

Note

Synthèse de dérivés aminés du méthyl-3-désoxy-3-nitro- α - et β -D-glucopyranoside

F. J.-M. RAJABALEE*

Département de Chimie, Université Sir George Williams, Montréal (Canada)

(Reçu le 2 février 1972; accepté après modification le 3 juillet 1972)

La synthèse des 3-désoxy-3-nitro sucres par condensation du nitrométhane avec un dialdéhyde dérivé d'un glucide¹ (réaction de Baer–Fischer), d'après une modification de la réaction d'Henry², a rendu accessible un grand nombre d'intermédiaires qui ont servi notamment dans l'élaboration des sucres aminés, polyaminés et ramifiés, ainsi que dans la synthèse de dérivés nitrés et aminés des nucléosides³. La récente découverte dans la nature du premier sucre nitré, l'évernitrose⁴, dérivé du 3-désoxy-3-nitro-D-glucose, illustre l'importance de ces sucres.




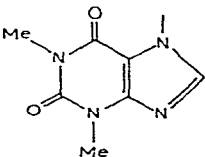
Dans le cas des hexopyranoses, les efforts ont été orientés vers la synthèse de sucres nitrés comme anomères β^3 en particulier, les dérivés étant plus faciles à cristalliser et à isoler. Il nous a semblé intéressant cependant d'entreprendre la synthèse de dérivés du méthyl-3-désoxy-3-nitro- α - et β -D-glucopyranoside, non seulement à cause de leur importance comme intermédiaires de synthèse, mais aussi en vue d'études comparatives des séries α et β . Nous rapportons dans ce mémoire la synthèse de quelques dérivés aminés et anomériques du 3-désoxy-3-nitro-D-glucose.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons réalisé la synthèse des sucres **5** à **12** par l'action de bases azotées (éthylamine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine) sur le méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène-3-désoxy-3-nitro- α -D-glucopyranoside (**3**) et son anomère β (**4**). On exploite, dans de telles réactions, l'influence du groupement nitro dans les nitro-acétates **3** et **4** qui facilite l'élimination de l'acide acétique en milieu alcalin et permet l'introduction de bases azotées en position 2, par l'addition de Michael^{5–7}. Des exemples^{7–12} de telles réactions sont connus parmi les 3-désoxy-3-nitro sucres, surtout dans la série β ; le présent travail démontre cependant qu'avec l'éthylamine, la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine comme agents nucléophiles, la réaction procède aussi facilement dans les deux séries anomériques, dans des conditions douces et avec de bons rendements (73 à 98 %). Quelques réactions d'élimination–

*Adresse actuelle : Department of National Health and Welfare, Health Effects Division, Environmental Health Centre, Tunney's Pasture, Ottawa K1A 0L2 (Canada).

addition semblables⁷ ont été effectuées à partir de **2** par chauffage à reflux dans le toluène, en présence d'alumine basique : la présente voie offre l'avantage de procéder à basse température et se prête admirablement aux agents nucléophiles thermiquement instables.

Série α R = H, R' = OMe	R''	Série β R = OMe, R' = H
1	OH	2
3	OAc	4
5	NHEt	6
7		8
9		10
11		12
		13

Puisque la réaction passe par l'intermédiaire d'une nitro-oléfine, puis par une addition nucléophile, on produit ainsi deux centres asymétriques en C-2 et C-3, avec la possibilité de former quatre diastéréoisomères. Bien qu'on puisse assumer *a priori* la configuration la plus stable (*D-gluco*) en vue des résultats précédents^{7-9,12-15}, une preuve de la configuration en C-2 et C-3 s'impose néanmoins : L'examen du spectre de r.m.n. des produits d'addition **5** à **12** montre que H-3 se détache nettement des autres protons dans la région de τ 4,83 à 5,40, et apparaît comme un triplet ou un quadruplet avec des constantes de couplage de l'ordre de 9,6 à 11,5 Hz. Ces valeurs suggèrent un couplage axial-axial entre H-3 et H-2 et entre H-3 et H-4; les dérivés **5** à **12** ont donc la configuration *D-gluco*. Comme preuve complémentaire à cette assignation, le proton anomérique des dérivés **5** à **12** donne un doublet dans la région de τ 5,09 à 5,68 : les constantes de couplage sont de l'ordre de 2,9 à 3,7 Hz (couplage axial-équatorial) dans la série α et 7,7 à 8,5 Hz (couplage axial-axial) dans la série β . Puisque H-1 est équatorial dans la série α et axial dans la série β , H-2 doit donc être axial dans les deux séries en accord avec la configuration *D-gluco* des dérivés. On

