

SYNTHESE, ASSIGNATION ANOMERIQUE ET EPIMERISATION DES C-PENTOFURANOSYLE
MALONATES*

André G. PERNET, Tomoya OGAWA** 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)

Dans le cadre de nos études sur la C-fonctionnalisation des glucides¹⁻³, nous décrivons la synthèse des C-ribofuranosyle et C-arabinofuranosyle malonates, intermédiaires intéressants pour la synthèse de C-glycosides⁴ en général, et des C-nucléosides⁵ en particulier.

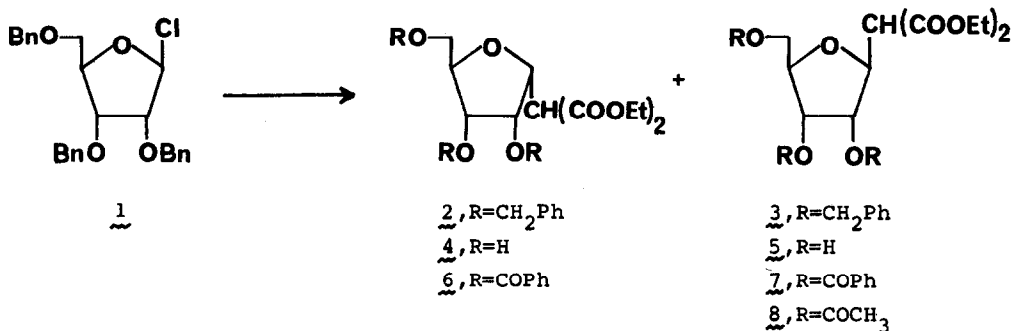
Le traitement du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzyle- β -D-ribofuranosyle⁶ 1 avec le sodio-malonate d'éthyle dans le diméthoxy-1,2 éthane (25°, 24h) a donné le mélange des C-glycosides 2 et 3 sous forme d'un sirop (>85%). Après hydrogénation (20% Pd-C, EtOH), et séparation par chromatographie sur silice contenant 2% d'acide borique (CHCl₃-MeOH, 10:1), le diéthyl 2-(α -D-ribofuranosyle) malonate 4 (31%) et le diéthyl 2-(β -D-ribofuranosyle) malonate 5 (46%) ont été obtenus sous forme de sirops homogènes. L'oxydation de 5 par le periodate a donné le même dialdéhyde [α]_D²⁵ -21 (c 2.3, CHCl₃) que celui provenant de l'oxydation du diéthyl 2-(β -D-glucopyranosyle) malonate^{1,8}, de configuration anomérique connue. La benzylation de chaque anomère a fourni les dibenzoates correspondants, sous forme de sirops homogènes. Pour le diéthyl 2-(2,3,5-tri-O-benzyle- β -D-ribofuranosyle) malonate 7; [α]_D²⁵ 21.8° (c 4.1, CHCl₃); p.p.m. (100 MHz, CDCl₃): 3.84 (d, J_{m,1} = 7.5 Hz, H_m); 4.92 (dd, J_{1,2} = 4.5 Hz; J_{1,m} = 7.5 Hz, H-1), etc. Ces assignations ont été confirmées par découplage de spins internucléaires. Pour le diéthyl 2-(2,3,5-tri-O-benzyle- α -D-ribofuranosyle) malonate 6; [α]_D²⁵ 71.6° (c 3.9, CHCl₃); p.p.m. (100 MHz, CDCl₃): 4.08 (d, J_{m,1} = 7.5 Hz, H_m); 5.12 (dd, J_{1,2} = 4 Hz; J_{1,m} = 7.5 Hz, H-1) etc. L'acétylation de 5 (Ac₂O, pyridine) a donné le triacétate correspondant 8 (sirop); M⁺ 418.1450 (calculé pour C₁₈H₂₆O₁₁; 418.1475).

* 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.

