

Note

Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres

**Part XIV*. Synthèse de 3-C-benzylidène-
et de 3-désoxy-3-C-dihalogénométhylène-1,2 : 5,6-di-O-
isopropylidène- α -D-*ribo*- et -*xylo*-furanoses**

JEAN M. J. TRONCHET[†], JEAN-MARC BOURGEOIS ET DOMINIQUE SCHWARZENBACH

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, boulevard d'Yvoi, 1211-Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 18 décembre 1972; accepté le 12 janvier 1973)

Dans des communications antérieures^{2,3}, nous avons montré que lors de l'action d'un ylide moyennement stabilisé, le méthylthiométhylénetriphénylphosphorane, sur le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-*ribo*-hexofuranos-3-ulose (**1**) une inversion de configuration en C-4 avait lieu et que la réaction conduisait à quatre alcènes, deux paires d'isomères géométriques ayant respectivement les configurations α -D-*ribo* et α -D-*xylo* au niveau des carbones hybridés sp^3 . Ni le méthylène triphénylphosphorane⁴, ni les ylides stabilisés^{1,5,6} ne provoquent cette épimérisation. Quant au céto-sucré de configuration α -D-*xylo* **8**, épimère de **1** en C-4, il n'est pas sujet à cette inversion quel que soit le type d'ylide utilisé^{1-3,6}. Nous nous proposons dans cette note de décrire les réactions de **1** avec un ylide moyennement stabilisé, le benzylidène-triphénylphosphorane, et deux ylides non stabilisés, les dichloro- et dibromo-méthylénetriphénylphosphoranes.

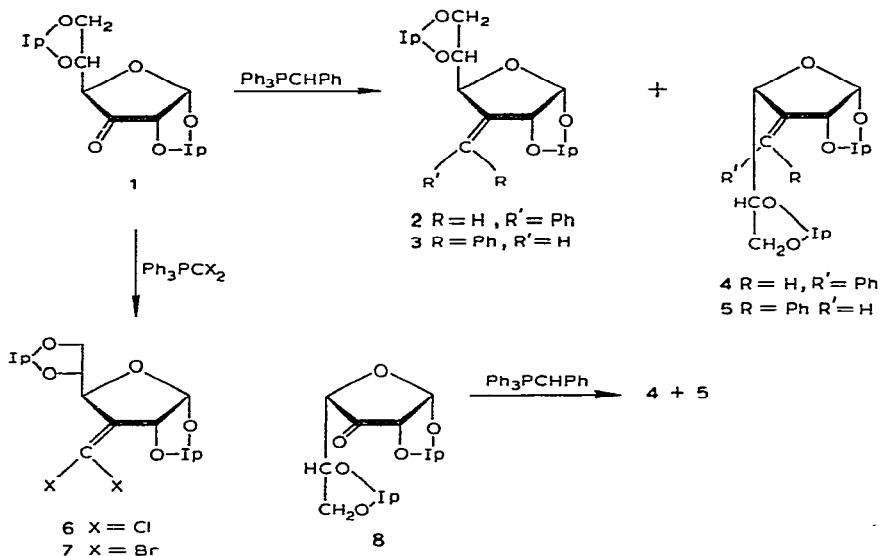
Le traitement de la cétone **1** anhydre⁷, obtenue sous forme cristalline³, par du benzylidène-triphénylphosphorane conduit à un mélange de quatre isomères (**2-5**) qui peut être résolu par c.g.l.. La cétone **8** fournit, dans les mêmes conditions, deux composés (**4** et **5**), auxquels la configuration *xylo* est attribuée sur la base de leur origine et de l'absence dans leur spectre de r.m.n. d'une constante de couplage $^4J_{2,4}$. Nous avons en effet montré⁸ qu'une telle constante de couplage est, pour les furanoses hybridés sp^2 en C-3 et portant un groupement 1,2-O-isopropylidène, diagnostique de l'orientation *endo* de H-4. Ce couplage qui existe par contre dans les spectres de **2** et **3** prouve la configuration D-*ribo* de ces composés.

La configuration au niveau de la double liaison est établie de la façon suivante : les sucres insaturés ramifiés du type général représenté par les composés **2-7** adoptent en solution une conformation (1T_2) telle que $J_{2,3'}$ est nul ou très faible, dès lors qu'ils possèdent un substituant volumineux sur C-3' et qu'ils sont de configuration *cis*^{**}.

