

SYNTHÈSE DE L'APIOSE ET DE COMPOSÉS VOISINS PAR DES RÉACTIONS DE WITTIG*

JEAN M J TRONCHET† ET JEANNINE TRONCHET

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

(Reçu le 4 octobre 1973, accepté le 16 novembre 1973)

ABSTRACT

Treatment of 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-*glycero*-tetros-3-ulofuranose (7) with cyanomethylenetriphenylphosphorane gave in excellent yield a mixture of the geometrical isomers of the corresponding cyanomethylenic derivative. After treatment with potassium permanganate, and then with sodium borohydride, this unsaturated, branched-chain sugar derivative was stereospecifically converted into 3-C-hydroxy-methyl-1,2-*O*-isopropylidene- β -L-threofuranose. Similarly, treatment of the L-enantiomer of 7 with methylthiomethylenetriphenylphosphorane gave the expected methylthiomethylenic analogs, from which 3-deoxy-3-C-methyl and 3-deoxy-3-C-dimethoxymethyl derivatives were prepared. Wittig reactions thus allow the synthesis of branched-chain sugars bearing the side-chain on the more hindered side of the ring, compounds which are difficult to obtain by other methods.

SOMMAIRE

Le traitement du 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-*glycéro*-téetros-3-ulofuranose (7) par du cyanométhylénetriphénylphosphorane fournit avec un excellent rendement un mélange des isomères géométriques du sucre cyanométhylénique correspondant. Traité par du permanganate de potassium, puis par du borohydure de sodium, ce sucre insaturé ramifié conduit stéréospécifiquement au 3-C-hydroxyméthyl-1,2-*O*-isopropylidène- β -L-thréofuranose. De la même façon, l'énanthiomère L de 7 traité par du méthylthiométhylénetriphénylphosphorane fournit les sucres méthylthiométhyléniques attendus, à partir desquels on prépare des dérivés 3-désoxy-3-C-méthylés et 3-désoxy-3-C-diméthoxyméthylé. Les réactions de Wittig permettent ainsi la synthèse

*Chimie et pharmacologie de l'apiose Partie V La référence 1 constitue la 4^e communication de cette série. La matière de cette communication constitue une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences² de J T Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subsidies n° 2123-69 et 2479-71). Communication considérée également comme la 19^e de la série « Utilisation d'Ylides du Phosphore en Chimie des Sucres » (18^e communication, cf Ref 3). Ce travail a fait l'objet de communications préliminaires^{4,5}.

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

de sucres ramifiés portant la ramifications sur la face la plus encombrée du cycle, composés difficiles à obtenir par d'autres méthodes

INTRODUCTION

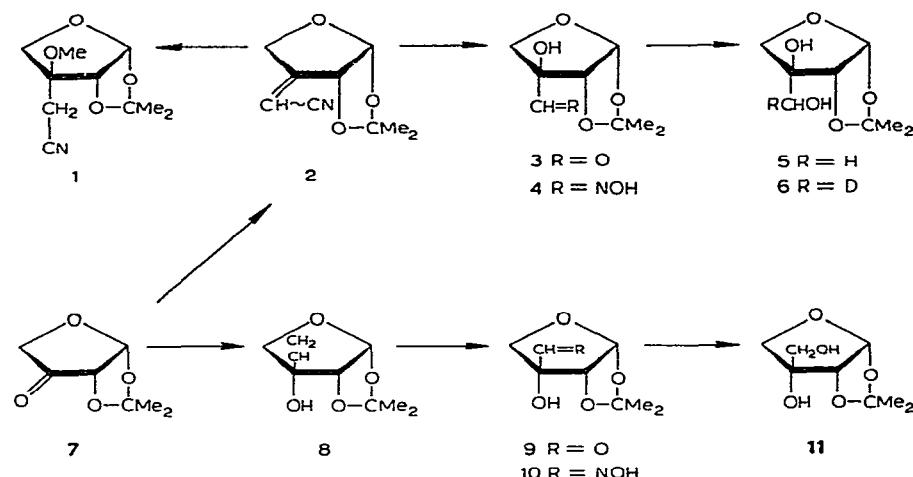
Les analogues de nucléosides naturels, en particulier ceux dans lesquels la copule glucidique consiste en un sucre ramifié, constituent des modèles pharmacologiques intéressants⁶. Bien que, parmi ces sucres ramifiés, l'apiose, isomère de position du ribose, occupe *a priori* une place de choix, un nombre relativement faible d'apiosides ont été préparés^{1 2 7 8}

De très nombreuses synthèses de l'apiose ont par contre été décrites⁹, mais il n'existe pas, avant les travaux relatifs ci-après, de techniques permettant de préparer, stéréospécifiquement et à partir d'un précurseur commun, les 3-C-hydroxyméthyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-thréo (5) et α-D-érythro-furanoses (11) et de marquer spécifiquement par un isotope de l'hydrogène l'un ou l'autre des groupements hydroxyméthyles diastéréotropiques de l'apiose. Nous avons antérieurement décrit^{1 7 10} la synthèse de 11 par application d'une réaction de Grignard au 1,2-O-isopropylidène-α-D-glycéro-tétrofuranos-3-ulose (7). Dans la présente communication nous rapportons la synthèse stéréospécifique de 5 à partir de ce même ceto-sucré 7 par une voie réactionnelle mettant en jeu une réaction de Wittig. Nous montrons également l'intérêt des réactions de Wittig pour l'accession à d'autres types de sucres ramifiés et étudions la stéréosélectivité de ces réactions.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le tetrosulose¹¹ 7, traité par du cyanométhylénetriphénylphosphorane fournit avec un bon rendement un mélange des isomères géométriques de 2 qui sont séparés par ccm. La configuration *cis** ou *trans** de ces composés a été antérieurement établie⁵ par rmn et leur conformation étudiée¹². Le système cyanovinylidénique ($>\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$) de 2, du fait de son caractère de « pseudo-carbonyle »¹³, se prête à des réactions d'addition nucléophile conjuguée. Ainsi, traité par du méthanol en présence de méthylate de sodium, un mélange de *cis*- et *trans*-2 fournit 1, dont la configuration est indiquée par l'existence d'une constante de couplage $^4J_{2,4_{exo}}$ correspondant à une disposition en W de H-C-2-C-3-C-4-H_{exo} rencontrée dans ce type de composés lorsqu'ils sont de configuration *thréo*, le groupement carboné porté par C-3 ayant tendance à adopter une disposition équatoriale. La réaction est absolument stéréospécifique et il est impossible de mettre en évidence (cgl) dans le milieu réactionnel l'épimère en C-3 de 1. Soumis à une dihydroxylation (permanganate de potassium), 2 fournit 3 sans qu'il soit possible de mettre en évidence la cyanhydrine intermédiaire. La formation de 3 est prouvée par les réactions qu'il fournit (*vide infra*) et par son spectre ir ($\nu \text{O}-\text{H}$, $\nu \text{C}=\text{O}$) mais ce composé n'est pas isolé à l'état pur car il est peu

