

100. Triazènes et benzotriazines dérivés de sucres

par Jean M.J. Tronchet et Faranak Rachidzadeh¹⁾

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(13.II.79)

Sugar triazenes and benzotriazines

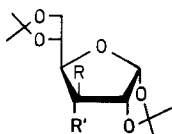
Summary

Several triazenylysugars have been prepared, generally in good yields, by treating an amino sugar with a substituted benzenediazonium salt. The triazenylysugars bearing a hydrogen atom on the triazeryl group are acetylated on the nitrogen atom closest to the glycosyl moiety (N(1)), even when the proton exchanged sites between N(1) and N(3). When an acetyl or a methoxycarbonyl group was present in the *ortho* position of the benzene ring cyclization took place leading to a 3,4-dihydro-4-methylidene-1,2,3-benzo [*d*]triazine or a 3,4-dihydro-1,2,3-benzo [*d*]triazin-4-one respectively.

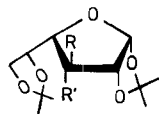
Dans une communication préliminaire [2], nous avons rapporté les premières synthèses conduisant à des triazènes dérivés de sucres, obtenus à l'état pur. Depuis lors, l'intérêt pour ces sucres modifiés s'est développé (*cf.* p.ex. [3]) du fait des propriétés cancérigènes [4] ou anticancéreuses [5] d'un certain nombre d'aryl-1-diméthyl-3,3-triazènes. Nous décrivons ci-dessous en détail la synthèse et certaines propriétés des désoxytriazénylsucres précédemment cités [2] et nouveaux, et celles d'homo-*N*-nucléosides inversés à aglycone benzotriazinique.

Les aminodésoxysucres **1** [6], **4** [7] [8], **7** [9], **10** [8], **12** [8] et **17** [8], traités par le tétrafluoroborate de *p*-nitrobenzènediazonium fournissent les triazénosucres correspondants, **2**, **5**, **8**, **11**, **13** et **18** respectivement. De la même façon les désoxy(méthylamino)sucres **15** [10] et **20** [10] fournissent les triazènes attendus. Les rendements en triazènes peuvent atteindre 90% mais sont le plus généralement compris entre 40 et 70%. Seul **11** est obtenu avec un rendement très faible (6%). Ces triazènes sont instables dans le milieu aqueux où s'effectue la réaction et le facteur le plus important, parmi ceux qui conditionnent la quantité de produit isolé, est la rapidité avec laquelle le triazénylsucre précipite et est retiré du milieu réactionnel. Il est donc probable que l'utilisation d'un milieu biphasique, en présence de catalyseurs de transfert de phase, améliore considérablement les rendements. A température am-

¹⁾ La matière de cette communication constitue une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences [1] de Mme F. Rachidzadeh.

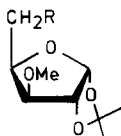


- 1 R = NH₂, R' = H
- 2 R = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}, R' = H
- 3 R = NAc-N=N-C₆H₄NO_{2p}, R' = H
- 4 R = H, R' = NH₂
- 5 R = H, R' = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}
- 6 R = H, R' = NAc-N=N-C₆H₄NO_{2p}

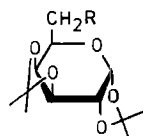


- 7 R = NH₂, R' = H
- 8 R = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}, R = H
- 9 R = NAc-N=N-C₆H₄NO_{2p}, R' = H
- 10 R = H, R' = NH₂
- 11 R = H, R' = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}

