

6. Un nouveau type de sucres azotés, les *gem*-azo-alcools

Communication préliminaire¹⁾

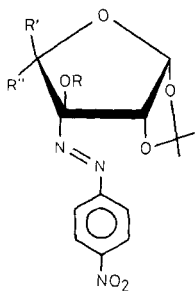
par Jean M. J. Tronchet, Faranak Rachidzadeh et Jeannine Tronchet

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, Bd d'Yvoy, 1211 Genève 4

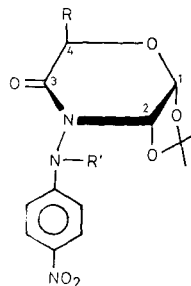
(9. XI. 73)

Summary. Treatment of keto-sugar *p*-nitrophenylhydrazones with lead tetraacetate led to the corresponding *gem*-azo-acetates. The reaction is highly stereoselective, only one of the two possible epimers at the new asymmetric carbon being formed in measurable quantity. Catalytic de-acylation of these *gem*-azo-acetates yielded, quantitatively, representatives of a new class of nitrogen-containing sugars: the *gem*-azo-alcohols. When treated with potassium *t*-butylate, the *gem*-azo-acetates underwent a rearrangement with ring expansion leading to *N*-aminolactams.

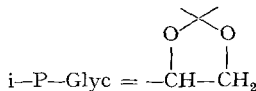
Les *gem*-azo-alcools sont réputés très instables et le nombre de ces composés décrits dans la littérature est extrêmement réduit [1]. Comme nous le rapportons ci-dessous, nous avons néanmoins obtenu sans difficulté des composés de ce type dans les trois séries de sucres que nous avons soumises à la réaction. Les *gem*-azo-acétates **1–3** ont été préparés par traitement au tétraacétate de plomb selon [2] des *p*-nitrophénylhydrazones correspondantes [3] [4]. La stéréosélectivité de la réaction est très bonne, et dans tous les cas nous n'avons pu isoler (avec des rendements compris entre 75 et 99%) qu'un seul des deux épimères en C(3) possibles. Ceci est en faveur du mécanisme ioni-



- 1** R = Ac R' = R'' = H
- 2** R = Ac R' = *i*-P-Glyc R'' = H
- 3** R = Ac R' = H R'' = *i*-P-Glyc
- 4** R = R' = R'' = H
- 5** R = H R' = *i*-P-Glyc R'' = H
- 6** R = R' = H R'' = *i*-P-Glyc



- 7** R = R' = H
- 8** R = *i*-P-Glyc R' = H
- 9** R = *i*-P-Glyc R' = Ac



que cyclique proposé par Iffland *et al* [2]. L'azo-acétate **1** a été antérieurement décrit [3]. Nous donnons ci-dessous quelques propriétés des composés²⁾ **2** et **3**: F. 163–165°, $[\alpha]_D^{25} = +376,5^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl₃). – UV. (EtOH): 283 (16800) nm (ϵ). – RMN.³⁾: 1,70 et 2,19, 2 X *m*, 2 X 2 p., aryle; 3,98, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-C(1); 4,62, *d*, 1 p.,

¹⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

²⁾ Les analyses élémentaires et les SM. de tous les produits nouveaux décrits sont satisfaisants.

H-C(2); 5,12, *d*, 1 p., $J_{4,5} = 6,3$ Hz, H-C(4); 5,62–5,97, *m*, 3 p., H-C(5), H₂-C(6); 7,76, *s*, 3 p., OAc; 8,30, 8,60 et 8,79, 3s, 3, 3 et 6 p., CMe₂.

3: F. 157–159°, $[\alpha]_D^{26} = +289,5^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl₃). – UV. (EtOH): 283,5 (20400). – RMN.: 1,69 et 2,21, 2 *m*, 2 × 2 p., aryle; 3,93, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz, H-C(1); 5,07, *m*, 1 p., $J_{4,5} = 9,3$ Hz, $J_{5,6a} = 6,2$ Hz, $J_{5,6b} = 6,7$ Hz, H-C(5); 5,23, *d*, 1 p., H-C(2); 5,43, *d*, 1 p., H-C(4); 6,16, *d* × *d*, 1 p., $J_{6a,6b} = 8,6$ Hz, H_a-C(6); 6,39, *d* × *d*, 1 p., H_b-C(6); 7,86, *s*, 3 p., OAc; 8,32, 8,56 et 8,66, 3s, 3, 3 et 6 p., CMe₂.

