

Note

Dérivés dithiolyldéniques*

JEAN M. J. TRONCHET†, THO NGUYEN-XUAN ET MADELEINE ROUILLER

Institut de Chimie Pharmaceutique, 30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 4 mars 1974; accepté le 24 mai 1974)

Les "C-glycosides", composés dans lesquels une aglycone (généralement un hétérocycle) est liée à un radical glycosyle par une liaison carbone-carbone, constituent une classe biologiquement importante de dérivés de sucres. Un grand nombre de types différents d'hétérocycles ont ainsi été fixés sur des radicaux glycosyles mais, à quelques rares exceptions près (homologues de C-glycosides²), le mode de fixation était invariable, une simple liaison unissant le radical glycosyle au cycle de l'aglycone. Comme la relation topographique entre les deux parties de la molécule joue sans doute un rôle majeur dans la variation des propriétés pharmacologiques de ces composés, nous avons engagé un programme de recherche destiné à diversifier ce mode de fixation et avons déjà, à ce titre, décrit des « vinylogues » de C-glycosides³ ainsi que des dérivés *spiro*-C-glycosyldéniques^{1,4}.

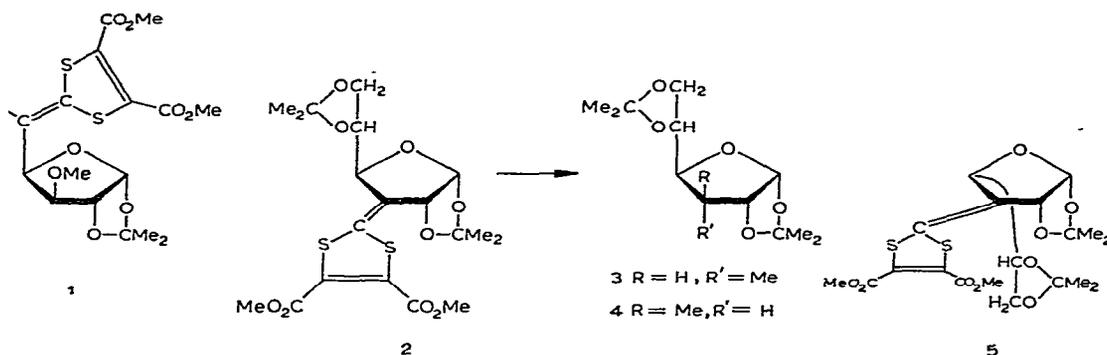
Dans la présente communication, nous décrivons les premiers exemples de composés dans lesquels un hétérocycle est fixé sur un sucre par une double liaison. Les dérivés dithiolyldéniques, **1**, **2** et **5** sont obtenus, avec des rendements compris entre 59 et 80 %, en traitant le sucre carbonylé correspondant par le tributylidithiolyldènephosphorane⁵. Le composé **1** dans lequel l'hétérocycle est séparé du reste glycosyle par un groupement méthine est un « méthinologue » de C-glycoside inversé. Du fait de sa symétrie, l'hétérocycle ne donne lieu à aucune isomérisation à son niveau et la valeur élevée de la constante de couplage $J_{4,5}$ (7,9 Hz) indique que la conformation privilégiée de la molécule est celle dans laquelle les atomes H-4 et H-5 sont anti-parallèles. Comme, d'autre part, le cycle furannique adopte sa conformation habituelle, la disposition topographique relative de la plupart des atomes de la molécule est connue.

Les dérivés glycosyldéniques non terminaux **2** et **5** sont des solides cristallins jaunes dont la configuration en C-4 est prouvée par leur spectre de r.m.n., en particu-

*Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres. Partie XXI. Pour la Partie XX, cf. Réf. 1. Communication considérée également comme la 19^e de la série « Dérivés C-glycosyliques » (pour la 18^e communication, cf. Réf. 1). Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Subside n° 2845-73).

†Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

lier l'existence dans le spectre de 2 d'une constante de couplage « isopropylidénique »^{4,6,7} $J_{2,4}$ absente de celui de 5.



La désulfuration-hydrogénation (nickel de Raney) de 2 suit un cours différent de celle du 3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-3-*C*-méthylthiométhylène- α -D-ribohexofuranose⁶ qui conduisait exclusivement à 3. On obtient en effet un mélange (67:33, c.g.l., r.m.n.) de 3 et 4, ce qui indique que le 3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-3-*C*-méthylène- α -D-ribohexofuranose n'est pas l'intermédiaire exclusif de cette réaction.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales*⁸. — Les c.g.l. ont été effectuées sur appareil Carlo Erba Fractovap C, colonne de 500 \times 0,6 cm, phase stationnaire : huile de silicone 5 % sur Chromosorb GAW-DMCS (60–80 mesh). Le solvant utilisé pour les c.c.m. et les c.c.p. était l'acétate d'éthyle-hexane 1:1 (v/v).

