

**SYNTHESE DE NOUVEAUX TENSIOACTIFS GLYCOSIDIQUES PAR L'INTERMEDIAIRE
DE SUCRES HALOGENES. THIOETHERS ET SULFONES DERIVES DE
L' α -D-GLUCOSIDE ET L' α -D-MANNOSIDE DE METHYLE.**

Pascale LEON-RUAUD et Daniel PLUSQUELLEC *

Laboratoire de Chimie Organique et des Substances Naturelles, associé au CNRS,
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Avenue du Général Leclerc,
F-35700 RENNES.

(Received in Belgium 20 March 1991)

Abstract : We describe an efficient synthesis of methyl 6-halogeno-6-deoxyglycosides which was performed using $\text{Ph}_3\text{P-X}_2$ in DMF solution. Carbohydrate halides could thus be isolated in high yields without preliminary protection of the secondary hydroxyl groups, and were used as intermediates for the preparation of 6-alkylthio- and 6-alkylsulfonyl-6-deoxy glycosides. These derivatives are new non-ionic chiral surfactants.

Résumé : Nous décrivons une méthode de synthèse de 6-halogéno-6-déoxyglycosides de méthyle qui permet d'isoler les produits attendus avec de très bons rendements sans protection préalable des hydroxyles secondaires. Ceux-ci sont utilisés comme intermédiaires pour la préparation de 6-alkylthio- et de 6-alkylsulfonyl-6-déoxy-glycosides de méthyle. La plupart de ces dérivés sont de nouveaux tensioactifs non-ioniques et chiraux.

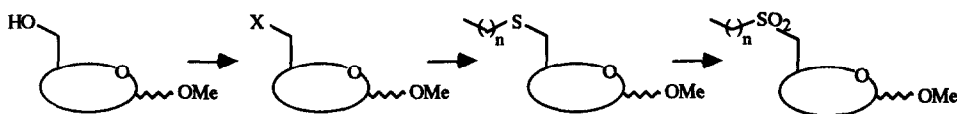
Les tensioactifs non-ioniques connaissent actuellement un intérêt croissant notamment dans le domaine biomédical. Du fait de leur caractère généralement non-dénaturant vis-à-vis des matériaux biologiques, ils sont couramment utilisés pour l'extraction et la purification des protéines membranaires amphiphiles ¹, étape essentielle dans la détermination de leur structure et de leur rôle. Dans le domaine médical, les tensioactifs non-ioniques présentent un potentiel important pour l'inactivation des virus enveloppés ² et donc pour la préparation de produits sanguins sans dénaturation substantielle des protéines plasmatiques. Ces diverses applications nécessitent naturellement des molécules de structures variées. Si dans certains cas, il est possible de se contenter de mélanges de tensioactifs polyoxyéthylénés, les applications plus fines demandent des composés homogènes, de structure parfaitement définie et de grande pureté. C'est pourquoi les tensioactifs glycosidiques connaissent actuellement un développement important ³. Ceux-ci sont cependant généralement préparés selon la méthodologie classique de protection et de déprotection alternées des hydroxyles ³, ce qui en augmente naturellement le coût de fabrication à l'échelle industrielle.

En ce qui nous concerne, nous recherchons de nouvelles méthodes de synthèse de tensioactifs à partir de sucres non protégés afin de nous affranchir de la méthodologie précédente. Les réactions mises en jeu sont donc susceptibles d'aboutir en un nombre limité d'étapes à de nouveaux tensioactifs glycosidiques ⁴. A titre d'exemple, nous avons récemment mis au point une méthode simple de préparation de l'Hecameg, qui possède la plupart des propriétés requises pour l'étude des biomembranes ^{4b,5}.

Dans le présent travail, nous décrivons une nouvelle synthèse de thioéthers en 6 de monosaccharides à partir de leurs glycosides 1-3. Ceux-ci possèdent un aglycone en position α ou β ce qui permet l'obtention de tensioactifs dont la partie hydrophile présente une structure parfaitement définie.