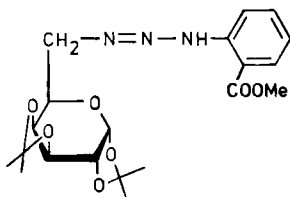
biante, les spectres de ¹H-RMN. des triazènes **2**, **5**, **8**, **11**, **13** et **18** sont mal résolus du fait d'un échange de site du proton entre les atomes N(1) et N(3) du groupement triazényle. Les spectres des analogues *N*-méthylés **16** et **21** sont également mal résolus par suite d'une restriction à la libre rotation autour de la liaison N(1)-N(2). Ces phénomènes et leur relation avec la structure du reste glycosyle ont été étudiés par RMN. à température variable et feront l'objet d'une publication ultérieure [11]. Bien que, pour les triazènes **2**, **5**, **8**, **11**, **13** et **18**, le tautomère porteur d'un atome d'hydrogène sur l'atome N(3) voisin du reste aryle soit généralement le plus abondant à l'équilibre, l'acétylation a lieu exclusivement en N(1) comme indiqué par l'effet du groupement acétyle sur les protons voisins du reste glycosyle et par la structure en RMN. (*AA'BB'*, Δδ = 0,60 ppm.) des signaux correspondant aux protons aromatiques, caractéristique d'un groupement *p*-nitrophénylazo [12]. Les dérivés *N*-acétylés, **3**, **6**, **9**, **14** et **19**, ne donnent pas lieu au phénomène de restriction de la libre rotation autour de la liaison N(1)-N(2), le groupement acétyle inhibant partiellement la participation de la paire d'électrons libre de N(1) à la résonance du système *p*-nitrophénylazo. Les spectres UV. des triazénosucres rapportés ici sont en bon accord avec l'importance de cette délocalisation électronique. Ainsi, les composés portant un atome d'hydrogène sur le reste triazéno absorbent à 207-208 (7000 < ε < 9000), 230,5-236 (5600 < ε < 8000), 268-275 (3200 < ε < 4700) et 348,5-353 nm (17000 < ε < 21000) alors que les dérivés acétylés absorbent à 210-218 (8000 < ε < 10000) et 306-312 nm (13000 < ε < 16000) et les dérivés *N*(1)-méthylés à 205 (ε = 10000), 237 (ε = 8600), 270-272 (ε = 3660) et 360-362 nm (ε = 24000) - valeurs très proches de celles du *gem*-diméthyl-*p*-nitrophényltriazené (240, 275 et 360 nm) [13].



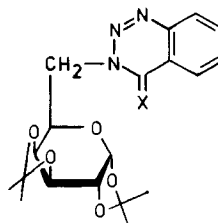
- 12 R = NH₂
- 13 R = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}
- 14 R = NAc-N=N-C₆H₄NO_{2p}
- 15 R = NHMe
- 16 R = NMe-N=N-C₆H₄NO_{2p}



- 17 R = NH₂
- 18 R = NH-N=N-C₆H₄NO_{2p}
- 19 R = NAc-N=N-C₆H₄NO_{2p}
- 20 R = NHMe
- 21 R = NMe-N=N-C₆H₄NO_{2p}



22



23 X=O

24 X=CH₂

Le traitement de **17** par du chlorure d'*o*-méthoxycarbonylbenzènediazonium préparé extemporanément fournit, avec un rendement supérieur à 50%, un mélange de **22** et **23** dont **22** est isolé par recristallisation. Ce triazène existe exclusivement sous la forme du tautomère dans lequel N(3) porte l'atome d'hydrogène. Il est probable que l'existence d'une liaison hydrogène entre H-N(3) et le groupement carbométhoxy (δ H-N(3) = -11,80 dans CDCl₃) stabilise ce tautomère. Comme attendu [14], **22** traité par une base se cyclise en **23**, obtenu avec un rendement de 91%. Contrairement à ce qui a été rapporté du traitement d'alkylamines par le chlorure d'*o*-acétylbenzènediazonium [15], nous n'isolons pas de triazène lorsque nous traitons **17** par ce sel de diazonium, mais obtenons directement (rendement 51%) la dihydro-3,4-méthylidène-4-benzotriazine **24**. Les composés **23** et **24** constituent de nouveaux types d'homo-*N*-nucléosides inversés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM., à Melle M. Schoechlin pour son excellente aide technique et au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour un subside (No 2.781.77).

Partie expérimentale

Généralités. [16]. Les spectres ¹H-RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre Perkin-Elmer R32.

Désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-(*p*-nitrophényl-3-triazényl-1)-3-*a*-D-glucofurannose (2). A une solution de **1** (518 mg, 2 mmol) dans 10 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte à 0° une solution, préalablement filtrée, de tétrafluoroborate de *p*-nitrobenzènediazonium [17] (710,4 mg, 3 mmol) dans 40 ml d'eau. On ajoute goutte à goutte une solution aqueuse à 10% de NaOH jusqu'à ce que le pH se maintienne à 8,5. On laisse revenir à 20°, extrait par Et₂O (3 × 50 ml) et les extraits étherés réunis, séchés (MgSO₄), abandonnent par évaporation du solvant un résidu qui après CCM. préparative (Et₂O/hexane 2:1) fournit 358 mg (44%) de **2**: Rf 0,5 (Et₂O/hexane 2:1), sirop, $[\alpha]_D^{25} = -22,9^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 208 (8690), 236 (7100), 275,5 (4750), 349,5 (19500). - IR. (film): 3195 (NH), 1597 (Arom.), 1505 et 1333 (NO₂), 1373 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 43 (100), 41 (41), 57 (41), 101 (39), 45 (33), 85 (29), 65 (28), 59 (27), 55 (24), 71 (21) ... 393 (2, M⁺ - Me⁻) ... 408 (0,8, M⁺).

