

60. Dérivés de désoxy-hydroxylamino-sucres et radicaux libres diglycosylnitroxydes correspondants¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet, Eva Winter-Mihaly, Ford Habashi, Dominique Schwarzenbach
et Ubavka Likić

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

et Michel Geoffroy

Département de Chimie Physique, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(15.XII.80)

Deoxy-hydroxylamino-sugar Derivatives and Corresponding Diglycosylnitroxides Radicals

Summary

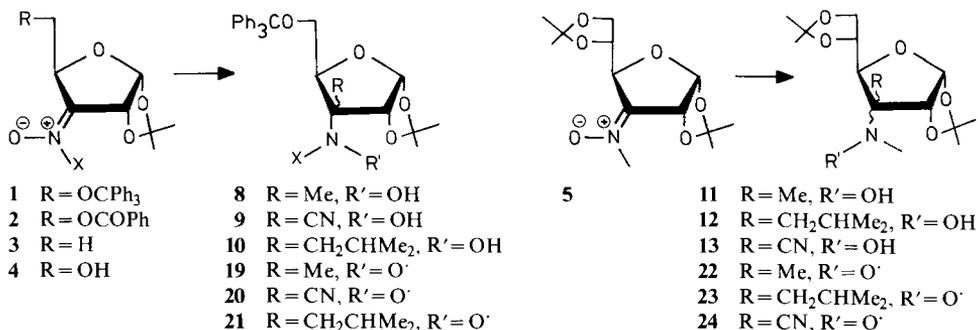
A number of sugar aldonitrone, including *C,N*-diglycosylnitrone, and ketonitrone have been treated with *Grignard* reagents or cyanide anion leading to the corresponding deoxy-hydroxylamino-sugars. On oxidation (air, H_5IO_6 or PbO_2), these compounds gave the corresponding nitroxide radicals whose ESR. spectra are reported. Analogues of disaccharides, in which the interglycosidic O-bridge is replaced by a hydroxyimino group, have been obtained by reacting a partially blocked sugar bearing a free hemiacetal group either with a deoxy-hydroxylamino-sugar or with hydroxylamine, followed by reaction with an aldehydosugar and a reducing agent ($NaBH_4$). These reactions represents the key synthetic steps for the oligosaccharide-type synthesis of deoxy-hydroxyimino-oligosaccharides. Their oxidation yielded the corresponding nitroxide radicals whose ESR. spectra gave information on the conformation about the 'interglycosidic' bridge. This type of compounds should constitute useful spin markers for biological studies.

A l'exception de deux exemples isolés que nous avons décrits dans une précédente communication [4], les analogues de di- ou oligosaccharides dans lesquels le pont oxygéné interglycosidique habituel est remplacée par un pont hydroxyimino étaient inconnus. Des composés de ce type, de structure proche de celle d'oligosaccharides immunocompétents, devraient être appelés à jouer un rôle important dans la compréhension des mécanismes de reconnaissance cellulaire ou tissulaire. En effet leur facile oxydation en radicaux diglycosylnitroxyde leur permet

1) Radicaux libres dérivés de sucres, IV; Communications I, II et III: resp. [1], [2] et [3].

2) Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

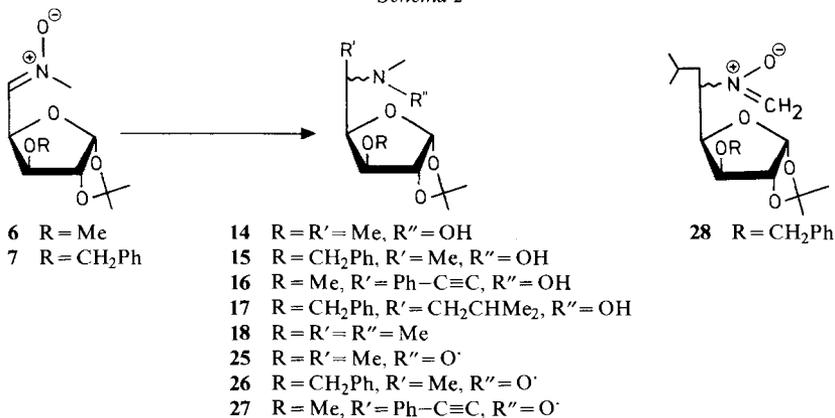
Schéma 1



d'être utilisés comme marqueurs à spin dont le spectre RPE. devrait fournir des informations aussi bien sur leur environnement que sur la conformation au niveau de la liaison interglycosidique. Nous décrivons ci-dessous la préparation de tels composés, ainsi que celle de produits modèles plus simples.

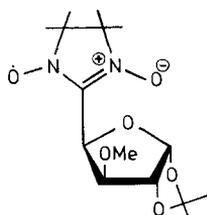
Une des méthodes utilisées pour accéder aux désoxy-hydroxylamino-sucres fait intervenir la réaction de nucléophiles du carbone sur des nitrones de sucres convenablement bloquées, intermédiaires de synthèse récemment introduits en chimie des sucres [5]. Certaines des nitrones³⁾ 1-4, 5 [6], 6 [6] et 7 ont ainsi été traitées par des réactifs de *Grignard* ou du cyanure de sodium. On obtient avec des rendements en général bons et parfois même excellents les hydroxylamines attendues 8-17, le dérivé dialkylamino correspondant, p. ex. 18, étant parfois également formé. Les réactions conduisant à ces désoxy-hydroxylamino-sucres sont généralement stéréosélectives, parfois stéréospécifiques. Les deux épimères

Schéma 2

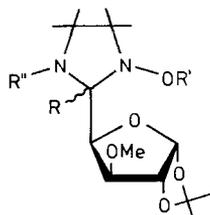


³⁾ Les analyses élémentaires et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN., SM.) de tous les composés diamagnétiques décrits sont en accord avec la structure proposée. La structure de ces espèces radicalaires est établie par leur RPE. et celle des radicaux stables par leur analyse élémentaire et certaines données spectroscopiques (UV., IR., SM.).

Schéma 3



29



30 R = Et, R' = H, R'' = OH

31 R = R' = Et, R'' = OH

32 R = R' = Me, R'' = OH

33 R = Et, R' = H, R'' = O'

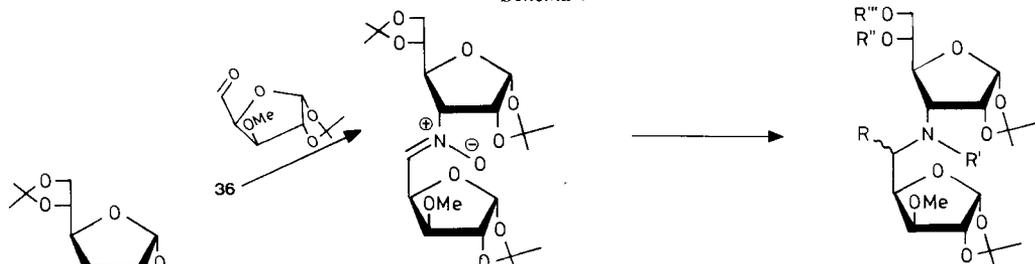
34 R = R' = Et, R'' = O'

35 R = R' = Me, R'' = O'

ont été isolés à l'état de pureté chaque fois que le pourcentage du moins abondant d'entre eux n'était pas trop faible. En solution, les composés **8-17** s'oxydent spontanément en radicaux libres correspondants **19-27** dont la concentration stationnaire est suffisante pour permettre l'obtention de spectres de RPE, mais insuffisante pour dégrader de façon significative la résolution des spectres RMN, des hydroxylamines. Des concentrations plus élevées de radicaux libres peuvent être obtenues par oxydation (PbO_2 ou H_5IO_6) des hydroxylamines. Ces espèces radicalaires sont stables plusieurs heures à température ambiante; elles évoluent vers des nitrones, comme p. ex. **28**.

