

- [13] *W. D. Harkins*, «The Physical Chemistry of Surface Films», S. 247, Reinhold, New York 1952; *L. Spenadel*, «The Adsorption of Water on Titanium Dioxide», Diss. Univ. of Cincinnati 1956. *W. D. Harkins & G. Jura*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 919 (1944); *G. Jura & W. D. Harkins*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1356 (1944).
- [14] *S. Brunauer & P. H. Emmett*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1754 (1935).
- [15] *S. Brunauer, P. H. Emmett & E. Teller*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 309 (1938).
- [16] *S. Matsushita & T. Nakata*, J. chem. Phys. **32**, 982 (1960).
- [17] *S. Matsushita & T. Nakata*, J. chem. Phys. **36**, 665 (1962); *F. Bozon-Verduraz*, J. Catal. **18**, 12 (1970).
- [18] *S. Tolkdorf*, J. phys. Chemistry **132**, 161 (1928); *R. Arneth*, Z. Physik **155**, 594 (1959).
- [19] *F. Schweizer*, unveröffentlichte Resultate.
- [20] *J. H. Taylor & C. H. Amberg*, Canad. J. Chemistry **39**, 535 (1961).
- [21] *T. Morimoto, M. Nagao & M. Hirata*, Kolloid Z. und Z. Polymere **225**, 29 (1968).
- [22] *R. Giovanoli, H. R. Oswald & W. Feitknecht*, J. Microscopie **4**, 711 (1965).
- [23] *R. Giovanoli*, J. Microscopie **6**, 261 (1967); *K. Hauffe*, persönliche Mitteilung.
- [24] *L. J. Bellamy & J. Owen*, Spectrochim. Acta **25A**, 329 (1969); *W. C. Hamilton & J. A. Ibers*, «Hydrogen Bondings in Solids», Verlag Benjamin, New York 1968; *E. Hartert & O. Glemser*, Z. Elektrochem. **60**, 746 (1956); *E. Schwarzmann*, Z. anorg. allg. Chem. **317**, 176 (1962); *O. Glemser & E. Hartert*, Z. anorg. allg. Chem. **283**, 111 (1956); *E. R. Lippincott & R. Schroeder*, J. chem. Physics **23**, 1099 (1955).
- [25] *H. Strunz & R. Meldau*, Heidelberger Beiträge Min. u. Petro. **2**, 216 (1950).
- [26] *H. R. Basila*, Appl. Spectroscopy Rev. **1**, 289 (1968).
- [27] «Handbook of Chemistry and Physics», S. 2595, Chem. Rubber Publ. Cleveland, Ohio, USA, 44. Ed. 1963.
- [28] *S. Gál*, «Die Methodik der Wasserdampf-Sorptions-Messungen», S. 37, Springer-Verlag, Berlin 1967.
- [29] *L. B. Rockland*, Anal. Chemistry **32**, 1375 (1960).

128. Dérivés C-glycosyliques. VII¹⁾. Synthèse et réactions de nitrones dérivées de sucres

Communication préliminaire²⁾

par **J. M. J. Tronchet** et **Melle E. Mihaly**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université,
10, Bd d'Yvoy, 1205 Genève

(2 V 1972)

Summary. The syntheses of three types of sugar nitrones (aldonitronone, ketonitronone and α - β unsaturated aldonitronone) are described. On 1,3-dipolar cycloaddition with phenylacetylene, the aldonitronone gave two Δ_4 -isoxazolines epimeric at the new asymmetric carbon, while the same reaction on the ketonitronone led to a *spiro*- Δ_4 -isoxazoline. The reaction of these nitrones with carbon nucleophiles like phenylethynylmagnesium bromide constitutes a novel chain-extension reaction in carbohydrate chemistry.

