

144. Dérivés C-Glycosyliques XXXII¹⁾. Synthèse de dérivés *spiro-C-glycosylidéniques* par cyclisation nucléophile

Communication préliminaire²⁾

par **Jean M. J. Tronchet** et **Bernard Gentile**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université
30, Quai Ernest Ansermet – 1211 Genève 4

(14. IV.76)

C-Glycosylic derivatives XXXII. Synthesis of *spiro-C-glycosylidénic derivatives via nucleophilic cyclization.* – *Summary.* On treatment with compounds bearing two nucleophilic groups as ethylenediamine, *o*-phenylenediamine or their monooxa or monothia analogues, 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose gave with excellent yields the corresponding *spiro-C-glycosylidénic* derivative; for example, when using *o*-phenylenediamine, a spirobenzimidazoline (**5**) was obtained. The latter compound underwent, on oxidation, a ring expansion to a morpholinobenzimidazole (**8**). Spirobenzodiazepines, spirobenzooxazepines and spirobenzothiazepines were formed when applying the same type of cyclization reaction to 3-*C*-acetylmethylene-3-deoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-ribo- and α -D-xylo-hexofuranoses.

Nous avons antérieurement décrit [2–4] la préparation de dérivés *spiro-C-glycosylidéniques*, effectuée en utilisant des réactions de cycloaddition diploaire-1,3. Nous rapportons ci-dessous la synthèse de nouveaux types de composés *spiro*, obtenus en opposant des réactifs possédant deux sites nucléophiles à des céto-sucres ou à des sucres ramifiés à fonction énone.

Le traitement du céto-sucre **1** [5] par de l'éthylènediamine fournit la *spiro*-imidazolidine³⁾ **2** (F. 84–85°, $[\alpha]_D^{22} = +48,5^\circ$, $c = 1,2$, EtOH) dont le spectre ¹H-NMR.⁴⁾ présente les signaux attendus. En ¹³C-RMN.⁵⁾, le signal correspondant à l'atome de carbone spirannique apparaît à 86,97 ppm. Lorsque l'espèce binucléophile utilisée est l'*o*-phénylènediamine on obtient le spiro-sucre **5** (F. 157,5–161,4°, $[\alpha]_D^{23} = +163^\circ$, $c = 0,6$, CHCl₃, ¹³C-RMN.: 87,70, C spirannique). Ce composé est très sensible à l'oxydation (oxygène atmosphérique, brome, acide *m*-chloroperbenzoïque) et se réarrange facilement avec expansion du cycle furannique pour donner **8** (F. 174,5–175,5°, $[\alpha]_D^{25} = +179^\circ$, $c = 0,7$, EtOH) dont la structure est prouvée par ses spectres UV. (214, 243, 273,5 et 280,5 nm), IR. (1526, 1590 et 1616 cm⁻¹), ¹H-RMN. (6,05, *d*, *J*_{1,2} = 4,7 Hz, 1H, H-C(2)) et ¹³C-RMN. (133,8, C azométhine). Pour confirmer cette attribution, nous avons préparé **9** (F. 186–187,5°, $[\alpha]_D^{23} = -74^\circ$, $c = 0,6$, EtOH) dont les spectres UV. et IR. sont très semblables à ceux de **8**.