remarque ainsi la stéréosélectivité de cette réaction, qui favorise la configuration *D-gluco* dans les deux séries.

Ces réactions d'élimination-addition ne se limitent pas à des agents nucléophiles simples. Ainsi, le dérivé nucléosidique **13** a été synthétisé à partir de **4** en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans le benzène, après chauffage à reflux pendant 40 h¹². Nous avons réalisé avec un bon rendement la même synthèse en 28 h à température ambiante en traitant **4** avec la théophylline en présence de triéthylamine.

De telles réactions ont des applications multiples: elles permettent d'introduire des groupements fonctionnels non seulement en C-2, mais aussi en C-4^{9,13,14}; la condition essentielle consiste à avoir des groupements qu'on peut facilement éliminer en présence de base (par exemple *O*-acétyle, *O*-benzoyle) sur C-2 ou C-4, ou sur les deux positions, c'est-à-dire en position β par rapport au groupement nitro.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales. — Les évaporations ont été effectuées à 35–40° (température extérieure) sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les points de fusion ont été déterminés dans des tubes capillaires à l'aide d'un bloc d'aluminium chauffé électriquement et muni d'un thermomètre calibré. Les pouvoirs rotatoires furent déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (modèle 141). Les spectres i.r. ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer (modèle 457); les spectres de résonance magnétique nucléaire (r.m.n.) ont été enregistrés avec un spectromètre Varian HA-100 dans le chloroforme-*d* (en solution 0,2M) contenant du tétraméthylsilane comme étalon interne (abréviations : s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet). Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) ont été effectuées sur du MN-Kieselgel G (Machery-Nagel Co.) avec le mélange benzène-acétate d'éthyle (3:1, v/v). Toutes les réactions ont été suivies par c.c.m. et furent complétées dans les périodes spécifiées. Tous les produits bruts étaient homogènes en c.c.m. avant la recristallisation.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-2-éthylamino-3-nitro- α -D-glucopyranoside (**5**). — On dissout le nitroacétate **3** (500 mg) dans le tétrahydrofurane (20 ml) et on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, une solution aqueuse d'éthylamine (5 ml, 70 %, v/v). La réaction s'effectue à temp. ambiante et se complète en 35 min. On évapore alors la solution pour obtenir un résidu jaunâtre qui cristallise à partir de l'éthanol pour donner **5** (522 mg, 95 %). Une recristallisation dans l'éthanol donne de fines aiguilles incolores, p.f. 179–180°, $[\alpha]_D^{23} + 75,6^\circ$ (c 0,4, chloroforme); spectre i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1552 (NO₂), 700 et 760 cm⁻¹ (phényle), bande NH à 3320 cm⁻¹ très faible; données de r.m.n. : τ 2,65 (s, 5 protons, Ph), 4,48 (s, 1 proton, PhCH), 5,15 (d, 1 proton, J 3,7 Hz, H-1), 5,40 (t, 1 proton, J 10,2 Hz, H-3), 6,57 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₂N₂O₆ (338,37) : C, 56,80; H, 6,55; N, 8,28. Trouvé : C, 56,55; H, 6,42; N, 8,19.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-2-éthylamino-3-nitro- β -D-glucopyranoside (**6**). — Une solution aqueuse d'éthylamine (5 ml, 70 %, v/v) est introduite goutte à