Traités par du méthylate de sodium en solution méthanolique, les composés 1–3 fournissent avec des rendements quantitatifs les azo-alcools correspondants 4–6, composés parfaitement stables dont les propriétés sont les suivantes: 4: F. 134–135°, $[\alpha]_D^{20} = -255^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl₃). – UV. (EtOH): 282 (12900). – RMN.: 1,38 et 1,94, 2 *m*, 2 × 2 p., aryle; 3,76, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz, H-C(1); 5,46, *d*, 1 p., H-C(2); 5,04, *d*, 1 p., $J_{4a,4b} = 9,4$ Hz, H_a-C(4); 6,06, *d*, 1 p., H_b-C(4); 8,40 et 8,61, 2s, 2 × 3 p., CMe₂.

5: F. 132,6–133,1°, $[\alpha]_D^{28} = +535^\circ$ ($c = 1,2$, CHCl₃). – UV. (EtOH): 283,5 (19060). – RMN.: 1,68 et 2,11, 2 *m*, 2 × 2 p., aryle; 3,95, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,2$ Hz, H-C(1); 4,79, *s*, 1 p., OH; 5,03, *d*, 1 p., $J_{4,5} = 7,7$ Hz, H-C(4); 5,61, *d*, 1 p., H-C(2); 5,67–5,97, *m*, 3 p., H-C(5), H₂-C(6); 8,29, 8,65 et 8,87, 3s, 3, 3 et 6 p., CMe₂.

6: Sirop, $[\alpha]_D^{24} = +323^\circ$ ($c = 0,8$, CHCl₃). – UV. (EtOH): 283 (20000). – RMN.: 1,63 et 2,06, 2 *m*, 2 × 2 p., aryle; 3,87, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-C(1); 4,69, *s* élargi, 1 p., OH; 5,16, *m*, 1 p., $J_{4,5} = 9,2$ Hz, $J_{5,6a} = 6,4$ Hz, $J_{5,6b} = 7,3$ Hz, H-C(5); 5,46, *d*, 1 p., H-C(2); 5,92, *d*, 1 p., H-C(4); 6,33, *d* × *d*, 1 p., $J_{6a,6b} = 8,3$ Hz, H_a-C(6); 6,71, *d* × *d*, 1 p., H_b-C(6); 8,30, 8,60 et 8,66, 3s, 3, 3 et 6 p., CMe₂.

L'attribution d'une configuration en C(3) aux composés 1–6 est délicate du fait de l'absence d'un atome d'hydrogène à ce niveau. Néanmoins, l'examen du tableau qui rassemble les paramètres des spectres de RMN. des composés 1–6 pertinents à ce problème permet de justifier la configuration proposée pour ces corps (*p*-nitrophényl-azo *endo*). En effet, une configuration *thréo* peut être attribuée à 1 sur la base de

Tableau. Déplacements chimiques (en τ) des spectres de RMN. des composés 1–6

Composé	H-C(2)	H _{endo} -C(4)	H _{exo} -C(4)	Composé	H-C(2)	H _{endo} -C(4)	H _{exo} -C(4)
1	5,07	5,08	5,55	4	5,46	5,04	6,06
2	4,62	5,12		5	5,61	5,03	
3	5,23		5,43	6	5,46		5,92

l'existence d'une constante de couplage $^4J_{2,4\text{exo}}$ d'environ 1 Hz [5]. Celle-ci n'est pas visible dans le spectre de 4 mais on peut néanmoins attribuer les signaux correspondant respectivement aux protons H_{endo} – et H_{exo}-C(4) en se basant sur le fait que l'acétylation de l'hydroxyle d'un sucre ne peut en aucun cas provoquer de blindage important de l'un des protons voisins. Ces attributions faites, des similitudes frappantes apparaissent entre, d'une part, les déplacements chimiques des protons H-C(4) des dérivés *gluco* (2 et 5) et *galacto* (3 et 6) et, d'autre part, ceux des protons H_{endo}-C(4) et H_{exo}-C(4) des composés de configuration *thréo* (1 et 4) respectivement. Ceci indique

3) 90 MHz, solvant CDCl₃, déplacements chimiques en valeurs τ ; p. = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; interprétation du premier ordre. Attributions confirmées par double résonance lorsque nécessaire.

qu'il est hautement probable que les composés **1–6** possèdent tous la même configuration en C(3), ce qui implique que le groupement acétyloxy, au cours de la réaction, migrerait sur la face *exo*, la moins encombrée, du cycle.

