

## Note

### Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres

#### XVII\*. Synthèse de 3-désoxy-3-C-monohalogenométhylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranoses

JEAN M. J. TRONCHET<sup>†</sup> ET DOMINIQUE SCHWARZENBACH

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1211 Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 7 mai 1973; accepté le 1<sup>er</sup> juin 1973)

Les sucres insaturés qui ont fait l'objet d'une revue récente<sup>2</sup> présentent un grand intérêt du triple point de vue théorique (étude de la dépendance stérique des couplages à longue distance rencontrés dans leurs spectres de r.m.n.<sup>3</sup>), synthétique (ils se prêtent à de nombreuses réactions d'addition<sup>4</sup> ou de cycloaddition<sup>5</sup>) et biologique (leur introduction dans un nucléoside peut conduire à des antibiotiques comme la décoyinine<sup>6</sup>). Nous avons précédemment décrit<sup>7</sup> les premiers exemples, à notre connaissance, de sucres insaturés ramifiés portant un groupement dihalogénométhylène et nous nous proposons, dans cette communication, de rapporter la synthèse et les propriétés d'un autre nouveau type d'halogénosucres, les sucres insaturés ramifiés à groupement monohalogénométhylène.

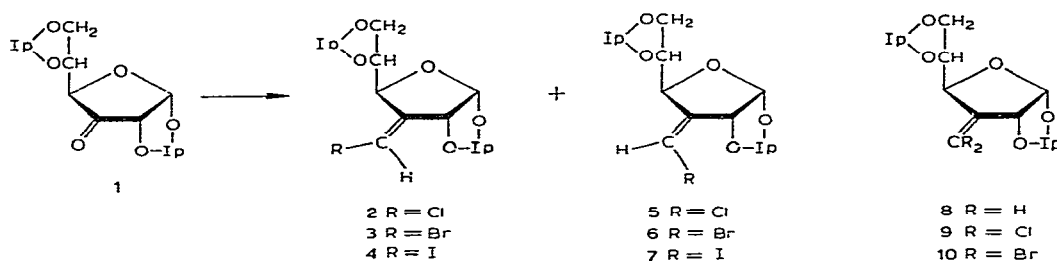
Le traitement du céto-sucre<sup>8</sup> **1** par du chlorométhylènetriphénylphosphorane fournit avec un rendement de 35% un mélange (77:123) des *cis*<sup>‡</sup>-**2** et *trans*-3-C-chlorométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranoses (**5**), qui sont séparés par c.c.m. préparative. De la même façon, le traitement de **1** par du bromométhylènetriphénylphosphorane fournit avec un rendement de 24% un mélange (21:29) des dérivés bromométhyléniques *cis* (**3**) et *trans* (**6**). Lorsqu'on fait agir sur le céto-sucre **1** le réactif préparé par traitement par du *tert*-butylate de potassium d'un mélange d'iodoforme et de triphénylphosphine, on obtient avec un rendement de 25% un mélange (19:31) des composés iodométhyléniques *cis* (**4**) et *trans* (**7**) et pas ou très peu du dérivé diiodométhylénique attendu, sans doute du fait de l'arrachement d'un atome d'iode électrophile par une base du milieu. Cette complication, qui joue un rôle d'autant plus important que l'halogène impliqué est moins électronégatif, peut même, dans certains cas, conduire à la formation de 3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-méthylène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose<sup>9</sup> (**8**). Si,

\*Pour la 16<sup>ème</sup> communication, voir Réf. 1. Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Subside n° 2479-71).

<sup>†</sup>Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

<sup>‡</sup>Nous appelons *cis* les composés dans lesquels H-3' et H-2 sont en relation cisoïde.

dans la réaction précédente, on utilise comme base le butyllithium, on n'obtient pas d'isomère *cis* et le composé *trans* (7) est isolé avec un rendement de 22 %.