Dans des communications antérieures [1–6], nous avons décrit la synthèse de dérivés C-glycosyliques portant comme aglycone un hétérocycle: pyrazole, Δ_2 -pyrazoline, isoxazole, Δ_2 -isoxazoline ou furoxanne. Ces différents composés avaient été

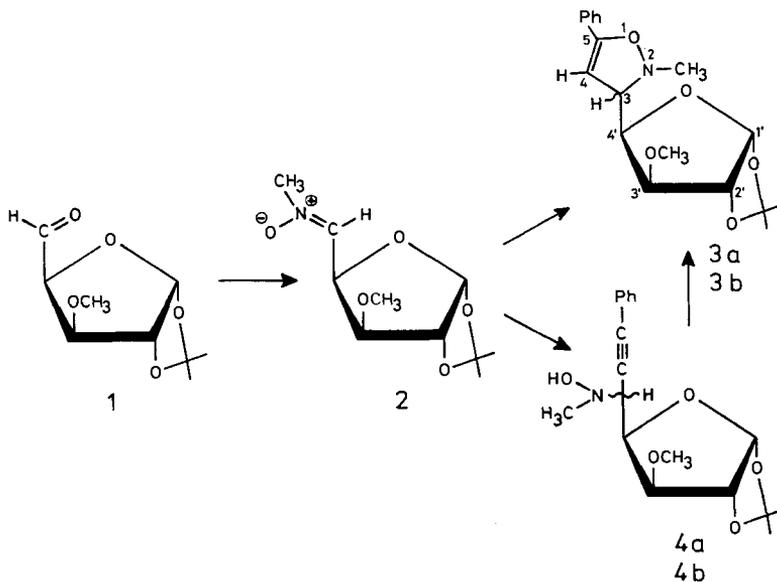
¹⁾ Suite de la série C-glycosides. Pour la communication précédente, cf. [1].

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

obtenus à partir d'halogénures d'hydrazonoyle ou d'hydroximoylole dérivés d'aldéhydo-sucres, soit par attaque de nucléophiles insaturés suivie de cyclisation, soit par addition dipolaire-1,3 d'alcynes ou d'alcènes sur les nitrilimines ou oxydes de nitrile correspondants.

Dans la présente communication, nous nous proposons d'étudier un nouveau type de dipôle, non encore utilisé, à notre connaissance, en chimie des sucres, les nitrones. Indépendamment de leur intérêt comme dipôles-1,3 (cf. p. ex. [7]), ces composés constituent des intermédiaires de synthèse potentiellement très riches du fait de la présence dans leur molécule d'un «pseudocarbonyle» ($C=N^+(CH_3)O^-$) et devraient pouvoir constituer également de bons modèles pour l'étude de l'influence des facteurs polaires sur les équilibres conformationnels au niveau de liaisons σ sp^2 - sp^3 C-C.

Bien que les nitrones aliphatiques soient réputées être généralement peu stables [8], nous avons pu obtenir la nitrone **2** avec un rendement de plus de 70% par traitement de l'aldéhydo-sucre **1** [9] par le chlorhydrate d'*N*-méthylhydroxylamine en milieu tamponné (NaOAc). **2** est un composé cristallin, stable, qui possède les propriétés suivantes³⁾: F. 88–89°. $[\alpha]_D^{22} = -239^\circ$ ($c = 1,2$, $CHCl_3$). UV. (EtOH): 238 (7.560) nm (ϵ). IR. (λ_{max}^{KBr}): 6,18 μ ($\nu_{C=N}$). RMN.⁴⁾ $\tau = 3,16$, d , 1 p., $J_{4,5} = 5,0$ Hz (H-C(5)); $\tau = 4,06$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3,75$ Hz (H-C(1)); $\tau = 4,74$, m , 1 p., $J_{3,4} = 3,5$ Hz, $J_{4, NCH_3} = 1,2$ Hz (H-C(4)); $\tau = 5,39$, d , 1 p. (H-C(2)); $\tau = 5,70$, d , 1 p. (H-C(3)); $\tau = 6,26$, d , 3 p. (NCH_3); $\tau = 6,60$, s , 3 p., (OCH_3); $\tau = 8,49$ et $8,67$, $2s$, 2×3 p. (CMe_2). SM.: 231 (M^+), 216 ($M^+ - CH_3$).