*Pour la 13^e communication, voir Réf. 1. Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Subsides n° 2123-69 et 2479-71).

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

^{**}Nous appelons *cis* les composés dans lesquels H-3' et H-2 sont en relation *cisoïde*.



D-*xylo*⁸. L'examen des spectres de r.m.n. permet d'attribuer cette configuration à 4. Or les composés 2 et 4 présentent en r.m.n. de grandes similitudes pour les signaux dont la fréquence de résonance est la plus sensible à la configuration au niveau de la double liaison (H-4 déblindé, groupe phényle apparaissant comme un singulet) ce qui permet d'attribuer à 2 la configuration *cis*. L'examen du Tableau I, où figure le pourcentage des isomères obtenus à partir de 1 en fonction de la température de réaction, indique que ce paramètre a une plus grande incidence sur le pourcentage d'inversion que sur les rapports *cis:trans*.

TABLEAU I

INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE SUR LA COMPOSITION DU MÉLANGE D'ALCÈNES OBTENU LORS DE L'ACTION DU BENZYLIDÈNETRIPHÉNYPHOSPHORANE SUR LA CÉTONE 1^a

Temp. (°)	Rendt. (%)	D-ribo/D- <i>xylo</i> (2+3/4+5)	2/3	4/5
-20	34	47/53	3/2	3/2
-10	29	11/14	31/19	31/19
0	28	39/61	29/21	63/37
+10	34	13/12	63/37	61/39
+20	39	61/39	63/37	63/37

^aDans un mélange éther-diméthyl sulfoxyde (27:13).

La réaction de 1 avec le dichlorométhylènetriphénylphosphorane et le dibromométhylènetriphénylphosphorane conduit respectivement aux composés 6 et 7 qui, l'un et l'autre, présentent une constante de couplage $^4J_{2,4}$, ce qui permet de leur attribuer la configuration D-*ribo* et indique donc que les ylides utilisés n'entraînent pas

d'épimérisation en C-4. Indépendamment de leur intérêt comme intermédiaires de synthèse les deux halogéno-sucres de type nouveau **6** et **7** constituent des composés modèles utiles en s.m. (**6** et **7**), en résonance quadripolaire de ^{35}Cl (**6**) et en diffraction des rayons X (**7**).

Les facteurs qui gouvernent le pourcentage d'inversion sur le carbone voisin du groupe carbonyle dans les réactions de Wittig appliquées aux sucres seront discutés ultérieurement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales⁹. — Le solvant de c.c.m. (analytique et préparative) était éther-hexane (1:1, v/v), sauf indication contraire et V_{RR} , volume de rétention relatif au 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose (V_{RR} 1,00).

Benzylidénation de 1. — Une suspension d'hydrure de sodium à 60 % dans de l'huile minérale (4,65 g, 117 mmoles) est lavée (4 × 50 ml de pentane) sous azote. On ajoute alors 60 ml de diméthyl sulfoxyde et chauffe à 80° pendant 45 min. Après refroidissement à 10° on ajoute une solution de chlorure de benzyltriphenylphosphonium¹⁰ (48 g, 123 mmoles) dans 150 ml de diméthyl sulfoxyde, puis 200 ml d'éther. À la suspension de benzylidénetriphénylphosphorane ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte, sous courant d'azote, à 20°, une solution de **1** (20 g, 78 mmoles) dans 400 ml d'éther. Après 2 h, le milieu réactionnel est additionné de 300 g de glace et extrait par l'éther (3 × 200 ml). Les extraits éthérés séchés (sulfate de magnésium), concentrés jusqu'à apparition des premiers cristaux d'oxyde de triphénylphosphine, portés pendant 3 h à -20° puis filtrés, fournissent par distillation (150–170°, 10⁻³ torr) 11,95 g (46%) du mélange **2–5**. Celui-ci, soumis à la c.c.m. préparative, conduit à **3** et **4** purs cristallins et à une fraction comportant **2** et **5** à partir de laquelle **2** est obtenu par cristallisation (éther-éther de pétrole); **5** est obtenu plus facilement à partir de **8**. Les expériences dont les résultats figurent dans le Tableau I ont été réalisées sur des quantités de 1 g de **1**. Une opération effectuée sur 40 g de **1** a conduit à un rendement de 48 %.

