

CYANO-1 CETO-3 ET -4 L-RHAMNOSES¹

T. HUYNH-DINH, C. GOUYETTE et J. IGOLEN²

Unité de Chimie Organique, Département de Biochimie et Génétique Moléculaire, INSTITUT PASTEUR
28, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX (France)

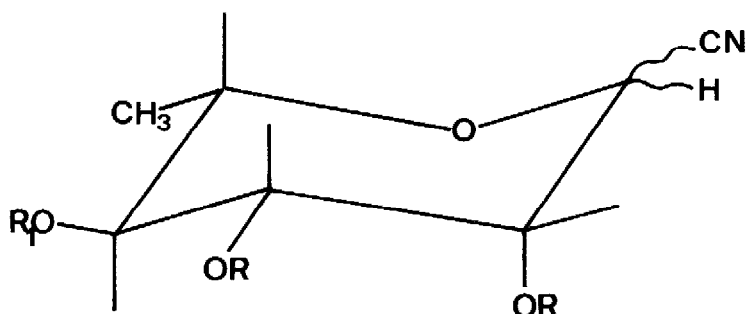
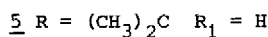
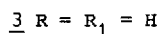
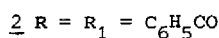
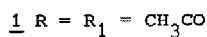
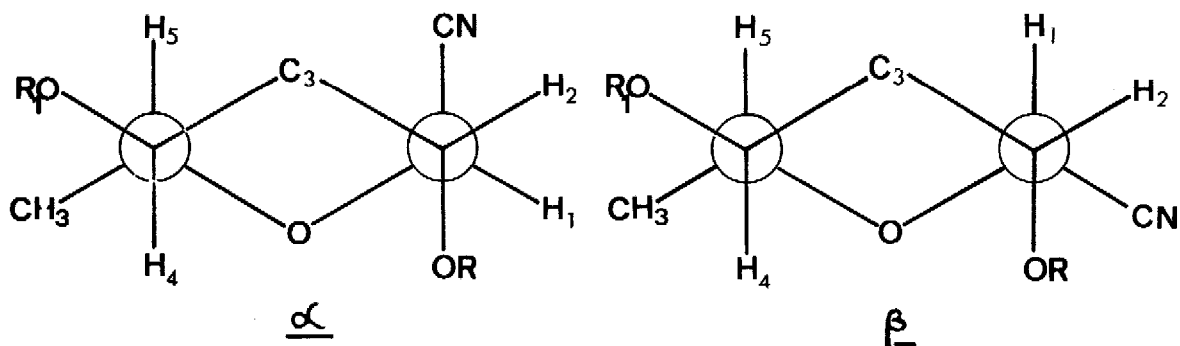
Summary : Oxidation of 1-cyano L-rhamnose and 1-cyano 2-deoxy L-arabino 1-hexenopyranose with DMSO-(COCl)₂ or active MnO₂ gives the corresponding 3-ketone, 4-ketone or γ -pyrones.

Dans notre programme de synthèse d'analogues de C-ribonucléosides naturels², nous nous sommes intéressés au L-rhamnose, après avoir étudié les séries désoxy-2 D-ribose et D-arabinose. Le L-rhamnose, constituant important des parois bactériennes, présente une analogie structurale avec le D-ribofuranose³ et sa configuration se prête à différentes modifications chimiques permettant d'accéder aux céto-nucléosides⁴ et aux énonones de sucres⁵.

Notre schéma de synthèse part d'un intermédiaire clé qui est un cyano-1 rhamnose : le composé 1 α est décrit⁶ comme sous-produit d'une réaction de Koenigs-Knorr à partir du tri-O-acétyl bromo-1 L-rhamnose avec un rendement de 5 %. Ce rendement n'étant que légèrement amélioré (10 %) en modifiant les conditions expérimentales (NaCN, glyme), nous avons repris la synthèse en série tri-O-benzoylée et obtenu ainsi à partir du tri-O-benzoyl-2,3,4 bromo-1 L-rhamnose⁷ (Hg(CN)₂, nitrométhane, 70 h, 20°C) un rendement de 72 % de nitriles 2 α et β (R = R₁ = C₆H₅CO). La séparation des anomères (α/β = 4,5) se fait sur colonne de silice : 2 α [F = 80° ; $[\alpha]_D$ = + 177° (c = 0,16, CHCl₃) ; IR : pic CN non visible ; M⁺ : 485 ; RMN (CDCl₃) : δ 5,14 (d, H₁), 5,50-5,84 (H₂, H₃, H₄), 4,38 (m, H₅), 1,43 (d, CH₃), J₁₂ = 1,8 Hz, J₄₅ = 8,3 Hz, J_{5CH₃} = 6 Hz] et 2 β [F = 85° ; $[\alpha]_D$ = + 219° (c = 0,19, CHCl₃) ; IR : pic CN non visible, M⁺ : 485³; RMN (CDCl₃) : δ 4,83 (d, H₁), 6,11 (dd, H₂), 5,45-5,88 (H₃, H₄), 3,90 (m, H₅), 1,46 (d, CH₃), J₁₂ = 1,5 Hz, J₂₃ = 2,7 Hz, J₄₅ = 8,3 Hz, J_{5CH₃} = 6,0 Hz].