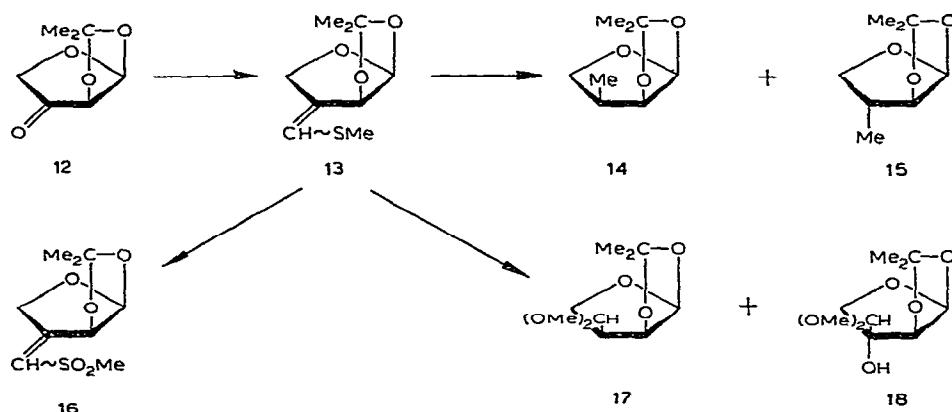
*Nous appelons *cis* les composés dans lesquels H-3' et C-2 sont en relation *cis*.



stable et se transforme rapidement en un composé cristallin (p f 131–141°) ne possédant pas de groupe carbonyle (1 r) mais présentant une analyse élémentaire compatible avec la structure de 3. Il s'agit sans doute d'un dimère. La structure de 3 est néanmoins établie sans ambiguïté par la préparation de son oxime 4 dont le spectre de r m n comporte une faible constante de couplage $^4J_{2,4\text{exo}}$ indiquant une configuration *thréo*. Cette attribution de configuration est du reste confirmée par la comparaison de 4 avec son épimère en C-3 (10) obtenu par une suite de réactions de stéréochimie bien établie¹. La structure de 3 est également prouvée par sa réduction à l'aide de borohydrure de sodium qui fournit 5, identique au produit obtenu selon Long et coll¹⁴ à partir de feuilles de *Zostera marina L.* et différent de son épimère en C-3 (11) que nous avons préparé¹⁰ par une réaction de Grignard. L'utilisation de borodeutériure de sodium pour la réduction conduit à 6, analogue deutérié de 5. Ce marquage permet de distinguer dans les spectres de r m n les signaux correspondant à chacun des deux groupements méthylène de 5 et est également très utile pour l'interprétation des s m dont l'étude fera l'objet d'un prochain mémoire. La réaction de dihydroxylation est tout à fait stéréospécifique et il est impossible de mettre en évidence (c g 1) la présence de 11 dans le milieu réactionnel après dihydroxylation suivie de réduction de 2. Comme nous l'avons antérieurement indiqué^{5,15}, cette suite de réactions constitue une voie de synthèse stéréospécifique, à partir d'un céto-sucre, de sucres ramifiés à groupements *gem*-hydroxyle-formyle et *gem*-hydroxyle-hydroxyméthyle dans lesquels le chaînon carboné se trouve sur la face la plus encombrée du cycle. Cette technique complète donc heureusement la technique classique d'accession aux sucres ramifiés à groupement *gem*-hydroxyle-formyle, à savoir traitement d'un céto-sucre par du bromure de vinylmagnésium suivi d'une ozonolyse, qui suit une stéréochimie inverse (fixation du chaînon carboné sur la face la moins encombrée de la molécule).

Un autre ylide du phosphore récemment introduit en chimie des sucres¹⁶, le méthylthiométhylénetriphénylphosphorane, présente un grand intérêt synthétique

car il permet la préparation de sucres ramifiés portant un hydrogène au point de ramifications. Ainsi, le traitement par ce dernier ylide de l'1,2-*O*-isopropylidène- α -L-glycéro-tétros-3-ulofuranose¹¹ (12) — utilisé dans ce travail parce que plus facilement accessible que son énantiomère D (7) — fournit un mélange de *cis*- et *trans*-13, mélange qui n'a pu être résolu totalement en ses constituants. L'étude de mélanges enrichis en l'un ou l'autre des isomères géométriques de 13 a néanmoins permis de



déterminer certaines des propriétés de chacun de ces composés. L'oxydation (tétraoxyde d'osmium, peroxyde d'hydrogène) de 13 fournit un mélange de *cis*- et *trans*-16. La configuration de chacun des deux isomères de 16 (et par conséquent celle des deux isomères de 13) est établie en se basant sur le fait que le groupement méthylsulfonyle déblinde considérablement¹⁷ le ou les protons allyliques avec lesquels il est en relation cisoïde¹². La désulfuration-hydrogénéation de 13 au moyen de nickel de Raney fournit un mélange (4:1) de 14 et 15 (r.m.n., c.g.l.).

