

**UTILISATION D'YLIDES DU PHOSPHORE EN CHIMIE DES SUCRES
VIII*†. ACTIONS COMPARÉES DE DIVERS TYPES D'YLIDES SUR UN
HEXOPYRANOSIDE-4-ULOSE‡**

J M J TRONCHET§ ET J M CHALET

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, boulevard d'Yvoi, 1205 Genève (Suisse)

(Reçu le 19 novembre 1971, accepté le 7 mars 1972)

ABSTRACT

When methyl 2,3-*O*-isopropylidene-6-*O*-methyl- α -D-*lyxo*-hexopyranosid-4-ulose is treated with various phosphorus ylides of the phosphonium type, branched unsaturated sugars are obtained in yields ranging from 0 to 80%. The reaction takes place with partial inversion of configuration at C-5, the extent of which varies between 2 and 67%.

The attribution of the configurations at C-5 and C-4 is discussed, as well as the interest presented by the study of this inversion for the understanding of the mechanism of the Wittig reaction.

SOMMAIRE

Le méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-*O*-méthyl- α -D-*lyxo*-hexopyranoside-4-ulose soumis à l'action de différents ylides du phosphore du type phosphonium conduit à des sucres insaturés ramifiés avec des rendements compris entre 0 et 80%. La réaction a lieu avec inversion partielle de configuration en C-5, inversion dont la proportion varie entre 2 et 67% selon les cas. L'attribution des configurations au niveau des carbones C-5 et C-4' est discutée ainsi que l'intérêt que présente, pour la compréhension du mécanisme de la réaction de Wittig, l'étude des modalités de cette inversion.

INTRODUCTION

Les exemples d'alkylidénation de céto-sucres pyranniques par application de réactions de Wittig sont rares. Rosenthal *et al.* ont décrit la réaction de la base

*Dédicé au Professeur J.-É. Courtois à l'occasion de son 65ème anniversaire.

†La Réf 1 constitue la 7ème communication de cette série.

‡Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subside n° 2123-69). La matière de cette communication constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences² de J. M. C.

§À qui doivent être adressées les demandes de tirés-à-part.

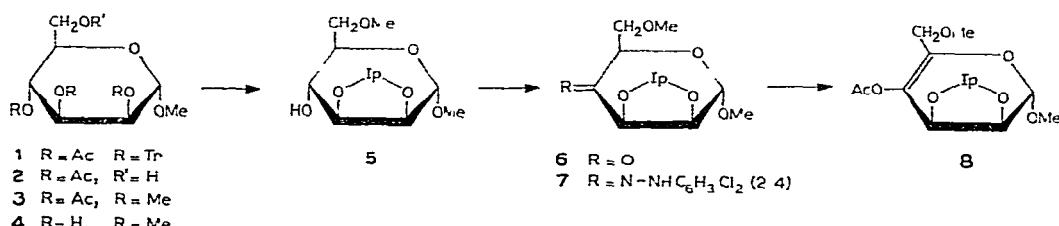
conjuguée de l'ester triméthylique de l'acide phosphonoacétique sur un 3-ulopyranoside³ et l'action du méthylénetriphénylphosphorane sur un 2-ulopyranoside⁴ alors que Lance et Szarek⁵ ont étudié l'action de ce dernier ylide sur un 3-ulopyranoside. Nous décrivons dans ce travail la première application de ce type de réaction à un 4-ulopyranoside.

Les substrats possédant un grand nombre de centres de chiralité, comme le céto-sucre utilisé ici, constituent *a priori* des modèles particulièrement riches pour la compréhension des implications stéréochimiques des réactions. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence, pour la première fois à notre connaissance^{6 7}, une inversion partielle de configuration au niveau du carbone voisin du carbonyle dans une réaction de Wittig.

Dans cette communication nous nous proposons d'étudier l'incidence de variations dans la nature de l'ylide employé sur le déroulement de cette réaction, de décrire les techniques utilisées pour l'attribution des configurations des alcènes obtenus et de présenter quelques observations préliminaires concernant l'étude du mécanisme de la réaction de Wittig dans la chimie des sucres. Les résultats obtenus ont fait l'objet de communications préliminaires^{1 6}.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons utilisé comme modèle de sucre cétonique de structure pyranosique le méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-*O*-méthyl- α -D-lyxo-hexopyranoside-4-ulose (**6**) qui a été préparé en sept étapes à partir du méthyl- α -D-mannopyranoside par l'intermédiaire de son dérivé 2,3,4-tri-*O*-acétyle-6-*O*-trityle **1** et de son dérivé tri-*O*-acétylé **2**, lui-même obtenu à partir de **1** par une technique adaptée de Robins *et al*¹⁰. Pour éviter des migrations de groupes acétyles baso-catalysées, le composé **2** est méthylé par le diazométhane pour donner le dérivé cristallin **3** selon une méthode décrite par Gros *et al*¹¹. Depuis notre première communication⁶, ces mêmes auteurs ont également préparé¹² le composé **3**, mais sous forme de sirop. La désacétylation¹³ de ce dernier conduit au dérivé **4** à partir duquel on obtient **5** par *O*-isopropylidénéation, ce dernier est oxydé par le tétraoxyde de ruthénium¹⁴ pour donner **6**.

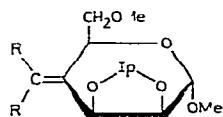


Contrairement à un grand nombre de céto-sucres, par exemple le 1,2-*O*-isopropylidène- α -L-glycero-3-tétrosulofuranose¹⁵, **6** ne manifeste que peu de tendance à l'hydratation. Cette observation est intéressante car il semble qu'il pourrait exister

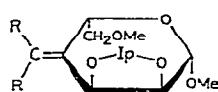
une certaine corrélation entre l'aptitude de ces composés à s'hydrater et leur réactivité vis-à-vis des ylides non stabilisés^{1,2,6,7,16}, cette tendance à l'hydratation ne refléterait pas exclusivement la capacité de ces corps de former des liaisons hydrogène intramoléculaires¹⁷ mais également leur plus ou moins grande aptitude à réhybridier sp^3 leur carbone sp^2

La cétone **6** soumise à l'action d'ylides non stabilisés ou modérément stabilisés (méthylénetriphénylphosphorane, méthoxyméthylenetriphénylphosphorane, méthylthiométhylenetriphénylphosphorane, benzylidènetriphénylphosphorane) et à celle d'un ylide stabilisé, le cyanométhylenetriphénylphosphorane, a conduit aux sucres insaturés **9–12**, **14–16**, **18–21** et **23–25**. Dans tous les cas, nous avons obtenu une inversion partielle de configuration en C-5, la réaction conduisant ainsi, dans la règle, à quatre isomères qui ont pu être séparés par chromatographie gaz-liquide (c g 1). Même lorsque les réactions ont conduit avec des rendements très faibles à des mélanges de sucres insaturés, contaminés par des impuretés volatiles, il a été possible, en utilisant un spectrographe de masse couplé au chromatographe gazeux (c g 1-s m), de déterminer le nombre d'isomères obtenus et leur abondance relative. Lorsque les réactions ont eu lieu avec des rendements acceptables (sucres méthylthio- et cyanométhyléniques), il nous a été possible d'isoler à l'état pur les trois isomères les plus abondants, certaines propriétés du quatrième pouvant être déduites de l'étude de mélanges le contenant.

Les techniques d'attribution de la configuration en C-5 des sucres méthyléniques (**9**, **18**), méthylthiométhyléniques (**11**, **15**, **20**, **24**) et cyanométhyléniques (**12**, **16**, **21**, **25**) sont décrites en détail dans la communication qui suit¹⁸.



- 9** $R=R'=H$
- 10** $R=Ph$, $R'=H$
- 11** $R=SMe$, $R'=H$
- 12** $R=CN$, $R'=H$
- 13** $R=SO_2Me$, $R'=H$
- 14** $R=H$, $R'=Ph$
- 15** $R=H$, $R'=SMe$
- 16** $R=H$, $R'=CN$
- 17** $R=H$, $R'=SO_2Me$



- 18** $R=R'=H$
- 19** $R=Ph$, $R'=H$
- 20** $R=SMe$, $R'=H$
- 21** $R=CN$, $R'=H$
- 22** $R=SO_2Me$, $R'=H$
- 23** $R=H$, $R'=Ph$
- 24** $R=H$, $R'=SMe$
- 25** $R=H$, $R'=CN$
- 26** $R=H$, $R'=SO_2Me$

La configuration *cis** ou *trans** au niveau de la double liaison a été établie pour les composés **11**, **12**, **15**, **16**, **20**, **21**, **24**, **25** par ¹H NMR en se basant sur le déblindage par le radical introduit du proton avec lequel il se trouve en disposition relative *cis*oïde. L'amplitude de cet effet de déblindage, dû à l'anisotropie magnétique du radical, est sensible aux facteurs conformationnels^{2,19,20,21}, mais ceux-ci deviennent négligeables.

