

NOUVELLES METHODES DE C-FONCTIONNALISATION ANOMERIQUE :
ACCES AUX PRECURSEURS CHIMIQUES DES C-NUCLEOSIDES†

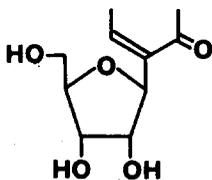
Tomoya Ogawa*, André G. Pernet et Stephen Hanessian**

Département de Chimie, Université de Montréal
Montréal, Québec, Canada

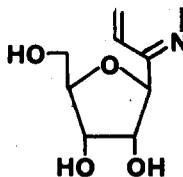
(Received in France 5 July 1973; received in UK for publication 27 July 1973)

Une analyse des méthodes de synthèse des C-nucléosides montre que l'accès à des glucides ayant une fonction adéquate avec une orientation β - sur le carbone anomérique constitue un problème crucial². Il est important de noter que dans les termes de C-nucléosides³ déjà connus, le carbone lié au carbone anomérique est d'autre part lié, soit à deux autres atomes de carbone (tel que dans la showdomycine, oxazinomycine et pseudouridine; type A), soit à un autre atome d'azote (tel que dans les formycines ou la pyrazomycine; type B). Pour qu'une voie d'accès aux C-nucléosides soit d'application générale, ces éléments structuraux doivent être pris en considération, et la fonction liée

type A



type B



au carbone anomérique doit se prêter à diverses transformations, en vue de la construction future de la partie hétérocyclique.

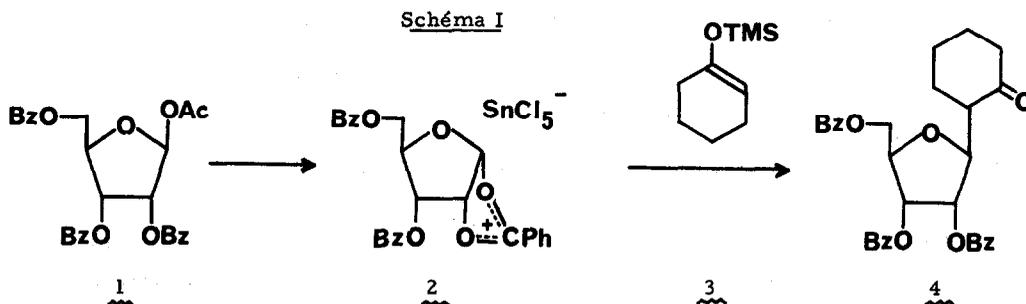
Nous décrivons, dans cette communication, une méthode nouvelle et générale pour l'introduction stéréocontrôlée de chaînes carbonnées fonctionnalisées sur le carbone anomérique. Vu l'importance biologique des C-ribonucléosides, nous décrivons nos résultats dans la série du D-ribose.

† Article dans la série " Preparative and exploratory carbohydrate chemistry "

* Boursier post-doctoral, 1972-1973

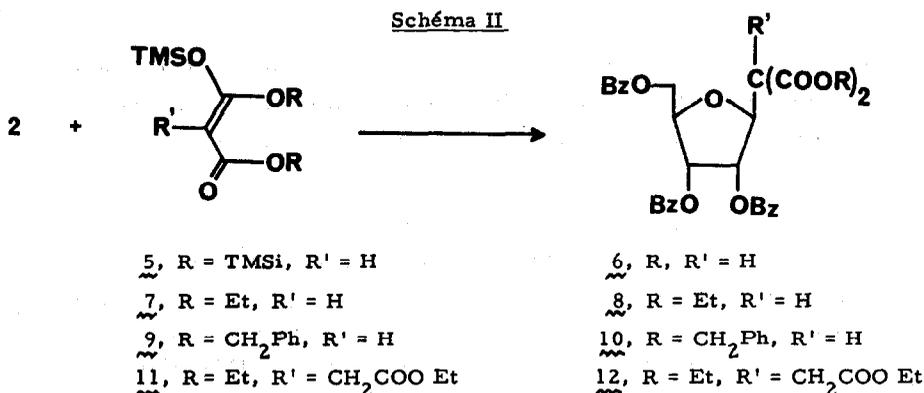
** Auteur à qui s'adresser au Département de Chimie, Université de Montréal ;
Professeur associé, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg,
France, 1973.

