

67. C-Glycosides, IV¹⁾. Mise en évidence d'un mécanisme concurrent de la cyclo-addition dipolaire-1, 3 concertée lors de la réaction d'une azométhine-imine avec un dipolarophile acétylénique

Communication préliminaire²⁾

par J. M. J. Tronchet et Melle F. Perret

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, Bd d'Yvoy, 1205 Genève

(10 II 71)

Summary. The reaction of a glycosyl-azomethine imine with an acetylenic dipolarophile in the usual conditions for 1,3-dipolar cycloaddition led to an α -ethynyl-hydrazone beside the 'normal' product of the reaction, *i.e.* the corresponding pyrazole. Deuteration experiments indicated that the two products are formed by two concurrent independent pathways. It is supposed that the slow step in the formation of the α -acetylenic hydrazone is the ionization of the alcyne whose conjugated base reacts rapidly with the 1,3-dipole.

Nous avons antérieurement montré [2] [3] (*cf.* également [4]) que par l'action du bromure d'éthynylmagnésium sur des halogénures d'hydroximoyle ou d'hydrazonoyle, on obtenait, en plus des isoxazoles ou des pyrazoles attendus [5], des quantités importantes d' α -éthynylloximes ou d' α -éthynylhydrazones. Quelques mois après notre première communication, une observation analogue relative à des chlorures d'hydroximoyles était faite par *Hamlet* et coll. [6]. La nucléophilicité du réactif de *Grignard* utilisé explique la formation de ces composés linéaires, et la facilité avec laquelle ils se cyclisent en milieu alcalin rend compréhensible le fait qu'ils n'ont pu être mis en évidence lors des travaux antérieurs aux nôtres.

Nous décrivons ci-dessous un phénomène *a priori* plus paradoxal, l'obtention de quantités notables d'une α -éthynylhydrazone dans des conditions classiques de cyclo-addition dipolaire-1, 3 d'une azométhine-imine sur un dipolarophile acétylénique.

Ainsi, lorsque l'on traite le bromure d'hydrazonoyle **1** [3] par du phénylacétylène en présence de triéthylamine, on obtient un mélange (\cong 1:1) – pouvant être résolu par chromatographie sur couche mince (CCM.) – de l'hydrazone acétylénique **3** et du pyrazole **4**. La structure de ces deux produits est prouvée par leur analyse élémentaire et leurs propriétés suivantes:

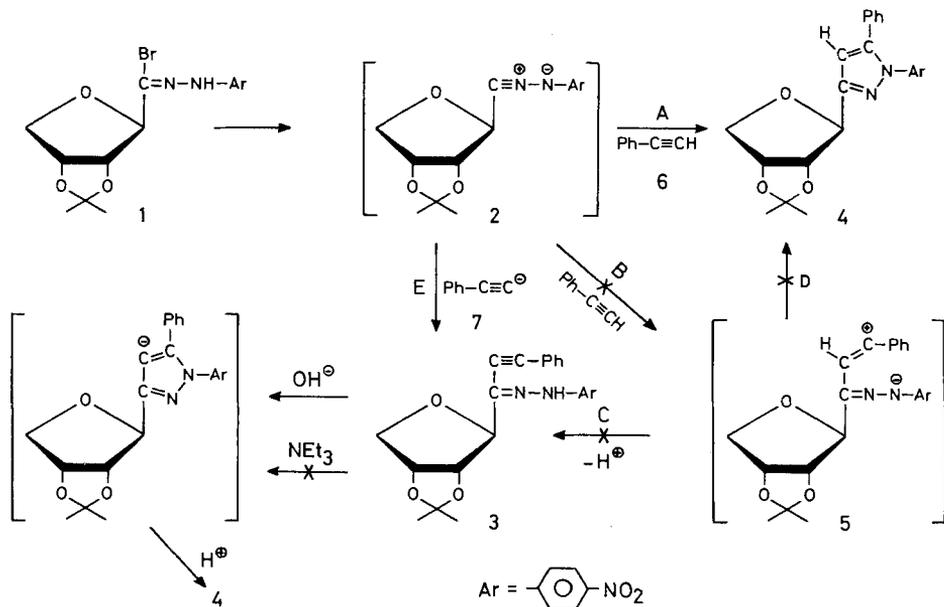
3: F. 142,5–143,5° · $[\alpha]_D^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,48$, CHCl_3). UV. (CHCl_3): 389 (27 900) nm (ϵ). IR.: 3,00 μ (νNH), 4,55 μ ($\tau\text{C}\equiv\text{C}$), 6,55 et 7,46 μ (NO_2), 7,21 et 7,25 μ (isopropylidène). RMN. (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1,26$, s, 1 p. (NH); système $AA'BB'$ centré sur $\tau = 1,80$ et 2,87, 4 p. (*p*-nitro-Ph); $\tau = 2,38$ –2,60, m, 5 p. (Ph); $\tau = 4,64$ –5,16, m, 3 p. (H–C1', H–C2', H–C3'); $\tau = 5,76$ –6,14, m, 2 p. (H_2 –C4'); $\tau = 8,42$ et $\tau = 8,57$, 2 s, 2 \times 3 p. (isopropylidène). SM.: 407 (M^+) 392 ($M^+ - 15$) 348 ($M^+ - 59$) 332 ($M^+ - 75$).