*Nous appelons *cis*, dans cette série, les composés dans lesquels H-4' et H-3 sont en disposition relative *cis*.

lorsque le déblindage est intense. C'est pour cette raison que nous avons oxydé en sulfones les sucres méthylthiométhyléniques (Fig. 1). On peut, en effet, estimer à environ 0,50 et à 1,00-1,50 p.p.m. les déblindages affectant les protons situés respectivement en position cis-1,3 parallèle par rapport à un groupement cyano^{19,22} et à un groupement méthylsulfonyle^{19,23}. L'amplitude de ce déblindage croît dans la série SMe < CN < SO₂Me (Tableau I). Cette importance des déblindages par interaction à travers l'espace contraste avec l'amplitude négligeable des déblindages à travers les

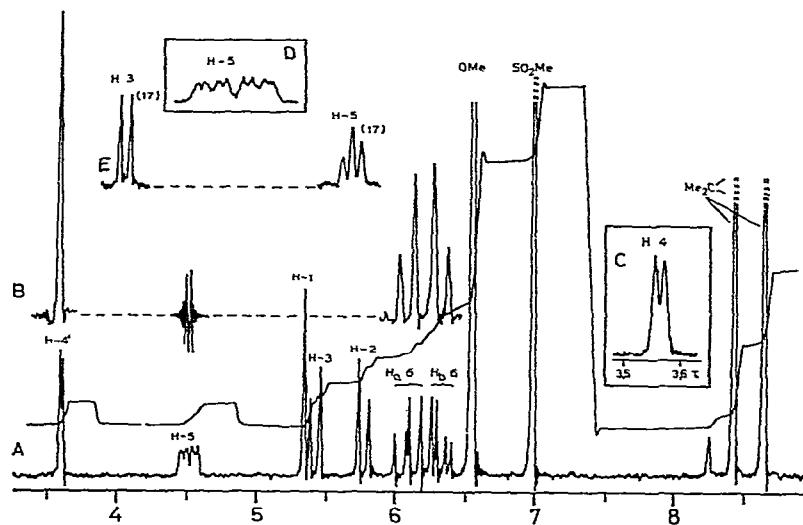


Fig. 1 Spectre de RMN (100 MHz) de 13 (tracés A, B, C, D) et spectre partiel dans les mêmes conditions de 17 (tracé E) faisant ressortir l'influence de la stéréochimie au niveau de la double liaison sur les déplacements chimiques de H-3 et H-5.

TABLEAU I

DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS H-3 ET H-5 DE SUCRES INSATURÉS DE CONFIGURATION α -D-lyxo

Composé	Substit	Configur. de H-4'	τ			
				H-3	H-5	H-3 - H-5
11	SMe	cis	5,38	5,37	+0,01	
15	SMe	trans	4,87	5,61	-0,74	
Différence ^a			+0,51	-0,24		
12	CN	cis	5,36	5,13	+0,23	
16	CN	trans	4,83	5,60	-0,77	
Différence ^a			+0,53	-0,47		
13	SO ₂ Me	cis	5,43	4,51	+0,92	
17	SO ₂ Me	trans	4,01	5,60	-1,59	
Différence ^a			+1,42	-1,09		

^a $\tau_{H-cis} - \tau_{H-trans}$

liaisons (*cf* τ H-3 **11-13** et τ H-5 **15-17**) La configuration *cis* de celui des deux sucres cyanométhyléniques de configuration β -L-*ribo* que nous avons pu isoler (**21**) est indiquée par le fait que τ H-3 – H-5 est très faible pour ce composé, ce qui le rapproche plus de **12** que de **16** (Tableau I). L'effet de l'oxydation en sulfone du groupement méthylthio de l'isomère β -L-*ribo* isolé (**20**) prouve sa configuration *cis* (Tableau II).

TABLEAU II

EFFETS SUR LES DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DE H-3 ET H-5 DE L'OXYDATION DU GROUPEMENT MÉTHYLTIO EN MÉTHYLSULFONYLE

Couple de composés examiné	Difference (τ)		Configuration
	H-3 _{SMe-SO₂Me}	H-5 _{SMe-SO₂Me}	
11 et 13	–0,03	+0,86	<i>cis</i>
15 et 17	+0,81	–0,01	<i>trans</i>
20 et 22	~+0,02	~+0,69	<i>cis</i>

Les attributions de configuration en C-5 sont confirmées par l'observation que tous les isomères auxquels nous avons attribué la configuration α -D-*lyxo* sur la base d'arguments chimiques présentent une valeur nulle de $J_{3,4}$ contrairement aux trois composés **20-22**, auxquels nous avons attribué une configuration β -L-*ribo* et pour lesquels $J_{3,4}$ est voisin de 2 Hz (Tableau III). Les valeurs des constantes de couplage allyliques sont également très utiles à l'analyse conformationnelle²⁰ de ces molécules et indiquent que les sucres insaturés ramifiés de la série α -D-*lyxo* existent principalement dans la conformation 3S_1 .

TABLEAU III

CONSTANTES DE COUPLAGE ALLYLIQUES DES SUCRES INSATURÉS ISOLÉS^a

Composé	Configur des C sp ³	Configur des C sp ²	J _{3,4}	J _{4,5}
11	α -D- <i>lyxo</i>	<i>cis</i>	0	1,5
12	α -D- <i>lyxo</i>	<i>cis</i>	0	1,6
13	α -D- <i>lyxo</i>	<i>cis</i>	0	1,7
15	α -D- <i>lyxo</i>	<i>trans</i>	0	1,1
16	α -D- <i>lyxo</i>	<i>trans</i>	0	1,4
17	α -D- <i>lyxo</i>	<i>trans</i>	0	0,9
20	β -L- <i>ribo</i>	<i>cis</i>	1,8 ou 2,2	2,2 ou 1,8
21	β -L- <i>ribo</i>	<i>cis</i>	1,9 ou 2,2	2,2 ou 1,9
22	β -L- <i>ribo</i>	<i>cis</i>	1,8 ou 2,2	2,2 ou 1,8

^aEn Hz

Nous avons rassemblé dans les Tableaux IV et V les résultats obtenus lors de l'emploi de différents types d'ylides, ainsi que les modes opératoires. Les rendements sont très variables. Les ylides non stabilisés ou modérément stabilisés provoquent

TABLEAU IV
RÉACTION D'YLIDES DU PHOSPHORE NON STABILISÉS OU MODÉRÉMENT STABILISÉS ($RCH_2P^+Ph_3$) AVEC LA CÉTONE 6

<i>R</i>	Mode d'affusion ^a	Équiv. d'ylide	Temp (°) et durée de la réaction (h) ^b	Rdt (%) ^c	D-lyxo/L-rib	cis-/trans-D lyxo	cis-/trans-L ribo
H	B	2,0	0 (1), 27 (22), 50 (1)	4	33 67		
OMe	A	1,5	12 (0,5), 24 (23,5)	0			
OMe	B	3,0	-15 (1), -6 (2); -12 (1), 50 (1)	0			
Ph	B	3,0	0 (0,5) ^d , 35 (15,5)	3,5	4 isomères. 36,7, 29, 16,7; 17,6%	13,3 6,7	
SMe	A	1,5	26 (20)	18 ^d	21,4		
SMe	B	1,5	26 (18)	19	16,7, 3,3	7,3	
SMe	B	1,5	22 (0,5); 75 (19,5)	34	21,4	3,1	
SMe	A	1,5	25 (20)	23,5	17,1 2,9	17,8	83 17
SMe	A	3,0	30 (20)	35	22,3	13,9 6,1	1 0

^aA : Addition de l'ylide sur le sucre, B : addition du sucre sur l'ylide. ^bEntre parenthèses : Après distillation. ^cEt purification du distillat par c.c.m.

^dAddition de 100 µl de trifluoroborate d'éthyle pour 0,37 g de 6 après 2 h de réaction.

tous une inversion de configuration en C-5 dont l'étendue varie entre 12 et 67 %, la valeur la plus élevée correspondant à l'ylide le moins volumineux, le méthylénetriphénylphosphorane. En l'absence de catalyseur le cyanométhylénetriphénylphosphorane ne provoque pas d'inversion notable (2-5 %), alors qu'en présence d'acide benzoïque le pourcentage d'inversion peut atteindre 58 %. Le rapport des concentrations des isomères *cis* / *trans* de configuration *α-D-lyxo* est supérieur à 1 pour le méthylthiométhylénetriphénylphosphorane et inférieur à 1 pour le cyanométhylénetriphénylphosphorane. Ce rapport est très peu affecté par des variations de la quantité de catalyseur utilisée, dans le cas du cyanométhylénetriphénylphosphorane. Lorsque l'on fait réagir ce dernier ylide en présence de quantités croissantes d'acide benzoïque, les proportions des produits formés pendant la réaction ne varient pas de façon simple (Tableau V).