goutte, sous agitation magnétique, dans une solution de **4** (500 mg) dans le tétrahydrofuranne (20 ml). Après 4 h à temp. ambiante le mélange réactionnel est évaporé et le résidu jaunâtre est séché par addition et distillation d'éthanol. Le produit est cristallisé dans l'éthanol à 5° (355 mg). Après addition d'eau aux eaux-mères, on obtient 70 mg (rendt. total 425 mg, 77%). Une recrystallisation dans l'éthanol donne de longues aiguilles minces et incolores, p.f. 160–161°, $[\alpha]_D^{23} - 67,8^\circ$ (c 0,6, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3332 (NH), 1553 (NO₂), 770 et 708 cm⁻¹ (phényle); données de r.m.n. : τ 2,65 (s, 5 protons, Ph), 4,48 (s, 1 proton, Ph CH), 5,36 (q, 1 proton, *J* 10,6 et 10,0 Hz, H-3), 5,68 (d, 1 proton, *J* 7,7 Hz, H-1), 6,46 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₆H₂₂N₂O₆ (338,37) : C, 56,80; H, 6,55; N, 8,28. Trouvé : C, 56,77; H, 6,48; N, 8,21.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-3-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)-α-D-glucopyranoside (7). — À une solution de **3** (500 mg) dans le tétrahydrofuranne (20 ml) on ajoute goutte à goutte de la pyrrolidine (5 ml). Après 1 h à temp. ambiante on évapore le mélange réactionnel pour obtenir un sirop jaunâtre qui cristallise lentement. Une addition d'éthanol suivie d'une distillation mène à un résidu jaune pâle qui cristallise dans l'éthanol (310 mg). On additionne aux eaux-mères de l'eau et obtient une deuxième récolte de **7** (160 mg, rendement total 470 mg, 91%). Une recrystallisation dans l'éthanol donne de fines lamelles brillantes et incolores, p.f. 147–149°, $[\alpha]_D^{23} + 108,8^\circ$ (c 0,4, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1558 (NO₂), 763 et 704 cm⁻¹ (phényle); données de r.m.n. : τ 2,65 (s, 5 protons, Ph), 4,48 (s, 1 proton, PhCH), 4,83 (q, 1 proton, *J* 11,1 et 9,6 Hz, H-3), 5,10 (d, 1 proton, *J* 3,2 Hz, H-1), 6,60 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₄N₂O₆ (364,40) : C, 59,33; H, 6,64; N, 7,69. Trouvé : C, 59,56; H, 6,73; N, 7,79.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-3-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)-β-D-glucopyranoside (8). — On ajoute de la pyrrolidine (2 ml) goutte à goutte, sous agitation magnétique, à une solution de **4** (500 mg) dans le tétrahydrofuranne (20 ml). Après 1 h à temp. ambiante, le mélange réactionnel est évaporé et l'on obtient un sirop jaunâtre qu'on sèche par addition et distillation d'éthanol. Le résidu cristallise dans l'éthanol et, après l'avoir maintenu pendant 4 h à 5°, on obtient **8** (460 mg). On traite ensuite les eaux-mères avec de l'eau pour obtenir une deuxième récolte de 45 mg, portant ainsi le rendement total à 505 mg (98%). Une recrystallisation dans l'éthanol donne de fines aiguilles incolores et légères, p.f. 162–164°, $[\alpha]_D^{23} - 18,7^\circ$ (c 1,1 chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1556 (NO₂), 764 et 702 cm⁻¹ (Ph); données de r.m.n. : τ 2,66 (s, 5 protons, Ph), 4,49 (s 1 proton, PhCH), 5,18 (q, 1 proton, *J* 10,3 et 10,0 Hz, H-3), 5,57 (d, 1 proton, *J* 8,1 Hz, H-1), 6,51 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₄N₂O₆ (364,40) : C, 59,33; H, 6,64; N, 7,69. Trouvé : C, 59,34; H, 6,84; N, 7,71.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-3-nitro-2-pipéridino-α-D-glucopyranoside (9). — De la pipéridine (5 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous agitation magnétique, à une solution de **3** (500 mg) dans le tétrahydrofuranne (20 ml). Après 1 h à temp. ambiante, le mélange réactionnel est évaporé et l'on obtient un sirop jaunâtre. On