Notre approche est basée sur la réaction des dérivés O-silylés d'énols⁴ avec des glucides peracylés en présence d'un acide de Lewis. L'espèce réactive est vraisemblablement l'ion acyloxonium-1,2 correspondant. Le Schéma I illustre la réaction avec l'éther d'énol dérivé de la cyclohexanone, 3.



Dans une réaction typique, l'acétate 1 (2 mmole) a été agité dans 10ml de dichlorométhane, en présence de SnCl₄ (2 mmole) pendant 5 min à 25°. L'éther d'énol 3 a été ensuite ajouté, et après 2h à 25°, le mélange a été versé dans une solution aqueuse de NaHCO₃. Après traitement habituel, la 2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyle) cyclohexanone 4 a été isolée sous forme d'un sirop homogène⁵ (95% ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 46.71° (c 2.1, CHCl₃); M⁺ -C₆H₅COOH (trouvé 420.1570; calculé 420.1572); $\lambda_{\text{Film max}}^{25}$ 1740, 1715cm⁻¹(C=O).

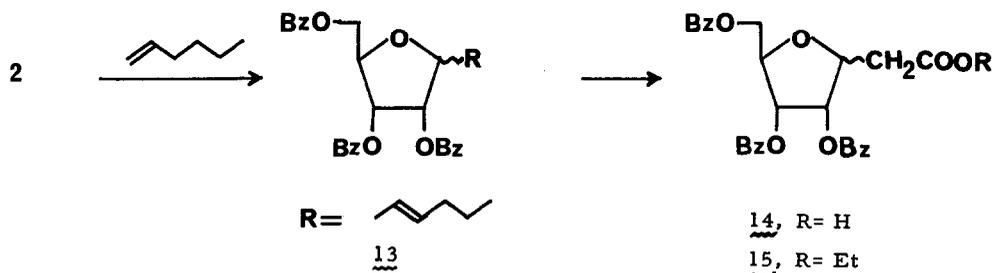
La condensation (25°, 2h) de 5 avec l'acétate 1 (préalablement traité avec SnCl₄) a conduit au diacide 6 (non isolé) qui a été transformé par l'action du fluoroborate de triéthylxonium⁶ en diéthyl 2-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyle) malonate 8 (34% à partir de 1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 21.5° ± 3° (CHCl₃); M⁺ -CH₂OCO C₆H₅ (trouvé 469.1495; calculé 469.1498). La configuration anomérique a été établie par une corrélation chimique⁷.



Le même produit 8 a été également obtenu à partir de 1 (50%). Une condensation avec 9 a donné l'éther benzylique 10 (sirop), qui après hydrogénation (20% Pd-C, EtOAc) et estérification, a fourni 8 (43%), établissant ainsi les relations structurales et configurationnelles de ces C-ribofuranosyle malonates. Le traitement de 1 (0.4 mmole) dans le dichlorométhane par 1.8 mmole de SnCl₄ (25°; 10min), suivie par l'addition de 11, provenant de triéthyle éthanetricarboxylate-1, 1, 2, a conduit au C-riboside correspondant 12 (sirop, 50%); [α]_D²⁵ 21.1° (c 4.9, CHCl₃); p.p.m (CDCl₃): 4.85 (d, J_{1,2} = 5 Hz, H-1); 3.05 (s, CH₂COO), etc; M⁺-EtO (trouvé 645.1959; calculé 645.1972). La débenzoylation de 12 (EtONa, EtOH) a donné le C-riboside correspondant (sirop, 60%). L'acétylation de ce dernier a donné l'acétate correspondant (sirop); M⁺ (trouvé 504.1828; calculé pour C₂₂H₃₂O₁₃ 504.1843). Le dérivé 12 a été également obtenu (20%) à partir de la condensation de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyle-D-ribofuranosyle⁸ avec le sodio-triéthyl éthanetricarboxylate-1,1,2. Il est évident que les C-ribosides du type 12, obtenus en une étape à partir des intermédiaires facilement accessibles, peuvent servir comme précurseurs utiles de C-nucléosides du type A.