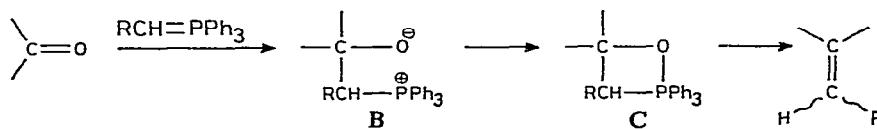
TABLEAU V

RÉACTION DU CYANOMÉTHYLENTRIPHÉNYPHOSPHORANE AVEC LA CETONE 6^a

Rendements	<i>Équivalent d'acide benzoïque</i>					
	0	0,3	0,5	0,6	0,9	0,3 ^b
Produits majeurs après distillation (%)	74	65	78-70	64	30	43
Impuretés volatiles ^c (%)	4	17	7-11	26	26	42
<i>D-lyxo/D-ribo</i>	49,1 ^d	71,29	19,1	79,21	10,3 9,7	21,29
	19,1 ^e					
	19,1 ^f					
<i>cis-/trans-D-lyxo</i>	37,63 ^d	9,16	37,63	7,3 12,7	13,27	9,31
	37,63 ^e		9,16			
	37,63 ^f					
<i>cis-/trans-L-ribo</i>	1,1 ^d	57,43	1,1	1,1	67,33	9,16
	1,1 ^e					
	1,1 ^f					

^aTempérature d'addition de la cétone, 23°, température de réaction, 80°, durée de réaction, 48 h, addition de la cétone sur l'ylide, équivalent d'ylide, 3,5 ^bÉquivalent d'ylide, 1,75 ^cEstimées par c g/l et exprimées en sucre cyanométhénique ^dAprès 6 h de réaction ^eAprès 22 h de réaction ^fAprès 48 h de réaction

D'après la théorie la plus unanimement admise^{24 25}, la réaction de Wittig procède par l'intermédiaire d'une bétaine (B) et éventuellement d'un oxaphosphétane (C) selon le schéma suivant*.



*Dans le cas des ylides stabilisés, la réaction aurait lieu par attaque de l'oxygène du carbonyle sur le phosphore de l'ylide²⁶

Si la réaction a lieu dans des conditions pratiques d'irréversibilité, ce mécanisme ne permet pas d'épimérisation, l'acidité des hydrogènes de B et de C situés en α du carbone portant l'oxygène ne devant pas être particulièrement élevée. La mise en évidence d'une inversion en C-5 semble indiquer qu'au cours de la réaction ce carbone a adopté une hybridation sp^2 . La détermination de l'étendue de l'inversion de configuration ne suffit pas néanmoins à déterminer l'énergie relative des différents états de transition et le stade de la réaction auquel se produit la réhybridation.

Le fait qu'une épimérisation ait lieu implique que l'un des stades de la réaction de Wittig soit lent relativement au processus d'épimérisation, en d'autres termes, la réaction doit passer par un état de transition d'énergie relativement élevée dont l'existence amène soit un retour en arrière (réversion), soit l'utilisation d'une voie réactionnelle concurrente. Dans les deux cas, il doit exister, sur le chemin de la réaction conduisant aux alcènes épimérisés en C-5, un intermédiaire dont le carbone C-5 est hybridé sp^2 , cet intermédiaire pouvant ou non se trouver sur la voie conduisant aux alcènes non épimérisés.

Dans l'hypothèse où l'épimérisation aurait lieu avant la fixation de l'ylide sur le céto-sucre, il y aurait interconversion de la cétone 6 et de son épimère en C-5 par l'intermédiaire de l'énol ou de l'énolate. Il faut noter à ce propos que la cétone 6 ne semble pas manifester une grande tendance à l'enolisatation, ainsi, s'il est possible de préparer l'acétate d'énol 8, l'opération est plus longue qu'habituellement.^{15 17 27} D'autre part, lors de l'utilisation d'ylides non stabilisés, lorsque le rendement de la réaction en alcènes est très faible ou nul, il est possible d'isoler presque quantitativement du milieu réactionnel la cétone 6 mais impossible de mettre en évidence son épimère en C-5.

Si une énolisatation avait eu lieu on devrait pouvoir mettre en évidence la présence des deux cétones épimères sauf si leurs stabilités thermodynamiques étaient très différentes, ce qui paraît peu probable. Dans le cas de la réaction avec le cyanométhylénetriphénylphosphorane, l'épimérisation est négligeable en l'absence d'acide benzoïque et parfois importante en sa présence. Pour déterminer si l'acide benzoïque provoquait l'épimérisation, nous avons traité 6 par l'acide-*d* benzoïque en l'absence d'ylide et n'avons pas observé d'échange (*s m, r m n*). Toutes ces observations supportent l'hypothèse selon laquelle l'épimérisation intervient après la fixation de l'ylide sur le céto-sucre.

L'hypothèse selon laquelle l'épimérisation serait due à une isomérisation prototropique des alcènes formés semble peu probable, surtout dans le cas des alcènes cyanés, pour lesquels nous avons bien mis en évidence²⁸, dans une autre série, une stéréomutation baso-catalysée mais aucune isomérisation catalysée par l'acide benzoïque²⁹.

Si, comme il est probable, l'épimérisation a lieu après la fixation de l'ylide sur le céto-sucre on peut envisager plusieurs modalités pour ce phénomène.

Une « réversion » des bétaines suppose que la réaction de formation des alcènes à partir des bétaines ne soit pas très rapide en comparaison de la réaction de formation des bétaines. N'ayant pas réalisé, dans cette série, de réaction en présence de solvant

donneur de deutérons, nous ne connaissons pas l'efficacité d'une éventuelle réversion. Dans l'hypothèse d'une faible efficacité de la réversion, nos résultats indiquent que le stade lent de la réaction est la formation de l'alcène dans le cas du cyanométhylène-triphénylphosphorane en l'absence de catalyseur et la formation de la bétaine dans le cas des ylides non stabilisés et du cyanométhylènetriphénylphosphorane en présence de catalyseur (Fig. 2) Ceci implique que l'acide benzoïque catalyse plus efficacement

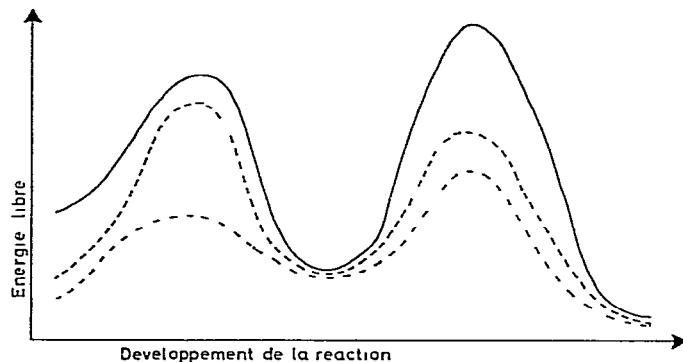


Fig. 2 Diagramme d'énergie hypothétique de la réaction de 6 avec les ylides non stabilisés (—) et le cyanométhylènetriphénylphosphorane en l'absence (----) et en présence (---) de catalyseur, dans l'hypothèse d'une « réversion » des bétaines

la réaction de formation des bétaines que leur réaction de transformation en alcènes, ce qui est conforme aux hypothèses de Fliszar *et al.*³⁰ et de Ruechardt *et al.*³¹ En cas d'efficacité plus grande de la réversion, ces mêmes tendances se manifesteraient, mais la différence d'énergie libre entre les deux états de transition serait moindre. Comme la cétone 6 ne semble pas s'épimériser facilement et que la « réversion » des bétaines faciliterait l'épimérisation, cette « réversion » ne devrait pas être la réaction inverse de la formation des bétaines mais une réaction concurrente conduisant à l'énolate (Schéma A) plutôt qu'à la cétone (Schéma B). Comme il est probable que l'ylide attaque la face du carbonyle située en *trans* par rapport au cycle dioxolanne, il s'agirait d'une *cis*-élimination qui pourrait éventuellement, surtout dans le cas des composés cyanés, avoir lieu par un mécanisme qui pourrait être l'analogie pour un carbonyle d'un mécanisme E₂C, la liaison π du carbonyle jouant le rôle du groupement sortant.

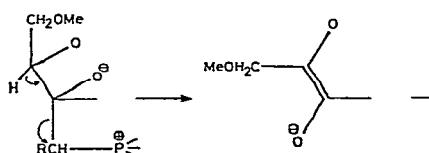


Schéma A

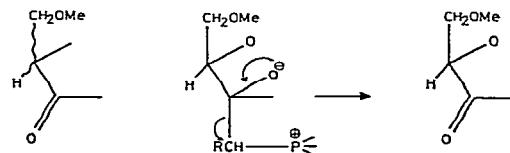


Schéma B

On peut également envisager une ouverture de l'oxaphosphétane. L'inversion est notable, soit lorsque l'ylide est une base forte (ylides non stabilisés) soit lorsqu'on utilise un catalyseur acide (acide benzoïque). Elle est négligeable pour le cyanométhylénetriphénylphosphorane (base faible) en l'absence de catalyseur. Cette nécessité apparente d'une catalyse acide ou basique pourrait s'expliquer par l'ouverture de l'oxaphosphétane intermédiaire selon le Schéma C. Une ouverture de l'oxaphosphétane par rupture de la liaison C-C, *a priori* concevable, ne rendrait pas compte de l'importance observée des catalyses acide ou basique. Le carbocation intermédiaire éventuellement formé dans ce cas (bien qu'il soit plus probable que la perte de proton et l'ouverture du cycle soient concertées) serait le même que l'intermédiaire envisagé²⁶ dans un autre modèle mécanistique de la réaction de Wittig, éventuellement mis en jeu dans le cas des ylides stabilisés (Schéma D).