Résultats et discussion

L'alkylation des thiols ou des thiolates par les dérivés halogénés constitue probablement la méthode la plus courante de synthèse de thioéthers. Dans le cas présent, la préparation des thioéthers 9 et 10 passe donc par la synthèse préalable des 6-halogéno-6-déoxy-glycosides de méthyle et notamment des dérivés bromés et iodés correspondants, plus faciles à substituer que leurs analogues chlorés ⁶. Si l'halogénéation des sucres a fait l'objet de nombreux travaux, la réaction la plus courante consiste à substituer un hydroxyle primaire par un halogène *via* un intermédiaire alkoxyphosphonium ⁷. Cette stratégie a été développée notamment par Hanessian ⁸, Castro ⁹ ainsi que Garreg et coll. ¹⁰. Cependant les rendements restent souvent moyens et une péracétylation des hydroxyles libres est nécessaire avant la purification des halogénosucres.



1 : α -D-glucoside de méthyle 4 : (X = Br) et 5 (X = I)

2 : α -D-mannoside de méthyle 6 : (X = Br) et 7 (X = I)

3 : β -D-galactoside de méthyle

9a - c

10a - e

11a - b

n	5	7	17
	a	b	c

Dans le présent travail nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

- éviter l'emploi de réactifs coûteux (N-iodosuccinimide, tribromoimidazole, etc.) ou toxiques.
- isoler les produits formés sans acétylation préalable des hydroxyles libres afin de limiter le nombre d'étapes.

Parmi les bons solvants des sucres (pyridine, DMF, DMA, DMSO, etc.) nous avons opté pour la DMF moins toxique que la pyridine et plus facile à chasser en fin de réaction que les autres solvants cités plus haut. Afin d'éviter la formation d'halogénoformiates ¹¹ à partir des substrats libres tout en obtenant une substitution quantitative de l'hydroxyle primaire, nous n'utilisons qu'un léger excès d'électrophile oxydant et de phosphine (1,2-1,3 équiv.) par rapport au sucre de départ.

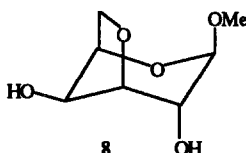
Nous additionnons, à température ambiante (TA), l'halogène en solution dans le dichlorométhane pour Br₂ ou dans la DMF pour I₂ dans une solution contenant le glycoside de méthyle 1-3 et la triphénylphosphine dans la DMF. Les réactions, suivies par CCM [gel de silice Merck 60F₂₅₄ ; éluant CHCl₃/MeOH (9/1, v/v)] sont complètes au bout de 1 à 2 heures à la même température. Le solvant est alors évaporé et le résidu est directement purifié par filtration sur colonne de gel de silice afin de séparer l'halogéno-sucre de l'oxyde de triphénylphosphine.

Dans ces conditions, nous isolons les 6-bromo (ou iodo)-6-déoxy-D-gluco- et mannoside de méthyle 4-7 avec des rendements compris entre 75 et 90 % (tableau 1). Ces résultats sont intéressants car ils montrent que ni un excès de phosphine, ni la présence d'une base ne sont nécessaires pour une substitution quasi-quantitative de l'hydroxyle primaire des composés 1 et 2. Les structures des halogénoglycosides 4-7 ont été confirmées notamment par les méthodes spectrométriques ainsi que par comparaison avec les données de la littérature ¹³.

Tableau 1 : Synthèses de 6-halogéno-6-déoxy-glycosides de méthyle

Essai	Sucre (1 équiv.)	X ₂ (Nb. équiv.)	Ph ₃ P Nb. équiv.	Conditions de réaction	Produit	Rdt (%)
1	1	Br ₂ (1,3)	2	120 mn à TA	4	78
2	1	I ₂ (1,2)	2	60 mn à TA	5	86
3	2	Br ₂ (1,3)	2	90 mn à TA	6	90
4	3	Br ₂ (1,3)	1,2	120 mn à TA	8	75
5	3	I ₂ (1,2)	1,2	120 mn à TA	8	78
6	1	Br ₂ (1,3)	1,3	120 mn à TA	4	75
7	1	I ₂ (1,2)	1,2	60 mn à TA	5	80
8	2	Br ₂ (1,3)	1,3	120 mn à TA	6	86
9	2	I ₂ (1,2)	1,2	90 mn à TA	7	85

Dans le cas du β -D-galactoside de méthyle 3, le dérivé halogéné formé au cours de la réaction est instable puisqu'il disparaît au cours de l'évaporation du solvant pour conduire au 3,6-anhydro-D-galactoside de méthyle 8. Cette réaction a d'ailleurs déjà été observée par Garegg ^{10a} et d'autres auteurs ¹² dans des conditions différentes.



