

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX C-GLYCOSIDES.

S.CZERNECKI et F.GRUY

Laboratoire de Cinétique et Mécanismes de Réactions Organiques, CNRS ER 84 associée à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI; 4, place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05.

Palladium salt catalysed arylation of 3,4,6-triacetyl-D-glucal and 3,4,6-triacetyl-D-galactal is described. This reaction provides a new access to 2'-deoxy-C-nucleosides precursors.

En relation avec nos recherches concernant l'activation sélective des glucides éthyléniques (1) nous avons jugé que l'arylation des oléfines catalysée par les sels de palladium pouvait présenter des potentialités intéressantes dans le domaine des glucides.

En effet, son application à des glycols pouvait constituer une nouvelle voie d'accès aux C-nucléosides, qui éviterait le passage par un halo-sucré généralement utilisé dans la synthèse classique de ces composés qui est voisine de celle des nucléosides (2-4).

L'arylation des oléfines simples peut être réalisée par un "aryl palladium" généralement formé *in situ* par l'une des trois méthodes suivantes :

- a) traitement d'un iodure d'aryle par le palladium en présence d'une base (5a)
- b) traitement d'un organomercurique (Ar-HgX) par un sel de palladium (5b)
- c) réaction d'un aromatique avec de l'acétate de palladium en présence d'acide acétique (5c).

Malgré l'inconvénient lié au passage par un organomercurique, seule la méthode de Heck (5b) a été essayée sur des éthers d'énols (6,7) et conduit à des mélanges de produits difficilement séparables. D'ailleurs une tentative de synthèse de C-nucléoside par cette voie n'a pas donné de bons résultats (8).

En ce qui nous concerne, nous avons étudié les méthodes d'arylation a) et c) sur le 3,4,6-triacétyl-D-glucal (I) et le 3,4,6-triacetyl-D-galactal (II), sucres éthyléniques faciles d'accès (9).

Jusqu'à présent, seule la méthode c) nous a donné des résultats intéressants aussi bien avec le benzène que le 1,3-diméthoxybenzène. Après quelques heures de réaction à 80°C, on observe un précipité de palladium et la disparition complète du sucre éthylénique par C.C.M. Après traitement, on isole le produit de couplage par chromatographie sur colonne de silice (cf. Tableau 1).

Le palladium récupéré par filtration peut être aisément transformé à nouveau en acétate (10). Nous avons également vérifié que la réaction se fait avec un rendement comparable lorsqu'on utilise une quantité catalytique (20%) de sel de palladium, et que l'on réoxyde, par l'acétate cuivrique, le palladium formé au cours de la réaction.

La structure des composés (V_a , V_b , VI_a et VI_b) a été déterminée par des méthodes spectroscopiques. Le spectre de masse présente, entre autres, un pic moléculaire ($m/e = 348$ pour V_a et VI_a et $m/e = 408$ pour V_b et VI_b) qui confirme la formule brute déterminée par analyse élémentaire. L'existence d'un pic intense correspondant à l'ion ($Ar - C \equiv O^+$, $m/e = 105$ pour V_a et VI_a et $m/e = 165$ pour V_b et VI_b) confirme la régiosélectivité de la réaction et montre que le groupement aromatique est bien fixé sur le carbone C_1 du dérivé glucidique, ce qui est nécessaire pour conduire à des C-nucléosides et conforme aux résultats de I.Arai et G.D.Davies obtenus sur des éthers d'énols simples (1,2-dihydrofuranne et 1,2-dihydropyranne) (7).

Leur spectre I-R présente, en particulier, la bande d'absorption caractéristique de la fonction ester d'énol ($\nu_{C=O} = 1775 \text{ cm}^{-1}$), ce qui confirme la position de la double liaison.

