

41. Utilisation d'ylides du phosphore non stabilisés en chimie des sucres.

V. ¹⁾ Sucres ramifiés dérivés du méthyl α -D-lyxo-hexopyrannosul-4-oside.

Communication préliminaire²⁾

par J.M.J. Tronchet et J.M. Chalet

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(10 II 70)

Summary. *Cis* and *trans*-methyl-4-deoxy-2,3-O-isopropylidene-6-O-methyl-4-methylthiomethylene- α -D-lyxo-hexopyranosides are prepared by a *Wittig* reaction. Methods are described for the determination of the configuration of the geometrical isomers whose *Raney-Nickel* reduction leads to derivatives of 4-deoxy-4-methyl-hexoses of the *D-manno* and *D-talo* series.

Nous avons précédemment montré l'intérêt du méthylthiométhylène-triphénylphosphorane pour l'allongement de la chaîne carbonée d'aldéhydo-sucres [1] [2] et de furannosuloses [3]. Nous décrivons, ci-dessous l'extension de cette méthode à un pyrannosulose modèle le méthyl-O-isopropylidène-2,3-O-méthyl-6- α -D-lyxo-hexopyrannosul-4-oside (**4**) que nous avons préparé de la façon suivante.

Le méthyl tri-O-acétyl-2,3,4- α -D-mannopyrannoside **1** [4] est méthylé en 6 au moyen de diazométhane en présence de trifluorure de bore. Le rendement de la réaction est presque quantitatif, et la migration de groupements acétyles est interdite par le caractère acide du catalyseur. Le dérivé méthylé **2** ainsi obtenu, qui avait été préparé antérieurement [4] par méthylation en milieu alcalin, mais non caractérisé, se présente comme un sirop $[\alpha]_D^{24} = +49^\circ$ ($c = 0,8$, CHCl_3). Sa structure est prouvée par l'analyse élémentaire³⁾, le spectre de RMN.⁴⁾ et le spectre de masse: 303 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 289 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Par désacétylation (MeONa , MeOH), suivie d'acétonation, **2** conduit à **3**, F. 75 à 76°; $[\alpha]_D^{23} = +19,5^\circ$ ($c = 1,8$, CHCl_3); IR.: 2,90 μ (ν OH), 7,24 et 7,30 μ (isopropylidène); SM.: 248 (M^+), 233 ($M^+ - \text{CH}_3$), 217 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 201 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$); RMN.: $\tau = 5,12$, s , 1 p., (H-C1); $\tau = 5,88$ et 6,35, s larges, total 6 p. (H-C2, H-C3, H-C4, H-C5, H_a -C6, H_b -C6); $\tau = 6,58$, s , 6 p., (OCH_3); $\tau = 6,74$, s , 1 p. échangeable (OH); $\tau = 8,47$ et 8,65, 2 s , 2 \times 3 p. (isopropylidène). Pour obtenir une meilleure résolution des protons de l'enveloppe, nous soumettons **3** à une O-(dinitro-3,5)-benzoylation qui nous permet de mesurer les constantes de couplage suivantes $J_{1,2} < 1$ Hz, $J_{2,3} = 6$ Hz, $J_{3,4} = 7,4$ Hz, $J_{4,5} = 10$ Hz.

Par oxydation de **3**, à l'aide de tétroxyde de ruthénium [5], on obtient le sucre cétonique **4** avec un rendement de plus de 80%. C'est un sirop; $[\alpha]_D^{21} = +109,5^\circ$

1) La référence [1] constitue la quatrième communication de cette série.

2) Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

3) Les analyses élémentaires de tous les produits nouveaux décrits sont satisfaisantes.

4) 60 MHz; sauf indication contraire solvant CDCl_3 , p. = proton, s = singulet, d = doublet ...; interprétations de premier ordre, attributions généralement confirmées par double résonance.

Il découle des observations rapportées ci-dessous que ces deux composés doivent être les isomères *cis* et *trans* de **5**. Leurs propriétés sont les suivantes:

5a: F. 44–46°; $[\alpha]_D^{23} = +16,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). UV. (EtOH): 255,5 (7550) nm (ϵ). RMN.: $\tau = 3,86$, d , 1 p., $J_{4',5} \simeq 1$ Hz (H-C4'); $\tau = 4,87$, d , 1 p., $J_{2,3} = 7,5$ Hz (H-C3); $\tau = 5,37$, s , 1 p., $J_{1,2} < 1$ Hz (H-C1); $\tau = 5,61$, ddd , 1 p., $J_{5,6a} = 8,7$ Hz, $J_{5,6b} = 4,3$ Hz (H-C5); $\tau = 5,95$, d , 1 p. (H-C2); $\tau = 6,26$, dd , 1 p., $J_{6a,6b} = 9,6$ Hz (H_a -C6); $\tau = 6,67$, dd , 1 p. (H_b -C6); $\tau = 6,60$, s , 6 p. (OCH_3); $\tau = 7,70$, s , 3 p. (SCH_3); $\tau = 8,49$ et $8,64$, 2 s , 2×3 p. (isopropylidène).

