

## 236. Action du cyanure mercurique sur quelques halogénures de désoxy-3-trifluoroacétamido-3-D-ribofurannosyle

Note de laboratoire

par Jean M. J. Tronchet, Annie Grouiller<sup>1</sup>) et Olivier R. Martin

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

(25.VIII.80)

---

### Reactions of Some 3-Deoxy-3-trifluoroacetamido-D-ribofuranosyl Halides with Mercuric Cyanide

#### Summary

The expected 2,5-anhydro-D-allononitrile **11** was obtained when the 2-*O*-benzoyl-3-deoxy-3-trifluoroacetamido-D-ribofuranosyl bromide reacted with mercuric cyanide, whereas the isomeric 1,2-*O* (1-cyanoethylidene) derivative was formed from the 2-*O*-acetylated halide; no reaction occurred when the halide was 2-*O*-*p*-nitrobenzoylated.

---

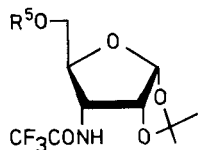
Les «cyanures de  $\beta$ -D-pentofurannosyle» ou anhydro-2,5-hexononitriles sont des intermédiaires importants pour l'élaboration de C-nucléosides [1]. Dans le but d'obtenir des nucléosides aminoisoxazoliques amino-3-désoxy-3-D-ribofurannosylés [2], nous avons cherché à préparer une série d'amino-4-anhydro-2,5-désoxy-4-D-allononitriles. Ces nitriles sont le plus couramment préparés par traitement d'un bromure de pentofurannosyle par le cyanure mercurique dans un solvant à haute constante diélectrique comme le nitrométhane [3–9], le rendement dépendant fortement de l'halogénosucrose utilisé. A notre connaissance, le seul nitrile dérivé d'un sucre aminé rapporté est l'acétamido-4-*O*-acétyl-3-anhydro-2,5-désoxy-4-*O*-*p*-nitrobenzoyl-6-D-allononitrile [7].

Nous rapportons ici le comportement de quelques bromures de désoxy-3-trifluoroacétamido-3-D-ribofurannosyle différemment substitués en *O*–C(2) face au cyanure mercurique dans le nitrométhane. Le choix du groupement protecteur de la fonction hydroxyle en C(2) est primordial du fait de sa possibilité de former un ion acyloxonium en 1,2 [10] et d'imposer ainsi l'orientation de l'attaque de l'ion cyanure. Le bromure de désoxy-3-trifluoroacétamido-3-D-ribofurannosyle acétylé en *O*–C(2) (**8**) a été préparé à partir du désoxy-3-*O*-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribofurannose (**1**) [11], lui-même obtenu par détritulation de son dérivé *O*-tritylé-5 [12], ou par réduction au borohydrure de sodium du

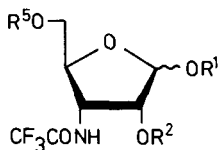
---

<sup>1</sup>) Chercheur invité 1977. Adresse permanente: Laboratoire de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (Professeur H. Pacheco), 20, avenue Albert-Einstein, F-69621 – Villeurbanne.

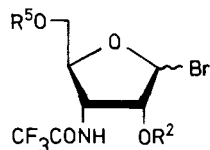
désoxy-3-*O*-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribo-pentodialdofurannose-1,4 [13]. En soumettant le dérivé *O*-benzoylé-5 **2** de **1** à une acétolyse, on obtient directement le produit **5** di-*O*-acétylé en 1,2; traité par HBr dans le dichlorométhane en présence de bromure d'acétyle, **5** conduit au mélange 2 : 1 des



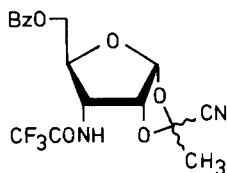
**1**  $R^5 = H$   
**2**  $R^5 = Bz$



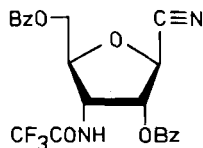
**3**  $R^1 = Me, R^2 = R^5 = Bz$   
**4**  $R^1 = Me, R^2 = R^5 = p\text{-NO}_2Bz$   
**5**  $R^1 = R^2 = Ac, R^5 = Bz$   
**6**  $R^1 = Ac, R^2 = R^5 = Bz$   
**7**  $R^1 = Ac, R^2 = R^5 = p\text{-NO}_2Bz$



