

Preliminary communication

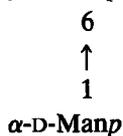
Nouvelle voie d'accès à la configuration β -D-mannopyranoside protégée temporairement en positions 3 et 6

SERGE DAVID ET ALFONSO FERNANDEZ-MAYORALAS

Institut de Chimie Moléculaire d'Orsay, U.A. du C.N.R.S. No. 462, Université Paris-Sud, Bt. 420, F-91405 Orsay (France)

(Reçu le 13 février 1987; accepté le 16 avril 1987)

La séquence **1** est un élément structural important de la chaîne glucidique des glycoprotéines et on la retrouve presque dans toutes les glycoprotéines ramifiées aux résidus d'asparagine (voir, *inter alia*, Ogawa *et al.*¹). Le sucre de branchement



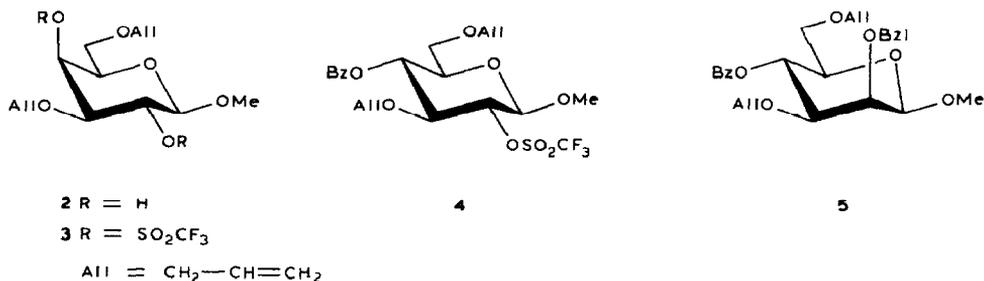
1

a les particularités suivantes: c'est un β -D-mannopyranoside avec des ramifications en 3 et 6. Récemment on a construit la configuration β , notoirement inaccessible, en partant d'un dérivé-D-mannopyranosyl activé exempt de substituant participant en 2, en présence de catalyseurs insolubles à l'argent^{2,3}. Cependant ces techniques ne vont pas sans problèmes et les ramifications ultérieures doivent être préparées sur le réactif de mannosylation.

On trouve dans la littérature quelques exemples de contournement d'un couplage difficile, soit à cause de la rareté du sucre impliqué, soit parce qu'on veut la configuration 1,2-*cis*. On fait suivre un couplage commode d'une modification "post-couplage". On a ainsi converti un résidu 2-acétamido-2-désoxy- β -D-glucopyranosyle en son isomère *galacto*⁴, et construit la configuration β -D-*manno* par inversion au moyen d'une séquence d'oxydo-réduction de la configuration en C-2 d'un résidu β -D-glucopyranosyle, d'accès facile⁵.

Nous désirons attirer l'attention ici sur les avantages de la configuration D-*galacto* comme point de départ. Le galactose est plus économique que le mannose.

Le chlorure de per-*O*-acétylglycosyle correspondant conduit aisément aux β -D-galactopyranosides peracétylés homogènes en présence de promoteurs économiques (voir, *inter alia*, Veyrières et Zollo *et al.*⁶). On peut aisément passer au résidu β -D-galacto libre s'il y a des groupements protecteurs adéquats sur le reste de l'oligosaccharide. En passant par les stannylènes, on peut alors substituer de façon régio-sélective^{7,8} cette unité en position 3, ou en positions 3 et 6. Cette possibilité a été reconnue avec le benzyl- β -D-galactopyranoside⁹, le méthyl- β -D-galactopyranoside^{7,8}, l'allyl-*N*-acétyl- β -lactosaminide, le méthyl-*N*-phthaloyl- β -lactosaminide et le méthyl- β -lactoside¹⁰ et semble donc générale.



Notre modèle est le méthyl-3,6-di-*O*-allyl- β -D-galactopyranoside (**2**), dont la préparation décrite⁷ à partir du méthyl- β -D-galactopyranoside est ainsi modifiée: on fait bouillir à reflux un mélange du galactoside (12,5 mmol) et de (Bu₃Sn)₂O (18,7 mmol) dans l'acétonitrile pendant 20 h. On ajoute du bromure d'allyle (7,5 mL) et du *N*-méthylimidazole⁸ (12,5 mmol) et on poursuit le reflux 48 h. Rendement: 61%.

On prépare le bistriflate selon les techniques décrites¹¹: on ajoute lentement à une solution 50mM de **2** (1 mmol) dans CH₂Cl₂ refroidie à -13°, en présence de pyridine (8 mmol), une solution d'anhydride triflique 0,6M dans le même solvant, d'abord 2,4 mmol puis après 4 h, 0,6 mmol. La c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle, 2:1) indique une réaction complète en 5,5 h. On verse sur un mélange de glace et de NaHCO₃ et on extrait de la façon habituelle le bistriflate **3**, amorphe (83%).