La méthoxymercuration-démércuration-demercaptalation¹⁶ de sucres méthylthiométhyléniques à double liaison terminale constitue une excellente voie d'accès aux 2-désoxy-aldooses¹⁶. Par contre, les méthyl-4-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-6-*O*-méthyl-4-C-méthylthiométhylène- α -D-*lyxo*-hexopyranosides¹⁸ et les 3-désoxy-1,2,5,6-di-*O*-isopropylidène-3-C-méthylthiométhylène- α -D-*ribo*- et α -D-*lyxo*-hexofuranooses¹⁹ sont totalement réfractaires à cette réaction. Le composé 13 occupe de ce point de vue une position intermédiaire. Soumis à la réaction, même dans des conditions énergiques, il n'est que partiellement consommé et le rendement en 17 est faible (15%). La réaction est néanmoins stéréospécifique et l'épimère en C-3 de 17 ne se forme pas. Le spectre de r.m.n. de 17 est compliqué (Fig. 1), mais l'utilisation combinée de la double résonance et du calcul de sub-spectres permet d'en extraire tous les paramètres qui prouvent (en particulier la valeur relativement élevée de $J_{2,3}$) sa configuration *érythro*. Un composé mineur comportant un groupement hydroxyle (1 r.m.n.) et deux groupements méthoxyles se forme également par un mécanisme non élucidé. Nous lui attribuons la structure 18 (configuration *thréo*) sur la base de ses spectres de r.m.n. (en particulier $J_{2,4\text{exo}}$, 0,8 Hz) et de masse [perte du fragment $\text{CH}(\text{OMe})_2$].

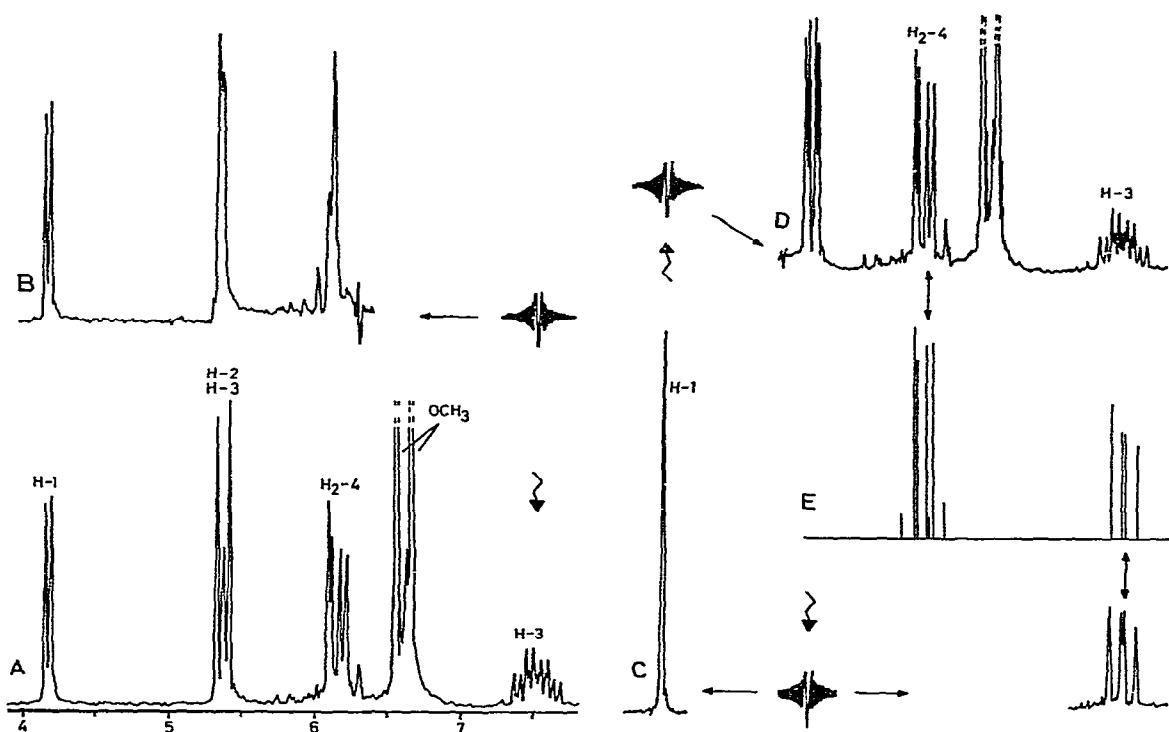


Fig. 1 Spectre de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*) partiel (τ 4-8) de 17. A, spectre avant irradiation, B, irradiation de H-3, C, irradiation de H-2 et H-3', D, irradiation de H-1, E, sub-spectre calculé du système ABX H₂-4, H-3

Ainsi, la stéréosélectivité des différentes réactions cinétiquement contrôlées effectuées sur ces alcènes ramifiés est excellente sauf dans le cas de la désulfuration-hydrogénéation des dérivés méthylthiométhyléniques. Cette observation est générale^{10,13,15} et peut être expliquée de la façon suivante¹⁵. Le réactif attaquerait toujours par la face la moins encombrée du cycle. Si la formation d'une liaison avec C-3 précède l'établissement d'une liaison avec C-3' ou est synchrone avec elle (action d'un nucléophile ou du permanganate de potassium sur les dérivés cyanométhyléniques, méthoxymercuration des composés méthylthiométhyléniques), on obtient exclusivement le produit correspondant à un contrôle par le produit initial. Si, par contre, l'attaque sur C-3' peut précéder l'attaque sur C-3 (désulfuration-hydrogénéation des dérivés méthylthiométhyléniques), une réhybridation de ce dernier carbone est possible et un contrôle par les produits finals peut donner les composés formés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales — Les évaporation ont été effectuées sous vide à une température inférieure à 40°. Les points de fusion ont été mesurés sous microscope