C₁₈H₂₄N₄O₇ (408,41) Calc. C 52,94 H 5,92 N 13,72% Tr. C 53,28 H 6,06 N 13,56%

Désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-(*p*-nitrophényl-3-triazényl-1)-3-*a*-D-allofurannose (5). A une solution de **4** (518 mg, 2 mmol) dans 10 ml d'eau, on ajoute, goutte à goutte, à 0°, une solution, préalablement filtrée, de tétrafluoroborate de *p*-nitrobenzènediazonium (710,4 mg, 3 mmol) dans 40 ml d'eau. Le précipité obtenu est recueilli par filtration et les eaux-mères additionnées goutte à goutte d'une so-

lution aqueuse à 10% de NaOH jusqu'à obtention d'un nouveau précipité. Les précipités réunis sont dissous dans Et₂O (50 ml); la solution étherée, séchée (MgSO₄), abandonne, après évaporation du solvant, un résidu qui après CCM. préparative (Et₂O/hexane 2:1) fournit 336 mg (41%) de **5**: Rf 0,35 (Et₂O/hexane 2:1), F. 113,9-115,3°, $[\alpha]_D^{25} = +185^\circ$ ($c=0,8$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 207,5 (6900), 236 (5630), 351 (17180). - IR. (KBr): 3345 et 3260 (NH), 1590 et 1482 (Arom.), 1510 et 1342 (NO₂), 1390 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 149 (100), 167 (52), 57 (30), 43 (24), 71 (24), 279 (24), 101 (23), 70 (18), 65 (16), 138 (15) ... 393 (9, M⁺ - Me⁻) ... 408 (1, M⁺).

C₁₈H₂₄N₄O₇ (408,41) Calc. C 52,94 H 5,92 N 13,72% Tr. C 52,88 H 6,07 N 13,76%

Désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-(p-nitrophényl-3-triazényl-1)-3-α-D-galactofurannose (8). **7** (518 mg, 2 mmol) traité comme décrit avec **4** pour la préparation de **5** fournit, après CCM. préparative, 470 mg (57%) de **8**: Rf 0,25 (Et₂O/hexane 2:1), solide amorphe, $[\alpha]_D^{25} = +41,4^\circ$ ($c=0,8$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 207,5 (8970), 230,5 (7180), 272 (4600), 349 (21550). - IR. (KBr): 3210 (NH), 1595 (Arom.), 1503 et 1330 (NO₂), 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 101 (100), 138 (93), 149 (90), 213 (65), 167 (55), 43 (48), 127 (45), 122 (40), 279 (40), 150 (38) ... 393 (15, M⁺ - Me⁻) ... 408 (405, M⁺).

C₁₈H₂₄N₄O₇ (408,41) Calc. C 52,94 H 5,92 N 13,72% Tr. C 53,12 H 5,91 N 13,80%

Désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-(p-nitrophényl-3-triazényl-1)-3-α-D-gulofurannose (11). **10** (518 mg, 2 mmol) traité comme **4** pour la préparation de **5** fournit après purification par CCM. préparative (Et₂O) 45 mg (6%) de **11**: Rf 0,55 (Et₂O), F. 146,0-147,9°. - IR. (KBr): 3303 (NH), 1599 (Arom.), 1510 et 1328 (NO₂), 1385 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 101 (100), 108 (39), 138 (28), 43 (26), 73 (20), 65 (17), 92 (15), 122 (15), 213 (15), 97 (13) ... 393 (0,3, M⁺ - Me⁻), ... 408 (0,3, M⁺).

C₁₈H₂₄N₄O₇ (408,41) Calc. C 52,94 H 5,92 N 13,72% Tr. C 53,05 H 5,85 N 13,90%

Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-(p-nitrophényl-3-triazényl-1)-5-α-D-xylofurannose (13). **12** (609 mg, 3 mmol) traité comme **4** pour la préparation de **5** fournit, après purification sur colonne d'alumine neutre (Et₂O), 570 mg (54%) de **13**: Rf 0,3 (Et₂O/hexane 2:1), solide amorphe, $[\alpha]_D^{25} = -34,95^\circ$ ($c=1,1$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 208 (8460), 234,5 (8100), 348,5 (21000). - IR. (KBr): 3250 (NH), 1597 (Arom.), 1505 et 1331 (NO₂), 1373 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 138 (100), 128 (74), 127 (35), 65 (25), 85 (25), 92 (22), 70 (17), 171 (16), 186 (14), 139 (12) ... 337 (0,3, M⁺ - Me⁻) ... 352 (0,2, M⁺).

