

Note

Sur l'isomérisation du 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1,2-didésoxy-*D*-arabino-hex-1-énitol en présence d'acides de Lewis

GÉRARD DESCOTES ET JEAN-CLAUDE MARTIN

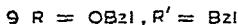
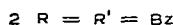
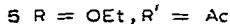
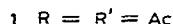
*Laboratoire de Chimie Organique II, E.S.C.I.L., 43 boulevard du 11 Novembre 1918,
69621 Villeurbanne (France)*

(Reçu le 7 juin 1976; accepté sous forme modifiée le 10 octobre 1976)

L'isomérisation de sucres 1,2-insaturés en milieu acide ou sous l'influence de nucléophiles conduit à des dérivés 2,3-insaturés présentant en C-1 un substituant variable selon l'agent nucléophile présent¹⁻⁵.

Les conditions d'un tel réarrangement⁶ paraissaient être la présence d'un bon groupe partant sur C-3, et simultanément sur C-4 celle d'un substituant pouvant assister le départ du groupe en position allylique. Ce dernier est généralement un ester acétique^{1,2} (**1**) ou benzoïque⁵ (**2**). Lundt et Pedersen⁷ signalent cependant le cas du 1,5-anhydro-4,6-di-*O*-benzoyl-1,2-didésoxy-3-*O*-méthyl-*D*-arabino-hex-1-énitol (**3**) qui par traitement à -70° dans l'acide fluorhydrique anhydre conduit au fluorure correspondant **8**. En ce cas, la présence en C-4 d'un groupe ester favorisait le réarrangement.

La récente synthèse⁸ du 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-1,2-didésoxy-*D*-arabino-hex-1-énitol (**4**) à partir du dérivé triacétylé correspondant **1** permettait d'envisager une réaction de réarrangement limitée en présence d'acides ou de nucléophiles.



Si les acides protoniques comme l'acide chlorhydrique ne provoquent pas l'isomérisation de **4** et donnent une réaction normale d'addition⁹, les acides de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore transforment **4** en benzyl-4,6-di-*O*-benzyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (**9**) en 30 min à température ambiante. La structure de **9** a été déterminée par spectrométrie de r.m.n. du proton à 250 MHz avec irradiations sélectives de H-1 ($J_{1,2}$ 2,8 Hz), de H-2 ($J_{2,3}$ 10,2 Hz) et de H-3 ($J_{3,4}$ 1,0 Hz). La spectrométrie de masse met également en évidence une fragmentation rétro-Diels-Alder caractéristique^{10,11} donnant lieu à la formation de l'ion 1,4-dibenzoyloxybutadiène (*m/e* 266).

Cette même isomérisation est également obtenue en présence d'éthérate de trifluorure de bore et d'un alcool (MeOH, EtOH) qui se substitue en position anomère pour donner les alkyl-4,6-di-*O*-benzyl-2,3-didésoxy- α - et β -D-érythro-hex-2-énopyranosides (**10** et **11**). Le rapport des anomères α et β obtenus, estimé par r.m.n., indique une nette prédominance de l'anomère α (3:1 pour **10** et 13:7 pour **11**). Les structures de **10** et **11** ont été étudiées par les méthodes spectrales et la synthèse de l'anomère α de **10** a été réalisée par une autre voie: le réarrangement du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-1,5-anhydro-1,2-didésoxy-D-arabino-hex-1-énitol (**1**) en éthyl-4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (**5**), suivi d'une désacétylation en 6, puis d'une benzylation conduit à l'éthyl-4,6-di-*O*-benzyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (**10**).

