

Synthèses de C-Glycosides : Utilisations d'un dérivé de l'Arsenic

Lydie Dheilly, Catherine Lièvre, Catherine Fréchou, Gilles Demailly*
Laboratoire de Chimie Organique, Groupe de Valorisation des Glucides, Faculté des Sciences
33 rue saint Leu, 80039 Amiens (France)
Fax: (33) 22 82 75 76

Key-Words : (carbométhoxyméthyl)triphenylarsonium ylide ; arsonium salt ; aldoses ; E-oléfins ;
C-glycosyl compounds.

Abstract : Reaction of arsenic ylides with pyranose and furanose carbohydrates mainly leads to E-olefinic derivatives. Cyclisation of the olefinic derivatives obtained from 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucose and D-galactose, promoted by ZnBr₂, gives C-glycosyl compounds with high stereoselectivity. On the other hand, reaction of the corresponding arsonium salt, in presence of zinc, with a furanose derivative gives directly and stereoselectively the β-C-glycosyl compound.

En raison de leur importance biologique, de nombreuses stratégies ont été proposées ces dernières années pour synthétiser des C-glycosides¹. Parmi elles, la réaction d'ylures du phosphore stabilisés sur la fonction aldéhyde masquée de sucres a été très étudiée^{2a-j}; elle permet, après une cyclisation de type Michaël de l'alcène intermédiaire d'obtenir des C-glycosides fonctionnalisés. Toutefois, les résultats de ces réactions de Wittig dépendent de la nature du sucre et des groupes protecteurs, la cyclisation peut se produire spontanément au cours de la réaction, sinon une étape supplémentaire de cyclisation baso-catalysée est nécessaire ; de plus la réaction sur des glucopyranoses peut s'accompagner d'une réaction d'élimination². Enfin, la stéréochimie des C-glycosides obtenus dépend des conditions réactionnelles; en milieu basique, ces composés qui comportent un méthylène activé lié au carbone anomérique, peuvent en particulier s'épimériser pour conduire au dérivé thermodynamiquement le plus stable^{2b,c,d,g,h,3}

Dans le but de mettre au point une nouvelle méthode efficace de synthèse de C-glycosides, nous avons étudié la réactivité de plusieurs aldoses avec un ylide d'arsenic stabilisé. En effet de tels ylures⁴, plus réactifs que leurs analogues phosphorés, conduisent comme eux par réaction avec une fonction carbonyle, à un alcène.

Le tableau I présente nos résultats concernant la réaction de différents furanoses et pyranoses avec l'ylure de (carbométhoxyméthyl) triphényl arsenic⁵ (2 éq) dans le toluène à reflux.

