

SYNTHESE DE METHOXYCARBONYL-2 METHOXY-2 TETRAHYDROPYRANNOLS-3

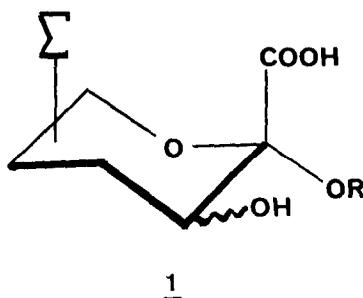
Alfred SAROLI et Alain DOUTHEAU*

Laboratoire de Chimie Organique, Institut National des Sciences Appliquées de LYON,
20, Avenue Albert Einstein, F-69621 VILLEURBANNE Cédex, FRANCE.

Abstract : An oxidative cyclisation of methyl 6-hydroxy 2-methoxy 2-hexenoate 8 and heptenoate 11 leading to title compounds is described. This method has been applied to the synthesis of a methyl glycopyranoside of a methyl heptulosonate.

La neuraminidase (E.C.3.2.1.18) est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de la liaison glycosidique entre l'acide N-acétyl neuraminique et le sucre penultième des glycoprotéines et glycolipides. Il a été clairement démontré qu'elle intervenait dans l'infection grippale (1) et dans la polyarthrite rhumatoïde (2). La conception et la synthèse d'inhibiteurs spécifiques de cette enzyme constituent donc un objectif intéressant sur le plan biologique et thérapeutique.

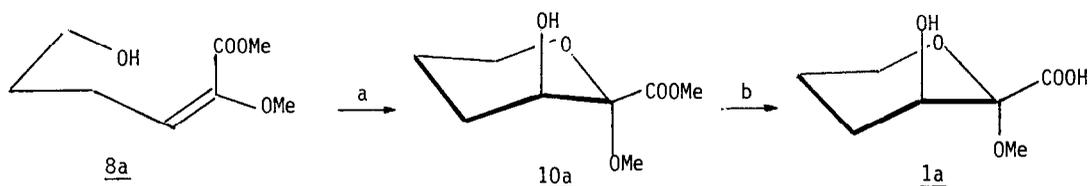
Dans le cadre d'un programme visant à préparer de tels inhibiteurs, nous nous sommes proposés d'accéder à des composés de structure générale 1. Dans ces structures, Σ représente une ou plusieurs fonctions portées par le cycle tétrahydropyrannique et nécessaires à la reconnaissance de la molécule par l'enzyme cible et R une chaîne alkyle ou un reste sucre. Nous décrivons dans cette note une voie d'accès originale à ce motif 1.



Ces dernières années, Sinay et coll., ont développé une synthèse stéréospécifique des glycosides de l'acide N-acétyl neuraminique 3 par oxymercuration-démércuration des alcools 2 (3a,b). Cette stratégie a également permis aux auteurs de préparer l'acide déoxy-3 D-manno octulosonique-2 (3c).

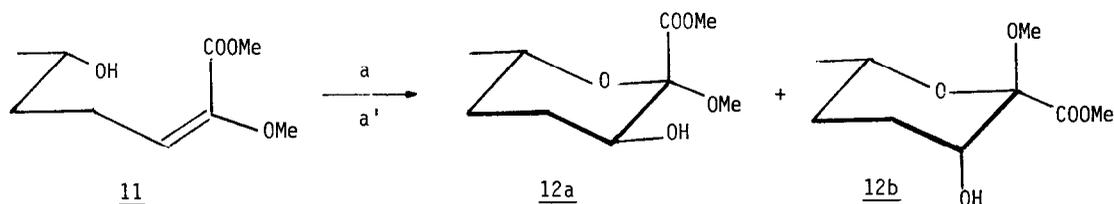
Cette transformation 8 ---> 10 peut également être réalisée en utilisant les conditions développées ces dernières années par Sharpless et coll. pour l'oxydation d'alcools insaturés (10). Soumis à l'action d'un excès (1,5 équ.) d'hydroperoxyde de tertibutyle, en présence de quantités catalytiques d'acétylacétate de vanadyle (CH_2Cl_2 , 20° , 60 h) l'alcool 8a conduit au même tétrahydropyranno 10a que précédemment (Rdt = 75 %). L'oxydation de l'alcool isomère 8b s'avère plus difficile. Soumis aux mêmes conditions que 8a, le taux de transformation de 8b en 10b n'est que de 30 % environ (dosage RMN). Il n'est que de 60 % en présence de 2 équ. d'hydroperoxyde et après 4 h au reflux du benzène.

Finalement, l'ester 10a a pu être hydrolysé sans difficulté dans les conditions habituelles (NaOH , 1M, 2 équ. ; Dowex 50 H^+) en acide correspondant 1a (Rdt = 80 %)



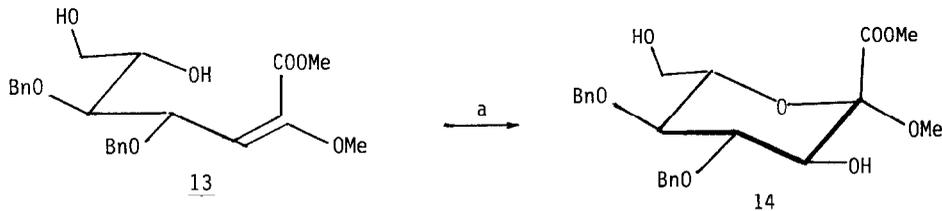
a : tBuOOH , $\text{VO}(\text{acac})_2$ b : HO^- ; H^+