La présence de groupes benzyles en O-3 et O-4 sur le sucre insaturé **4** n'empêche donc pas l'isomérisation de la double liaison dans les conditions précédentes. Les mécanismes proposés initialement^{1,2} pour rendre compte de ce type de réarrangement ne peuvent donc s'appliquer directement au cas du dérivé tribenzylé **4**. Cependant, l'influence du groupe benzyle en O-6, envisagée dans l'halogénéation de **4** pour rendre compte d'une stéréosélectivité marquée⁹, peut encore être évoquée pour expliquer un tel réarrangement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les solutions ont été concentrées sous pression réduite à des températures ne dépassant pas 50°. La pureté de tous les dérivés a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (c.c.m.) de gel de Silice Merck (variété GF 254) avec le système de solvants éther-benzène-hexane, 1:2:2 (v/v). Les séparations d'isomères ont été effectuées par chromatographie sur colonne de gel de Silice Merck (0,05–0,20 mm) avec, pour éluant, un mélange éther-benzène-hexane, 1:2:2 (v/v). Le contrôle de l'élution est fait par c.c.m. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. (Section de Lyon). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur polarimètre automatique Perkin-Elmer 141. Les spectres infrarouge ont été tracés sur un spectromètre Perkin-Elmer 237 sur des échantillons en solution dans CCl₄. Les spectres de r.m.n. ont été effectués à 60 MHz en solution dans l'acétone-*d*₆ sur un appareil Varian A-60 (E.S.C.I.L. Lyon), à

250 MHz dans le même solvant sur un instrument Cameca 250 (Centre d'Études Nucléaires de Grenoble). Les spectres de r.m.n.-¹³C ont été enregistrés sur un appareil Varian XL-100 (Centre de Mesures Physiques, Lyon). Les spectres de masse ont été tracés sur un appareil Varian Mat CH5 (Département de Chimie Organique de l'Université de Lyon).

Benzyl-4,6-di-O-benzyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (9). — A une solution dans l'éther anhydre (10 ml) de 1,5-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-1,2-didésoxy-D-arabino-hex-1-énitol (4) (830 mg), préparée selon Descotes *et al.*⁸, on ajoute deux gouttes d'éthérate de BF₃. La réaction, suivie par chromatographie sur couche mince, est terminée après 2 h à température ambiante. Après addition d'éther (15 ml), on lave avec une solution de Na₂CO₃ (2 × 8 ml), puis avec l'eau (8 ml). La couche éthérée est alors séchée (CaCl₂) puis évaporée. L'huile claire obtenue (720 mg) est chromatographiée sur une colonne de silice et permet d'obtenir le dérivé 9 (546 mg, 65,7%) homogène en c.c.m. (*R_F* 0,64), [α]_D²⁰ +72,3° (*c* 1,8, chloroforme); i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3090, 3070, 3030 (C=C); 2950, 2860 (CH₂), 1950, 1870, 1730 (arom.), 1180–950 cm⁻¹ (C–O–C); r.m.n.-¹H (250 MHz): δ 7,30 (s, 15 H arom.), 6,16 (1 H, H-3, *J*_{2,3} 10,2 Hz, *J*_{3,4} 1,0 Hz), 5,82 (1 H, H-2, *J*_{1,2} 2,8 Hz, *J*_{2,4} 1,0 Hz), 5,10 (d.d., 1 H, H-1, *J*_{1,3} 0,5 Hz), 4,80–4,40 (m, 7 H, H-5 et 3 CH₂), 4,05 (m, 1 H, H-4), 3,60 (m, 2 H, H-6 et H-6'); r.m.n.-¹³C: δ 131,2 (d, 1 C, C-2 ou C-3), 128,8 (d, 6 C, C arom. en *o*), 128,45 (d, 3 C, C arom. en *p*), 128,08 (d, 6 C, C arom. en *m*), 127,3 (d, 1 C, C-2 ou C-3), 94,35 (d, 1 C, C-1), 73,53 (t, 1 C, CH₂ benzylique), 71,37 (t, 2 C, 2 CH₂ benzyliques), 70,54–69,6 (m, 3 C, C-4, C-5 et C-6); s.m.: *m/e* 308 (M⁺ – 108), 266 (M⁺ – 150), 175 (M⁺ – 231).

Anal. Calc. pour C₂₇H₂₈O₄: C, 77,86; H, 6,78. Trouvé: C, 77,96; H, 6,74.

