

225. Synthèse de nouveaux types de dérivés C-glycosyliques à partir de sucres acétyléniques ou de leurs équivalents synthétiques partiels¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet et Alain P. Bonenfant

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

(21. VIII. 81)

Synthesis of Novel Types of C-Glycosyl-derivatives from Acetylenic Sugars or Partial Synthetic Equivalents thereof

Summary

The concept of synthetic equivalent is not unequivocal and, for example, α -fluoroenamines may behave in some cases as synthetic equivalents of ynamines and, in other situations, quite differently. Some uses of these α -fluoroenamines, 'partial synthetic equivalents' of ynamines, for the synthesis of C-glycosyl derivatives of coumarins, chromones, quinolines, quinolones, thietenes and isoxazoles are described.

We also report the preparation of a series of mono- and diglycosylthiophenes by reacting HS^- with mono- and diglycosylbutadiynes. Acetylenic sugar derivatives have also been used for the synthesis of a diglycosylazaphosphorine and a spirooxolenone.

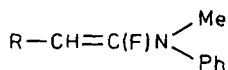
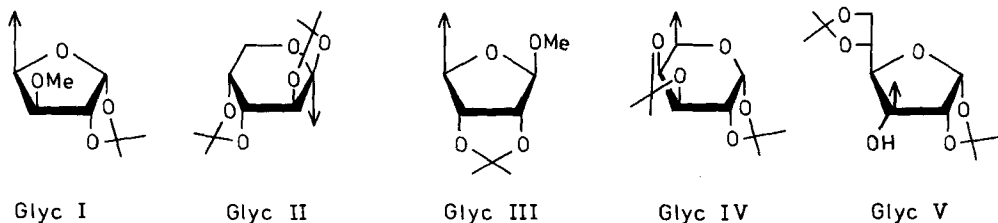
Etant donné l'intérêt biologique potentiel des analogues de C-nucléosides naturels, de nombreuses techniques de préparation de dérivés C-glycosidiques ont été proposées, en particulier dans ce Laboratoire (pour des revues, voir [2]). La préparation des premiers exemples de sucres acétyléniques substitués sur la triple liaison [3] [4] ouvre des possibilités synthétiques supplémentaires et nous décrivons ci-dessous de nouvelles méthodes d'accès à des dérivés C-glycosyliques à partir de ce type de composés – ou d'équivalents synthétiques – et de diglycosylbutadiynes. Quelques aspects parcellaires de certaines de ces réactions ont été évoqués dans d'autres contextes [3-6]. Les restes glycosyles utilisés sont repérés par les symboles Glyc-I-V.

Nous n'avons pas pu obtenir à l'état de pureté d'ynamine dérivée de sucre, ces composés étant très instables, mais avons préparé la fluoroénamine **1** [3] dans sa

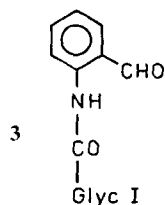
¹⁾ Dérivés C-glycosyliques XLII; XLI: [1].

²⁾ Des communications plus détaillées seront publiées ultérieurement.

Schéma 1



- 1 R = Glyc I
2 R = Glyc II

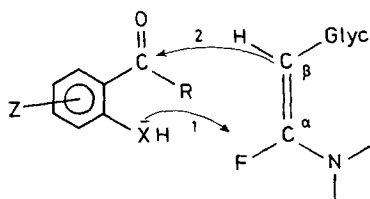


configuration *Z* et son analogue **2**³⁾ sous forme d'un mélange d'isomères géométriques.

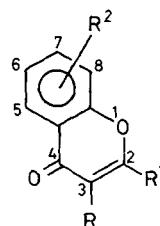
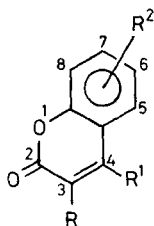
La notion d'«équivalent synthétique» est très utile en stratégie synthétique (*cf.* p.ex. [7]) mais elle est moins univoque qu'on ne l'admet généralement et les fluoroénamines **1** et **2**, p.ex., sont des équivalents synthétiques partiels des ynamines correspondantes, se comportant, selon le type de réaction, comme une ynamine ou de façon différente.

C'est ainsi qu'opposées à des composés aromatiques portant en *ortho* un groupe nucléophile (OH ou NH₂) et un groupe carbonyle (formyle, acyle, alcoxycarbonyle), ces composés donnent lieu à des réactions de fermeture de cycles facilitées par la présence de l'atome de fluor qui rend l'atome de carbone plus électrophile que ne le serait celui d'une ynamine, comme indiqué par l'isolement, dans un cas particulier, du composé non cyclique **3**. Il est probable que ces cyclisations débutent de la même façon (voir *Schéma 2*), l'évolution ultime de la réaction dépendant de la nature de X, de celle de R et dans une moindre mesure de celle de Z. Chacune de ces opérations conduit de façon univoque à un seul dérivé C-glycosylique (**4-15**), dans la règle impossible, ou très difficile, à obtenir par une autre voie.