Les 6-halogéno-6-déoxy-glycosides de méthyle ont été souvent utilisés comme intermédiaires dans des réactions de substitutions nucléophiles ^{6,9} mais ces réactions sont réalisées sur les substrats préalablement protégés. A notre connaissance, ceux-ci n'ont cependant pas été employés pour des synthèses de thioéthers.

En ce qui nous concerne, nous avons cherché à préparer les thioéthers 9 et 10 par action directe des halogénoglycosides 4-7 sur des thiolates d'alkyle. Les hexyl-, octyl- et octadécylthiolates de sodium sont préparés par action des thiols correspondants sur une suspension de NaH dans la DMF anhydre qui constitue un bon solvant à la fois des sels ainsi obtenus ainsi que des sucres halogénés. Pour éviter la formation concurrentielle de produits secondaires, et notamment de dérivés anhydro, il est important que l'hydrure de sodium soit entièrement consommé avant l'addition du sucre halogéné en solution dans la DMF. Après 1 à 2 heures de contact à TA, le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu est partagé entre un mélange AcOEt/n-BuOH 1:1 et de l'eau. Après évaporation de la phase organique, nous isolons les dérivés 9a-c et 10a-c avec de bons rendements (80 à 90 %, voir tableau 2).

Les thioéthers à chaîne aliphatique longue 9c et 10c sont des composés cristallisés alors que leurs homologues 9a-b et 10a-b sont des composés amorphes et par conséquent plus difficiles à purifier en vue

d'applications biologiques. Nous avons donc envisagé de les oxyder en sulfones afin d'obtenir des composés cristallisés. L'oxydation est réalisée par l'acide m-chloroperoxybenzoïque à 50-60 % en excès (3 à 3,2 équiv.) sur les thioéthers **9a-b** en solution dans l'éther éthylique. Après quelques heures à TA, les sulfones **11a-b** précipitent et sont isolées par filtration puis purifiées par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Tableau 2 : Synthèses de 6-alkylthio-6-déoxy-glycosides de méthyle **9-10** et de 6-alkylsulfonyl-6-déoxyglycosides de méthyle **11**.

Essai	Sucre (1 équiv.)	Conditions de réaction	Produit	Rdt (%)
1	4	DMF ; 60 mn à TA	9a	90
2	4	DMF ; 120 mn à TA	9b	90
3	4	DMF ; 60 mn à TA	9c	80
4	5	DMF ; 60 mn à TA	9a	88
5	6	DMF ; 90 mn à TA	10a	83
6	6	DMF ; 60 mn à TA	10b	90
7	6	DMF ; 90 mn à TA	10c	84
8	9a	Et ₂ O ; 6 h à TA, 1 nuit à 4 °C	11a	45
9	9b	Et ₂ O ; 5 h à TA, 1 nuit à 4 °C	11b	55

Les composés **9-11** appartiennent, à notre connaissance, à une série nouvelle de dérivés. Leurs structures ont été déterminées par les méthodes physico-chimiques habituelles. En RMN ¹³C, les thioéthers **9-10** se distinguent des glycosides de départ notamment par un blindage important ($\Delta\delta$ # - 27 ppm) du signal du carbone 6. Ce déplacement n'est plus que de 6 ppm environ dans le cas des sulfones **11** (voir partie expérimentale).

CONCLUSION

Nous avons mis au point une méthode simple et efficace de synthèse de 6-alkylthio-6-déoxy-D-glycosides de méthyle en deux étapes seulement à partir des glycosides de méthyle commerciaux. Ceux-ci sont susceptibles de conduire aux sulfones correspondantes plus cristalloogènes et par conséquent plus faciles à purifier.

La plupart de ces dérivés sont de nouveaux tensioactifs non-ioniques et chiraux et les termes les plus hydrosolubles sont susceptibles d'être utilisés dans le domaine biomédical. L'étude des propriétés tensioactives des dérivés décrits plus haut fera l'objet d'une publication ultérieure.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le CNRS (G.D.R. Nouveaux Matériaux Tensioactifs) pour le financement partiel de cette étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les réactifs utilisés dans ce travail sont des réactifs commerciaux (Janssen Chimica ou Aldrich Chimie SARL). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre PYE-UNICAM SP3-200. Les échantillons sont examinés en dispersion dans le HCB (hexachlorobutadiène) ou le nujol. Les fréquences sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de RMN ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier JEOL FX 90Q (^1H à 90 MHz et ^{13}C à 22,5 MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour préciser la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet ou massif non analysable), dd (double doublet), etc... Les données spectrométriques en RMN ^{13}C , ont été déterminées à partir de spectres entièrement découplés. Le déroulement des réactions et le contrôle de la pureté des produits ont été suivis par CCM (chromatographie sur couche mince) à l'aide de plaques de gel de silice Merck 60F 254 prêtes à l'emploi. Les chromatographies préparatives sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Merck 60H (5-40 μm). Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope chauffant à platine REICHERT ou sur un appareil ELECTROTHERMAL, série 8100. Ils ne sont pas corrigés. Les mesures des pouvoirs rotatoires ont été effectuées à l'aide d'un polarimètre POLARTRONIC D. Les concentrations sont données en g/ml. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse de l'ENSCR ou par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison.