sur platine Leitz ou sur platine Mettler FP 52 et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (c c m) ont été effectuées sur plaques de $7,7 \times 2,5$ cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck » activé à 110° , distance de migration 6 cm, solvant (Solv) de migration en v/v. Les plaques sont examinées sous une lampe u v, puis traitées par une solution aqueuse à 0,05 % de permanganate de potassium et (ou) par le réactif phosphomolybdique sulfurique²⁰. Les chromatographies sur couche préparative (c c p) ont été réalisées sur plaques de 40×20 cm recouvertes d'une couche de 20 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck ». Le support utilisé pour les chromatographies sur colonne sèche²¹ (c c s) a été le « Silicagel Woelm pour colonne sèche ». Les c g l analytiques ont été effectuées avec un appareil Perkin-Elmer F 11 (détecteur à ionisation de flamme, colonne de $180 \times 0,3$ cm), phase stationnaire sébacate de néopentylglycol 0,5 % sur Chromosorb W (60–80 mesh). Les volumes de rétention sont rapportés à celui du 1,2,5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (V_{RR} 1,00) utilisé comme étalon interne. Les spectres i r ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 157, les spectres de r m n à 60 MHz sur appareil Perkin-Elmer R 12 muni de l'accessoire de double résonance, les spectres à 90 MHz sur appareil Perkin-Elmer R 32 et les spectres à 100 MHz sur appareil Varian XL 100. Les déplacements chimiques sont donnés dans l'échelle τ et les spectres mesurés à 35° sur des solutions (10–20 %) dans le chloroforme-*d* (sauf indication contraire) contenant du tétraméthylsilane (τ 10,00) comme étalon interne. Dans la règle, les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre (1 Hz $\geq 0,45$ cm). L'interprétation des spectres est généralement du premier ordre, seuls certains d'entre eux ayant été calculés (calc.) à l'aide des programmes NMREN et NMRIT²². Nous utilisons les abréviations suivantes s, singulet, d, doublet, t, triplet, q, quadruplet, m, multiplet, p, proton, él, élargi. Les attributions ont été, dans la règle, vérifiées par double résonance. 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 analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K Eder (Genève).

cis- et trans-3-C-Cyanométhylène-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glycéro-tétrofuranose (cis-2 et trans-2) — *A* Une solution de 1,2-O-isopropylidène- α -D-glycéro-tétros-3-ulofuranose^{11,23} (7,2 g, 12 mmoles), dans le benzène (50 ml) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 16,6 mmoles de cyanométhylénetriphénylphosphorane dans le diméthyl sulfoxyde (20 ml) obtenue à partir de chlorure de cyanométhyltriphenylphosphonium²⁴ (5,77 g, 17,2 mmoles) et d'une suspension d'hydrure de sodium à 60 % (0,66 g, 16,6 mmoles). Après 3 h à 20° , on refroidit à 0° , ajoute 50 ml d'eau, agite puis extrait à l'éther (3 \times 50 ml). Les extraits éthérés réunis, lavés (2 \times 50 ml d'eau), sechés (sulfate de magnésium) fournissent par distillation, (65° , 10^{-3} Torr) 1,52 g (70 %) d'un mélange (1,1, c g l) des alcènes *cis*-2 et *trans*-2 qui sont séparés par c c p (Solv, éther-hexane 5/1).

B À une solution de 7 (1,6 g, 10 mmoles) dans le benzène (20 ml), on ajoute du cyanométhylénetriphénylphosphorane²⁵ (4,5 g, 15 mmoles). Après 30 min à 20° , on ajoute 50 ml d'eau et traite le milieu réactionnel comme décrit sous *A*. On obtient

après distillation 1,14 g (63%) d'un mélange (35,5.64,5, c g 1) de *cis*-et *trans*-2 qui sont séparés comme décrit ci-dessus

Le composé *cis*-2 est un sirop, $[\alpha]_D^{23} + 164^\circ$ (*c* 1,4, chloroforme), c cm (Solv, éther-hexane 5 1) R_F 0,65, $V_{RR}^{150^\circ}$ 0,35, spectre i r $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 4,50 (C≡N), 6,05 (C=C), 7,25 et 7,30 μm (CMe₂), données de r m n (100 MHz, calc) τ 4,07 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 4,38 (ddd, 1 p, $J_{2,3}$ 1,13 Hz, $J_{3,4\text{endo}}$ 1,9 Hz, $J_{3,4\text{exo}}$ 3,35 Hz, H-3'), 5,08 (dt, 1 p, $J_{2,4\text{endo}}$ 1,24 Hz, H-2), 5,17 (ddd, 1 p, $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$ 16,4 Hz, H_{endo}-4), 5,31 (dd, 1 p, H_{exo}-4), 8,52 et 8,62 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 43 (100), 124 (75), 180 (57), 166 (47) ($M^+ - \text{Me}$), 59 (19), 66 (15), 39 (14), 41 (12), 95 (9), 67 (9)

Anal Calc pour C₉H₁₁NO₃ (181,20) C, 59,66, H, 6,12, N, 7,73 Trouvé C, 59,62, H, 6,06, N, 7,80

Le composé *trans*-2 a un p f 57–58,5°, $[\alpha]_D^{23} + 303,4^\circ$ (*c* 0,45, chloroforme), c cm (Solv, éther-hexane 5 1) R_F 0,55, $V_{RR}^{150^\circ}$ 1,44, spectre i r $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 4,50 (C≡N), 6,05 (C=C), 7,25 et 7,29 μm (CMe₂), données de r m n (100 MHz) τ 4,05 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 4,52 (dt, 1 p, $J_{2,3}$ 1,4 Hz, $J_{3,4\text{endo}}$ 2,5 Hz, $J_{3,4\text{exo}}$ 1,8 Hz, H-3'), 4,87 (dt, 1 p, $J_{2,4\text{endo}}$ 1,4 Hz, H-2), 5,27 (qd, 1 p, $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$ 15,0 Hz, H_{endo}-4), 5,54 (q, 1 p, H_{exo}-4), 8,52 et 8,62 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 43 (100), 180 (95), 124 (91), 166 (75) ($M^+ - \text{Me}$), 59 (22), 66 (19), 39 (19), 41 (15), 67 (12), 181 (10,0) (M^+)

Anal Calc pour C₉H₁₁NO₃ (181,20) C, 59,66, H, 6,12, N, 7,73 Trouve C, 59,70, H, 6,17, N, 7,69.