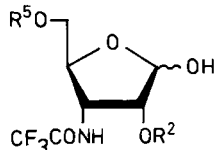
**8**  $R^2 = Ac, R^5 = Bz$   
**9**  $R^2 = R^5 = Bz$



**10**



**11**



**12**  $R^2 = R^5 = Bz$   
**13**  $R^2 = R^5 = p\text{-NO}_2Bz$

bromures d' $\alpha$  et  $\beta$ -D-ribofurannosyle **8** (87%). Opposés au cyanure mercurique dans le nitrométhane, les bromures **8** ne fournissent pas le «cyanure de glycosyle» attendu, mais le dérivé *O*-(cyano-1-éthylidène)-1,2 **10** (33%), dont la structure est établie sans ambiguïté par ses propriétés en RMN., en particulier par les déplacements chimiques de H-C(1) et du groupement Me-C. La formation d'un tel dérivé est exceptionnelle car, si elle est bien connue en série pyranique [14] [15], elle n'a jamais été observée à partir d'un bromure de pentofurannosyle sous l'action du système  $Hg(CN)_2/MeNO_2$  quel que soit le groupement acyle en *O*-C(2), mais seulement sous l'action d'un cyanure alcalin à partir des halogénures de tri-*O*-benzoyl-2,3,5- $\beta$ -D et L-arabinofurannosyle [9] [15].

Le bromure analogue *O*-benzoylé-2 a été préparé par méthanolyse de **2** immédiatement suivie de la benzoylation de l'hydroxyle en C(2); l'acétolyse du dérivé di-*O*-benzoylé-2,5 **3** conduit à **6** qui, traité par HBr dans le benzène anhydre, fournit **9** (87%). Sous l'action du cyanure mercurique dans le nitrométhane, **9** donne le nitrile attendu **11** avec un rendement de 14%; en résolvant le mélange réactionnel par chromatographie en phase liquide sous basse pression (CLBP.), on isole également les di-*O*-benzoyl-2,5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3- $\alpha$  et  $\beta$ -D-ribofurannoses **12** résultant de l'hydrolyse de **9**. La configuration *D-allo* est attribuée au nitrile **11** sur la base de la règle «trans» [16] et du couplage  $J_{2,3} = 2$  Hz.

Pour tenter d'améliorer le rendement de cette réaction, nous avons également étudié le comportement du bromure analogue *O*-*p*-nitrobenzoylé-2, préparé par le

même chemin réactionnel à partir du désoxy-3-*O*-*p*-nitrobenzoyl-5-trifluoroacétamido-3- $\beta$ -D-ribofurannoside de méthyle [11] par l'intermédiaire du glycoside di-*O*-*p*-nitrobenzoylé-2,5 **4** et du dérivé *O*-acétylé-1 **7**. Soumis sans purification à l'action du système  $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{MeNO}_2$ , le bromure de désoxy-3-*O*-*p*-nitrobenzoyl-2,5-trifluoroacétamido-3-D-ribofurannosyle ne conduit pas au nitrile attendu, ni à un dérivé *O*-(cyano-1-éthylidène)-1,2, mais seulement au produit d'hydrolyse **13**. Comme l'avaient déjà constaté *El Khadem et al.* [8], le groupement *p*-nitrobenzoyle en *O*-C(2) défavorise considérablement l'attaque par l'ion cyanure.

De même qu'en série pyrannique [14] [15], la régiosélectivité de l'attaque de l'ion cyanure dépend fortement du solvant et du cation métallique, la réaction pouvant même, dans certaines conditions, conduire à un isonitrile de glycosyle [17]. Nos résultats montrent que, dans des conditions devant *a priori* favoriser la formation d'un cyanure de glycosyle, l'orientation dépend aussi du substituant R du groupement acyle OCOR en C(2). Or, d'après les travaux en série furannique [3] [5] [7–9], les halogénures de glycosyle acétylés, benzoylés et *p*-nitrobenzoylés en *O*-C(2) conduisent tous, dans les mêmes conditions, à la formation exclusive d'un cyanure de glycosyle.

Il doit donc exister un effet de groupement voisin de nature inconnue entre le substituant en C(3), ici le groupement trifluoroacétamido, et la forme acyloxonium du cation glycosyle.