Synthèse des 6-halogéno-6-déoxy-D-glucosides de méthyle 4 - 7.

L' α -D-glucoside de méthyle 1 ou l' α -D-mannoside de méthyle 2 (0,97 g - 5 mmoles) et la triphénylphosphine (10 mmoles ou 6,5 mmoles ou 6 mmoles) sont dissous dans le DMF anhydre (15 ml). Après avoir refroidi la solution jusqu'à -10°C, on additionne goutte à goutte la solution de brome (1,04 g - 6,5 mmoles) dans le dichlorométhane ou la solution d'iode (1,52 g - 6 mmoles) dans la DMF anhydre. L'agitation est poursuivie pendant 1 à 2 heures à T.A.. La synthèse des dérivés halogénés est suivie par CCM [gel de silice 60F254 ; éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9/1, v/v)]. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 50°C. Les produits 4 - 7 sont isolés par chromatographie sur colonne [éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9/1, v/v)] et recristallisés lorsque cela est possible.

6-bromo-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle 4 : (lit. ⁹) : F = 131-133°C ($\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$) ; Rdt = 78 % ; CCM : Rf = 0,45 ; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +117$ (c = 0,01, eau) ; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 3,0-3,83 (m, 6H, $\text{H}_2\text{-H}_6$) ; 3,32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 4,6 (d, 1H, H_1 ; J = 3,3 Hz) ; 4,81-4,95 (2d, 2H, 2OH) ; 5,24 (d, 1H, 1OH) ; RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ (ppm) : 35,08 (C_6) ; 54,56 ($\text{CH}_3\text{-O}$) ; 70,98 (C_4) ; 71,84 (C_5) ; 72,38 (C_2) ; 73,06 (C_3) ; 99,8 (C_1) ; Analyse ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5\text{Br}$) : Calc % C 32,70, H 5,09 ; Tr C 32,91, H 5,17.

6-iodo-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle 5 : (lit. ⁹) : F = 142-144°C ($\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$) ; Rdt = 86 % ; CCM : Rf = 0,45 ; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2,9 à 3,62 (m, 6H, $\text{H}_2\text{-H}_6$) ; 3,35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 4,46 (m, 3H, $\text{OH}_2\text{-OH}_4$) ; 4,58 (d, 1H, $\text{H}_{1-\beta}$; J = 3,4 Hz) ; RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ (ppm) : 9,65 (C_6) ; 55,07 ($\text{CH}_3\text{-O}$) ; 71,06 (C_4) ; 72 (C_5) ; 72,87 (C_2) ; 74,20 (C_3) ; 99,98 (C_1).

6-bromo-6-déoxy- α -D-mannoside de méthyle **6** : (lit. ⁹) : gomme ; Rdt = 90 % ; CCM : Rf = 0,43 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,2 à 3,85 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,31 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,57 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 1,5 Hz) ; 4,64 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 34,90 (C₆) ; 54,18 (CH₃-O) ; 69,08 (C₄) ; 70,14 (C₂) ; 70,81 (C₃) ; 72,49 (C₅) ; 101,15 (C₁).

6-iodo-6-déoxy- α -D-mannoside de méthyle **7** : (lit. ⁹) : gomme ; Rdt = 85 % ; CCM : Rf = 0,43 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3,2 à 3,62 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,32 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,32 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; 4,55 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 1,5 Hz) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 9 (C₆) ; 54,26 (CH₃-O) ; 70,19 (C₄) ; 70,54 (C₂) ; 70,65 (C₃) ; 72,52 (C₅) ; 101,18 (C₁).

Synthèse des 6-alkylthio-6-déoxy-D-glucosides de méthyle.

