

C-NUCLEOSIDES SYNTHETIQUES. SYNTHESE DE C-GLYCOSIDES PRECURSEURS DE C-NUCLEOSIDES PAR ACTIVATION DE L'HYDROXYLE ANOMERE

F. GERMAIN, Y. CHAPLEUR* et B. CASTRO†

Laboratoire de Chimie Organique II, Equipe Associée C.N.R.S. No 558, C.O. 140, 54037, Nancy, France

(Received in France 28 February 1982)

Abstract—Some C-glycosides have been synthesized by condensation of malonate anions on to a derivative of D-ribose 1, activated by means of alkoxytris(dimethylamino)phosphonium salt. This one-step reaction afforded mainly the more stable α derivatives.

Résumé—Divers carbanions maloniques sont condensés sur un dérivé du D-ribose 1, activé au moyen d'un sel d'alkoxytris(diméthylamino)phosphonium. Les C-glycosides obtenus sont de configuration α .

La présence de dérivés C-glycosidiques dans de nombreux produits naturels, suscite beaucoup d'intérêt dans la synthèse de tels composés. En particulier, de nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse de C-nucléosides depuis la mise en évidence de leurs propriétés biologiques.¹ Parmi les différentes voies d'accès aux précurseurs de C-nucléosides, la condensation de carbanions sur les halogénures de glycosyle a été rapportée.² De même qu'en synthèse glycosidique, les dérivés utilisés, activés sur la position anomère, sont le plus souvent des halogénures de glycosyle peu stables.

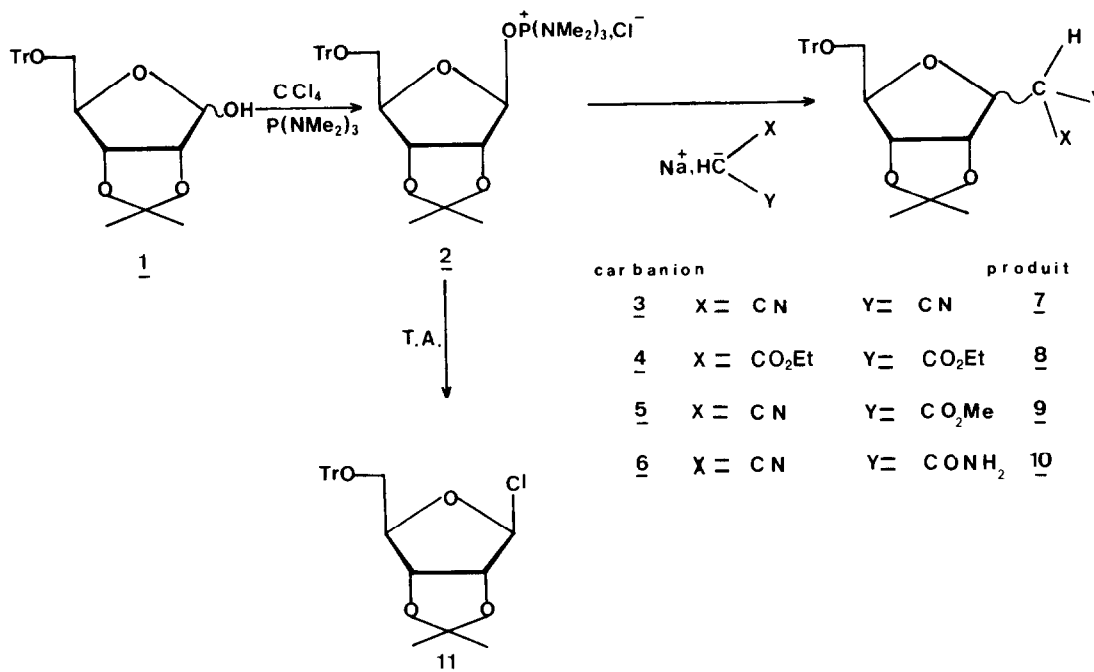
Nous avons proposé, dans des travaux antérieurs, une activation de l'hydroxyle anomère fondée sur la formation d'un sel d'alkoxytris(diméthylamino)phosphonium (sel d'A.T.D.P.). Ces espèces sont de bons intermédiaires de préparation de O,^{3,4} S^{3,4} et N⁵ glycosides.

Nous rapportons dans cet article nos essais de C-glycosidation, utilisant ces intermédiaires. Nous résumons sur le schéma 1 le principe de cette synthèse.