Schéma 2



³⁾ Les analyses élémentaires, les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) et les SM. de tous les nouveaux produits décrits dans ce mémoire sont en accord avec la structure proposée.

Schéma 3^{a)}

- 4** R = Glyc I, R¹ = Me, R² = H
5 R = Glyc I, R¹ = H, R² = 7-NEt₂
6 R = Glyc I, R¹ = H, R² = 6-NO₂
7 R = Glyc I, R¹ = H, R² = 6-OMe
8 R = Glyc I, R¹ = H, R² = 8-OMe
9 R = Glyc I, R¹ = H, R² = 6,7-benzo
10 R = Glyc II, R¹ = H, R² = 6-OMe

- 11** R = Glyc I, R¹ = N(Me)Ph, R² = 6-OMe
12 R = Glyc I, R¹ = N(Me)Ph, R² = 6,7-benzo
13 R = Glyc I, R¹ = N(Me)Ph, R² = 7,8-benzo

^{a)} Pour Glyc I-II v. Schéma 1.

Les rendements ne sont pas toujours très bons du fait d'une hypothèque qui pèse sur cette technique. Lors de la préparation de **1** qui possède un atome d'hydrogène allylique, il est impossible d'éviter une certaine épimérisation (*ca.* 5%) à ce niveau. La séparation des épimères qui s'effectue après la cyclisation pèse sur le rendement de la réaction. Les coumarines **4–10** sont obtenues en utilisant des phénols *ortho*-acylés, les chromones **11–13** des esters salicyliques et les quinoléines **14** (55%, sirop, $[\alpha]_D^{25} = -20,1^\circ$, $c = 1,2$, CHCl₃) et **15** (52%, sirop, $[\alpha]_D^{24} = -74,6^\circ$, $c = 1,0$, CHCl₃) des *ortho*-aminobenzaldéhydes. Les analogues soufrés (X = SH) des composés précédents ne réagissent pas. Quelques propriétés et les conditions d'obtention des coumarines et des chromones préparées sont rassemblées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Quelques propriétés des coumarines **4–10** et des chromones **11–13**

Composé	Rdt. (taux de conv.) ^{a)}	F.	$[\alpha]_D(t^\circ)^b)$	IR. ($\bar{\nu}(\text{C=O})$) ^{c)}
4	30 (40)	147,0–149,1	– 105,3 (25)	1712
5 ^{d)}	(53)	sirop	–	1720
6	35 (41)	65,5– 67,0	– 79,6 (27)	1745
7	36 (47)	142,6– 143,5	– 90,3 (22)	1722
8	36 (46)	203,4– 203,9	– 115,6 (25)	1728
9	35 (45)	76,4– 77,8	– 84,5 (26)	1728
10	30 (39)	sirop	+ 14,3 (22)	1735
11 ^{d)}	(41,5)	sirop	–	1630
12 ^{d)}	(43)	sirop	–	1655
13	38 (45)	sirop	– 154,3 (25)	1642

^{a)} Rendement en produit épimériquement pur; taux de conversion: rendement en mélange des deux épimères en C(4') (environ 5% de l'isomère *L-arabino*).

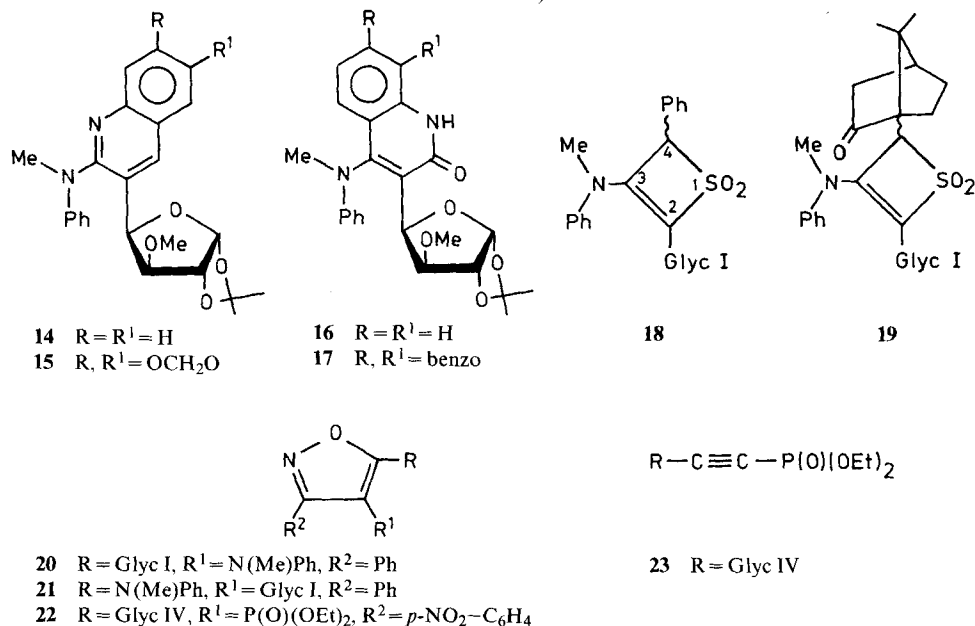
^{b)} Dans CHCl₃ $c \approx 1,0$.

