

## Note

### Synthèse d'un 2-désoxy-spiro-orthoester anomérique\*

GÉRARD DESCOTES, HAMID IDMOUMAZ ET JEAN-PIERRE PRALY

Laboratoire de Chimie Organique II, ESCIL, Université Lyon I, E.R.A. C.N.R.S. No 689,  
43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne (France)

(Reçu le 7 juillet 1983; accepté le 23 octobre 1983)

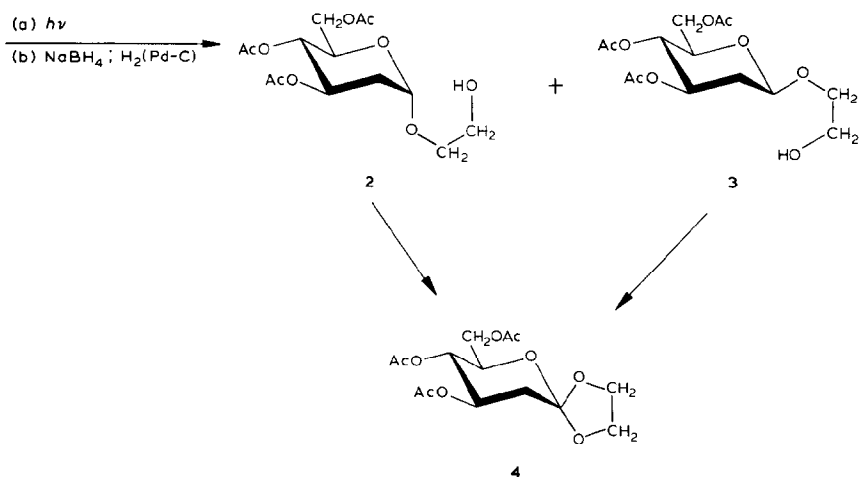
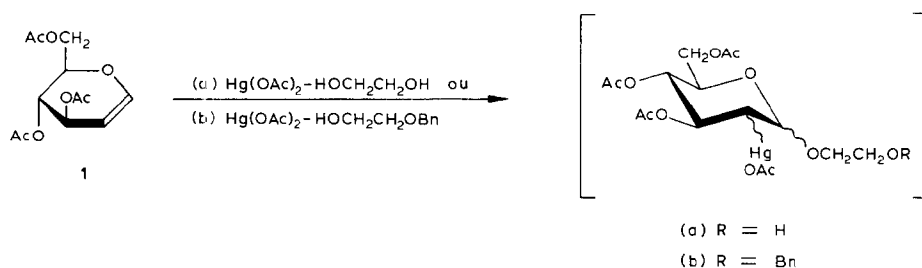
Les orthosomycines<sup>2</sup> sont des antibiotiques oligosaccharidiques comportant, au niveau de résidus osidiques, au moins un motif orthoester récemment rendu accessible selon plusieurs voies de synthèse tant en série simple<sup>3</sup> qu'en série 2-désoxy<sup>1</sup>. L'étude de la réactivité radicalaire de l'atome de carbone anomère entreprise au laboratoire<sup>4</sup> nous a conduit à envisager la synthèse de ce motif à partir de (2-hydroxyalkyl)-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-D-glucopyranosides selon la réaction d'hétérocyclisation précédemment décrite<sup>5,6</sup>. Il était en effet intéressant d'étendre son application au cas des (2-hydroxyéthyl)- $\alpha$ -(et - $\beta$ )-D-*arabino*-hexopyranosides pour obtenir une nouvelle voie d'accès aux orthoesters glycosidiques de la série 2-désoxy, fréquemment observés parmi les orthosomycines.

La réaction de solvomercuration<sup>7,8</sup> (acétate mercurique–1,2-éthanediol) appliquée au 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-2-désoxy-D-*arabino*-hex-1-énitol (**1**, 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal) et la réduction photochimique des intermédiaires acétoxylés mercuriels<sup>9</sup> ont permis d'obtenir, après séparation chromatographique, les (2-hydroxyéthyl)-3,4,6-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-D-*arabino*-hexopyranosides étudiés, de configuration  $\alpha$  (**2**, rdt. 40%) et  $\beta$  (**3**, rdt. 18%).