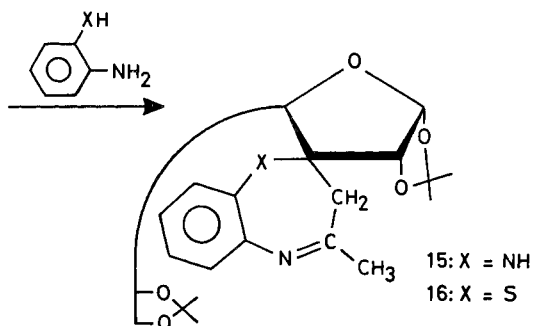
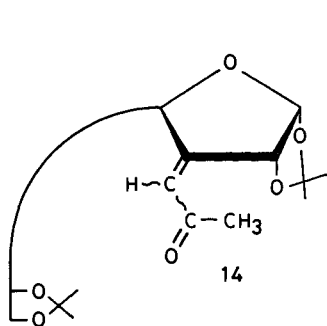
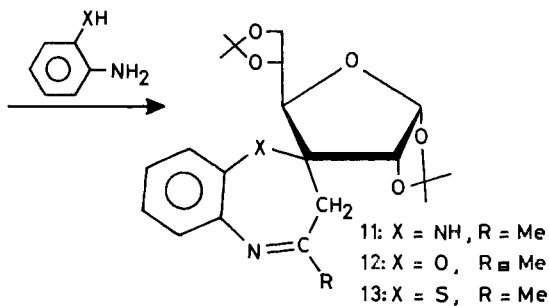
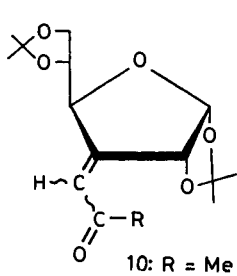
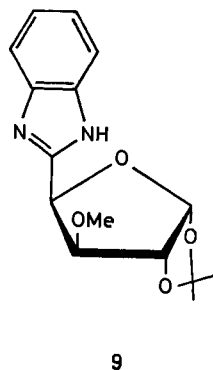
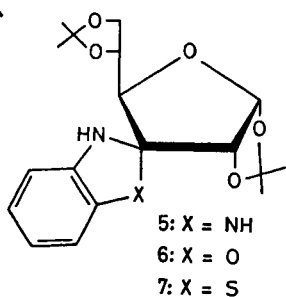
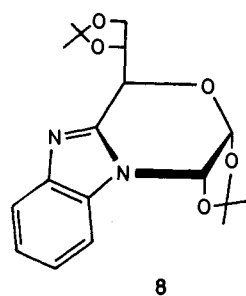
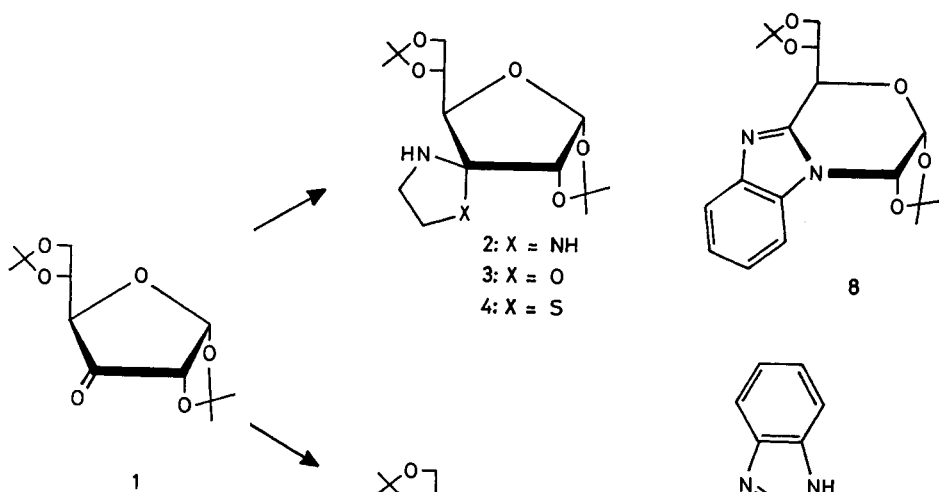
1) Pour la 31e communication voir [1].

2) Une publication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

3) Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les nouveaux produits décrits – obtenus avec des rendement compris entre 50 et 90% – sont en accord avec la structure proposée.

4) 90 MHz, solvant CDCl₃, déplacements chimiques (δ) en ppm, étalon interne TMS.

5) 25,2 MHz, solvant CDCl₃, déplacements chimiques (δ) en ppm, étalon interne TMS.