C₁₅H₂₀N₄O₆ (352,35) Calc. C 51,13 H 5,72 N 15,90% Tr. C 51,23 H 5,80 N 15,98%

Désoxy-6-di-O-isopropylidène-1,2:3,4-(p-nitrophényl-3-triazényl-1)-6-α-D-galactopyrannose (18). **17** (518 mg, 2 mmol) traité comme **4** pour la préparation de **5** fournit, sans chromatographie 453 mg (55%) de **18** pur: Rf 0,55 (Et₂O/hexane 2:1), solide amorphe, $[\alpha]_D^{25} = -80,4^\circ$ ($c=1,3$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 207 (9000), 235,5 (7300), 268 (3250), 353 (19150). - IR. (KBr): 3380 (NH), 1600 (Arom.), 1512 et 1338 (NO₂), 1383 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 169 (100), 43 (48), 138 (42), 184 (41), 65 (35), 108 (34), 127 (26), 59 (24), 85 (24), 97 (24) ... 408 (0,7, M⁺) ... 393 (0,4, M⁺ - Me⁻).

C₁₈H₂₄N₄O₇ (408,41) Calc. C 52,94 H 5,92 N 13,72% Tr. C 52,99 H 6,11 N 13,82%

Désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-(méthyl-1-p-nitrophényl-3-triazène-2-yl-1)-5-α-D-xylofurannose (16). **15** (434 mg, 2 mmol), traité comme **4** pour la préparation de **5** fournit, sans chromatographie, 600 mg (82%) de **16** pur. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (*i*-Pr₂O): Rf 0,4 (Et₂O/hexane 2:1), F. 107,1-108,2°, $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$ ($c=0,9$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 204,5 (9800), 237 (8650), 270 (3660), 360 (24000). - IR. (KBr): 1600 et 1588 (Arom.), 1508 et 1324 (NO₂), 1422 (N=N), 1365 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 122 (100), 150 (65), 87 (34), 127 (27), 84 (23), 128 (20), 323 (20), 75 (16), 76 (16), 86 (16), 351 (13, M⁺ - Me⁻), 366 (12, M⁺).

C₁₆H₂₂N₄O₆ (366,38) Calc. C 52,45 H 6,05 N 15,29% Tr. C 52,28 H 5,96 N 15,35%

Désoxy-6-di-O-isopropylidène-1,2:3,4-(méthyl-1-p-nitrophényl-3-triazène-2-yl-1)-6-α-D-galactopyrannose (21). **20** (250,6 mg, 0,92 mmol), traité comme **4** pour la préparation de **5** fournit, sans chromatographie, 350 mg (90%) de **21** pur. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (*i*-Pr₂O): Rf 0,7 (Et₂O/hexane 2:1), F. 89,4-90,0°, $[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$ ($c=1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 205,4 (10000), 237,8 (8600), 272,5 (3660), 362,5 (24000). - IR. (KBr): 1604 et 1588 (Arom.), 1514 et 1321 (NO₂), 1425

(N=N), 1378 cm^{-1} (CMe_2). - SM.: 150 (100), 122 (83), 407 (41, $M^+ - \text{Me}^-$), 422 (24, M^+), 169 (21), 184 (20), 242 (16), 379 (13), 408 (10), 227 (9).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ (422,44) Calc. C 54,02 H 6,20 N 13,26% Tr. C 54,11 H 6,24 N 13,21%

[Acétyl-1-(p-nitrophényl)-3-triazèn-2-yl-1]-3-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-a-D-glucosurannose (3). A une solution de **1** (140 mg, 0,34 mmol) dans 10 ml de triéthylamine, on ajoute Ac_2O (5 ml). Après 6 h, on verse le milieu réactionnel sur de la glace (30 g), agite 10 min, extrait avec CHCl_3 (3×20 ml); la solution chloroformique est lavée à l'eau (10 ml), séchée (MgSO_4), concentrée et soumise à une CCM. préparative (Et_2O /hexane 2:1). On obtient 77 mg (50%) de **3** qui est recristallisé (Et_2O /éther de pétrole): Rf 0,4 (Et_2O /hexane 2:1), F. 128,9-130,2°, $[\alpha]_D^{25} = -82,1^\circ$ ($c=0,8$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 217,5 (8100), 310 (13900). - IR. (KBr): 1720 (CO), 1605 et 1591 (Arom.), 1520 et 1351 (NO_2), 1380 et 1369 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,20, 1,33 et 1,58 (3s, 12 H, 2 CMe_2); 2,58 (s, 3 H, Ac), 3,75 (m, 1 H, H-C(5)); 3,89-4,27 (m, 2 H, H-C(6)); 4,44 ($d \times d$, $J_{3,4}=6,6$, $J_{4,5}=8,3$, 1 H, H-C(4)); 5,02 (d, $J_{1,2}=3,8$, 1 H, H-C(2)); 5,94 (d él., 1 H, H-C(3)); 6,24 (d, 1 H, H-C(1)); 7,69 et 8,33 (2m, 2×2 H, Arom.). - SM.: 150 (100), 101 (91), 120 (70), 43 (65), 109 (27), 138 (27), 213 (20), 59 (16), 242 (15), 180 (12), 227 (9), 435 (2, $M^+ - \text{Me}^-$), 450 (2, M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (450,45) Calc. C 53,33 H 5,82 N 12,44% Tr. C 53,40 H 5,93 N 12,50%

