

dihydroxyprogesterone derivatives and other progestogens, *Endocrinology*, 1962, **70**, 283-287.

(7) B. L. Rubin, A. S. Dorfman, L. Black and R. T. Dorfman, Bioassay of estrogen using the mouse uterine response, *Endocrinology*, 1951, **49**, 429-439.

(8) R. I. Dorfman, F. A. Kincl and H. J. Ringold, Anti-estrogen assay of neutral steroids administered by subcutaneous injection, *Endocrinology*, 1961, **68**, 17-24.

(9) L. G. Hershberger, E. G. Shipley and R. K. Meyer, Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method, *Proc. Soc. Exp. Med. (N.Y.)*, 1953, **83**, 175-180.

(10) G. Marois, Action de sept stéroïdes progestatifs de synthèse sur la distance ano-génitale et sur la différenciation sexuelle somatique du rat, *Biologie Médicale*, 1968, **57**, 103-198.

(11) B. Vannier and J. P. Raynaud, Effect of estrogen plasma binding on sexual differentiation of the rat fetus, *Mol. Cell. Endocr.*, 1975, **3**, 323-337.

(12) J. P. Raynaud, Une stratégie de recherche pour les hormones de synthèse : leurs interactions avec les récepteurs hormonaux, In : *Actualités Pharmacologiques* (J. Cheymol, J. R. Boissier et P. Lechat, eds), Masson et Cie, Paris, 1977, **29**, 49-64.

(13) J. Drouin and F. Labrie, Selective effect of androgens on LH and FSH release in anterior pituitary cells in culture, *Endocrinology*, 1976, **98**, 1528-1534.

(14) J. P. Bennett, D. K. Vallance and B. H. Vickery, A method for the direct observation of ovulation inhibition in the mature rat, *J. Reprod. Fert.*, 1967, **13**, 567-569.

(15) U. K. Banik and G. Pincus, Effect of steroidal antiprogestins on implantation of fertilized eggs of rats and mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)*, 1962, **111**, 595-602.

(16) E. V. Jensen, H. I. Jacobson, J. W. Flesher, N. N. Saha, G. N. Gupta, S. Smith, V. Colucci, D. Shiplacoff, H. G. Neumann, E. R. Desombre and P. W. Jungblut, In « *Steroid Dynamics* » (Eds. G. Pincus, T. Nakao and J. F. Tait), Academic Press, N.Y., 1966, p. 133-157.

Une nouvelle méthode de synthèse des oligosaccharides : la cycloaddition sur les éthers butadiéniques d'alcools chiraux *

par Serge David

(Laboratoire de chimie organique multifonctionnelle, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay)

Introduction



Les méthodes de synthèse de disaccharides dérivées de la condensation de Koenigs et Knorr, répondent toutes au schéma général suivant : une unité glucidique est protégée sur tous ses hydroxyles, sauf un, dont l'oxygène est le site nucléophile. Celui-ci va attaquer, sur l'autre unité glucidique, le carbone hémiacétalique, « activé » par un bon groupement partant. Les avantages de la méthode, en particulier sa simplicité, sont évidents. Ses inconvénients, moins visibles dans les manuels, sont bien connus des spécialistes : le rendement et

la configuration α ou β du disaccharide sont également incertains. Certaines variantes, pour certains cas isolés, donnent des résultats



+

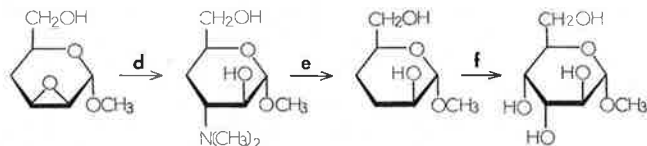
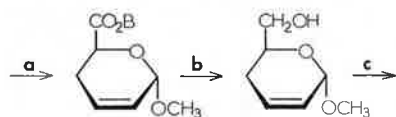


Figure 1.

Synthèse de l' α -altropyranoside de méthyle racémique selon A. Zamojski *et al.* (3). Réactifs : a) Réaction thermique, b) LiAlH_4 , c) $\text{PhCN}-\text{H}_2\text{O}_2$, séparation des isomères, d) HNMe_2 , e) H_2O_2 , pyrolyse, f) OsO_4 .