De même, l'utilisation de 2-benzyloxyéthanol au cours d'un essai voisin (solvomercuration, réduction par le borohydrure de sodium<sup>10</sup>, hydrogénolyse) conduit majoritairement à l' $\alpha$ -D-glycoside **2** (35%) et à 12% de l'anomère  $\beta$  **3**. Une telle stéréosélectivité a déjà été observée pour la solvomercuration de **1** dans le méthanol<sup>7</sup> ou l'éthanol<sup>8</sup>, bien que la séparation par cristallisation favorise, dans ces cas, l'obtention préférentielle des isomères minoritaires, de configuration  $\beta$ -D-*gluco*.

L'irradiation des glycosides hydroxylés **2** et **3** par la lumière visible, en présence d'iode et d'oxyde de mercure(II)<sup>5,6</sup> conduit à l'orthoester attendu **4** (37%). Cette réaction d'hétérocyclisation, initiée par l'homolyse aisée des hypoiodites<sup>11</sup> intermédiaires, bénéficie de facteurs stériques<sup>11</sup> (H-1 en position  $\delta$  par rapport au radical oxygéné) ou électroniques<sup>12,13</sup> favorables à la formation d'un radical en C-1

\*Ce terme a été proposé par Jaurand *et al.*<sup>1</sup>



par arrachement de H-1. Cependant, la configuration  $\alpha$  (2) ou  $\beta$  (3) du groupement hydroxyalkyle ne paraît modifier qu'assez peu la réactivité de 2 ou 3 et le rendement en produits de photocyclisation demeure assez voisin.

Les faibles rendements de cyclisation, comparés à ceux des séries *gluco* précédemment étudiés, semblent démontrer le rôle favorable du substituant acétoxy en C-2 et illustrent probablement avec un nouvel exemple l'«effet  $\beta$ » dû aux hétéroatomes et récemment signalé lors de réductions radicalaires<sup>14,15</sup>. Le recours au système brome-carbonate d'argent<sup>16</sup> s'est traduit par une transformation encore moins efficace.

La détermination des structures des composés 2–4 s'appuie sur les résultats de r.m.n.-<sup>1</sup>H à haut champ et de r.m.n.-<sup>13</sup>C. En particulier, la comparaison des déplacements chimiques de H-1 ( $\delta_{\text{H-1}}$  de 2 >  $\delta_{\text{H-1}}$  de 3) et l'étude des constantes de couplage des divers protons permettent l'attribution des configurations des glycosides ( $J_{1,2a}$  9,8 pour 3 et 3,5 Hz pour 2), alors que la disparition du signal de H-1 et la présence d'un atome de carbone tétrasubstitué résonant à  $\delta$  118,27 confirme la structure d'orthoester proposée pour 4.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales.* — Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés sur un appareil Büchi-Tottoli et les pouvoirs rotatoires mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de r.m.n.- $^1\text{H}$  et de r.m.n.- $^{13}\text{C}$  ont été tracés par les spectromètres Cameca 350 et Varian XL 100 (solvant: ( $^2\text{H}$ )chloroforme; référence interne: tétraméthylsilane).

(2-Hydroxyéthyl)-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranoside

(2) et (2-hydroxyéthyl)-3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy- $\beta$ -D-arabino-hexopyranoside

(3). — (a) *Solvomercuration réalisée dans l'1,2-éthanediol.* À une suspension de 3,4,6-tri-O-acétyl-1,5-anhydro-2-désoxy-D-arabino-hex-1-énitol (**1**, 5,0 g, 18,4 mmol) dans l'1,2-éthanediol sec (50 mL, 0,89 mol) en présence de sulfate de calcium (5 g) est additionné, sous agitation, de l'acétate mercurique (6,6 g, 20,7 mmol). Après 2 h, les composés formés sont réduits par irradiation (12 h) dans l'acétone (500 mL) (lampe à vapeur de mercure Hanovia, moyenne pression, 450 W, munie d'un filtre Pyrex et immergée dans un réacteur de 500 mL). Après filtration, concentration et élimination du 1,2-éthanediol sous vide, le résidu, repris par le benzène (150 mL) est lavé par l'eau (10 mL) pour conduire, après concentration, au mélange des  $\alpha$ - et  $\beta$ -D-glycosides **2** (40%) et **3** (18%) séparables par chromatographie sur silice (diéthyl éther).