[Acétyl-1-(p-nitrophényl)-3-triazèn-2-yl-1]-3-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-a-D-allofurannose (6). En traitant 600 mg (1,47 mmol) de **5** comme **1** pour la préparation de **3**, on obtient 450 mg (68%) de **6**: Rf 0,4 (Et_2O /hexane 2:1), sirop, $[\alpha]_D^{25} = +250^\circ$ ($c=1,4$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 218 (10650), 312,5 (20100). - IR. (KBr): 1717 (CO), 1605 et 1590 (Arom.), 1518 et 1340 (NO_2), 1380 et 1370 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,27 et 1,55 (2s, 9 et 3 H, 2 CMe_2); 2,60 (s, 3 H, Ac); 3,85 ($d \times d$, $J_{6a,6b}=8,3$, $J_{5,6a}=5,7$, 1 H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$); 4,09 ($d \times d$, $J_{5,6b}=6,6$, 1 H, $\text{H}_b\text{-C}(6)$); 4,28 (m, $J_{4,5}=4,6$, 1 H, H-C(5)); 4,81 ($d \times d$, $J_{1,2}=3,4$, $J_{2,3}=4,2$, 1 H, H-C(2)); 5,03 ($d \times d$, $J_{3,4}=9,6$, 1 H, H-C(3)); 5,77 ($d \times d$, 1 H, H-C(4)); 5,93 (d, 1 H, H-C(1)); 7,73 et 8,34 (2m, 2×2 H, Arom.). - SM.: 101 (100), 43 (86), 213 (82), 73 (31), 169 (29), 150 (27), 59 (20), 109 (18), 122 (16), 138 (16) ... 435 (1, $M^+ - \text{Me}^-$) ... 450 (0,2, M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (450,45) Calc. C 53,33 H 5,82 N 12,44% Tr. C 53,57 H 6,07 N 12,30%

[Acétyl-1-(p-nitrophényl)-3-triazèn-2-yl-1]-3-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6-a-D-galactofurannose (9). En traitant 171 mg (0,42 mmol) de **8** comme **1** pour la préparation de **3** on obtient, après recristallisation (EtOH), 150 mg (78%) de **9**: Rf 0,5 (Et_2O /hexane 2:1), F. 159,8-160,3°, $[\alpha]_D^{25} = +98,9^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 210 (9200), 306 (13550). - IR. (KBr): 1712 (CO), 1604 et 1591 (Arom.), 1525 et 1345 (NO_2), 1370 et 1370 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,35 et 1,64 (2s, 9 et 3 H, 2 CMe_2); 2,59 (s, 3 H, Ac); 3,59-3,74 (m, 1 H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$); 3,97-4,34 (m, 3 H, H-C(4), H-C(5) et $\text{H}_b\text{-C}(6)$); 4,86 ($d \times d$, $J_{1,2}=3,7$, $J_{2,3}=1,2$, 1 H, H-C(2)); 5,68 ($d \times d$, $J_{3,4}=4,9$, 1 H, H-C(3)); 6,22 (d, 1 H, H-C(1)); 7,74 et 8,32 (2m, 2×2 H, Arom.). - SM.: 122 (100), 101 (83), 150 (80), 43 (21), 138 (13), 109 (9), 85 (8), 128 (8), 213 (8), 59 (7) ... 435 (2, $M^+ - \text{Me}^-$) ... 450 (0,2, M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (450,45) Calc. C 53,33 H 5,82 N 12,44% Tr. C 53,38 H 6,01 N 12,43%