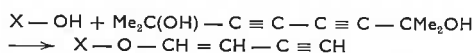
* Conférence présentée au Séminaire de chimie organique de la S.C.F. du jeudi 16 décembre 1976, à Paris (deux autres conférences ont été publiées dans le numéro précédent).

spectaculaires, comme on a pu s'en rendre compte dans l'article précédent, mais on peut cependant juger que, dans l'ensemble, le problème est encore mal dominé.

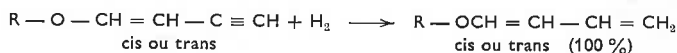
Depuis la publication de Koenigs et Knorr (1), en 1901, toutes les synthèses osidiques relèvent de ce schéma. En 1975, nous avons publié une synthèse de disaccharide qui, pour la première fois, faisait appel à un principe différent (2). La méthode était une extension de la synthèse de l' α -altropyranoside de méthyle racémique, publiée, *inter alia*, par le Professeur Zamojski et ses collaborateurs (3), à Varsovie (Figure 1). On voit que cette synthèse de glycoside de méthyle racémique peut devenir une synthèse de disaccharide chiral si l'on remplace au départ le méthoxy-1 butadiène par un diényl-éther de sucre pourvu que l'assymétrie du sucre soit à même d'orienter sélectivement la cycloaddition et (ou) de permettre la séparation des diastéréoisomères. Nous allons voir maintenant que ce type de synthèse s'est avéré parfaitement possible, et avantageux.

Préparation des diényl éthers de sucres

La préparation du méthoxy-1 butadiène n'est pas généralisable aux alcools compliqués et fragiles. Par contre, nous avons trouvé qu'un sucre présentant un seul hydroxyle libre, $\text{X}-\text{OH}$, s'additionne quantitativement sur le butadiène (introduit dans le milieu sous forme protégée), dans le solvant tétrahydrofurane, en présence de quantités catalytiques d'hydroxyde de potassium (0,1 équivalent, d'ailleurs largement insoluble dans le milieu réactionnel). On obtient un mélange séparable éthers énynyliques, *cis* et *trans* (4) :



La réaction avait été décrite sur le méthanol, avec lequel elle semble un peu moins efficace (5). Nous réduisons ensuite ces éthers énynyliques en éthers butadiéniques par hydrogénation en présence de palladium sur sulfate de baryum et de quinoléine.



Nous avons déjà préparé de cette façon les cinq éthers diényliques *trans* du tableau 1. Nous n'avons représenté que les *trans* pour simplifier mais nous avons également en main les cinq éthers *cis* correspondants, ainsi que les dix éthers énynyliques *cis* et *trans*. Ces vingt composés peuvent être préparés aisément en quantité importante, à l'état pur. Jusqu'à présent, le seul couple *cis-trans* résolu dans cette série était le mélange d'éthoxy-1 butadiènes, qui n'avaient pu être séparés que par chromatographie de vapeur préparative dans le laboratoire du Professeur R. L. Martin (6). En raison de la proximité du chromophore diényl éther et d'un centre chiral, on prévoit que nos éthers doivent présenter du dichroïsme circulaire au voisinage de leur bande d'absorption en U.V., ce qui a été effectivement vérifié (Tableau 2). Leurs propriétés chimiques, autres que la cyclo-addition, sont actuellement en cours d'examen. Notons seulement qu'ils sont hydrolysés quantitativement en 3 minutes à 20 °C dans l'acétone aqueux en présence de chlorure et d'oxyde mercurique, comme les éthers vinyliques ordinaires.

Tableau 1.

Éthers butadiényliques *trans* de sucres et de cyclitols protégés (Bn = CH₂Ph).

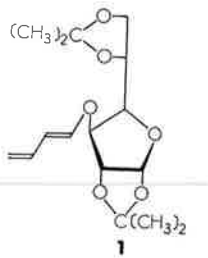
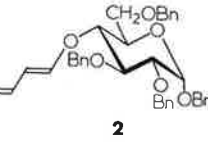
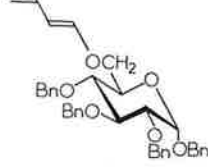
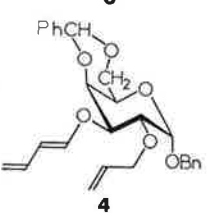
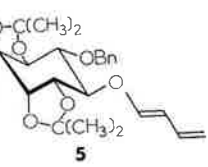
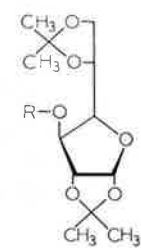
Structure	Caractérisation	Rendement global %
	μ Eb _{0,01} 115°	46
	F 69°	75
	F 59°	50
	—	33
	F 95°	34

Tableau 2.