Nous avons montré, que pour l'0-isopropylidène-2,3-0-trityl-5-D-ribose la formation du sel d'A.T.D.P., à lieu à basse température (-40°) conduisant exclusivement au dérivé de configuration β , qui peut subir des réactions de substitutions nucléophiles, à température ambiante⁵. La condensation d'un carbanion peut conduire à un C-glycoside dans des conditions douces.

Nous avons choisi divers malonates symétriques 3 et 4

† Adresse actuelle: Centre de Pharmacologie-Endocrinologie C.N.R.S. I.N.S.E.R.M. Route de Ganges, 34000, Montpellier, France.



Schema 1.

et dissymétriques 5 et 6 et notamment porteurs d'atomes d'azote, permettant la construction d'un hétérocycle azoté. Le sel de sodium de ces dérivés est aisément préparé par action d'une suspension d'hydruure de sodium dans le THF ou le DMF.

Nos premiers essais ont été réalisés avec le sel de sodium 3. Ce sel de sodium (5 équivalents) est ajouté à -40° à la solution du sel d'A.T.D.P. 2, préparé dans le THF suivant la méthode décrite antérieurement⁵. Le retour à température ambiante conduit à la formation d'un produit majoritaire accompagné de sucre de départ désactivé 1. Après hydrolyse et extraction, l'analyse chromatographique révèle la présence de produit de départ, le C-glycoside attendu 7 est isolé à l'état pur avec un rendement de 41%. Le produit de départ est récupéré dans un rendement variant de 15-30%.

En utilisant ces conditions de réaction, il est possible

de préparer les C-glycosides 8, 9 et 10 dans les rendements indiqués sur le Tableau 1. Nous désignerons les anomères par les lettres α et β .

Diverses conditions réactionnelles ont été essayées, notamment la variation de la température. Nous avons pu constater que la réaction n'a pas lieu entre -40° et 0° . Elle n'est appréciable qu'à la température ambiante. Néanmoins, il n'est pas possible d'améliorer les rendements en portant le mélange au reflux du T.H.F.. Le chauffage pendant des temps prolongés entraîne une dégradation des C-glycosides attendus.

La préparation des malonates sodés, au moyen d'hexaméthyl-disilylamidure de sodium, au lieu d'hydruure de sodium, n'entraîne aucun changement du rendement, de même que l'addition de 10 équivalents de carbanion au lieu des 5 équivalents précédemment utilisés.

Le changement de solvant de réaction apporte une

Table 1.

Essai n	Carbanions $X-CH^{-}-Y, Na^{+}$	Produits			Rdt. %	Produit de départ récupéré en %
			α	β		
1	$NC-CH^{-}-CN, Na^{+}$ 3	7	α	100	41	15
			β	0		
2	$EtO_2C-CH^{-}-CO_2Et, Na^{+}$ 4	8	α	90	23	35
			β	10		
3	$NC-CH^{-}-CO_2Et, Na^{+}$ 5	9	α	75	28	20
			β	25		
4	$NC-CH^{-}-CONH_2, Na^{+}$ 6	10	α	90	42	15
			β	10		

Table 2.

Essai n	Carbanions $X-CH^{-}-Y, Na^{+}$	Produits			Rdt. %	Produit de départ récupéré en %
			α	β		
5	$NC-CH^{-}-CN, Na^{+}$ 3	7	α	100	40	22
			β	0		
6	$EtO_2C-CH^{-}-CO_2Et, Na^{+}$ 4	8	-	-	trace	60
7	$NC-CH^{-}-CO_2Et, Na^{+}$ 5	9	α	75	31	21
			β	25		
8	$NC-CH^{-}-CONH_2, Na^{+}$ 6	10	α	90	50	15
			β	10		

* Les rendements en produits isolés sont calculés sur la base du sucre 1 engagé.

légère amélioration notamment par l'utilisation du DMF. Dans ce solvant nous avons pu améliorer les rendements de condensation, en utilisant 5 équivalents du carbanion. Nous notons que dans ce solvant la réaction du carbanion dérivé de **4** ne conduit qu'à des traces de produit. Ce fait n'a pas pu être expliqué. Les résultats obtenus sont rassemblés sur le Tableau 2.

Structure des produits. Les produits isolés présentent un spectre IR et une analyse centésimale compatibles avec la structure attendue. Cependant il importe de connaître la stéréochimie au niveau du carbone anomère. Pour cela nous avons enregistré les spectres RMN ^1H à 250 MHz. En nous fondant sur les données de la littérature⁶, il apparaît que les C-glycosides α , dans la série 0-isopropylidène-2,3-D-ribofuranose, présentent un couplage $J_{5,6}$ nul, alors que cette constante est de 3.5 à 5 Hz dans les dérivés β . La constante $J_{3,4}$ ne permet pas dans ce cas de trancher entre les deux configurations puisqu'elle est dans les deux cas de 3.5–4.5 Hz.