[Acétyl-1-(p-nitrophényl)-3-triazèn-2-yl-1]-5-désoxy-5-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3-a-D-xylofurannose (14). En traitant 180 mg (0,51 mmol) de **12** comme **1** pour la préparation de **3**, on obtient, après purification par CCM. préparative (Et_2O /hexane 3:1), 121 mg (60%) de **14**: Rf 0,4 (Et_2O /hexane 2:1), F. 58,8-59,0°, $[\alpha]_D^{25} = +14,9^\circ$ ($c=0,9$, CHCl_3). - UV. (EtOH): 218 (9300), 310,5 (16750). - IR. (KBr): 1705 (CO), 1590 (Arom.), 1525 et 1343 (NO_2), 1580 et 1570 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,29 et 1,41 (2s, 2×3 H, CMe_2); 2,48 (s, 3 H, Ac); 3,47 (s, 3 H, Ac); 3,47 (s, 3 H, OMe); 3,74 (d, $J_{3,4}=3,3$, 1 H, H-C(3)); 4,23 ($d \times d$, $J_{4,5a}=3,4$, $J_{5a,5b}=13,2$, 1 H, $\text{H}_a\text{-C}(5)$); 4,46 (m, $J_{4,5b}=7,4$, 1 H, H-C(4)); 4,57 (d, $J_{1,2}=3,9$, 1 H, H-C(2)); 4,80 ($d \times d$, 1 H, $\text{H}_b\text{-C}(5)$); 5,88 (d, 1 H, H-C(1)); 7,69 et 8,29 (2m, 2×2 H, Ar.). - SM.: 122 (100), 150 (73), 87 (60), 43 (46), 125 (44), 126 (33), 71 (24), 59 (22), 85 (16), 186 (16) ... 379 (2, $M^+ - \text{Me}^-$), 394 (2, M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ (394,39) Calc. C 51,77 H 5,62 N 14,21% Tr. C 51,90 H 5,77 N 14,13%

[Acétyl-1-(p-nitrophényl)-3-triazèn-2-yl-1]-6-désoxy-6-di-O-isopropylidène-1,2:3,4-a-D-galactopyrannose (19). En traitant 200 mg (0,49 mmol) de **18** comme **1** pour la préparation de **3**, on obtient après

recristallisation (EtOH) 135 mg (61%) de **19**: Rf 0,6 (Et₂O/hexane 2:1), F. 171,7-172,2°, $[\alpha]_D^{25} = +14,4^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 215 (9880), 310,5 (16900). - IR.: (KBr): 1711 (CO), 1610 et 1590 (Arom.), 1520 et 1343 (NO₂), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,27, 1,37 et 1,53 (3s, 6, 3 et 3 H, 2 CMe₂); 2,58 (s, 3 H, Ac); 4,02 (*d* × *d*, $J_{5,6a} = 2,9$, $J_{6a,6b} = 13,0$, 1 H, H_a-C(6)); 4,10-4,34 (*m*, $J_{3,4} = 7,4$, $J_{5,6b} = 8,8$, 2 H, H-C(4) et H-C(5)); 4,25 (*d* × *d*, $J_{2,3} = 2,4$, $J_{1,2} = 5,0$, 1 H, H-C(2)); 4,60 (*d* × *d*, 1 H, H-C(3)); 4,91 (*d* × *d*, 1 H, H_b-C(6)); 5,42 (*d*, 1 H, H-C(1)); 7,67 et 8,39 (2*m*, 2 × 2 H, Arom.). - SM.: 150 (100), 122 (79), 85 (47), 43 (43), 71 (24), 100 (24), 59 (23), 184 (23), 169 (20), 435 (20, M⁺ - Me) ... 450 (7, M⁺).

