

Les benzocycloheptadipyrazoles glycosylés : une nouvelle classe de composés hétérocycliques hydrosolubles

Jawad El Youssoufi, Robert Granet, Pierre Krausz, Lucette Lepage*

Laboratoire de chimie des substances naturelles, Faculté des sciences, Université de Limoges,
123, avenue Albert-Thomas, 87060 Limoges cedex, France

(Reçu le 13 février 1997; accepté le 16 juin 1997)

Summary — Glycosylated benzocycloheptadipyrazoles: a new class of water-soluble heterocyclic compounds. The synthesis of glycosylated benzocycloheptadipyrazoles from a dihydroxy dicyanobenzocycloheptene or a benzocycloheptadiisoxazole is reported. Structural differences between N-2, N-6 and N-1, N-7 disubstituted dipyrazoles are assigned by spectroscopic methods.

heterocycle / glycosylation / deacetylation / benzocycloheptene / pyrazole / isoxazole / ribofuranose

Résumé — Nous décrivons la synthèse de benzocycloheptadipyrazoles glycosylés à partir d'un dihydroxydicyanobenzocycloheptène ou d'un benzocycloheptadiisoxazole. La structure des dipyrazoles disubstitués soit en N-2, N-6 soit en N-1, N-7 est élucidée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

hétérocycle / glycosylation / désacétylation / benzocycloheptène / pyrazole / isoxazole / ribofuranose

Introduction

Les pyrazoles sont bien connus pour leurs propriétés biologiques [1]. Certains phénylpyrazoles sont des insecticides d'une nouvelle génération très étudiés actuellement [2]. Depuis quelques années, des synthèses de pyrazoles tricycliques et de pyrazoles glycosylés ont été décrites [3-7]. De tels composés ont été testés pour leurs propriétés antiarythmiques et anti-inflammatoires [3, 8] ou comme agents antiamibiens [9], antiviraux [10] ou antitumoraux [11].

Dans un article précédent nous avons présenté [12] une méthode d'accès rapide à des dipyrazoles de type **2** (fig 1) greffés symétriquement sur un squelette benzocyclohepténique.

Nous proposons dans le présent travail une voie originale de synthèse régiosélective de dipyrazoles substitués sur les atomes d'azote 1,7 ou 2,6 par les groupements méthyle (**3a**, **10a**), hydroxyéthyle (**3b**, **10b**) et glycosyle **4-7**, **11-18** (fig 2, 3).

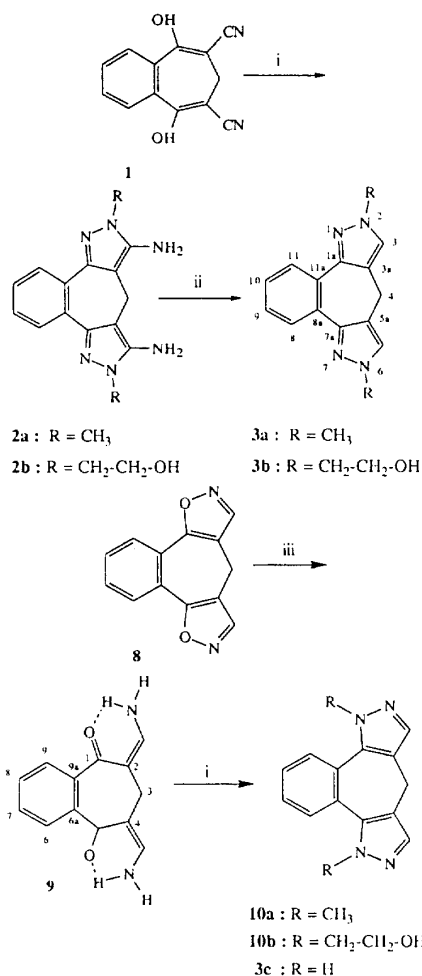
Les structures de ces benzocycloheptènes substitués symétriquement présentent l'avantage de permettre une position quasi coplanaire relative des deux hétérocycles qui pourrait induire des propriétés biologiques intéressantes. Le couplage de ces produits avec des sucres les rend hydrosolubles et accroît les possibilités de ciblage [13]. Parmi le vaste éventail d'unités glucidiques possibles, nous avons choisi de fixer une ou deux unités ribosyles en raison de leur présence dans des insecticides tels que les polyoxines [14], des antiviraux de type

nucléosides modifiés [15] ou des fongicides. Par ailleurs, l'introduction d'un bras espaceur entre l'hétérocycle et le sucre devrait permettre à la molécule de s'enrouler dans le petit sillon de l'ADN [16].

Résultats et discussion

Nous avons décrit récemment [12] la synthèse du dihydroxybenzocycloheptène-2,4-dicarbonitrile **1** (fig 1) et nous avons montré que ce composé est un synthon permettant d'accéder à des dipyrazoles benzocyclohepténiques tels que **2a** par simple réaction avec l'hydrazine et la méthylhydrazine. Dans ce travail, nous avons obtenu l'aminopyrazole **2b** pourvu d'un bras alkylé porteur de deux fonctions alcool par action de la (2-hydroxyéthyl)hydrazine sur le composé **1**. La désamination nitreuse (par le nitrite de sodium en présence d'acide hypophosphoreux [17]) de cet aminopyrazole **2b** ainsi que de l'aminopyrazole *N*-méthylé précédemment décrit **2a**, conduit aux deux pyrazoles **3a** et **3b**. Ainsi, par cette voie, nous accédons facilement à des dipyrazoles *N*-substitués en positions 2 et 6. Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'obtenir les deux isomères de ces composés *N*-substitués en positions 1 et 7; pour cela, nous avons effectué la synthèse de tels composés à partir du diisoxazole **8** [12] (fig 1). Ce diisoxazole **8** traité par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney [18] s'ouvre facilement pour donner l'énaminocétone **9** avec un rendement de 74 %. Ce composé

* Correspondance et tirés à part.

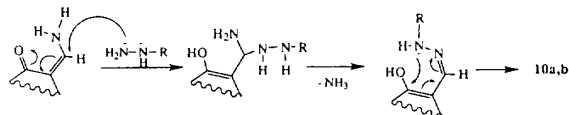


i) R-NH-NH₂/éthanol; ii) NaNO₂, HCl, H₃PO₂; iii) H₂, Ni de Raney.

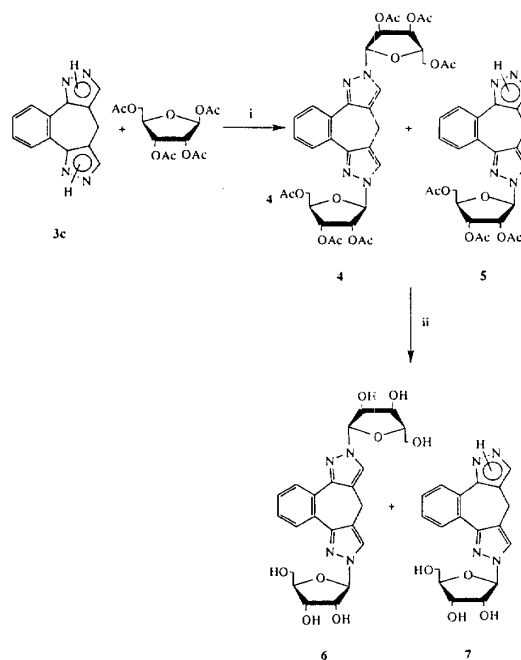
Fig 1. Synthèse de dipyrroles N-2, N-6 et N-1, N-7 disubstitués.

réagit très bien avec l'hydrazine et ses dérivés (méthylhydrazine et (2-hydroxyéthyl)hydrazine) pour conduire respectivement au dipyrrole **3c** (rendement 82 %) déjà obtenu par une autre voie [12] et aux deux dipyrroles substitués **10a,b** avec les rendements respectifs de 66 et 51 %.

L'obtention de ces dérivés N-1, N-7 substitués montre bien que les dérivés de l'hydrazine réagissent prioritairement par une attaque 1-4 de type Michaël sur la α -énaminocétone **9**.