élimine les dernières traces de pipéridine de ce dernier par plusieurs additions et distillations de toluène et on cristallise le résidu dans l'éthanol; on obtient ainsi 302 mg de produit. Après concentration des eaux-mères on recueille encore 89 mg, portant le rendement total de **9** à 391 mg (73 %). Une recrystallisation dans l'éthanol donne de longues aiguilles incolores, p.f. 152–153°, $[\alpha]_D^{23} + 116,1^\circ$ (*c* 0,9, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1558 (NO₂), 753 et 700 cm⁻¹ (Ph); données de r.m.n. : τ 2,66 (s, 5 protons, Ph), 4,48 (s, 1 proton, PhCH), 4,84 (q, 1 proton, *J* 11,5 et 9,7 Hz, H-3), 5,13 (d, 1 proton, *J* 3,0 Hz, H-1), 6,62 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₆N₂O₆ (378,4); C, 60,30; H, 6,93; N, 7,40. Trouvé : C, 60,17; H, 6,97; N, 7,52.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-3-nitro-2-pipéridino-β-D-glucopyranoside (**10**). — À une solution de **4** (250 mg) dans le tétrahydrofurane (20 ml), on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, de la pipéridine (2,5 ml). Après ½ h à temp. ambiante, le mélange réactionnel est évaporé. On élimine les traces de pipéridine du résidu sirupeux par plusieurs additions de toluène suivies de distillation. On cristallise enfin dans l'éthanol-eau pour obtenir **10** (140 mg). Après concentration, les eaux-mères donnent une deuxième récolte de **10** (100 mg), portant le rendement total à 240 mg (90 %). Une recrystallisation dans l'éthanol-eau donne de brillantes aiguilles incolores, p.f. 118°, $[\alpha]_D^{23} - 12,2^\circ$ (*c* 0,6, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1560 (NO₂), 755 et 702 cm⁻¹ (Ph). Le produit est identique (spectre i.r., p.f., p.f. mixte, *R_F* en c.c.m.) à celui rapporté dans la littérature, mais synthétisé par une voie différente⁷. Données de r.m.n. : τ 2,67 (s, 5 protons, Ph), 4,60 (s, 1 proton, PhCH), 5,21 (q, 1 proton, *J* 11,2 et 10,1 Hz, H-3), 5,45 (d, 1 proton, *J* 8,2 Hz, H-1), 6,47 (s, 3 protons, OMe).

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-2-morpholino-3-nitro-α-D-glucopyranoside (**11**). — On ajoute de la morpholine (5 ml) goutte à goutte, sous agitation magnétique, à une solution de **3** (500 mg) dans le tétrahydrofurane (20 ml). La réaction se complète en trois jours pour former **11**. La solution est alors évaporée et l'on obtient un sirop jaunâtre qui est séché par des additions répétées de toluène suivies d'évaporations; le résidu cristallise d'éthanol-eau, rendement total de 400 mg (75 %). Une recrystallisation dans l'éthanol-eau donne de fines aiguilles légères et incolores, p.f. 139–140°, $[\alpha]_D^{23} + 113,0^\circ$ (*c* 0,5, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1557 (NO₂), 756 et 703 cm⁻¹ (Ph); données de r.m.n. : τ 2,66 (s, 5 protons, Ph), 4,48 (s, 1 proton, PhCH), 4,86 (q, 1 proton, *J* 11,5 et 9,7 Hz, H-3), 5,09 (d, 1 proton, *J* 2,9 Hz, H-1), 6,59 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₄N₂O₇ (380,40) : C, 56,83; H, 6,36; N, 7,36. Trouvé : C, 56,55; H, 6,28; N, 7,50.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-2-morpholino-3-nitro-β-D-glucopyranoside (**12**). — On introduit de la morpholine (2 ml), goutte à goutte et sous agitation magnétique, dans une solution de **4** (500 mg) dans le tétrahydrofurane (20 ml). Après 2 h à temp. ambiante, la réaction est complète et **12** précipite sous forme de fines aiguilles (150 mg). On filtre et évapore ensuite les eaux-mères et on cristallise le résidu dans l'éthanol pour obtenir 352 mg de **12**, portant le rendement total à 502 mg (97 %). Une recrystallisation dans l'éthanol donne de longues aiguilles brillantes et incolores,