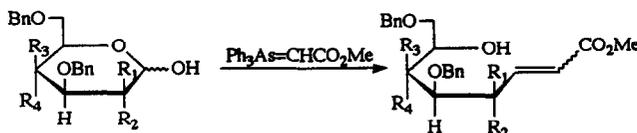
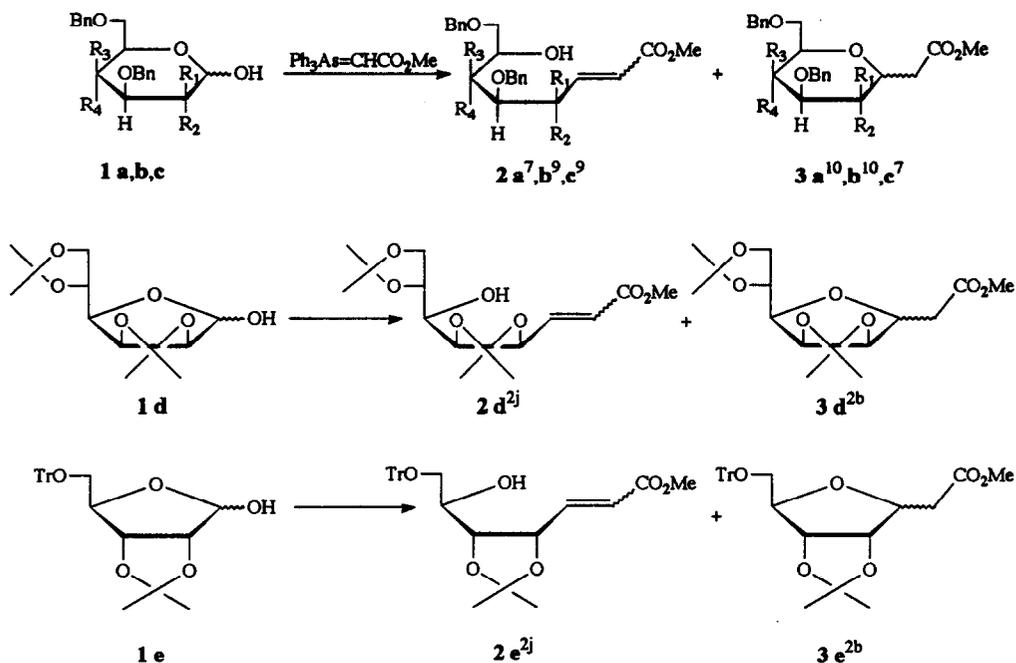
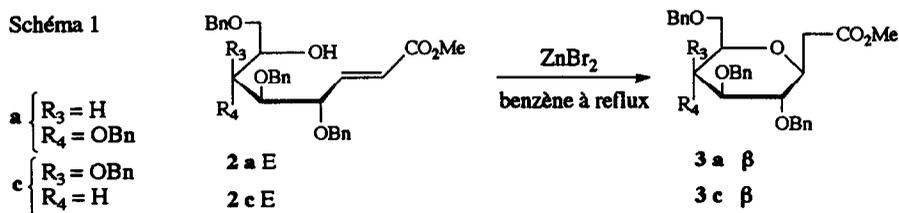


Tableau I : Réaction d'aldoses avec $\text{Ph}_3\text{As}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (2 éq.) dans le toluène à reflux

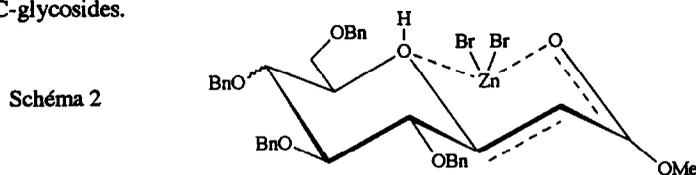
| sucres de départ | temps de réaction | oléfines 2E | oléfines 2Z | C-glycosides 3 | 2 + 3 | 1 |
|---|-------------------|-------------|-------------|-----------------------------|-------|------|
| 1a $R_1 = R_3 = \text{H}$ $R_2 = R_4 = \text{OBn}$ (gluco) | 24 h | 30 % | 6 % | 10 % $\alpha / \beta = 1,5$ | 46 % | 50 % |
| 1b $R_2 = R_3 = \text{H}$ $R_1 = R_4 = \text{OBn}$ (manno) | 48 h | 33 % | - | 22 % $\alpha / \beta = 3,4$ | 55 % | 40 % |
| 1c $R_1 = R_4 = \text{H}$ $R_2 = R_3 = \text{OBn}$ (galacto) | 24 h | 80 % | - | 9 % $\alpha / \beta = 1,0$ | 89 % | - |
| 1d | 24 h | 77 % | 6 % | 15 % β | 98 % | - |
| 1e | 31 h | 50 % | - | 32 % $\alpha / \beta = 1,9$ | 82 % | - |

Dans tous les cas les produits principaux de ces réactions sont les esters α,β insaturés **2**, les C-glycosides **3** sont obtenus minoritairement. Ces réactions conduisent toutes stéréosélectivement aux oléfines **2E** ($J_{23} = 15,6$ à $15,8\text{Hz}$). La stéréosélectivité est totale dans les cas des dérivés du D-mannopyranose **1b**, D-galactopyranose **1e** et du D-ribose **1e**, dans les cas des dérivés du D-glucopyranose **1a** et du D-mannofuranose **1d** les oléfines **2Z** ont été isolées avec un faible rendement. Les 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucose et D-mannose **1a** et **1b** sont moins réactifs vis à vis de l'ylure d'arsenic: ils sont récupérés après réaction avec des rendements respectifs de 50% et 40%.