Dichroïsmes circulaires.



R	Solvant (c ≈ 10 ⁻⁴ M)	max (nm)	Δε
CH ≡ C — CH = CH	cis hexane	235	— 3,12
CH ≡ C — CH = CH	cis méthanol	233	— 1,85
CH ≡ C — CH = CH	trans méthanol	235	+ 1,22
CH ₂ = CH — CH = CH	cis hexane	244	— 1,74

Cycloaddition

Nous n'avons pas de preuves que soit valable ici le mécanisme concerté habituel, avec rapprochement des réactifs dans des plans parallèles. Il est commode de l'admettre pour analyser la stéréochimie de la

réaction. C'est en fonction de cette hypothèse que nous avons dessiné la figure 2. Nous y avons représenté le diényl éther sous sa forme réactive supposée, plane *cissoïde*, et la fonction aldéhyde dans un plan parallèle et situé en avant de celui du diényl éther. L'addition dite *endo* correspond à la configuration qu'on appelle β en nomenclature des sucres. Dans le cas de la figure 2, l'orientation du groupe ester butylique correspond à la configuration D des sucres.

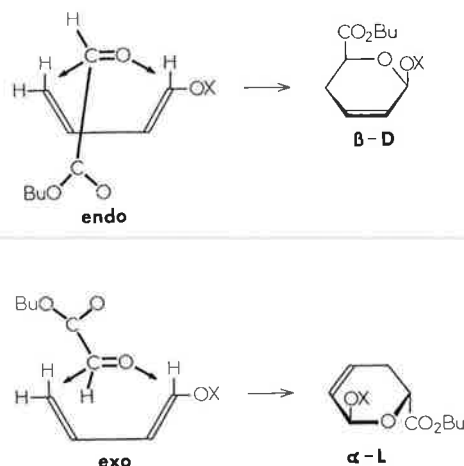
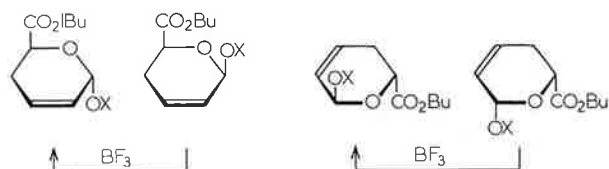


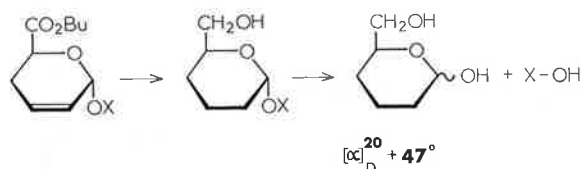
Figure 2.

Stéréochimie de l'addition sur un éther diénylique d'alcool chiral.

Cependant l'approche du diéophile pourrait avoir lieu de l'autre côté du diène, et à ce moment-là, le composé résultant pourrait être décrit comme β-L. Si le radical R n'était pas chiral, ces deux modes d'additions auraient lieu à la même vitesse, les produits β-D et β-L seraient symétriques, et la réaction donnerait le mélange racémique habituel. La chiralité de R entraîne en général une forte stéréosélectivité en faveur de l'un ou l'autre des produits β-D ou β-L. L'addition *exo* donne par contre des cycles dont les configurations correspondent aux configurations α-L (cas de la figure 2), et α-D des sucres. On obtient donc quatre diastéréoisomères de cycloaddition, mais en proportions très différentes. Ce qui est peut-être plus important, c'est que l'on peut en général les séparer facilement les uns des autres. Enfin, en présence de traces d'acides anhydres, les produits β *cis* s'isomérisent en produits α *trans* plus stables presque quantitativement, si bien que le mélange se simplifie en deux constituants :