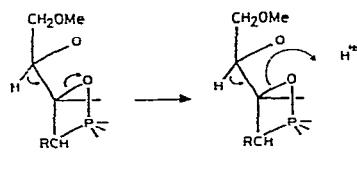


Schéma C

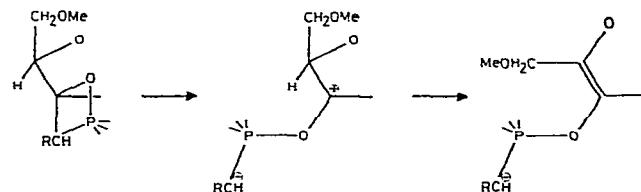


Schéma D

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales — Les évaporations ont été effectuées sous vide à une température inférieure à 40°. Les points de fusion (*p f*) ont été mesurés sous microscope sur platine Leitz et ne sont pas corrigés. Sauf indication contraire, les c.c.m. ont été effectuées sur plaques de 7,5 × 2,5 cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck » activé à 110° distance de migration 6 cm, solvants (Solv.) de migration (v/v) (A) acétate d'éthyle-hexane (1/1), (B) éther-hexane (1/1), (C) benzène-méthanol (9/1), (D) 2-isopropoxypropane-méthanol (5/1), (E) éther-hexane (2/1), (F) éther-hexane (1/2), (G) chloroforme-éther (1/1), (H) alcool butylique-éthanol-eau (4/1/5). Les taches ont été mises en évidence (Réact.), soit au moyen d'une lampe u.v. (I), soit par une solution aqueuse à 0,05 % de permanganate de potassium (II), soit par le réactif phosphomolybdique sulfurique obtenu en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique et 50 ml d'acide sulfurique et en complétant à un litre avec de l'eau (III), soit par la technique au périodate-benzidine³² (IV), soit par une solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine à 0,4 % dans l'acide chlorhydrique 2M (V), soit par le réactif de Schiff (VI). Les c.c.m. préparatives ont été réalisées sur plaques de 40 × 20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck ». Les c.g.l. analytiques ont été effectuées avec un appareil Perkin-Elmer F 11 (détecteur à ionisation de flamme, colonne de 1,8 m, diam. 3 mm), phases stationnaires néopentylglycolsébacate 0,5 % sur Chromosorb W 60-80 mesh (A) ou huile de silicium cyanée XE 60,5 % sur Chro-

mosorb G, 60–80 mesh (B) Les volumes de rétention sont rapportés à celui du 1,2 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (V_{RR} 1) (utilisé comme étalon interne) Les c g l préparatives ont été effectuées à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer F 21 muni de 1 à 5 éléments de colonne de 0,9 m, diam 8 mm Les spectres ν ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 157, les spectres de τ à 60 MHz sur appareil Perkin-Elmer R 12 muni de l'accessoire de double résonnance Les déplacements chimiques sont donnés dans l'échelle τ et les spectres mesurés à 37° sur des solutions (10–20%) dans le chloroforme-*d* (sauf indication contraire) contenant du tétraméthylsilane ($\tau = 10,00$) comme étalon interne Dans la règle les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre (1 Hz = 0,45 cm) L'interprétation des spectres est du premier ordre Nous utilisons les abréviations suivantes s, singulet, d, doublet, t, triplet, q, quadruplet, m, multiplet, p, proton, el, élargi Les attributions ont été dans la règle vérifiées par double résonnance Les spectres à 100 et 220 MHz ont été réalisés respectivement sur appareils Varian HA 100 et HR 220 Les spectres u v ont été enregistrés sur spectrophotomètre Unicam SP 800 Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 141 Les spectres de dispersion rotatoire optique ont été enregistrés sur appareil Japan Spectroscopic Co ORD/UV-5 et les spectres de masse sur spectrographes Varian CH4 MAT (A) et Varian SM 1 B (B) Les c g l -s m ont été réalisés sur spectrographe de masse Hitachi-Perkin-Elmer RMU 6 L (C) couplé avec un appareil de chromatographie en phase gazeuse Perkin-Elmer 990 Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K Eder (Genève)

Méthyl-2,3,4-tri-O-acétyl-6-O-méthyl- α -D-mannopyranoside (3) — À une solution maintenue à –7° de 7,0 g (21,8 mmoles) de méthyl-2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-mannopyranoside⁹ (2) dans l'éther (160 ml) on ajoute 0,7 ml de trifluoroborate d'éthyle fraîchement distillé sur hydrure de calcium, puis par portions de 50 ml une solution à 3,5–4% de diazométhane dans l'éther jusqu'à persistance de la coloration jaune claire (200–250 ml) On filtre et évapore 10 fois le filtrat en présence d'éther On obtient 7,2 g (98%) d'un sirop homogène par c cm, qui cristallise à la chambre froide Par recristallisation à partir de l'hexane–éther (99:1) on obtient 3, p f 53,5–55,5°, c cm R_F 0,45 (Solv 1, Réact III), c g l (A) $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,55, $V_{RR}^{160^\circ}$ 1,73, $[\alpha]_D^{23} + 55,7^\circ$ (*c*, 1,4, chloroforme) [litt¹² $[\alpha]_D + 56,8^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme)], spectre ν . $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,73 (C=O), 8,03 et 8,21 μm (C–O–C), données de τ à 60 MHz ($\tau = 4,54$ –4,82 (m, 3 p, H-2, H-3, H-4), 5,26 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 1,3 Hz, H-1), 6,05 (m, 1 p, H-5), 6,49 (d, 2 p, J_5 6,4 Hz, Ha-6, Hb-6), 6,56 et 6,59 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 7,84, 7,93 et 7,99 (3 s, 3 × 3 p, OAc), s m (A) 303 ($M^+ - \text{OMe}$), 289 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$), 169 (289 – 2 HOAc), 43 (100), 127 (16), 45 (12), 113 (8,6), 289 (8,4), 215 (8,1), 115 (8,0), 99 (7,9), 157 (7,7), 114 (4,9), 103 (4,9).

Anal Calc pour $C_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$ (334,32) C, 50,29, H, 6,63 Trouvé C, 50,44, H, 6,67.

Méthyl-6-O-méthyl- α -D-mannopyranoside (4) — À une solution de 3 (27,5 g, 82,4 mmoles) dans le méthanol (260 ml) on ajoute à 0° une solution 0,1M de méthylate de sodium dans le méthanol jusqu'à réaction alcaline ($\text{pH} > 11$) On laisse la tempéra-

ture de la solution revenir à 25° et agite jusqu'à ce que la réaction soit terminée (c c m). Après neutralisation (Dowex 50 H⁺), filtration et évaporation, on obtient 17 g (99 %) d'un sirop homogène par c c m · R_F 0,03 (Solv C), 0,18 (Solv D), (Réact III, IV), [α]_D²⁸ +78° (c 1,2, chloroforme) [litt 1² · [α]_D +78,8° (c 1,2 chloroforme), spectre i.r. · λ_{max}^{film} 2,98 (OH), 8,84 et 9,53 μm (C—O—C), données de r.m.n (60 MHz) · τ 5,27 (s, 1 p, H-1), 5,35–6,42 (3 s el, 9 p, H-2, H-3, H-4, H-5, H₂-6, 3 × OH), 6,55 et 6,61 (2 s, 2 × 3 p, OMe), s m (A) · 177 (M⁺—OMe), 158 (M⁺—CH₂OMe), 60 (100), 74 (71), 45 (69), 71 (57,4), 57 (50), 73 (49,7), 75 (49), 61 (31,8), 43 (23,1), 88 (23,1)

Anal Calc pour C₈H₁₆O₆ (208,21) · C, 46,11, H, 7,73 Trouvé C, 46,10, H, 7,91

Méthyl-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-α-D-mannopyranoside (5) — À une solution de 4 (9,7 g, 46,5 mmoles) dans l'acétone anhydre (400 ml) on ajoute 41,5 g de sulfate de cuivre anhydre. Après 18 h d'agitation à l'abri de l'humidité on filtre sur Célite Hyflo Supercel, neutralise le filtrat par l'hydroxyde de calcium, filtre à nouveau sur Célite et évapore à sec. Le sirop obtenu présente 2 taches en c c m Purifié par distillation (120–122°/5 10⁻³ Torr) puis cristallisation (éther-éther de pétrole), il conduit à 7,36 g (64 %) de cristaux blancs, p f 76–77°, c c m (Réact III) R_F 0,31 (Solv. A), 0,15 (Solv C), c g 1 (A) V_{RR}^{180°} 0,78, [α]_D²³ +19,5° (c 1,8, chloroforme), spectre i.r. λ_{max}^{KBr} 2,90 (OH) 7,24 et 7,30 μm (CMe₂), données de r.m.n (60 MHz) · τ 5,12 (s, 1 p, H-1), 5,88 et 6,35 [s el, total 6 p (2 p + 4 p), H-2, H-3, H-4, H-5, H₂-6], 6,58 (s, 6 p, OMe), 6,84 (s, 1 p échangeable, OH), 8,47 et 8,65 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (A) 248 (M⁺), 233 (M⁺—Me), 203 (M⁺—CH₂OMe, très faible), 100 (100), 45 (67), 85 (52), 43 (48,5), 59 (34,4), 71 (22), 69 (20,2), 101 (17,3), 99 (16,2), 55 (15,2)