³⁾ Les SM. de tous les produits décrits sont en accord avec les structures proposées de même que les analyses élémentaires de tous les produits cristallins isolés.

⁴⁾ Sauf indication contraire 100 MHz, solvant $CDCl_3$, p = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; interprétations du premier ordre. Attributions généralement confirmées par double résonance.

Que **2** est bien une nitronne et non l'oxaziridine isomère (on sait [8] que ces hétérocycles sont particulièrement stables lorsque les groupements portés par l'azométhine ne sont pas aromatiques) est indiqué par la polarité élevée du composé (CCM.)⁵⁾, son IR. (en particulier $\nu\text{C}=\text{N}$) et son RMN. ($\text{H}-\text{C}(5)$ et $\text{N}-\text{CH}_3$ très déblindés). Le spectre de RMN. prouve d'autre part que la nitronne **2** a conservé la configuration de l'aldéhydo-sucrose **1** au niveau des différents carbones asymétriques hybridés sp^3 . Pour ce qui est de la configuration au niveau des carbones hybridés sp^2 , le fait que nous n'ayons obtenu qu'un seul des deux isomères géométriques possibles rend l'attribution difficile. Néanmoins, la comparaison des spectres de RMN. de **2** avec ceux des isomères *syn* et *anti* de l'oxime correspondante [2] [10] semble indiquer qu'il devrait s'agir de l'isomère *anti* (*trans*, *Z*) qui est d'ailleurs réputé être le plus stable [8] dans le cas des aldonitrones.

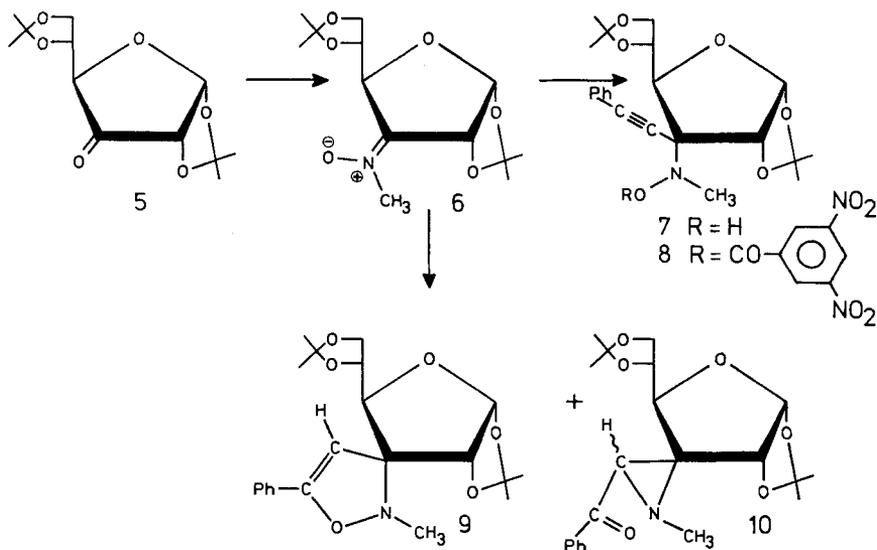
Chauffée à 55° dans du phénylacétylène, la nitronne **2** est intégralement transformée en deux composés **3a** et **3b** qui sont séparés par CCM. préparative. La similitude de leurs SM., IR. et RMN. et les valeurs de τ $\text{H}-\text{C}(3)$ et τ $\text{H}-\text{C}(4)$ (*cf* [11]) indiquent qu'il s'agit de deux Δ_4 -isoxazolines épimères en C(3). Nous donnons à titre d'exemple les propriétés de **3a**: F. 115,5–117,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -192^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3). – IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): ni νOH , ni νNH ; 6,10 μ ($\nu\text{C}=\text{C}$); 6,28, 6,35 et 6,72 μ (Ph); 7,28 et 7,32 μ (CMe_2). – RMN. (60 MHz): τ 2,25–2,60, *m*, 5 p. (Ph); τ 4,01, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 4,0$ Hz ($\text{H}-\text{C}(1')$); $\tau = 4,92$, *d*, 1 p. $J_{3,4} = 2,2$ Hz ($\text{H}-\text{C}(4)$); $\tau = 5,37$, *d*, 1 p. ($\text{H}-\text{C}(2')$); $\tau = 5,73$, *dd*, 1 p., $J_{3,4'} = 8,0$ Hz, $J_{3',4'} = 3,0$ Hz ($\text{H}-\text{C}(4')$); $\tau = 5,92$, *dd*, 1 p. ($\text{H}-\text{C}(3)$); $\tau = 6,25$, *d*, 1 p. ($\text{H}-\text{C}(3')$); $\tau = 6,51$, *s*, 3 p. (OCH_3); $\tau = 7,11$, *s*, 3 p. (NCH_3); $\tau = 8,53$ et 8,68, *2s*, 2×3 p. (CMe_2): SM.: 333 (M^+), 318 ($M^+ - \text{CH}_3$).

