

PHOTOCYCLISATION D'HYDROXYALKYL GLYCOSIDES
EN ORTHOESTERS GLYCOSIDIQUES

Jean-Pierre PRALY et Gérard DESCOTES

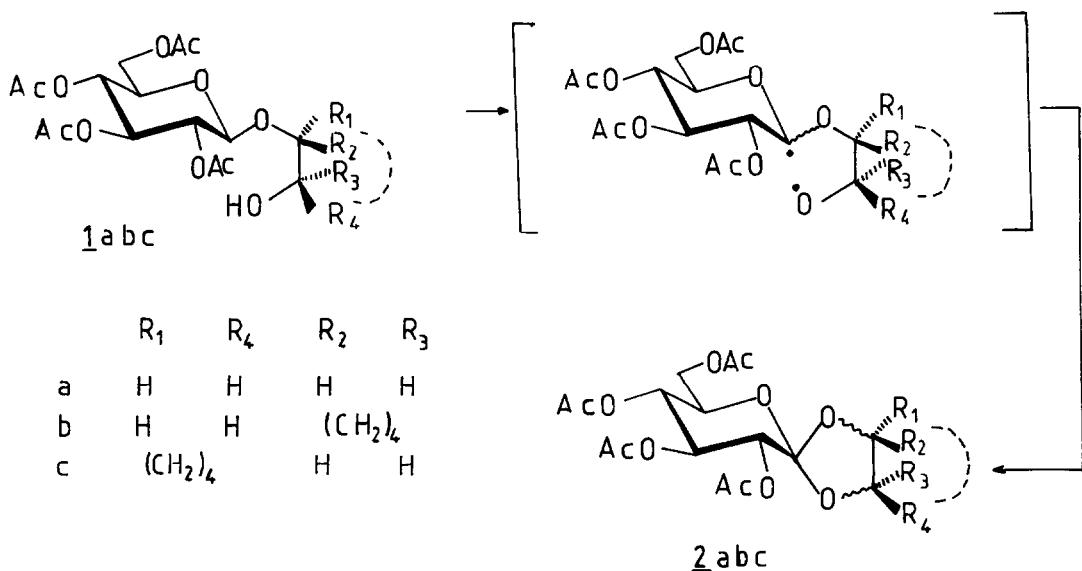
Université Claude Bernard Lyon I, E.R.A. du C.N.R.S N° 689
ESCIL, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France.

Abstract

A free-radical cyclization process makes glycosidic orthoester structures readily available in a one-pot procedure.

L'accès à la structure orthoester qui caractérise les antibiotiques de la famille des orthosomycines (1) a été récemment amélioré par rapport aux méthodes décrites (2, 3) en condensant des éthers silylés d' α -diols sur des lactones de sucres, à basse température et en présence de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (4).

Au cours de précédents travaux en série osidique (5), la mise en évidence de cyclisations intramoléculaires radicalaires au niveau du carbone anomère, nous a conduit à envisager la synthèse d'une telle structure orthoester selon le schéma I.



Une telle approche peut se justifier par :

- la rupture homolytique aisée d'une liaison C-H acétalique (5, 6, 7).
- l'accessibilité des radicaux oxygénés, leur aptitude à donner des éthers tétrahydrofuranniques (8, 9) et leur stabilité conformationnelle favorisant la stéréosélectivité de certains processus radicalaires (10, 11).

Les glucosides 1, a, b, c, ont été obtenus par la réaction de KOENIGS-KNORR entre le bromure de tétra-O-acétyl-2,3,4,6- α -D-glucopyranosyle et l'éthylène glycol (12) ou le cyclohexane diol-1,2 trans. Une étude de diffraction des rayons X (13) a montré que 1c est le produit de condensation avec le cyclohexane diol-1 (R), 2(R) trans. Le composé 1b résulte donc de la glycosylation avec l'énantiomère 1(S), 2(S).

