

α- ADDITION DES AMINES SUR LES GLYCOSYL ISONITRILES.

D. MARMET, P. BOULLANGER et G. DESCOTES

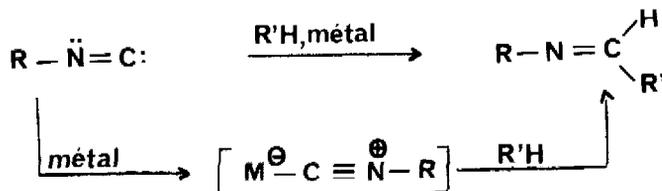
Laboratoire de Chimie Organique II, Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon
 Université Claude Bernard - 69622 - VILLEURBANNE - France

Abstract : α-Addition reactions of glycosyl isonitriles with primary and secondary amines allowed to prepare substituted glycosyl formamidines representing good precursors in the synthesis of nucleosides.

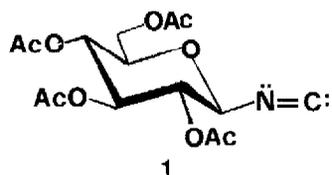
La synthèse récente des glycosyl isonitriles ¹ permet d'envisager l'application des diverses réactions des isonitriles à de tels composés. Parmi ces réactions, l'α-mé-tallation largement développée en série non glucidique ² et l'α-addition de dérivés à hydrogène mobile constituent les principales transformations des isonitriles. Cette note présente les résultats obtenus dans l'α-addition des amines primaires et secondaires sur les glycosyl isonitriles après une étude de leur complexation avec divers métaux ou sels métalliques.

Complexation du tétra-O-acétyl-2, 3, 4, 6-β-D-glucopyranosyl isonitrile 1

Les isonitriles complexés par les métaux ont permis à SAEGUSA et coll. ^{3, 4} d'étudier la facilité d'insertion des composés à hydrogène mobile tels que les amines, alcools, thiols et phosphines sur le carbone divalent selon la réaction :



Les complexes σ entre isonitriles et métaux des groupes IB et IIB peuvent être mis en évidence par spectrométrie infrarouge ⁵ par un déplacement vers les courtes longueurs d'onde de la bande isonitrile après complexation. Ce déplacement a été étudié (Tableau 1) avec le tétra-O-acétyl-2, 3, 4, 6-β-D-glucopyranosyl isonitrile 1 dans deux solvants.



Métal ou sel ^a métallique	$\bar{\nu}(\text{N}=\text{C})$ complexé cm^{-1}
Cu	2192
CuO	2191
Cu ₂ O	2192
CuCl	2192
HgCl ₂	2178
Ag ₂ O	2195
AgCl ^b	2194

Tableau 1 : Complexation du glycosyl isonitrile 1 avec quelques sels métalliques. Mesures infrarouge réalisées avec un appareil PERKIN-ELMER 225.

a : Isonitrile (40 μ moles), solvant (acétonitrile ou dichlorométhane) (1,5 ml), sel métallique (4 μ moles), température ambiante, 24h. de complexation.

b : Valeur obtenue dans le dichlorométhane ; dans ce cas seulement, une différence importante est observée dans l'acétonitrile [$\bar{\nu}(\text{N}=\text{C}) : 2184$] .

Par rapport à la bande isonitrile libre située à 2145 cm^{-1} , on observe un déplacement moyen d'environ 50 cm^{-1} correspondant à une complexation marquée de 1 avec les métaux ou sels métalliques. Cependant, le chlorure d'argent dans l'acétonitrile ou le chlorure mercurique dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane donnent lieu à un plus faible déplacement de bande (30 à 40 cm^{-1}) ce qui doit correspondre au complexe le moins stable donc éventuellement le plus réactif pour les α -additions, selon SAEGUSA³.

L'addition d'amines primaires et secondaires aliphatiques à ces solutions provoque d'intenses colorations accompagnées de la disparition des bandes isonitriles libres et complexés quel que soit le métal ou le sel métallique complexant utilisé. Par contre, cette disparition n'est observée, après addition d'aniline, que si l'agent complexant utilisé est le chlorure mercurique.

Une telle différence de réactivité entre amines aliphatiques et aromatiques avait déjà été relevée par SAEGUSA et coll. au cours des additions sur le cyclohexyl isonitrile⁴.

α -Additions d'amines sur 1

Les α -additions d'amines sur le glycosyl isonitrile 1 de configuration β conduisent aux formamidines 2 avec de bons rendements en présence de chlorure d'argent (Tableau 2).

Les formamidines sont caractérisées en spectrométrie infrarouge par une bande intense ($\nu(-N=C\prime)$) à 1640 cm^{-1} et en résonance magnétique nucléaire par le déplacement du proton formamidinique sous forme de singulet ($\delta = 7,30 - 7,60\text{ ppm}$).