Méthyl-4,6-di-O-benzyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (10). — A une solution de 4 (1,0 g, 2,4 mmol) dans le méthanol (4,5 ml), on ajoute deux gouttes d'éthérate de BF₃. On porte quelques min à 50° pour solubiliser les réactifs et on laisse pendant 28 h à température ordinaire. On reprend par l'éther (25 ml) après avoir éliminé le méthanol. La couche éthérée est lavée par une solution de Na₂CO₃, par l'eau, puis séchée (CaCl₂) et évaporée. Le spectre de r.m.n. du produit brut indique un rapport des deux anomères α et β de 3:1. Le produit brut est alors chromatographié sur colonne de silice et conduit à une huile claire (516 mg, 60,7%) correspondant à l'isomère α de 10, [α]_D²⁰ +74,7° (*c* 2,9, chloroforme); c.c.m.: *R_F* 0,40; i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3090, 3070, 3030 (C=C), 2980–2850 (CH₂), 1950, 1870, 1840, 1730 (arom.), 1200–980 cm⁻¹ (C–O–C); r.m.n.-¹H (60 MHz): δ 7,25 (s, 10 H, arom.), 6,07 (1 H, H-3, *J*_{2,3} 10,3 Hz), 5,75 (1 H, H-2), 4,90–4,50 (m, 6 H, H-1, H-5 et 2 CH₂), 4,0 (m, 1 H, H-4), 3,72 (m, 2 H, H-6 et H-6'), 3,36 (s, 3 H, CH₃).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₄O₄: C, 74,09; H, 7,11. Trouvé: C, 74,04; H, 7,37.

Ethyl-4,6-di-O-benzyl-2,3-didésoxy- α - et β -D-érythro-hex-2-énopyranosides (11). — (a) *A partir de 4.* A une solution de 4 (1,0 g, 2,4 mmol) dans l'éthanol absolu (4,5 ml), on ajoute deux gouttes d'éthérate de BF₃. La réaction est suivie par c.c.m. et le réactif initial a disparu au bout de 5 h. Après élimination de l'éthanol et reprise par l'éther, la couche organique est lavée avec une solution de Na₂CO₃, puis par

l'eau, séchée et évaporée. Le spectre de r.m.n. (100 MHz) et la chromatographie en couches minces du produit brut indiquent la présence de deux anomères que nous avons séparé sur colonne de silice. L'élution conduit en premier lieu à une huile claire correspondant à l'anomère α de **11** (312 mg, 38,2%), homogène en c.c.m. (R_F 0,57), $[\alpha]_D^{20} +91^\circ$ (*c* 1,2, chloroforme); i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3090, 3060, 3020 (C=C), 2970 (CH₃), 2940–2850 (CH₂), 1960, 1880, 1830, 1750 (arom.), 1150–950 cm⁻¹ (C–O–C); r.m.n.-¹H (250 MHz): δ 7,34 (s, 10 H arom.); 6,09 (1 H, H-3, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, $J_{3,4}$ 1,6 Hz), 5,74 (1 H, H-2, $J_{2,4}$ 2,0 Hz, $J_{1,2}$ 2,5 Hz), 4,95 (d, 1 H, H-1), 4,80–4,50 (m, 5 H, H-5 et 2 CH₂), 4,00 (m, 1 H, H-4), 3,90–3,40 (m, 4 H, H-6, H-6' et CH₂ éthyle), 1,13 (t, 3 H, CH₃); r.m.n.-¹³C: δ 130,5 (d, 1 C, C-2 ou C-3), 128,6 (d, 4 C, C arom.), 128,1 (d, 2 C, C arom.), 127,8 (d, 4 C, C arom.), 127,5 (d, 1 C, C-2 ou C-3), 94,6 (d, 1 C, C-1), 77,5–69,1 (m, 5 C, C-4, C-5, C-6 et 2 CH₂ benzyliques), 63,8 (t, 1 C, CH₂ éthyle), 15,55 (q, 1 C, CH₃).

Anal. Calc. pour C₂₂H₂₆O₄: C, 74,55; H, 7,39. Trouvé: C, 74,34; H, 7,38.