La constante de couplage  $^4J_{2,4}$  égale ou supérieure à 1 Hz dans le spectre de r.m.n. des composés 2-7 prouve leur configuration *ribo*. L'attribution de la configuration *cis* ou *trans* est basée sur le fait que l'halogène en C-3' déblinde légèrement celui des protons H-2 et H-4 avec lequel il se trouve en relation cisoïde, comme il apparaît à l'examen du Tableau I. Une confirmation de ces attributions de configuration est apportée par l'observation, faite sur seize exemples de 3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-3-*C*-méthylène- $\alpha$ -D-*ribo*-hexofuranoses monosubstitués en C-3', selon laquelle la valeur de  $J_{4,5}$  est plus faible (2,8-4,0 Hz) dans les composés *cis* que dans leurs isomères *trans* (5,0-7,5 Hz). Indépendamment de leur intérêt synthétique qui est à l'étude, les composés 2-7 constituent des modèles intéressants pour les études de dégradation sous impact électronique des sucres de ce type.

TABLEAU I

QUELQUES PARAMÈTRES DES SPECTRES DE R.M.N. DES COMPOSÉS 2-10

Composé	Configuration	Paramètres				Réf. <sup>a</sup>
		$\tau$ H-2	$\tau$ H-4	$J_{4,5}$	$J_{2,4}$	
2	<i>cis</i>	4,87	4,90	3,0	2,0	P
9		4,74	4,97	3,3	1,6	7
5	<i>trans</i>	4,72	5,40	6,5	1,25	P
3	<i>cis</i>	4,96	4,94	3,0	~1,5	P
10		4,94	5,06	3,0	1,5	7
6	<i>trans</i>	4,81	5,44	7,0	1,0	P
4	<i>cis</i>	5,0	5,11	3,2	1,5	P
8		5,11	5,33	6,5	?	9
7	<i>trans</i>	5,0	5,43	5,2	1,0	P

<sup>a</sup>P = Présente communication.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Méthodes générales**<sup>10</sup>. — Le solvant de c.c.m. (analytique et préparative) était le mélange éther-hexane (1:1, v/v) sauf indication contraire;  $V_{RR}$  indique le volume de

rétenion relatif au 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose ( $V_{RR}$  1,00). Les spectres de r.m.n. à 90 MHz ont été enregistrés à 35° sur spectrographe Perkin-Elmer R32.

**Chlorométhylénation de 1.** — À une suspension de chlorure de chlorométhyl-triphénylphosphonium<sup>11</sup> (14 g, 40 mmoles) dans le tétrahydrofuranne (20 ml) maintenue à -70° sous azote, on ajoute sous bonne agitation 18 ml (40 mmoles) d'une solution de butyllithium à 25% dans l'hexane. Après 15 min, on ajoute goutte à goutte une solution de 1 (5.1 g, 20 mmoles) dans le tétrahydrofuranne (20 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à 20° et agite pendant 15 h. On ajoute alors 50 ml d'eau et extrait par l'éther (4  $\times$  50 ml). Les extraits étherés, réunis, séchés (sulfate de magnésium) et concentrés sont soumis à une c.c.m. préparative qui fournit 1,03 g de 5, 0,58 g de 2 et 0,76 g d'un mélange (1:1) de 2 et 5 (rendement global 35%).

**cis-3-C-Chlorométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose (2).** — Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus, sirop;  $[\alpha]_D^{18} + 140^\circ$  (c 1,2, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,55;  $V_{RR}^{170^\circ}$  0,84; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  230 (79), épaulement à 255; spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{film}$  5,99 (C=C), 7,24 et 7,30  $\mu$ m (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (90 MHz) :  $\tau$  3,56 (dd, 1 p,  $J_{2,3}$  2,0 Hz,  $J_{3',4}$  2,0 Hz, H-3'), 4,04 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,5 Hz, H-1), 4,87 (dt, 1 p,  $J_{2,4}$  2,0 Hz, H-2), 4,90 (dt, 1 p,  $J_{4,5}$  3,0 Hz, H-4), 5,62 (ddd, 1 p,  $J_{5,6a}$  7,0 Hz,  $J_{5,6b}$  7,0 Hz, H-5), 6,03 (dd, 1 p,  $J_{6a,6b}$  8,5 Hz, H<sub>a</sub>-6), 6,12 (dd, 1 p, H<sub>b</sub>-6), 8,62, 8,67 (2s, 9 et 3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (68), 59 (9,9), 73 (7,9) 102 (6,1), 55 (5,0), 61 (4,9), 157 (4,4), 275 (4,3) (M<sup>+</sup> - Me), 83 (3,2) ... 277 (1,5) (M<sup>+</sup> - Me).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>5</sub> (290,50) : C, 53,70; H, 6,54; Cl, 12,22. Trouvé : C, 53,78; H, 6,63; Cl, 12,12.