3-C-Cyanométhyl-3-O-méthyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-thréofuranose (1) — À une solution d'un mélange de *cis*- et *trans*-2 (100 mg, 0,55 mmole) dans le méthanol (10 ml) on ajoute environ 1 mg de sodium. Après 8 h à 20°, 2 est intégralement converti en 3 (c cm). On ajoute alors 3 ml de résine Dowex 50 (H⁺), filtre et évapore le solvant. La recristallisation (éther-hexane) des cristaux obtenus fournit 88 mg (75%) de 1, p f 103,5–104,3°, $[\alpha]_D^{23} + 66^\circ$ (*c* 0,4, chloroforme), c cm (Solv, éther) R_F 0,65, $V_{RR}^{170^\circ}$ 0,62, spectre i r $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 4,42 (C≡N), 7,22 et 7,28 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) τ 3,94 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,1 Hz, H-1), 5,52 (dd, 1 p, $J_{2,4\text{exo}}$ 1,1 Hz, H-2), 5,74 (dd, $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$ 11,0 Hz, H_{exo}-4), 6,19 (d, 1 p, H_{endo}-4), 6,51 (s, 3 p, OMe), 7,18 (s, 2 p, CH₂CN), 8,41 et 8,61 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 97 (100), 124 (45), 43 (37), 98 (27), 54 (23), 198 (21) ($M^+ - \text{Me}$), 58 (18), 73 (11), 55 (10), 166 (9) ($M^+ - \text{Me} - \text{MeOH}$), 125 (8)

Anal Calc pour C₁₀H₁₅NO₄ (213,20) C, 56,34, H, 7,10, N, 6,58 Trouvé C, 56,21, H, 7,37, N, 6,42

Oxime du 3-C-formyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-thréofuranose (4) — À une solution d'un mélange de *cis*- et *trans*-2 (543 mg, 3 mmoles) dans l'acétone (5 ml), on ajoute à 0° une solution de 474 mg (3 mmoles) de permanganate de potassium dans 25 ml d'acétone. Après 30 min, 2 a été intégralement consommé (c cm). On ajoute alors de la glace (10 g), élimine l'acétone par distillation et extrait par de l'acétate d'éthyle (3 × 50 ml). Les extraits organiques réunis, séchés (sulfate de magnésium) abandonnent par évaporation du solvant 415 mg (74%) d'un sirop à peu près homogène par c cm (3) et dont le spectre i r présente des maximums d'absorption à 2,95 (OH) et 5,88 μm (C=O). Ce sirop est utilisé tel quel pour effectuer les réactions

suitantes Abandonné à lui-même il se transforme en un solide ($p\ f$ 131–141°) ne possédant pas de groupement carbonyle (1 r) mais dont l'analyse élémentaire est en accord avec la structure $(C_8H_{12}O_5)_n$

Anal Calc pour $(C_8H_{12}O_5)_n$ (188,18)_n C, 51,06, H, 6,42 Trouvé · C, 51,04, H, 6,34

À 3 (230 mg, 1,08 mmole), on ajoute une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (417 mg, 6,25 mmoles) dans le méthanol (10 ml), puis 625 mg (6,25 mmoles) d'hydrogénocarbonate de potassium et une goutte d'eau On porte à l'ébullition sous reflux pendant 30 min, filtre, évapore à sec le filtrat et extrait par 3 × 10 ml d'éther Les extraits éthéris réunis, séchés (sulfate de magnésium) fournissent par évaporation du solvant 168 mg (69 %) de 4 cristallin L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation (éther-hexane), $p\ f$ 140,0–140,6°, $[\alpha]_D^{20} + 102^\circ$ (c 0,3, chloroforme), c cm (Solv, éther). R_F 0,65, $V_{RR}^{180^\circ}$ 2,4; spectre 1 r. λ_{max}^{KBr} 2,92 et 2,93 (COH et NOH), 6,10 (C=N), 7,22 et 7,29 μm (CMe₂), données de r m.n (90 MHz) τ 2,34 (s, 1 p, H-3'), 3,99 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,2 Hz, H-1), 5,61 (dd, 1 p, $J_{2,4_{exo}}$ 0,9 Hz, H-2), 5,85 (d, 1 p, $J_{4_{endo},4_{exo}}$ 10,0 Hz, H_{endo}-4), 6,20 (dd, 1 p, H_{exo}-4), 8,47 et 8,68 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 59 (100), 87 (34), 115 (23), 128 (15), 188 (13) ($M^+ - Me$), 43 (13), 98 (7), 85 (7), 145 (7), 100 (6)

Anal Calc pour $C_8H_{13}NO_5$ (203,19) C, 47,28, H, 6,44; N, 6,89 Trouvé : C, 47,46, H, 6,38, N, 6,68

3-C-Hydroxyméthyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-thréofuranose (5) et 3-C-hydroxy-méthyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-thréofuranose-d-3' (6) — À une solution de 3 (183 mg, 0,97 mmole) dans l'eau (10 ml), on ajoute 38 mg (1 mmole) de borohydrure de sodium Après 30 min à 25°, on ajoute 3 ml de résine Dowex 50 (H^+), filtre, évapore à sec le filtrat, reprend par 10 ml de méthanol et évapore à sec Le traitement par le méthanol est répété 2 fois On reprend alors le résidu par 10 ml de dichlorométhane, filtre et evapore à sec On obtient ainsi 113 mg (60 %) de 5, $p\ f$ 124–125° (litt¹⁴ $p\ f$ 124–125°), identique à tous points de vue (c cm, c gl, 1 r, r m n, s m) à un échantillon préparé selon Réf 14