Le dipyrrole **3c** existe sous deux formes tautomères (proton sur les azotes N-1, N-7 ou sur les azotes N-2, N-6). Sa glycosylation par le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose, en présence de tétrachlorure d'étain



i) 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose, SnCl₄/acétonitrile;
ii) NH₃/méthanol.

Fig 2. Glycosylation du dipyrrole **3c** au niveau des azotes N-2, N-6.

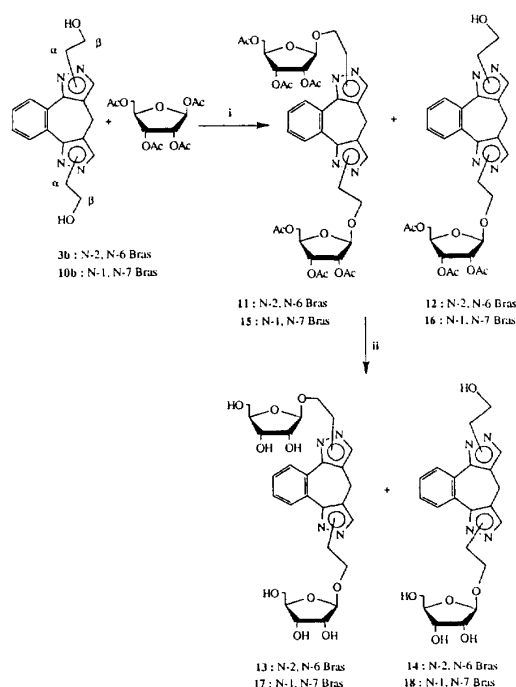
dans l'acétonitrile anhydre suivant une variante de la méthode de Koenigs et Knorr [19, 20] conduit à un mélange de produits. Nous avons séparé les deux composés principaux **4** et **5** (fig 2) par chromatographie. Les rendements sont de 21 % pour chacun de ces composés. La fixation du ribose sur les azotes N-2, N-6 est confirmée en RMN du proton par le spectre COSY qui montre une tache de corrélation entre les hydrogènes H_{1'} et H_{3,5} (tableau I). La constante de couplage $J_{1',2'} = 4,3$ Hz est comparable à celle observée pour les nucléosides [21], ce qui confirme la configuration β de la substitution au niveau du carbone anomérique. La désacétylation des composés **4** et **5** par l'ammoniac dilué dans le méthanol (2 M) [22] permet d'obtenir les dipyrroles glycosylés **6** et **7** (fig 2) avec des rendements respectivement de 57 et 91 %.

La glycosylation par le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose des deux dipyrroles **3b** et **10b** (fig 3) pourvus de deux bras hydroxylés dans les mêmes conditions que précédemment, nous a permis d'isoler les produits monoglycosylés **12** et **16** avec des rendements respectifs de 14 et 17 % et diglycosylés **11** et **15** avec des rendements de 16 et 21 %. La spectroscopie de masse et de RMN confirme la structure de ces produits mono- et diribosylés. En particulier la résonance du proton anomérique sous forme d'un singulet ($J_{1',2'} < 1$ Hz) est caractéristique des β -ribosides *O*-alkylés [21]. Dans ce cas, l'effet anomérique important de l'oxygène déplace l'équilibre conformationnel N (C_2' *exo*, C_3' *endo*) \rightleftharpoons S (C_2' *endo*, C_3' *exo*) [23] du cycle ribofuranose vers la forme Nord (N) pratiquement à 100 %. Nous avons désacétylé ces composés **11**,

Tableau I. Spectres de RMN ^1H des produits **3c**, **4-7**.

	3c ^a	4 ^b	5 ^b	6 ^c	7 ^c
<i>Cycles</i>					
4	3,63 s	3,62 s élargi	3,67 s	3,59 s	3,60 s
9	7,40 dd (5,7-3,4)	7,40 dd (5,8-3,4)	7,42 m	7,40 dd (6,1-3,4)	7,38 m
10	7,40 dd (5,7-3,4)	7,40 dd (5,8-3,4)	7,42 m	7,40 dd (6,1-3,4)	7,38 m
8	7,80 dd ^f (5,8-3,5)	8,02 dd (5,8-3,4)	8,09 dd (6,1-3,0)	7,88 dd (6,1-3,4)	7,90 m
11	7,80 dd ^f (5,8-3,5)	8,02 dd (5,8-3,4)	7,80 m élargi	7,88 dd (6,1-3,4)	7,90 m élargi
3	7,55 s élargi	7,39 s	7,44 s élargi	7,82 s	7,54 s élargi
5	7,55 s élargi	7,39 s	7,41 s élargi	7,82 s	7,85 s élargi
1 ou 2e	12,85 s élargi		11,2 s élargi		12,80 s élargi
7 ou 6e	12,85 s élargi				
<i>Ribose</i>					
1'		5,86 d (4,2)	5,86 d (4,3)	5,62 d (4,6)	5,64 d (4,6)
2'		5,85 dd (5,9-4,3)	5,85 dd (5,8-4,3)	4,34 t (4,6)	5,34 t (4,6)
3'		5,75 dd (5,7-4,3)	5,75 dd (5,9-4,3)	4,15 t (4,7)	4,16 t (4,5)
4'		4,41 m	4,41 m	3,89 q (4,4)	3,90 q (4,6)
5' _A		4,45 dd (13,4-3,4)	4,45 dd (13,4-3,4)	3,60 ^g	3,39-3,55 m
5' _B		4,23 dd (13,4-4,8)	4,23 dd (13,4-4,8)	3,53 dd (12,0-4,7)	3,39-3,55 m
CH ₃		1,99 s (× 6); 2,10 s (× 12)	1,98 s (× 3); 2,11 s (× 6)		
2'-OH				5,37 d (4,5) ^d	5,40 s élargi ^d
3'-OH				5,07 d (4,5) ^d	5,08 s élargi ^d
5'-OH				4,89 t (4,5) ^d	4,89 t (5,35) ^d

^a DMSO- d_6 + CF₃COOH; ^b CDCl₃; ^c DMSO- d_6 + D₂O; ^d DMSO pur; ^e selon la forme tautomère; ^f apparaît sous forme de singulet élargi dans le DMSO pur; ^g sous le pic de l'eau.



i) 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose, SnCl₄/acétonitrile;
ii) NH₃/méthanol.

Fig 3. Glycosylation de dipyrazoles par l'intermédiaire d'une chaîne alkylée.

12, **15** et **16** par action de l'ammoniac dilué dans le méthanol (2 M) [22] pour obtenir respectivement les composés **13**, **14**, **17** et **18** avec des rendements variant de 50 à 83 %.

Une étude RMN du proton et du carbone 13 montre une très grande différence entre la série des composés substitués en N-1 et N-7 et celle des composés substitués en N-2 et N-6. En effet, en RMN du proton pour la série disubstituée en N-2 et en N-6, les protons méthyléniques du cycloheptène apparaissent comme un singulet aussi bien pour le composé **3a** (δ = 3,61 ppm) que pour le composé **3b** (δ = 3,57 ppm), montrant une interconversion rapide entre les deux formes « bateau » du cycloheptatriène. On observe le même effet pour les produits **11-14** issus de la glycosylation du composé **3b** (schéma 1, tableau II).

En revanche, dans la série substituée en position N-1 et N-7 (composés **10a,b,15-18**), les protons méthyléniques du cycloheptène apparaissent sous forme de deux doublets entre 3,1 et 3,6 ppm avec des constantes de couplage de l'ordre de 15 Hz (tableau III). Ce résultat peut raisonnablement être interprété par le ralentissement de l'inversion des deux formes bateau du fait de la gêne stérique induite par les substituants fixés sur les azotes. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la variation de la température entre 289 et 355 K sur la RMN du composé **10b**, au niveau des doublets des protons H4 (respectivement à 3,1 et 3,5 ppm). On observe la disparition progressive de ces doublets et une apparition de la coalescence à 355 K. Par ailleurs, les protons méthyléniques H _{α} et H _{β} perdent leur multiplicité à partir de 355 K pour faire place à des singulets élargis respectivement à 4,14 et 3,74 ppm.