Dans le cas du produit **7**, le spectre confirme la structure α du produit $J_{5,6} = 0$ Hz. Nous n'observons qu'un seul signal pour le proton H_2 , couplé avec le proton anomère H_3 .

Dans l'essai No. 2, nous avons pu isoler l'anomère **8** α . Ceci confirme les résultats obtenus par Moffat^{2e} est ses coll. dans la même série; par contre le dérivé **8** n'a pu être obtenu à l'état pur, exempt du composé **8** α .

Dans le cas des C-glycosides **9** et **10** nous isolons des mélanges de 4 isomères, dus à la structure prochirale du carbanion. Ceci est particulièrement net dans le cas de **9**, où l'on peut observer 4 pics dans la région des esters méthyliques. Nous pensons qu'il s'agit des deux dérivés de configuration α majoritaires ainsi que des deux dérivés β de configuration R et S en C_2 . Bien qu'il ne soit pas possible d'isoler l'un des quatre produits, le spectre RMN montre bien deux doublets attribuables aux protons H_2 des isomères α à 3.97 et 3.93 ppm. Le mélange α/β peut être mesuré par intégration des signaux OMe dans **9** à il est estimé $\alpha/\beta = 75/25$.

Dans tous les cas, la faible proportion de dérivés β , ne permet pas d'attribuer les signaux correspondants.

Le spectre du produit **10** montre la présence majoritaire des dérivés α épimères en C_2 .

DISCUSSION

Les résultats que nous avons exposés, montrent que l'activation par les sels d'A.T.D.P. permet d'accéder à des C-glycosides avec des rendements moyens. La réaction avec les carbanions maloniques a lieu avec des rendements plus faibles qu'avec les nucléophiles azotés ou soufrés,^{3,5} où la réaction est quantitative. Il faut noter la récupération du sucre désactivé à l'hydrolyse que l'on peut attribuer à la décomposition du sel d'A.T.D.P. qui n'a pas réagi. Ceci peut être expliqué par la moins grande réactivité des carbanions vis à vis des sels d'A.T.D.P.. L'amélioration du rendement, lors des essais au sein du DMF peut être due à une plus grande solubilité du carbanion dans le milieu; ce solvant est plus favorable aux réactions de substitution nucléophile sur les sels d'A.T.D.P.⁷

Nous avons d'autre part vérifié que la condensation du carbanion se fait bien sur le sel d'A.T.D.P. et non sur le dérivé chloré **11**, qui proviendrait de la substitution de l'ion chlorure.⁴ Ce dérivé chloré ne réagit pas sur les carbanions sodés dans les conditions de nos essais.

Les produits obtenus sont majoritairement les anomères α . La présence des dérivés de configuration β

s'explique par l'existence d'un équilibre entre les deux formes α et β en milieu basique, selon le schéma déjà proposé par Ohruï et Emoto⁶.

Dans notre cas, la formation du C-glycoside a vraisemblablement lieu par substitution nucléophile du sel d'A.T.D.P. β , conduisant au dérivé α . La réaction d'équilibration fournit le dérivé β . Dans le cas du C-glycoside **7**, l'équilibre est déplacé totalement vers la formation du dérivé **7** α le plus stable.

Nos résultats confirment l'hypothèse⁶ d'une plus grande stabilité des C-glycosides *endo* dans les systèmes bicycliques (3,3,0) octane du type de celui étudié 1.

Notre méthode constitue une bonne voie d'accès aux C-glycosides α du ribose bien que les rendements soient moyens. Néanmoins elle permet d'éviter la préparation d'halogénures de glycosyle.

L'accès aux dérivés β devra se faire par l'intermédiaire d'un sel d'A.T.D.P. de configuration α sur des substrats ne possédant pas de motif isopropylidène en 2,3.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres d'absorption IR ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer PE 580, les spectres RMN sur appareil Cameca 250 MHz. Le solvant étant le chloroforme deutérié, la référence interne étant le tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques sont exprimés en millièmes (δ). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil automatique Perkin-Elmer 141 dans une cuve de 1 dm. Les analyses centésimales de tous les produits sont en accord suivant les normes admises avec les formules brutes proposées. Les évaporations ont été faites sous pression réduite à des températures toujours inférieures à 45°. Les produits sont identifiés par comparaison avec les données de la littérature et par examen des spectres IR et RMN. Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur plaque Merck, utilisant les systèmes d'éluion suivant: A, Toluène-Acétate d'éthyle 10/1 v/v; B, Acétate d'éthyle-hexane 5/5 v/v.