La poursuite de la chromatographie permet d'éluer un second composé huileux correspondant à l'isomère β de **11** (170 mg, 20,6%), homogène en c.c.m. (R_F 0,48), $[\alpha]_D^{20} +118^\circ$ (*c*, 2,4, chloroforme); i.r., $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3090, 3060, 3020 (C=C), 2970 (CH₃), 2930–2840 (CH₂), 1960, 1870, 1820, 1745 (arom.), 1180–940 cm⁻¹ (C–O–C); r.m.n.-¹H (60 MHz): δ 7,40 (s, 10 H arom.), 6,11 (1 H, H-3, $J_{2,3}$ 10,2 Hz, $J'_{3,4}$ 1,4 Hz), 5,79 (1 H, H-2, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, $J_{1,2}$ 1,3 Hz), 4,80 (d, 1 H, H-1), 4,70–4,45 (m, 5 H, H-5 et 2 CH₂), 4,05–3,35 (m, 5 H, H-4, H-6 et H-6' et CH₂ éthyle), 1,16 (t, 3 H, CH₃).

Anal. Calc. pour C₂₂H₂₆O₄: C, 74,55; H, 7,39. Trouvé: C, 74,75; H, 7,37.

(b) *A partir de 5.* A une solution méthanolique (100 ml) d'éthyl-4,6-di-*O*-acétyl-2,3-didésoxy- α -D-érythro-hex-2-énopyranoside (**5**) (3 g, 116 mmol) obtenu par réarrangement allylique de **1** selon Ferrier *et al.*¹, on ajoute du Na₂CO₃ anhydre (5 g). Après 17 h à température ambiante, la solution est filtrée et évaporée et **6** (1,86 g, 92%) est cristallisé à partir d'acétate d'éthyle (100 ml); p.f. 101°, $[\alpha]_D^{20} +96^\circ$ (*c* 1,8, éthanol); litt.¹: p.f. 99–100°, $[\alpha]_D^{20} +98^\circ$ (éthanol). A une solution dans le toluène (15 ml) de **6** (1,74 g, 10 mmol), on ajoute de l' α -bromotoluène (5 ml) fraîchement distillé. On porte à reflux sous N₂ après avoir ajouté KOH (3,6 g) en poudre. La réaction est suivie par c.c.m. et le produit de départ a disparu après 8 h. Après filtration, lavage et évaporation du solvant, l'oxyde de benzyle est distillé (0,5 mmHg) et le résidu chromatographié sur colonne de silice pour fournir l'isomère α de **11** (1,67 g, 46%) identique à celui obtenu à partir de **4** par la méthode (a).

REMERCIEMENT

Nous remercions Monsieur Jacques Defaye (Grenoble) de nous avoir permis la réalisation des spectres de r.m.n. à 250 MHz.

RÉFÉRENCES

- 1 R. J. FERRIER ET N. PRASAD, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 570–575.
- 2 M. F. SHOSTAKOVSKII, V. M. ANNENKOVA, E. A. GAITSEVA, K. F. LAVROVA ET A. I. POLYAKOV, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1967) 163–165.

- 3 R. J. FERRIER, N. PRASAD ET G. H. SANKEY, *J. Chem. Soc., C*, (1968) 974-977.
- 4 R. J. FERRIER ET N. PRASAD, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 581-586.
- 5 I. LUNDT ET C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.*, 20 (1966) 1369-1375.
- 6 R. J. FERRIER, *M.T.P. Int. Rev. Sci. Ser. Two, Carbohydr.* 7, (1976) 36-88.
- 7 I. LUNDT ET C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.*, 24 (1970) 240-246.
- 8 G. DESCOTES, P. BOULLANGER ET J. C. MARTIN, *J. Heterocycl. Chem.*, 12 (1975) 91-93.
- 9 G. DESCOTES ET P. BOULLANGER, *Carbohydr. Res.*, 51 (1976) 55-63.
- 10 A. ROSENTHAL, *Carbohydr. Res.*, 8 (1968) 61-71.
- 11 R. J. FERRIER, N. VETHIVIYASAR, O. S. CHIZOV, V. I. KADENTSEV ET B. M. ZOLOTAREV, *Carbohydr. Res.*, 13 (1970) 269-280.