



Synthèse de 1,2-cis *C*-Glycofuranosides dérivés d'Aldoses non Protégés

Catherine Lièvre, Sébastien Humez, Catherine Fréchou et Gilles Demailly*

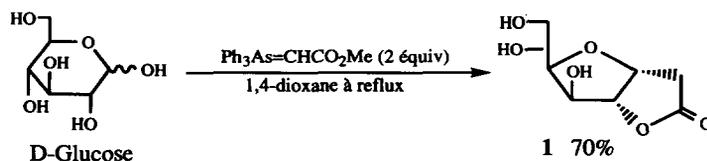
Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Picardie Jules Verne,
33 rue Saint-Leu, F-80039 Amiens, France

Abstract: Reaction of D-glucose, D-galactose or D-xylose with carbomethoxymethylenetriphenylarsonium ylide in refluxing dioxane leads to corresponding 3,6-anhydro-2-deoxy-octono or heptono-1,4-lactones in good yield.
© 1997 Published by Elsevier Science Ltd.

L'utilisation de la réaction de Wittig pour la synthèse de dérivés *C*-glycosyle a été souvent et depuis longtemps décrite dans la littérature,¹ pourtant peu d'exemples concernent des réactions sur des aldoses non protégés. De plus, à part deux exemples de synthèse efficace de dérivés *C*-glycosyle (par réaction d'un esterphosphorane sur le 2-désoxy-D-glucose,^{2a} et d'un sulfonophosphonate sur le D-glucose et le 2-désoxy-D-glucose^{2b}), et mis à part quelques synthèses de dérivés acycliques insaturés,³ les réactions d'ylures du phosphore sur des aldoses non protégés conduisent à des mélanges, plus ou moins complexes, de produits.⁴

Nous avons décrit précédemment la réaction d'ylures d'arsenic stabilisés sur des aldoses protégés,⁵ et nous présentons ici les résultats concernant l'extension de ce travail à des aldoses non protégés.

La réaction du D-glucose avec le carbométhoxyméthylènetriphénylarsorane⁶ (2 équiv) dans le dioxane à reflux conduit au bout de 24 h à un produit unique, la 3,6-anhydro-2-désoxy-*D*-glycéro-*D*-ido-octono-1,4-lactone **1**, isolée avec un rendement de 70%.⁷



*Fax: (33) 03 22 85 75 62 ; e-mail: gillesdemailly@sc.u-picardie.fr

L'intermédiaire acyclique insaturé, le 2,3-didésoxy-*D*-gluco-oct-2-énoate de méthyle **2**, a été isolé et identifié, il conduit au dérivé **1** par une double cyclisation: addition de Michaël et transestérification intramoléculaires (Schéma 1).

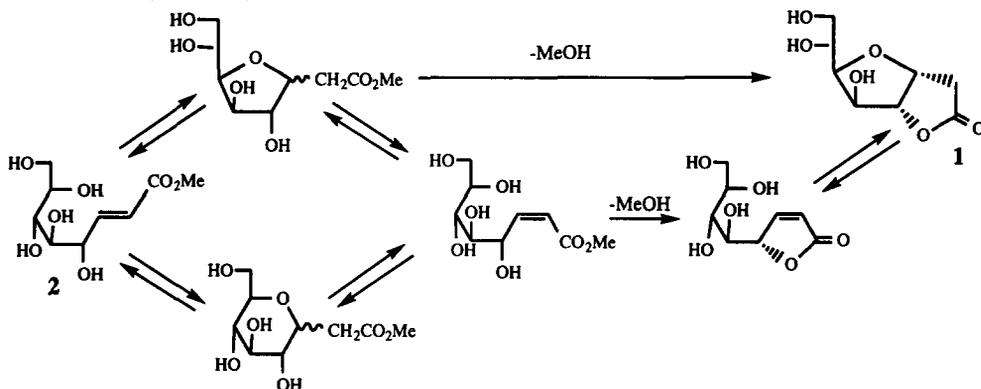
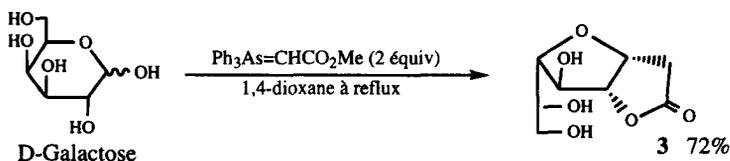


Schéma 1: Formation de la lactone bicyclique **1** à partir de l'ester α,β -insaturé **E 2**