A une suspension de NaH (0,12 g - 5 mmoles) dans le DMF anhydre (10 ml), on ajoute le thiol (5 mmoles). A la fin du dégagement d'hydrogène, on porte la suspension jusqu'à 80°C pendant 1/2 heure. On laisse ensuite revenir à T.A. avant l'addition d'une solution dans le DMF anhydre des 6-halogéno-6-déoxy- α -D-glycosides de méthyle 4-6 (4 mmoles). La synthèse des dérivés **9** et **10** est contrôlée par CCM [éluant CHCl₃/MeOH (9/1, v/v)]. Après 30 minutes - 1 heure à T.A., le solvant est évaporé sous pression réduite à 50°C. Le résidu est ensuite partagé entre un mélange AcOEt/n-BuOH 1:1 (40 ml) et de l'eau (20 ml) et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 10 ml du mélange AcOEt/n-BuOH. Les phases organiques rassemblées sont alors évaporées sous pression réduite. Les composés **9b-a** et **10a-b** sont obtenus sous forme de gommages et les composés **9c** et **10c** sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

6-hexylthio-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle **9a** : gomme ; Rdt = 90 % ; CCM : Rf = 0,49 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 1,27 [m, 8H, (CH₂)₄-CH₃] ; 2,55 (t, 2H, S-CH₂) ; 2,8 à 3,55 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,31 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,53 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 3,4 Hz) ; 4,77 à 5,12 (3d, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,85 (CH₃-CH₂) ; 22,06, 27,88, 29,21, 30,89 [(CH₂)₄-CH₃] ; 32,48 (CH₂-S) ; 33,62 (C₆) ; 54,18 (CH₃-O) ; 71,98 et 72,22 (C₄ et C₅) ; 73,28 (C₂ et C₃) ; 99,66 (C₁) ; Analyse (C₁₃H₂₆O₅S) : Calc % C 53,03, H 8,90 ; Tr C 52,79, H 9,07.

6-octylthio-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle **9b** : gomme ; Rdt = 90 % ; CCM : Rf = 0,49 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 1,27 [m, 12H, (CH₂)₆-CH₃] ; 2,55 (t, 2H, S-CH₂) ; 2,8 à 3,55 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,31 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,53 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 3,3 Hz) ; 4,78 à 5,12 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,85 (CH₃-CH₂) ; 22,11, 28,23, 28,67, 29,26, 31,29 [(CH₂)₆-CH₃] ; 32,48 (CH₂-S) ; 33,60 (C₆) ; 54,15 (CH₃-O) ; 71,95 et 72,28 (C₄ et C₅) ; 73,20 (C₂) ; 73,28 (C₃) ; 99,66 (C₁).

6-octadécylthio-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle **9c** : F = 68-70°C ; Rdt = 80 % ; [α]_D³⁰ = + 107° (c = 0,005 ; DMF) ; CCM : Rf = 0,59 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,89 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 1,26 [m, 32H, (CH₂)₁₆-CH₃] ; 2,56 (t, 2H, CH₂-S) ; 2,81 à 3,57 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,34 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,52 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 3,5 Hz) ; 4,77 à 5,1 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,74 (CH₃-CH₂) ; 22,06, 28,23, 28,72, 29,07, 31,29 [(CH₂)₁₆-CH₃] ; 32,43 (CH₂-S) ; 33,54 (C₆) ; 54,05 (CH₃-O) ; 71,9 et 72,22 (C₄ et C₅) ;

73,14 (C₂) ; 73,22 (C₃) ; 99,63 (C₁) ; Analyse (C₂₅H₅₀O₅S) : Calc % C 64,89, H 10,89, S 6,93 ; Tr C 64,83, H 10,63, S 7,52.

6-hexylthio-6-déoxy- α -D-mannoside de méthyle 10a : gomme ; Rdt = 83 % ; CCM : Rf = 0,52 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃) ; 1,27 [m, 8H, (CH₂)₄-CH₃] ; 2,50 (t, 2H, CH₂-S) ; 2,8 à 3,6 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,30 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,50 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 1,2 Hz) ; 4,87 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 14,09 (CH₃) ; 22,27, 28,09, 29,42, 31,10 [(CH₂)₄-CH₃] ; 32,64 (CH₂-S) ; 33,81 (C₆) ; 54,18 (CH₃-O) ; 69,97 et 70,32 (C₄ et C₅) ; 70,97 (C₂) ; 73,68 (C₃) ; 101,23 (C₁) ; Analyse (C₁₃H₂₆O₅S) : Calc % C 53,03, H 8,90, S 10,88 ; Tr C 52,71, H 9,11, S 10,80.