En RMN du carbone 13, on peut aussi relever des différences entre ces deux séries, surtout sur les carbones quaternaires des cycles pyrazoliques. En effet, les signaux des carbones C_{3a,5a} apparaissent entre 118,7 et 121,6 ppm dans la série substituée en N-2, N-6 et entre 124,6 et 125,6 ppm pour la série substituée en N-1, N-7 (tableaux IV, V et VI). Ces résultats sont liés à des charges partielles différentes sur les deux carbones selon



Schéma 1

Tableau II. Spectres de RMN ^1H des produits **3b**, **11**–**14**.

	3b ^a	11 ^b	12 ^b	13 ^a	14 ^a
<i>Cycles</i>					
4	3,57 s	3,62 s	3,63 s	3,56 s	3,57 s
9	3,32 dd (6,0–3,4)	7,39 dd (5,9–3,2)	7,38 m	7,32 dd (6,1–3,6)	7,32 dd (5,9–3,4)
10	7,32 dd (6,0–3,4)	7,39 dd (5,9–3,2)	7,38 m	7,32 dd (6,1–3,6)	7,32 dd (5,9–3,4)
8	7,87 dd (6,0–3,4)	8,03 dd (5,8–3,3)	7,96 m	7,88 dd (6,0–3,5)	7,88 dd (5,7–3,6)
11	7,87 dd (6,0–3,4)	8,03 dd (5,8–3,3)	7,99 m	7,88 dd (6,0–3,5)	7,88 dd (5,7–3,6)
3	7,57 s	7,30 s	7,29 s	7,59 s	7,57 s
5	7,57 s	7,30 s	7,59 s	7,59 s	
<i>Bras</i>					
β_2 , β_6	3,72 q (5,2)	4,11 t (4,2)	3,97 m; 3,80–4,10 2 m	3,76–3,90 m	3,73 q (5,6); 3,76–3,90 m
α_2 , α_6	4,12 t (5,5)	4,35 t (4,2)	4,22 t (5,1); 4,29 t (5,0)	4,24 t (5,4)	4,12 t (5,4); 4,24 t (5,4)
OH	4,88 t (5,2)		4,47 t élargi		4,88 t (5,3)
<i>Ribose</i>					
1'		4,96 s élargi	4,94 s élargi	4,77 s él	4,77 s élargi
2'		5,22 d (5,1)	5,18 d (5,0)	3,70 d (4,5)	3,70 d (4,5)
3'		5,23 dd (6,8–5,1)	5,19 dd (6,7–5,0)	3,83 dd (6,7–4,5)	3,84 m
4'		4,21 m	4,20 m	3,75 m	3,85 m
5' _A		4,11 dd (11,9–3,6)	4,11 dd (11,9–3,6)	3,52 dd (11,8–4,8)	3,52 dd (13,1–3,4)
5' _B		3,74 dd (11,8–6,6)	3,73 dd (11,8–6,6)	3,35 dd (11,8–6,0)	3,37 dd (13,1–5,7)
CH ₃		2,06; 2,05; 2,02	2,05; 2,04; 1,96		
2'-OH				4,97 d (4,04)	4,97 d élargi (3,9)
3'-OH				4,74 s élargi	4,77 s élargi
5'-OH				4,60 t (5,6)	4,60 t (5,6)

^a DMSO- d_6 ; ^b CDCl₃.

la position du substituant. On observe une différence de déplacement chimique encore plus importante, de l'ordre de 10 ppm (tableaux IV, V et VI) pour les carbones quaternaires C_{1a,7a} qui résonnent entre 148,6 et 151,3 ppm pour les produits de la série substituée en N-2, N-6 et entre 138,3 et 139,4 ppm pour ceux de la série substituée en N-1, N-7. Pour le produit **3c** ces carbones résonnent à 144,4 ppm en raison des possibilités de tautomérie; la résonance des carbones C_{1a,7a} à 151,3 et 148,6 ppm respectivement pour les produits substitués par un sucre acétylé et désacétylé **4** et **6** est en faveur de la substitution en N-2, N-6.

Une étude de NOE sur le composé **3b** permet de confirmer la position des substituants sur l'azote N-2, N-6. En effet, l'irradiation du signal 7,87 ppm qui correspond aux protons H_{8,11} ne donne pas de réponse au niveau des signaux des protons des bras. Par ailleurs, si l'on irradie au niveau du signal 7,57 ppm (protons H_{3,5}), on obtient une réponse à 4,12 ppm (H _{α 2}, H _{α 6}) du bras et aussi au niveau du signal 3,57 ppm qui correspond aux H₄, l'interconversion rapide de la forme bateau du cycloheptène impose une symétrie moyenne C_{2v} (fig 4).

Une étude de NOE sur le composé **10b** permet d'établir schématiquement sa structure dans l'espace. En ef-

fet, en irradiant au niveau du signal 7,38 ppm qui correspond aux protons H_{3,5}, on obtient une réponse au niveau du signal du groupement hydroxylé à 4,95 ppm ainsi qu'une réponse sur l'hydrogène H_{4B} (fig 4). Ces résultats nous permettent d'avancer les conclusions structurales suivantes : il existe une liaison hydrogène entre les fonctions hydroxyles et les azotes N-2 et N-6 entraînant une rigidité de ces bras, d'où la non-équivalence des hydrogènes des CH₂ des bras dans cette série à température ambiante; le proton H_{4B} est plus proche de H₃ ou H₅ que H_{4A}, ce qui confirme la forme bateau du cycloheptène.

Par ailleurs, l'irradiation des protons H_{8,11} (7,95 ppm) donnant une réponse au niveau des deux hydrogènes non équivalents du bras H _{α 1A}, H _{α 7A} (4,25 ppm) et H _{α 1B}, H _{α 7B} (4,07 ppm) confirme bien la substitution sur les azotes N-1 et N-7.

En se basant sur ces résultats, on peut conclure que cette molécule admet un plan de symétrie passant par les hydrogènes H_{4A}, H_{4B} et par le carbone C₄. On peut dessiner schématiquement la molécule dans l'espace (**10b**, fig 4).

Dans le cas des composés monoglycosylés substitués sur les azotes N-1, N-7 (**16** et **18**), on observe, tant en RMN du proton qu'en carbone 13, un dédoublement

Tableau III. Spectres de RMN ^1H des produits 10b, 15–18.

	10b ^a	15 ^b	16 ^b	17 ^a	18 ^a
<i>Cycles</i>					
4a	3,56 d (15,3)	3,53 d (15,4)	3,55 d (15,4)	3,56 d (15,3)	3,56 d (15,2)
4b	3,14 d (15,3)	3,30 d (15,4)	3,31 d (15,4)	3,16 d (15,3)	3,14 d (15,2)
9	7,53 dd (5,8–3,4)	7,55 m	7,52 m	7,54 dd (5,8–3,5)	7,54 dd (6,0–3,6)
10	7,53 dd (5,8–3,4)	7,55 m	7,58 m	7,54 dd (5,8–3,5)	7,84 dd (6,0–3,6)
8	7,95 dd (5,8–3,4)	7,75 m	7,58 m	7,85 dd (5,8–3,5)	7,85 dd (6,0–3,6)
11	7,95 dd (5,8–3,4)	7,85 m	7,80 m	7,93 dd (5,8–3,5)	7,93 dd (6,0–3,6)
3	7,38 s	7,38 s	7,38 s	7,39 s	7,38 s
5	7,38 s	7,39 s	7,40 s	7,40 s	7,39 s
<i>Bras</i>					
$\alpha 1_A, \alpha 7_A$	4,25 ddd (13,5–7,2–5,2)	4,47 ddd (12–8,0–4,1)	4,30–4,50 m	4,31 m	4,00–4,40 m
$\alpha 1_B, \alpha 7_B$	4,07 dt (13,6–5,0)	4,25 m	4,30–4,50 m	4,12 m	4,00–4,40 m
$\beta 1_A, \beta 7_A$	3,89 ddd (13,3–7,4–5,3)	4,13 m	3,80–4,30 m	3,83 m	3,70–4,00 m
$\beta 1_B, \beta 7_B$	3,74 dt (13,6–5,2)	3,90 m	3,80–4,30 m	3,70 m	3,70–4,00 m
OH	4,95 t (5,2)		4,44 t (5,2)		4,95 t élargi (5,3)
<i>Ribose</i>					
1'		4,94; 4,98 2s	4,91; 4,97 2s	4,66; 4,73 2s	4,64; 4,72 2s élargi
2'		5,16 d (4,8)	5,13 d (4,8)	3,61; 3,59 2d (3,5)	3,60; 3,59 2d (3,5)
3'		5,35; 5,17 2dd (6,7–4,8)	5,31; 5,13 2dd (6,5–4,9)	3,65–3,90 m	3,70–3,93 m
4'		4,11–4,30 m	4,20–4,33 m	3,70 m	3,70 m
4' _A		4,10–4,30 m	4,07–4,33 m	3,3; 3,5 m	3,3; 3,5 m
5' _B		4,10–4,30 m	4,07–4,33 m	3,3; 3,5 m	3,3; 3,5 m
CH ₃		2,09; 2,06; 2,05; 2,04; 2,03, 2,02	2,02; 2,04; 2,06; 2,08		
2'-OH				4,94 (× 2)	4,99 d élargi (5,5)
3'-OH				4,75 (× 2)	4,70 s élargi
5'-OH				4,45; 4,58	4,46; 4,58