Anal Calc pour C₁₁H₂₀O₆ (248,27) C, 53,22, H, 8,12 Trouvé · C, 53,30, H, 7,98

Méthyl-2,3-O-isopropylidene-6-O-méthyl-α-D-lyxo-hexopyranoside-4-ulose (6) — À une solution de 32 g de métaperiodate de sodium dans 700 ml d'eau on ajoute à 0° 250 ml de dichlorométhane et 9,0 g (67,5 mmoles) de dioxyde de ruthénium (Engelhard Industrien A G) à 51,2 %. On agite vigoureusement et neutralise éventuellement le milieu réactionnel avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Lorsque la phase organique est jaune d'or, on la décante et la maintient à 0°. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (100 ml) et l'opération répétée jusqu'à ce que les extraits soient incolores. Les extraits organiques sont réunis, séchés (sulfate de magnésium) et maintenus à 0°. À la solution de tétr oxyde de ruthénium¹⁴ ainsi obtenue¹⁵ on ajoute à 0°, par petites fractions, 4 g (16,1 mmoles) de 5. Lorsque la réaction est terminée (2 h 25 min, c c m), on détruit l'excès de tétr oxyde de ruthénium (3,5 ml de 2-propanol) et filtre le dioxyde de ruthénium formé. Par évaporation du filtrat on obtient 3,16 g (80 %, 89,5 % si on utilise 1,1 équiv de tétr oxyde de ruthénium) d'un sirop homogène en c c m (Réact III, V) R_F 0,63 (Solv A), 0,30 (Solv B), 0,78 (Solv D), 0,25 (Solv F), c g 1 (A) V_{RR}^{180°} 0,52, [α]_D²¹ +109,5° (c 1,3, chloroforme), spectre i.r. λ_{max}^{film} pas de bande OH, 5,74 (C=O), 7,26 et 7,32 μm (CMe₂); données de r.m.n (100 MHz) · τ 5,10 (s, 1 p, H-1), 5,60 (s, 2 p, H-2, H-3), 5,67 (t, 1 p, J_{5,6} 5,5 Hz,

H-5), 6,25 (d, 2 p, H₂-6), 6,53 et 6,60 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 8,50 et 8,54 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (A) 246 (M⁺), 231 (M⁺ - Me), 215 (M⁺ - OMe), 43 (100), 45 (81), 85 (80,5), 44 (42,3), 59 (44,9), 113 (37,3), 58 (31,4), 188 (27,2) 157 (26,8), 55 (23,5)

Anal Calc pour C₁₁H₁₈O₆ (246,25) C, 53,70, H, 7,36 Trouvé C, 53,83, H, 7,31

La 2,5-dichlorophénylhydrazone 7 de 6 est préparée à partir d'une solution de 450 mg (1,85 mmole) de 6 dans 10 ml de méthanol à laquelle on ajoute 324 mg (1,85 mmole) de 2,5-dichlorophénylhydrazine. On porte à l'ébullition et laisse refroidir. On obtient ainsi 231 mg (31 %) de cristaux qui par recristallisation dans l'éthanol-méthanol (1/2) et quelques gouttes d'eau fournissent l'échantillon analytique, p f 104,5-105,5°, c c m (Réact I, III) R_F 0,87 (Solv A), 0,7 (Solv B), [α]_D²¹ +515° (c 0,5, chloroforme), spectre u v λ_{max}^{E_{OH}} 214 (21 500), 279,5 (21 000), 302 nm (ε 9 000), spectre i r λ_{max}^{KBr} 3,09 (NH), 6,15 (C=N), 6,28 6,73 et 6,91 (aryle), 7,24 et 7,30 (CMe₂), 12,32 et 12,58 μm (aryle), données de r m n (100 MHz) τ 0,54 (s, 1 p, NH), 2,48 (d, 1 p, J_{4'}, 6', 2,5 Hz (H-6')), 2,85 (d, 1 p, J_{3'}, 4', 9,0 Hz, H-3'), 3,26 (dd, 1 p, (H-4')), 5,10 (d, 1 p, J_{2,3} 7,4 Hz, H-3), 5,26 (m, 1 p, H-5), 5,40 (s, 1 p, H-1), 5,71 (d, 1 p, H-2), 6,14 (m, 2 p, H₂-6), 6,56 et 6,59 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 8,48 et 8,63 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂)

Anal Calc pour C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₅ (405,28) C, 50,38, H, 5,47, Cl, 17,49, N, 6,91 Trouvé C, 50,48, H, 5,41, Cl, 17,59, N, 6,88

Méthyl-4-O-acétyl-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-β-L-érythro-hex-4-énopyranoside (8) — On dissout 400 mg (1,62 mmole) de 6 dans un mélange de pyridine (8 ml) et d'anhydride acétique (4 ml) et maintient la solution à 60°. Après 6 jours, la cétone est intégralement consommée (c c m). Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace (*ca* 200 g) puis on extrait au chloroforme (3 × 50 ml). L'extrait lavé avec l'acide chlorhydrique 0,1M, et l'hydrogénocarbonate de sodium 5 %, puis séché (sulfate de magnésium) et évaporé fournit 220 mg (47 %) d'un sirop homogène par c c m (Solv A, B, F) mais qui en c g l (B) contient outre 8 (91 %, V'_{RR} 1,32) une impureté (9 %, V'_{RR} 1,53) différente de 6 (V'_{RR} 1,00). L'échantillon analytique de 8 est obtenu par c g l préparative, c c m (Réact II, III) R_F 0,63 (Solv A), 0,30 (Solv B), 0,82 (Solv D), c g l (A) V'_{RR}^{180°} 0,67, [α]_D²⁰ +119° (c 1,0, chloroforme), spectre i r λ_{max}^{film} pas de bande pour C=O de 6 à 5,74, 5,67 (C=O), 7,24 et 7,32 μm (CMe₂), données de r m n (100 MHz). τ 5,22 (d, 1 p, J_{1,2} ou J_{2,3} 6,4 Hz, H-1 ou H-3), 5,24 (d, 1 p, J_{1,2} ou J_{2,3} 4,5 Hz, H-1 ou H-3), 5,82 (dd, 1 p, H-2), 6,09 (s, 2 p, H₂-6), 6,45 et 6,68 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 7,80 (s, 3 p, OAc), 8,52 et 8,63 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (A) 288 (M⁺), 231 (M⁺ - Me, très faible), 43 (100), 45 (55), 115 (52,5), 156 (47,2), 44 (46,5), 141 (44), 87 (28,4), 85 (26,2), 246 (24,6), 173 (23,4)

Anal Calc pour C₁₃H₂₀O₇ (288,30) C, 54,16, H, 6,99 Trouvé C, 54,29, H, 7,05

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-4-méthylène-α-D-lyxo- (9) et β-D-ribo-hexopyranoside (18) — À une solution de 5,1 mmoles de méthylénetriphényl-phosphorane dans 6,40 ml de diméthyl sulfoxyde préparée³⁴ à partir de 204 mg (5,1 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % et 1,375 g (5,35 mmoles) de bromure de

méthyltriphenylphosphonium³⁵, on ajoute en 20 min à -25° sous azote une solution de 643,2 mg (2,55 mmoles) de **6** dans 8 ml d'éther anhydre. On agite pendant 1 h à 0° puis 22 h à 27° et finalement 1 h à 50°. Après refroidissement on reprend par 15 ml d'eau et extrait par 4 × 15 ml de 2-isopropoxypropane. Les extraits éthérés réunis, séchés (sulfate de magnésium), et concentrés jusqu'à apparition des premiers cristaux d'oxyde de triphénylphosphine sont maintenus pendant quelques heures à 4°. Après filtration on concentre et obtient par distillation (150°/10⁻³ Torr) 150 mg (22 %) d'un sirop présentant en c.c.m. (Solv A, Réact I, II, III) une tache majeure de R_F 0,63 et deux taches mineures de R_F 0,75 et 0,83. La tache de R_F 0,63 isolée par c.c.m. préparative (26,5 mg, 4%) est constituée d'un mélange de **9** et **18** dans la proportion de 33/67 (c.g. 1), c.g. 1 (A) $V_{RR}^{160^\circ}$ 0,19, $V_{RR}^{180^\circ}$ 0,24 (**9**), $V_{RR}^{160^\circ}$ 0,27, $V_{RR}^{180^\circ}$ 0,32 (**18**), s.m. (C) de 9 229 ($M^+ - Me$), 213 ($M^+ - OMe$), 199 ($M^+ - CH_2OMe$), 115 (100), 45 (94,5), 43 (75), 95 (75), 94 (45,8), 81 (39), 55 (36), 124 (33,4), 97 (29,2), 67 (26,4), de **18** 229 ($M^+ - Me$), 215 ($M^+ - OMe$), 199 ($M^+ - CH_2OMe$), 115 (100), 45 (90), 95 (79,5), 43 (70,5), 94 (50), 81 (41), 55 (36,4), 111 (33), 199 (31,8), 97 (31,8).

