

93. Dérivés diglycosyliques

Communication préliminaire¹⁾

par Jean M. J. Tronchet, Ford Habashi, Olivier R. Martin, Alain P. Bonenfant, Bruno Baehler
et Jean-Bernard Zumwald

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

(9. II. 79)

Diglycosyl Derivatives

Preliminary communication

Summary

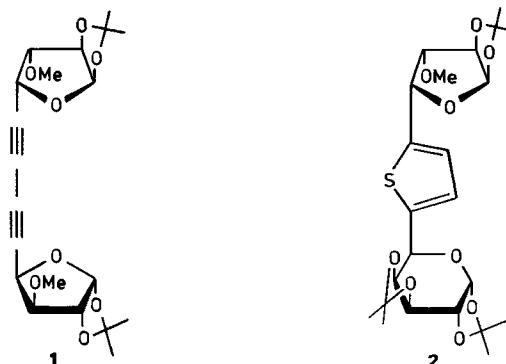
Novel types of diglycosyl compounds, some of them bearing a resemblance to natural di- or tri-saccharides are described: a diglycosyldiyne (**1**), a diglycosylthiophene (**2**), a diglycosylaziridine (**3**), a diglycosyldioxolane (**4**), as well as six *C,N*-diglycosylnitrones, **9b-9f** and **14**. These *C,N*-diglycosylnitrones, on treatment with an acetylenic *Grignard* reagent, led to the expected acetylenic diglycosyl-hydroxylamine **11**, whereas diglycosylisoxazolines (f. ex. **10**) were obtained when these nitrones underwent 1,3-dipolar cycloaddition to acetylenic compounds.

Dans la nature, de nombreux oligo- ou polysaccharides jouent des rôles biologiques importants. Ces composés sont constitués d'oses liés entre eux par des liaisons osidiques (acétaliques). L'établissement entre des unités d'oses de liaisons autres qu'osidiques, pour former des analogues plus ou moins proches de disaccharides, voire de trisaccharides, classiques, présente un intérêt biologique évident, d'autant plus marqué que certaines des jonctions utilisées, douées de propriétés électrophiles, sont éventuellement susceptibles de réagir avec des nucléophiles biologiques. Nous rapportons ci-dessous la synthèse de dérivés diglycosyliques dans lesquels deux unités d'oses sont liées par deux triples liaisons, une double liaison, une simple liaison ou encore par l'intermédiaire d'un hétérocycle.

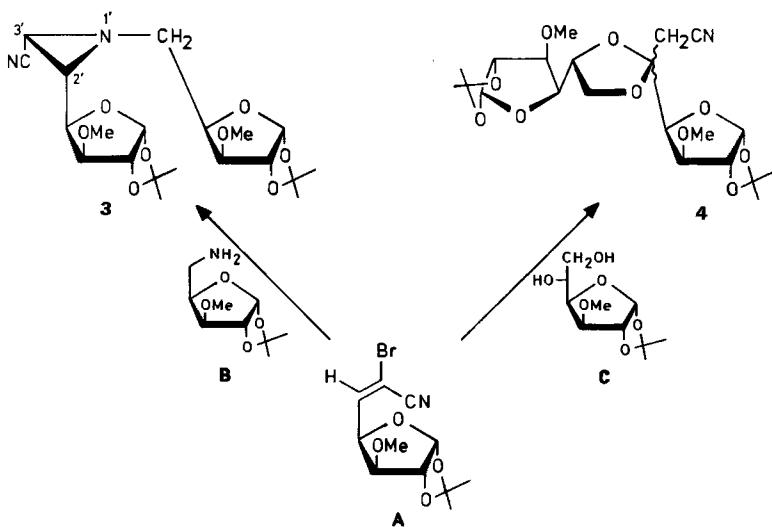
Nous avons antérieurement décrit [1] quelques diglycosyldiynes. Le composé **1** (F. 146,4-147,0°, $[\alpha]_D^{28} = -30,4$, $c = 1,1$, CHCl_3) constitue un nouvel exemple de molécule de ce type. Traités par un hydrogénosulfure alcalin ces diglycosyldiynes conduisent au diglycosylthiophène correspondant, par exemple **2** (sirop, $[\alpha]_D^{25} = -114,9$, $c = 1,0$, CHCl_3) obtenu avec un rendement de 92%.