Lorsqu'on traite une solution de **2** dans le tétrahydrofuranne par du *t*-butylate de potassium, une intéressante réaction d'expansion du cycle a lieu qui fait intervenir la migration de la liaison C(2)–C(3) vers l'azote électrophile du groupement azo. On obtient ainsi **8**, F. 168–169, 1°, $[\alpha]_D^{24} = +52,8^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 340 (12200). – RMN.: 1,90 et 3,06, 2 *m*, 2×2 p., aryle; 3,07, *s*, 1 p., NH; 4,06, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 5,0$ Hz, H–C(1); 6,49, *d*, 1 p., H–C(2); 5,32, *d* $\times$ *t*, 1 p., $J_{4,5} = 3,6$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6,2$ Hz, H–C(5); 5,43, *d*, 1 p., H–C(4); 5,93, *d*, 2 p., H₂–C(6); 8,39, 8,56 et 8,61, 3 *s*, 3, 6 et 3 p., CMe₂.

Que **8** est bien une N-aminolactame et non l'azlactone isomère est prouvé par les deux observations suivantes: a) L'acétylation de **8** fournit **9** dont le spectre de RMN. à 35° présente pour chaque proton deux séries de signaux. Lorsqu'on augmente la température, on observe la coalescence progressive de ces signaux pour obtenir à environ 120° une série unique. Ceci indique que l'on est en présence de deux conformères entre lesquels existe une barrière d'énergie de l'ordre de celle que l'on rencontre [6] dans certains amides dérivés d'amino-sucres à azote intracyclique. Ce phénomène est dû à l'existence d'une double liaison partielle entre l'azote et le carbone du groupement carbonyle. Le fait que, parmi les protons du cycle, ce soit H–C(2) qui est le plus affecté par la conformation de l'acétyle ($\Delta\tau = 0,21$) implique que l'azote du cycle est voisin de H–C(2). – b) Lorsqu'on traite **1** par du *t*-butylate de potassium on obtient de faibles quantités de l'analogue **7** de **8**. Ce composé porte un groupement méthylène dont la constante de couplage géminale vaut 16 Hz. On sait [7] que ces constantes de couplage sont particulièrement élevées, en valeur absolue, lorsque le groupement méthylène est voisin d'un carbone hybridé sp^2 , et nous avons montré [5] que leur valeur absolue est d'autant plus grande que l'orbitale *p* du carbone sp^2 voisin du méthylène est plus pauvre en électrons. Ceci indique la présence d'un carbonyle en α du méthylène et prouve la structure de **7**, et, par récurrence, celle de **8**.

Les *gem*-azo-alcools, indépendamment de leur intérêt propre, constituent des intermédiaires de synthèse intéressants en chimie des sucres et des exemples de leur utilisation dans ce but seront décrits ultérieurement.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (n° 2479-71); le Prof. A. Buchs et M. A. Glangetas pour l'enregistrement des SM.; le Dr Françoise Barbalat-Rey pour les expériences de variations de température en RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. P. Freeman & C. P. Rathjen, Chem. Commun. 1969, 538; S. Hünig & J. Cramer, Angew. Chem., Int. Ed. 7, 943 (1968); E. Schmitz, R. Ohme & S. Schramm, Liebigs Ann. Chem. 702, 131 (1967).
- [2] D. C. Iffland, L. Salisbury & W. R. Schafer, J. Amer. chem. Soc. 83, 747 (1961).
- [3] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, Helv. 53, 1174 (1970).
- [4] J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois, Helv. 53, 1463 (1970).
- [5] J. Tronchet, «Apionucléosides analogues de l'adénosine, synthèses et propriétés», Thèse de Doctorat ès Sciences n° 79, n° d'enregistrement au CNRS AO 8600, Université de Besançon (France) 1973; J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, Carbohydrate Res., sous presse.
- [6] H. Paulsen & K. Todt, Advances Carbohydrate Chem. 23, 115 (1968).
- [7] R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel & J. Hudec, Tetrahedron 1966, suppl. n° 7, 355.