Traitée par le bromure de phényléthynylmagnésium la nitronne **2** conduit à un mélange de deux composés **4a** et **4b** qui sont des isomères de **3a** et **3b** (SM.). Leurs spectres IR. et leurs RMN. indiquent la présence d'un groupement hydroxyle et sont en accord avec les structures de deux hydroxylamines secondaires épimères en C(5) que nous attribuons à ces corps. Cette attribution est confirmée par le fait que le traitement de **4a** par le méthanolate de sodium dans le diméthylsulfoxyde amène sa cyclisation en **3a** dont l'identité avec le produit obtenu par cycloaddition est prouvée par CCM., IR., RMN. et F.: en RMN., les signaux correspondant aux protons $\text{H}-\text{C}(5)$ de **4a** et **4b** apparaissent comme des doublets: $\tau = 5,91$, $J_{4,5} = 9,2$ Hz, et $\tau = 5,88$, $J_{4,5} = 9,0$ Hz respectivement. Ces valeurs élevées de $J_{4,5}$ indiquent que, quelle que soit la configuration en C(5), la molécule adopte une conformation telle que $\text{H}-\text{C}(4)$ et $\text{H}-\text{C}(5)$ sont antiparallèles. Plus généralement, la faible sensibilité des paramètres des spectres de RMN. à la configuration en C(5) ne nous a pas permis jusqu'à présent de déterminer la configuration que possèdent en C(5) les composés **3a**, **3b**, **4a** et **4b**.

Le *céto*-sucrose **5** [12] traité par la N-méthylhydroxylamine conduit à la nitronne **6** qui, bien que plus instable que **2**, a pu être isolée à l'état pur (F. 88,5–89°). Sa structure est établie par son SM. (287, M^+ ; 272, $M^+ - \text{CH}_3$), son IR. (6,15 μ , $\nu\text{C}=\text{N}$) et son RMN.: $\tau = 3,91$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 4,5$ Hz ($\text{H}-\text{C}(1)$); $\tau = 4,61$, *tq*, $J_{2,4} = 2,0$ Hz, $J_{4,5} = 2,0$ Hz, $J_{4,\text{NCH}_3} = 1,0$ Hz ($\text{H}-\text{C}(4)$); $\tau = 4,94$, *ddq*, $J_{2,\text{NCH}_3} = 1,0$ Hz ($\text{H}-\text{C}(2)$); $\tau = 5,49$, *td*, $J_{5,6a} = 6,5$ Hz, $J_{5,6b} = 6,5$ Hz ($\text{H}-\text{C}(5)$); $\tau = 5,78$, *dd*, 1 p., $J_{6a,6b} = 8,5$ Hz ($\text{Ha}-\text{C}(6)$);

⁵⁾ CCM. = Chromatographie sur couches minces.