L'isomère *E* du bromohepténofurannurononitrile **A** [2] [3], traité par le dérivé d'aminodésoxy sucre **B** [4], fournit stéréosélectivement, avec un rendement de 89%,

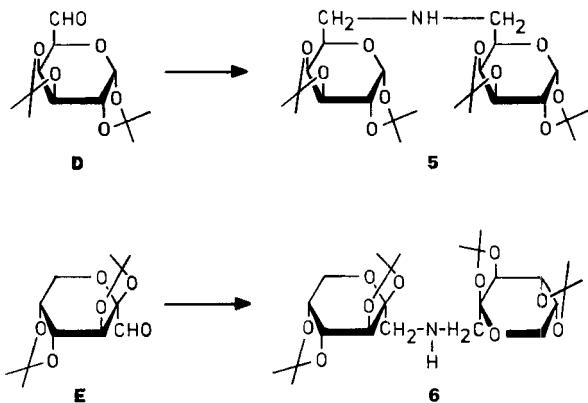
¹⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.



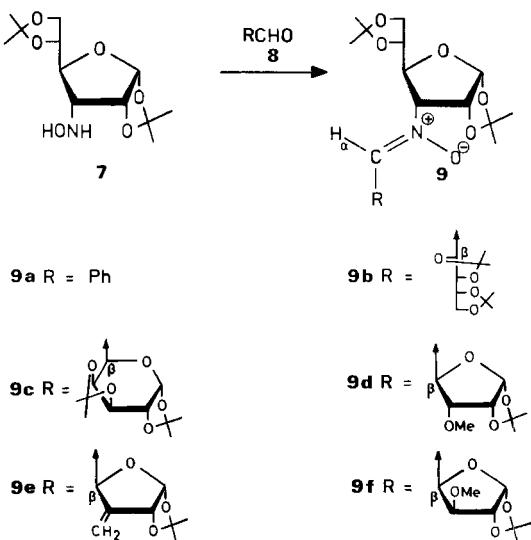
l'aziridine **3** (sirop, $[\alpha]_D^{29} = -66,7^\circ$, $c=0,7$, CHCl_3) dont la position *cis* des substituants de C(2') et C(3') est établie par la valeur élevée (6,2 Hz) de la constante de couplage $J_{2',3'}$ - ce qui confirme le mécanisme [2] de la réaction: attaque nucléophile en C(5) de **A**, *cis*-reprotonation du carbanion formé et fermeture du cycle avec inversion de configuration en C(6). La configuration 2S est attribuée à **3** du fait de l'attaque habituelle [2] [6] des nucléophiles sur la face la plus accessible (*re-re*) de **A**. Traité par le monoacétonide du *O*-méthyl-3- α -D-glucouronose **C** [5], **A** fournit, avec un rendement de 25%, un isomère, de configuration en C(2') non déterminée, du diglycosyldioxolanne **4** (sirop, $[\alpha]_D^{25} = -50,5^\circ$, $c=0,8$, CHCl_3) dont la structure est proche de celle d'un dérivé de trisaccharide classique.

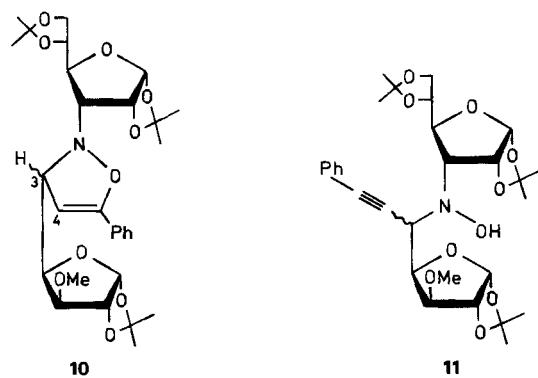


L'application à **D** [7] de la technique d'amination réductrice dont nous avons récemment montré l'intérêt en chimie des sucres [8] permet, en utilisant 0,5 équivalent de benzylamine, d'obtenir **5** (F. 124,2-125,6°, $[\alpha]_D^{26} = -84,4^\circ$, $c=1,0$, CHCl_3) avec un rendement de 92%. De la même façon, **E** [9] conduit à **6** [F. 110,4-111,1°, $[\alpha]_D^{26} = -27,9^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)] avec un rendement de 92%.