L'attribution de la conformation et de la configuration de 2 se fait grâce à la RMN : pour les deux anomères 2 α et 2 β , la grande valeur de J₄₅ (8,3 Hz) indique deux protons en trans diaxial ; avec des constantes J₁₂ assez faibles et relativement proches (1,8 et 1,5 Hz) la seule structure possible correspond à une conformation C₄¹.

Le proton H₁ le plus déblindé correspond⁸ alors à une position équatoriale, ce qui détermine la configuration de 2 α . Dans le cas de 2 β , on remarque que H₁ et le groupement benzoylé en 2 sont en trans diaxial.

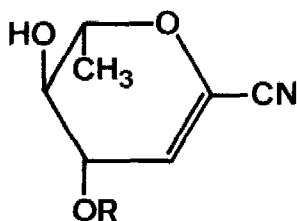


Cette attribution est confirmée par la débenzoylation des nitriles $\underline{2}\alpha$ et β avec le méthanol ammoniacal : $\underline{2}\alpha$ donne le nitrile $\underline{3}\alpha$ attendu (50 %) [$F = 142^\circ$; IR : 2230 cm^{-1} (CN) ; M^{+} : 173 ; RMN (DMSO) : δ 4,85 (d, H_1), 3,88 (t, H_2), 3,44-3,49 (H_3, H_5), 3,24 (t, H_4), 1,22 (d, CH_3), $J_{12} = 2,3 \text{ Hz}$, $J_{45} = 9,1 \text{ Hz}$, $J_{5\text{CH}_3} = 6,1 \text{ Hz}$], accompagné du produit d'élimination 1,2, le cyano-1 didésoxy-2,6 L-arabino-hexéno-1-pyranose $\underline{4}$ (42 %) [$F = 97^\circ$; IR : 2220 cm^{-1} (CN) ; M^{+} : 155 ; RMN (DMSO) : δ 5,75 (d, H_2), 4,00 (m, H_3), 3,20 (d, H_4), 3,93 (dd, H_5), 1,29 (d, CH_3), $J_{23} = 3,0 \text{ Hz}$, $J_{34} = 6,8 \text{ Hz}$, $J_{45} = 9,1 \text{ Hz}$, $J_{5\text{CH}_3} = 6,0 \text{ Hz}$]. Par contre, $\underline{2}\beta$, où l'élimination trans diaxiale est favorisée, fournit exclusivement dans les mêmes conditions expérimentales l'hexéno-1 pyranose $\underline{4}$.

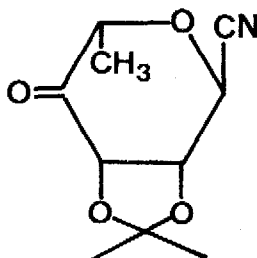
Le nitrile $\underline{3}\alpha$ est protégé en 2,3 par l'acétone en dérivé isopropylidénique $\underline{5}\alpha$ [M^{+} : 213 ; RMN (CDCl_3) : δ 5,13 (s, H_1), 4,55 (dd, H_2), 4,22 (t, H_3), 3,60 (m, H_4, H_5)] et oxydé avec le mélange DMSO- $(\text{COCl})_2$ ⁹ en céto-4 cyano-1 L-rhamnose $\underline{6}$ [IR : 1740 cm^{-1} (CO) ; M^{+} : 211 ; RMN (CDCl_3) : δ 5,15 (d, H_1), 4,55 (d, H_2), 4,77 (H_3), 4,92 (H_5), 1,60 (CH_3), $J_{12} = 1 \text{ Hz}$].

Le cyano-1 hexéno-1 pyranose $\underline{4}$, avec ses deux fonctions OH en 3 et 4 nettement différenciées, présente plus de possibilités d'oxydations. L'oxydation complète de $\underline{4}$ avec le DMSO- $(\text{COCl})_2$ donne la γ -pyrone $\underline{7}$ [$F = 145^\circ$; IR : 2240 cm^{-1} (CN), 1630 cm^{-1} (CO) ; UV (EtOH) : 245 nm (7000), 322 nm (4300) ; M^{+} : 151 ; RMN (CDCl_3) δ 7,27 (s, H_2), 2,30 (s, CH_3) ; coloration avec FeCl_3]. Par traitement avec l'oxyde de manganèse activé¹⁰, dans le chlorure de méthylène, l'alcool allylique de $\underline{4}$ est sélectivement oxydé en cétone-3 $\underline{8}$ (60 %), purifiée par