En traitant de la même façon 3 (212 mg, 1,12 mmole) par le borodeutériure de sodium (48,3 mg, 1,15 mmole), on obtient 128 mg (59 %) de 6 qui se différencie de 5 comme prévu (s.m), ce qui permet d'attribuer à H₂C-3' les doublets à τ 6,04 et 6,30 du spectre de r m n de 5

Oxime du 3-C-formyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-érythrofuranose (10) — La technique décrite pour la préparation de 4, appliquée à 9 (575 mg, 3 mmoles), obtenu par ozonolyse¹ de 8, fournit 10, (360 mg, 77 %), p.f 112–113°, $[\alpha]_D^{25} + 62,5^\circ$ (c 0,6, chloroforme), c cm (Solv, éther) R_F 0,75, $V_{RR}^{180^\circ}$ 1,7, spectre 1 r. λ_{max}^{KBr} 2,92 et 2,99 (COH et NOH), 6,10 (C=N), 7,21 et 7,29 μm (CMe₂), données de r m n (60 MHz) τ 2,33 (s, 1 p, H-3'), 4,03 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,39 (d, 1 p, H-2), 5,93 et 6,14 (2 d, 2 × 1 p, $J_{4a,4b}$ 9,2 Hz, H₂-4), 8,39 et 8,57 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 59 (100), 87 (71), 43 (46), 115 (44), 128 (42), 98 (28), 188 (26) ($M^+ - Me$), 71 (23), 145 (19), 170 (11)

Anal Calc pour C₈H₁₃NO₅ (203,19) · C, 47,28, H, 6,44, N, 6,89 Trouvé C, 47,22, H, 6,45, N, 6,81

(*cis* + *trans*)-3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthylthiométhylène- α -L-glycéro-tétrofuranose (**13**) — Une suspension d'hydrure de sodium (1,08 g, 45 mmoles) dans le diméthyl sulfoxyde (22 ml) est agitée sous azote pendant 45 min à 80°, puis refroidie à 5°. À la solution ainsi obtenue on ajoute une solution, préparée à 110° puis légèrement refroidie, de 16,5 g (46 mmoles) de chlorure de méthylthiométhyltriphenylphosphonium²⁶ dans 45 ml de diméthyl sulfoxyde. On obtient après 10 min d'agitation une suspension jaune clair de méthylthiométhylénetriphénylphosphorane qui est ajoutée goutte à goutte, sous azote, à -20° et sous forte agitation, à une solution de 1,2-O-isopropylidène- α -L-glycéro-tétros-3-ulofuranose^{11 23} (**12**) (4,67 g, 29,5 mmoles) dans l'éther (50 ml). Après 2 h à 20°, on ajoute 100 ml d'eau glacée, décante la phase éthérée et extrait la phase aqueuse à l'éther (3 × 50 ml). Les extraits éthérés réunis, séchés (sulfate de magnésium) sont évaporés et soumis à une cccs (500 g de Silicagel, Solv. éther-hexane 2/1) qui fournit 3,68 g (60%) d'un mélange (16/9) de *cis*- et *trans*-**13**, sirop, ccm (Solv, éther-hexane 1/2) R_F 0,7 (*cis*) et 0,55 (*trans*), V_{RR}^{160°} 0,34 (*cis*) et 0,37 (*trans*), spectre i r : λ_{max}^{KBr} 6,06 (C=C), 7,24 et 7,30 μm (CMe₂); données de r m n (60 MHz) · *cis*-**13** : τ 3,62 (ddd, 1 p, J_{2,3} 0,7 Hz, J_{3,4 endo} 2,0 Hz, J_{3',4exo} 2,0 Hz, H-3'), 4,12 (d, 1 p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1), 5,01 (ddd, 1 p, J_{2,4endo} ≈ 1,4 Hz, H-2), 5,50 (m, 2 p, H₂-4), 7,68 (s, 3 p, SMe), 8,52 et 8,65 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), *trans*-**13** · τ 3,80 (ddd, 1 p, J_{2,3} 1,1 Hz, J_{3',4exo} 1,2 Hz, J_{3',4endo} 1,8 Hz, H-3'), 4,09 (d, 1 p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1), 4,89 (ddd, 1 p, J_{2,4endo} 1,1 Hz, H-2), 5,33 (ddd, 1 p, J_{4endo,4exo} 12,0 Hz, H_{endo}-4), 5,65 (dd, 1 p, H_{exo}-4), 7,68 (s, 3 p, SMe), 8,52 et 8,65 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 202 (M⁺), 187 (M⁺ - Me)

Anal Calc pour C₉H₁₄O₃S (202,27) C, 53,52; H, 6,99, S, 15,87 Trouvé · C, 53,56; H, 6,89, S, 15,70

(*cis*+*trans*)-3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-C-méthylsulfonylméthylène- α -L-glycéro-tétrofuranose (**16**) — À une solution de **13** (*cis*+*trans*) (200 mg, 0,99 mmole) dans l'éther (20 ml), on ajoute à 20° 0,2 ml (≈ 2 mmoles) d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 30%, puis 66 mg (0,34 mmole) de carbonate de baryum et 13 mg (0,05 mmole) de tétraoxyde d'osmium. Après 2 h de réaction, on ajoute encore 0,2 ml de la solution de peroxyde d'hydrogène à 30%, 2 h après cette addition, la réaction est terminée (ccm). On ajoute alors 10 ml d'une solution à 10% de sulfate ferreux et décante la phase éthérée qui, séchée (sulfate de magnésium) et évaporée, donne 176 mg (75%) d'un mélange de *cis*- et *trans*-**16**, solide cristallin comportant deux sortes de cristaux (microscope) p f 54–56° et 68–70°; ccm (Solv, éther) R_F 0,35, V_{RR}^{150°} 0,34 (*cis*) et 0,38 (*trans*), spectre i r. λ_{max}^{KBr} 6,09 (C=C), 7,24 et 7,30 (CMe₂), 7,70 et 8,80 μm (SO₂), données de r m n (60 MHz) (*cis*-**16**) τ 3,47 (ddd, 1 p, J_{2,3} 1,2 Hz, J_{3',4a} 2,0 Hz, J_{3',4b} 2,0 Hz, H-3'), 4,10 (d, 1 p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1), 5,02 (dd, 1 p, H-2), 4,86–5,04 (m, 2 p, H₂-4), 7,02 (s, 3 p, SO₂Me), 8,50 et 8,60 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s m 219 (M⁺ - Me)