^{c)} En solution dans CCl₄.

^{d)} Inséparable de traces de l'isomère *L-arabino*.

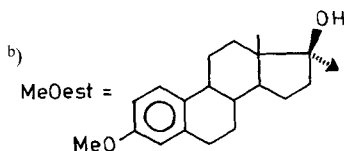
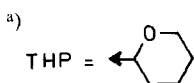
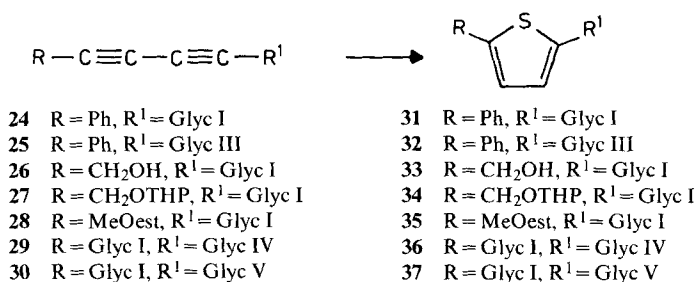
Le caractère d'équivalent synthétique partiel des fluoroénamines est particulièrement mis en évidence lors de réactions avec les arylisocyanates. En milieu apolaire, les ynamines fournissent des mélanges de quinolones-2 et -4 [8], ces derniers composés se formant par réarrangement d'une azétinone intermédiaire, produit d'une cycloaddition 2+2 classique entre un dérivé acétylénique et un hétérocumulène, mais impossible, semble-t-il, avec les fluoroénamines qui conduisent à un seul type de produit: **16** (35%, F. 62,7-64,0°, $[\alpha]_D^{24} = -175,2^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)) ou **17** (42%, sirop, $[\alpha]_D^{25} = -299^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)). C'est principalement sur la base de la ^{13}C -RMN. de **17** ($\delta(\text{C}(2)) = 162,4$, $\delta(\text{C}(3)) = 130,7$, $\delta(\text{C}(4)) = 157,3$) que nous attribuons à **16** et **17** des structures de quinolones-2.

Lorsque, par contre, on les oppose à des sulfènes, les fluoroénamines se comportent exactement comme le feraient des ynamines, fournissant par exemple les thiétène-dioxydes **18** et **19** obtenus, avec des rendements d'environ 50%, sous forme de mélanges des deux épimères en C(4). La structure de glycosyl-2-thiétène-dioxydes-1,1 de ces composés est établie par l'absence de couplage, en ^1H -RMN., entre les protons des deux hétérocycles et l'influence négligeable de la configuration en C(4) sur les déplacements chimiques des protons de la couple glucidique.

 Schéma 4^a)


a) Pour Glyc I et IV voir Schéma 1.

Opposées aux oxydes de nitrile, les ynamines conduisent à des amino-5-isoxazoles [8]. La fluoroénamine **1** fournit au contraire un mélange (65%) de quatre isoxazoles (isomères de position et/ou épimères en C(4')) dont le plus abondant est l'amino-4-isoxazole **20** (40%, sirop, $[\alpha]_D^{20} = -54,7^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH)) auquel nous

Schéma 5^{a)}b)c)

c) Pour Glyc I et III-V v. Schéma 1.

avons attribué [3] par erreur la structure de **21**, également obtenu en faible quantité (6,5%). La ¹³C-RMN. (**20**: δ(C(3))=148,91, δ(C(4))=127,14, δ(C(5))=157,49) a permis de rectifier cette attribution. La structure du phosphonoisoxazole **22** (67%, sirop, [α]_D²⁰=−91,3° (c=1,1, CHCl₃)), préparé à partir du phosphonate acétylénique **23** [4] est établie sans ambiguïté par ¹³C-RMN. (δ(C(3))=160,9, δ(C(4))=103,1, δ(C(5))=177,4, ²J(C(4),P)=213,3, ³J(C(3),P)=10,1, ³J(C(5),P)=27,3).

Nous avons décrit [3] une série de mono- et diglycosylbutadiynes et donné un exemple [6] de formation de thiophènes à partir de ces composés. Cette réaction est très générale et les butadiynes disubstitués **24** et **30** [9] fournissent respectivement avec d'excellents rendements les thiophènes **31** et **37** dont certaines propriétés sont rassemblées dans le *Tableau 2*.