En traitant de la même façon le radical **29** [1] [3] par du bromure d'éthylmagnésium, on obtient, outre **30** (26%), produit de l'addition nucléophile simple

Schéma 4



36 R = H, R' = OH

37 R = Ac, R' = OAc

38 R = Ac, R' = OH

39 R = H, R' = O'

40 R = Ac, R' = O'

42 R = Ph, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 43 R = $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 44 R = $\text{C}\equiv\text{CPh}_2$, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 45 R = $\text{C}\equiv\text{C}(\text{O})\text{Ph}_2$, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 46 R = H, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 47 R = D, R' = OH; R'', R''' = CMe_2 48 R = H, R' = OAc; R'', R''' = CMe_2

49 R = H, R' = OH; R'', R''' = H

50 R = H, R' = OAc; R'', R''' = Ac

51

52

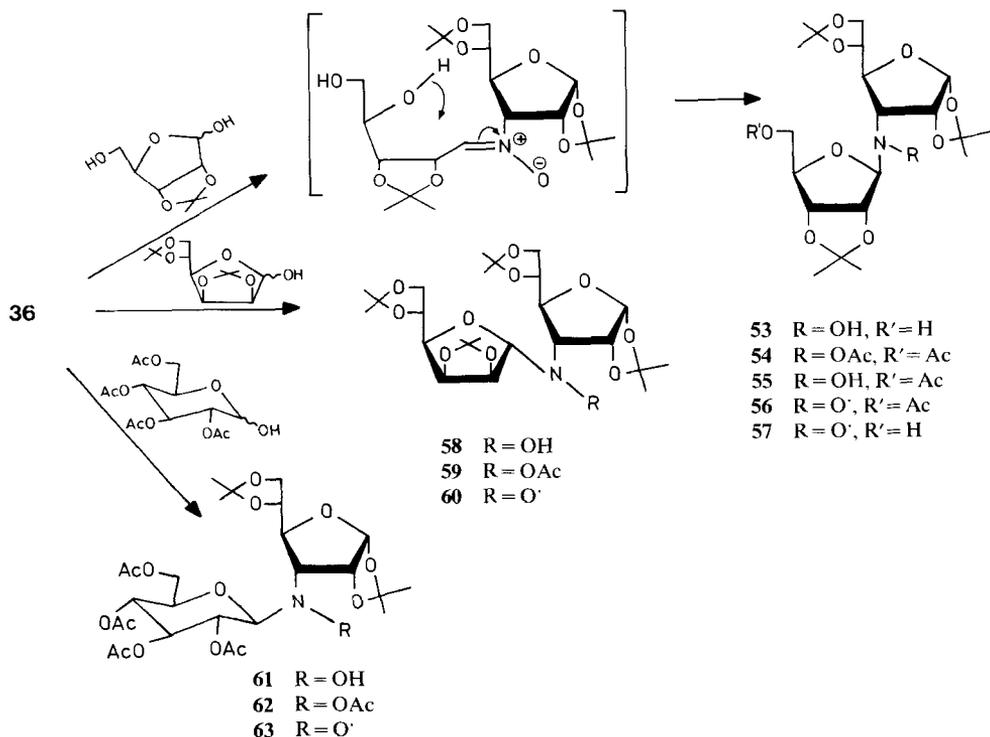
sur la fonction nitrone, le dérivé dialkylé **31** (24%). Du produit de la réaction de **29** avec l'iodure de méthylmagnésium on n'isole, en faible rendement (13%), que le dérivé dialkylé **32**. Par oxydation les *N*-hydroxyimidazolidines **30-32** fournissent les radicaux correspondants **33** (instable), **34** et **35** (stables).

Le dérivé diacétylé de **36**, **37** [4], est facilement désacétylé sélectivement en **38**. Alors que la stabilité du radical **39**, obtenu par oxydation (H_5IO_6) de **36**, est tout juste suffisante pour permettre d'obtenir un spectre RPE., son analogue *N*-acétylé **40** ne donne pas lieu à ces difficultés.

