

98. Dérivés C-Glycosyliques

XXXI¹⁾. Utilisation en chimie des sucres du synthon
bromo-2-cyano-2-éthényleCommunication préliminaire²⁾

par Jean M. J. Tronchet et Olivier R. Martin

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai E. Ansermet – 1211 Genève 4

(8. III. 76)

C-Glycosyl derivatives XXXI. Some uses in Carbohydrate Chemistry of the 2-bromo-2-cyano ethenyl synthon. — *Summary.* Sugars bearing the synthon 2-bromo-2-cyano-ethenyl, $-C_{\alpha}H=C_{\beta}(Br)C_{\gamma}\equiv N$, reacted with binucleophiles, gave rise to α,α , α,β or α,γ ring-forming reactions. C-glycosyl-dioxolanes, -aziridines, -dithianes, -pyrimidines, -furanes and -pyrazoles were so obtained. The stereochemical paths of some of these reactions are discussed.

Nous avons rapporté précédemment [2] que les bromo-2-glycosyl-3-propène-2-nitriles constituaient un excellent point de départ pour l'élaboration de cycles thiophène et isoxazole. Nous nous proposons de montrer ci-dessous le grand intérêt du synthon bromo-2-cyano-2-éthényle pour la synthèse de types très variés d'hétérocycles.

Nous avons utilisé comme composés modèles les sucres insaturés **1** et **2** [2]. Dans la plupart des cas, nous avons mis en réaction le mélange des isomères géométriques de l'un ou l'autre de ces alcènes, réservant dans la règle pour les réactions stéréochimiquement intéressantes, l'usage d'isomères purs, préparés de la façon suivante: par cristallisation du mélange (*E* + *Z*)-**1**, nous avons pu obtenir à l'état pur l'isomère prépondérant (*E*)-**1** (F. 97,7–99,4°, $[\alpha]_D^{20} = -90,1^\circ$, $c = 0,7$, $CHCl_3$), tandis que (*Z*)-**1** pur (sirop, $[\alpha]_D^{24} = -87,9^\circ$, $c = 0,4$, $CHCl_3$) était isolé par CGL. à partir des liqueurs-mères de cristallisation. En ce qui concerne les analogues *O*-benzylés **2** de **1**, l'isomère géométrique le plus abondant (*E*)-**2** (sirop, $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$, $c = 1,1$, $CHCl_3$) a pu être obtenu à l'état pur par chromatographie sur colonne sèche, tandis que cette même technique fournissait des fractions très enrichies en (*Z*)-**2**. La configuration de ces composés au niveau de la double liaison est établie sur la base des deux critères suivants: d'une part, l'étude par RMN. d'un grand nombre d'alcènes différemment substitués [3] a montré qu'un atome de brome fixé sur un atome de carbone doublement lié déblinde moins qu'un groupement cyano le proton oléfinique situé en *cis*. D'autre part, l'examen des modèles moléculaires indique que la compression stérique entre H–C(4) et celui des deux groupements portés par C(6) se trouvant en disposition *cis*-coplanaire-1,3 avec cet atome d'hydrogène, dans la conformation où H–C(4) et H–C(5) sont antiparallèles, est plus importante pour un atome de brome que pour un groupement cyano, ce qui tend à diminuer la valeur absolue de $J_{4,5}$ pour les isomères *Z*. Les attributions de configuration ont donc pu être faites en utilisant les signaux de

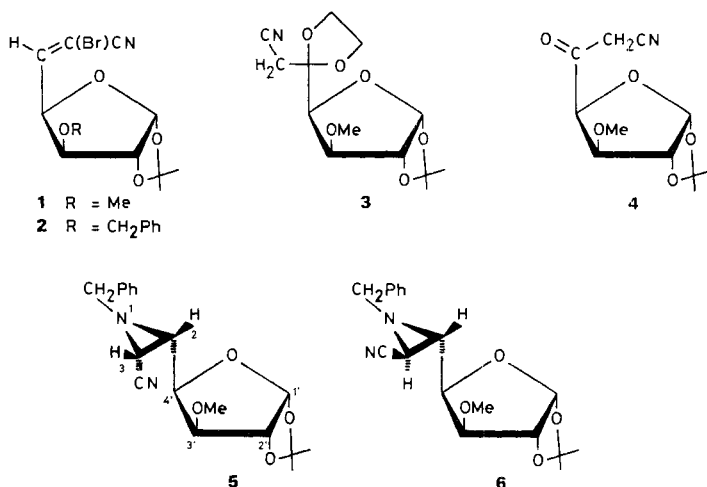
1) Pour la XXXième communication voir [1].

2) Une publication plus détaillée paraîtra ultérieurement dans Helv. Chim. Acta.

RMN.³⁾ correspondant à H-C(5): (*Z*)-**1** ($\delta = 8,04$, $J_{4,5} = 6,9$), (*E*)-**1** ($\delta = 7,89$, $J_{4,5} = 8,0$), (*Z*)-**2** ($\delta = 8,06$, $J_{4,5} = 6,8$), (*E*)-**2** ($\delta = 7,93$, $J_{4,5} = 8,2$).