1b : Rdt : 24% ; F = 122-123° (éther-éther de pétrole) ; $[\alpha]_D^{20} = -6,3^\circ$ c : 0,8, acétone ; RMN 1H (80 MHz - $CDCl_3$) : δ 4,70, d, $J_{1,2}$ 7,8Hz, H-1.

1c : Rdt : 28% ; F = 167-168° (éther) ; $[\alpha]_D^{20} = -22,0^\circ$; c : 0,8 ; acétone ; RMN 1H (80MHz - $CDCl_3$) : δ 4,65, d, $J_{1,2}$ 7,8Hz, H-1.

La décomposition photochimique d'alkylhypoiodites dérivés de tels hydroxyalkyl glucosides, préparés in situ en présence d'iode et d'oxyde de mercure (14) permet d'obtenir les orthoesters 2, alors que l'emploi du tétraacétate de plomb (15) s'est révélé moins satisfaisant.

TABLEAU I

Glycosides	Conditions			Orthoesters	
	Méthode	T° C	Durée d'irradiation	Rdt % ^a	
<u>1a</u>	$Pb(OAc)_4$ ^b	80		15	<u>2a</u>
	HgO, I_2 ^c	20	6H. 30	68	F = 154-155° (éther) ^d
	HgO, I_2	40	1H. 30	67	$[\alpha]_D^{20} + 47,8$ c, 1, acétone ^d RMN ^{13}C : δ C-1 : 117,7 ppm
<u>1b</u>	HgO, I_2 ^e	40	5H.	38	<u>2b</u> sirup $[\alpha]_D^{20} + 47,5^\circ$ c, 0,8, acétone RMN ^{13}C : δ C-1 : 117,1 ppm
<u>1c</u>	HgO, I_2 ^e	40	8H. 30	0	

a : orthoester cristallisé ou chromatographié. Les analyses donnent des résultats satisfaisants. b-: ce réactif, utilisé selon (17) favorise l'acétylation (32%) de 1a. c-: conditions: 1a, HgO, I_2 (mmoles) CCl_4 (ml): 1-6-8-27; lampe à filament de tungstène de 100watts. d-: littérature (2, 3): F = 143-145° ; $[\alpha]_D^{22} + 51^\circ$ c, 1, $CHCl_3$. e-: conditions: 1b (ou 1c), HgO, I_2 (mmoles), CCl_4 (ml): 1-2, 5-2, 5-27; lampe Hanovia à vapeur de mercure, moyenne pression 450 watts, filtre Pyrex.

Ces résultats montrent que les hydroxyles primaires se prêtent favorablement à de telles cyclisations, le processus d'abstraction d'hydrogène par le radical oxygéné étant favorisé par rapport aux réactions de coupure ou d'oxydation. Si le rendement est moindre dans le cas du glycoside à hydroxyle secondaire 1b, il est surtout intéressant de constater que le composé attendu n'est pas observé avec 1c qui semble moins photoréactif que 1b (disparition complète de 1b après 45' d'irradiation mais persistance de 1c après 8H. 30 ; récupération à l'issue des traitements de 18% de 1c engagé). L'interprétation de cette différence de réactivité qui peut être basée a priori, sur des effets stéréoélectroniques(16) ou stériques sera recherchée dans la suite de ce travail.

L'accès aux orthoesters 2a et 2b est aussi possible "in one pot" à partir du bromure de tétra-O-acétyl-2, 3, 4, 6- α -D-glucopyranosyle et du diol correspondant, en combinant la réaction de glycosidation et d'hétérocyclisation. Un essai de glycosidation dans l'acétonitrile a été tenté, de façon à minimiser la formation du bis-glycoside que favorise la faible solubilité de l'éthylène glycol dans CCl_4 .