La diglycosylnitronne **41** [4], traitée par une série de réactifs nucléophiles, conduit aux hydroxylamines **42**, **43** [4], **44** [7] et **45-47**. L'acétylation de **46** fournit **48** tandis que son hydrolyse acide partielle conduit à **49**, acétylable en **50**. Les hydroxylamines **42-46** fournissent, par oxydation, les radicaux correspondants **42'-46'** ($R'=O\cdot$), instables. Le spectre RPE. de **47'**, produit d'oxydation de **47**, est difficile à interpréter du fait que l'atome de deutérium n'a pas été fixé de façon stéréospécifique. Dans les autres cas, les spectres RPE. ont été effectués sur des composés optiquement purs, sur chacun des deux épimères **a** et **b** pour les composés **42'-44'**.

Une réaction inattendue de l'hydroxylamine **36** est son oxydation en oxime **51** lorsqu'elle est traitée par du phosphite de diméthyle en présence de CCl_4 , NaOH

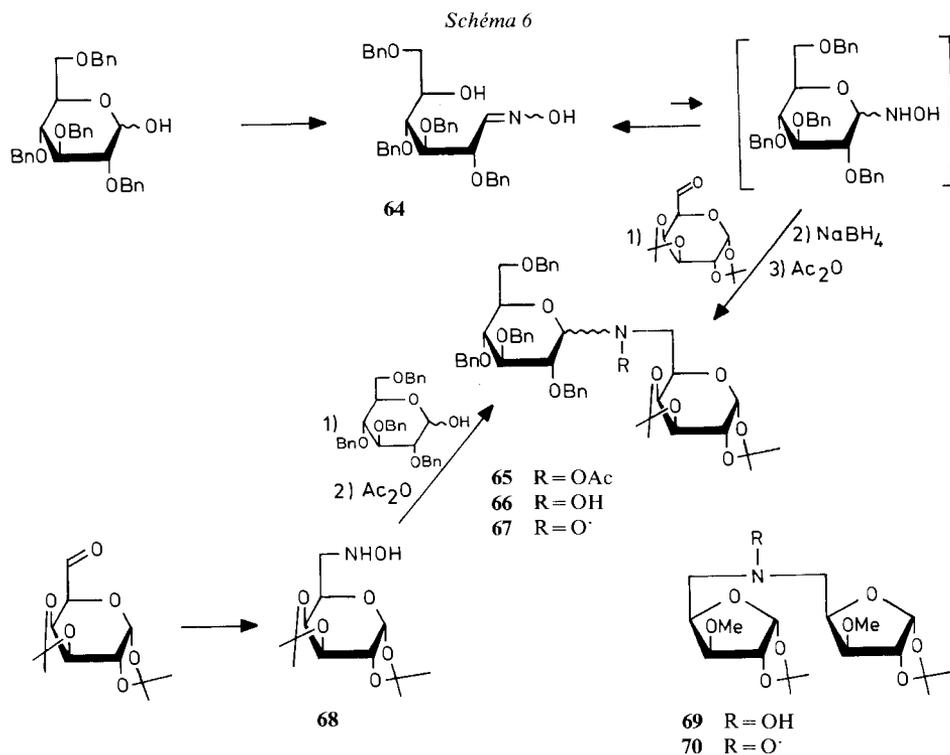
Schéma 5



6N et $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ puis soumise à une CCM. sur SiO_2 . L'oxime 5', isomère géométrique du produit obtenu par oximation directe du cétosucre correspondant, se forme sans doute par hydrolyse, lors de la séparation chromatographique, du phosphate 52, produit unique isolé du milieu réactionnel par cristallisation.