Schéma I

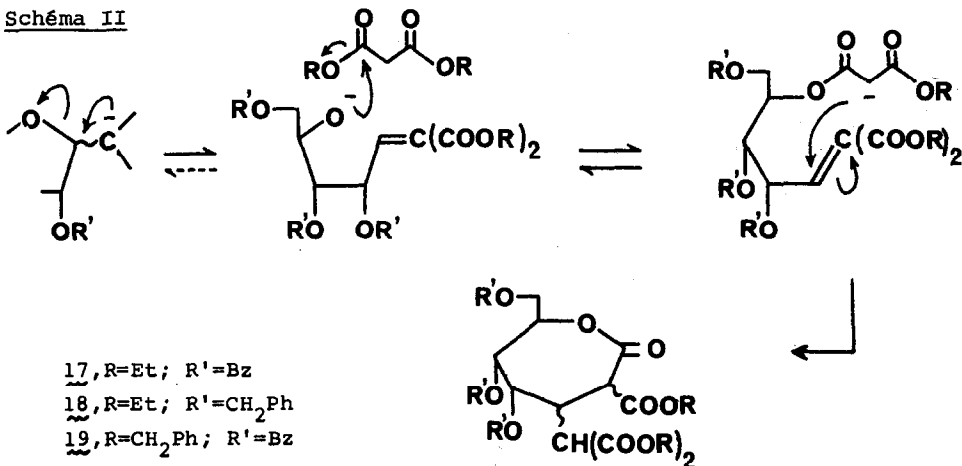


Le traitement du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzyle- α -D-arabinofuranosyle 9 avec le sodio-malonate d'éthyle, dans le malonate d'éthyle (25°, 18h) a conduit à un mélange anomérique de α -D-arabinofuranosyle malonates correspondants 10 et 11, sous forme d'un sirop (quant.). L'hydrogénation (20% Pd-C, EtOH) suivie de séparation par chromatographie (silice, 2% acide borique) a donné des quantités égales de diéthyl 2-(α -D-arabinofuranosyle) malonate 12 et diéthyl 2-(β -D-arabinofuranosyle) malonate 13 (sirops). L'acétylation de chaque épimère a fourni respectivement l'acétate α -14; $[\alpha]_D^{25} 28^\circ$ (c 5.9, CHCl₃); p.p.m. (60 MHz, CDCl₃); 3.24 (d, $J_{m,1} = 9.7$ Hz, H_m); 4.70 (dd, $J_{1,m} = 9.7$ Hz; $J_{1,2} = 3$ Hz, H-1) etc., et l'acétate β -15; $[\alpha]_D^{25} -2^\circ$ (c 6.4, CHCl₃); p.p.m. (60 MHz, CDCl₃); 3.71 (d, $J_{m,1} = 9.9$ Hz, H_m); 4.71 (dd, $J_{1,m} = 9.9$ Hz; $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1) etc; $M^+ + 1$ (m/e 419); $M^+ - \text{OEt}$ (m/e 373). Les assignations anomériques ont été confirmées par une corrélation chimique telle que celle décrite plus haut.

La condensation du bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyle-D-ribofuranosyle 9 16 (mélange anomérique α/β , 3:2) avec le sodio-malonate d'éthyle dans le malonate d'éthyle comme solvant (25°, 18h) a conduit à un produit cristallin 10 (43%), auquel a été assigné la structure 17 (Schéma II); F. 98-98.5°; $[\alpha]_D^{25} 1.25 \pm 1^\circ$ (c 3.5, CHCl₃). L'analogue O-benzylé 18 est formé en faible quantité lors de la condensation de 1 avec le carbanion. Quand la condensation de 16 a été effectuée avec le sodio-malonate de benzyle, l'analogue tribenzylé 19 s'est formé (6%); F. 100.5-101°. Ce dernier a été converti en 11 par hydrogénéolyse et estérification avec le fluoroborate de triéthylxonium 11. L'analogue O-benzylé est également transformé en 17 par hydrogénéolyse et benzoylation. Les produits majeurs dans les condensations du 16 avec les sodio-malonates étaient les dérivés 1,2-O-alkylidéniques correspondants. Il apparaît donc que les α -glycosides désirés sont formés dans ces condensations, mais qu'ils subissent une transformation ultérieure en oxépanes du type 17 dans le milieu réactionnel. Cette hypothèse a été vérifiée expérimentalement en traitant le mélange d'anomères 6 et 7 avec le sodio-malonate d'éthyle, ainsi simulant les conditions de la condensation.