Enfin, leur spectre de R.M.N. (1H , 100 MHz) est compatible avec la structure proposée, en particulier en ce qui concerne la position du dérivé glucidique sur le noyau du 1,3-diméthoxybenzène, mais ne nous a pas permis d'établir la stéréochimie de la liaison anomérique. En effet, la valeur très faible (0 à 2 Hz) de la constante de couplage $J_{1,2}$ correspond à un angle dièdre voisin de 90° qui est compatible avec les deux configurations α ou β du carbone C_1 . Si nous lui attribuons la configuration α , c'est en tenant compte du mécanisme communément admis pour cette réaction (11); une cis-addition de "ArPdX" sur l'alcène, suivie d'une cis élimination de HPdX qui se décompose en HX et Pd 0 . Dans le cas présent, l'examen des modèles des conformations de (I) et (II) en solution (12) révèle des différences notables d'encombrement stérique des deux faces de la double liaison favorisant l'attaque qui conduit respectivement à (III) et (IV) quelque soit l'aromatique utilisé. Ces composés possèdent une configuration qui permet, par cis élimination de HPdOAc, la formation de la double liaison entre les carbones C_2 et C_3 du dérivé glucidique.

De plus, l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine en solution dans la pyridine à $20^\circ C$ sur (V_a , V_b , VI_a et VI_b) n'affecte que la fonction ester d'énol (13) et conduit aux oximes (VII_a , VII_b , $VIII_a$ et $VIII_b$) avec d'excellents rendements. Outre l'intérêt synthétique, cette transformation réalisée dans des conditions douces permet de confirmer la stéréochimie de la liaison anomérique par R.M.N. (1H , 60 MHz). En effet, l'examen des constantes de couplage des signaux des protons du cycle glucidique montre que ces composés ont bien les configurations indiquées ci-contre.