5b: F. 57–58,5° $[\alpha]_D^{18} = +247^\circ$ ($c = 5,5$, CHCl_3). UV. (EtOH): 246 (8750) nm (ϵ). RMN.: $\tau = 3,82$, d , 1 p., $J_{4',5} \simeq 1,5$ Hz (H-C4'); $\tau = 5,37$, m , 1 p. (H-C5); $\tau = 5,38$, d , 1 p., $J_{2,3} = 7,5$ Hz (H-C3); $\tau = 5,40$, s , 1 p., $J_{1,2} < 1$ Hz (H-C1); $\tau = 5,95$, d , 1 p. (H-C2); $\tau = 6,27$, dd , 1 p., $J_{5,6a} = 8,7$ Hz, $J_{6a,6b} = 10,5$ Hz (H_a -C6); $\tau = 6,58$, dd , 1 p., $J_{5,6b} = 3,5$ Hz (H_b -C6); $\tau = 6,58$, s , 6 p. (OCH_3); $\tau = 7,68$, s , 3 p. (SCH_3); $\tau = 8,49$ et $8,68$, 2 s , 2×3 p. (isopropylidène).

La configuration de ces deux composés au niveau de la double liaison est difficile à établir par l'étude du spectre de RMN. - d'une part du fait de la faible différence entre les constantes de couplage allyliques rencontrées dans **5a** et **5b** et de l'incertitude sur l'équilibre conformationnel de la molécule, - d'autre part, du fait que les différences notables des déplacements chimiques de H-C3 et H-C5 lorsqu'on passe de **5a** à **5b** ne peuvent être rapportées de façon simple à la configuration au niveau de C-4', dans la mesure où l'étude en RMN. d'un certain nombre de dérivés méthylthiovinyles (cf. p. ex. [6]) ne fait pas apparaître de différences significatives entre les déplacements chimiques de protons méthyléniques allyliques selon leur relation *cis* ou *trans* avec le groupement méthylthio. Nous avons pu néanmoins résoudre ce problème de configuration en oxydant **5b** (H_2O_2 , OsO_4) [7] en la sulfone **5c**: F. 132,5–133,5°. $[\alpha]_D^{21} = +131^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). IR.: 6,10 μ (C=C), 7,76 et 8,82 μ (SO_2). RMN.: $\tau = 3,60$, d , 1 p., $J_{4',5} \simeq 1$ Hz (H-C4'); $\tau = 4,53$, ddd , 1 p., $J_{5,6a} \simeq 8,5$ Hz, $J_{5,6b} = 4,3$ Hz (H-C5); $\tau = 5,35$, s , 1 p., $J_{1,2} < 1$ Hz (H-C1); $\tau = 5,43$, d , 1 p., $J_{2,3} = 7,5$ Hz (H-C3); $\tau = 5,78$, d , 1 p. (H-C2); $\tau = 6,06$, dd , 1 p., $J_{6a,6b} \simeq 10$ Hz (H_a -C6), $\tau = 6,33$, dd , 1 p. (H_b -C6); $\tau = 6,55$, s , 6 p. (OCH_3); $\tau = 6,99$, s , 3 p. (SO_2CH_3); $\tau = 8,43$ et $8,64$, 2 s , 2×3 p. (isopropylidène).

Simon et coll. [8] ont montré qu'un groupement alkylsulfonyle fixé sur une double liaison déblindait considérablement les protons allyliques. La comparaison des spectres de RMN. de **5b** et **5a** indique que leur différence majeure consiste dans le fait que le proton H-C5 a été déblindé de 0,84 ppm. par oxydation du groupement méthylthio, alors que le proton H-C3 n'a pratiquement pas été affecté. Ceci prouve la configuration *cis*-H-C4'-C3 de **5b** et indique de plus que, dans cette série de sucres méthylthiovinyles ramifiés, le groupement méthylthio déblindé le proton allylique avec lequel il se trouve en relation *cis*.