Les nitriles **1** et **2** de formule générale Glyc-C $_{\alpha}$ H=C $_{\beta}$ (Br)C $_{\gamma}$ ≡N (où Glyc représente un reste glycosyle), traités par des composés possédant deux sites nucléophiles subissent l'un des types d'attaque suivants: α,α , α,β ou α,γ .

Schéma 1



Cyclisation nucléophile α,α . Traité par de l'éthylèneglycol en présence d'hydroxyde de sodium, (*E*)-**1** fournit avec un rendement de 63% le dioxolanne⁴⁾ **3** (F. 132,4–133,7°, $[\alpha]_D^{25} = -60,6^\circ$, $c = 1,0$, EtOH). De faibles quantités de β -cétonitrile **4** (F. 120,7–131,7°, $[\alpha]_D^{22} = -60,4^\circ$, $c = 0,5$, EtOH) se forment lorsque **1** est opposé à du mercapto-2-éthanol dans les mêmes conditions.

Cyclisation nucléophile α,β . Traité par de la benzylamine, (*E*)-**1** fournit de façon stéréospécifique et avec un rendement de 76% la *cis*-aziridine **5** (sirop, $[\alpha]_D^{22} = -51,2^\circ$, $c = 1,3$, EtOH, $J_{2,3} = 6,3$) tandis que (*Z*)-**1** conduit dans les mêmes conditions à la *trans*-aziridine **6** (sirop, $[\alpha]_D^{22} = -45,6^\circ$, $c = 1,0$, EtOH, $J_{2,3} = 3,1$) obtenue avec un rendement de 84%. Kochetkov *et al.* [4] ont montré que l'isomère *Z* d'esters d'acides bromo-2-aldoniques α,β -insaturés, opposé à la benzylamine fournissait la *trans*-aziridine correspondante. Comme ces auteurs ne disposaient que d'un seul des deux isomères géométriques de l'alcène de départ, il était impossible d'exclure, sur la base de leurs expériences, l'hypothèse d'un contrôle thermodynamique d'un des stades de la réaction. Nos propres résultats sont en faveur d'une *cis*-reprotonation cinétiquement contrôlée du carbanion intermédiaire. Un aspect étonnant de cette réaction est qu'elle ne conduit qu'à un seul des deux épimères en C(2) possibles.

³⁾ Solvant CDCl₃.

⁴⁾ Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les nouveaux produits décrits sont en accord avec la structure proposée.

Le traitement de (*E*)-**1** par du dimercapto-1,2-éthane en milieu alcalin fournit avec un rendement global de 94% le mélange des quatre isomères de **7** dont deux (**7a**, 40%, F. 237,6–238,2°, $[\alpha]_D^{22} = +15,50$, $c = 0,5$, CHCl_3 ; **7b**, 37%, F. 154–156°, $[\alpha]_D^{22} = -160$, $c = 0,9$, EtOH) étaient isolés à l'état pur tandis que les deux autres (**7c**, 13% et **7d**, 4%) étaient obtenus en mélange. Les spectres RMN. de ces quatre composés ($J_{2,4'}$ compris entre 9,5 et 10,5 Hz) indiquent qu'ils adoptent, dans tous les cas, la conformation où H-C(2) et H-C(4') sont sensiblement antiparallèles. Cette observation et le fait que le couplage $J_{2,3}$ est uniformément peu élevé (compris entre 2,5 et 3,3 Hz) – ce qui implique que les protons H-C(2) et H-C(3) soient en disposition diéquatoriale ou axiale-équatoriale – marquent une certaine uniformité conformationnelle, ce qui conduit à une relation univoque entre la configuration et le déplacement chimique de certains protons de la molécule, particulièrement H-C(2), H-C(3') et H-C(4'). On peut ainsi établir que pour **7a** et **7c** (H-C(2) déblindé, H-C(4'), blindé) les groupements cyano et glycosyle sont en *trans* alors qu'ils sont en *cis* pour **7b** et **7d** (H-C(2) blindé, H-C(4') déblindé). Le fait, d'autre part que H-C(3') de **7b** soit particulièrement déblindé ne peut s'expliquer que si ce composé est de configuration 2*R*. Nous pensons, sur la base de similitudes dans les spectres RMN. et dans les rendements obtenus, que le second isomère possédant cette même configuration 2*R* est **7a**. Pour vérifier cette attribution, nous avons étudié le comportement de ces composés en présence de deutéroxyde de sodium: dans tous les cas H-C(3) est échangé; d'autre part **7b** est quantitativement épimerisé en **7a** et **7d** en **7c**. Les isomères *trans* (**7a** et **7c**) sont plus stables que les *cis*.