4: F. 116,5–117° · $[\alpha]_D^{20} = -50,9^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). UV. (CHCl_3): 314 (9450) nm (ϵ). IR.: 6,6 et 7,49 μ (NO_2), 7,24 et 7,28 μ (isopropylidène). RMN. (CDCl_3 , 100 MHz): système $AA'BB'$ centré sur $\tau = 1,82$ et 2,52, 4 p. (*p*-nitro-Ph); $\tau = 2,58$ –2,84, m, 5 p. (Ph); $\tau = 3,44$, s, 1 p. (H–C4); $\tau = 4,67$, d, 1 p., $J_{2',3'} = 6,1$ Hz (H–C2'); $\tau = 4,75$, s, 1 p. (H–C1'); $\tau = 5,04$, dd, 1 p., $J_{3',4'a} =$

¹⁾ La référence [1] constitue la troisième communication de cette série.

²⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

3,6 Hz (H-C3'); $\tau = 5,87$, *d*, 1p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz (H-C4'a); $\tau = 6,05$, *dd*, 1p., (H-C4'b); $\tau = 8,42$ et $\tau = 8,60$, 2 *s*, 2 \times 3 p. (isopropylidène). SM.: 407 (M^+) 392 ($M^+ - 15$) 348 ($M^+ - 59$) 332 ($M^+ - 75$).



A l'appui de la structure proposée pour **3** vient également le fait que lorsqu'une solution éthanolique de ce composé est traitée par une base forte (NaOH) dans la cuve d'un spectrophotomètre il se développe immédiatement une nouvelle absorption ($\lambda_{max} = 541$ nm) due à la base conjuguée de **3**; cette absorption disparaît lentement tandis qu'apparaît simultanément la bande ($\lambda_{max} = 306$ nm) caractéristique de **4**. Le produit de cette cyclisation alcaline de **3**, isolé par CCM., est identique (F., CCM., UV., IR., RMN.) au composé **4** provenant de la réaction du bromure d'hydrazonyle **1** avec le phénylacétylène.

Dans quelle mesure cette observation - et des constatations voisines faites très récemment [7] à l'occasion de réactions d'oxydes de nitrile sur des dipolarophiles acétyléniques - doit-elle nous amener à revoir la théorie des cyclo-additions dipolaires-1,3 solidement établie par *Huisgen* [8] ?

Le premier point à éclaircir est celui de l'origine des composés **3** et **4**. Sont-ils interconvertibles dans les conditions de la réaction ?

Nous avons vérifié que dans les conditions faiblement basiques utilisées, l'hydrazone **3** ne se cyclisait pas en pyrazole avec une vitesse appréciable. La formation de quantités notables d'hydrazone depuis le pyrazole étant exclue sur la base de la différence d'énergie libre entre ces deux corps (la cyclisation en présence de NaOH est pratiquement totale) il faut admettre que la réaction du phénylacétylène avec le bromure d'hydrazonyle **1** conduit à l'hydrazone **3** et au pyrazole **4** selon deux voies réactionnelles distinctes, que le contrôle de la réaction est cinétique et que les con-

centrations relatives des produits formés reflètent les vitesses des deux réactions concurrentes.

Pour préciser le mécanisme de la réaction, nous avons remplacé le phénylacétylène par du phénylacétylène-D-2 et ajouté une source de protons mobiles (Me_3COH). Le pyrazole obtenu est totalement deutérié en C4 (RMN.). Ceci confirme le fait que le pyrazole ne se forme pas depuis l'hydrazone **3** et prouve que la liaison $\equiv\text{C-H}$ du phénylacétylène n'est pas rompue lors de la formation du pyrazole.

Cette dernière observation est compatible avec le mécanisme proposé par *Huisgen* (voie A) et avec un mécanisme faisant intervenir l'intermédiaire **5** déjà envisagé – et rejeté – par cet auteur.

