocycles* 1982, 19, 1939 et 1984, 22, 891.
- (23) Johar, G.S. ; Agarwala, U. ; Rao, P.B. *Indian J. Chem.* 1970, 8, 759.
(a) King-Morris, M.J. ; Seriani, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3501. (b) Platt, S.L. ; Sauriol, F. ; Perlin, A.S. *Carbohydr. Res.* 1982, 107, C1. (c) De Bruyn, A. ; Anteunis, M. ; Van Beemen, J. ; Verhegge, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1975, 84, 407.
- (24) Plusquellec, D. ; Chevalier, G. ; Talibart, R. ; Wroblewski, H. *Analyt. Biochem.* 1989, 179, 145.
- (26) Schroeter, G. *Chem. Ber.* 1909, 42, 3356.