Essai de synthèse des sucres méthoxyméthyléniques — Traités par du méthoxy-méthylénetriphénylphosphorane³⁵ selon un protocole voisin de celui qui a été utilisé pour le méthylénetriphénylphosphorane, le composé **6** ne conduit à aucun sucre insaturé et est récupéré (85 %) du milieu réactionnel.

*Méthyl-4-benzylidène-4-désoxy-6-O-méthyl- α -D-lyxo- (**10** et **14**) et β -L-ribo-hexopyranoside (**19** et **23**)* — À une solution de 4,72 mmoles de benzylidènetriphénylphosphorane dans 10 ml de diméthyl sulfoxyde préparée à partir de 189 mg (4,72 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % et 1,9 g (4,88 mmoles) de chlorure de benzyltriphenylphosphonium³⁶, on ajoute en 10 min à -25°, sous azote, une solution de 370 mg (1,5 mmole) de **6** dans 10 ml d'éther. On maintient la solution pendant 30 min à 0° puis pendant 15 h 30 min à 35°. On ajoute alors 20 ml d'eau et extrait par 3 × 20 ml de 2-isopropoxypropane. Les extraits éthérés réunis, séchés (sulfate de magnésium) et évaporés sont distillés (150°/10⁻³ Torr). Le distillat est séparé par c.c.m. préparative (Solv E) en deux fractions dont la première (R_F 0,33) est constituée d'un seul composé (c.g. 1) dont la structure n'a pas été déterminée, alors que la seconde (R_F 0,53, 17,4 mg, 3,5 %) contient les quatre sucres benzyléniques **10**, **14**, **19** et **23** (c.g. 1-s.m.), c.g. 1 (A) $V_{RR}^{180^\circ}$ 2,96 (36,7 %), 3,70 (29 %), 4,60 (16,7 %) et 5,05 (17,6 %), s.m. (C) pour chacun des isomères : 320 (M^+), 305 ($M^+ - Me$), 289 ($M^+ - OMe$), 275 ($M^+ - CH_2OMe$), 243 ($M^+ - Ph$), isomère de $V_{RR}^{180^\circ}$ 2,96 115 (100), 275 (92,5), 276 (63,5), 157 (61,9), 116 (60,9), 45 (56), 129 (50), 55 (48,9), 43 (48,9), 128 (47,8), isomère de $V_{RR}^{180^\circ}$ 3,70 115 (100), 275 (78,8), 157 (47), 45 (38), 116 (35,6), 43 (33,3), 55 (30,3), 128 (29,6), 129 (29,6), 141 (25,8), isomère de $V_{RR}^{180^\circ}$ 4,60 115 (100), 275 (80), 157 (67,4), 45 (40), 129 (34,6), 43 (30), 141 (28,2), 128 (28,2), 171 (27,3), 276 (23,6), isomère de $V_{RR}^{180^\circ}$ 5,05 115 (100), 275 (67), 157 (53,3), 45 (39,4), 43 (32,8), 129 (32,8), 55 (28,7), 171 (27,9), 116 (27,9), 141 (26,2).

*Dérivés 4-méthylthiométhyléniques **11**, **15**, **20** et **24*** — Nous décrivons ci-dessous une expérience type, le Tableau IV indiquant les variations dans les modes opératoires. À une solution de 4,5 g (18,3 mmoles) de **6** dans 40 ml d'éther anhydre, on ajoute en

10 min à 15° une suspension de 26,75 mmoles de méthylthiométhylénetriphénylphosphorane dans 40 ml de diméthyl sulfoxyde, préparée à partir de 9,85 g (27,4 mmoles) de méthylthiométhyltriphénylphosphonium³⁷ et 1,07 g (26,75 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % Après 20 h à 25° sous azote on ajoute 50 ml d'eau glacée et extrait avec 4 × 50 ml de 2-isopropoxypropane Les extraits éthérés réunis, séchés (sulfate de magnésium) et concentrés jusqu'à l'apparition des premiers cristaux d'oxyde de triphénylphosphine sont maintenus pendant quelques heures à 4° puis filtrés Le filtrat, concentré, fournit par distillation (150°/10⁻³ Torr) un sirop (1,72 g) qui contient (c g 1) 1,24 g (23,5%) du mélange des quatre sucres insaturés **11** (58%), **15** (27,5%), **20** (12%) et **24** (2,5%) La c c m préparative (Solv B, Réact I) permet de séparer le mélange des sucres insaturés **11** et **15** (R_F 0,30) des composés **20** (R_F 0,50) et **24** (R_F 0,56) La c g 1 préparative (160°, B) permet l'isolement de **11** (V_R 8450 ml) et **15** (V_R 6800 ml) Le résidu de distillation contient principalement un composé de structure globale (2 × 6-MeOH) (s m, r m n)

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-cis-4-méthylthiométhylène- α -D-lyxo-hexopyranoside (11) — P f 57–58,5°, c c m (Réact III, I et II) R_F 0,63 (Solv A), R_F 0,30 (Solv B), c g 1 (A) $V_{RR}^{160^\circ}$ 1,76, $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,69, $[\alpha]_D^{18} + 247^\circ$ (c 5,5, chloroforme), spectre u v - $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 204,5 (1680), 246 (ϵ 8750), 238,5 nm (épaulement), spectre 1 r $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,16 (C=C), 7,26 et 7,31 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) τ 3,82 (d, 1 p, $J_{4',5}$ 1,5 Hz, H-4'), 5,37 (m, 1 p, H-5), 5,38 (d, 1 p, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-3), 5,40 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 5,95 (dd, 1 p, H-2), 6,27 (dd, 1 p, $J_{5,6a}$ 8,7 Hz, $J_{6a,6b}$ 10,5 Hz, Ha-6), 6,58 (dd, 1 p, $J_{5,6b}$ 3,5 Hz, Hb-6), 6,58 (s, 6 p, OMe), 7,68 (s, 3 p, SMe), 8,49 et 8,68 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (A) 290 (M^+), 275 ($M^+ - \text{Me}$), 245 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$), 243 ($M^+ - \text{SMe}$), 115 (100), 45 (16,3), 245 (12,6), 43 (12,5), 127 (12,2), 55 (10,4), 141 (7,4), 125 (7,1), 61 (7,1), 116 (6,75)

Anal Calc pour C₁₃H₂₂O₅S (290,38) C, 53,77, H, 7,64, S, 11,04 Trouvé · C, 53,94, H, 7,70, S, 11,05

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-methyl-trans-4-méthylthiométhylène- α -D-lyxo-hexopyranoside (15) — P f 44–46°, c c m. (Réact III, II et I) R_F 0,63 (Solv A), R_F 0,30 (Solv B), c g 1 (A) $V_{RR}^{160^\circ}$ 1,23, $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,21, $[\alpha]_D^{23} + 16,3^\circ$ (c 1,0, chloroforme), spectre u v - $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 203,5 (1980) 255,5 nm (ϵ 7550), spectre 1 r $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,17 (C=C), 7,25 et 7,30 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) - τ 3,86 (d, 1 p, $J_{4',5}$ 1,1 Hz, H-4'), 4,87 (d, 1 p, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-3), 5,37 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 5,61 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 8,7 Hz, $J_{5,6b}$ 4,3 Hz, H-5), 5,95 (dd, 1 p, H-2), 6,26 (dd, 1 p, $J_{6a,6b}$ 9,6 Hz, Ha-6), 6,67 (dd, 1 p, Hb-6), 6,60 (s, 6 p, OMe), 7,70 (s, 3 p, SMe), 8,49 et 8,64 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (A) 290 (M^+), 275 ($M^+ - \text{Me}$), 245 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$), 243 ($M^+ - \text{SMe}$), 115 (100), 245 (11,4), 45 (7,25), 43 (6,95), 110 (5,95), 55 (5,1), 127 (3,6), 85 (3,2), 41 (2,6), 61 (2,3)

Anal Calc pour C₁₃H₂₂O₅S (290,38) C, 53,77, H, 7,64, S, 11,04 Trouvé C, 53,75; H, 7,63, S, 10,90

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-cis-4-méthylthiométhylène- β -L-ribo-hexopyranoside (20) — Sirop, c c m. (Réact III, II et I) R_F 0,77 (Solv A), R_F 0,50 (Solv B), c g 1 (A) $V_{RR}^{160^\circ}$ 1,55, $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,55, $[\alpha]_D^{19} - 180^\circ$ (c 2,5, chloroforme),

spectre u v $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 205,5 (1250), 246 (6100), 239 nm (épaulement, ϵ 5170), spectre i r $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 6,14 (C=C), 7,25 et 7,31 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) τ 3,80 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 1,8 ou 2,2 Hz, $J_{4',5}$ 2,2 ou 1,8 Hz, H-4'), 5,22 (m, 2 p, H-3, H-5), 5,75 (m, 2 p, H-1, H-2), 6,48 (d, 2 p, H₂-6), 6,48 et 6,61 (2 s, 2 \times 3 p, OMe), 7,69 (s, 3 p, SMe), 8,51 et 8,62 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂), s m (A) 245 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$), 243 ($M^+ - \text{SMe}$), 115 (100), 43 (45), 245 (27), 45 (24,8), 44 (17,9), 127 (16), 55 (12,9), 125 (9,95), 58 (9,8), 141 (8,95)