Ces dérivés oléfiniques **2** de sucres sont des précurseurs de C-glycosides : la cyclisation baso-catalysée de ce type de composés est décrite dans la littérature^{2b,c,d,g,h}. Mais nous avons pu aussi cycliser de façon totalement stéréosélective en présence d'un acide de Lewis, le bromure de zinc, les oléfines **2aE** et **2cE** obtenues à partir des 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucose **1a** et D-galactose **1e**. Ces oléfines conduisent, après chauffage en présence de ZnBr_2 (1éq) dans le benzène à reflux pendant 20h, uniquement à l'anomère β des C-glycosides **3a** et **3c** correspondants (schéma 1).

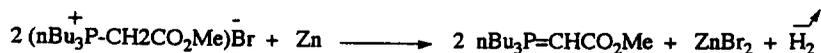


Nous expliquons cette sélectivité par la chélation du zinc avec l'oxygène de l'hydroxyle et celui du carbonyle, conduisant préférentiellement à l'intermédiaire de type trans décaline (schéma 2), plus stable, précurseur des β -C-glycosides.



Par contre, l'oléfine **2dE**, traitée avec ZnBr_2 (1éq) dans le benzène à reflux, ne conduit pas aux C-glycosides **3d**, mais à un alcool allylique obtenu par migration en 5,6 du groupement isopropylidène en 4,5, labile en présence d'acide de Lewis.

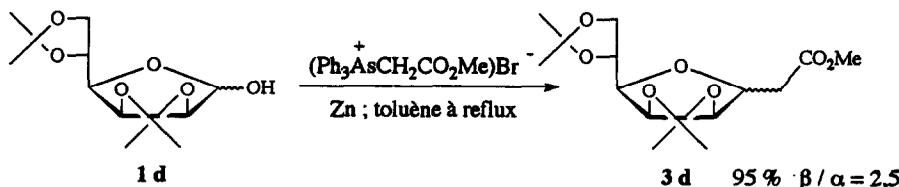
Nous avons publié récemment une nouvelle voie de synthèse de C-glycosides par la réaction d'aldoses avec le bromoacétate de méthyle en présence de tributylphosphine et de zinc⁷. Nous pensons que dans cette réaction, le sel de phosphonium formé *in situ* réagit avec le zinc pour former l'ylure de phosphore réactif, et du bromure de zinc:



Nous avons alors pensé faire agir de la même façon le zinc sur le sel d'arsenic, pour former l'ylure *in*

situ. Le 2,3-5,6-di-*O*-isopropylidène-*D*-mannose **1d** a été mis en réaction avec le sel d'arsenic (2éq), le zinc⁸ (2éq) dans le toluène à reflux pendant 9 h. Le C-glycoside est alors obtenu avec un rendement de 95%, et avec une stéréosélectivité envers l'anomère β ($\beta / \alpha = 2,5$). L'oléfine **2dE** est isolée avec un très faible rendement (3%) (schéma 3). Nous avons vérifié que cette oléfine se cyclise en C-glycosides ($\beta/\alpha=1,5$) en présence de zinc (2 éq) dans le toluène à reflux.

Schéma 3



Nous poursuivons l'étude de cette réaction, qui semble une voie prometteuse et stéréosélective d'accès aux C-glycosides.