^a DMSO- d_6 ; ^b CDCl₃.Tableau IV. Spectres de RMN ^{13}C des produits 3c, 4, 5–7.

	3c ^a	3c ^c	4 ^b	5 ^b	6 ^c	7 ^c
<i>Cycles</i>						
4	18,5	18,5	19,1	19,5	18,4	18,5
3a	119,3	119,3	120,7	119,2	120,0	118,7
5a	119,3	119,3	120,7	121,6	120,0	120,5
8a	129,4	e	130,7	130,7	130,8	130,4
11a	129,4	e	130,7	e	130,8	e
9 ^d	127,4	127,4	128,2	128,2	127,6	127,7
10 ^d	127,4	127,4	128,2	128,3	127,6	127,7
8 ^d	127,5	127,5	128,2	128,5	127,2	127,2
11 ^d	127,5	127,5	128,2	128,7	127,2	127,3
3	130,4	e	126,6	e	127,6	e
5	130,4	e	126,6	126,8	127,6	127,3
1a	144,4	e	151,3	e	148,6	e
7a	144,4 ^e	e	151,3	151,0	148,6	148,8
<i>Ribose</i>						
1'			91,2	91,3	93,4	93,4
2'			74,3	74,4	74,6	74,6
3'			71,1	71,1	70,6	70,6
4'			79,8	79,8	85,1	85,1
5'			63,4	63,5	61,6	61,8
CH ₃			20,5 (× 4); 20,6 (× 2)	20,5 (× 2); 20,6		
CO			169,4; 169,5; 170,5	169,5; 169,6; 170,6		

^a DMSO- d_6 + CF₃ COOH; ^b CDCl₃; ^c DMSO- d_6 ; ^d attributions interchangeables; ^e ces carbones n'apparaissent pas dans le cas des pyrazoles non substitués en absence d'acide trifluoroacétique [12, 24].

Tableau V. Spectres de RMN ^{13}C des produits **3b**, **11–14**.

	3b^a	11^b	12^b	13^a	14^a
<i>Cycles</i>					
4	18,3	19,2	18,9	18,4	18,4
3a	119,3	120,0	119,9	119,4	119,2
5a	119,3	120,0	120,2	119,4	119,5
8a	130,9	130,5	130,8	130,8	130,5
11a	130,9	130,5	129,4	130,8	130,6
9	127,1	128,3	128,4	127,1	127,1
10	127,1	128,3	128,5	127,1	127,1
8	127,5	128,1	128,1	127,5	127,5
11	127,5	128,1	128,1	127,5	127,6
3	128,3	128,5	128,8	128,1	128,3
5	128,3	128,5	128,8	128,1	128,2
1a	147,7	149,3	148,7	147,7	147,6
7a	147,7	149,3	149,2	147,7	147,9
<i>Bras</i>					
$\alpha 2, \alpha 6$	54,1	52,0	53,9; 51,9	51,4	54,2; 51,4
$\beta 2, \beta 6$	60,1	66,8	61,5; 66,7	65,6	60,1; 65,6
<i>Ribose</i>					
1'		105,2	105,1	106,9	106,9
2'		74,6	74,5	74,3	74,3
3'		71,4	71,4	70,6	70,7
4'		78,6	78,6	83,6	83,7
5'		64,5	64,6	62,8	62,8
CH ₃		20,4 ($\times 4$); 20,7 ($\times 2$)	20,5 ($\times 2$); 20,61		
CO		169,7; 170,1; 170,5	169,6; 169,8; 170,7		

^a DMSO-*d*₆; ^b CDCl₃.**Tableau VI.** Spectres de RMN ^{13}C des produits **10b**, **15–18**.

	10b^a	15^b	16^b	17^a	18^a
<i>Cycles</i>					
4	18,9	19,5	19,5	18,6	18,7
3a	124,8	125,6	125,6	124,7	124,7
5a	124,8	125,6	125,6	124,7	124,6
8a	127,4	127,8	127,7	127,3	127,3
11a	127,4	127,8	127,7	127,4	127,4
9	127,7	127,9	127,6	127,7	127,7
10	127,7	127,9	128,0	127,7	127,7
8	129,6	129,5	129,6	129,5	129,5–129,4
11	129,6	129,8	129,8	129,6	129,7
3	135,5	136,5	136,6	135,7	135,5
5	135,5	136,5	136,1	135,8	135,7–135,75
1a	138,3	139,0	139,0	138,3	138,3
7a	138,3	139,4	139,2	138,4	138,5
<i>Bras</i>					
$\alpha 1, \alpha 7$	51,7	49,3	51,7; 49,4	49,2	51,60; 49,26–49,3
$\beta 1, \beta 7$	59,9	66,4; 66,5	61,6; 66,4–66,5	65,1; 65,2	59,9; 65,1–65,3
<i>Ribose</i>					
1'		105,0–105,1	105,0–105,1	106,6–106,7	106,7
2'		74,5	74,5	74,2	74,3
3'		71,3–71,6	71,6–71,3	70,7–71,0	70,7–71,0
4'		78,4–78,5	78,4–78,5	83,7	83,7
5'		64,4–64,7	64,4–64,7	62,9–63,1	62,9–63,2
CH ₃		20,5; 20,5; 20,67; 20,7	20,5 ($\times 2$); 20,7		
CO		170,4 ($\times 2$); 169,55; 169,5 ($\times 2$); 169,4	169,4; 169,6; 170,5		

^a DMSO-*d*₆; ^b CDCl₃.

des signaux du glucide et de certains signaux de la chaîne alkylée (tableaux III, VI). La substitution d'une entité chirale, à savoir les entités ribosyles sur les deux formes bateau qui sont énantiotopiques conduit à deux diastéréoisomères, en raison du blocage de ces formes à température ambiante ce qui explique le dédoublement des signaux RMN.

Pour les produits diglycosylés **15** et **17**, la substitution d'une deuxième unité ribosyle ne rétablit pas la symétrie (absence de plan de symétrie), les deux sucres n'ont pas le même environnement et l'on observe toujours deux signaux RMN.