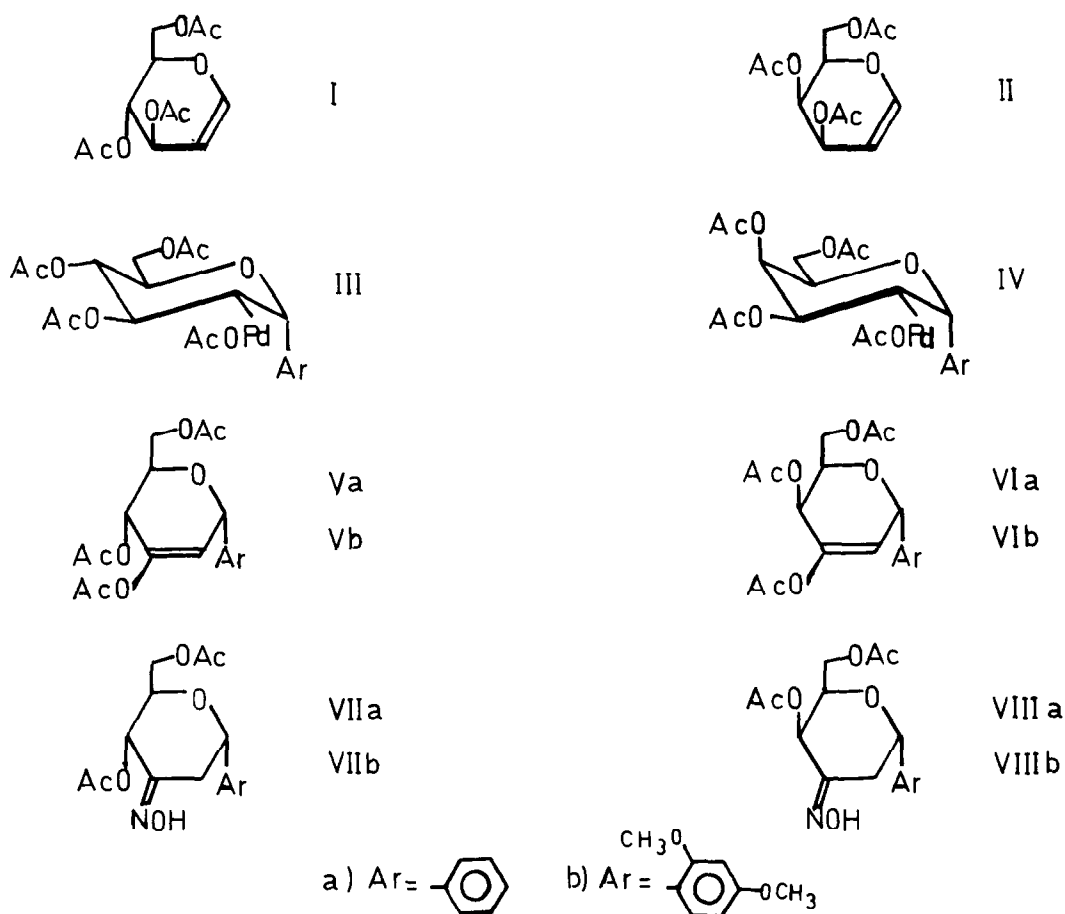


TABLEAU I

Produits	Rdt % [*]	Tf°C	(α) _D ²⁰ (c, CHCl ₃)
V _a	41	huile	+ 69 (1,7)
V _b	53	86 - 87	+ 58 (1,8)
VI _a	52	122 - 124	- 181 (1,1)
VI _b	42	90 - 91	- 163 (1,75)
VII _a	75	huile	+ 86 (1,55)
VII _b	83	solide amorphe	+ 61 (1,8)
VIII _a	86	solide amorphe	+ 165 (1,2)
VIII _b	91	180	+ 124 (1,1)

*Rendement en produit isolé par rapport au dérivé glucidique de départ.

L'arylation des glycols catalysée par les sels de palladium nous semble prometteuse à double titre.

Le rendement obtenu est tout à fait acceptable pour la synthèse de ce type de composé d'autant plus que cette méthode ne comporte qu'une étape à partir d'un dérivé généralement facile d'accès, ce qui évite le passage par un halo-sucre instable.

Les composés de couplage obtenus sont des précurseurs d'une grande variété de composés pouvant posséder une activité biologique (3'-cêto-C-nucléoside par hydrolyse, 3'-amino-C-nucléoside par réduction de l'oxime, etc...).

Ces transformations ainsi que l'extension de la méthode à la série furanose et à la synthèse de nucléosides sont actuellement poursuivies au laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1) a. S. CZERNECKI, C. GEORGOULIS et C. PROVELENGHIU, Tetrahed.Lett., 31, 2623, (1975).
b. S. CZERNECKI, C. GEORGOULIS et C. PROVELENGHIU, Tetrahed.Lett., 50, 4841, (1979).
- 2) S. HANESSIAN et A.G. PERNET, Adv.Carbohydr.Chem.Biochem., 33, 111, (1976).
- 3) L. KALVODA et U. FARKAS, Nucleic Acid.Chem., 1, 461, (1978)
- 4) T.H. DINI, M.-J.BAYARD et J. IGOLEN, C.R.Acad.Sci., C, 283, 227, (1976).
- 5) a. M. JULIA et M. DUTHEIL, Bull.Soc.Chim., 2790, (1973).
b. R.F. HECK, J.Amer.Chem.Soc., 90, 5518, (1968) et ibid., 91, 6707, (1979).
c. I. MORITANI et Y. FUJIWARA, Synthesis, 524, (1973).
- 6) R.F. HECK, J.Amer.Chem.Soc., 90, 5535, (1968).
- 7) I. ARAI et G.D. DAVIES Jr., J.Org.Chem., 43, 4110, (1978).
- 8) I. ARAI et G.D. DAVIES Jr., J.Amer.Chem.Soc., 100, 287, (1978).
- 9) Le 3,4,6-triacétyl-D-glucal est commercial (Aldrich). Le 3,4,6-triacétyl-D-galactal a été synthétisé selon la méthode décrite par F. SHAFIZADEH dans Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol.II, p.405, Academic Press, New York, (1963).
- 10) T.A. STEPHENSON, S.M. MOREHOUSE, A.R. POWELL, J.P. HEFFER et G. WILKINSON, J.Chem.Soc., 3632, (1965).
- 11) J. MARCH, Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and structure, Second edition, p.656, McGraw-Hill, Kogakusha, (1977).
- 12) M. RICO et J. SANTORO, Org.Mas.Res., 8, 49, (1976).
- 13) F.W. LICHTENTHALER et P. JARGLIS, Tetrahed.Lett., 21, 1425, (1980).