**trans-3-C-Chlorométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose (5).** — Ce produit a été obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 56-56,5°;  $[\alpha]_D^{18} + 131^\circ$  (c 1,1, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,62;  $V_{RR}^{160^\circ}$  0,77; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  224 (2715), épaulement à 250; spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{KBr}$  6,00 (C=C), 7,25 et 7,30  $\mu$ m (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (100 MHz) :  $\tau$  3,34 (dd, 1 p,  $J_{2,3}$  1,5 Hz,  $J_{3',4}$  2,0 Hz, H-3'), 4,16 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,0 Hz, H-1), 4,72 (ddd, 1 p,  $J_{2,4}$  1,25 Hz, H-2), 5,40 (ddd, 1 p,  $J_{4,5}$  6,5 Hz, H-4), 5,80-6,12 (m, 3 p, H-5, H<sub>2</sub>-6), 8,48, 8,57, 8,60, 8,65 (4s, 4  $\times$  3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (68), 59 (10,8), 44 (10,2), 28 (7,8), 73 (7,2), 31 (6,6), 102 (5,8), 157 (4,8), 275 (4,6) (M<sup>+</sup> - Me) ... 277 (1,8) (M<sup>+</sup> - Me).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>5</sub> (290,50) : C, 53,70; H, 6,54; Cl, 12,22. Trouvé : C, 53,66; H, 6,67; Cl, 12,04.

**Bromométhylénation de 1.** — À une solution de dibromométhylphénylmercure (2,8 g, 7 mmoles) et de triphénylphosphine (2,5 g, 10 mmoles) dans le xylène (20 ml) on ajoute 1 (1 g, 4 mmoles). Après 3 h à 80°, on refroidit, filtre, évapore à sec le filtrat et extrait le résidu par l'éther (3  $\times$  10 ml). Les extraits étherés, réunis, filtrés sont concentrés et soumis à une c.c.m. préparative, qui fournit 310 mg (24%) d'un mélange (21:29) de 3 et 6.

**cis-3-C-Bromométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose (3).** — Le composé a été obtenu comme décrit ci-dessus, sirop;  $[\alpha]_D^{18} + 238^\circ$

(c 0,8, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,63;  $V_{RR}^{170^\circ}$  1,27; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  236 (338), épaulement à 275; spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{\text{film}}$  6,04 (C=C), 7,25 et 7,30  $\mu\text{m}$  (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (90 MHz) :  $\tau$  3,41 (dd, 1 p,  $J_{2,3'} \simeq 1,5$  Hz,  $J_{3',4} \simeq 1,7$  Hz, H-3'), 4,03 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,3 Hz, H-1), 4,94 (m, 1 p,  $J_{2,4} \simeq 1,5$  Hz,  $J_{4,5}$  3,0 Hz, H-4), 4,96 (m, 1 p, H-2), 5,59 (ddd, 1 p,  $J_{5,6a}$  6,5 Hz,  $J_{5,6b}$  7,1 Hz, H-5), 5,99 (dd, 1 p,  $J_{6a,6b}$  8,4 Hz, H<sub>a</sub>-6), 6,18 (dd, 1 p, H<sub>b</sub>-6), 8,58, 8,63 (2s, 9 et 3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (10,8), 255 (6,35), 102 (5,4), 59 (5,1), 319 (4,6) (M<sup>+</sup> - Me), 321 (4,6) (M<sup>+</sup> - Me), 205 (3,6), 241 (3,6), 73 (3,5).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>5</sub> (335,20) : C, 46,57; H, 5,67; Br, 23,88. Trouvé : C, 46,60; H, 5,83; Br, 23,64.