Benzylidénation de 8. — Traité dans les mêmes conditions que **1**, **8** (1 g) fournit un mélange (3:2) de **4** et **5** avec un rendement de 20 %; **4** et **5** sont séparés par c.c.m. préparative.

*cis-3-C-Benzylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose* (**2**). — P.f. 127–127,6°; $[\alpha]_D^{23} +84,6^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,49; V_{RR}^{200} 5,71; spectre u.v. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) 213,5 (2 600), 255 (6 660); spectra i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,00 (C=C), 6,74, 6,93 (Ph), 7,25 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 2,66 (s, 5 p, Ph), 3,14 (t, 1 p, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, $J_{3',4}$ 1,7 Hz, H-3'), 4,10 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,6 Hz, H-1), 4,50 (dt, 1 p, $J_{2,4}$ 1,7 Hz, $J_{4,5}$ 3,7 Hz, H-4), 4,89 (dt, 1 p, H-2), 5,83 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 6,3 Hz, $J_{5,6b}$ 7,1 Hz, H-5), 6,21 (dd, 1 p, $J_{6a,6b}$ 8,1 Hz, Ha-6), 6,49 (dd, 1 p, Hb-6), 8,51, 8,56, 8,63 et 8,76 (4 s, 4 × 3 p, CMe₂); s.m. : 101 (100), 43 (39,5), 145 (21,2), 73 (14,7), 115 (15,5), 117 (13,3), 231 (10,5), 173 (10,9), 128 (9,0), 91 (7,8) ... 317 (4,4) (M⁺ – Me), 332 (2,1) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₄O₅ (332,40) : C, 68,66; H, 7,28. Trouvé : C, 68,58; H, 7,25.

trans-3-C-Benzylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-ribo-hexofuranose (3). — Recristallisé de l'éther de pétrole, p.f. 68–70°; [α]_D²³ +337° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,64; V_{RR}^{200°} 4,82; spectre u.v. : λ_{max}^{EtOH} (ε) 212 (3 880), 252 (14 800); spectre i.r. : λ_{max}^{KBr} 5,98 (C=C), 6,24, 6,68, 6,89 (Ph), 7,26 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 2,35–2,74 (m, 5 p, Ph), 3,01 (dd, 1 p, J_{2,3}·1,2 Hz, J_{3·4} 2,0 Hz, H-3'), 4,20 (d, 1 p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1), 4,93 (dt, 1 p, J_{2,4} 1,2 Hz, H-2), 5,09–5,32 (m, 1 p, H-4), 5,62–6,03 (m, 3 p, H-5, H₂-6), 8,43, 8,56 et 8,60 (3 s, 3,3 et 6 p, CMe₂); s.m. : 101 (100), 231 (28,2), 145 (25,6), 43 (23,1), 173 (23,1), 199 (13,2) 117 (11,5), 317 (11,3) (M⁺ – Me), 115 (9,2), 332 (9) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₄O₅ (332,40) : C, 68,66; H, 7,28. Trouvé : C, 68,60; H, 7,14.

cis-3-C-Benzylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-xylo-hexofuranose (4). — Recristallisé de l'éther-éther de pétrole, p.f. 100–100,8°; [α]_D²³ +22,9° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,41; V_{RR}^{200°} 8,75; spectre u.v. : λ_{max}^{EtOH} (ε) 212 (3 320), 252 (10 200); spectre i.r. : λ_{max}^{KBr} 5,98 (C=C), 6,70, 6,90 (Ph), 7,28 et 7,32 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 2,63 (s, 5 p, Ph), 3,15 (d él, 1 p, J_{2,3} ≈ 0,7 Hz, J_{3·4} 2,0 Hz, H-3'), 4,12 (d, 1 p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1), 4,77 (dd, 1 p, J_{4,5} 7,4 Hz, H-4), 5,03 (d, 1 p, H-2), 5,51 (ddd, 1 p, J_{5,6a} 6,3 Hz, J_{5,6b} 7,1 Hz, H-5), 6,28 (dd, 1 p, J_{6a,6b} 8,8 Hz, Ha-6), 6,74 (dd, 1 p, Hb-6), 8,39, 8,62 et 8,69 (3 s, 3,6 et 3 p, CMe₂); s.m. : 101 (100), 43 (27), 145 (20,1), 115 (17,9), 231 (13,1), 117 (11), 128 (9,9), 199 (9,3), 173 (8,9), 72 (8,5) ... 317 (6,9) (M⁺ – Me) ... 332 (2) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₄O₅ (332,40) : C, 68,66; H, 7,28. Trouvé : C, 68,76; H, 7,40.