Cette technique d'attribution des configurations *cis* ou *trans* des sucres méthylthiovinyles ramifiés est d'autant plus intéressante qu'elle permettra d'établir des corrélations avec les constantes de couplage allyliques des sucres insaturés ramifiés de même qu'avec leurs propriétés optiques. Il existe en effet, dans cette série, des différences considérables de pouvoir rotatoire entre isomères *cis* et *trans*, et d'autre part le chromophore méthylthiovinyle de ces corps est actif en dispersion rotatoire optique [9].

L'une des deux fractions mineures isolées se révèle pure par CGL. Son spectre de masse presque identique à celui de **5a** et de **5b**, ses spectres UV., IR. et de RMN. ainsi

que les expériences d'hydrogénation décrites ci-dessous nous amènent à lui attribuer la structure d'un épimère en **5** de **5a** ou **5b**. Son oxydation en la sulfone correspondante nous permet de lui attribuer la structure **6b**, *cis*-H-C4'-C3 (RMN.).

La seconde fraction mineure est résolue par CGL. en deux composés dont l'un est un corps cétonique dont la structure n'a pas encore été élucidée et l'autre un sucre méthylthiovinyle (IR.) auquel nous attribuons la structure **6a**.

La configuration au niveau du carbone 5 des composés **5a**, **5b**, **6a** et **6b** est établie par hydrogénation-désulfuration (nickel de *Raney*) du mélange **5a** + **5b**, du composé **6a** pur et du composé **6b** contaminé par une impureté cétonique. Ces trois opérations conduisent à des désoxysucres ramifiés stéréoisomères (spectres de masse presque identiques). L'hydrogénation-désulfuration de **5a** et **5b** conduit à un mélange (47:53) de **7** et **8** qui sont séparés par CGL. préparative.

L'hydrogénation-désulfuration de **6a** et celle de **6b** conduisent au même mélange (CGL.) de deux désoxy-4-méthyl-4-hexoses (SM.) tous deux différents de **7** et **8** (RMN.). Ces faits indiquent:

1. que l'hydrogénation-désulfuration a lieu sans épimérisation en **5**;
2. que **6a** et **6b** possèdent la même configuration au niveau du carbone 5 et sont donc des isomères géométriques.
3. qu'en conséquence, **5a** et **5b** sont également des isomères géométriques.

La configuration en 5 des couples d'isomères **5a** et **5b** d'une part et **6a** et **6b** d'autre part, peut donc être établie par la détermination de la configuration d'un seul des 4 désoxysucres **7**, **8**, **11a** et **11b**. Les désoxysucres **7** et **8** ont les propriétés suivantes:

7: sirop, $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3). RMN.: $\tau = 5,05$, s , 1 p., $J_{1,2} < 1$ Hz (H-C1); $\tau = 5,85 - 6,50$, m , 5 p. (H-C2, H-C3, H-C5, H_a -C6, H_b -C6); $\tau = 6,60$, s , 6 p. (OCH_3); $\tau = 7,75 - 8,40$, m , 1 p. (H-C4); $\tau = 8,51$ et $8,66$, 2 s , 2×3 p. (isopropylidène); $\tau = 9,04$, d , 3 p., $J_{4,4'} = 6,6$ Hz ($\text{H}_3\text{C4}'$).

8: sirop, $[\alpha]_D^{20} = +82,3^\circ$ ($c = 1,35$, CHCl_3). RMN.: $\tau = 5,30$, d , 1 p., $J_{1,2} = 1,2$ Hz (H-C1); $\tau = 5,72$, dd , 1 p., $J_{2,3} = 7$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz (H-C3); $\tau = 6,01$, dd , 1 p. (H-C2); $\tau = 6,0 - 6,7$, m , 3 p. (H-C5, H_a -C6, H_b -C6); $\tau = 6,58$ et $6,62$, 2 s , 2×3 p. (OCH_3); $\tau = 7,40 - 8,20$, m , 1 p. (H-C4); $\tau = 8,49$ et $8,67$, 2 s , 2×3 p. (isopropylidène); $\tau = 8,99$, d , 3 p., $J_{4,4'} = 7,6$ Hz ($\text{H}_3\text{C4}'$).

La faible valeur des constantes de couplage $J_{1,2}$ indique que **7** et **8** constituent la paire d'épimères α -D-*manno*, α -D-*talo*. Les valeurs des pouvoirs rotatoires et la valeur de $J_{3,4}$ de **8** permettent de lui attribuer la configuration D-*talo*, donc d'attribuer la structure D-*manno* à **7**.