Anal Calc pour C₁₃H₂₂O₅S (290,38) C, 53,77, H, 7,64, S, 11,04 Trouvé C, 53,76, H, 7,77, S, 11,02

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-trans-4-méthylthiométhylène- β -L-ribo-hexopyranoside (24) — Étant donné sa faible abondance (2,5 % des sucres méthylthiométhyléniques), ce composé n'a pu être séparé d'une impureté carbonylée [spectre i r, C=O 5,70 μm , c c m (Solv B) R_F 0,30] différente de 6 Son identité a été prouvée par désulfuration-hydrogénéation¹⁸, c c m (React III, II et I) R_F 0,77 (Solv A), R_F 0,56 (Solv B), c g l (A) $V_{RR}^{160^\circ}$ 0,43, $V_{RR}^{180^\circ}$ 0,49, spectre i r $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 6,22 μm (C=C)

Dérivés 4-cyanométhyléniques 12, 16, 21 et 25 — À une solution de 1,118 g (4,60 mmoles) de 6 dans 37 ml de benzène, on ajoute en 20 min à 23°, sous azote, une suspension de cyanométhylénetriphénylphosphorane (16,1 mmoles) dans 26 ml de diméthyl sulfoxyde, préparée à partir de 5,73 g (16,95 mmoles) de chlorure de cyanométhyltriphénylphosphonium³⁸ et 0,645 g (16,1 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % L'acide benzoïque (Tableau V) est alors éventuellement ajouté [dans l'expérience décrite 282 mg (2,3 mmoles)] Après 48 h à 80° sous azote, on ajoute 100 ml d'eau glacée et extrait avec 3 \times 50 ml de 2-isopropoxypropane Les extraits éthérisés réunis, lavés (4 \times 30 ml d'hydrogénocarbonate de sodium 5 % dans l'eau puis 4 \times 30 ml d'eau), séchés (sulfate de magnésium) sont concentrés jusqu'à l'apparition des premiers cristaux d'oxyde de triphénylphosphine Après quelques heures à 4°, on filtre et le filtrat, concentré, distillé (150°/10⁻³ Torr) fournit un sirop présentant en c c m (Solv A, Réact I, II et III) une tache majeure (R_F 0,63) et une tache mineure (R_F 0,78). Par c g l on détecte la présence d'une dizaine de pics dont quatre (93 % du distillat, rendement 71,5 % à partir de 6) sont les sucres cyanométhyléniques attendus (c g l-s m) dans les proportions de 35 % (12), 60 % (16), 2,5 % (21) et 2,5 % (25) La c c m préparative (Solv A, Réact I) permet de séparer le mélange des composés 12, 16 et 25 de R_F 0,63 du composé 21 de R_F 0,78 La c g l préparative (B+A, 170°) permet d'obtenir à l'état pur les composés 12 (V_R 9000 ml) et 16 (V_R 8100 ml), dans ces conditions le composé 25 (V_R 13600 ml) ne peut pas être séparé d'une impureté, cette séparation étant néanmoins possible par c g l analytique et c g l-s m

Méthyl-cis-4-cyanométhylène-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl- α -D-lyxo-hexopyranoside (12) — P f 111–112°, c c m (Réact I, II et III) R_F 0,63 (Solv A), R_F 0,30 (Solv B), c g l (A) $\cdot V_{RR}^{180^\circ}$ 1,43, $[\alpha]_D^{22} + 109^\circ$ (c 1,0, chloroforme), spectre u v $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 222 nm (ϵ 3830), spectre i r $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 4,51 (C≡N), 6,00 μm (C=C), données de r m n (100 MHz) τ 4,48 (d, 1 p, $J_{4',5}$ 1,6 Hz, H-4'), 5,13 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 8,2 Hz, $J_{5,6b}$ 4,0 Hz, H-5), 5,33 (s, 1 p, H-1), 5,36 (d, 1 p, $J_{2,3}$ 7,1 Hz, H-3),

5,82 (d, 1 p, H-2), 6,15 (dd, 1 p, $J_{6a\ 6b}$ 10,1 Hz, Ha-6), 6,42 (dd, 1 p, Hb-6), 6,53 et 6,56 (2 s, 2 \times 3 p, OMe), 8,45 et 8,65 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂), s m (A) 269 (M⁺), 254 (M⁺ - Me), 238 (M⁺ - OMe), 224 (M⁺ - CH₂OMe), 45 (100), 43 (46), 115 (20,8), 124 (17,3), 120 (11), 196 (10,7), 177 (10), 122 (8), 254 (7,35), 44 (7,1)

Anal Calc pour C₁₃H₁₉NO₅ (269,30) : C, 57,98, H, 7,11, N, 5,20 Trouvé : C, 57,87, H, 6,97, N, 5,16

Méthyl-trans-4-cyanométhylène-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl- α -D-lyxo-hexopyranoside (16) — P f 48,5-49,5°, c cm (Réact I, II et III) R_F 0,63 (Solv A), R_F 0,30 (Solv B), c gl (A) V_{RR}^{180°} 1,19, [α]_D²² +68,5° (c 1,3, chloroforme), spectre u.v. λ_{max}^{EtOH} 220 nm (ϵ 2880), spectre i r λ_{max}^{KBr} 4,51 (C≡N), 6,08 (C=C), 7,26 et 7,30 μm (CMe₂), données de r m n (100 MHz) τ 4,51 (d, 1 p, J₄,₅ 1,4 Hz, H-4'), 4,83 (d, 1 p, J₂,₃ = 7,4 Hz, H-3), 5,35 (s, 1 p, H-1), 5,60 (ddd, 1 p, J₅,_{6a} 6,6 Hz, J₅,_{6b} 6,5 Hz, H-5), 5,81 (d, 1 p, H-2), 6,25 (dd, 1 p, J_{6a},_{6b} 9,5 Hz, Ha-6), 6,56 (dd, 1 p, Hb-6), 6,60 (s, 6 p, OMe), 8,46 et 8,60 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂), s m (A) 269 (M⁺), 254 (M⁺ - Me), 238 (M⁺ - CH₂OMe), 45 (100), 43 (55), 115 (18,7), 124 (18,6), 120 (11,7), 254 (10,8), 177 (10,5), 44 (10), 122 (7,95), 41 (7,6)

Anal Calc pour C₁₃H₁₉NO₅ (269,30) : C, 57,98, H, 7,11, N, 5,20 Trouvé : C, 57,87, H, 6,97, N, 5,16

Méthyl-cis-4-cyanométhylène-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl- β -L-ribo-hexopyranoside (21) — Sirop, c cm (Réact I, II et III) R_F 0,78 (Solv A), R_F 0,52 (Solv B), c gl (A) V_{RR}^{180°} 1,35, spectre i r λ_{max}^{film} 4,50 (C≡N), 7,26 et 7,31 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) τ 4,32 (dd, 1 p, J₃,₄ 1,9 ou 2,2 Hz, J₄,₅ 2,2 ou 1,9 Hz, H-4'), 5,06 (m, 2 p, H-3, H-5), 5,68 (m, 2 p, H-1, H-2), 6,28 (d, 2 p, J₅,₆ 3,3 Hz, H₂-6), 6,47 et 6,63 (2 s, 2 \times 3 p, OMe), 8,51 et 8,62 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂), s m (C) 269 (M⁺), 254 (M⁺ - Me), 224 (M⁺ - CH₂OMe), 45 (100), 43 (83), 254 (79,3), 166 (65,7), 138 (25,7), 196 (23,1), 120 (22), 57 (17,8), 85 (17,7), 59 (16,3)

Méthyl-trans-4-cyanométhylène-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl- β -L-ribo-hexopyranoside (25) — C cm (Réact I, II et III) R_F 0,63 (Solv A), R_F 0,30 (Solv B), c gl (A) V_{RR}^{180°} 1,91, s m (C) 269 (M⁺), 254 (M⁺ - Me), 238 (M⁺ - OMe), 224 (M⁺ - CH₂OMe), 45 (100), 43 (81,5), 115 (65,6), 124 (65,6), 196 (62,5), 166 (53,2), 224 (48,5), 120 (48,5), 122 (33,6), 178 (27,4)

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-cis-4-méthylsulfonylméthylène- α -D-lyxo-hexopyranoside (13) — Une solution de 80 mg (0,27 mmole) de 14 dans 9 ml d'ether est agitée pendant 30 min à 21° avec 0,11 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% (v/v) et 36,5 mg (0,19 mmole) de carbonate de baryum. On ajoute alors 13 mg (0,05 mmole) de tétr oxyde d'osmium³⁹. Après 1 h, on ajoute 0,22 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% (v/v). Après 2 h 30 min on traite le milieu réactionnel par 2 ml d'une solution aqueuse de sulfite de sodium à 10% et extrait par l'éther. L'extrait éthéré lavé à l'eau et séché (sulfate de magnésium) fournit par évaporation du solvant et séchage (pentoxyde de phosphore, 10⁻³ Torr) 34,5 mg (39%) de 13, p f 132,5-133,5°, c cm (Réact I, II et III) R_F 0,22 (Solv A), [α]_D²¹ +131° (c 0,5, chloroforme), spectre u.v. λ_{max}^{EtOH} 223,5 nm (ϵ 4560), spectre i r λ_{max}^{KBr} 6,09 (C=C), 7,26 et 7,31 (CMe₂), 7,75 (SO₂), 8,82 μm (SO₂), données de r m n (100 MHz) τ 3,60 (d, 1 p,

