

RMN. (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,22, 3 pr., s,  $\text{CH}_3\text{COC}$  (2);  $\delta$  2,90–3,82, 5 pr., mc, 5 H–C–O;  $\delta$  4,65, 6 pr. s, 6 HO–C.

*Propionyl-C(2)-myo-inositol* (XXII d). F. 176–178°.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_7$  (236,22) Calc. C 45,76 H 6,83% Tr. C 45,78 H 6,89%

*n-Butyryl-C(2)-myo-inositol* (XXII e). F. 173–175°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7$  (250,25) Calc. C 47,99 H 7,25% Tr. C 47,66 H 7,19%

*Réacétylation de XXII c.* Le composé XXII c a été traité par l'anhydride acétique dans la pyridine dans les conditions douces décrites plus haut pour la conversion de IX c en X c. 22,2 mg de XXII c fournissent 31,1 mg de produit brut qui, après recristallisation dans l'éthanol, est identifié à XX c par ses F. et F. de mélange de 215–217°.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Th. Posternak*, *Helv.* 27, 457 (1944).
- [2] *Th. Posternak & J. G. Falbriard*, *Helv.* 43, 2142 (1960).
- [3] *F. G. Cocu, B. Pochelon, A. Giddey & Th. Posternak*, *Helv.* 57, 1974 (1974).
- [4] *J. G. Buchanan & J. C. Schwarz*, *J. chem. Soc.* 1962, 4770.
- [5] *A. W. Schnagster, S. Thomas & L. F. Johnson*, *Org. Magn. Resonance* 3, 2253 (1970).
- [6] *W. H. Schopfer & Th. Posternak*, *Chimia* 7, 90 (1953); *Th. Posternak & W. H. Schopfer*, *Rés. Communic. 3me Congrès Intern. Biochim. Sec. I p. 1, Bruxelles 1955*; *W. H. Schopfer & Th. Posternak*, *Helv. Physiol. Acta* 12, C 30 (1954); *Th. Posternak & W. H. Schopfer*, *Bull. Soc. chim. biol.* 39, 1037 (1957).
- [7] *Th. Posternak & D. Reymond*, *Helv.* 36, 1370 (1953).
- [8] *T. Cohen & T. Tsuji*, *J. org. Chemistry* 26, 1681 (1961).
- [9] *T. Durst*, *Adv. org. Chemistry* 6, 285 (1969).
- [10] *J. G. Buchanan & H. Z. Sable* dans *B. S. Thyagarajan* (Ed.) « Selective Organic Transformations », Vol. 2, p. 1, Wiley-Interscience, New York 1972; *R. E. Parker & N. S. Isaacs*, *Chem. Rev.* 59, 737 (1959).
- [11] *A. Feldstein & C. A. VanderWerf*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1626 (1954).
- [12] *L. Gattermann & H. Wieland*, « Die Praxis des organischen Chemikers », p. 270, W. de Gruyter, Berlin-Leipzig 1937.
- [13] *Th. Posternak, D. Reymond & W. Haerdi*, *Helv.* 38, 191 (1955).

## 214. Recherches dans la série des cyclitols XLVI.

### Actions de diazoalcanes sur la pentahydroxy-2,4,6/3,5-cyclohexanone et sur son dérivé penta-O-acétylé II. Etude de pentahydroxy-alkyl-C-cycloheptanones<sup>1) 2)</sup>

par **Florea G. Cocu<sup>3)</sup>, Béatrice Pochelon, André Giddey et Théodore Posternak**

Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université, Genève

(27. VI. 74)

*Summary.* On treatment with higher diazoalkanes, 2,4,6/3,5-penta-acetoxy-cyclohexanone (penta-O-acetyl-*myo*-inosose-2 or -*scyllo*-inosose) afforded by ring expansion *all-trans*-penta-acetoxy-C-alkyl-cycloheptanones, which by deacylation were converted to hemiacetals. The

1) Les abréviations utilisées sont les mêmes que dans [1]. Toutes les substances chirales sont sous forme racémique; on a supprimé dans le texte les désignations ( $\pm$ ) ou DL.

2) Une partie de ce travail avait été exécutée par A. Giddey en 1953–1955.

3) Adresse actuelle: Chemical & Pharmaceutical Research Institute, Sos. Vitan 112, Bucarest 4, Roumanie.

reactions with diazoalkanes of the penta-acetoxy-inosose in the presence of aluminium chloride and of the free inosose in water solution have also been studied. The structure, the configuration, and, in some cases, the conformation of the new compounds have been established and some of their reactions have been investigated. The mechanisms of formation of the ring expansion products and of the concomitant spiro-epoxides have been discussed.