Nous remercions le *Fonds National de la Recherche Scientifique* de subsides (no 2.383.75 et 2.781.77), Mme *J.F. Tronchet* de son assistance dans une phase de ce travail, le Prof. *A. Buchs* et Mlle *O. Clerc* de l'enregistrement des SM., et le Dr. *K. Eder* de la réalisation des analyses élémentaires.

### Partie expérimentale

*Généralités.* Voir [18].

*Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribofurannose (1).* A une solution de désoxy-3-*O*-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribofuranose [13] (1,5 g, 5,3 mmol) dans 40 ml d'acide acétique glacial, on ajoute à 0°  $\text{NaBH}_4$  (1,2 g, 31,6 mmol). Après 2 h sous agitation à 0°, on ajoute 40 ml d'eau, évapore à sec sous pression réduite, reprend par 40 ml d'eau et concentre à nouveau. Le résidu est coévaporé avec du toluène, puis avec de l'éthanol. Par cristallisation dans un minimum d'eau, on obtient 1,1 g (73%) de **1** [11] pur.

*O-Benzoyl-5-désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribofurannose (2).* A une solution de **1** (2,85 g, 10 mmol) dans de la pyridine (26 ml), on ajoute goutte à goutte à 0°, sous agitation, une solution de chlorure de benzoyle (1,5 ml, 13 mmol) dans 2 ml de  $\text{CHCl}_3$ . On maintient 14 h à 4°, verse le mélange réactionnel sur de la glace et extrait avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée à plusieurs reprises avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis avec de l'eau, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrée. Après coévaporation avec du toluène, le sirop résiduel est cristallisé par trituration dans de l'éther de pétrole; par recristallisation ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  8 : 1), on obtient 2,9 g (80%) de **2**:  $R_f$  0,75 ( $\text{AcOEt}/\text{hexane}$  1 : 1); F. 95,5–96,8°;  $[\alpha]_D^{25} = +43,3^\circ$  ( $c = 1,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. (KBr): 3290 (NH), 1730 et 1705 (C=O), 1602, 1562 et 1455 (Ph), 1390 et 1375 ( $\text{CMe}_2$ ), 1220 ( $\text{CF}_3$ ). –  $^1\text{H-RMN}$ : 1,38 et 1,58 (2 s,  $2 \times 3\text{H}$ , 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$ ); 4,10 à 4,47 (m,  $J_{2,3} = 4,8$ ,  $J_{3,\text{NH}} \approx 7$ , 3H, H-C(3),  $\text{H}_a-\text{C}(5)$  et  $\text{H}_b-\text{C}(5)$ ); 4,55–4,78 (m, 1H, H-C(4)); 4,69 ( $d \times d$ ,  $J_{1,2} = 3,7$ , 1H, H-C(2)); 5,92 ( $d$ , 1H, H-C(1)); 6,8 ( $d$  él., 1H, NH); 7,3–7,6 et 7,98–8,20 (2 m, 3 et 2H, Ph). – SM.: 374 (19,  $\text{M}^{++}-\text{Me}^-$ ), 267 (35), 254 (9), 209 (25), 196 (37), 165 (31), 139 (13), 138 (9), 105 (100), 77 (9).

|                                                   |               |        |         |         |
|---------------------------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$ | Calc. C 52,45 | H 4,66 | F 14,64 | N 3,60% |
| (398,33)                                          | Tr. „ 52,51   | „ 4,55 | „ 14,86 | „ 3,76% |

*Di-O-benzoyl-2,5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-β-D-ribofurannoside de méthyle (3).* Une solution de **2** (2 g, 5,1 mmol) dans un mélange d'acide chlorhydrique méthanolique à 20% (100 ml) et d'eau (25 ml) est agitée à 20° pendant 8 h. Le mélange réactionnel est neutralisé (pH 6,5) par addition de 22 g de NaHCO<sub>3</sub> à 0°. Après filtration des sels et évaporation à sec, le résidu est soumis à une chromatographie sur colonne sèche (AcOEt/hexane 1 : 1) qui fournit 1,2 g (65%) du produit de méthanolyse de **2** homogène en CCM. En traitant ce produit par du chlorure de benzoyle (0,9 ml) dans la pyridine (30 ml) comme décrit pour la préparation de **2**, on obtient après recristallisation (CHCl<sub>3</sub>/hexane) 1,3 g (55% par rapport à **2**) de **3**: Rf 0,8 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 169,7°. – IR. (KBr): 3290 (NH), 1740, 1725 et 1710 (C=O), 1600, 1565 et 1450 (Ph), 1215 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN.: 3,39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,3–4,8 (m, J<sub>2,3</sub> = 4,5, 4H, H–C(3); H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,07 (s, 1H, H–C(1)); 5,42 (d, 1H, H–C(2)); 6,7 (d él., 1H, NH); 7,25–7,70 et 7,95–8,20 (2 m, 6 et 4H, 2 Ph). – SM.: 223 (2), 182 (5), 152 (2), 111 (3), 106 (7), 105 (100), 85 (4), 83 (7), 78 (2), 77 (20).