$J_{4',5}$ 1,7 Hz, H-4'), 4,51 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 8,2 Hz, $J_{5,6b}$ 3,9 Hz, H-5), 5,35 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 1,6 Hz, largeur à mi-hauteur, H-1), 5,41 (d, 1 p, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-3), 5,77 (dd, 1 p, H-2), 6,09 (dd, 1 p, $J_{6a,6b}$ 10 Hz, Ha-6), 6,32 (dd, 1 p, Hb-6), 6,56 (s, 6 p, OMe), 7 00 (s 3 p, SO₂Me), 8,43 et 8,65 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (B) - 322 (M⁺), 307 (M⁺ - Me), 291 (M⁺ - OMe), 290 (M⁺ - MeOH), 243 (M⁺ - SO₂Me), 115 (100), 45 (85), 125 (35), 95 (28), 109 (27,5), 81 (27), 43 (23), 55 (17,5), 124 (16), 230 (15,5)

Anal. Calc pour C₁₃H₂₂O₇S (322,38) C, 48,43, H, 6,88, S, 9,95 Trouvé C, 48,58, H, 7,04, S, 9,80.

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-cis-4-méthylsulfonylméthylène-β-L-ribo-hexopyranoside (22) — En oxydant 90 mg (0,31 mmole) de **20** comme décrit pour **11**, on obtient 40 mg (40 %) de **22**, p f 90,5–92°, c c m (Réact I, II et III). R_F 0,35 (Solv. A), $[\alpha]_D^{25} - 102,5^\circ$ (c 0,4, chloroforme), spectre u v $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 225,5 nm (ϵ 3820), spectre i r $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,11 (C=C), 7,24 et 7,30 (CMe₂), 7,69 (SO₂), 8,86 μm (SO₂), données de r m n (100 MHz) τ 3,43 (t, 1 p, $J_{3,4}$ 1,9 Hz, $J_{4',5}$ 1,9 Hz, H-4'), 4,37 (tt, 1 p, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ = 3,5 Hz, $J_{3,5}$ 1,9 Hz, H-5), 5,03 (dt, 1 p, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-3), 5,48–5,73 (m, 2 p, $J_{1,2}$ 7 Hz, $\Delta\nu_{1,2}$ 11 Hz, H-1, H-2), 6,47 et 6,62 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 7,00 (s, 3 p, SO₂Me), 8,49 et 8,60 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m (B) - 322 (M⁺), 307 (M⁺ - Me), 291 (M⁺ - OMe), 290 (M⁺ - MeOH), 243 (M⁺ - SO₂Me), 45 (100), 115 (98), 43 (85), 230 (81), 125 (78,6), 189 (70,2), 109 (59,6), 153 (57,5), 243 (55,4), 185 (53,2)

Anal. Calc pour C₁₃H₂₂O₇S (322,38) C, 48,43, H, 6,88, S, 9,95 Trouvé C, 48,27, H, 6,78, S, 9,90

Méthyl-4-désoxy-2,3-O-isopropylidène-6-O-méthyl-trans-4-méthylsulfonylméthylène-α-D-lyxo-hexopyranoside (17) — Obtenu en mélange avec **13** par oxydation, suivant la technique décrite précédemment, d'un mélange de **11** et **15**

*Essai d'inversion de la configuration en C-5 de **6** au moyen d'acide benzoïque* — À une solution de 100 mg (0,4 mmole) de **6** dans 2,5 ml de benzène on ajoute 125 mg (~1 mmole) d'acide benzoïque contenant 25 % (s m) d'acide-*d* benzoïque et chauffe à reflux pendant 6 h. Les s m (B), les r m n, les c g l et les c c m (Solv A, Réact III) indiquent que **6** n'est pas modifié

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement les Professeurs W Simon, E Pretsch et J F. Oth (École Polytechnique Fédérale, Zurich) pour l'enregistrement des spectres r.m n. à 100 et 220 MHz, le Professeur R Schwyzer (E. P. F.) pour l'enregistrement des spectres de dispersion rotatoire optique, le Dr B Willhalm (Firmenich & Co, Genève) et le Professeur A Buchs (Université de Genève) pour l'enregistrement des spectres de masse, le Professeur R Tabacchi (Université de Neuchâtel) pour les spectres c g l-s m et le Dr K Eder (Université de Genève) pour les analyses élémentaires

RÉFÉRENCES

- 1 J M J TRONCHET, J M BOURGEOIS, J M CHALET, R GRAF, R GURNY ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 687
- 2 J M CHALET, Thèse de Doctorat es Sciences n° 1583, Université de Genève, Suisse, 1971
- 3 A ROSENTHAL ET P CATSOULACOS, *Can J Chem*, 46 (1968) 2868
- 4 A ROSENTHAL ET M SPRINZL, *Can J Chem*, 48 (1970) 3253
- 5 D G LANCE ET W A SZAREK, *Carbohydr Res*, 10 (1969) 306
- 6 J. M J TRONCHET ET J M CHALET, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 364
- 7 J M J TRONCHET J M BOURGEOIS, R GRAF ET J TRONCHET, *C R Acad Sci, Paris, Ser C*, 269 (1969) 420
- 8 F VARKENTIN, *Collect Czech Chem Commun*, 6 (1934) 354
- 9 A J WATTERS, R C HOCKETT ET C S HUDSON, *J Amer Chem Soc*, 61 (1939) 1528
- 10 M J ROBINS, J R McCARTHY ET R K ROBINS, *Biochemistry*, 5 (1966) 224
- 11 E G GROS ET S M FLEMATTI, *Chem Ind (London)*, (1966) 1556
- 12 E G GROS ET E M GRUÑEIRO, *Carbohydr Res*, 14 (1970) 409
- 13 G ZEMPLÉN ET A KUNZ, *Ber*, 56 (1923) 1705
- 14 P J BEYNON, P M COLLINS ET W G OVEREND, *Proc Chem Soc*, (1964) 342
- 15 J M J TRONCHET ET J TRONCHET, *C R Acad Sci, Paris, Ser C*, 267 (1968) 626, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 1174
- 16 J M J TRONCHET ET J M BOURGEOIS, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 1463
- 17 K N SLESSOR ET A S TRACEY, *Can J Chem*, 47 (1969) 3989, *ibid*, 48 (1970) 2900
- 18 J M J. TRONCHET ET J M CHALET, *Carbohydr Res*, 24 (1972) 283
- 19 J M J TRONCHET ET B BAEHLER, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 546
- 20 J M J TRONCHET, F BARBALAT-REY ET J M CHALET, résultats non publiés
- 21 J M J TRONCHET, F BARBALAT-REY, J M. BOURGEOIS R GRAF ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 55 (1972) 803
- 22 W A SHEPPARD, dans Z RAPPOPORT ET S PATAI (Eds), *The Chemistry of the Cyano Group*, Interscience, London, 1970, p 235 et ref citées
- 23 C PASCUAL, J MEIER ET W SIMON, *Helv Chim Acta*, 49 (1966) 164
- 24 A W JOHNSON, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York, 1966, p 7 et suivants
- 25 M SCHLOSSER, *Topics Stereochem*, 5 (1970) 1 et réf citées
- 26 L D BERGELSON ET M M SHEMYAKIN, *Tetrahedron*, 19 (1963) 149, W P SCHNEIDER, *Chem Commun*, (1969) 151
- 27 W MEYER ZU RECKENDORF, *Angew Chem*, 79 (1967) 151
- 28 J M J TRONCHET ET J M BOURGEOIS, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 1718
- 29 J. M J TRONCHET ET J M BOURGEOIS, résultats non publiés
- 30 S FLISZAR, R F HUDSON ET G SALVADORI, *Helv Chim Acta*, 46 (1963) 1580
- 31 C RUECHARDT, P PANSE ET S EICHLER, *Chem Ber*, 100 (1967) 1144 et réf citées
- 32 J A CIFONELLI ET F SMITH, *Anal Chem*, 26 (1954) 1132
- 33 J A MOORE, *Org Syn*, 41 (1961) 16
- 34 R. GREENWALD, M CHAYKOVSKY ET E J COREY, *J Org Chem*, 28 (1963) 1128
- 35 G WITTIG ET V. SCHOELLkopf, *Chem. Ber*, 87 (1954) 1318
- 36 W KEMP, *Practical Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York, 1967, p 134
- 37 G WITTIG ET M SCHLOSSER, *Chem Ber*, 94 (1961) 1373
- 38 S TRIPPETT ET D M WALKER, *J Chem Soc*, (1959) 3874
- 39 J M J TRONCHET ET B BAEHLER, *Helv Chim Acta*, 55 (1972) sous presse