L'oxyde de phosphine **38** [4], traité par l'ammoniac, conduit quantitativement (98,5%) à un nouveau type de dérivé C-glycosylique, l'azaphosphorine **39** (F. 310–312° (déc.), [α]_D²¹=−115° (c=0,9, CHCl₃)).

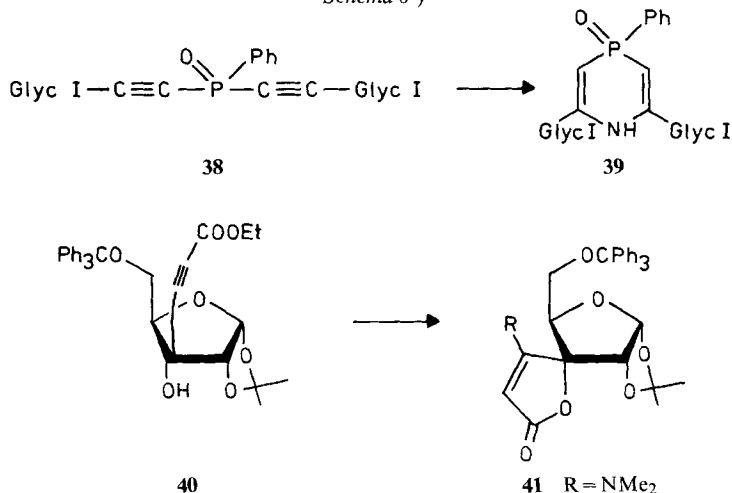
Tableau 2. Quelques propriétés de mono- et diglycosylthiophènes^{a)}

Composé	Rdt.	[α] _D (t°) ^{b)}	UV.: λ _{max} ^{EtOH} (ε)
31	85,5	− 25,5 (26)	205 (5130), 220 (14360), 286 (14800)
32	76	+ 27,3 (28)	209 (7110), 222 (4100), 260 (6760), 274 (14000), 287 (18800)
33	69	− 47,6 (26)	202 (900), 238 (10200)
34 ^{c)}	63		201 (570), 239 (7500)
35	95	+ 33,8 (22)	209 (6700), 230 (10400), 239 (9070)
36	95	− 114,9 (26)	203 (2550), 237 (12300)
37	97	− 6,9 (24)	240 (20900)

a) Tous ces composés sauf **31** (F. 65,1–66,1°) sont des sirops.

b) Dans CHCl₃, c ≈ 1,0.

c) Configuration inconnue au niveau du reste tétrahydropyrannyle.

Schéma 6^{a)}


^{a)} Pour Glyc I v. Schéma 1.

Une autre voie d'accès à des dérivés C-glycosyliques à partir de sucres acétyléniques consiste dans l'attaque par un nucléophile d'un ester acétylénique- γ -hydroxylé comme **40** ($F. 151,4-152,3$, $[\alpha]_D^{21} = -29,5^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl_3)).

Avec la diméthylamine, on obtient bien le dérivé spiro attendu **42** ($[\alpha]_D^{25} = +9,2^\circ$ ($c = 1,1$, CHCl_3)) mais le méthanol et le méthylmercaptopan fournissent les produits provenant d'une simple addition nucléophile conjuguée.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides, le Dr *U. Burger* et M. *J.-P. Saulnier* de l'enregistrement des spectres de ^{13}C -RMN., le Prof. *A. Buchs* et Mlle *O. Clerc* de celui des SM. et le Dr *K. Eder* des analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, K. D. Pallie, J. Ojha-Poncet & M. Geoffroy*, Carbohydr. Res. 95, 27 (1981).
- [2] *J. M. J. Tronchet*, Colloques de l'INSERM, vol. 81, Paris 1978, pp. 117-144; Biol. méd. 4, 83 (1975).
- [3] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler & A. P. Bonenfant*, Helv. Chim. Acta 59, 941 (1976).
- [4] *J. M. J. Tronchet & A. P. Bonenfant*, Carbohydr. Res. 93, 205 (1981).
- [5] *J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant, K. D. Pallie & F. Habashi*, Helv. Chim. Acta 62, 1622 (1979).
- [6] *J. M. J. Tronchet, F. Habashi, O. R. Martin, A. P. Bonenfant, B. Baehler & J. B. Zumwald*, Helv. Chim. Acta 62, 894 (1979).
- [7] *S. Warren*, 'Designing organic syntheses', Wiley, Chichester 1978.
- [8] *J. Ficini & A. Krief*, Tetrahedron Lett. 1968, 947; *M. E. Kuehne & P. J. Sheeran*, J. Org. Chem. 33, 4406 (1968).
- [9] *J. M. J. Tronchet & A. P. Bonenfant*, Helv. Chim. Acta 64, 1893 (1981).