

NOUVELLE METHODE DE GLYCOSIDATION DE DIDESOXY-2,6 HEXOPYRANNOSES

Jean BOIVIN, Claude MONNERET et Mary PAIS

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190, Gif-sur-Yvette (France)

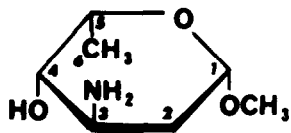
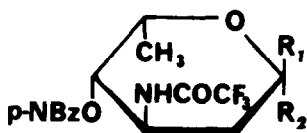
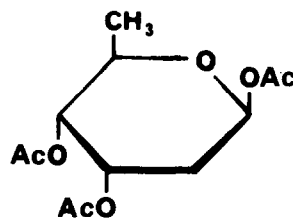
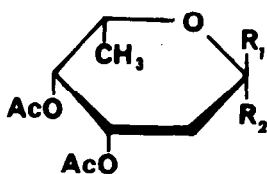
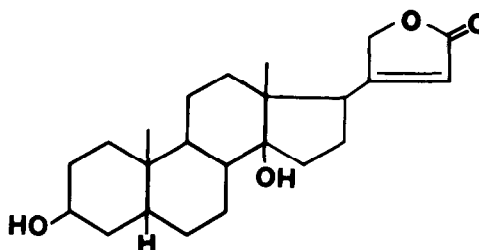
(Received in France 14 November 1977; received in UK for publication 9 February 1978)

Les glycosides de désoxy-2 sucres revêtent un grand intérêt à la fois pratique et théorique. D'une part, ils entrent dans la constitution de substances naturelles douées d'activité pharmacologique, telles que les antibiotiques ou antitumoraux de type macrolide ou anthracycline et les cardiotoniques à génine stéroïdique. D'autre part, il est connu que l'absence de groupement fonctionnel en 2 confère au carbone anomérique des sucres une réactivité élevée, encore accrue lorsque le carbone 6 ne porte pas de substituant¹. En particulier, les halogéno-1 désoxy-2 sucres sont peu stables¹, d'où des difficultés dans l'application des méthodes de glycosidation de type Koenigs-Knorr. Des résultats parfois satisfaisants ont néanmoins été obtenus par cette voie². Une autre méthode de glycosidation des désoxy-2 sucres implique la préparation préalable d'un glycal³, mais n'est pas applicable aux sucres hydroxylés en 3⁴, ou bien conduit à des glycosides halogénés en 2^{4C,d,e}, ce qui n'est probablement pas sans inconvénients pour des génines telles que les anthracyclines et les stéroïdes cardiotoniques.

Au cours de nos recherches sur l'hémisynthèse d'anthracyclines antitumorales, nous avons été amenés à préparer l'amino-3 tridésoxy-2,3,6 xylo-hexopyranoside de méthyle 1⁵. A partir du dérivé acétylé en 1, protégé en C-3 et C-4, 3, il s'est révélé impossible d'obtenir le chloro-1 sucre selon la méthode habituelle (action du gaz chlorhydrique dans le chlorure de méthylène) le seul produit isolable étant le sucre libre 2. La méthode de Koenigs-Knorr ne peut donc être utilisée pour réaliser la glycosidation. De même, il est exclu de préparer le glycal correspondant selon la voie précédemment suivie pour un autre amino-3 didésoxy-2,3 hexose ^{3b}, les esters p-nitrobenzoïque et trifluoroacétique en 1 étant instables.

Nous montrons, dans cette note, qu'il suffit en fait pour obtenir un glycoside de didésoxy-2,6 sucre d'effectuer un simple couplage de l'ester acétique en 1 avec l'aglycone en milieu acide. Ainsi, le dérivé 3 (F 162-164°, $[\alpha]_D - 93^\circ$ CHCl₃) (1 mmole) est mis en solution dans le benzène anhydre (40ml) et traité par deux équivalents de cyclohexanol en présence d'acide p-toluène sulfonique sec (1,5 mmoles) et de tamis moléculaire 4 Å. Au bout de 2h. d'agitation à la température ambiante, on extrait, après alcalinisation au moyen d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, le seul glycoside α -1, qui est purifié par chromatographie (Rdt 96%).

D'autres exemples de glycosidation effectuée selon la même technique sont donnés dans le tableau. Ils concernent deux didésoxy-2,6 sucres non aminés, le digitoxose (didésoxy-2,6 D-ribo-hexopyrannose) et le désoxy-2 fucose (didésoxy-2,6 L-lyxo-hexopyrannose), sous forme de leurs dérivés triacétylés respectifs 4⁶ et 5^{2a}.

12 R₁, R₂ = H, OH3 R₁ = OAc, R₂ = H45a R₁ = OAc, R₂ = H5b R₁ = H, R₂ = OAc6

Sucre	Glycosides							
	Alcool	α			β			Réf
		Rdt %	Rapport α/β	F°C	[α] _D	Réf.	F°C	
<u>3</u>	Cyclohexanol	96	1/0	147-8°	-87° (CHCl ₃)			
<u>3</u>	Méthanol	92	1/0	158-9°	-97° (CHCl ₃)			
<u>4</u>	Cyclohexanol	66 ^a	1/2,3 ^a	69-70 ^{ob}	+150° (CHCl ₃) ^b		43-44°	-41° (CHCl ₃) ^b
<u>4</u>	Méthanol ^c	82	0,8/1	82-83°	+226° (pyridine)	7	laque	+ 8° (CHCl ₃)
<u>4</u>	Digitoxigénine <u>6</u>	60 ^a	1/1,4 ^b	256-8°	+85° (MeOH) ^b	8	198-202 ^{ob}	- 5° (MeOH) ^b
<u>5</u>	Cyclohexanol	60	4/1	73,5°	-151° (CHCl ₃)		d	d
<u>5</u>	Méthanol	70	1/1,5	Laque ^b	-142° (CHCl ₃) ^b	9	108-9 ^{ob}	+48° (CHCl ₃) ^b

a) glycosides purifiés et séparés par chromatographie après hydrolyse des groupes acétyles en 3 et 4 du sucre ; b) se rapporte au glycoside 3,4-dihydroxylé ; c) le couplage de 4 avec le méthanol (réactif et solvant) en milieu acide protonique (HCl 0,1%), décrit par KUHN et coll. ⁷, conduit majoritairement à l'anomère α (α/β = 4/1) ; d) non isolé à l'état pur.