Il a été indiqué [1] que les diazoalcanes supérieurs réagissent avec le dérivé penta-O-acétylé (II) de la penta-hydroxy-2,4,6/3,5-cyclohexanone (*myo*-inosose-2 ou *scyllo*-inosose) en fournissant un mélange de penta-O-acétyl-spiro-époxydes IX (substances **A**) et de produits isomères **B**. Les structures et les propriétés des spiro-époxydes ont été étudiées dans le mémoire précédent [1] où se trouvent également indiqués l'isolement, la composition et le F. des produits **B**. Le présent article a trait à la constitution et aux propriétés de ces substances **B**.

A première vue, on pouvait supposer que les substances **B** sont des stéréoisomères XIV des penta-O-acétyl-4,5,6,7,8-alkyl-2-oxa-1-spiro[2,5]octane-pentols-1(O),4,6,8/5,7 (IX) (spiro-époxydes **A**) résultant d'une inversion en C(3). Dans la partie «Discussion», nous indiquerons entre autres le mécanisme de formation des époxydes et des substances **B** ainsi que les raisons pour lesquelles la substance XIV a peu de chance de prendre naissance.

Les propriétés chimiques des substances **B** sont d'ailleurs en désaccord avec la structure XIV. On n'observe pas de réaction d'ouverture époxydique par attaque nucléophile; les substances **B** ne réagissent par exemple pas avec les hydracides halogénés. D'autre part, elles réduisent la liqueur de *Fehling*, contrairement aux substances **A**. Les faits suivants indiquent que les substances **B** résultent d'une réaction d'extension du cycle et représentent des dérivés penta-O-acétylés X de pentahydroxy-alkyl-C-cycloheptanones. Les preuves chimiques sont les suivantes. Les composés **B** contiennent un groupe carbonyle dont la présence, dans le cas des dérivés Xb et Xc obtenus au moyen des diazo-éthane et -propane, a été confirmée par la formation d'oximes IIIb et c. D'autre part, les substances **B** se laissent hydrogéner catalytiquement avec formation de penta-O-acétyl-hexahydroxy-alkyl-C-cycloheptanes V qu'une acétylation énergique en présence de ZnCl<sub>2</sub> convertit en dérivés hexa-O-acétylés VI; l'orientation du groupe OH secondaire libre formé par hydrogénation est encore indéterminée.

Un autre ensemble d'indications est fourni par les spectres RMN. Le spectre à 100 MHz de Xc, qui se forme par la réaction avec le diazopropane, comporte un signal  $\delta$  2,8 ppm; ce signal se trouve bien dans le domaine des protons adjacents à un cycle époxydique, mais la multiplicité observée (double triplet) est en désaccord avec la structure XIV. Ce signal correspondrait par contre à H-C(7) de la formule Xc qui est couplé, d'une part, aux deux protons du groupe méthylène H<sub>2</sub>C(8) de la chaîne latérale et, d'autre part, au proton H-C(6)OAc. En outre, par double résonance, on constate, à  $\delta$  5,82, un couplage de H-C(6) ( $J_{\text{vic}}$  11,3 Hz) avec un des 5 protons H-COAc, couplage qui fait partie d'une structure de double doublet:  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  11,3 Hz et  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(6)}$  8,3 Hz. Le couplage  $J_{6,7}$  11,3 Hz implique un arrangement *trans* diaxial des deux protons HC(6) et HC(7). En ce qui concerne le spectre RMN. de la substance Xb obtenue par réaction par le diazoéthane, la résonance de H-C(7) se compose de deux quadruplets partiellement superposés résultant des couplages vicinaux, d'une part avec le groupe méthyle CH<sub>3</sub>-C(7) ( $J = 7,3$  Hz), d'autre part avec le proton H-C(6) ( $J_{6,7} = 11,3$  Hz). Ici encore, le couplage  $J_{6,7}$  11,3 Hz indique l'orientation *trans* diaxiale des deux protons H-C(6) et H-C(7).

Les composés X ont été désacétylés, soit par la méthode de *Zemplén*, soit par hydrolyse acide. C'est la substance Xc, formée sous l'action du diazopropane, qui a été étudiée principalement, car elle a fourni par dégradation des produits cristallisés.

Les conclusions tirées de cette étude peuvent certainement s'étendre à tous les composés X. Cette substance Xc, après avoir été soumise à une désacétylation acide fournit un composé XIIc cristallin, polymorphe dont une forme fond à 96–97° pour se resolidifier et fondre ensuite à 120°; une autre forme, qui semble être la plus stable, a un F. 164–165°. La substance XIIc représente un hémicétal interne, l'éthyl-7-oxa-8-bicyclo[3,2,1]octanepentol-1,2,4,6/3,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 8(0).

Cette structure est en accord avec les spectres RMN à 100 MHz. En solution dans DMSO-d<sub>6</sub>, HOC(1) se manifeste par un singulet à  $\delta$  5,86. Les 4 groupes OH secondaires HOC(6), HOC(4), HOC(3) et HOC(2) donnent lieu à 4 doublets de  $\delta$  resp. 4,25, 4,79, 5,40 et 4,68. En présence de TFA-d<sub>1</sub>, par suite de la suppression des couplages vicinaux HOCH, la résonance du proton HC(2) possède la structure d'un doublet à  $\delta$  3,19 et de,  $J_{2,3} = 8,0$  Hz; les protons HC(6), HC(5), HC(4) et HC(3) donnent lieu à des doubles doublets de  $\delta$  resp. 4,04, 3,85, 3,40 et 3,55.