Mode opératoire de la synthèse "in one pot" de 2

Les réactifs de glycosidation (voir Tableau II) sont agités magnétiquement à 20°C et à l'abri de l'humidité jusqu'à disparition du bromoacétate de glucose (c. c. m., éluant, CH_2Cl_2 -éther, v/v : 2-1). Après addition des réactifs nécessaires à l'hétérocyclisation, la suspension obtenue, bien agitée et maintenue à 20°C, est éclairée par une lampe à filament de tungstène de 100 watts, jusqu'à disparition de l'intermédiaire glycosidique (c. c. m.). La phase organique est lavée plusieurs fois par une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Après concentration, 2a est purifié par cristallisation (éther); 2b, obtenu après chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle-hexane, v/v 2-3) est identique à l'échantillon issu de 1b (signal unique pour C-1 en RMN ^{13}C à 117,1 ppm (2, 3).

TABLEAU II

GLYCOSIDATION						CYCLISATION				
Bromoacétate de glucose mmole	Diol mmole	HgO mmole	HgBr ₂ mmole	Solvant	CCl ₄ ml	HgO mmole	I ₂ mmole	Durée	Rdt ^a %	
4	12 ^b	12	0, 45	CCl ₄ -40	65	8	10	14h. 30	<u>2a</u> : 30	
3	9 ^b	2	0, 33	CH ₃ CN-2	80	16	10, 5	13h. 30	<u>2a</u> : 29	
3	3 ^c	18	0, 675	CCl ₄ -30	-	-	24	1h. 30	<u>2b</u> : 15	
6	6 ^c	18	0, 675	CCl ₄ -60	100	-	12	6h. 15	<u>2b</u> : 14	

a - : orthoester cristallisé ou chromatographié.

b - : éthylène glycol

c - : cyclohexane diol-1, 2 trans.

Ces premiers résultats démontrent l'intérêt de cette nouvelle méthode de cyclisation en série osidique, qui permet par la mise en oeuvre de produits et de réactifs très accessibles, d'obtenir simplement des molécules élaborées du type orthoester glycosidique. Nos travaux se poursuivent dans le but d'étudier la stéréoselectivité de cette méthode et d'en étendre les applications synthétiques.

REFERENCES

1. D. E. WRIGHT, Tetrahedron, 35, 1207 (1979).
2. J. YOSHIMURA, M. TAMARU, Carbohydrate Res., 72, C9 (1979).
3. M. TAMARU, S. HORITO, J. YOSHIMURA, Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 3687 (1980).
4. J. YOSHIMURA, S. HORITO, H. HASHIMOTO, Chemistry Letters, 375 (1981).
5. J. P. PRALY, G. DESCOTES, Carbohydrate Res., 95, C1 (1981).
6. G. REMY, L. COTTIER, G. DESCOTES, Can. J. Chem., 58, 2660 (1980).
7. R. D. Mc KELVEY, Carbohydrate Res., 42, 187 (1975).
8. W. CARRUTHERS, "Some Modern Methods of Organic Synthesis", University Press, Cambridge, 172 (1971).
9. K. HEUSLER, J. KALDOVA, Angew. Chem., 76, 518 (1964).
10. V. MALATESTA, K. U. INGOLD, J. Am. Chem. Soc., 103, 609 (1981).
11. A. L. J. BECKWITH, C. J. EASTON, J. Am. Chem. Soc., 103, 615 (1981).
12. S. KARJALA, K. P. LINK, J. Am. Chem. Soc., 62, 917 (1940).
13. R. FAURE, H. LOISELEUR, J. P. PRALY, G. DESCOTES, Crystal Structure Communications, résultats à paraître.
14. M. L. MIHAJLOVIC, Z. CEKOVIC, J. STANKOVIC, Chem. Commun., 981 (1969).
15. M. L. MIHAJLOVIC, Z. CEKOVIC, Synthesis, 209 (1970).
16. A. L. J. BECKWITH, Tetrahedron, 37, 3073 (1981).
17. V. M. MICOVIC, S. STOJCIĆ, M. BRALOVIC, S. MLADENOVIC, D. JEREMIĆ, M. STEFANOVIC, Tetrahedron, 25, 985 (1969).

(Received in France 9 November 1981)