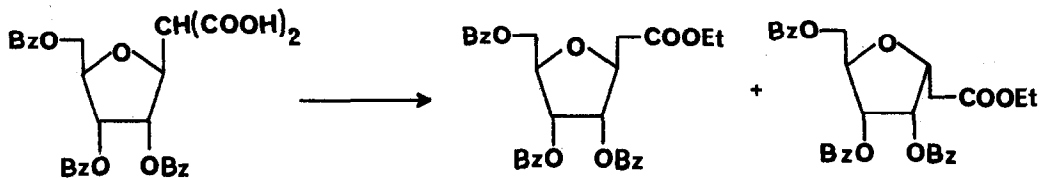
L'oxépane 17 a été alors le seul produit de la réaction. Il est raisonnable de proposer que l'oxanion intermédiaire (schéma II) est piégé par le réactif et que l'épimérisation (anomérisation) 6→7 est détournée vers l'oxépane 17. Il est aussi intéressant de spéculer que l'anomère α -6 est le précurseur principal de l'oxépane 17, puisque l'équilibre d'épimérisation est en faveur de l'anomère β -. Une observation similaire a été rapportée dans la littérature récemment¹². Remarquons pourtant que la formation d'oxépane n'a pas été observée lors de nos études de condensations maloniques dans la série D-arabino, ni dans d'autres séries.¹³

Schéma II



Nous décrivons aussi une épimérisation thermique, acido-catalysée (AcOH, 135°, 6h) lors de la décarboxylation de l'acide 2-(2,3,5-tri-O-benzoyle- β -D-ribofuranosyle) malonique¹⁴20 (schéma III).

Schéma III

20

Après estérification du mélange ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2), les deux monoesters $[\alpha]_D^{25}$ $50.3 \pm 3^\circ$ (c 2.65, CHCl_3) ; M^+ +1 (trouvé 533.1807, calculé, 533.1811) et $[\alpha]_D^{25}$ 24.3° (c 3.3, CHCl_3), ont été obtenus en quantités égales¹⁵ (20% de chaque, à partir de l'ester benzylique de 20 ; sirops). Dans les mêmes conditions les monoesters sont restés inchangés tandis que les malonates 6

et 7 n'ont subi qu'une épimérisation négligeable.

Nous remercions le Conseil National de Recherches du Canada, pour son aide financière, ainsi que l'Organisation France-Québec pour une bourse d'étude attribuée à A.G.P.

REFERENCES

1. S. HANESSIAN et A.G. PERNET, Chem. Commun., 755 (1971).
2. S. HANESSIAN, P. DEXTRAZE et R. MASSE, Carbohyd. Res., 26, 264 (1973).
3. S. HANESSIAN et P. DEXTRAZE, Can. J. Chem., 50, 226 (1972).
4. L.J. HAYNES, Advan. Carbohyd. Chem., 18, 227 (1963) ; 20, 352 (1965).
5. Voir, R.J. SUHADOLNIK, "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New-York, 1970 ; S. HANESSIAN et T.H. HASKELL dans "The Carbohydrates", vol. 2, W. Pigman et D. Horton, ed., deuxième éd., Academic Press, 1970 ; p. 139 ; J.J. FOX, K. WATANABE et A. BLOCH, Prog. Nucleic Acid Mol. Biol. 5, 251 (1966).
6. J.D. STEVENS, R.K. NESS et H.G. FLETCHER, Jr., J. Org. Chem., 33, 1806 (1968).
7. L'oxydation de l'anomère α - a conduit à l'aldéhyde énantiomère : $[\alpha]_D^{25} 26^\circ$ (CHCl₃).
8. C.P.J. GLAUDEMANS et H.G. FLETCHER, Jr., J. Org. Chem., 29, 3284 (1964).
9. M. BOBEK et J. FARKAS, Coll. Czech. Chem. Commun., 34, 1684 (1969).
10. Les produits cristallisés ont donné des analyses centesimales correctes.
11. H. MEERWEIN, Org. Syn., 46, 113 (1966).
12. H. OHRUI et J.J. FOX, Tetrahedron Lett., 1951 (1973).
13. S. HANESSIAN et A.G. PERNET, résultats inédits.
14. T. OGAWA, A.G. PERNET et S. HANESSIAN, Tetrahedron Lett., communication précédente.
15. Une application des règles de Hudson permettrait l'assignation des configurations en position 3 d'après les signes et les valeurs de rotations optiques. Nous préférons remettre la désignation définitive à une date ultérieure.