*trans-3-C-Bromométhylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose (6).* — Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 49,6–51,1°;  $[\alpha]_D^{17}$  +112,5° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,70;  $V_{RR}^{170^\circ}$  1,15; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  227 (4096), épaulement à 258; spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$  6,06 (C=C), 7,26 et 7,30  $\mu\text{m}$  (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (100 MHz) :  $\tau$  3,17 (dd, 1 p,  $J_{2,3'}$  1,5 Hz,  $J_{3',4}$  2,0 Hz, H-3'); 4,15 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,2 Hz, H-1), 4,81 (ddd, 1 p,  $J_{2,4}$  1,0 Hz, H-2), 5,44 (ddd, 1 p,  $J_{4,5}$  7,5 Hz, H-4), 5,90–6,10 (m, 3 p, H-5, H<sub>2</sub>-6), 8,47, 8,57, 8,59 et 8,64 (4s, 4  $\times$  3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (58,6), 59 (9,0), 73 (6,4), 102 (6,0), 139 (4,1), 175 (3,2), 319 (2,8) (M<sup>+</sup> - Me), 321 (2,8) (M<sup>+</sup> - Me), 201 (2,3), 203 (2,3).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>5</sub> (335,20) : C, 46,57; H, 5,67; Br, 23,88. Trouvé : C, 46,33; H, 5,75; Br, 23,74.

*Iodométhylénation de 1.* — A. Une suspension de *tert*-butylate de potassium (1,7 g, 15 mmoles) dans le toluène (20 ml) est agitée pendant 30 min à 20° sous azote, puis refroidie à 0°. On ajoute goutte à goutte une solution de triphénylphosphine (5,2 g, 20 mmoles) dans le toluène (15 ml), puis une solution d'iodoforme (5,9 g, 15 mmoles) dans 20 ml d'un mélange (1:1) de toluène et d'éther. Après 15 min, on ajoute une solution de 1 (1,04 g, 8 mmoles) dans l'éther (10 ml) après 15 h à 20° on ajoute 100 ml d'éther, filtre et lave le précipité formé par l'éther (2  $\times$  50 ml). Les extraits organiques réunis sont concentrés et le résidu est soumis à une c.c.m. préparative, qui fournit 118 mg (8,5%) de 4 et 189 mg (15,5%) de 7.

B. À une solution d'iodoforme (5,5 g, 14 mmoles) et de triphénylphosphine (3,6 g, 14 mmoles) dans le tétrahydrofurane (20 ml) on ajoute à -70° sous azote 6,3 ml (15 mmoles) d'une solution de butyllithium à 25% dans l'hexane, puis goutte à goutte une solution de 1 (1,03 g, 4 mmoles) dans le tétrahydrofurane (10 ml). Après 5 heures à 20°, on ajoute 50 ml d'eau et extrait par l'éther (5  $\times$  40 ml). Les phases organiques réunies, séchées (sulfate de magnésium) et concentrées donnent un résidu qui fournit par c.c.m. préparative 320 mg (22%) de 7.

*cis-3-Désoxy-3-C-iodométhylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose (4).* — Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 61–62°;  $[\alpha]_D^{24}$  +109,5° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,57;  $V_{RR}^{170^\circ}$  0,84; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  234 (3140); spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$  6,09 (C=C), 7,25 et 7,30  $\mu\text{m}$  (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (90 MHz) :  $\tau$  3,28 (dd, 1 p,  $J_{2,3'}$  1,5 Hz,  $J_{3',4}$  1,5 Hz, H-3'), 4,02 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,8 Hz, H-1), 5,00 (dt, 1 p,  $J_{2,4}$  1,5 Hz, H-2), 5,11 (ddd, 1 p,  $J_{4,5}$  3,2 Hz, H-4), 5,62 (ddd, 1 p,