p.f. 189–190°, $[\alpha]_D^{23} - 15,5^\circ$ (c 0,8, chloroforme); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1559 (NO₂), 760 et 704 cm⁻¹ (Ph); données de r.m.n. : τ 2,65 (s, 5 protons, Ph), 4,49 (s, 1 proton, PhCH); 5,23 (q, 1 proton, *J* 11,0 et 10,5 Hz, H-3), 5,50 (d, 1 proton, *J* 8,5 Hz, H-1), 6,47 (s, 3 protons, OMe).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₄N₂O₇ (380,40) : C, 56,83; H, 6,36; N, 7,36. Trouvé : C, 56,72; H, 6,20; N, 7,32.

Méthyl-4,6-O-benzylidène-2,3-didésoxy-(2,6-dihydroxy-1,3-diméthylpurin-7-yl)-3-nitro-β-D-glucopyranoside (13). — On ajoute de la théophylline (72 mg), sous agitation magnétique, à une solution de 4 (141 mg) dans le tétrahydrofurane (30 ml) contenant de la triéthylamine (0,5 ml). Après 1 h à temp. ambiante la dissolution de la théophylline est complète et il se forme graduellement un produit qui migre plus lentement en c.c.m. que le produit de départ. La réaction est complète après 28 h à temp. ambiante. On évapore alors la mélange réactionnel pour obtenir un sirop incolore qui cristallise après addition d'éthanol suivie d'évaporation. Une recristallisation dans le tétrahydrofurane-éthanol donne des prismes incolores (170 mg, 90 %), p.f. 261–263° (dec.), $[\alpha]_D^{23} + 51,2^\circ$ (c 1,00, tétrahydrofurane); spectre i.r. : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1700 et 1640 (C=O), 1565 (NO₂), 765 et 704 cm⁻¹ (Ph). Le produit est identique (p.f., $[\alpha]_D$, *R_F* en c.c.m., spectres i.r. et r.m.n.) à un échantillon synthétisé d'après la littérature¹².

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement le Professeur R. T. Rye, de ce département, d'avoir effectué les analyses élémentaires ainsi que le Professeur T. H. Chan, de l'Université McGill, d'avoir mis le polarimètre Perkin-Elmer modèle 141 à notre disposition. Les spectres de r.m.n. ont été mesurés par le Docteur N. Gurudata, de ce département, à qui nous exprimons également notre gratitude.

RÉFÉRENCES

- 1 H. H. BAER ET H. O. L. FISCHER, *Proc. Nat. Acad. Sci., U. S.*, 44 (1958) 991.
- 2 L. HENRY, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 120 (1895) 1265.
- 3 H. H. BAER, *Advan. Carbohyd. Chem. Biochem.*, 24 (1969) 67.
- 4 A. K. GANGULY, O. Z. SARRE ET H. REIMANN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 7129.
- 5 H. IRVING, *J. Chem. Soc.*, (1936) 797.
- 6 H. IRVING ET H. I. FULLER, *J. Chem. Soc.*, (1948) 1989.
- 7 H. H. BAER, T. NEILSON ET W. RANK, *Can. J. Chem.*, 45 (1967) 991.
- 8 H. H. BAER ET T. NEILSON, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 1068.
- 9 H. H. BAER ET F. RAJABALEE, *Carbohyd. Res.*, 12 (1970) 241.
- 10 H. H. BAER ET W. RANK, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 2811.
- 11 H. H. BAER ET K. S. ONG, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 560.
- 12 T. NAKAGAWA, T. SAKAKIBARA ET S. KUMAZAWA, *Tetrahedron Lett.*, 19 (1970) 1645.
- 13 F. W. LICHTENTHALER, P. VOSS ET N. MAJER, *Angew. Chem.*, 81 (1969) 221.
- 14 T. NAKAGAWA, Y. SATO, T. TAKAMOTO, F. W. LICHTENTHALER ET N. MAJER, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 43 (1970) 3866.
- 15 H. H. BAER ET F. RAJABALEE, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 4086.