6-octylthio-6-déoxy- α -D-mannoside de méthyle 10b : gomme ; Rdt = 90 % ; CCM : Rf = 0,52 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃) ; 1,27 [m, 12H, (CH₂)₆-CH₃] ; 2,57 (t, 2H, CH₂-S) ; 2,8 à 3,59 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,29 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,50 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 1 Hz) ; 4,84 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,82 (CH₃) ; 22,06, 28,20, 28,61, 29,43, 31,24 [(CH₂)₆-CH₃] ; 32,38 (CH₂-S) ; 33,57 (C₆) ; 53,80 (CH₃-O) ; 69,81 et 70,16 (C₄ et C₅) ; 70,89 (C₂) ; 73,55 (C₃) ; 101,02 (C₁) ; Analyse (C₁₅H₃₀O₅S) : Calc % C 55,87, H 9,38, S 9,94 ; Tr C 55,65, H 9,51, S 9,78.

6-octadécylthio-6-déoxy- α -D-mannoside de méthyle 10c : F = 58-60°C (AcOEt) ; Rdt = 74 % ; CCM : Rf = 0,62 ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,85 (t, 3H, CH₃) ; 1,24 [m, 32H, (CH₂)₁₆-CH₃] ; 2,48 (CH₂-S) ; 2,8 à 3,62 (m, 6H, H₂-H₆) ; 3,28 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,49 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 1 Hz) ; 4,6 à 5,0 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,86 (CH₃) ; 21,95, 23,57, 27,74, 28,26, 28,67, 29,04, 31,24, 32,40 [(CH₂)₁₆-CH₃] ; 33,41 (CH₂-S) ; 33,57 (C₆) ; 56,56 (CH₃-O) ; 69,73 et 70,05 (C₄ et C₅) ; 70,87 (C₂) ; 73,44 (C₃) ; 100,91 (C₁) ; Analyse (C₂₅H₅₀O₅S) : Calc % C 64,89, H 10,89, S 6,93 ; Tr C 64,78, H 10,98, S 7,12.

Synthèse des 6-alkylsulfonyl-6-déoxy- α -D-glucosides de méthyle 11a-b.

A une solution de 6-alkylthio-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle 20 (2 mmoles) dans 10 ml d'éther éthylique anhydre, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution d'acide m-chloroperoxybenzoïque à 50-60 % (6 mmoles) dans le même solvant. La synthèse est suivie par CCM [éluant : CHCl₃/MeOH (9/1, v/v)]. Après 5 heures à T.A., le composé 11 précipite et après une nuit à 0°C, on le filtre et on le lave par de l'éther diéthylique. Les composés 11a-b sont purifiés par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

6-hexylsulfonyl-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle 11a : F = 95-97°C (AcOEt) ; Rdt = 45 % ; [α]_D²⁰ = + 90° (c = 0,007 ; MeOH) ; CCM : Rf = 0,46 ; IR (HCB) ν (cm⁻¹) : 3440 large (OH), 1305 et 1140 (SO₂), 1100-1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃) ; 1,32 [m, 6H, (CH₂)₃-CH₃] ; 1,68 (m, 2H, CH₂-SO₂-) ; 2,83 à 3,92 (m, 8H, CH₂-SO₂ et H₂-H₆) ; 3,34 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,57 (d, 1H, H_{1- β} ; J = 3,2 Hz) ; 4,9 à 5,3 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 13,82 (CH₃-CH₂) ; 21,08, 21,78, 27,39, 30,64 [(CH₂)₄-CH₃] ; 53,88 (CH₂-SO₂) ; 54,34 (C₆) ; 54,91 (CH₃-O) ; 67,21 et 71,65 (C₄ et C₅) ; 72,57 (C₂) ; 72,81 (C₃) ; 100,12 (C₁) ; Analyse (C₁₃H₂₆O₇S) : Calc % C 47,83, H 8,03 ; Tr C 48,05, H 7,89.