L'attribution d'une configuration à un des diastéréoisomères isolé se fait toujours de la même façon : s'il est stable en milieu acide anhydre, c'est un α. S'il s'isomérisé (ce qui est facile à voir par chromatographie sur couche mince) c'est un β. Reste à déterminer la configuration du carbone porteur de la fonction ester. Par des méthodes connues, on transforme le dihydropyranne en un sucre (très désoxygéné!), qui est séparé par hydrolyse acide de l'unité X — OH. On prévoit que dans ces conditions, un produit de configuration D doit donner un homologue du D-glycéraldéhyde :



Nous avons effectivement pu préparer un sucre ayant le même pouvoir rotatoire par allongement de 3 méthylènes de la chaîne du D-glycéraldéhyde. Lorsqu'on part d'un produit de cycloaddition de configuration L, on arrive à un sucre réduit de pouvoir rotatoire opposé

à celui-ci. Cette méthode nous a permis de trouver la configuration des dihydropyrannes de cycloaddition dans tous les cas. On peut aussi calculer, à partir de ces chiffres, les taux respectifs de cycloaddition *endo* et *exo* (Tableau 3). On voit que la « règle » de cycloaddition *endo* prédominante n'est nullement respectée régulièrement dans cette série.

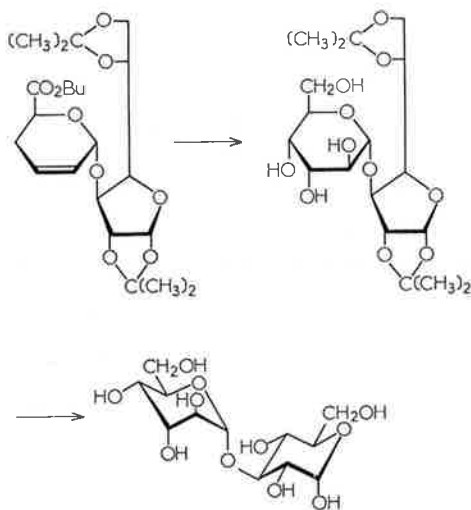
Tableau 3.

Stéréochimie de la cycloaddition sur les éthers diényliques 1 à 5.

Composés (voir Tableau 1)	% Endo (β)		% Exo (α)	
	D	L	D	L
1	18	60	13	9
2	4	52	44	0
3	18	34	48	0
4	54	0	0	46
5	25	8	20	47

Préparation de disaccharides complètement fonctionnalisés

Nous avons d'abord suivi la voie la plus simple, celle qui avait été adoptée par les auteurs polonais (Figure 1). Nous avons vérifié qu'il était effectivement possible d'aboutir à un disaccharide de cette façon. Dans une étape finale, il faut se débarrasser des groupements protecteurs :



L'hydrolyse acide de ce nouveau disaccharide, α -D-altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose libère le D-altrose, qui a été caractérisé à l'état de dibenzylmercaptal cristallisé : celui-ci s'est révélé identique à un échantillon authentique, en particulier en pouvoir rotatoire, ce qui a prouvé que nous avons effectivement construit un énantiomère optiquement pur dans cette séquence de réactions. En fait, celle-ci constitue une synthèse totale du D-altrose. Deux autres dihydropyrannes isomères, obtenus avec un rendement appréciable dans la cycloaddition, correspondant aux configurations α -L et β -L ont été soumis à la même suite de réactions, qui nous a donné finalement les disaccharides α -L-altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose et β -L-altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose. Signalons en passant que l'une des réactions est l'isomérisation d'un époxyde en alcool allylique, d'abord réalisée en deux étapes dont la seconde était une élimination du Cope (Figure 1). Nous faisons maintenant l'isomérisation dans un seul « pot » avec un bien meilleur rendement par l'excellente méthode au sélénophénol récemment publiée (7).