|                                                                |       |         |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|---------|---------|
| C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> | Calc. | C 56,53 | H 4,31 | F 12,19 | N 3,00% |
| (467,40)                                                       | Tr.   | „ 56,38 | „ 4,46 | „ 12,02 | „ 3,15% |

*Désoxy-3-di-O-p-nitrobenzoyl-2,5-trifluoroacétamido-3-β-D-ribofurannoside de méthyle (4).* A une solution de désoxy-3-O-p-nitrobenzoyl-5-trifluoroacétamido-3-β-D-ribofurannoside de méthyle [11] (1,5 g, 3,7 mmol) dans de la pyridine (11 ml), on ajoute à 0° du chlorure de p-nitrobenzoyle (0,86 g, 4,6 mmol), et maintient une nuit à 4°. Après traitement par les techniques habituelles et recristallisation (CHCl<sub>3</sub>/hexane), on obtient 1,8 g (88%) de **4**: Rf 0,75 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 171,6–173,6°; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 71,4° (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>). – UV. (EtOH): 207 (8600), 258 (21100). – IR. (KBr): 3310 (NH), 1730 et 1710 (C=O), 1610 et 1530 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>CO): 3,42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,55 (d × d, J<sub>4,5a</sub> = 4,5, J<sub>5a,5b</sub> = 11,5, 1H, H<sub>a</sub>–C(5)); 4,72 (d × d, J<sub>4,5b</sub> = 3,3, 1H, H<sub>b</sub>–C(5)); 4,86 (m, J<sub>3,4</sub> = 8,2, 1H, H–C(4)); 5,10 (d × d, J<sub>2,3</sub> = 4,3, 1H, H–C(3)); 5,21 (s, 1H, H–C(1)); 5,57 (d, 1H, H–C(2)); 8,39 (s, 8H, 2Ph). – SM.: 390 (9), 377 (18), 210 (12), 182 (17), 181 (16), 167 (14), 152 (12), 151 (31), 150 (100), 104 (11).

|                                                                               |       |         |        |         |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|---------|---------|
| C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> | Calc. | C 47,40 | H 3,23 | F 10,23 | N 7,54% |
| (557,40)                                                                      | Tr.   | „ 47,58 | „ 3,15 | „ 10,30 | „ 7,71% |

*Di-O-acétyl-1,2-O-benzoyl-5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α et β-D-ribofurannoses (5).* A une solution de **2** (2,4 g, 6,17 mmol) dans 68 ml d'acide acétique glacial, on ajoute à 10° de l'anhydride acétique (4,6 ml, 49 mmol) et, goutte à goutte, 2 ml d'acide sulfurique concentré. Après une nuit d'agitation à 20°, on verse le mélange sur de la glace, agite pendant 30 min, extrait avec CHCl<sub>3</sub>, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis avec de l'eau. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>) et concentration, on cristallise le sirop obtenu par trituration dans de l'éther de pétrole, ce qui fournit 2 g (67%) de **5**: Rf 0,55 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 118,9–121,3°. – IR. (KBr): 3320 (NH), 1760 et 1730 (C=O), 1608, 1555 et 1458 (Ph), 1230 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. (anomère β): 1,93 et 2,14 (2 s, 2 × 3H, 2 OAc); 4,2–4,8 (m, J<sub>3,4</sub> = 8,1, 3H, H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,00 (m, J<sub>2,3</sub> = 4,9, J<sub>3,NH</sub> = 8,3, 1H, H–C(3)); 5,26 (d, 1H, H–C(2)); 6,18 (s, 1H, H–C(1)); 6,87 (d él., 1H, NH); 7,25–7,60 et 7,95–8,10 (2 m, 3 et 2H, Ph). – SM.: 433 (< 1, M<sup>+</sup>), 374 (7), 311 (8), 209 (29), 192 (5), 156 (6), 139 (4), 106 (7), 105 (100), 77 (15), 43 (37).