Un autre mode d'accès à des hydroxylamines consiste en la cyclisation nucléophile d'une nitronne intermédiaire, non isolée, formée par action du désoxyhydroxylamino-sucre 36 sur différents dérivés de sucres à fonction hémiacétalique. Ainsi, opposé à 36, le *O*-isopropylidène-2,3-D-ribofurannose fournit l'analogue de disaccharide 53, dans sa configuration β , avec un bon rendement. Cette diglycosylhydroxylamine peut être diacétylée en 54 dont la désacétylation sélective fournit 55. Les radicaux 56 et 57 sont obtenus par oxydation de 55 et 53 respectivement. Les composés 54 et 55, de même que les autres *N,N*-diglycosylhydroxylamines citées ci-dessous, sont, dans la règle, moins facilement oxydables que les hydroxylamines précédentes. Une réaction analogue entre 36 et le di-*O*-isopropylidène-2,3:5,6-D-mannofurannose fournit 58 qui peut être transformé en 59 et 60, tandis que 61, convertible en 62 et 63, est obtenu en utilisant le tétra-*O*-acétyl-2,3,4,6-D-glucopyrannose.

Traité par de l'hydroxylamine, le tétra-*O*-benzyl-2,3,4,6-D-glucopyrannose conduit à 64. Comme décrit récemment [8], les aldose-oximes sont en équilibre avec les hydroxylamines correspondantes. Ces composés, opposés à des aldéhydo-



sucres fournissent des nitrones, non isolées, dont la réduction suivie d'acétylation conduit à des dérivés de *N,N*-diglycosylhydroxylamines comme **65**, obtenu comme l'anomère β contaminé par un faible pourcentage d'anomère α . Le composé **65** est facilement désacétylé en **66** oxydable en **67**. Comme **65** peut également être obtenu à partir de l'hydroxylamine **68**, il est clair que, dès lors que quelques problèmes de blocage et de déblocage de groupes hydroxyle seront réglés, ces réactions permettront de développer toute une stratégie biologiquement orientée pour la synthèse de ces analogues d'oligosaccharides à pont hydroxylimino.

Les paramètres RPE, de radicaux cités ci-dessus et ceux de **70**, obtenu par oxydation de **69** [4] sont rassemblés dans le *Tableau*. Les valeurs de g sont caractéristiques de nitroxydes. Celles de a_N , très voisines, à l'exception de celle de **40**, composé dans lequel l'électron célibataire est délocalisé par la résonance avec le groupe carbonyle, confirment les attributions de structure mais ne fournissent pas d'informations directement utilisables sur la nature du reste glycosyle. Par contre, les couplages hyperfins a_H , non attribués, sauf a_{Me}^H , et rangés par valeurs décroissantes dans le *Tableau*, sont de grandeur très variable. Alors que les spectres

Tableau. Paramètres des spectres RPE, de radicaux diglycosylnitroxyde (constantes de couplage en gauss)

Composé	g	a_N	a_{Me}^H	a_H	a_H''	a_H'''	a_H''''
19 ^a)	2,0060	14,8	11,9				
20 ^a)	2,0062	15,1	11,8				
21 ^a)		14,4	12,0				
22 ^a)	2,0059	14,5	12,0				
23 ^a)	2,0066	15,3	12,9				
24 ^a)	2,0061	14,4	11,2				
25 ^a)	2,0062	14,8	12,7	2,7			
26 ^a)	2,0064	15,1	12,5	2,8			
27 ^a)	2,0063	14,8	12,0	2,4			
27 ^b)	2,0063	15,1	11,8	5,4			
33 ^a)	2,0060	14,4					
34 ^a)	2,0060	14,1					
35 ^a)	2,0060	14,3					
39 ^b)	2,0062	12,3		12,3	8,7		
40 ^c)	2,0065	7,1		5,3			
42 ^a ' ^c)	2,0062	13,8		9,7	6,2		
42 ^b ' ^c)	2,0062	13,7		6,9	3,6		
43 ^a ' ^d)		14,4		9,3	6,1		
43 ^b ' ^c)	2,0063	13,5		4,5	4,5		
44 ^a ' ^c)	2,0061	14,4		8,9	6,5		
44 ^b ' ^c)	2,0063	13,2		3,8	3,8		
45 ^b ' ^c)	2,0062	13,5		4,4	4,4		
46 ^c ' ^c)	2,0062	13,9		17,6	6,7	≈ 0	
56 ^c)	2,0062	12,8		4,2	4,2		
57 ^a)	2,0062	13,1		4,2	4,2		
60 ^c)	2,0061	13,4		9,5	7,7		
63 ^c)	2,0063	13,9		17,6	6,4		
67 ^c)	2,0063	13,1		18,1	2,2	≈ 0	
70 ^d)	2,0060	15,7		12,4	12,4	7,7	7,7