Le fait que les dipolarophiles acétyléniques peuvent conduire à des composés cycliques *et* à des composés acycliques pourrait, *a priori*, être expliqué:

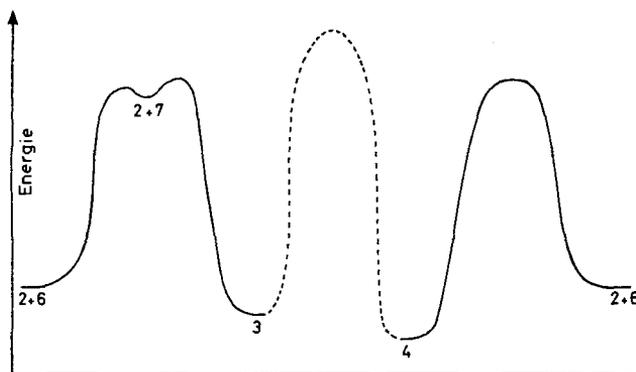
– soit parce que l'intermédiaire hypothétique **5** qui est dans ce cas un dipôle 1,5 pourrait être relativement stable; ainsi la voie B serait alors susceptible de concurrencer la voie A, et **5** conduirait à **3** et à **4**.

– soit parce que, les alcynes étant légèrement acides, la formation des hydrazones aurait lieu par l'intermédiaire de la base conjuguée de l'alcyne (voie E).

La seconde hypothèse (voie E), compatible avec les faits que nous rapportons et avec les résultats (cinétiques en particulier) obtenus par *Huisgen* dans d'autres séries, nous semble la plus probable.

Le fait que le pyrazole formé en présence de phénylacétylène-D-2 est totalement deutérié en C4 indique que la cyclo-addition (voie A) est plus rapide que l'échange du deutérium du phénylacétylène *dans les conditions de la réaction*. Or, la vitesse de la cyclo-addition n'est pas plus élevée que la vitesse de formation de l'hydrazone. Donc, si l'on admet que la formation de l'hydrazone ne passe pas par l'intermédiaire **5** mais provient de la réaction de l'acétylure **7** sur le dipôle **2** et que l'échange d'un deutéron du phénylacétylène-D-2 par un hydrogène passe également par la formation de l'acétylure on doit admettre que les anions acétylure formés sont consommés par le dipôle avant d'avoir pu fixer un proton du milieu ce qui implique que le stade lent de la réaction conduisant à l'hydrazone est l'ionisation de l'alcyne et que l'énergie

Diagramme énergétique hypothétique



d'activation de la réaction entre le dipôle et l'acétylure est beaucoup plus faible que l'énergie d'activation de la cyclo-addition.

Un tel résultat pouvait être attendu du fait que l'on sait que l'énergie d'activation pour l'échange des protons des alcynes est élevée ($E_a = 18,5 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$ dans $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$, D_2O , Et_3N , pour le phénylacétylène [9]).

Un diagramme énergétique hypothétique du phénomène est représenté dans la figure.

Ainsi l'action d'une azométhine-imine sur un alcyne conduit à un pyrazole par cyclo-addition dipolaire-1,3 concertée, conformément au schéma d'*Huisgen*. Dans certaines conditions une réaction concurrente a lieu. Il est probable que la quantité d'hydrazone formée est d'autant plus importante que la vitesse d'apparition dans le milieu d'un nucléophile dérivé de l'alcyne est plus élevée que la vitesse de la cyclo-addition. Ainsi, lorsque le nucléophile est préformé (*Grignard* acétylénique) la formation de l'hydrazone est presque exclusive.

Malgré son caractère concerté la cyclo-addition dipolaire-1,3 n'est donc pas toujours la réaction cinétiquement la plus favorable entre une azométhine-imine et un alcyne.

Dans les réactions entre un halogénure d'hydrazonoyle et un dipolarophile il semble que le premier stade rapide de la réaction soit l'apparition en faible concentration dans le milieu de l'azométhine-imine en équilibre avec son précurseur (*Huisgen* [10] a en effet montré que la vitesse d'une cyclo-addition varie avec la nature du dipolarophile utilisé, ce qui situe l'état de transition de la réaction *après* la formation du dipôle).

Lorsque, lors de la réaction d'une azométhine-imine et d'un alcyne, la structure des partenaires est telle que la vitesse de la cyclo-addition est peu élevée, une réaction concurrente a lieu entre la base conjuguée de l'alcyne et le dipôle, réaction qui conduit à une hydrazone α -acétylénique.