|                                                                |       |         |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|---------|---------|
| C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>8</sub> | Calc. | C 49,89 | H 4,19 | F 13,15 | N 3,23% |
| (433,34)                                                       | Tr.   | „ 49,97 | „ 4,32 | „ 13,34 | „ 3,39% |

*O-Acétyl-1-di-O-benzoyl-2,5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α et β-D-ribofurannoses (6).* En traitant **3** (1,1 g, 2,4 mmol) dans de l'acide acétique (35 ml) par de l'anhydride acétique (2,5 ml, 26,5 mmol) en présence d'acide sulfurique concentré (0,8 ml) comme décrit pour la préparation de **5**, on obtient un sirop qui fournit 1 g (82%) de **6** cristallin par trituration dans l'éther de pétrole: Rf 0,65 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 145–160°. – IR. (KBr): 3320 (NH), 1760, 1735, 1725 et 1710 (C=O), 1602, 1564 et 1458 (Ph), 1215 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. (anomère β): 1,93 (s, 3H, OAc); 4,3–4,9 (m, J<sub>3,4</sub> = 8,1, 3H, H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,08 (m, J<sub>2,3</sub> = 4,2, J<sub>3,NH</sub> = 8,5, 1H, H–C(3)); 5,55 (d, 1H, H–C(2)); 6,31 (s, 1H, H–C(1)); 7,15 (d él., 1H, NH); 7,3–7,7 et 7,85–8,10 (2 m, 6 et 4H, Ph). – SM.: 435 (4), 373 (3), 372 (16), 217 (5), 208 (6), 191 (4), 105 (7), 104 (100), 76 (11), 42 (8).

|                                                                |       |         |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|---------|---------|
| C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>8</sub> | Calc. | C 55,76 | H 4,07 | F 11,50 | N 2,83% |
| (495,41)                                                       | Tr.   | „ 55,80 | „ 4,26 | „ 11,25 | „ 3,00% |

*O*-Acétyl-1-désoxy-3-di-*O*-*p*-nitrobenzoyl-2,5-trifluoroacétamido-3- $\beta$ -D-ribofurannose (**7**). En traitant **4** (1,5 g, 2,7 mmol) dans de l'acide acétique (43 ml) par de l'anhydride acétique (3 ml, 32 mmol) en présence d'acide sulfurique concentré (0,9 ml) comme décrit pour la préparation de **5**, on obtient 1 g (63%) de **7** cristallin: Rf 0,68 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 203,2–207,5°;  $[\alpha]_D^{25} = +57,1^\circ$  ( $c = 0,5$ , CHCl<sub>3</sub>). – UV. (EtOH): 207 (9600), 258 (24000). – IR. (KBr): 3320 (NH), 1740 et 1710 (C=O), 1610, 1565 et 1535 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>CO): 2,03 (s, 3H, OAc); 4,57 ( $d \times d$ ,  $J_{4,5a} = 5$ ,  $J_{5a,5b} = 12$ , 1H, H<sub>a</sub>–C(5)); 4,78 ( $d \times d$ ,  $J_{4,5b} = 3,3$ , 1H, H<sub>b</sub>–C(5)); 4,89 ( $m$ ,  $J_{3,4} = 9$ , 1H, H–C(4)); 5,12 ( $d \times d$ ,  $J_{2,3} = 4,5$ , 1H, H–C(3)); 5,69 ( $d$ , 1H, H–C(2)); 6,40 (s, 1H, H–C(1)); 8,37 (s, 8H, 2Ph). – SM.: 246 (13), 209 (29), 193 (25), 151 (49), 150 (100), 139 (13), 134 (11), 104 (26), 103 (12), 43 (30).

|                                                                               |       |         |        |        |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|--------|---------|
| C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> | Calc. | C 47,18 | H 3,08 | F 9,74 | N 7,18% |
| (585,41)                                                                      | Tr.   | 47,30   | 3,28   | 9,69   | 7,21%   |