La configuration *altro*, à laquelle on arrive si facilement, n'est malheureusement pas très fréquente dans la nature. Toutefois, les dérivés α -galacto sont presque aussi faciles à obtenir (8) (Figure 3). On part de l'alcool allylique intermédiaire 6 dont la fonction alcool primaire

est protégée par trilylation, et la fonction alcool secondaire oxydée par la méthode Pfitzner-Moffatt, avec un rendement quantitatif. La réduction de la cétone 7 a lieu, comme prévu, presque exclusivement en *trans* du substituant de C-1 et donne l'alcool 8 épimère du

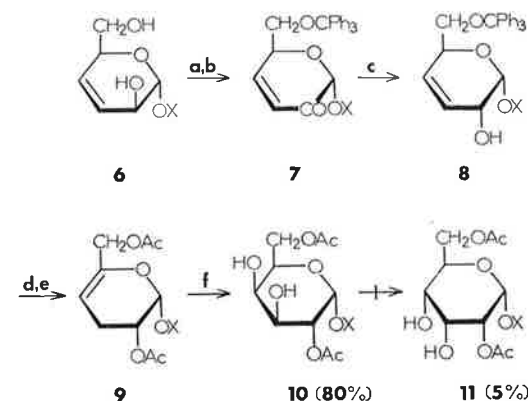


Figure 3.

Construction de la configuration α -D-galacto. Réactifs : a) Ph_3CCl , pyridine, b) Me_2SO , dicyclohexylcarbodiimide, H^+ , c) LiAlH_4 , d) Acide acétique aqueux, e) Ac_2O , pyridine, f) OsO_4 .

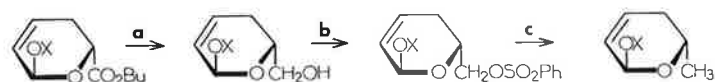


Figure 4.

Construction de la configuration α -L-fuco. Réactifs : a) LiAlH_4 , b) $\text{Ph}\cdot\text{SO}_2\text{Cl}$, pyridine, c) LiAlH_4 .

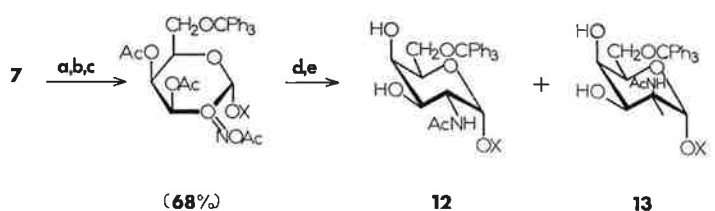


Figure 5.

Synthèse d'un disaccharide α de la N-acétyl-D-galactosamine. Réactifs : a) OsO_4 , b) NH_2OH , c) Ac_2O , pyridine, d) LiAlH_4 , e) Ac_2O , méthanol.

produit de départ. L'hydroxylation *cis* de 8 donne principalement le disaccharide protégé D-galacto (54 %), mais sans doute, à cause du volume du groupement trityl sur C-6, il y a aussi une proportion notable (34 %) de l'isomère α -D-*allo*. Remarquons au passage que la préparation de disaccharides de l'allose par toute autre méthode demanderait des efforts considérables. Quoi qu'il en soit, ce n'est pas une configuration fréquente dans la nature. C'est pourquoi nous avons remplacé à ce stade le trityl par un groupement acétyl, ce qui permet d'atteindre 80 % de rendement en configuration D-galacto

Nous avons construit de la même façon un disaccharide du L-fucose, sucre d'une très grande importance dans le monde animal, qui est le désoxy-6 L-galactose. On part alors d'un produit de cycloaddition α -L, dont on réduit au préalable la fonction ester jusqu'au stade méthyle (Figure 4).

Nous avons vu dans les deux articles précédents l'importance toute particulière de la N-acétyl-D-galactosamine dans les déterminants immuno-chimiques des substances de groupes sanguins. Notre méthode permet également de construire les oligosaccharides correspondants. Après quelques tâtonnements, nous avons trouvé qu'il valait mieux commencer par l'hydroxylation *cis* du composé 7 que par l'amination de sa fonction cétone (Figure 5). On obtient, comme sous-produit, un disaccharide 13 du sucre aminé très rare, N-acétyl-D-talosamine.

Nous avons rassemblé les oligosaccharides que nous avons déjà préparés par cet ensemble de méthodes dans le tableau 4.

Tableau 4.

Oligosaccharides obtenus par la méthode de cycloaddition, à l'état libre ou protégé.