2-(5-Désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-xylofuranos-5-ylidène)-1,3-dithiole-4,5-dicarboxylate de diméthyle (1). — Une solution de 3 g (14,83 mmoles) de tributylphosphine et 1,13 g (14,83 mmoles) de sulfure de carbone dans 20 ml d'éther anhydre est maintenue à 0° pendant 1 h. Le milieu réactionnel est ensuite placé dans un bain à -10° et on ajoute goutte à goutte simultanément une solution de 1,5 g (7,42 mmoles) de 1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-xylo-pentodialdofuranose⁹ dans 10 ml d'éther et une solution de 2,1 g (14,83 mmoles) de butynedioate (acétylènedicarboxylate) de diméthyle dans 10 ml d'éther, de telle façon que la température ne dépasse pas -5°. On abandonne ensuite à -10° pendant 20 h, concentre et soumet à une chromatographie sur colonne sèche qui fournit 2,41 g (80,3%) de 1, sirop; $[\alpha]_D^{21} -54,8^\circ$ (*c* 1,1, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,60; spectre u.v. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 273 (5000); spectre i.r. : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1730 (C=O), 1595 et 1570 (C=C), 1370 et 1380 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 4,15 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1), 4,46 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 7,9 Hz, H-5), 5,44 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,0 Hz, H-4), 5,45 (d, 1 p, H-2), 6,19 (s, 6 p, CO₂Me), 6,36 (d, 1 p, H-3), 6,60 (s, 3 p, OMe), 8,49 et 8,68 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m. : 404

(100) (M^+), 261 (65), 259 (57), 260 (55), 172 (50), 262 (44), 288 (34), 405 (30), 87 (30), 389 (29) ($M^+ - Me^-$).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{20}O_8S_2$ (404,46) : C, 47,51; H, 4,98; S, 15,86. Trouvé : C, 47,62; H, 5,10; S, 15,90.

2-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranos-3-ylidène)-1,3-dithiole-4,5-dicarboxylate de diméthyle (2). — On maintient pendant 15 min à -40° une solution de 0,76 g (10 mmoles) de sulfure de carbone et de 2,05 g (10 mmoles) de tributylphosphine dans 15 ml d'éther. On ajoute alors une solution de 1,3 g (5 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose⁷ dans 5 ml d'éther et lentement une solution de 1,42 g (10 mmoles) de butynedioate de diméthyle dans 5 ml d'éther de telle sorte que la température ne dépasse pas -15° . On maintient ensuite le milieu réactionnel à $+5^\circ$ pendant 26 h. Après évaporation des solvants, le mélange est soumis à une chromatographie sur colonne sèche qui fournit 1,55 g (67,4%) de **2** dont la recrystallisation (éthanol-eau 7:3, v/v) fournit l'échantillon analytique, p.f. 82,3–83,4 $^\circ$; $[\alpha]_D^{27} + 356^\circ$ (*c* 1,1, éthanol); c.c.m. : R_F 0,70; spectre u.v. : λ_{\max}^{EtOH} 231 (6200), 278 (6700); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1728 et 1745 (C=O), 1575 et 1610 (C=C), 1370 et 1385 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 4,15 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,3 Hz, H-1), 4,96 (dd, 1 p, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, H-2), 5,43 (m, 1 p, H-4), 5,80–6,30 (m, 3 p, H-5, H₂-6), 6,18 (s, 6 p, OMe), 8,57 et 8,67 (2 s, 9 et 3 p, CMe₂); s.m. : 301 (100), 359 (31), 445 (15) ($M^+ - Me^-$), 460 (9) (M^+), 386 (9), 273 (6), 327 (6), 429 (5), 286 (4), 101 (4), 43 (3).

Anal. Calc. pour $C_{19}H_{24}O_9S_2$ (460,53) : C, 49,55; H, 5,25; S, 13,92. Trouvé : C, 49,70; H, 5,35; S, 13,85.