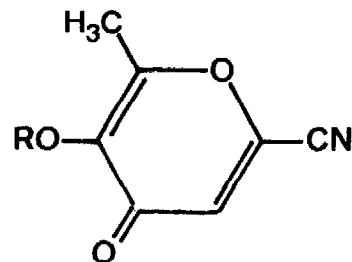
sublimation [$F = 83^\circ$; IR : 2240 cm^{-1} (CN), 1695 cm^{-1} (CO), 1600 cm^{-1} (C=C) ; UV (EtOH) : 272 nm (8000) ; M^+ : 153 ; RMN (CDCl_3) : δ 7,07 (s, H_2), 4,03 (H_2), 4,50 (H_5), 1,70 (CH_3)]. Par contre, on n'observe que très peu de formation de 8 avec le bichromate de pyridinium¹¹. Le nitrile 4 peut être benzoylé sélectivement en 9 avec le chlorure de benzoyle dans la pyridine à 0° [$F = 86^\circ$; m/e : 242 (M-OH) ; RMN (CDCl_3) : δ 5,78 (d, H_2), 5,57 (H_3), 3,70-4,30 (H_4 , H_5), 8,00 (C_6H_5), $J_{23} = 3\text{ Hz}$].



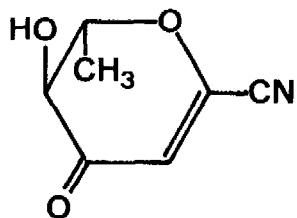
4 R = H
9 R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$



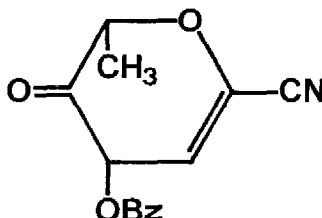
6



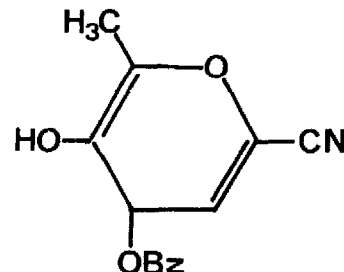
7 R = H
11 R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$



8



10a



10b

L'oxydation de 9 avec le $\text{DMSO}-(\text{COCl})_2$ dans les mêmes conditions que précédemment ne donne pas la cétone-4 10a ou le pyranne 10b isomère attendus, mais la γ -pyrone 11 provenant d'une transposition d'acyle de 3 en 4. [$F = 150^\circ$; IR : 1760 cm^{-1} ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$), 1670 cm^{-1} (CO) ; UV (EtOH) : 275 nm (7200) ; M^+ : 255 ; RMN (CDCl_3) : δ 6,94 (s, H_2), 2,37 (s, CH_3)]. Des isomérisations analogues dans les énonones-2,3 de sucres ont déjà été signalées par Lichtenthaler¹². La structure de 11 a été confirmée par sa débenzoylation avec la soude en 7 ; de même, la benzoylation de 7 dans la pyridine à 0° donne le même composé 11.

Les nitriles décrits sont d'excellents intermédiaires pour accéder ultérieurement aux C-nucléosides en série désoxy-2 ou désoxy-4 amino-4 L-rhamnopyranose et aussi en série L-talloypyranose.

REFERENCES ET NOTE

1. Ce travail a été financé par l'ATP CNRS A 651.3229 "PHARMACOLOGIE DES SUBSTANCES ANTICANCEREUSES ET IMMUNOMODULATRICES".
2. G. Doukhan, T. Huynh-Dinh, E. Bisagni, J.-C. Chermann et J. Igolen *Eur. J. Med. Chem.*, 1979, 14 (4), 375.
3. B.R. Baker, K. Hewson, H.J. Thomas et J.A. Johnson *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 954.
4. J. Herscovici et K. Antonakis *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, 979.
5. F.W. Lichtenthaler *Pure and Applied Chem.*, 1978, 50, 1343.
6. L. Birkofer et B. Hammes *Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 731.
7. R.K. Ness, H.G. Fletcher et C.S. Hudson *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 296.
8. R.U. Lemieux et J.D. Stevens *Can. J. Chem.*, 1966, 44, 249.
A.D. De Bruyn, M. Anteunis, R. De Gussem et G.G.S. Dutton *Carbohydr. Res.*, 1976, 47, 158.
C. Laffitte, A.M. Nguyen Phuoc Du, F. Winternitz, R. Wilde et F. Pratiel-Sosa *Carbohydr. Res.*, 1978, 67, 91.
9. K. Omura et D. Swern *Tetrahedron*, 1978, 34, 1651.
A.J. Mancuso, S.L. Huang et D. Swern *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2480.
A.J. Mancuso, D.S. Brownfain et D. Swern *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 4148.
10. L.F. Fieser et M. Fieser "Reagents for Organic Syntheses" I. John Wiley Inc., New York, 1967, p. 637.
11. E.J. Corey et G. Schmidt *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399.
12. F.W. Lichtenthaler et P. Jarulis *Chem. Ber.*, 1980, 113, 489.

(Received in France 31 July 1980)