	Réf.
α -D-Altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	4
α -L-Altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	4
β -L-Altropyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	4
α -D-Allopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	4
α -D-Galactopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	4
2-Acétamido-2-désoxy- α -D-galactopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	9
2-Acétamido-2-désoxy- α -D-talopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	9
α -L-Fucopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	9
2,4-Diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy- α -L-arabino-hexopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	9
2,4-Diacétamido-2,3,4,6-tétradésoxy- α -L-ribo-hexopyranosyl-11 \rightarrow 3l-D-glucose	9
α -D-glucopyranosyl-11 \rightarrow 4l-D-glucose	9
α -D-gulopyranosyl-11 \rightarrow 4l-D-glucose	9
α -L-Fucopyranosyl-11 \rightarrow 2l- β -D-altropyranosyl-11 \rightarrow 4l-D-glucose	9
α -L-Fucopyranosyl-11 \rightarrow 2l- β -L-altropyranosyl-11 \rightarrow 4l-D-glucose	9

Conclusion

L'expérience acquise au cours de la préparation des composés du tableau 4 nous permet déjà d'apprécier cette nouvelle méthode par rapport à la condensation de Koenigs-Knorr. Parmi les avantages, notons que la configuration en C-1 est fixée dès le début de la synthèse, que le rendement de la fonctionnalisation est bon, et que les intermédiaires sont faciles à purifier. On construit facilement les configurations α -D-galacto, α -N-acétyl-galactosaminido, α -L-fuco importantes dans les recherches sur les constituants de surface. On bâtit aussi facilement des configurations inhabituelles, comme celles que l'on rencontre dans les antibiotiques glycosidiques. D'une façon générale, on peut broder sans effort supplémentaire notable autour des configurations actives biologiquement. La méthode sera donc un outil utile pour explorer le degré de spécificité des réactions immuno-chimiques et enzymologiques, et la détermination des structures minimales douées de propriétés antibiotiques. La méthode se prête bien au marquage isotopique spécifique par le tritium. Comme les fonctions alcools sont créées consécutivement, elles peuvent être

glycosidées par la méthode traditionnelle au fur et à mesure qu'elles apparaissent, évitant de faire appel à trop de groupements protecteurs.

C'est la première étude de la cycloaddition sur les éthers diényliques d'alcools chiraux, et on pourra peut-être en tirer des conséquences théoriques. D'une façon générale, la chimie des sucres, qui est la plus ancienne branche « établie » de la chimie des produits naturels a eu tendance à se développer dans l'isolement, à cause des différents caractères qui la distinguaient traditionnellement du reste de la chimie organique : nécessité d'une grande adresse expérimentale (ceci n'est plus vrai depuis le développement des chromatographies!), solubilité dans l'eau, et surtout caractère multifonctionnel des produits. Nous voudrions que l'emploi de ces nouvelles méthodes lui fasse profiter de l'énorme acquis de la chimie alicyclique. Le problème principal qui reste à résoudre est celui de la prédiction des configurations obtenues par cycloaddition, car la réaction est bien stéréosélective, mais nous ne pouvons pas encore prédire l'influence du constituant chiral orienteur sur la configuration des produits obtenus.

Les synthèses que nous venons d'exposer sont le résultat des efforts de Jacques Eustache, André Lubineau, Annie Thieffry et Jean-Michel Vatèle.

Bibliographie

- (1) W. Koenigs et E. Knorr, *Ber.*, 1901, 34, 957.
- (2) S. David, A. Lubineau et J. M. Vatèle, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1975, p. 701.
- (3) a) A. Konowal, J. Jurczak and A. Zamojski, *Rocz. Chem.*, 1968, 42, 2045. b) A. Banaszek, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.*, 1972, 20, 925.
- (4) S. David, J. Eustache et A. Lubineau, *J.C.S. Perkin I*, 1974, p. 2274.
- (5) V. F. Kucherov, *Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim.*, 1964, 7, 1318.
- (6) V. Bertin, S. Odier, J. P. Dorie et M. L. Martin, *C.R. Acad. Sci.*, 1969, 268 C, 1549.
- (7) K. B. Sharpless et R. F. Lauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2697.
- (8) S. David, A. Lubineau et J. M. Vatèle, *J.C.S. Perkin I*, 1976, p. 1831.
- (9) Résultats non encore publiés.