C₂₀H₂₆N₄O₈ (450,45) Calc. C 53,33 H 5,82 N 12,44% Tr. C 53,28 H 6,01 N 12,43%

Désoxy-6-di-O-isopropylidène-1,2:3,4-(o-méthoxycarbonylphényl-3-triazène-2-yl)-1)-6-a-D-galactopyrannose (22). A une solution d'*o*-aminobenzoate de méthyle (951 mg, 6,3 mmol) dans HCl N (30 ml), on ajoute à 0° une solution de NaNO₂ (450 mg, 6,5 mmol) dans l'eau (10 ml). Après 15 min d'agitation, 6,6 ml de la solution ainsi obtenue sont ajoutés goutte à goutte à 0° à une solution de **17** (238 mg, 0,918 mmol) dans 10 ml d'eau, l'alcalinité du milieu étant maintenue par addition d'une solution de NaOH à 10%. Le précipité formé est séparé et dissous dans Et₂O (30 ml); la solution étherée séchée (Na₂SO₄) abandonne par évaporation du solvant 204 mg (>51%) d'un mélange de **22** et **23** dans lequel **22** prédomine. Par recristallisation (*i*-Pr₂O), on obtient 130 mg (32,5%) de **22**: Rf 0,6 (Et₂O/hexane 2:1), F. 108,3-110,2°, $[\alpha]_D^{25} = -107,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 215 (16000), 235,5 (9700), 285,3 (11700), 320 (10300). - IR. (KBr): 3300 (NH), 1691 (CO), 1610, 1588, 1508 et 1443 (Arom.), 1390 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,33, 1,37 et 1,52 (3s, 3, 3 et 6 H, 2 CMe₂); 3,89 (s, 3 H, OMe); 3,80-4,02 (*m*, 2 H, 2 H-C(6)); 4,16 (*m*, $J_{4,5} = 1,6$, 1 H, H-C(5)); 4,30 (*d* × *d*, $J_{3,4} = 7,7$, 1 H, H-C(4)); 4,32 (*d* × *d*, $J_{2,3} = 2,2$, $J_{1,2} = 5,1$, 1 H, H-C(2)); 4,63 (*d* × *d*, 1 H, H-C(3)); 5,54 (*d*, 1 H, H-C(1)); 6,91 (*t* × *d*, $J_{3,4} = 7,8$, $J_{4,5} = 7,2$, $J_{4,6} = 1,0$, 1 H, H-C(4)); 7,43 (*t* × *d*, $J_{3,5} = 1,6$, $J_{5,6} = 8,8$, 1 H, H-C(5)); 7,78 (*d* × *d*, 1 H, H-C(6)); 7,92 (*d* × *d*, 1 H, H-C(3)); 11,80 (s, 1 H, NH). - SM.: 85 (100), 45 (84), 48 (47), 59 (46), 127 (31), 69 (29), 151 (23), 135 (21), 119 (17), 87 (16) ... 406 (8, M⁺ - Me).

C₂₀H₂₇N₃O₇ (421,45) Calc. C 57,00 H 6,46 N 9,97% Tr. C 57,11 H 6,61 N 10,05%

(Désoxy-6'-di-O-isopropylidène-1',2':3',4'-a-D-galactopyrannosyl-6')-3-dihydro-3,4-benzo[d]triazine-1,2,3-one-4 (23). A une solution de **22** (430 mg, 1,02 mmol) dans EtOH (30 ml), on ajoute NaOMe jusqu'à forte alcalinité. Après 5 min, on neutralise (Dowex 50 [H⁺]), évapore le solvant, soumet le résidu à une chromatographie sur colonne (SiO₂, Et₂O/hexane 2:1) qui fournit 360 mg (91%) de **23**. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (*i*-Pr₂O): Rf 0,35 (Et₂O/hexane 2:1), F. 143,3-143,7°, $[\alpha]_D^{25} = +25,8^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 222 (18500), 281 (7850). - IR. (KBr): 1679 (CO), 1608, 1583 et 1468 (Arom.), 1412 (N=N), 1383 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,33, 1,49 et 1,63 (3s, 3, 6 et 3 H, 2 CMe₂); 4,31 (*d* × *d*, $J_{1,2} = 4,9$, $J_{2,3} = 2,5$, 1 H, H-C(2)); 4,37-4,68 (*m*, 3 H, H-C(4'), H-C(5'), H_a-C(6')); 4,67 (*d* × *d*, $J_{3,4} = 7,8$, 1 H, H-C(3')); 4,88 (*d* × *d*, $J_{5,6} = 9,6$, $J_{6a,6b} = 13,8$, 1 H, H_b-C(6')); 5,98 (*d*, 1 H, H-C(1')); 7,75 (*t* × *d*, $J_{5,6} = 7,8$, $J_{6,7} = 7,2$, $J_{6,8} = 1,0$, 1 H, H-C(6)); 7,93 (*t* × *d*, $J_{5,7} = 1,6$, $J_{7,8} = 8,8$, 1 H, H-C(7)); 8,16 (*d* × *d*, 1 H, H-C(8)); 8,35 (*d* × *d*, 1 H, H-C(5)). - SM.: 100 (100), 71 (58), 132 (56), 105 (55), 59 (26), 84 (25), 85 (25), 77 (24), 374 (22, M⁺ - Me), 113 (22) ... 389 (10, M⁺).