Le traitement de **1** par de l' amino-2-éthanol fournit **3** (sirop, $[\alpha]_D^{23} = +25,2^\circ$, $c = 1,9$, EtOH) alors que **4** (sirop, $[\alpha]_D^{24} = +40,7^\circ$, $c = 2,2$, EtOH) s'obtient en utilisant comme binucléophile le mercapto-2-éthanol. De la même façon, on prépare **6** (F. 110,5–111,5°, $[\alpha]_D^{28} = +137,2^\circ$, $c = 0,7$, EtOH; ^{13}C -RMN.: 105,16, C spirannique) en opposant à **1** de l'*o*-aminophénol tandis que **7** (F. 164–165°, $[\alpha]_D^{24} = +76^\circ$, $c = 0,4$, EtOH) est formé par condensation de **1** avec de l'*o*-aminothiophénol. La configuration en C(3) des composés **3**, **4**, **6** et **7** n'est pas établie de façon définitive.

La condensation de l'un ou l'autre des deux isomères géométriques de **10** [6] avec de l'*o*-phénylènediamine, de l'*o*-aminophénol ou de l'*o*-aminothiophénol fournit respectivement la benzodiazépine **11** (sirop, $[\alpha]_D^{26} = +351^\circ$, $c = 0,5$, EtOH), la benzoxazépine **12** (sirop, $[\alpha]_D^{25} = +265^\circ$, $c = 0,7$, EtOH) et la benzothiazépine **13** (sirop, $[\alpha]_D^{24} = +541^\circ$, $c = 1,2$, EtOH). Les composés **15** (sirop, $[\alpha]_D^{27} = +360^\circ$, $c = 0,5$, EtOH) et **16** (sirop, $[\alpha]_D^{21} = +751^\circ$, $c = 0,4$, EtOH) sont préparés de la même façon à partir de **14** [6], épimère en C(4) de **10**.

L'examen de modèles moléculaires des composés **11**, **12**, **13**, **15** et **16** indique que leur cycle principal, le cycle à sept atomes, peut prendre deux conformations de type bateau. Dans leur spectre ^1H -RMN, les protons diastéréotopiques du groupement méthylène du cycle principal apparaissent comme un système *AB*. Cette non-équivalence chimique qui peut être rapportée principalement à l'anisotropie magnétique du noyau aromatique indique que l'un des deux conformères possibles est prépondérant. La situation est différente pour des homologues inférieurs de ces composés (**11**, R = H, **13**, R = H) obtenus à partir de l'homologue inférieur de **10** (**10**, R = H) [6]. Les spectres ^1H -RMN, de ces composés qui n'ont pu jusqu'à présent être obtenus à l'état de pureté montrent que les protons du groupement méthylène du cycle principal sont ici chimiquement équivalents, ce qui indique que les deux conformères sont présents à l'équilibre. La substitution du cycle principal a ainsi une grande influence sur la position de l'équilibre conformationnel de ces composés.

Ces considérations, ainsi que l'examen d'autres données spectroscopiques devraient permettre de déterminer la configuration de ces molécules au niveau de l'atome de carbone spirannique. Ces problèmes, de même que le mécanisme des réactions mises en jeu, seront discutés en détail dans une communication ultérieure.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la recherche scientifique* d'un subside (n° 2-383-75) le Prof. *A. Buchs* pour les SM., le Dr *U. Bürger* pour les spectres ^{13}C -RMN, et le Dr *K. Eder* pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet & O. R. Martin*, *Helv.* **59**, 945 (1976).
- [2] *J. M. J. Tronchet & E. Mihaly*, *Helv.* **55**, 1266 (1972).
- [3] *J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois & Y. Suard*, *Helv.* **55**, 2813 (1972).
- [4] *J. M. J. Tronchet, B. Gentile & J. Tronchet*, *Helv.* **58**, 1817 (1975).
- [5] *O. Theander*, *Acta chem. Scand.* **18**, 2209 (1964).
- [6] *J. M. J. Tronchet & B. Gentile*, *Carbohydr. Res.* **44**, 23 (1975).