Dans le DMF, la pyridine, ou le méthanol, la réaction du D-glucose avec l'ylure d'arsenic conduit à un mélange complexe de produits non identifiés. Nous avons aussi constaté que l'utilisation d'un ylure de phosphore ne permet pas la synthèse satisfaisante du dérivé **1**. Ainsi la réaction du D-glucose avec le carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane dans le dioxane à reflux conduit à un mélange complexe de produits, parmi lesquels la lactone **1** a été isolée avec un rendement de 32%. Ces essais montrent donc que la combinaison ylure d'arsenic/dioxane est nécessaire pour une synthèse efficace du dérivé *C*-glycosyle **1**, et confirment l'absence de résultats probants de la littérature concernant les réactions de Wittig sur des aldoses libres, dès qu'une réaction de transesterification est possible entre l'hydroxyle en C-2 de l'aldose de départ et l'ester greffé.^{4a,c}

La réaction du D-galactose avec l'ylure d'arsenic conduit dans les mêmes conditions à la 3,6-anhydro-2-désoxy-*D*-glycéro-*L*-gluco-octono-1,4-lactone **3** (rendement 72%).

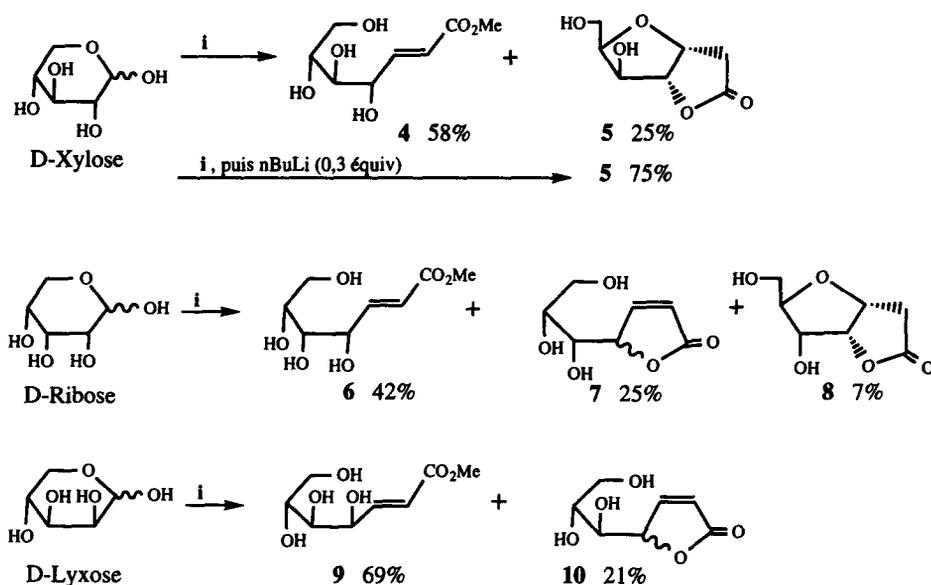


Kochetkov et coll^{4a} avaient bien identifié une lactone parmi les différents produits de la réaction du D-galactose avec le carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane, mais il s'agissait d'une 1,5-lactone (ν C=O 1734 cm^{-1}).

Par contre la réaction du D-mannose avec l'ylure de carbométhoxyméthylènetriphényl arsenic ne conduit pas à la lactone attendue **13** (Schéma 2), mais à la même lactone **1** (rendement 70%) que le D-glucose. Une

épimérisation totale se produit donc, comme cela a déjà été constaté lors de la réaction de cet ylure avec le 6-*O*-trityl-*D*-mannose.^{5b}

La réaction de l'ylure de carbométhoxyméthylènetriphénylarsenic sur plusieurs pentoses, le *D*-xylose, le *D*-ribose et le *D*-lyxose conduit au bout de 24 h majoritairement aux dérivés acycliques insaturés correspondants **4** (58%), **6** (42%) et **9** (69%). La cyclisation des dérivés insaturés est donc plus lente que dans le cas des hexoses étudiés. Dans le cas du *D*-xylose, un ajout de *n*-BuLi (0,3 équiv), dès consommation du pentose de départ (1 h), a permis l'obtention rapide (2 h 30) de la 3,6-anhydro-2-désoxy-*D*-ido-heptono-1,4-lactone **5** (rendement 75%) comme unique produit.