Le traitement d'une solution 60mM du bistriflate **3** (1 mmol) dans le toluène par le benzoate de tétrabutylammonium (8 mmol) produit en 30 min à température ambiante la conversion intégrale de **3** en un produit unique d'après la c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle, 3:1), vraisemblablement **4**. Par chauffage à 100° cet intermédiaire disparaît au profit du dibenzoate **5**, plus polaire, recristallisé dans l'éthanol aqueux, p.f. 93-95° (64%), [α]_D²⁰ -145° (*c* 1,4, chloroforme); r.m.n.-¹H (250 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ 3,56 (s, 3 H, Me), 4,64 (d, 1 H, *J*_{1,2} 0,5 Hz, H-1), 5,50 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9,0 Hz, H-4), 5,80 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 3,2 Hz, H-2).

Anal. Calc. pour C₂₇H₃₀O₈: C, 67,21; H, 6,27. Trouvé: C, 67,42; H, 6,33.

Le succès de la transformation en dibenzoate β -D-*manno* **5** repose essentiellement sur la différence de réactivité des triflates en positions 2 et 4, qui est

apparemment assez grande pour permettre la conversion intégrale en β -D-glucoside 4 avant l'inversion sur C-2. En effet, l'ordre inverse impliquerait comme première étape la substitution du groupe sulfonate en C-2 sur la molécule de D-galactopyranoside, réaction qui entraînerait très probablement une régression de cycle et une transposition, comme avec l'imidazolysulfonate¹². Ce modèle de réaction suggère une alternative aux synthèses publiées du point de branchement dans 1. L'extension au benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-2-désoxy-4-O- β -D-galactopyranosyl- α -D-glucopyranoside, d'accès commode⁶ paraît directe.

REMERCIEMENTS

L'un de nous (A.F.M.) remercie le Centre National de la Recherche Scientifique pour une bourse de séjour en France.

RÉFÉRENCES

- 1 T. OGAWA, H. YAMAMOTO, T. NUKADA, T. KITAJAMA ET M. SUGIMOTO, *Pure Appl. Chem.*, 56 (1984) 779-795.
- 2 H. PAULSEN ET R. LEBUHN, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1983) 1047-1072.
- 3 P. J. GAREGG, C. HENRICKSON, T. NORBERG ET P. OSSOWSKI, *Carbohydr. Res.*, 119 (1983) 95-100.
- 4 P. H. GROSS, F. DU BOIS ET R. W. JEANLOZ, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 244-248.
- 5 H. B. BORÉN, G. EKBORG, K. EKLIND, P. J. GAREGG, A. PILOTTI ET C. G. SWAN, *Acta Chem. Scand.*, 27 (1973) 2639-2644; N. K. KOCHETKOV, B. DIMITRIEV, N. N. MALYSHEVA, A. Y. CHERNYAK, E. M. KLIMOV, N. E. BAYRAMOVA ET V. I. TORGOV, *Carbohydr. Res.*, 45 (1975) 283-290; M. A. E. SHABAN ET R. W. JEANLOZ, *Carbohydr. Res.*, 52 (1976) 115-127; C. D. WARREN, C. AUGÉ, M. LAVER, S. SUZUKI, D. POWER ET R. W. JEANLOZ, *Carbohydr. Res.*, 82 (1980) 71-83; C. AUGÉ, C. D. WARREN, R. W. JEANLOZ, M. KISO ET L. ANDERSON, *Carbohydr. Res.*, 82 (1980) 85-95.
- 6 A. VEYRIÈRES, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1981) 1626-1629; P. H. A. ZOLLO, J. C. JACQUINET ET P. SINAY, *Carbohydr. Res.*, 122 (1983) 201-208.
- 7 T. OGAWA, T. NUKADA ET M. MATSUI, *Carbohydr. Res.*, 154 (1986) 93-101.
- 8 A. FERNANDEZ-MAYORALAS ET M. MARTIN-LOMAS, *Carbohydr. Res.*, 154 (1986) 93-101.
- 9 S. DAVID, A. THIEFFRY ET A. VEYRIÈRES, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1981) 1796-1800.
- 10 J. ALAIS, A. MARANDUBA ET A. VEYRIÈRES, *Tetrahedron Lett.*, (1983) 2383-2386.
- 11 R. W. BINKLEY ET M. G. AMBROSE, *J. Carbohydr. Chem.*, 3 (1984) 1-49.
- 12 F. M. E. S. AHMED, S. DAVID ET J. M. VATÈLE, *Carbohydr. Res.*, 155 (1986) 19-31.