*Composé 2:* huile,  $[\alpha]_D^{20} +101,7^\circ$  (c 1,1, acétone); r.m.n.- $^1\text{H}$ :  $\delta$  5,33 (dq, 1 H,  $J_{3,4}$  9,8 Hz, H-3), 5,01 (d, 1 H,  $J_{1,2c}$  1,4,  $J_{1,2a}$  3,5 Hz, H-1), 5,00 (t, 1 H,  $J_{4,5}$  9,8 Hz, H-4), 4,28 (q, 1 H,  $J_{6a,6b}$  12 Hz, H-6a), 4,07 (dd, 1 H, H-6b), 4,02 (dq, 1 H,  $J_{5,6a}$  5,0,  $J_{5,6b}$  2,1 Hz, H-5), 3,75, 3,60 (2m, 3 H, et 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2,29 (dq, 1 H,  $J_{2c,2a}$  13,  $J_{2c,3}$  5,6 Hz, H-2e), 2,09, 2,04, 2,01 (3s,  $3 \times 3$  H, 3 Ac), 1,84 (dq, 1 H,  $J_{2a,3}$  11,2 Hz, H-2a); r.m.n.- $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  97,03 (C-1), 34,90 (C-2).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$ : C, 50,29; H, 6,63. Trouvé: C, 50,35; H, 6,70.

*Composé 3:* aiguilles blanches, p.f. 62–63° (diéthyl éther-éther de pétrole);  $[\alpha]_D^{20} -28,5^\circ$  (c 1, acétone); r.m.n.- $^1\text{H}$ :  $\delta$  5,04 (dq, 1 H,  $J_{3,4}$  9,8 Hz, H-3), 4,96 (t, 1 H,  $J_{4,5}$  9,8 Hz, H-4), 4,62 (dd, 1 H,  $J_{1,2c}$  2,1,  $J_{1,2a}$  9,8 Hz, H-1), 4,23 (q, 1 H,  $J_{6a,6b}$  12 Hz, H-6a), 4,16 (dd, 1 H, H-6b), 3,85 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,74 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,67 (dq, 1 H,  $J_{5,6a}$  5,6,  $J_{5,6b}$  2,8 Hz, H-5), 2,65 (t, 1 H, OH), 2,36 (dq, 1 H,  $J_{2c,2a}$  12,5,  $J_{2c,3}$  4,9 Hz, H-2e), 2,09, 2,04, 2,03 (3 s,  $3 \times 3$  H, 3 Ac), 1,77 (dq, 1 H,  $J_{2c,3}$  11,2 Hz, H-2a); r.m.n.- $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  99,95 (C-1), 36,06 (C-2).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$ : C, 50,29; H, 6,63. Trouvé: C, 50,37; H, 6,89.

La réduction photochimique des composés acétoxy-mercuriels dans l'1,2-éthanediol, additionné de 20 mL d'acétone a pu être obtenue après 23,5 h d'irradiation avec la même lampe.

(b) *Solvomercuration réalisée dans le 2-benzyloxyéthanol.* Le glucal **1** (5 g, 18,4 mmol) est agité pendant 2 h en présence de 2-benzyloxyéthanol (8,6 g, 56,5 mmol) et d'acétate de mercure (6,6 g, 20,7 mmol). Après addition d'éthanol (35 mL), une solution de borohydrure de sodium (3,62 g, 95,8 mmol) dans un mélange (145 mL) eau-éthanol (1:1, v/v) est additionnée à 0°. Après filtration et addition

d'eau, les glucosides sont extraits par le diéthyl éther et soumis à hydrogénolyse dans l'acétate d'éthyle (40 mL) en présence de palladium-sur-charbon à 10% (500 mg), pour conduire aux glycosides  $\alpha$  **2** (35%) et  $\beta$  **3** (12%) précédemment obtenus.