Anal Calc pour C₉H₁₄O₅S (234,30) C, 46,14; H, 6,02, S, 13,68 Trouvé · C, 46,23, H, 6,13, S, 13,60

Désulfuration-hydrogénéation de 13 — À une solution de 13 (450 mg, 2,22 mmoles) dans l'éthanol (50 ml), on ajoute 3 g de nickel de Raney fraîchement préparé²⁷. Après 2 h d'ébullition à reflux, on filtre et rince le catalyseur à l'éther (50 ml). Les phases organiques réunies, séchées (sulfate de magnésium) fournissent par évaporation des solvants 300 mg (80 %) d'un sirop homogène par c.c.m., qui est un mélange (4/1) de 14 et 15, c.c.m. (Solv., éther-hexane 1/2). R_F 0,50; $V_{RR}^{170^\circ}$ 0,0176 (14) et 0,0192 (15), spectre 1.r. $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 7,25 et 7,30 μm (CMe₂), données de r.m.n. (100 MHz) (14) τ 4,17 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,47 (t, 1 p, $J_{2,3}$ 4,2 Hz, H-2), 6,12 (dd, 1 p, $J_{3,4\text{endo}}$ 11,0 Hz, $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$ 8,0 Hz, H-*endo*-4), 6,42 (dd, 1 p, $J_{3,4\text{exo}}$ 7,1 Hz, H-*exo*-4), 7,88 (m, 1 p, H-3), 8,93 (d, 3 p, $J_{3,3'}$ 7,0 Hz, H₃-3'), 8,49 et 8,67 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), (15) τ 4,17 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,66 (d, 1 p, $J_{2,3}$ ≈ 0, H-2), 5,86 (dd, 1 p, $J_{3,4\text{endo}}$ 4,5 Hz, $J_{4\text{endo},4\text{exo}}$ 7,0 Hz, H-*endo*-4), ≈ 6,48 (d, 1 p, H-*exo*-4) ≈ 8,0 (m, 1 p, H-3), 9,02 (d, 3 p, $J_{3,3'}$ 8,0 Hz, H₃-3'), 8,49 et 8,67 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s.m. 143 ($M^+ - \text{Me}$)

Anal. Calc pour C₈H₁₄O₃ (158,19). C, 60,74, H, 8,92 Trouvé. C, 60,79, H, 9,09

Diméthylacétals du 3-désoxy-3-C-formyl-1,2-O-isopropylidène- α -L-érythro-furanose (17) et du 3-C-formyl-1,2-O-isopropylidène- β -D-thréofuranose (18) — À une solution de (*cis+trans*)-13 (606 mg, 3 mmoles) dans le méthanol (15 ml), on ajoute 1,62 g (7,5 mmoles) d'oxyde jaune de mercure et 1,79 g (6,6 mmoles) de chlorure mercurique. On maintient à 60° sous agitation en suivant le cours de la réaction (c.c.m.). Après 24 h on ajoute encore 0,8 g (3,7 mmoles) d'oxyde mercurique et 0,9 g (3,3 mmoles) de chlorure mercurique et, après 48 h, 0,4 g (1,85 mmole) d'oxyde mercurique et 0,45 g (0,92 mmole) de chlorure mercurique. Après 72 h on arrête la réaction, bien que 13 ne soit pas totalement consommé, filtre sur Célite, concentre le filtrat et ajoute 24 ml de tétrahydrofurane, 24 ml d'eau, 36 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 3M et, après avoir porté le milieu réactionnel à 0°, une solution de 456 mg (12 mmoles) de borohydrure de sodium dans 24 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 3M. Le milieu réactionnel, ramené à 20°, est saturé en sulfate de sodium et extrait à l'éther (25 ml). L'extrait éthétré, séché (sulfate de magnésium) est concentré et soumis à une c.c.p. (Solv., éther-hexane 1/1) qui fournit 111 mg (18 %) de 13 qui n'a pas réagi, 60 mg (8,6 %) de 18 et 100 mg (15 %) de 17, sirop, $[\alpha]_D^{24} -25^\circ$ (c 0,5, chloroforme), c.c.m. (Solv., éther-hexane 1/1) R_F 0,42, $V_{RR}^{170^\circ}$ 0,15; spectre 1.r. $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 7,25 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (100 MHz, calc.) τ 4,17 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,36 (d, 1 p, $J_{3,3'}$ 8,5 Hz, H-3'), 5,37 (dd, 1 p, $J_{2,3}$ 5,0 Hz, H-2), 6,12 (m, 1 p, $J_{3,4a}$ 7,9 Hz, $J_{4a,4b}$ 8,5 Hz, H_a-4), 6,20 (m, 1 p, $J_{3,4b}$ 10,1 Hz, H_b-4), 6,54 et 6,64 (2 s, 2 × 3 p, OMe), 8,47 et 8,66 (2 s, 2 × 3 p, CMe₂), s.m. 203 (100) ($M^+ - \text{Me}$), 129 (99), 99 (99), 75 [$\text{CH}(\text{OMe})_2^+$], 71 (99), 101 (96), 43 (96), 45 (87), 41 (77), 47 (68) 143 (23) [$M^+ - \text{CH}(\text{OMe})_2$]

Anal. Calc pour C₁₀H₁₈O₅ (218,25). C, 55,04, H, 8,31 Trouvé. C, 54,86, H, 8,50

Le composé 18 est un sirop, c.c.m. (Solv., éther-hexane 1/1) R_F 0,15, $V_{RR}^{170^\circ}$ 0,38, spectre 1.r. $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2,99 (OH), 7,25 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n.