*Bromures d'O*-acétyl-2-*O*-benzoyl-5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3- $\alpha$  et  $\beta$ -D-ribofurannosyle (**8**). Une solution de **5** (530 mg, 1,2 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (16 ml) contenant du bromure d'acétyle (1,2 ml) est saturée par HBr en 20 min à 0°. Après 7 jours sous agitation à 4°, on concentre, coévapore le résidu avec du benzène, puis avec du toluène. Le gel ainsi obtenu cristallise dans le benzène, ce qui fournit 484 mg (87%) de **8**: Rf 0,35 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 88,4–90,9°. – IR. (KBr): 3320 (NH), 1725 (C=O), 1600, 1550, 1452 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN.: 2,05 et 2,15 (2 s, 3H, OAc); 4,2–5,0 et 5,0–5,55 (massifs, 5H, H–C(2), H–C(3), H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 6,33 (s, 1/3H, H–C(1)  $\beta$ ); 6,80 ( $d$ ,  $J_{1,2} = 4,5$ , 2/3H, H–C(1)  $\alpha$ ); 7,2–7,6 et 7,9–8,1 (2 m, 3 et 2H, Ph). – SM.: 375 (5,8), 374 (37,8,  $M^+ - Br^-$ ), 209 (16), 192 (22), 152 (4), 139 (10), 106 (7), 105 (100), 82 (4), 77 (13).

|                                                                  |       |         |        |          |         |         |
|------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|----------|---------|---------|
| C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> | Calc. | C 42,31 | H 3,33 | Br 17,59 | F 12,55 | N 3,08% |
| (454,21)                                                         | Tr.   | 42,34   | 3,38   | 17,10    | 12,85   | 3,20%   |

*Bromure de di-O*-benzoyl-2,5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3- $\beta$ -D-ribofurannosyle (**9**). Une solution de **6** (1,6 g, 3,2 mmol) dans du benzène anhydre (140 ml) est saturée par HBr en 45 min à 8°. Après 3 h sous agitation à 20°, on concentre, coévapore le résidu avec du benzène, puis avec du toluène. Le gel ainsi obtenu cristallise dans le benzène, ce qui fournit 1,4 g (87%) de **9**: Rf 0,55 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 151,2°. – IR. (KBr): 3300 (NH), 1740, 1730 et 1710 (C=O), 1605, 1570 et 1455 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>SO): 4,40–4,65, 4,65–4,82 (massifs, 4H, H–C(3), H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,27 ( $m$ , 1H, H–C(2)); 5,40 (s, 1H, H–C(1)); 7,40–7,70 et 7,90–8,15 (2 m, 6 et 4H, 2Ph). – SM.: 436 (< 1,  $M^+ - Br^-$ ), 201 (4), 192 (3), 106 (7), 105 (100), 78 (8), 77 (41), 76 (2), 51 (5), 50 (2), 43 (3).

|                                                                  |       |         |        |          |         |         |
|------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|----------|---------|---------|
| C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> | Calc. | C 48,86 | H 3,32 | Br 15,48 | F 11,04 | N 2,71% |
| (516,28)                                                         | Tr.   | 48,97   | 3,45   | 15,70    | 10,92   | 2,86%   |

*O*-Benzoyl-5-*O*-(cyano-1-éthylidène)-1,2-désoxy-3-trifluoroacétamido-3- $\alpha$ -D-ribofurannose (**10**). A une solution de **8** (450 mg, 1 mmol) dans 15 ml de nitrométhane fraîchement distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, on ajoute sous N<sub>2</sub> et à 0° 800 mg (3,2 mmol) de cyanure mercurique préalablement séché 5 h à 140° sous 0,1 Torr. Le mélange réactionnel est agité 1 h à 0° puis 20 h à 20°. Après filtration des sels sur célite et rinçage au benzène, on concentre le filtrat, dissout le sirop obtenu dans 30 ml d'AcOEt, lave avec 2  $\times$  10 ml d'une solution aqueuse de KI à 5% puis avec 2  $\times$  5 ml d'eau. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>) et concentration, on soumet le résidu à une CCM. prép. (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/éther 1 : 1). Par recristallisation (MeOH/hexane 1 : 10), on obtient 130 mg (33%) de **10**: Rf 0,8 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 165,6–171,4°;  $[\alpha]_D^{21} = +55,5^\circ$  ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR. (KBr): 3310 (NH), 1720 (C=O), 1600, 1560 et 1455 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN.: 1,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>–C); 4,18 ( $m$ ,  $J_{3,4} = 8,5$ ,  $J_{4,5a} = 5$ ,  $J_{4,5b} = 3$ , 1H, H–C(4)); 4,37 ( $d \times d$ ,  $J_{5a,5b} = 12,5$ , 1H, H<sub>a</sub>–C(5)); 4,54 ( $m$ ,  $J_{2,3} = 5$ ,  $J_{3,NH} = 8$ , 1H, H–C(3)); 4,69 ( $d \times d$ , 1H, H<sub>b</sub>–C(5)); 4,91 ( $d \times d$ ,  $J_{1,2} = 4,1$ , 1H, H–C(2)); 6,11 ( $d$ , 1H, H–C(1)); 6,67 ( $d$  él., 1H, NH); 7,3–7,65 et 7,95–8,10 (2 m, 3 et 2H, Ph). – SM.: 400 (1,  $M^+$ ), 278 (33), 251 (9), 209 (79), 196 (19), 181 (14), 165 (23), 139 (10), 106 (7), 105 (100).