6-octylsulfonyl-6-déoxy- α -D-glucoside de méthyle 11b : F = 93-95°C (AcOEt) ; Rdt = 55 % ; CCM : Rf = 0,46 ; IR (HCB) ν (cm⁻¹) : 3440 large (OH), 1310 et 1140 (SO₂), 1100-1000 (C-O) ; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 1,28 [m, 10H, (CH₂)₅-CH₃] ; 1,70 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₂-) ; 2,86 à 3,94 (m, 8H, CH₂-SO₂ et H₂-H₆) ; 3,34 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,57 (d, 1H, H₁- β ; J = 3,2 Hz) ; 4,9 à 5,3 (m, 3H, OH₂-OH₄) ; RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ (ppm) : 14,09 (CH₃-CH₂) ; 21,30, 22,27, 27,93, 28,58, 31,43 [(CH₂)₆-CH₃] ; 54,13 (CH₂-SO₂) ; 54,51 (C₆) ; 55,16 (CH₃-O) ; 67,37 et 71,73 (C₄ et C₅) ; 72,63 (C₂) ; 72,95 (C₃) ; 100,28 (C₁) ; Analyse (C₁₅H₃₀O₇S) : Calc % C 50,82, H 8,53, S 9,04 ; Tr C 50,61, H 8,68, S 9,11.

REFERENCES

- 1 - a) Moller, A. ; Le Maire, M. ; Anderson, J.P. in *Progress in Protein-Lipid Interactions*, Watts De Pont Eds., Elsevier, Amsterdam, 1986, pp. 147. b) Helenius, A. ; Simons, K. *Biochim. Biophys. Acta* 1975, 415, 29. c) Tanford, C. ; Reynolds, J.A. *Biochim. Biophys. Acta* 1976, 457, 133. d) Helenius, A. ; Mc Caslin, D.R. ; Fries, E. ; Tanford, C. *Meth. Enzymol.* 1979, 56, 734. e) Kuhlbrandt W. *Quat. Rev. Biophys.* 1988, 21, 429. f) Schein, C.H. *Biotechnology* 1990, 8, 308.
- 2 - a) Neurath, A.R. ; Horowitz, B. *U.S. Patent* 1985, n° 540573. b) Cornet, B. ; Vandenbranden, M. ; Cogniaux, J. ; Giurgea, L. ; Dekegel, D. ; Ruysschaert, J.M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 167, 222.
- 3 - a) Rosavear, P. ; Van Aken, T. ; Baxter, J. ; Fergusson-Miller, S. *Biochemistry* 1980, 19, 4108. b) Shimamoto, T. ; Saito, S. ; Tsuchiya, T. *J. Biochem.* 1985, 97, 1807. c) Saito, S. ; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 503. d) Katoh, T. ; Himuro, M. ; Takaichi, S. *Biochim. Biophys. Acta* 1989, 976, 233.
- 4 - a) Plusquellec, D. ; Lefevre, M. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4165. b) Plusquellec, D. ; Chevallier, G., Talibart, R. ; Wroblewski, H. *Anal. Biochem.* 1989, 179, 145. c) Plusquellec, D. ; Roulleau, F. ; Lefevre, M. ; Brown, E. *Tetrahedron* 1990, 46, 465.
- 5 - L'Hecameg est actuellement commercialisé par la Société Vegatec, F-94800 Villejuif.
- 6 - Szarek, W.A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1973, 28, 225.
- 7 - Castro, B.R. *Organic Reactions* 1983, 29, 1.
- 8 - Hanessian, S. ; Ponpipom, M.M. ; Lavallée, P. *Carbohydr. Res.* 1972, 24, 45.
- 9 - a) Castro, B. ; Chapleur, Y. ; Gross, B. ; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5001. b) Castro, B. ; Chapleur, Y. ; Gross, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 3034. c) *ibid. Carbohydr. Res.* 1974, 36, 412.
- 10 - a) Garegg, P.I. ; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 978. b) *ibid J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1980, 2866. c) Garegg, P.J. ; Johansson, R. ; Ortega, C. ; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1982, 681. d) Classon, B ; Garegg, P.J. ; Samuelsson, B. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 339. e) Garegg, P.J., Regberg, T. ; Stawinski, J. ; Strömberg, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* 1987, 271. f) Classon, B. ; Liu, Z. ; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 6126.
- 11 - Boeckman, R.K.Jr ; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* 1974, 913.
- 12 - Guthrie, R.D. *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry* 2nd Ed. ; Sigman, W. ; Horton, D. (Eds) ; Academic Press ; New-York, 1972, vol. IA, pp. 423.
- 13 - Bock, K. ; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1983, 41, 27.