Préparation du sel de phosphonium 2. Le sucre **1**^{8,9} (1 mmole) étant en solution dans 5 ml du solvant choisi (THF ou DMF), on ajoute 2 mmoles de CCl_4 . La solution est refroidie à -40° , sous atmosphère d'argon et maintenue sous agitation. La tris(diméthylamino)phosphine (T.D.A.P.) (1.2 mmole) est alors additionnée goutte à goutte.

Mode opératoire de condensation. A la solution froide du sel d'A.T.D.P., on additionne 5 mmole du carbanion en solution dans 5 ml de solvant, sur une période d'un quart d'heure. Le mélange réactionnel est amené à température ambiante pendant une heure. On procède alors à une hydrolyse par solution saturée de chlorure d'ammonium (50 ml). Les produits organiques sont extraits par trois fois 50 ml d'éther. Cette phase organique est lavée à l'eau, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice.

Description des produits

Anhydro-3,6-désoxy-2-cyano-2-0-isopropylidène-4,5-O-trityl-7-D-alto-heptononitrile 7 α , gomme; $(\alpha)_D^{25} = -25.9^\circ$ (CHCl_3 ; 0.42); R_f 0.6 (éluant A) IR $\nu_{\text{CN}} = 2150 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl_3) 250 MHz δ : 4.06, d, $J_{2,3} = 8 \text{ Hz}$, 1H, H_2 ; 4.78, dd, $J_{3,4} = 4.25 \text{ Hz}$, 1H, H_3 ; 4.95, dd, $J_{4,5} = 6.24 \text{ Hz}$, 1H, H_4 ; 4.78, d, 1H, H_5 ; 4.33, t, $J_{6,7} = J_{6,7} = 3.25 \text{ Hz}$, 1H, H_6 ; 3.47, dd, $J_{7,7} = 10.25 \text{ Hz}$, 1H, H_7 ; 3.17, dd, 1H, H_7 ; 1.55, s, 3H, 1.37, s, 3H, isopropylid.; 7.2–7.6 massif, 15H, trityl. Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$; Calc.: C, 74.98; H, 5.87; N, 5.83. Tr.: C, 74.53; H, 6.02; N, 5.74.

Anhydro-3,6-désoxy-2-carbéthoxy-2-0-isopropylidène-4,5-O-trityl-7-D-alto-heptonate d'éthyle 8 α , gomme; $(\alpha)_D^{25} = +43^\circ$ (CHCl_3 ; 0.33), lit.^{2e} $(\alpha)_D^{20} = +35^\circ$ (CHCl_3 ; 1.0); R_f 0.6 (éluant A), IR $\nu_{\text{COOEt}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl_3) 250 MHz δ : 3.83, d, $J_{2,3} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, H_2 ; 4.88, dd, $J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$, 1H, H_3 ; 5.01, dd, $J_{4,5} = 6 \text{ Hz}$, 1H, H_4 ; 4.67, d, 1H, H_5 ; 4.22, t, $J_{6,7} = 4 \text{ Hz}$, 1H, H_6 ; 3.26, dd, $J_{6,7} = 4.25 \text{ Hz}$, 1H, H_7 ; 3.06, dd, $J_{7,7} = 10 \text{ Hz}$, 1H, H_7 ; 1.48, s, 3H, 1.29, s, 3H, isopropylid.; 1.27, 1.28, dt, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3 ; 4.28, 4.23, 4.21, tq, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3 ; 7.2–7.6,

massif, 15H, trityl. Analyse $C_{34}H_{38}O_8$: Calc.: C, 71.06; H, 6.66. Tr.: C, 70.43; H, 6.8.

Dans le cas des composés **9** α et **10** α nous observons un dédoublement des protons, nous sommes en présence de deux épimères en C_2 .

Anhydro-3,6-desoxy-2-cyano-2-0-isopropylidène-4,5-0-trityl-7-D-altro-heptonate de méthyle 9 α , gomme; $(\alpha)_D^{25} = +0.8^\circ$ ($CHCl_3$; 0.3); R_f 0.54 (éluant A), $IR_{\nu}CN = 1755\text{ cm}^{-1}$. RMN ($CDCl_3$) 250 MHz δ : 3.97, d, $J_{2,3} = 8.25\text{ Hz}$, 3.93, d, $J_{2,3} = 9.5\text{ Hz}$, 1H, H₂; 4.88, dd, $J_{3,4} = 4\text{ Hz}$, 1H, H₃; 4.97, dd, $J_{4,5} = 6.25\text{ Hz}$, 4.98, dd, $J_{4,5} = 6.25\text{ Hz}$, 1H, H₄; 4.73, d, 1H, H₅; 4.29, t, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 4.28, t, $J_{6,7} = 3.25\text{ Hz}$, 1H, H₆; 3.43, dd, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 3.36, dd, $J_{6,7} = 3.25\text{ Hz}$, 1H, H₇; 3.12, dd, $J_{7,7} = 10.25\text{ Hz}$, 3.10, dd, $J_{7,7} = 10\text{ Hz}$, 1H, H₇; 1.3, m, 3H, 1.5, m, 3H, isopropylid.; 3.85, s, 3.8, s, 3H, OCH_3 ; 7.2–7.6, massif, 15H, trityl. Analyse $C_{31}H_{31}O_6N$: Calc.: C, 72.49; H, 6.03; N, 2.72. Tr.: C, 72.02; H, 6.09; N, 2.45.