Lors de l'oxydation de l'alcool secondaire 11 (racémique) (11), la diastéréosélectivité de la réaction dépend largement de l'agent utilisé. Avec l'acide m-chloroperbenzoïque (1,1 équ. 20° , 22 h), on obtient un mélange des composés 12a et 12b en proportions très voisines (Rdt = 91 %) alors que l'hydroperoxyde de tertibutyle (2,6 équ., C_6H_6 , 20° , 70 h) conduit très majoritairement à l'isomère 12b (Rdt = 70 %) (9) (12).



a : m-ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	48 %	52 %
a' : tBuOOH, VO(acac) ₂ ..	12 %	88 %

Cette réaction d'oxydation cyclisante est applicable à la synthèse de structures plus élaborées. C'est ainsi que le traitement du diol 13 (13) par l'acide m-chloroperbenzoïque conduit stéréosélectivement au seul glycopyranoside 14 (Rdt = 45 %) (15).



a : m-ClC₆H₄CO₃H (2 équ.), CH_2Cl_2 20° , 30 h

La synthèse par cette méthode de composés 1 porteurs des fonctionnalités de l'acide N-acétyl neuraminique ainsi que la cyclisation des alcools 8, 11 et 13 par d'autres

agents électrophiles sont en cours.

REFERENCES ET NOTES

1. J.A. GRIFFIN, S. BASAK et R.W. COMPANS, *Virology*, 1983, 125, 324.
2. M. DUC-DODON, L. GAZZOLO, G.A. QUASH et T.F. WILD, *J. Gen. Virol.*, 1982, 63, 441.
3. a) J.M. BEAU, R. SCHAUER, J. HAVERKAMP, L. DORDAND, J.F. VLIAGENTHART et P. SINAY, *Carbohydrate Research*, 1980, 82, 125.
b) F. PAQUET et P. SINAY, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 3071.
c) F. PAQUET et P. SINAY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, 106, 8313.
4. F. NICOTRA, L. PANZA, F. RONCHETTI, C. RUSSO et L. TOMA, *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 807.
5. Préparé par hydratation du dihydrofuranne ; J.J. CHILOT, A. DOUTHEAU et J. GORE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II, 1984, 307.
6. H. GROSS, G. ENGELHARDT, J. FREIBERG, W. BÜRGER et B. COSTISELLA, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1967, 707, 35.
7. R.E. IRELAND, R.H. MUELLER et A.K. WILLARD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 2868.
8. Les spectres IR, de RMN et de Masse des composés nouveaux décrits dans cette note sont en accord avec les structures proposées. La configuration de la double liaison des alcools 8 a été déduite de l'analyse des spectres de RMN au vu du déplacement chimique du proton vinylique : 8a 5,2 (t, J=7,5 Hz) 8b 6,2 (t, J=7,5 Hz) par analogie avec ceux rapportés par Ireland et coll. (7)
9. La stéréochimie indiquée est celle qui résulte d'une ouverture concertée des époxydes intermédiaires ; 10a et 10b sont représentés dans leur conformation privilégiée déduite de l'examen des spectres de RMN (350 MHz C_6D_6) 10a 4,05 H_3 équ. s élargi $1_{1/2}=7$ Hz 10b 3,90 H_3 ax. dxd ($J_{ax,ax}=11,2$ Hz $J_{ax,équ}=4,9$ Hz)
10. K.B. SHARPLESS and T.R. VERHDEVEN, *Aldrichimica Acta*, 1979, 63 et références citées.
11. Préparé à partir de 8a ; i) DMSO, $(COCl)_2$, Et_3N (Rdt = 80 %) CH_3MgI Et_2O , -20° (Rdt = 56%)
12. RMN (350 MHz C_6D_6) 12a 3,78 H_3 ax. dxd (J=10,5 Hz J=4,9 Hz) 12b 4,03 H_3 équ. dxdxd (J=8,4 Hz, J=2,8 Hz, J=2,8 Hz) 2,03 OH d(J=8,4 Hz).
13. Préparé en deux étapes à partir du 2,3-di-O-benzyl-4,5-O-isopropylidène-aldehydo-L-arabinose (14) : i) réaction de Wittig-Horner avec le phosphonate 7 (6) et séparation des deux diastéréoisomères par chromatographie sur silice (Rdt = 70%, E/Z=65/35) ; ii) MeOH, PPTS (0,2 équ.), Rdt = 80%. 13 : RMN (350 MHz, C_6D_6) : 5,16 H_3 d(J=9,5 Hz), $[\alpha]_D^{22} = +14^\circ$ (c 1, chloroforme).
14. G. JUST et P. POTVIN, *Can. J. Chem.*, 1980, 58, 2173.
15. La stéréochimie indiquée est celle qui résulterait à nouveau d'une ouverture concertée de l'époxyde intermédiaire. 14 : RMN (350 MHz, C_6D_6) : 3,97 H_3 ax. dxd (J=8,6 Hz, J=6,0 Hz) ; 2,88 OH d (J=6,0 Hz), $[\alpha]_D^{22} = -29^\circ$ (c 1, chloroforme). La structure pyranosique du composé 14 a par ailleurs été confirmée par la multiplicité des protons hydroxyles (RMN 350 MHz, DMSO- D_6) - CH_2OH (t), - $CHOH$ (d).

(Received in France 25 October 1986)