C₁₉H₂₃N₃O₆ (389,41) Calc. C 58,60 H 5,95 N 10,79% Tr. C 58,52 H 5,90 N 10,92%

(Désoxy-6'-di-O-isopropylidène-1',2':3',4'-a-D-galactopyrannosyl-6')-3-dihydro-3,4-méthylidène-4-benzo[d]triazine-1,2,3 (24). A une solution d'*o*-aminoacétophénone (850 mg, 6,3 mmol) dans HClN (15 ml), on ajoute de l'eau (15 ml), refroidit à 0° et ajoute goutte à goutte une solution de NaNO₂ (450 mg, 6,5 mmol) dans 10 ml d'eau. Après 15 min, 13 ml de la solution ainsi obtenue sont ajoutés goutte à goutte à 0° à une solution de **17** (491 mg, 1,89 mmol) dans 10 ml d'eau. L'alcalinité du milieu est maintenue par addition d'une solution de NaOH à 10% et le précipité obtenu filtré, repris par Et₂O, est soumis à une CCM. préparative (Et₂O/hexane 2:1) qui fournit 448 mg (61%) de **24**. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (*i*-Pr₂O): Rf 0,5 (Et₂O/hexane 2:1), F. 92-94,5°, $[\alpha]_D^{25} = -95,6^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV. (EtOH): 211,5 (21900), 269,5 (14200), 327 (3000). - IR. (KBr): 1625 (C=C), 1575, 1500 et 1451 (Arom.), 1385 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂). - ¹H-RMN.: 1,30, 1,37, 1,48 et 1,52 (4s, 4 × 3 H,

2 CMe₂); 4,02 (*d*, $J_{4a,4b}^1 = 2,9$, 1 H, H_a-C(4¹)); 4,32 (*d* × *d*, $J_{1,2} = 5,0$, $J_{2,3} = 2,7$, 1 H, H-C(2¹)); 4,13-4,47 (*m*, 4 H, H-C(4¹), H-C(5¹), 2 H-C(6¹)); 4,47 (*d*, 1 H, H_b-C(4¹)); 4,65 (*d* × *d*, $J_{3,4} = 7,8$, 1 H, H-C(3¹)); 5,55 (*d*, 1 H, H-C(1¹)); 7,32-7,64 (*m*, 4 H, Arom.). - SM.: 130 (100), 43 (23), 100 (22), 103 (21), 85 (19), 87 (18), 387 (15, M⁺), 372 (14, M⁺ - Me⁺), 146 (14), 71 (13).

C₂₀H₂₅N₃O₅ (387,44) Calc. C 62,00 H 6,50 N 10,85% Tr. C 62,11 H 6,68 N 10,79%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Rachidzadeh, «Nouveaux types de sucres azotés», Thèse de Doctorat ès Sciences No 1877, Université de Genève 1978.
- [2] J. M. J. Tronchet & F. Rachidzadeh, *Helv.* 59, 2855 (1976).
- [3] O. Larm, K. Larsson & M. Wannong, *Acta chem. Scand. B* 31, 475 (1977).
- [4] R. Preussmann, A. von Hodenberg & H. Hengy, *Biochem. Pharmac.* 18, 1 (1969).
- [5] J. K. Carter & M. A. Friedman, *European J. Cancer* 8, 85 (1972).
- [6] W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.* 101, 3802 (1968).
- [7] K. Freudenberg, O. Burkhart & E. Braun, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 59, 714 (1926); B. Coxon & L. Hough, *J. chem. Soc.* 1961, 1643.
- [8] J. M. J. Tronchet & J. Poncet, *Carbohydr. Res.* 42, 347 (1975).
- [9] J. M. J. Tronchet & G. Moret, résultats non publiés.
- [10] J. M. J. Tronchet, B. Baehler & J.-B. Zumwald, *Helv.* 60, 1932 (1977).
- [11] J. M. J. Tronchet, F. Rachidzadeh & F. Barbalat-Rey, manuscrit en préparation.
- [12] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, F. Perret & J. Poncet, *Carbohydr. Res.* 34, 331 (1974).
- [13] R. J. W. Le Fèvre & T. H. Liddicoet, *J. chem. Soc.* 1951, 2743.
- [14] R. J. Le Blanc & K. Vaughan, *Canad. J. Chemistry* 50, 2544 (1972).
- [15] H. Fong & K. Vaughan, *Canad. J. Chemistry* 53, 3714 (1975).
- [16] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [17] E. B. Starkey, in 'Organic Syntheses', Coll. vol. II, A. H. Blatt (Ed.), Wiley, New York 1943, p. 225.

101. Analogues de la showdomycine à activité antitumorale¹⁾

par Jean M. J. Tronchet et Bernard Gentile

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(27. II. 79)

Antitumor showdomycin analogues

Summary

A series of 3-glycosylidenesuccinimides (3) and 3-glycosylidene-1-phenylsuccinimides (5) have been prepared in good yields using a Wittig reaction. In each case, the preponderant, or even the exclusive, isomer formed was *E*. As expected

¹⁾ Dérivés C-glycosyliques XXXVII; 36e communication: [1]. Utilisation d'ylures de phosphore en chimie des sucres XXIX; 28e communication: [2]. La matière de cette communication constitue une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de M. Bernard Gentile [3].