|                                                                              |       |         |        |         |         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------|---------|---------|
| C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | Calc. | C 51,01 | H 3,78 | F 14,24 | N 7,00% |
| (400,31)                                                                     | Tr.   | 51,08   | 3,87   | 14,15   | 6,96%   |

*Anhydro*-2,5-di-*O*-benzoyl-3,6-désoxy-4-trifluoroacétamido-4-D-allononitrile (**11**). A une solution de **9** (1,4 g, 2,71 mmol) dans 120 ml de nitrométhane anhydre, on ajoute sous N<sub>2</sub> en trois fois du cyanure mercurique préalablement séché (1,4 g, 5,46 mmol). Après 36 h d'agitation à 20°, le mélange réactionnel est traité comme décrit pour la préparation de **10**. La purification du sirop obtenu par CLBP.

(éther/hexane 2 : 1) fournit 189 mg (15%) de **10**: Rf 0,7 (éther de pétrole/AcOEt 3 : 2); F. 60,0°;  $[\alpha]_D^{24} = +57,5^\circ$  (c = 1,4, CHCl<sub>3</sub>). – IR. (KBr): 3320 (NH), 2250 (C≡N), 1725 (C=O), 1605, 1550 et 1452 (Ph), 1220 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>CO): 4,5–4,9 (m, 2H, H<sub>a</sub>–C(6) et H<sub>b</sub>–C(6)); 5,07 (m, J<sub>3,4</sub> = 5,3, J<sub>4,5</sub> = 8,5, 1H, H–C(4)); 5,30 (d, J<sub>2,3</sub> = 2, 1H, H–C(2)); 5,60 (m, 1H, H–C(5)); 5,98 (d × d, 1H, H–C(3)); 7,4–7,7 et 7,95–8,20 (2 m, 6 et 4H, Ph). – SM.: 340 (5), 218 (7), 123 (14), 122 (3), 106 (8), 105 (100), 83 (4), 77 (18), 71 (3), 43 (3).

|                                                                              |               |        |         |         |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | Calc. C 57,15 | H 3,71 | F 12,33 | N 6,06% |
| (462,39)                                                                     | Tr. „ 57,21   | „ 4,02 | „ 12,55 | „ 5,91% |

*Di-O-benzoyl-2,5-désoxy-3-trifluoroacétamido-3-α et β-D-ribofurannoses (12)*. Obtenu comme sous-produit lors de la purification de **11**: Rf 0,6 (AcOEt/hexane 1 : 1); F. 178,4–178,6°. – IR. (KBr): 3450 (OH), 3280 (NH), 1735 et 1710 (C=O), 1600, 1565 et 1452 (Ph), 1210 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>CO) (anomère β): 4,5–4,9 (m, J<sub>3,4</sub> = 8,5, 3H, H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,08 (d × d, J<sub>2,3</sub> = 5, H–C(3)); 5,49 (d, 1H, H–C(2)); 5,55 (s, 1H, H–C(1)); 7,35–7,75 et 8,0–8,20 (2 m, 6 et 4H, Ph). – SM.: 435 (2, M<sup>+</sup>–H<sub>2</sub>O), 434 (2), 218 (2), 209 (2), 123 (2), 122 (3), 106 (9), 105 (100), 78 (2), 77 (30).