Références et notes:

1. Pour un aperçu des différentes voies d'accès, voir le numéro spécial *Carbohydr. Res.* **1987**, 171 consacré aux réactions de C-glycosidation.
2. (a) Hanesian S., Ogawa T. et Guindon Y. *Carbohydr. Res.* **1974**, 38, C12-C14.
 (b) Ohrui H., Jones G.H., Moffatt J.G., Maddox M.L., Christensen M.T. et Byram S.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4602-4613.
 (c) Fraser-Reid B., Dawe R.D. et Tulshian D.B., *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1746-1749.
 (d) Dawe R.D. et Fraser-Reid B., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 522-528.
 (e) Nicotra F., Ronchetti F., Russo G. et Toma L., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5697-5700.
 (f) Reitz A.B., Jordan A.D. et Maryanoff B.E., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4800-4802.
 (g) Sun K.M.O., Dawe R.D. et Fraser-Reid B., *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 35-45.
 (h) Giannis A. et Sandhoff K., *Carbohydr. Res.*, **1987**, 171, 201-210.
 (i) Webb T.H., Thomasco L.M., Schlachter S.T., Gaudino J.J. et Wilcox C.S., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6823-6826.
 (j) Lopez Herrera F.J., Pino Gonzalez M.S., Nietro Sampedro M. et Dominguez Aciego R.M., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 269-276.
3. Allevi P., Anastasia M., Ciuffreda P., Fiecchi A. et Scala A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1989**, 1275-1280.
4. (a) Huang Y.Z. et Shen Y.C., *Adv. Organomet. Chem.* **1982**, 20, 115-157.
 (b) Loyd D., *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 45-74.
5. Dale A.J. et Froyen P., *Acta. Chem. Scand.* **1971**, 25, 1452-1456 pour l'obtention du sel, mais l'ylure a été obtenu par action de l'hydruure de sodium sur le sel dans le THF à température ambiante.
6. Résultats à paraître.
7. Dheilly L., Fréchou C., Beaupère D., Uzan R. et Demailly G., *Carbohydr. Res.* **1992**, 224, 301-306.
8. Bouhlel E. et Rathke M. W., *Synth. Comm.* **1991**, 21, 133-136.
9. Identification de **2b** et **2c** :
2b RMN ¹³C : 50,72(CH₃O) 62,70(C-8) 69,11(C-7) 70,21 ; 70,38 ; 72,10 ; 72,42(4 CH₂-Ph) 77,49 ; 77,74 ; 80,12(C-4,5,6) 122,64(C-2) 126,86-129,10(CH Ar) 136,92-137,65(C ipso) 145,58(C-3) 165,40(C=O). RMN ¹H : H-2 à 6,26 ppm (d) J₂₃ = 15,8Hz.
2c RMN ¹³C : 50,72(CH₃O) 68,59(C-7) 70,27(C-8) 70,44 ; 72,28 ; 72,69 ; 74,08(4 CH₂-Ph) 76,30(C-6) 77,52(C-4) 80,17(C-5) 122,33(C-2) 126,89-127,48(CH Ar) 136,75-137,18(C ipso) 145,04(C-3) 165,80(C=O). RMN ¹H : 3,48-3,63(ABX) ; 2H ; J_{8a8b} = 14,4Hz ; H-8a,8b) 3,71(s ; 3H ; CH₃O) 3,84-3,95(m ; 2H ; H-5,6) 4,16-4,23(m ; 1H ; J_{78a} = 8,6Hz ; J_{78b} = 6,1Hz ; H-7) 4,30-4,33(m ; 1H ; H-4) 4,41(s ; 2H ; CH₂Ph) 4,34-4,52(m ; 2H ; CH₂Ph) 4,31;4,67(dd ; 2H ; CH₂Ph) 4,71(d ; 2H ; CH₂Ph) 6,15(d ; 1H ; J₂₃ = 15,8Hz ; H-2) 7,08(dd , 1H ; J₃₄ = 6,6Hz ; H-3) 7,15-7,5(m ; 20H ; H Ar). [α]_D = +11(c 2,3 ; CH₂Cl₂).
10. Allevi P., Ciuffreda P., Colombo D., Monti D., Speranza G. et Manitto P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1989**, 1281-1283.

(Received in France 4 March 1993; accepted 22 July 1993)