Pour les composés substitués sur les azotes N-2, N-6 (**4–7** et **11–14**) on n'observe pas de dédoublement de

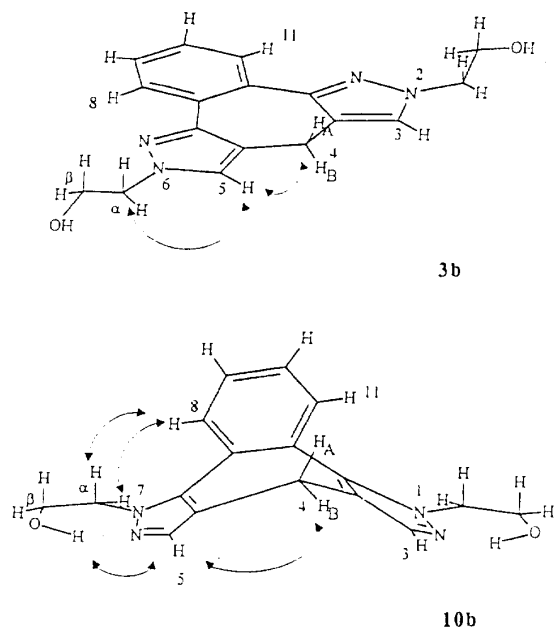


Fig 4. Interactions NOE.

signaux du glucide, ce qui confirme la symétrie de la molécule liée à l'interconversion rapide des deux formes bateau du cycloheptène (tableaux I, II, IV, V).

Conclusion

Dans le présent travail, nous pensons avoir mis au point l'élaboration d'une nouvelle classe d'hétérocycles de type dipyrazolique, disubstitués régiosélectivement sur les azotes N-1, N-7 ou les azotes N-2, N-6 par des groupements glycosyles. Les méthodes présentées sont suffisamment générales pour permettre des couplages stéréosélectifs avec un large éventail de glucides mono- ou polysaccharidiques. En outre, une RMN fine nous a permis d'appréhender la configuration de ces molécules.

Partie expérimentale

Généralités

Les températures de fusion ont été déterminées au banc Kofler ou de Maquenne. Les spectres IR (KBr) ont été enregistrés sur le spectromètre Perkin Elmer 1310, les longueurs d'ondes sont données en cm^{-1} . Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker Ac-200 avec une fréquence de 200 MHz pour le proton et une fréquence de 50 MHz pour le carbone 13. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplages J en Hz, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne ($\delta = 0$). Les spectres d'absorption UV ont été effectués sur un appareil Hewlett Packard 8452A dans des cuves de 1 cm de trajet optique, les longueurs d'ondes sont données en nm. Les spectres de masse ont été réalisés soit en impact électronique (IE) sur un appareil Shimadzu QP1000 au Laboratoire départemental d'analyses de Limoges, soit en ionisation chimique (IC) sur un appareil R10-10 Nermag au Laboratoire de chimie organique structurale de l'Université de Paris-VI. Enfin, les spectres de masse des produits glycosylés **6**, **7**, **13**, **14**, **17**,

18 qui provoquent de fortes fragmentations par les méthodes précédentes ont été réalisés en FAB sur ce dernier appareil, avec pour matrice le triglycérol. Le pouvoir rotatoire est mesuré à 22 °C sur un appareil Jasco (DIP-370°) pour la raie D du sodium dans une cuve de 10 cm de longueur. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice (Kieselgel 40, 60–200 μm , Merck). Les chromatographies sur couche mince préparative ont été réalisées avec de la silice (Kieselgel 60PF₂₅₄, Merck). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service central d'analyse du CNRS et par le Service régional de microanalyse de l'Université Pierre-et-Marie-Curie Paris-VI.

3,5-Diamino-2,6-bis(2-hydroxyéthyl)-4,6-dihydro-2H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c:5,4-c']dipyrazole **2b**

À une solution refroidie de 2,24 g (10 mmol) de dinitrile **1** [12] dans 50 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, une solution de 1,73 g (20 mmol) de (2-hydroxyéthyl)hydrazine à 90 % diluée dans 2 mL d'éthanol; on laisse agiter pendant 1 h puis on chauffe à reflux pendant 24 h. Les cristaux formés sont essorés, on obtient 1,95 g (57 %) du produit **2b**.
 $F_{\text{inst}} = 289$ °C (diméthylformamide).

IR (KBr) : 3 175 (OH); 3 400; 3 320 (NH₂); 1 600 (C=N).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 244 (4,40); 266 (4,19).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ : 3,27 (s, 2H, H₄); 3,67 (q, $J = 5,3$ Hz, 4H, H_{2,3,6,7}); 3,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 4H, H_{2,3,6,7}); 4,76 (s, 4H, NH₂); 4,92 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, OH); 7,29 (dd, $J = 5,9$ –3,4 Hz, 2H, H_{9,10}); 7,81 (dd, $J = 5,9$ –3,4 Hz, 2H, H_{8,11}).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ : 15,4 (C₄); 49,5 (C_{2,3,6,7}); 60,3 (C_{2,3,6,7}); 102,4 (C_{3a,5a}); 131,6 (C_{8a,11a}); 126,5 (C_{8,11}); 127,1 (C_{9,10}); 142,2 (C_{1a,7a}); 146,8 (C_{3,5}).

SM (IE) m/z : 340 (M)⁺; 309 (M-CH₂OH)⁺.

Anal calc (%) pour C₁₇H₂₀O₂N₆ : C, 59,98; H, 5,92; N, 24,70. Tr : C, 59,52; H, 6,19; N, 25,05.

2,6-Diméthyl-4,6-dihydro-2H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c:5,4-c']dipyrazole **3a**

Sous agitation, à une suspension de 90 mg (0,32 mmol) de diaminopyrazole **2a** [12] dans 15 mL d'éthanol, on ajoute, successivement, à 40 °C, un mélange de 0,23 g (1,76 mmol) d'acide hypophosphoreux à 50 %, de 0,12 mL d'acide chlorhydrique concentré et de 0,75 mL d'eau, puis goutte à goutte, pendant 15 min, une solution de nitrite de sodium 0,163 g (2,33 mmol) dans l'eau (0,36 mL). Ce système est agité à température ambiante pendant 90 min, puis chauffé à reflux pendant 16 h. La solution refroidie est neutralisée par l'hydrogénocarbonate de sodium à 10 %. Après addition de 10 mL d'eau, on extrait au chloroforme. La purification est effectuée par chromatographie sur couches minces (éluant : chloroforme/acétate d'éthyle 1:1), on obtient 30 mg (38 %) de produit **3a**.

F_{inst} (éthanol) = 240 °C.

$R_f = 0,42$ (chloroforme/acétate d'éthyle 1:1).

IR (KBr) : 2 900 (CH₂, CH₃); 3 050 (CH arom); 1 440 (C=N).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 238 (4,10); 250 (4,22); 258 (4,25); 266 (4,15).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,61 (s, 2H, H₄); 3,89 (s, 6H, CH₃); 7,19 (s, 2H, H_{3,5}); 7,37 (dd, $J = 5,9$ –3,3 Hz, 2H, H_{9,10}); 8,00 (dd, $J = 5,9$ –3,3 Hz, 2H, H_{11,8}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 19,0 (C₄); 38,8 (CH₃); 120,3 (C_{3a,5a}); 131,0 (C_{8a,11a}); 127,7–127,6–127,5 (C_{8,9,10,11} + C_{3,5}); 149,4 (C_{1a,7a}).

SM (IE) m/z : 250 (M)⁺; 235 (M-CH₃)⁺; 220 (M-2CH₃)⁺.

Anal calc (%) pour C₁₅H₁₄N₄ : C, 71,97; H, 5,64; N, 22,39. Tr : C, 71,92; H, 5,68; N, 22,33.

2,6-Bis(2-hydroxyéthyl)-4,6-dihydro-2H-benzo-[6,7]cyclohepta[1,2-c:5,4-c']dipyrazole 3b

On utilise le procédé employé pour la synthèse du produit **3a** en partant de 1,08 g (3,2 mmol) de diaminopyrazole **2b**, de 1,8 g de (13,6 mmol) d'acide hypophosphoreux à 50 %, de 1 mL d'acide chlorhydrique dans 6 mL d'eau et de 1,8 g (13,6 mmol) de nitrite de sodium dans 3 mL d'eau; après extraction au chloroforme, les cristaux sont recristallisés dans l'éthanol, on obtient 0,33 g (33 %) de produit **3b**.

$F_{\text{inst}} = 239\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éthanol).

$R_f = 0,18$ (éthanol/chloroforme 7:93).

IR (KBr) : 2 945; 2 870 (CH_2); 3 270 (OH); 1 440 ($\text{C}=\text{N}$).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 236 (4,29); 250 (4,41); 256 (4,44); 270 (4,31).