$\tau = 7,02$, *dd*, 1 p. (Hb-C(6)); $\tau = 6,12$, *t*, 3 p. (NCH₃); $\tau = 8,54$, 8,64 et 8,66, 3s, 6, 3 et 3 p. (CMe₂).



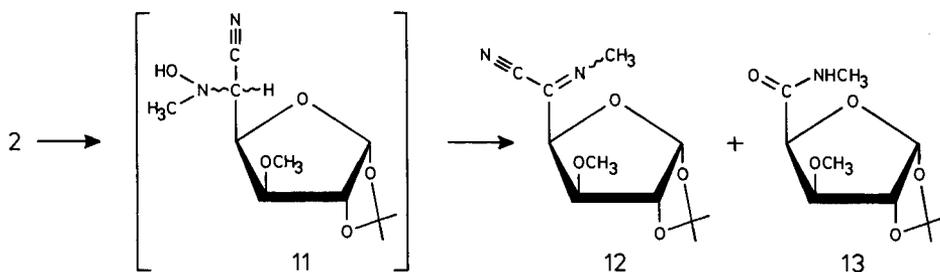
La configuration *cis* C(4)-O⁻ au niveau de la double liaison est prouvée par le déblindage de H-C(4). Comme pour la nitron **2**, et contrairement à ce qui est observé pour les composés à groupement N-méthyle ne portant pas de double liaison C=N décrits dans ce mémoire, il existe une constante de couplage ⁵*J* entre le groupement N-méthyle et le ou les protons «allyliques». Le fait que dans le cas de **6**, les valeurs de ⁵*J*_{4,NCH₃} et ⁵*J*_{2,NCH₃} soient égales, implique que ce couplage ne peut être expliqué par la disposition classique en zig-zag étendu. La présence d'une constante de couplage ⁴*J*_{2,4} prouve la configuration *D-ribo* (cf [13]).

Le traitement de **6** par le phénylacétylène conduit à la *spiro-Δ₄*-isoxazoline **9** dont les propriétés sont les suivantes: F.: 147–149°. [α]_D²² = + 39,1° (*c* = 1,2 CHCl₃). – UV. (EtOH): 229 (12.100), 277 (5.770), nm (ϵ). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,05 μ (ν C=C); 6,31, 6,70 μ (Ph). – RMN. (60 MHz): τ 3,22–3,62, *m*, 5 p. (Ph.) $\tau = 4,07$, *d*, 1 p., *J*_{1,2} = 3,5 Hz (H-C(1)); $\tau = 4,90$, *s*, 1 p. (H-C(4) isoxazoline); τ 5,31–6,23, *m*, 5 p. (H-C(2), H-C(4), H-C(5), H₂C(6)); $\tau = 6,82$, *s*, 3 p. (NCH₃); $\tau = 8,36$, 8,56, 8,61, 8,73, 4s, 4 × 3 p. (CMe₂). SM.: 389 (*M*⁺), 374 (*M*⁺ – CH₃).

Un sous-produit mineur de la réaction, sans doute formé par réarrangement selon [14] de la Δ_4 -isoxazoline est la *spiro-aziridine* **10** dont la structure est prouvée par son IR. (ν C=O à 5,90 μ), son SM. (389, *M*⁺; 374, *M*⁺ – CH₃) et son RMN. (benzoyle; *s*, 1 p. à $\tau = 6,67$, H-C aziridine).

Le traitement de la nitron **6** par le bromure de phényléthynylmagnésium conduit à **7**, dont la structure est établie par son SM. (389, *M*⁺; 374, *M*⁺ – CH₃), son IR. (2,99 μ , ν OH; 4,50 μ , ν C≡C; 6,25, 6,35 et 6,70, Ph) et par son RMN. (en particulier *s*, 1 p. échangeable à $\tau = 3,76$, NOH; *d*, 1 p., *J*_{4,5} = 7,6 Hz à $\tau = 5,69$, H-C(4)). La structure de **7** est confirmée par la préparation de son dinitro-3,5-benzoate **8**.