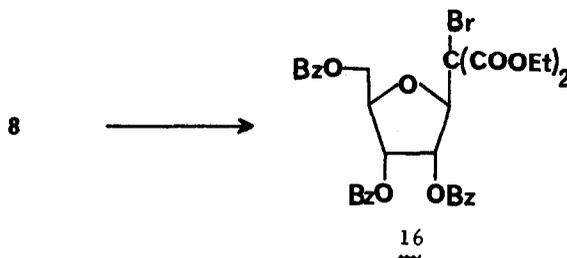
Dans une autre approche, l'ion benzoxonium 2, formé à partir de 1 (2 mmole) et SnCl₄ (2 mmole) dans 10ml de dichlorométhane a été traité avec 1ml d'hexène-1 (25°, 3h). Après traitement habituel, on a isolé le 1-(2,3,5-tri-O-benzoyle-D-ribofuranosyle) hexène-2, 13, sous forme d'un sirop (75% après chromatographie); [α]_D²⁵ 62.5° (c 1.1., CHCl₃); p.p.m.: 5.3 (m, H oléfiniques); M⁺ (trouvé 528.2137; calculé pour C₃₃H₃₃O₇, 528.2148). Le traitement de ce produit avec un mélange de KMnO₄ et KIO₄ (acétone aqueux, 0°, 10h; 25°, 24h) a fourni l'acide 14 (32%, sirop) qui a été estérifié avec Et₃O⁺BF₄⁻ pour donner l'éthyle 2-(2,3,5-tri-O-benzoyle-D-ribofuranosyle) acétate 15 (92%, sirop); [α]_D²⁵ 54.5[±] 3° (c 1.5, CHCl₃); p.p.m.: 4.80 (m, H-1); 2.74 (d, J = 7.4 Hz, CH₂COO); M⁺ + 1 (trouvé 533.1807, calculé 533.1811); M⁺-EtO (trouvé 487.1396; calculé 487.1393) (Schéma III).^{7, 9}

Schéma III



La possibilité d'introduire un halogène sur la chaîne fonctionnalisée en vue de synthèses ultérieures a été réalisée avec les C glycosyle malonates. Le traitement de 8 par du brome dans AcOH-CH₂Cl₂ (25°, 24h), suivie par purification du produit par chromatographie, a fourni le dérivé 2-bromé correspondant 16 (Sirop, 52%); $[\alpha]_D^{25}$ 21° (c 1.65, CHCl₃); p.p.m. 5.16 (d, J_{1,2} = 4 Hz, H-1) etc. ; M⁺ -EtO (trouvé 637.0700 ; calculé 637.0710). L'hydrogénation catalytique (Pd-C, EtOAc, NaOAc) de 16 a conduit à l'ester de départ 8 (quant.) (Schéma IV).

Schéma IV



Nous remercions le Conseil National de recherches du Canada pour une aide financière et l'organisation France-Québec pour l'attribution d'une bourse d'études.

Références

1. Pour quelques publications récentes, voir G. TRUMLITZ et J.G. MOFFATT, J. Org. Chem., 38, 1841 (1973); H. OHRUI et J.J. FOX, Tetrahedron Lett., 1951(1973); J. FARKAS, Z. FLEGELOVA et F. SORM, Tetrahedron Lett., 2279 (1972); L. KALVODA, J. FARKAS et F. SORM, Tetrahedron Lett., 2291 (1970); J. IGOLEN et J.H. DINK, Chem. Commun., 1261 (1971); S. HANESSIAN et A.G. PERNET, Chem. Commun., 755 (1971).
2. H.P. ALBRECHT, D.B. REPKE et J.G. MOFFATT, J. Org. Chem., 38, 1836(1973).
3. Voir, R.J. SUHADOLNIK "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New-York (1970); S. HANESSIAN et T.H. HASKELL, dans "The Carbohydrates", Second Ed. Academic Press, 1970, p.139; J.J. FOX, K. WATANABE et A. BLOCH, Prog. Nucl. Acid Mol. Biol., 5, 251, (1966).
4. Y.N. KUO, F. CHEN, C. AINSWORTH et J. BLOOMFIELD, Chem. Commun., 136, (1971); U. SCHMIDT et M. SCHWOCHAU, Tetrahedron Lett., 4491 (1961); G. STORK et P.F. HURDLIK, J. Am. Chem. Soc., 90, 4462 (1968).
5. Vu que les produits n'ont pas cristallisé, et ont été obtenus sous forme de sirops non distillables, les analyses centésimales ont été remplacées par spectrométrie de masse à haute résolution sur un appareil AEI MS 902.
6. H. MEERWEIN, Org. Syn., 46, 113 (1966).
7. A.G. PERNET, T. OGAWA et S. HANESSIAN, Tetrahedron Lett.; communication suivante.
8. M. BOBEK et J. FARKAS, Coll. Czech. Chem. Commun., 34, 1684 (1969).
9. Les aspects mécanistiques de cette réaction seront discutés dans une publication plus détaillée.