$J_{5,6a}$  6,4 Hz,  $J_{5,6b}$  7,7 Hz, H-5), 6,01 (dd, 1 p,  $J_{6a,6b}$  8,3 Hz, H<sub>a</sub>-6), 6,19 (dd, 1 p, H<sub>b</sub>-6), 8,56, 8,65 (2 s, 9 et 3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (9,6), 367 (9,1) (M<sup>+</sup> - Me), 167 (7,2), 255 (6,8), 102 (6,4), 205 (5,5), 94 (5), 58 (3,6), 59 (3,6).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>5</sub> (381,85) : C, 40,83; H, 4,97; I, 33,24. Trouvé : C, 40,96; H, 5,03; I, 33,30.

trans-3-Désoxy-3-C-iodométhylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-ribo-hexofuranose (7). — Ce composé a été obtenu comme décrit ci-dessus, sirop;  $[\alpha]_D^{18} + 124^\circ$  (c 0,9, chloroforme); c.c.m. :  $R_F$  0,68;  $V_{RR}^{170^\circ}$  2,07; spectre u.v. :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  231,5 (5320); spectre i.r. :  $\lambda_{\max}^{film}$  6,07 (C=C), 7,23 et 7,27  $\mu$ m (CMe<sub>2</sub>); données de r.m.n. (100 MHz) :  $\tau$  3,67 (dd, 1 p,  $J_{2,3'}$  1,6 Hz,  $J_{3',4}$  1,8 Hz, H-3'), 4,14 (d, 1 p,  $J_{1,2}$  4,2 Hz, H-1), 5,00 (ddd, 1 p,  $J_{2,4}$  1,0 Hz, H-2), 5,43 (ddd, 1 p,  $J_{4,5}$  5,2 Hz, H-4), 5,88-6,06 (m, 3 p, H-5, H<sub>2</sub>-6), 8,48, 8,58, 8,64 (3 s, 3, 6 et 3 p, CMe<sub>2</sub>); s.m. : 101 (100), 43 (58,5), 59 (8,86), 122 (7,6), 68 (7,07), 73 (6,8), 55 (6,5), 41 (6,0), 102 (5,9), 61 (3,7) ... 367 (3,6) (M<sup>+</sup> - Me).

*Anal.* Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>5</sub> (381,85) : C, 40,83; H, 4,97; I, 33,24. Trouvé : C, 40,73; H, 5,09; I, 33,35.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A. Buchs pour les s.m., les Drs. U. Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les r.m.n. à 100 MHz, le Dr K. Eder et M. R. Morel (Firmenich et Cie, Genève) pour les analyses élémentaires.

#### RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, sous presse.
- 2 R. J. FERRIER, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 24 (1969) 199.
- 3 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, J. M. BOURGEOIS, R. GRAF ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 803.
- 4 J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 1718.
- 5 J. M. J. TRONCHET, A. JOTTERAND, N. LE HONG, F. PERRET, S. JACCARD-THORND AHL, J. TRONCHET, J. M. CHALET, L. FAIVRE, C. HAUSSE ET C. SEBASTIAN, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1484; J. M. J. TRONCHET, J. M. BOURGEOIS ET Y. SUARD, *ibid.*, 55 (1972) 2813.
- 6 H. HOEKSEMA, G. SLOMP ET E. E. VAN TAMELEN, *Tetrahedron Lett.*, (1964) 1787.
- 7 J. M. J. TRONCHET, J. M. BOURGEOIS ET D. SCHWARZENBACH, *Carbohydr. Res.*, 28 (1973) 129.
- 8 O. THEANDER, *Acta Chem. Scand.*, 18 (1964) 2209; J. M. J. TRONCHET ET J. M. BOURGEOIS, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1463.
- 9 A. ROSENTHAL ET M. SPRINZL, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 3941.
- 10 J. M. J. TRONCHET ET J. M. CHALET, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 263.
- 11 G. WITTIG ET M. SCHLOSSER, *Chem. Ber.*, 94 (1961) 1381.
- 12 D. SEYFERTH, H. D. SIMMONS ET G. SINGH, *J. Organometal. Chem.*, 3 (1965) 337; D. SEYFERTH ET H. D. SIMMONS, *ibid.*, 6 (1966) 306.