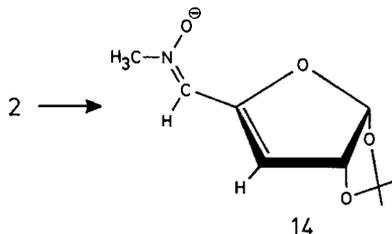
Les résultats rapportés ci-dessus constituent à notre connaissance les premiers exemples de synthèse de nitrones, Δ_4 -isoxazolines, *spiro*-isoxazolines et *spiro*-aziridines dérivés de sucres. L'action d'organomagnésiens sur des nitrones représente une nouvelle méthode d'allongement de la chaîne de sucres permettant en particulier, lorsque le substrat est une cétonitronne comme **6**, de réaliser la synthèse stéréosélective de sucres ramifiés portant un azote au point de ramification, ce qui était impossible par les techniques antérieurement décrites. La généralité de ces nouvelles voies synthétiques est à l'étude.



Le traitement de **2** par un cyanure alcalin conduit à l'amide secondaire **13** qui possède les propriétés suivantes: F.: 136–139°. $[\alpha]_D^{22} = -113^\circ$ ($c = 0,7$, CHCl_3). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 3,00 μ (νNH); 6,05 μ ($\nu\text{C=O}$ amide); 6,50 μ (bande amide II). – RMN. (60 MHz): $\tau = 3,39$, *m* élargi, 1 p. (NH); $\tau = 3,98$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,5$ Hz (H–C(1)); $\tau = 5,27$, *d*, 1 p., $J_{3,4} = 3,1$ Hz (H–C(4)); $\tau = 5,39$, *d*, 1 p. (H–C(2)); $\tau = 5,86$, *d*, 1 p. (H–C(3)); $\tau = 6,56$, *s*, 3 p. (OCH_3); $\tau = 7,11$, *d*, 3 p., $J_{\text{NH}, \text{NCH}_3} = 5,0$ Hz (NCH_3); $\tau = 8,49$ et 8,64, 2*s*, 2×3 p. (CMe_2). – SM.: 231 (M^+), 216 ($M^+ - \text{CH}_3$).

Lorsque la réaction est arrêtée avant son terme, on peut mettre en évidence dans le milieu réactionnel la cyanoimine **12** caractérisée par son SM. (240, M^+ ; 225, $M^+ - \text{CH}_3$), son IR. (très faible bande à 4,52 μ , $\nu\text{C}\equiv\text{N}$; 6,10 μ , $\nu\text{C}=\text{N}$) et son RMN. (60 MHz): $\tau = 3,80$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 4,5$ Hz (H–C(1)); $\tau = 5,04$, *dq*, 1 p., $J_{3,4} = 3,6$ Hz, $J_{4, \text{NCH}_3} = 1,2$ Hz (H–C(4)); $\tau = 5,28$, *d*, 1 p. (H–C(2)); $\tau = 5,90$, *d*, 1 p. (H–C(3)); $\tau = 6,29$, *d*, 3 p. (NCH_3); $\tau = 6,55$, *s*, 3 p. (OCH_3); $\tau = 8,49$ et 8,64, 2*s*, 2×3 p. (CMe_2).