Par éthanolyse acide (HCl, pH = 1,4) suivie d'acétylation (Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) **7** et **8** conduisent respectivement à **9** (sirop, $[\alpha]_D^{20} = +23,7^\circ$, ($c = 1,5$, CHCl_3), et **10** (sirop, $[\alpha]_D^{20} = +81,2^\circ$, ($c = 2$, CHCl_3)⁵).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (N° 2123-69). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. Willhalm (*Firmenich & Cie*, Genève) et à M. J. C. Landry (Ecole de Chimie, Genève) pour l'enregistrement des spectres de masse, et au Pr. W. Simon (EPF, Zürich) pour les RMN. à 100 MHz.

⁵) Note ajoutée lors de la correction des épreuves: le spectre de RMN. à 100 MHz confirme la configuration α -D-*manno* de **9**: $J_{1,2} \approx 1,8$ Hz, $J_{2,3} = 3,2$ Hz, $J_{3,4} = 11$ Hz, $J_{4,5} \approx 11$ Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, N. Le-Hong & Mlle F. Perret, *Helv.* 53, 154 (1970).
 [2] J. M. J. Tronchet, Mme S. Jaccard-Thorndahl & Br. Baehler, *Helv.* 52, 817 (1969).
 [3] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, R. Graf & Mme J. Tronchet, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* [C] 269, 420 (1969).
 [4] A. J. Watters, R. C. Hockett & C. S. Hudson, *J. Amer. chem. Soc.*, 61, 1528 (1939).
 [5] P. J. Beynon, P. M. Collins & W. G. Overend, *Proc. Chem. Soc.* 1964, 342.
 [6] J. Hine, L. G. Mahone & C. L. Liotta, *J. org. Chemistry* 32, 2600 (1967).
 [7] J. M. J. Tronchet & Br. Baehler, résultats non publiés.
 [8] C. Pascual, J. Meier & W. Simon, *Helv.* 49, 164 (1966).
 [9] J. M. J. Tronchet, Br. Baehler, J. M. Bourgeois, J. M. Chalet & R. Graf, résultats non publiés.

42. Réarrangements d'acétonides de sucres carbonylés.

Communication préliminaire¹⁾

par J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois et Br. Baehler

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(10 II 70)

Summary. Isopropylidene derivatives of *keto*- or *aldehydo*-sugars are susceptible to rearrangements involving participation of the dioxolane ring.

Le cycle dioxolanne des acétonides de sucres est réputé parfaitement stable en milieu neutre ou alcalin. Il a parfois été rapporté (cf. p. ex. [1]) des ouvertures de ce cycle en milieu alcalin, mais dans des conditions très sévères, à l'occasion de réactions d'élimination dans lesquelles un des oxygènes du cycle constituait le groupement sortant.

A part, donc, quelques rares exceptions, les cycles dioxolannes sont ouverts dans des conditions de catalyse acide intermoléculaire avec formation intermédiaire d'ions oxoniums.

Nous décrivons ci-dessous quelques exemples d'un nouveau type de réarrangement, exemples qui tendent à indiquer que l'ouverture du cycle peut être provoquée par une catalyse intramoléculaire dans laquelle un centre électrophile de la molécule, en l'espèce le carbone d'un carbonyle ou d'un groupement *gem*-diol, remplace le catalyseur acide habituel.

Exemple 1: Lorsque nous préparons l'acétate d'enediol **1** depuis le *gem*-diol **5** selon la technique de Meyer zu Reckendorf (Ac₂O, C₅H₅N, 60°, 16 h) [2], nous obtenons un produit secondaire cristallin (**3**)²⁾, F. 124–125°, dont voici les constantes:

$[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$, ($c = 1,2$, CHCl₃); IR.: 5,73 μ (ν C=O), 7,25, 7,30 μ (isopropylidène), 8,12, 8,22 μ (acétate); SM.: 287 ($M^+ - CH_3$), 259 ($M^+ - CH_3CO$); RMN.³⁾: $\tau = 4,13$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz (H–C1); $\tau = 4,75$, m , 1 p., $J_{4,5} = 4,3$ Hz, $J_{5,6a} = 6,7$ Hz, $J_{5,6b} = 6,3$ Hz (H–C5); $\tau = 5,07$, d , 1 p.

¹⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

²⁾ Les analyses élémentaires de tous les composés nouveaux décrits sont satisfaisantes.

³⁾ 60 MHz; sauf indication contraire solvant CDCl₃, p. = proton, s = singulet, d = doublet...; interprétations de premier ordre, attributions généralement confirmées par double résonance.