Comme le montre le tableau, la stéréosélectivité de la glycosidation dépend de la nature du sucre et, dans le cas de 4 et 5, de celle de l'aglycone. L'obtention des deux anomères α et β (exception faite pour 3), produits primaires de la réaction (absence d'anomérisation dans les conditions réactionnelles), et la formation, dans les mêmes proportions, des deux glycosides de méthyle α et β du désoxy-2 fucose, que ce soit à partir de 5a ou 5b, indiquent que la réaction procède vraisemblablement par l'intermédiaire d'un ion oxonium. La proportion des anomères obtenus est donc sous la dépendance de facteurs stéréoelectroniques.

Nous nous proposons d'étudier plus avant cette méthode, tant en ce qui concerne le mécanisme de la réaction mise en jeu, que l'application à d'autres désoxy-2 sucres, en particulier aminés, et à d'autres alcools. Il reste à examiner aussi la possibilité d'utiliser d'autres groupes en C-1, tels que des esters benzoïques diversement substitués, ce qui permettrait de faire varier le caractère nucléofuge du groupe ester.

La méthode, particulièrement simple, que nous rapportons ici, présente l'avantage d'être compatible avec des génines sensibles en milieu acide, comme les anthracyclines et les stéroïdes digitaliques¹⁰, et peut constituer une nouvelle voie d'accès à des composés d'intérêt biologique et thérapeutique, tels que, par exemple, les anthracyclines récemment isolées en grand nombre comportant dans leur molécule plusieurs désoxy-2,6 sucres¹¹.

REMERCIEMENTS -

Nous remercions M. POTIER, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.

REFERENCES ET NOTES

- 1 - W.W. Zorbach et K.V. Bhat, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 21, 297 (1966).
- 2 a. E.F. Fuchs, D. Horton et W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 57, C36 (1977).
b. H.S. El Khadem, D.L. Swartz et R.C. Cermak, *J. Med. Chem.*, 20, 957 (1977).
c. E.M. Acton, A.N. Fujiwara et D.W. Henry, *J. Med. Chem.*, 17, 659 (1974).
d. F. Arcamone, S. Penco, S. Redaelli et S. Hanessian, *J. Med. Chem.*, 19, 1424 (1976).
- 3 a. P.J.L. Daniels, A.K. Mallams et J.J. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 675 (1973).
b. F. Arcamone, A. Bargiotti, G. Cassinelli, S. Redaelli, S. Hanessian, A. Di Marco, A.M. Casazza, T. Dasdia, A. Necco, P. Reggiani et S. Supino, *J. Med. Chem.*, 19, 733 (1976).

- c. S. Honda, K. Kakehi et K. Takiura, *Carbohydr. Res.*, 29, 488 (1973) et références citées.
- d. K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita et S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, 54, 85 (1977).
- e. K. Tatsuta, A. Tanaka, K. Fujimoto, M. Kinoshita et S. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5826 (1977).
- 4 - R.J. Ferrier et N. Prasad., *J. Chem. Soc.*, (C), 570 (1969).
- 5 - J. Boivin, M. Païs et C. Monneret, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- 6 - W.W. Zorbach et T.A. Payne, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5564 (1958).
- 7 - M. Kuhn, H. Lichti et A. Von Wartburg, *Helv. Chem. Acta*, 45, 881 (1962).
- 8 - W.W. Zorbach, N. Henderson et S. Saeki, *J. Org. Chem.*, 29, 2016 (1964).
- 9 - P.J. Garegg et T. Norberg, *Acta Chem. Scand.*, B29, 507 (1975).
- 10 - Le rendement en glycoside β obtenu pour le couplage de la digitoxigénine 6 avec le digi-
toxoside 4 est de 35% (rdt global de la glycosidation 60%), alors que le meilleur rende-
ment obtenu auparavant en anomère β ne dépasse pas 5%. La réaction est effectuée dans
le benzène-chlorure de méthylène 1-1, les proportions de sucre acétylé et d'acide
p-toluène sulfonique utilisées étant respectivement de deux et trois équivalents pour un
équivalent de génine.
- 11 - D.E. Nettleton Jr., W.T. Bradner, J.A. Bush, A.B. Coon, J.E. Moseley, R.W. Myllymaki,
F.A. O'Herron, R.H. Schreiber et A.L. Vulcano, *J. Antibiotics*, 30, 525 (1977).
- I. Kitamura, N. Shibamoto, T. Oki, T. Inui, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Masuda,
T. Takeuchi et H. Umezawa, *J. Antibiotics*, 30, 616 (1977).
- T. Oki, N. Shibamoto, Y. Matsuzawa, T. Ogazawara, A. Yoshimoto, I. Kitamura, T. Inui,
H. Naganawa, T. Takeuchi et H. Umezawa, *J. Antibiotics*, 30, 683 (1977).