Les composés **12** et **13** proviennent sans doute de **11**, non isolé. Lors du traitement de **2** par le bromure de phényléthynylmagnésium nous obtenons parfois un produit secondaire – formé par une réaction d'élimination, concurrente de l'addition nucléophile – la nitronne α, β insaturée **14** dont les propriétés sont les suivantes: F.: 101–111°. IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,25 μ ($\nu\text{C}=\text{C}$ conjugué); 6,35 μ ($\nu\text{C}=\text{N}$ conjugué), 7,26 et 7,31 μ (CMe_2). – RMN. (60 MHz): $\tau = 2,85$, *s* élargi, 1 p. (H–C(5)); $\tau = 3,19$, *d*, 1 p., $J_{2,3} = 2,3$ Hz



(H-C(3)); $\tau = 3,94$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 5,4$ Hz (H-C(1)); $\tau = 4,54$, *dd*, 1 p. (H-C(2)); $\tau = 6,18$, *s*, 3 p. (NCH₃); $\tau = 8,52$, *s*, 6 p. (CMe₂). – SM.: 199 (*M*⁺), 184 (*M*⁺ – CH₃). 170 (*M*⁺ – NCH₃).

Le fait que l'intervalle de fusion de **14** soit étendu, indique que l'on est sans doute en présence d'un mélange des deux isomères géométriques, l'un d'entre eux étant, néanmoins prépondérant (> 90%, RMN.). Sur la base des paramètres du RMN., en particulier τ H-C(5) et τ H-C(3), on peut lui attribuer la configuration *anti* (*trans*, *Z*).

Ces quelques premiers résultats montrent l'intérêt potentiel de l'utilisation de nitrones comme intermédiaire de synthèse en chimie des sucres.

Nous remercions le *Fonds National de la Recherche Scientifique* d'un subside (n° 2479-71), le Dr. A. Buchs et le Dr U. Burger (Ecole de Chimie, Genève) de l'enregistrement des spectres de masse et de RMN. à 100 MHz respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & A. Jotterand, *Helv.* 54, 1131 (1971).
- [2] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand & N. Le Hong, *Helv.* 52, 2569 (1969).
- [3] J. M. J. Tronchet & F. Perret, *Helv.* 53, 648 (1970).
- [4] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser & C. Sébastien, *Helv.* 53, 1484 (1970).
- [5] J. M. J. Tronchet & F. Perret, *Helv.* 54, 683 (1971).
- [6] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, N. Le Hong & P. F. Livio, *Helv.* 54, 921 (1971).
- [7] R. Huisgen, *Angew. Chemie (Intern. Ed.)* 2, 633 (1963).
- [8] P. A. S. Smith, «Open-Chain Nitrogen Compounds», Vol. I, Benjamin New-York 1965; N.Y. Sidgwick, «The Organic Chemistry of Nitrogen», Oxford University Press, Oxford 1966; J. Hamer & A. Macaluso, *Chem. Rev.* 64, 473 (1964); G. R. Delpierre & M. Lamchen, *Quarterly Reviews* 19, 329 (1965).
- [9] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, *J. org. Chemistry* 27, 1800 (1962).
- [10] J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey & N. Le Hong, *Helv.* 54, 2615 (1971).
- [11] I. Adachi, K. Havada & H. Kano, *Tetrahedron Letters* 1969, 4875.
- [12] O. Theander, *Acta chem. scand.* 18, 2209 (1964).
- [13] J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, J. M. Bourgeois, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 55, 803 (1972).
- [14] J. E. Baldwin, R. G. Pudussery, A. K. Qureshi & B. Sklarz, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 5325 (1968).

129. Zur Reaktionsweise von Enaminen mit Cycloproponen III¹⁾. Isolierung eines Produktes der «C,C-Insertion»

von V. Bilinski und A. S. Dreiding

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(30. IV. 72)

Summary. From the reaction of the N-(2-Methylpropenyl)-pyrrolidin **6** with diphenylcycloproponone **7** we isolated as a byproduct 5-Methyl-2,4-diphenyl-1-pyrrolidino-hexa-1,4-diene-3-one **9**. The structure was proven by an interpretation of the IR-, NMR.- and MS.-spectra. This result is of importance since it represents the first case of a direct 'C,C-insertion' product **4** from the

¹⁾ Aus der geplanten Dissertation von Frl. V. Bilinski, Universität Zürich.