trans-3-C-Benzylidène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-xylo-hexofuranose (5). — Sirop; [α]_D²³ +288° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,49; V_{RR}^{200°} 7,45; spectre u.v. : λ_{max}^{EtOH} (ε) 212,5 (5 810), 254 (18 000); spectre i.r. : λ_{max}^{film} 5,98 (C=C), 6,24, 6,69, 6,89 (Ph), 7,27 et 7,32 μm (CMe₂); données de r.m.n. (100 MHz) : τ 2,43–2,75 (m, 5 p, Ph), 3,30 (dd, 1 p, J_{2,3} 1,1 Hz, J_{3·4} 1,6 Hz, H-3'), 4,18 (d, 1 p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1), 5,05 (dd, 1 p, H-2), 5,30 (dd, 1 p, J_{4,5} 7,1 Hz, H-4), 5,52 (ddd, 1 p, J_{5,6a} 5,8 Hz, J_{5,6b} 6,8 Hz, H-5), 5,96 (dd, 1 p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, Ha-6), 6,13 (dd, 1 p, Hb-6), 8,37, 8,55, 8,60 et 8,62 (4s, 4 × 3 p., CMe₂); s.m. : 101 (100), 43 (20), 231 (17,9), 145 (15,3), 173 (13,4), 115 (7,1), 317 (7,1) (M⁺ – Me), 84 (7,0), 102 (6,5), 199 (5,4), 117 (5,4) ... 332 (4,6) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₁₉H₂₄O₅ (332,40) : C, 68,66; H, 7,28. Trouvé : C, 68,75; H, 7,32.

3-Dichlorométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-ribo-hexofuranose (6). — À une solution de 1,8 g (7 mmoles) de triphénylphosphine et 0,64 ml (7 mmoles) de chloroforme dans 10 ml de tétrahydrofurane maintenue sous azote à –80°, on ajoute goutte à goutte en 60 min 3,4 ml (environ 7,5 mmoles) d'une solution de butyllithium à 20–25% dans l'hexane. À la solution de dichlorométhylène-triphénylphosphorane ainsi obtenue¹¹ et portée à –60° on ajoute goutte à goutte en

15 min une solution de 1,03 g (4 mmoles) de **1** dans 10 ml d'éther. Après 24 h à 20°, on ajoute 50 ml d'eau puis extrait par l'éther (4 × 50 ml). Les extraits éthérés, séchés (sulfate de magnésium), concentrés sont passés à travers une colonne (180 g) d'alumine basique Woelm (activité I). L'eluat concentré, soumis à une c.c.m. préparative (solvant éther-hexane 1:1) fournit 390 mg (39 %) de **6**, sirop; $[\alpha]_D^{23} +267^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,63; $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,18; spectre u.v. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) 217 (5 120); spectre i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 6,08 (C=C), 7,26 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 3,97 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,5 Hz, H-1), 4,75 (dd, 1 p, $J_{2,4}$ 1,6 Hz, H-2), 4,91 (dd, 1 p, $J_{4,5}$ 3,3 Hz, H-4), 5,56 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 5,9 Hz, $J_{5,6b}$ 7,1 Hz, H-5), 5,92 (dd, 1 p, $J_{6a,6b}$ 8,5 Hz, Ha-6), 6,16 (dd, 1 p, Hb-6), 8,53 et 8,62 (2s, 9 et 3 p, CMe₂); s.m. : 101 (100), 43 (21,7), 102 (6,8), 309 (6,6) ($M^+ - \text{Me}$), 59 (4,3), 311 (4,3) ($M^+ - \text{Me}$), 73 (3,6), 191 (2,4), 173 (1,9), 62 (1,8).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₈Cl₂O₅ (325,20) : C, 48,01; H, 5,58; Cl, 21,80. Trouvé : C, 48,09; H, 5,48; Cl, 21,67.