Anhydro-3,6-desoxy-2-cyano-2-0-isopropylidène-4,5-0-trityl-7-D-altro-heptonamide 10 α , gomme; $(\alpha)_D^{25} = +6.66^\circ$ ($CHCl_3$; 0.3); R_f 0.37 (éluant B), $IR_{\nu}CO = 1700\text{ cm}^{-1}$; $\nu NH_2 = 3400\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. RMN ($CDCl_3$) 250 MHz δ : 3.88, d, $J_{2,3} = 9\text{ Hz}$, 3.85, d, $J_{2,3} = 8.5\text{ Hz}$, 1H, H₂; 4.69, dd, $J_{3,4} = 4\text{ Hz}$, 4.74, dd, $J_{3,4} = 4\text{ Hz}$, 1H, H₃; 4.89, dd, $J_{4,5} = 6\text{ Hz}$, 4.95, dd, $J_{4,5} = 6\text{ Hz}$, 1H, H₄; 4.73, d, $J_{5,6} = 3.5\text{ Hz}$, 4.73, d, $J_{5,6} = 3.5\text{ Hz}$, 1H, H₅; 4.33, t, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 4.31, t, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 1H, H₆; 3.34, dd, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 3.31, dd, $J_{6,7} = 3.5\text{ Hz}$, 1H, H₇; 3.17, dd, $J_{7,7} = 10\text{ Hz}$, 3.15, dd, $J_{7,7} = 10\text{ Hz}$, 1H, H₇; 1.3, m, 3H, 1.5, m, 3H, isopropylid.; 6.6, 6.5, 6.2, 2H, NH_2 ; 7.2–7.5, massif, trityl. Analyse $C_{30}H_{30}O_5N_2$: Calc.: C, 72.27; H, 6.06; N, 5.61. Tr.: C, 72.02; H, 6.00; N, 5.28.

Remerciements—Nous tenons à remercier Mr. le Pr B. Gross et le Dr. F. Chrétien pour d'utiles discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹S. Hanessian et A. G. Pernet, *Adv. in Carbohydr. Chem. Biochem.* **33**, 111 (1977).
- ^{2a}J. V. Kostir et M. Queisnerova, *Chem. Listy*, **43**, 277 (1949), *Chem. Abstr.* **45**, 553 (1951); ^bA. Rosenthal et A. Brink, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.* **2**, 343 (1975); ^cF. Weygand et H. Ziemann, *Ann.* **687**, 179 (1962); ^dS. Hanessian et A.G. Pernet, *J.C.S. Chem. Comm.*, 755 (1971); ^eS. Hanessian et A.G. Pernet, *Can. J. Chem.* **52**, 1266 (1974), *ibid.* **52**, 1280 (1974); ^fH. Ohrui et J. J. Fox, *Tetrahedron Letters* **22**, 1951 (1973); ^gH. Ohrui, G. H. Jones, J. G. Moffat, M. L. Maddox, A. T. Christensen et S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4602 (1975).
- ³F. Chrétien, Y. Chapleur, B. Castro et B. Gross, *J. Chem. Soc. Perkin I* 381 (1980).
- ⁴Y. Chapleur, B. Castro et B. Gross *Tetrahedron* **33**, 1609 et 1615 (1977).
- ⁵F. Chrétien, B. Castro et B. Gross, *Synthesis* 937 (1979).
- ⁶H. Ohrui et S. Emoto, *J. Org. Chem.* **42**, 1951 (1977).
- ⁷B. Castro, M. Nacro et C. Selve, *Tetrahedron* **35**, 627 (1979).
- ⁸M. Kiso et A. Hascwaga, *Carbohydr. Res.* **52**, 95 (1976).
- ⁹R. S. Klein, H. Ohrui et J. J. Fox, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.* **1**, 265 (1974).