Seuls les dérivés de sucres portant un groupement hydroxylamino sur C(1) sont connus [10]. Le composé 7 (F. 137,8–140,1°, $[\alpha]_D^{25} = +63,4^\circ$, $c = 1,1$, CHCl_3) obtenu avec rendement de 80% par réduction (NaBH_3CN) de la cétoxime correspondante constitue donc un nouveau type de désoxyhydroxylaminosucre. Opposé à des aldéhydes, 7 fournit, avec des rendements quantitatifs, les nitrones attendues 9a–9f dont certaines propriétés sont rassemblées dans le *Tableau*. L'utilisation de benzaldéhyde conduit à 9a (F. 145,0–145,5°, $[\alpha]_D = +225,2^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3). Dans chaque cas, un seul des deux isomères géométriques possibles est obtenu. Nous lui attribuons la configuration *Z* (*anti*) du fait qu'il est connu [14] que les aldonitrones existent presqu'exclusivement dans cette configuration et que, d'autre part, les paramètres de RMN. (δ H–C(α), $J_{\alpha,\beta}$, δ H–C(β)) des *N*-glycosylaldonitrones qui font l'objet de ce travail sont voisins de ceux de *N*-méthylaldonitrones que nous avons précédemment décrits [15].





Les diglycosylnitrones **9b-9f** et **14** se comportent comme des dipôles-1,3. Par exemple, traitée par le phénylacétylène, la nitrone **9f** fournit **10** obtenu avec un rendement de 60%, comme un mélange des deux épimères au niveau du carbone asymétrique du cycle isoxazoline. L'isomère le plus abondant est caractérisé, en particulier, par l'existence dans son spectre de ¹H-RMN. d'un doublet ($\delta = 5,49$, $J = 2,2$ Hz) correspondant à H-C(4). Pour le second isomère ce signal ($J = 2,5$ Hz) apparaît à un champ plus élevé ($\delta = 5,08$). L'addition nucléophile de bromure de phényléthynylmagnesium à **9f** est beaucoup plus stéréosélective que la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Elle conduit avec un rendement de 75% à l'hydroxylamine **11** dont l'isomère le plus abondant, presque exclusif, a pu être obtenu à l'état de pureté (F. 80,0-81,3°, $[\alpha]^{25}_D = +87,7^\circ$, $c = 0,5$, CHCl_3).

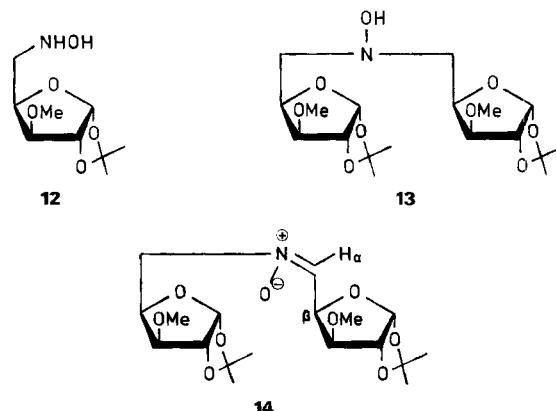
La réduction (NaBH_3CN , pH 3) du désoxy-5-hydroxyimino-5-*O*-isopropylidène-1,2-*O*-méthyl-3-*a*-D-xylofuranose [16] conduit sélectivement, selon les conditions utilisées, à la *N*-glycosylhydroxylamine **12** (réaction conduite à 0° avec 11 équivalents de NaBH_3CN , rendement 50-70%) ou à la *N,N*-diglycosylhydroxylamine **13** (20° , 5,5 équivalents, rendement 60%) dont les propriétés sont les suivantes: F. 174,3-175,6°, $[\alpha]_D^{26} = -66,4^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl_3). L'hydroxylamine **12**, opposée à des aldéhydosucre, fournit des diglycosynitrones, par exemple **14** (cf. *Tabl.*) qui peut également être obtenue par oxydation (PbO_2) de **13**. Les *C,N*-diglycosynitrones constituent des substrats intéressants pour des additions nucléophiles.