RMN ^1H (voir tableau II).

RMN ^{13}C (voir tableau V).

SM (IE) m/z : 310 (M^+); 279 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$) $^+$.

Anal calc (%) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05. Tr : C, 65,59; H, 5,92; N, 18,14.

2,4-Bis(aminométhylidène)-1,5-dioxo-1,2,4,5-tétrahydro-1H-benzocycloheptène 9

À une solution refroidie de 2,2 g (9,8 mmol) d'isoxazole 8 [12] dans 200 mL d'éthanol, on ajoute 4 g de nickel de Raney, puis on laisse agiter sous atmosphère d'hydrogène pendant 48 h. Le volume d'hydrogène consommé est de 500 mL (volume théorique 439 mL); le produit insoluble précipite, est extrait à l'éthanol chaud et filtré sur célite; on évapore le solvant et on lave les cristaux à l'éthanol. On obtient 1,66 g (74 %) de composé **9**.

F (se décompose à partir de $270\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$R_f = 0,50$ (éthanol/chloroforme 1:4).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 232 (3,54); 254 (3,39); 278 (3,34); 302 (3,40); 352 (3,60).

IR (K Br) : 1 635 ($\text{C}=\text{O}$); 3 300–3 150 (NH_2).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,51 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, H3A); 2,95 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, H3B); 7,08 (dd, $J = 14,7-7,7\text{ Hz}$, 2H, Ha2,a4); 7,40–7,70 (m, 6H, H6,7,8,9 + NH); 9,23 (dd él, $J = 14,5-4,7\text{ Hz}$, 2H, NH chélaté).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 31,8 (C_3); 108,7 ($\text{C}_{2a,4a}$); 127,9 ($\text{C}_{6,9}$); 129,9 ($\text{C}_{7,8}$); 139,1 ($\text{C}_{6a,9a}$); 149,9 ($\text{C}_{\alpha2,\alpha4}$); 190,1 ($\text{C}_{1,5}$).

SM (IE) m/z : 228 (M^+); 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 211 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^+$.

Anal calc (%) pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 68,41; H, 5,30; N, 12,27. Tr : C, 67,87; H, 5,42; N, 12,54.

4,7-Dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrazole 3c [12]

À une suspension de 0,1 g (0,44 mmol) de diénaminoctone **9** dans 30 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de 0,30 g (5,9 mmol) d'hydrate d'hydrazine à 98 % dans 2 mL d'éthanol, après agitation d'1 h, on chauffe à reflux pendant 2 jours. À la solution évaporée, on ajoute 20 mL d'eau et on laisse reposer pendant 12 h. Les cristaux formés sont essorés, on obtient 80 mg (82 %) de produit **3c**. Ce composé est identique à celui obtenu précédemment par une autre méthode [12].

1,7-Diméthyl-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta-[2,1-d:4,5-d']dipyrazole 10a

On utilise le procédé employé pour la synthèse du produit **3c** en partant de 0,8 g (3,5 mmol) de diénaminoctone **9** dissous dans 450 mL d'éthanol et une solution de 2,4 g (49 mmol)

de méthylhydrazine à 98 % diluée dans 2 mL d'éthanol. On laisse agiter pendant 1 h puis on chauffe à reflux pendant 3 jours. On évapore la solution, on ajoute 50 mL d'eau, on laisse reposer pendant 1 h. Il y a alors précipitation, on essore les cristaux et on obtient 0,58 g (66 %) de produit **10a**.

$F_{\text{inst}} = 266\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éthanol).

$R_f = 0,42$ (chloroforme/acétate d'éthyle/éthanol 50:44:6).

IR (KBr) : 2 930 (CH_3 , CH_2); 1 440 ($\text{C}=\text{N}$).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 232 (4,31); 250 (4,39); 274 (4,20).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,33 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, H4A); 3,54 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, H4B); 3,96 (s, 6H, CH_3); 7,34 (s, 2H, H3,5); 7,47 (dd, $J = 6,5-3,5\text{ Hz}$, 2H, H9,10); 7,57 (dd, $J = 6,5-3,5\text{ Hz}$, 2H, H8,11).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 19,7 (C_4); 38,5 (CH_3); 125,4 ($\text{C}_{3a,5a}$); 127,5 ($\text{C}_{8,11}$); 128,0 ($\text{C}_{8a,11a}$); 129,2 ($\text{C}_{9,10}$); 135,6 ($\text{C}_{3,5}$); 138,3 ($\text{C}_{1a,7a}$).

SM (IE) m/z : 250 (M^+); 223 ($\text{M}-\text{HCN}$) $^+$.

Anal calc pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C, 71,97; H, 5,64; N, 22,39. Tr : C, 71,86; H, 5,73; N, 22,97.

1,7-Bis(2-hydroxyéthyl)-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]-cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrazole 10b

On utilise le procédé employé pour la synthèse du produit **3c** en partant d'une suspension de 0,1 g (0,44 mmol) de diénaminoctone **9** dans 30 mL d'éthanol et d'une solution de 0,34 g (3,92 mmol) de (2-hydroxyéthyl)hydrazine à 90 % dans 2 mL d'éthanol, après 1 h d'agitation, on chauffe à reflux pendant 2 jours. À la solution évaporée, on ajoute 15 mL d'eau et on laisse reposer pendant 16 h. Les cristaux formés sont essorés, on obtient 70 mg (51 %) de produit **10b**.

$F_{\text{inst}} = 219\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éthanol).

$R_f = 0,11$ (éther de pétrole/chloroforme/isopropanol/méthanol 72:20:4:4).

IR (KBr) : 3 240 (OH); 2 950–2 900 (CH_2); 1 460 ($\text{C}=\text{N}$).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 232 (4,24); 252 (4,33); 274 (4,14).

RMN ^1H (voir tableau III).

RMN ^{13}C (voir tableau VI).

SM (IE) m/z : 310 (M^+); 279 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$) $^+$; 220 ($\text{M}-2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$) $^+$.

Anal calc (%) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05. Tr : C, 65,63; H, 5,83; N, 18,41.

Technique générale de glycosylation

Sous agitation à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ et sous argon, on dissout dans un ballon bicol, surmonté d'une garde à chlorure de calcium, 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose dans 4 mL d'acétonitrile préalablement distillé sur du pentoxyde de phosphore, puis sur de l'hydruure de calcium. On ajoute ensuite 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain à 99 % et on laisse agiter pendant 15 min puis on ajoute 0,5 mmol de dipyrazole **3b**, **3c** ou **10b**. Au bout d'1 h, on neutralise à froid par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et l'on extrait au chloroforme. Le ou les composés glycosylés sont alors purifiés par chromatographie.

Technique générale de désacétylation

On agite pendant 5 jours le mélange d'un produit issu de la glycosylation et d'ammoniac dilué dans le méthanol (2 M) (3 équiv par fonction acétyle), puis on évapore le solvant et l'on purifie par chromatographie.

• **2,6-Bis(2,3,5-tri-*O*-acétyl(β -*D*-ribofuranosyl)-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 4**

Selon la méthode générale de glycosylation en partant de 111 mg (0,5 mmol) de dipyrazole **3c**, de 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-ribofuranose et de 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain, en purifiant sur colonne puis sur plaques de chromatographie (éluant : éthanol/chloroforme 5:95), on obtient 79 mg (21 %) de produit disubstitué **4** et 54 mg (22 %) de composé monosubstitué **5**. R_f = 0,60 (éthanol/chloroforme 5:95).

IR (KBr) : 2910; 3 000 (CH, CH₂, CH₃); 1 730 (C=O ester). UV (chloroforme) λ_{\max} (log ϵ) : 244 (4,19); 260 (4,34); 272 (4,32).

RMN ¹H (voir tableau I).

RMN ¹³C (voir tableau IV).

SM (IE) m/z : 738 (M)⁺; 479 (M-Rib Ac)⁺; 220 (M-2RibAc)⁺.

• **2-(2,3,5-tri-*O*-acétyl- β -*D*-ribofuranosyl)-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 5**

R_f = 0,40 (éthanol/chloroforme 5:95).