2-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranos-3-ylidène)-1,3-dithiole-4,5-dicarboxylate de diméthyle (5). — À une solution maintenue à -11° de 1,1 g (4,26 mmoles) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranos-3-ulose⁷ dans 20 ml d'éther, on ajoute une solution dans 10 ml d'éther de 1,78 g (6,38 mmoles) du composé d'addition cristallin¹⁰ de la tributylphosphine et du sulfure de carbone. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,9 g (6,38 mmoles) de butynedioate de diméthyle dans 10 ml d'éther de telle sorte que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -5° . Après 1 h, on ajoute une solution de 1 g (7,09 mmoles) de butynedioate de diméthyle dans 5 ml d'éther puis maintient pendant 20 h à -11° . Le milieu réactionnel est alors concentré, puis soumis à une chromatographie sur colonne sèche qui fournit 1,157 g (59%) de **5** qui est recrystallisé dans éther-éther de pétrole, p.f. 137,4–138,0 $^\circ$; $[\alpha]_D^{21} - 29,6^\circ$ (*c* 1,7, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,58; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{CHCl_3}$ 277 (14500); spectre i.r. : ν_{\max}^{KBr} 1730 (C=O), 1570 et 1615 (C=C), 1370 et 1380 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 4,18 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,21 (d, 1 p, H-2), 5,43–5,69 (m, 2 p, H-4, H-5), 5,75–6,18 (m, 2 p, H₂-6), 6,14 (s, 6 p, OMe), 8,44, 8,52, 8,63 et 8,66 (4 s, 4 \times 3 p, CMe₂); s.m. : 301 (100), 359 (35), 302 (16), 303 (12), 387 (11), 445 (9) ($M^+ - Me^-$), 460 (8) (M^+), 273 (7), 101 (6), 360 (6).

Anal. Calc. pour $C_{19}H_{24}O_9S_2$ (460,53) : C, 49,55; H, 5,25; S, 13,92. Trouvé : C, 49,46; H, 5,46; S, 13,95.

Désulfuration-hydrogénation de 2. — À une solution de 0,3 g de **2** dans 20 ml

d'éthanol, on ajoute 1,5 g de nickel de Raney préparé comme précédemment décrit¹¹ et chauffe à l'ébullition sous reflux pendant 4 h. Le milieu réactionnel, filtré, est soumis après évaporation du solvant à une c.c.p. qui fournit 133 mg (79%) d'un mélange (33:67, c.g.l., r.m.n.) du sucre ramifié préalablement décrit⁷ 3 et de son épimère en C-3 4 dont la configuration est prouvée par son spectre de r.m.n. (τ 5,67, d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, $J_{2,3}$ < 0,5 Hz, H-2); c.g.l. : $V_{RR}^{160^\circ}$ 0,242 (4) et 0,267 (3); c.c.m. : R_F 0,72 (3 et 4); s.m. du mélange : 243 (M^{\ddagger} - Me), 258 (M^{\ddagger}), 157 (M^{\ddagger} - isopropylidène - glycolyle).

Anal. du mélange : Calc. pour $C_{13}H_{22}O_5$ (258,32) : C, 60,45; H, 8,58. Trouvé : C, 60,57; H, 8,65.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le professeur A. Buchs et M. A. Glangetas pour les s.m. et le Dr K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET, A. GONZALEZ, J. B. ZUMWALD ET F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, (1974) sous presse.
- 2 Yu. A. ZHDANOV, V. I. KORNILOV ET G. N. DOROFENKO, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 414.
- 3 J. M. J. TRONCHET, M. T. CAMPANINI, J. DENOYELLE ET J. B. ZUMWALD, *Helv. Chim. Acta*, 56 (1973) 2567.
- 4 J. M. J. TRONCHET ET E. MIHALY, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 1266; J. M. J. TRONCHET, J. M. BOURGEOIS ET Y. SUARD, *ibid.*, 55 (1972) 2813.
- 5 H. D. HARTZLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971) 4961.
- 6 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, J. M. BOURGEOIS, R. GRAF ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 803.
- 7 J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1463.
- 8 J. M. J. TRONCHET, B. BAEHLER, F. PERRET ET J. PONCET, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 331.
- 9 J. M. J. TRONCHET, B. BAEHLER, H. EDER, N. LE-HONG, F. PERRET, J. PONCET ET J. B. ZUMWALD, *Helv. Chim. Acta*, 56 (1973) 1310.
- 10 W. C. DAVIES ET W. J. JONES, *J. Chem. Soc.*, (1929) 33.
- 11 J. M. J. TRONCHET ET J. M. CHALET, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 283.