*1,2-O-(3,4,6-Tri-O-acétyl-2-désoxy-D-arabino-hexopyranosylidène)éthane-diol (4).* — L'irradiation d'une solution de tétrachlorure de carbone (48 mL) maintenue à 16° contenant le glycoside **2** (590 mg, 1,76 mmol), de l'oxyde de mercure(II) (2,29 g, 10,6 mmol) et de l'iode (2,69 g, 10,6 mmol), par une lampe à incandescence de 100 W, provoque en 2 h la transformation complète de **2**. Après filtration et addition de diéthyl éther, la phase organique, lavée par des solutions aqueuses de thiosulfate de sodium, d'hydrogénocarbonate de sodium et par l'eau, est concentrée pour conduire à un mélange dont **4** (37%) est séparé par chromatographie (diéthyl éther); cristaux blancs, p.f. 144–145° (diéthyl éther–éther de pétrole);  $[\alpha]_D^{20} +48,7^\circ$  (c 0,9, acétone); r.m.n.- $^1\text{H}$ :  $\delta$  5,27 (dq, 1 H,  $J_{3,4}$  9,8 Hz, H-3), 5,06 (t, 1 H,  $J_{4,5}$  9,8 Hz, H-4), 4,27 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b}$  12,6 Hz, H-6a), 4,21 (m, 1 H, H-6b), 4,05 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3,94 (dq, 1 H,  $J_{5,6a}$  4,2,  $J_{5,6b}$  2,1 Hz, H-5), 2,31 (q, 1 H,  $J_{2c,2a}$  12,  $J_{2c,3}$  5,6 Hz, H-2e), 2,13 (t, 1 H,  $J_{2a,3}$  12 Hz, H-2a), 2,08, 2,03, 2,02 (3 s,  $3 \times 3$  H, 3 Ac); r.m.n.- $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  118,27 (C-1), 36,21 (C-2).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9$ : C, 50,60; H, 6,07; O, 43,33. Trouvé: C, 50,38; H, 6,18; O, 42,78.

L'orthoester **4** a également pu être obtenu, après 2 h d'irradiation et chromatographie, à partir de l'anomère  $\beta$  **3** en présence d'iode et d'oxyde de mercure(II), dans les proportions indiquées ci-dessus.

## REFERENCES

- 1 G. JAURAND, J. M. BEAU ET P. SINAY, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 701–703.
- 2 D. E. WRIGHT *Tetrahedron*, 35 (1979) 1207–1237.
- 3 J. YOSHIMURA, S. HORITO ET H. HASHIMOTO, *Chem. Lett.*, (1981) 375–376.
- 4 G. DESCOTES, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 91 (1982) 973–983.
- 5 J. P. PRALY ET G. DESCOTES, *Tetrahedron Lett.*, (1982) 849–852.
- 6 J. P. PRALY, G. DESCOTES, M. F. GRENIER-LOUSTALOT ET F. METRAS, *Carbohydr. Res.*, 128 (1984) 21–35.
- 7 G. L. INGLIS, J. C. P. SCHWARZ ET L. McLAREN, *J. Chem. Soc.*, (1962) 1014–1019.
- 8 H. H. BAER ET Z. S. HANNA, *Can. J. Chem.*, 59 (1981) 889–906.
- 9 D. HORTON, J. M. TARELLI ET J. D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 23 (1972) 440–446.
- 10 R. J. FERRIER ET P. PRASIT, *Carbohydr. Res.*, 82 (1980) 263–272.
- 11 K. HEUSLER ET J. KALDOVA, *Angew. Chem.*, 76 (1964) 518–531.
- 12 V. MALATESTA ET K. U. INGOLD, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 609–614.
- 13 A. L. J. BECKWITH ET C. J. EASTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 615–619.
- 14 D. H. R. BARTON, W. HARTWIG ET W. R. MOTHERWELL, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 447–448.
- 15 V. G. S. BOX, *Heterocycles*, 19 (1982) 1939–1966.
- 16 M. L. MIHAJLOVIC, S. GOJKOVIC ET S. KONSTANTINOVIC, *Tetrahedron*, 29 (1973) 3675–3685.