IR (KBr) : 3 325 (NH); 2 910 (CH, CH₂, CH₃); 1 730 (C=O ester).

UV (chloroforme) λ_{\max} (log ϵ) : 246 (4,06); 256 (4,13); 272 (4,01).

RMN ¹H (voir tableau I).

RMN ¹³C (voir tableau IV).

SM (IE) m/z : 480 (M)⁺; 221 (M-RibAc)⁺.

• **2,6-Bis(β -*D*-ribofuranosyl)-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 6**

Selon la technique générale de désacétylation, en partant de 60 mg (0,08 mmol) de produit disubstitué acétylé **4** et de 0,7 mL (1,4 mmol) d'ammoniac (2 M) dilué dans le méthanol, on obtient 22 mg (57 %) de produit **6** après chromatographie sur plaques (éluant : éthanol/chloroforme 1:3).

R_f = 0,42 (éthanol/chloroforme 1:3).

$[\alpha]_D$ = -41,4 (c = 0,13 : éthanol).

IR (KBr) : 3 360 (OH); 2 920 (CH, CH₂, CH₃).

UV (éthanol) λ_{\max} (log ϵ) : 250 (4,09); 258 (4,16); 268 (4,08).

RMN ¹H (voir tableau I).

RMN ¹³C (voir tableau IV).

SM (FAB) m/z : 487 (M+H)⁺; 355 (M-Rib)⁺; 220 (M-2Rib)⁺.

Anal calc (%) pour C₂₃H₂₆O₈N₄ + 3H₂O : C, 51,10; H, 5,96; N, 10,36. Tr : C, 51,20; H, 5,56; N, 9,98.

• **2-(β -*D*-Ribofuranosyl)-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 7**

On procède de la même façon que pour la synthèse du produit **6**, en partant de 33 mg (0,069 mmol) de produit acétylé **5** et de 0,3 mL (0,6 mmol) d'ammoniac (2 M) dilué dans le méthanol. Après la séparation sur plaques de chromatographie (éluant : éthanol/chloroforme 1:2) on obtient 22 mg (90 %) de produit **7**.

R_f = 0,70 (éthanol/chloroforme 1:3).

$[\alpha]_D$ = -11,1 (c = 0,22 : éthanol).

IR (KBr) : 3 370 (OH); 3 250 (NH); 2 900-2 830 (CH, CH₂, CH₃).

UV (éthanol) λ_{\max} (log ϵ) : 245 (4,42); 254 (4,51); 270 (4,39).

RMN ¹H (voir tableau I).

RMN ¹³C (voir tableau IV).

SM (FAB) m/z : 355 (M+H)⁺; 223 (M-Rib + 2H)⁺.

Anal calc (%) pour C₁₈H₁₈O₄N₄ + 2H₂O : C, 55,38; H, 5,68; N, 14,35. Tr : C, 55,66; H, 5,43; N, 13,96.

• **2,6-Bis[2-(2,3,5-tri-*O*-acétyl- β -*D*-ribofuranosyl)éthyl]-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 11**

On utilise la technique générale de glycosylation en partant de 155 mg (0,5 mmol) de bis(hydroxyéthyl)pyrazole **3b**, de 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain et de 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-ribofuranose. Après 1 h, on rajoute 0,100 mL de tétrachlorure d'étain puis on laisse agiter pendant 16 h. On purifie par chromatographie sur plaques : une séparation grossière, avec l'acétate d'éthyle comme éluant, permet d'isoler deux fractions principales, la fraction qui éluée le plus vite est chromatographiée à nouveau avec le même éluant pour obtenir 65 mg (16 %) du produit disubstitué **11**, pour l'autre fraction, le mélange (éthanol/chloroforme 7:93) est utilisé pour une nouvelle chromatographie, on obtient ainsi 34 mg (14 %) de produit **12**.

R_f = 0,70 (éthanol/chloroforme 7:93).

IR (KBr) : 2 925; 3 000 (CH, CH₂, CH₃); 1 730 (C=O ester).

UV (chloroforme) λ_{\max} (log ϵ) : 248 (4,44); 260 (4,65); 270 (4,59).

RMN ¹H (voir tableau II).

RMN ¹³C (voir tableau V).

SM(I C) m/z : 827 (M+H)⁺.

• **2-[2-(2,3,5-Tri-*O*-acétyl- β -*D*-ribofuranosyl)éthyl]-6-(2-hydroxyéthyl)-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 12**

R_f = 0,54 (éthanol/chloroforme 7:93).

IR (KBr) : 2 925; 2 850 (CH, CH₂, CH₃); 1 720 (C=O ester); 3 350 (O-H).

UV (chloroforme) λ_{\max} (log ϵ) : 248 (4,40); 260 (4,52); 270 (4,44).

RMN ¹H (voir tableau II).

RMN ¹³C (voir tableau V).

SM(I C) m/z : 569 (M+H)⁺.

• **2,6-Bis[2-(β -*D*-ribofuranosyl)éthyl]-4,6-dihydro-2*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*:5,4-*c'*]-dipyrazole 13**

On utilise la méthode générale de désacétylation en partant de 60 mg (0,073 mmol) de produit disubstitué **11** et de 0,7 mL (1,4 mmol) d'ammoniac (2 M) dans le méthanol, après séparation sur plaques de chromatographie (éluant : éthanol/chloroforme 1:4) on obtient 21 mg (50 %) de produit disubstitué **13**.

F_{inst} = 168 °C (éthanol).

R_f = 0,11 (éthanol/chloroforme 1:4).

$[\alpha]_D$ = -28,6 (c = 0,35 : éthanol).

IR (KBr) : 2 910; 2 930 (CH, CH₂, CH₃); 3 340 (OH).

UV (méthanol) λ_{\max} (log ϵ) : 240 (4,03); 258 (4,23); 268 (4,19).

RMN ¹H (voir tableau II).

RMN ¹³C (voir tableau V).

SM (FAB) m/z : 575 (M+H)⁺; 311 (M+2H-Rib)⁺; 311 (M+2H-2Rib)⁺.

Anal calc (%) pour C₂₇H₃₄O₁₀N₄ + 1 H₂O : C, 54,72; H, 6,12; N, 9,46. Tr : C, 54,70; H, 6,02; N, 9,07.

- 2-[2-(β -D-Ribofuranosyl)éthyl]-6-(2-hydroxyéthyl)-4,6-dihydro-2H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c:5,4-c']dipyrzole **14**

On utilise la technique générale de glycosylation en partant de 155 mg (0,5 mmol) de bis(hydroxyéthyl)pyrazole **3b**, de 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain et de 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-O-acétyl- β -D-ribofuranose. Après 1 h, on rajoute 0,100 mL de tétrachlorure d'étain puis on laisse agiter pendant 16 h, et l'on extrait au chloroforme. On évapore, le mélange réactionnel est traité par 4,5 mL (9 mmol) d'ammoniac (2 M) dans le méthanol et on laisse sous agitation pendant 4 jours. On évapore et on sépare par chromatographie sur plaques (éluant : éthanol/chloroforme 1:4), on isole 71 mg (32 %) de produit monosubstitué **14** (qui élué plus vite) et 35 mg (12 %) de produit disubstitué **13**.

$F_{\text{inst}} = 160^\circ\text{C}$ (éthanol).

$R_f = 0,40$ (éthanol/chloroforme 1:4).

$[\alpha]_D = -25,4$ ($c = 0,17$: méthanol).

IR (KBr) : 2 910; 2 930 (CH, CH₂, CH₃); 3 340; 3 250 (OH).

UV (méthanol) λ_{max} (log ϵ) : 249 (4,30); 258 (4,48); 268 (4,42).

RMN ¹H (voir tableau II)

RMN ¹³C (voir tableau V)

SM(FAB) m/z : 443 (M+H)⁺; 311 (M+2H-Rib)⁺.

Anal calc (%) pour C₂₂H₂₆O₆N₄ + 1,5 H₂O : C, 56,27; H, 6,23; N, 11,93. Tr : C, 56,44; H, 6,11; N, 12,03.