(90 MHz) . τ 4,06 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 5,46 (s, 1 p, H-3'), 5,77 (dd, 1 p, $J_{2,4exo}$ 0,8 Hz, H-2), 6,01 (d, 1 p, $J_{4endo,4exo}$ 9,5 Hz, H_{endo}-4), 6,22 (dd, 1 p, H_{exo}-4), 6,42 et 6,54 (2 s, 2 \times 3 p, OMe), 7,40 (d él, 1 p échangeable, OH), 8,49 et 8,68 (2 s, 2 \times 3 p CMe₂), s m 75 (100) [CH(OMe)₂⁺], 87 (25), 43 (25), 86 (9,6), 85 (9,6), 59 (9,1), 219 (6,2) ($M^+ - Me$), 117 (5,2), 115 (4,1), 159 (3) [$M^+ - CH(OMe)_2$]

Anal Calc pour C₁₀H₁₈O₆ (234,25) C, 51,28, H, 7,75 Trouvé C, 51,49, H, 8,05

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A Buchs et M A Gланетас pour les s m , les Drs U Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les r m n à 100 MHz, le Dr F Barbalat-Rey pour le calcul de certains spectres de r m n et le Dr K Eder pour les analyses élémentaires

RÉFÉRENCES

- 1 J M J TRONCHET ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 1466
- 2 J TRONCHET, Thèse de Doctorat ès Sciences n° 79, Université de Besançon (France) 1973, n° d'enregistrement au CNRS AO 8600
- 3 J M J TRONCHET, C COTTET, B GENTILE, E MIHALY ET J B ZUMWALD, *Helv Chim Acta*, 56 (1973) 1802
- 4 J M J TRONCHET, J-M BOURGEOIS, R GRAF ET J TRONCHET, *C R Acad Sci, Paris, Ser C*, 269 (1969) 420
- 5 J M J TRONCHET, J-M BOURGEOIS, J-M CHALET, R GRAF, R GURNY ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 687
- 6 T Y SHEN, *Angew Chem Int Ed Engl*, 9 (1970) 678, E WALTON, S R JENKINS, R F NUTT, F W HOLLY ET M NEMES, *J Med Chem*, 12 (1969) 306
- 7 J M J TRONCHET ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 52 (1970) 853
- 8 F PERINI, F A CAREY ET L LONG, JR, *Carbohydr Res*, 11 (1969) 159
- 9 R A RAPHAEL ET C M ROXBURGH, *J Chem Soc*, (1955) 3405, P A J GORIN ET A S PERLIN, *Can J Chem*, 36 (1958) 480, F WEYGAND ET R SCHMIECHEN, *Chem Ber*, 92 (1959) 535, R SCHAFER, *J Amer Chem Soc*, 81 (1959) 5452, A KHALIQUE, *J Chem Soc*, (1962) 2515, D T WILLIAMS ET J K N JONES, *Can J Chem*, 42 (1964) 69, D H BALL, F A CAREY, I L KLUNDT ET L LONG, JR, *Carbohydr Res*, 10 (1969) 121, A D EZEKIEL, W G OVEREND ET N R WILLIAMS, *Tetrahedron Lett*, (1969) 1635, *Carbohydr Res*, 20 (1971) 251
- 10 J M J TRONCHET ET J TRONCHET, *C R Acad Sci, Paris, Ser C*, 267 (1968) 626
- 11 V M PARikh ET J K N JONES, *Can J Chem*, 43 (1965) 3452
- 12 J M J TRONCHET, F BARBALAT-REY, J-M BOURGEOIS, R GRAF ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 55 (1972) 803
- 13 J M J TRONCHET ET J-M BOURGEOIS, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 1718, *Carbohydr Res*, 29 (1973) 373
- 14 F A CAREY, D H BALL ET L LONG, JR, *Carbohydr Res*, 3 (1966) 205
- 15 J M J TRONCHET ET J-M CHALET, *Carbohydr Res*, 24 (1972) 283, J M J TRONCHET, R GRAF ET R GURNY, *Helv Chim Acta*, 55 (1972) 613, J M J TRONCHET ET J-M BOURGEOIS, *ibid*, 55 (1972) 2820
- 16 J M J TRONCHET, S JACCARD-THORNDHAL ET B BAEHLER, *Helv Chim Acta*, 52 (1969) 817
- 17 J M J TRONCHET ET B BAEHLER, *Helv Chim Acta*, 54 (1971) 546, J M J TRONCHET ET J-M BOURGEOIS, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 1463, J M J TRONCHET ET J-M CHALET, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 364
- 18 J-M CHALET, Thèse de Doctorat ès Sciences n° 1583, Université de Genève, Suisse, 1972
- 19 J-M BOURGEOIS Thèse de Doctorat ès Sciences n° 1562, Université de Genève, Suisse, 1973

- 20 W MEYER ZU RECKENDORF, *Chem Ber*, 96 (1963) 2019
- 21 B LOEV ET M M GOODMAN, *Chem. Ind* (London), (1967) 2026
- 22 J. D. ZWALEN ET C A REILLY, *J Chem. Phys*, 37 (1962) 21
- 23 J. M J TRONCHET ET J TRONCHET, *Helv Chim Acta*, 53 (1970) 1174
- 24 S TRIPPETT ET D M WALKER, *J. Chem Soc*, (1959) 3874
- 25 G P SCHIEMENZ ET H ENGELHARD, *Chem Ber*, 94 (1961) 578
- 26 G WITTIG ET M SCHLOSSER, *Chem Ber*, 94 (1961) 1373
- 27 L. F. FIESER ET M FIESER, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New-York, 1967, p 729