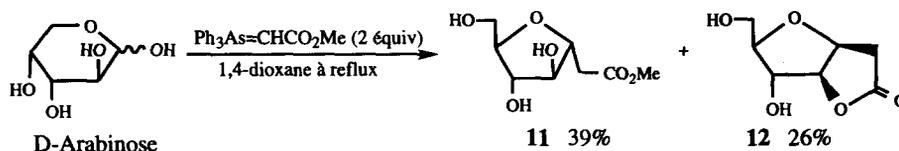


i : Ph₃As=CHCO₂Me (2 équiv); 1,4-dioxane à reflux

Les buténolides **7** (25%) et **10** (21%) sont isolés comme co-produits des réactions du *D*-ribose et du *D*-lyxose, ce type de composé est un intermédiaire possible des 1,4-lactones à partir des esters α,β -insaturés (Schéma 1). Dans le cas du *D*-ribose et du *D*-lyxose, un ajout de *n*-BuLi conduit à une dégradation du milieu réactionnel; ainsi le rendement en lactone **8** dérivée du *D*-ribose n'a pu être amélioré, et pour le *D*-lyxose, la seule lactone isolée est alors **5** (10%), résultant du même type d'épimérisation que celle observée pour le *D*-mannose. On peut remarquer que dans les cas du *D*-mannose et du *D*-lyxose, pour lesquels les lactones correspondantes **13** et **14** n'ont pas été obtenues, le cycle lactonique se trouve pour ces deux composés du même côté que les autres substituants du cycle furanosique.



La cyclisation de l'oléfine intermédiaire est plus rapide dans le cas du D-arabinose que pour les autres aldopentoses étudiés, mais le produit majoritaire formé est l' α -C-arabinofuranosyle **11** (rendement 39%), à côté de la lactone **12** (26%). Un traitement basique (*n*-BuLi) du milieu réactionnel n'a pas permis de favoriser la formation de la 3,6-anhydro-2-désoxy-*D*-gluco-heptono-1,4-lactone **12**.



En conclusion, la réaction de l'ylure de carbométhoxyméthylènetriphénylarsenic, dans le dioxane à reflux, sur le D-glucose, le D-galactose ou le D-xylose (après traitement basique) conduit à la formation d'un dérivé unique, la 3,6-anhydro-2-désoxy-octono ou heptono-1,4-lactone correspondante avec un bon rendement (70 à 75%). Cette réaction permet donc la synthèse efficace de dérivés C-glycosyle de stéréochimie 1,2-cis à partir de ces aldoses non protégés.

Références et notes

- Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, 1995.
 - Levy, D. E.; Tang C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press: Oxford, 1995.
- Rokach, J.; Lau, C. K.; Zamboni, R.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2763-2766.
 - Davidson, A. H.; Hughes, L. R.; Qureshi, S. S.; Wright, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 693-396.
- Henk, T.; Giannis, A.; Sandhoff, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 167-168.
 - Railton, C. J.; Clive, D. L. J. *Carbohydr. Res.*, **1996**, *281*, 69-77.
- Kochetkov, N. K. ; Dmitriev, B. A. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 803-815.
 - Dmitriev B. A.; Kochetkov N. K. *Zh. Obshch. Khim.*, **1967**, *8*, 2483-2490.
 - Horton, D.; Koh D. *Carbohydr. Res.*, **1993**, *250*, 231-247.
- Dheilly L.; Lièvre, C.; Fréchou C. ; Demailly G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5895-5898.
 - Lièvre, C.; Fréchou C. ; Demailly G. *Carbohydr. Res.* **1997**, *915*, sous presse.
- Dale A. J.; Froyen P. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 1452-1456.
- Mode opératoire: synthèse de la 3,6-anhydro-2-désoxy-*D*-glycéro-*D*-ido-octono-1,4-lactone **1**.— Une solution de D-glucose (1,0 g; 5,55 mmol) et de carbométhoxyméthylènetriphénylarsorane (4,2 g; 11,1 mmol) dans le 1,4-dioxane (20 mL) est agitée à reflux sous argon. Au bout de 2 h 30, une CCM indique la consommation totale du D-glucose, et l'apparition de deux dérivés moins polaires (R_f 0,38 et 0,67 CH_2Cl_2 -MeOH 4:1). Le dérivé le plus polaire, visible à l'UV, a disparu au bout de 24 h. Après évaporation du dioxane sous pression réduite et chromatographie flash (CH_2Cl_2 -MeOH 19:1), le C-glucofuranosyle **1** est alors isolé avec un rendement de 70%.

(Received in France 9 June 1997; accepted 1 July 1997)