L'attribution de configuration syn ou anti des formamidines n'a pas été effectuée bien que la résonance magnétique ^{13}C semble indiquer la formation d'un seul des isomères au cours de cette réaction.

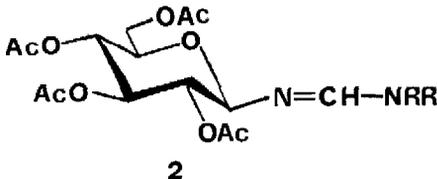
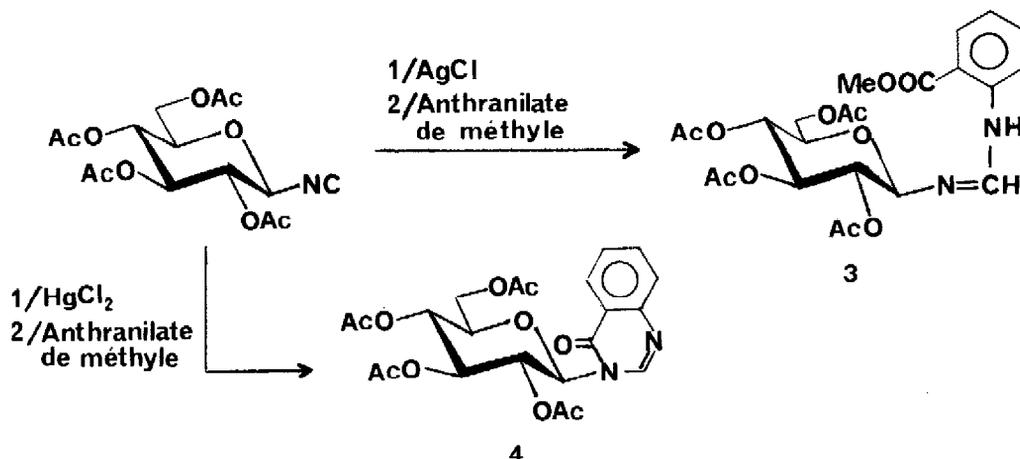
Amine	Temps de réaction (mn)	Rendement (%)	Produit obtenu
			 <p style="text-align: center;">2</p>
Pipéridine	15	90	$RR' = -\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$
Diéthylamine	20	92	$R = R' = \text{Et}$
Dibutylamine	20	93	$R = R' = n\text{-Bu}$
Isobutylamine	30	98	$R = \text{iso-Bu} ; R' = \text{H}$
Aniline	20 ^a	99	$R = \text{Ph} ; R' = \text{H}$

Tableau 2 : Formamidines obtenues par réaction d'une amine (3,3 mmoles) sur l'isonitrile 1 (1 mmole) en présence de chlorure d'argent (0,07 mmole) dans le dichlorométhane (0,8 ml) à 0°C .

a : Catalyseur utilisé : chlorure mercurique (les deux isomères syn et anti semblent être formés dans ce cas).

Les résultats satisfaisants obtenus avec les amines aliphatiques ou aromatiques ont permis d'envisager une application de cette α -addition pour la synthèse de nucléosides de configuration définie. En utilisant à nouveau le chlorure d'argent comme catalyseur de la réaction de l'antranilate de méthyle sur le glycosyl isonitrile 1, on n'isole que le produit d' α -addition 3, alors que la catalyse par le chlorure mercurique permet de réaliser une hétérocyclisation directe en quinazolinone 4 précédemment préparée ⁶.



Cette synthèse stéréospécifique de **4** permet d'éviter la non régio et stéréosélectivité de la substitution d'halogénures de glycosyles par l'hydroxy-4 quinazoline (formation de dérivés d'O et C substitution ⁶ et des anomères α et β ⁷) et étend la méthode d'obtention des nucléosides par synthèse totale à l'aide de synthons osidiques à liaison C-1-N préformée ⁸.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. BOULLANGER, D. MARMET et G. DESCOTES, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 163.
2. U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1977, **16**, 339.
3. T. SAEGUSA et Y. ITO, *Isonitrile Chemistry*, I. UGI Ed, Academic Press, Inc. (London), 1971, p. 65.
4. T. SAEGUSA, Y. ITO, S. KOBAYASHI, K. HIROTA et H. YOSHIKA, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1969, **42**, 3310.
5. F. A. COTTON et F. ZINGALES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 351.
6. G. WAGNER et F. SUESS, *Pharmazie*, 1969, **24**, 35.
7. M. G. START et R. K. ROBINS, *J. Heterocyclic Chem.*, 1969, **6**, 89.
8. G. GOSSELIN, J. L. BARASCUT et J. L. IMBACH, *L'Actualité Chimique*, 1979, **3**, 7 et **4**, 13.

(Received in France 29 January 1980)