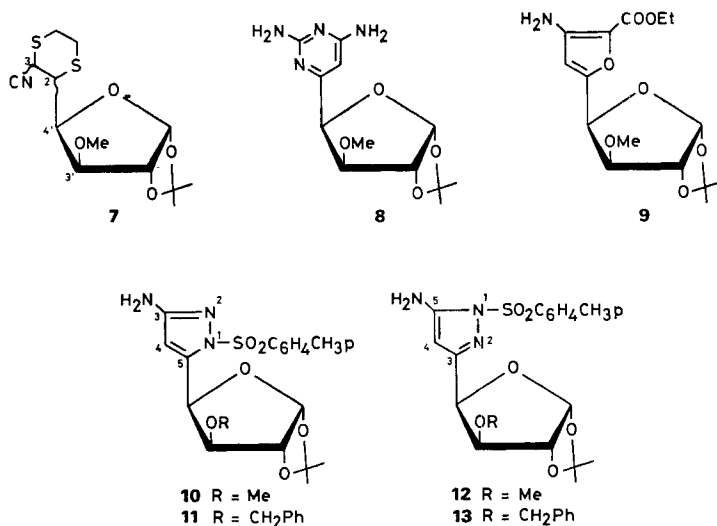
Des analogues monooxygénés ou monoazotés de **7** ont également été obtenus en traitant **1** respectivement par le mercapto-2-éthanol ou la mercapto-2-éthylamine.

Cyclisation nucléophile α,γ . La diaminopyrimidine **8** (F. 86–92°, $[\alpha]_D^{23} = -88,5$, $c = 1,0$, EtOH) se prépare facilement avec un rendement de 56% en traitant **1** par de la guanidine en milieu alcalin.

Le C-glycoside furanique **9** (F. 81,2–83,7°, $[\alpha]_D^{22} = -108,3$, $c = 0,8$, EtOH) est obtenu avec un rendement de 72% en traitant **1** par du glycolate d'éthyle en milieu alcalin.

Lorsqu'on oppose (*E* + *Z*)-**1** à du tosylhydrazide on obtient outre le mélange (30%) des deux isomères géométriques du didésoxy-5,6-*O*-isopropylidène-1,2- α -*D*-xylo-hepténo-5-furannurononitrile, formé par débromuration de **1**, de faibles quantités de **10** (17%, F. 94,8–97,0°, $[\alpha]_D^{24} = +34,3$, $c = 1,1$, EtOH) et de **12** (9,5%, F. 65,5–67,1°, $[\alpha]_D^{25} = -29,1$, $c = 0,8$, EtOH). De la même façon, **2** conduit à **11** et **13**. Les C-glycosides pyrazoliques **10** et **11** sont des amino-3-glycosyl-5-tosyl-1-pyrazoles tandis que leurs isomères de position **12** et **13** sont des amino-5-glycosyl-3-tosyl-1-pyrazoles. La structure de ces produits est aisément établie à l'aide de leur spectre ^1H -RMN., les protons H-C(4') et H-C(3') étant considérablement déblindés par le groupement sulfonyle dans le cas des composés **10** et **11**. Le proton H-C(4) est plus déblindé d'environ 0,5 ppm dans **10** et **11** que dans leurs isomères **12** et **13**. Le spectre ^{13}C -RMN. de ces composés fait également apparaître une différence du même type, C(4) de **10** étant, par exemple, plus déblindé de 12,37 ppm que l'atome de carbone correspondant de **12**. La position relative de C(4) et des différents substituants du cycle pyrazole ne varie d'un isomère à l'autre qu'en ce qui concerne la position des

Schéma 2



doubles liaisons⁵⁾ dans une représentation classique de *Lewis*, représentation qui explique parfaitement les résultats observés, blindage de H-C(4) et de C(4) de **10**, liés au caractère «énamine» du système H₂NC(3)=C(4).

Les C-glycosides ainsi obtenus, et tout particulièrement **8** et **9** présentent un grand intérêt pharmacologique potentiel du fait de leur similitude avec des nucléosides.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (No 2-845-73 et 2-383-75), le Prof. *A. Buchs* pour les SM., le Dr *U. Bürger* pour les spectres ¹³C-RMN. et le Dr *K. Eder* pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler & A. Bonenfant*, *Helv.* **59**, 941 (1976).
 [2] *J. M. J. Tronchet, O. Martin, J.-B. Zumwald, N. Le Hong & F. Perret*, *Helv.* **58**, 1735 (1975).
 [3] *G. J. Martin & M. L. Martin* in *J. W. Emsley, J. Feeney & L. H. Sutcliffe* 'Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy', Vol. 8, part 3, Pergamon Press, Oxford 1972, p. 222–223 et réf. citées.
 [4] *B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova & N. K. Kochetkov*, *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Chim.* 1967, 2691.
 [5] *B. W. Liebich*, *Acta crystallogr.* sous presse (1976).

⁵⁾ Le caractère localisé des doubles liaisons des pyrazoles est confirmé par la détermination de leur longueur par diffraction des rayons X. Pour un exemple récent, voir [5].