|                                                                |               |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> | Calc. C 55,63 | H 4,00 | F 12,57 | N 3,09% |
| (453,38)                                                       | Tr. „ 55,75   | „ 4,23 | „ 12,51 | „ 3,20% |

*Désoxy-3-di-O-p-nitrobenzoyl-2,5-trifluoroacétamido-3-α et β-D-ribofurannoses (13)*. En soumettant 7 (420 mg, 0,72 mmol) à l'action d'une solution saturée de HBr dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) contenant du bromure d'acétyle (1,2 ml) comme décrit pour la préparation de **8**, on obtient 400 mg (94%) de bromure de désoxy-3-di-O-p-nitrobenzoyl-2,5-trifluoroacétamido-3-D-ribofurannosyle. Ce bromure est traité sans purification par le cyanure mercurique comme décrit pour la préparation de **11**, ce qui fournit 280 mg (76%) de **13** recristallisé dans éther/hexane: Rf 0,3 (éther de pétrole/AcOEt 3 : 2); F. 202,0–204,8°. – IR. (KBr): 3530 (OH), 3270 (NH), 1730 et 1695 (C=O), 1600, 1555 et 1525 (Ph), 1210 (CF<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-RMN. ((D<sub>6</sub>) Me<sub>2</sub>CO) (anomère β): 4,35–4,85 (m, J<sub>3,4</sub> = 8,1, 3H, H–C(4), H<sub>a</sub>–C(5) et H<sub>b</sub>–C(5)); 5,05 (m, J<sub>2,3</sub> = 4,4, J<sub>3,NH</sub> = 8, 1H, H–C(3)); 5,48 (d, 1H, H–C(2)); 5,54 (d él., J<sub>1,OH</sub> = 4,3, 1H, H–C(1)); 6,18 (d él., 1H, OH); 8,28 (s, 8H, 2 Ph), 8,75 (d él., 1H, NH). – SM.: 209 (13), 168 (16), 167 (100), 151 (25), 150 (71), 137 (14), 121 (48), 104 (29), 75 (15), 65 (31).

|                                                                               |               |        |         |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> | Calc. C 46,42 | H 2,97 | F 10,49 | N 7,70% |
| (543,36)                                                                      | Tr. „ 46,51   | „ 3,14 | „ 10,59 | „ 7,72% |

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Hanessian & A. G. Pernet, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 33, 111 (1976).
- [2] J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, A. Grouiller & N. Sarda, Helv. 62, 833 (1979).
- [3] M. Bobek & J. Farkas, Coll. Czech. Chem. Commun. 34, 247 (1969).
- [4] G. Barnathan, T. Huynh Dinh, A. Kolb & J. Igolen, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 274, 2192 (1972).
- [5] H. S. El Khadem & S. H. El Ashry, Carbohydr. Res. 32, 339 (1974).
- [6] H. S. El Khadem, T. D. Audichya & M. J. Whitee, Carbohydr. Res. 33, 329 (1974).
- [7] H. S. El Khadem, T. D. Audichya, S. H. El Ashry & R. Sindric, Carbohydr. Res. 41, 318 (1975).
- [8] H. S. El Khadem, T. D. Audichya, D. A. Niemeyer & J. Kloss, Carbohydr. Res. 47, 233 (1976).
- [9] G. Barnathan, T. Huynh Dinh, A. Kolb & J. Igolen, Eur. J. Med. Chem. 11, 67 (1976).
- [10] G. Wulff & G. Röhle, Ang. Chem. Int. Ed. 13, 157 (1974).
- [11] A. N. Fujiwara, E. M. Acton & L. Goodman, J. Heterocycl. Chem. 7, 891 (1970).
- [12] F. W. Lichtenthaler, E. Cuny, T. Morino & I. Rychlik, Chem. Ber. 112, 2588 (1979).
- [13] J. M. J. Tronchet & R. E. Moskalyk, Helv. 55, 2816 (1972).
- [14] B. Coxon & H. G. Fletcher jr, J. Am. Chem. Soc. 85, 2637 (1963).
- [15] V. I. Betaneli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Bachinowsky & N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 68, C11 (1979).
- [16] R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 130, 55 (1939).
- [17] M. Martin-Lomas & M. E. Chacon-Fuertes, Carbohydr. Res. 59, 604 (1977).
- [18] J. M. J. Tronchet & M. A. Massoud, Helv. 62, 1632 (1979).