- 1,7-Bis[2-(2,3,5-tri-O-acétyl- β -D-ribofuranosyl)-éthyl]-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrzole **15**

Méthode A

On utilise la technique générale de glycosylation en partant de 155 mg (0,5 mmol) de bis(hydroxyéthyl)pyrazole **10b**, de 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain et de 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-O-acétyl- β -D-ribofuranose, puis on purifie par chromatographie sur plaques en utilisant tout d'abord l'acétate d'éthyle comme éluant, puis pour chaque bande séparée, l'éluant (éther de pétrole/chloroforme/isopropanol/méthanol 72:20:4:4). On obtient 88 mg (21 %) de produit disubstitué **15**, et 48 mg (17 %) de produit monosubstitué **16**.

Méthode B

La méthode A modifiée en utilisant 0,75 mmol de ribofuranose pour 0,5 mmol de bis(hydroxyéthyl)pyrazole **10b**, permet d'obtenir 18 % de produit monosubstitué **16** et seulement 7,7 % de produit disubstitué **15**.

$R_f = 0,55$ (éther de pétrole/chloroforme/isopropanol/méthanol 72:20:4:4).

IR (KBr) : 2 910; 2 850 (CH, CH₂, CH₃); 1 735 (C=O ester).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 232 (4,30); 252 (4,43); 272 (4,43).

RMN ¹H (voir tableau III).

RMN ¹³C (voir tableau VI).

SM(I C) m/z : 827 (M+H)⁺.

- 1-[2-(2,3,5-Tri-O-acétyl- β -D-ribofuranosyl)éthyl]-7-(2-hydroxyéthyl)-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrzole **16**

$R_f = 0,51$ (éther de pétrole/chloroforme/isopropanol/méthanol 72:20:4:4).

IR (KBr) : 2 910; 2 860 (CH, CH₂, CH₃); 1 730 (C=O ester); 3 350 (OH).

UV (éthanol) λ_{max} (log ϵ) : 234 (4,22); 252 (4,33); 274 (4,23).

RMN ¹H (voir tableau III).

RMN ¹³C (voir tableau VI).

SM (I C) m/z : 569 (M+H)⁺.

- 1,7-Bis[2-(β -D-ribofuranosyl)éthyl]-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrzole **17**

On utilise la technique générale de glycosylation en partant de 155 mg (0,5 mmol) de bis(hydroxyéthyl)pyrazole **10b**, de 0,240 mL (2 mmol) de tétrachlorure d'étain et de 477 mg (1,5 mmol) de 1,2,3,5-tétra-O-acétyl- β -D-ribofuranose. Après extraction et évaporation, on traite le mélange réactionnel par 4,5 mL (9 mmol) d'ammoniac (2 M) dans le méthanol et on laisse sous agitation pendant 4 jours. On évapore et on sépare par chromatographie sur plaques (éluant : éthanol/chloroforme 1:4) on isole 80 mg (28 %) de produit disubstitué **17** qui recristallise dans l'éthanol.

$F_{\text{inst}} = 169^\circ\text{C}$ (éthanol).

$R_f = 0,16$ (éthanol/chloroforme 1:3).

IR (KBr) : 2 910; 2 875 (CH, CH₂, CH₃); 3 500; 3 340; 3 250 (OH).

UV (méthanol) λ_{max} (log ϵ) : 232 (4,21); 250 (4,29); 274 (4,11).

RMN ¹H (voir tableau III).

RMN ¹³C (voir tableau VI).

SM (FAB) m/z : 575 (M+H)⁺; 442 (M-Rib+2H)⁺; 310 (M-2Rib+2H)⁺.

Anal calc (%) pour C₂₇H₃₄N₄O₁₀ + 2 H₂O : C, 53,10; H, 6,27; N, 9,18. Tr : C, 53,24; H, 6,15; N, 9,74.

- 1-[2-(β -D-ribofuranosyl)éthyl]-7-(2-hydroxyéthyl)-4,7-dihydro-1H-benzo[6,7]cyclohepta[2,1-d:4,5-d']dipyrzole **18**

On utilise la méthode générale de désacétylation en partant de 40 mg (0,07 mmol) de produit acétylé **16** et de 0,5 mL (1 mmol) d'ammoniac (2 M) dans le méthanol, après séparation par chromatographie sur plaques en utilisant le mélange éthanol/chloroforme comme éluant on obtient 26 mg (84 %) de produit monoglycosylé **18**.

$R_f = 0,71$ (éthanol-chloroforme 3:7).

$[\alpha]_D = -12,8$ ($c = 0,22$ méthanol).

IR (KBr) : 2 910; 2 850 (CH, CH₂, CH₃); 3 340 (OH).

UV (méthanol) λ_{max} (log ϵ) : 234 (4,19); 254 (4,29); 272 (4,19).

RMN ¹H (voir tableau III).

RMN ¹³C (voir tableau VI).

SM(FAB) m/z : 443 (M+H)⁺; 311 (M+2H-RibOH)⁺.

Anal % calc pour C₂₂H₂₆N₄O₆ + 3H₂O : C, 53,22; H, 6,50; N, 11,29. Tr : C, 53,38; H, 5,97; N, 10,61

Remerciements

Nous remercions le Dr JP Célérié (Université Paris-VI) pour l'étude de l'effet de température sur le spectre RMN, ainsi que le Conseil régional du Limousin pour son aide financière.

References

- 1 Kost AN, Grandberg II, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York(1966), 6, 347
- 2 Colliot F, Kukorowski KA, Hawkins DW, Roberts DA. In : *Brighton Crop protection Conference*, Pests and Diseases, British Crop protection Council, Farnham. UK (1992) 1, 29
- 3 Hamilton RW, *J Heterocyclic Chem* (1976) 13, 545

- 4 El-Rayyes NR, Bahtiti NH, *J Heterocyclic Chem* (1989) 26, 209
- 5 Farkas J, Flegelova Z, Sorm F, *Tetrahedron Lett* (1972) 22, 2279
- 6 DeBernardo S, Weigele M, *J Org Chem* (1976) 41, 287
- 7 Buchanan JG, Stobie A, Wightman RH, *J Chem Soc, Perkin Trans I* (1981) 2374
- 8 Singh R, Tripathi RC, Kumar A, Anand N, *Ind J Chem* (1989) 28 B, 486.
- 9 Sinha AK, Rastogi SN, *Ind J Chem* (1991) 30 B, 684
- 10 Gutowski GE, Sweeney MJ, DeLong DC, Hamill RL, Gerzon K, Dyke RW, *Ann N Y Acad Sci* (1975) 255, 544
- 11 Sweeney MJ, Davis FA, Gutowsky GE, Hamill RL, Hoffmann DH, Poore GE, *Cancer Res* (1973) 33, 2619
- 12 El youssoufi J, Lepage L, *Bull Soc Chim Fr* (1994) 131, 48
- 13 Kieda C, Monsigny M, *Invasion and Metastasis* (1986) 6, 347
- 14 Cabib E, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1991) 35, 170
- 15 De Clerq E, *Nucleosides and Nucleotides* (1994) 13, 1271
- 16 Dodin G, Kühnel SM, Demerseman P, Kotzyba J, *Anti Cancer drug Design* (1993) 8, 361
- 17 Cohen-Fernandes P, Erkelens C, van Eendenburg CGM, Verhoeven JJ, Habraken CL, *J Org Chem* (1979) 44, 4156
- 18 McGregor DN, Corbin U, Swigor JE, Cheney LC, *Tetrahedron* (1969) 25, 389
- 19 Hanessian S, Banoub J, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York (1980) 3, 243
- 20 Benjahad A, Benhaddou R, Granet R, Kaouadji M, Krausz P, Piekarski S, Thomasson F, Bosgiraud C, Delebassée S, *Tetrahedron Lett* (1994) 35, 9545
- 21 Gerlt JA, Youngblood AV, *J Am Chem Soc* (1980) 102, 7433
- 22 Winkly NW, Robins RK, *J Org Chem* (1970) 35, 491
- 23 Altona C, Sundaralingam M, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 2333
- 24 Cabildo P, Claramunt RM, Elguero J, *Org Magn Reson* (1984) 22, 603