3-Dibromométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-ribo-hexofuranose (7). — À une solution de 2,6 g (8 mmoles) de tétrabromométhane dans 20 ml de dichlorométhane maintenue à 0°, sous courant d'azote et à l'abri de la lumière, on ajoute une solution de 4,2 g (16 mmoles) de triphénylphosphine dans 15 ml de dichlorométhane. À la solution de dibromométhylénetriphénylphosphorane^{1,2} ainsi obtenue on ajoute goutte à goutte à 0° une solution de 1,03 g (4 mmoles) de **1** dans 20 ml de dichlorométhane. Après 15 min, on ajoute 300 ml de pentane, filtre puis lave (50 ml de pentane) le précipité, sèche (sulfate de magnésium) et évapore les solutions pentaniques. La chromatographie du résidu sur colonne (200 g) de Silicagel Woelm (activité III, solvant éther-hexane 1:4) fournit 0,85 g (53 %) de **7** qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, p.f. 72,5–73,5°; $[\alpha]_D^{23} +165^\circ$ (*c* 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,61; $V_{RR}^{170^\circ}$ 2,54; spectre u.v. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (ϵ) 292 (29); spectre i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 6,09 (C=C), 7,30 et 7,33 μm (CMe₂); données de r.m.n. (100 MHz) : τ 3,90 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,5 Hz, H-1), 4,88 (dd, 1 p, $J_{2,4}$ 1,5 Hz, H-2), 4,99 (dd, 1 p, $J_{4,5}$ 3,0 Hz, H-4), 5,51 (ddd, 1 p, $J_{5,6a}$ 5,0 Hz, $J_{5,6b}$ 7,0 Hz, H-5), 5,90 (dd, 1 p, $J_{6a,6b}$ 8,3 Hz, Ha-6), 6,17 (dd, 1 p, Hb-6), 8,50, 8,53 et 8,61 (3s, 6, 3 et 3 p, CMe₂); s.m. : 101 (100), 40 (48,8), 44 (31,8), 45 (11,3), 41 (6,25), 60 (5,8), 180 (4,6), 73 (4), 181 (3,3), 399 (3,2) ($M^+ - \text{Me}$) ... 397 (2,7) ($M^+ - \text{Me}$) ... 401 (2) ($M^+ - \text{Me}$) ... 333 (1,6) ($M^+ - \text{Br}$), 335 (1,6) ($M^+ - \text{Br}$).

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₈Br₂O₅ (414,20) : C, 37,68; H, 4,35; Br, 38,64. Trouvé : C, 37,75; C, 4,45; Br, 38,87.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement Melles F. Renaud et C. Salomon d'avoir effectué des travaux préliminaires dans cette série et M. G. Moret pour son assistance technique. Ils expriment leur reconnaissance au Professeur A. Buchs pour les s.m., aux Dr. U. Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les r.m.n. à 100 MHz et au Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 2820.
- 2 J. M. J. TRONCHET, J. M. BOURGEOIS, R. GRAF ET J. TRONCHET, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, 269 (1969) 420.
- 3 J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1463.
- 4 A. ROSENTHAL ET M. SPRINZL, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 3941; *ibid.*, 47 (1969) 4477.
- 5 A. ROSENTHAL ET L. B. NGUYEN, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 2393; A. ROSENTHAL ET P. CATSOULACOS, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 2868.
- 6 J. M. J. TRONCHET, J. M. BOURGEOIS, J. M. CHALET, R. GRAF, R. GURNY ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 687.
- 7 O. THEANDER, *Acta Chem. Scand.*, 18 (1964) 2209.
- 8 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, J. M. BOURGEOIS, R. GRAF ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 803.
- 9 J. M. J. TRONCHET ET J. M. CHALET, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 283.
- 10 W. KEMP, *Practical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1967, p. 134.
- 11 D. F. HOEG, D. I. LUSK ET A. L. CRUMBLISS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87 (1965) 4147.
- 12 C. RAULET ET E. LEVAS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 2598.