C'est sans doute la moindre réactivité dans des réactions de cyclo-addition dipolaires-1,3 du bromure d'hydrazonoyle que nous avons utilisé, qui explique que nous ayons pu isoler l'hydrazone **3** alors qu'*Huisgen* n'a jamais, à notre connaissance, mis en évidence la formation de composés de ce type.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (n° 2123-69). Nous exprimons notre reconnaissance au Prof. *A. Buchs* (Ecole de Chimie de l'Université, Genève) pour les SM. et au Prof. *J.-F. Oth* (E.P.F. Zürich) pour le spectre de RMN. à 100 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J.-M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser & C. Sebastian*, *Helv.* **53**, 1484 (1970).
- [2] *J. M. J. Tronchet, A. Jotterand & N. Le Hong*, *Helv.* **52**, 2569 (1969).
- [3] *J. M. J. Tronchet & F. Perret*, *Helv.* **53**, 648 (1970).
- [4] *J. M. J. Tronchet & A. Jotterand*, en préparation. *A. Jotterand*, Thèse de Doctorat ès Sciences, Université de Genève, n° 1549 (1971).
- [5] *G. Palazzo*, *Gazz. chim. ital.* **77**, 214 (1947); *ibid.* **90**, 229 (1960); *P. Grünanger & M. R. Langella, A. Quilico*, in *R. H. Wiley*, «Five and Six-membered Compounds with Nitrogen and Oxygen»; p. 1, Interscience Publishers 1962.
- [6] *Z. Hamlet, M. Rampersad & D. J. Shearing*, *Tetrahedron Letters* 1970, 2101.

- [7] S. Morocchi, A. Ricca, A. Zanarotti, G. Bianchi, R. Gandolfi & P. Grünanger, *ibid.* 1969, 3329. A. Battaglia & A. Dondoni, *ibid.* 1970, 1221.
- [8] R. Huisgen, *Ang. Chem. (Intern. Edition)* 2, 633 (1963); *J. org. Chemistry* 33, 2291 (1968).
- [9] R. E. Dessy, Y. Okuzumi & A. Chen, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 2899 (1962).
- [10] R. Huisgen, K. Adelsberger, E. Aufderhaar, H. Knupfer & G. Wallbillich, *Mh. Chem.* 98, 1618 (1967).

68. Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres VII¹). Synthèse de sucres ramifiés des types « streptose » et « apiose »

Communication préliminaire²)

par J. M. J. Tronchet, J.-M. Bourgeois, J.-M. Chalet, R. Graf,
R. Gurny³) et M^{me} J. Tronchet

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université 10, Bd d'Yvoy, 1205 Genève

(10 II 71)

Summary. A new high-yielding route to branched-chain sugars of the streptose or the apiose type having at the branching point a configuration epimeric with that which would be obtained by the classical synthesis using *Grignard* reagents is described. The main steps are the preparation of branched-chain unsaturated cyano sugars by reaction of cyanomethylene triphenylphosphorane with *keto* sugars and the *cis*-dihydroxylation (KMnO₄) of the so obtained cyano sugars. The *cis* and the *trans* isomers of a series of cyanovinylidenic sugars have been separated and the stereo-dependence of the long-range coupling constants in this class of compounds has been examined.

Nous avons précédemment décrit [1] [2] [3] la synthèse, par l'intermédiaire de sucres méthylthiovinylidéniques, de sucres ramifiés portant au point de ramification un hydrogène et un groupement méthyle.

Les sucres à chaîne ramifiée portant au point de ramification un hydroxyle et un chaînon monocarboné formyle (type streptose) ou hydroxyméthyle (type apiose) ont une importance biologique considérable. Un certain nombre de ces composés, p.ex. le streptose [4] et l'apiose [5] [6], ont été synthétisés par action de magnésiens vinyliques sur des sucres cétoniques. Cette technique généralement très stéréosélective ne conduit qu'à celui des deux épimères dont le chaînon monocarboné se trouve sur la face *la moins encombrée* du *céto*-sugre de départ.

Nous décrivons ci-dessous une nouvelle technique d'accession, depuis des sucres cétoniques, à des sucres *gem*-hydroxy-formyle et *gem*-hydroxy-hydroxyméthyle. Cette nouvelle voie hautement stéréosélective conduit à celui des deux épimères au niveau du nouveau carbone asymétrique qui porte un chaînon monocarboné sur la face *la plus encombrée* du carbonyle de départ. Cette méthode est donc complémentaire de la technique classique de préparation de ce type de sucres ramifiés au moyen de réactifs de *Grignard*.

Dans un premier stade on prépare des sucres cyanovinylidéniques par action du cyanométhylène-triphénylphosphorane sur des *céto*-sucres. Cette réaction, effectuée

1) Suite de la série «Utilisation d'ylides de phosphore non stabilisés en chimie des sucres». Communication précédente v. [3].

2) Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

3) Etudiant en pharmacie dont le travail de diplôme a été utilisé pour une partie de cette note.