Tableau. *Quelques propriétés de N,C-diglycosylnitrones*

Composé	Aldéhydosucre de départ	F.	[<i>a</i>] _D (t°, c) ^{a)}	IR. v(C=N)	RMN. ^{b)} δ H-C(<i>a</i>)	J _{<i>u</i>,<i>β</i>}
9b	8b [11]	106,2–107,3°	+ 90,4° (23°, 2,5)	1593	6,96	5,6
9c	8c [7]	112,0–112,8°	+ 14,9° (25°, 1,0)	?	6,91	5,2
9d	8d [12]	171,1–172,7°	+ 105,2 (25°, 1,1)	1596	6,82	6,5
9e	8e [12]	150–151°	+ 82,3° (27°, 0,8)	1590	6,84	5,9
9f	8f [13]	183,5–183,7°	+ 6,2° (24°, 0,8)	1597	7,00	4,4
14	8f [13]	137–139,6°	+ 78,6° (26°, 0,7)	1580	6,94	4,7

a) En solution dans CHCl_3 . b) En Hz.

32



et des réactions de cycloadditions dipolaires-1,3 conduisant à de nouveaux types de sucres phosphorés et à des analogues de trisaccharides naturels.

Les analyses élémentaires, les données spectroscopiques (UV., IR., ^1H -RMN. et SM.) des nouveaux composés décrits sont en accord avec les structures proposées.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (No 2-781-77), M. G. Moret de la préparation de certains des aldéhydosucre utilisés, Mme I. Bohren-Davidovic et Mlle B. Schaltenbrand pour leur assistance technique. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM. et au Dr K. Eder pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet & A. Bonenfant*, *Helv.* **60**, 892 (1977).
 - [2] *J. M. J. Tronchet & O. R. Martin*, *Helv.* **59**, 945 (1976).
 - [3] *J. M. J. Tronchet & O. R. Martin*, *Helv.* **60**, 585 (1977).
 - [4] *J. M. J. Tronchet & J. Poncet*, *Carbohydr. Res.* **42**, 347 (1975).
 - [5] *K. Freudenberg, W. Dürr & H. von Hochstetter*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 1735 (1928); *J. Kenner & G. N. Richards*, *J. chem. Soc.* **1954**, 3277.
 - [6] *O. R. Martin & J. M. J. Tronchet*, *IXth International Symposium on Carbohydrate Chemistry*, London 10-14 April 1978. Abstract No. C3.
 - [7] *D. Horton, M. Nakadate & J. M. J. Tronchet*, *Carbohydr. Res.* **7**, 56 (1968).
 - [8] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler & J. B. Zumwald*, *Helv.* **60**, 1932 (1977).
 - [9] *R. E. Arrick, D. C. Baker & D. Horton*, *Carbohydr. Res.* **26**, 441 (1973).
 - [10] *A. Vasella*, *Helv.* **60**, 426 (1977); *A. Vasella*, *Helv.* **60**, 1273 (1977).
 - [11] *H. Zinner, E. Wittenburg & G. Rembarz*, *Chem. Ber.* **92**, 1614 (1959).
 - [12] *J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet*, *Carbohydr. Res.* **59**, 87 (1977).
 - [13] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald*, *Helv.* **56**, 1310 (1973).
 - [14] *J. Hamer & A. Macaluso*, *Chem. Rev.* **64**, 473 (1964).
 - [15] *J. M. J. Tronchet & E. Mihaly*, *Helv.* **55**, 1266 (1972); *idem*, *Carbohydr. Res.* **31**, 159 (1973); *idem*, *ibid.* **46**, 127 (1976); *E. Mihaly*, «Nitrones et radicaux libres nitroxydes dérivés de sucres». Thèse de Doctorat ès Sciences No 1715, Université de Genève 1975.
 - [16] *J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey & N. Le Hong*, *Carbohydr. Res.* **29**, 297 (1973).