a) Solvant benzène. b) Solvant CH₂Cl₂. c) Solvant CCl₄. d) Solvant CHCl₃. e) Solvant Et₂O/CHCl₃.

des composés **19-26** et **33-35** ne fournissent pas d'information particulière (outre le fait qu'ils confirment les structures proposées), la différence notable entre les spectres des deux isomères de **27** indique la capacité de la technique de distinguer deux épimères en position *a* du groupe nitroxyde. En ce qui concerne les composés **42-45** dont les deux épimères ont été désignés isomères **a** et **b** sur des bases chromatographiques, leurs constantes de couplage en $^1\text{H-RMN}$. ne sont pas sensiblement différentes d'un isomère à l'autre du fait d'une «annulation conformationnelle partielle des effets d'une différence de configuration [9]». Leur spectre RPE., par contre, permet de différencier les deux types d'isomères, les isomères **a** présentant deux constantes de couplage a_{H} différentes et de valeur moyenne, les isomères **b**, deux faibles constantes identiques. En ce qui concerne les diglycosyl-nitroxydes **56, 57, 60, 63, 67** et **70**, les valeurs de a_{H} sont très sensibles à la nature de la copule glucidique et pourront donner, dès que nous aurons réalisé des marquages sélectifs au deutérium, des indications sur la position relative des deux restes glycosyliques, indications qui ne pouvaient pas être obtenues jusqu'à présent.

Ces premiers résultats mettent en lumière l'intérêt potentiel, pour l'étude structurale des oligosaccharides, de ces désoxy-hydroxyimino-disaccharides dont des analogues, plus proches de produits naturels, devraient également ouvrir de nouvelles voies pour l'analyse de processus biologiques importants.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (No. 2.781.77 et 2.277.79), le Dr. F. Barbalat-Rey du calcul de certains des spectres de $^1\text{H-RMN}$., le Prof. A. Buchs et Mlle O. Clerc de l'enregistrement des SM., le Dr. K. Eder des analyses élémentaires, enfin M. G. Moret et Mlles S. Guillet et D. Jaggi pour leur excellente assistance technique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, E. Mihaly & M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta* 58, 1187 (1975).
- [2] J. M. J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, B. Kohler & M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta* 60, 888 (1977).
- [3] J. M. J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, K. D. Pallie, J. Ojha-Poncet & M. Geoffroy, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- [4] J. M. J. Tronchet, F. Habashi, O. R. Martin, A. P. Bonenfant, B. Baehler & J.-B. Zumwald, *Helv. Chim. Acta* 62, 894 (1979).
- [5] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, *Helv. Chim. Acta* 55, 1266 (1972).
- [6] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, *Carbohydr. Res.* 31, 159 (1973).
- [7] J. M. J. Tronchet, A.-P. Bonenfant, K. D. Pallie & F. Habashi, *Helv. Chim. Acta* 62, 1622 (1979).
- [8] A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 60, 426 (1977); *idem*, *ibid.* 60, 1273 (1977); B. Bernet & A. Vasella, *ibid.* 62, 1990 (1979).
- [9] J. M. J. Tronchet & H. Eder, *Helv. Chim. Acta* 63, 16 (1980); J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 41, 1 (1975).