La constitution de XIIc a été confirmée par oxydation periodique. La présence de 4 OH vicinaux se traduit par une consommation relativement rapide, en milieu acide, de 3 mol de HIO<sub>4</sub> par mol de substrat, suivie d'une consommation beaucoup plus lente qui finit par atteindre au total 8 HIO<sub>4</sub>. D'après le cours usuel des oxydations periodiques, on peut se représenter qu'il se forme lentement, au fur et à mesure de l'hydrolyse de la lactone intermédiaire, le semi-aldéhyde éthyl-C-malonique. Ce dernier, après «superoxydation» de l'atome de carbone central, fournit finalement, à côté de CO<sub>2</sub>, de l'acide propionique et de l'acide formique, ce qui au total correspond bien à une consommation de 8 HIO<sub>4</sub>.

Par désacétylation ménagée (selon *Zemplen*) de Xc, on isole un produit diacétylé, le di-O-acétyl-4,6-oxa-8-éthyl-7-bicyclo[3,2,1]octane-pentol-1,2,4,6/3,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 8(0) (XIc), qui contient 3 OH vicinaux, ce qui se traduit par une consommation relativement rapide de 2 HIO<sub>4</sub> suivie d'une attaque beaucoup plus lente.

Dans DMSO-d<sub>6</sub>, le spectre RMN à 100 MHz de XIc comporte deux singulets à 1,95 et 2,05 correspondant chacun à un CH<sub>3</sub>COO—. Un singulet de  $\delta$  6,36, de déplacement analogue à celui du OH pseudo-aldéhydique d'un pyranose [2], et deux doublets partiellement superposés de  $\delta$  5,15 et 5,16, correspondant chacun à un proton, sont déplacés à champ plus bas en présence de TFA-d<sub>1</sub>: il s'agit de 3 protons mobiles de OH. Le singulet correspond à un OH tertiaire et les deux doublets à deux OH secondaires [3]. Enfin, les  $\delta$  des protons HC(4) et HC(6), resp. de 4,63 et 4,66, sont plus élevés que ceux de HC(2) ( $\delta$  3,32), HC(3) ( $\delta$  3,71) et HC(7) ( $\delta$  2,1), ce qui indique qu'ils sont fixés tous deux au même atome de carbone qu'un groupe acétoxy. Les résonances de HC(2), HC(4), HC(5) et HC(6) ont des structures de doubles doublets résultant, comme il fallait s'y attendre d'après la formule XIc, de couplages avec le proton d'hydroxyle fixé au même atome de carbone et les protons H—C voisins. La résonance de HC(3) qui est lié au même C qu'un OH et qui est flanqué de HC(2) et de HC(4) a par contre une structure de double triplet ( $J_{3,4}$  9,0). En présence de TFA-d<sub>1</sub>, la résonance de HC(3) se convertit en double doublet, celle de HC(2) en doublet et les trois signaux de protons de OH sont tous déplacés à  $\delta$  10,50.

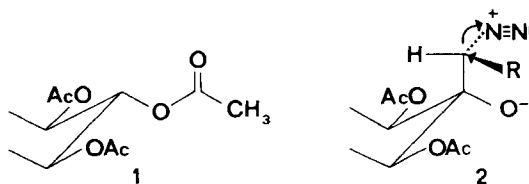
A partir de XIc, on obtient un dérivé dibenzoylé VIIc contenant un OH tertiaire libre en C (1); il se manifeste par un singulet à  $\delta$  4,36 (dans CDCl<sub>3</sub>) qui est déplacé à champ plus faible en présence de TFA-d<sub>1</sub>. Le spectre montre en outre la présence de deux groupes acétoxy ( $\delta$  1,97 et 2,21) et de deux groupes benzoyloxy (*mc* à  $\delta$  7,2–8,2).

Le produit de désacétylation poussée (selon *Zemplen*) de Xb, ainsi que le pentol libre XIIc et son dérivé diacétylé XIc, ont été traités à 80° par l'anhydride acétique dans la pyridine: on a obtenu ainsi deux dérivés penta-acétylés, différents des produits de départ Xb et Xc, qui, d'après ce qui précède, doivent répondre resp. aux formules XIIIb et XIIIc.

Les spectres RMN. comportent ici des signaux très bien séparés correspondant aux protons H—CO. Ils comprennent 5 signaux dus aux 5 groupes  $\text{CH}_3\text{COO}$ . Dans le spectre de XIIIb, on trouve à  $\delta$  1,16 le signal du groupe latéral  $\text{CH}_3$  sous forme de doublet avec  $J_{\text{H}_3\text{C}(9), \text{HC}(7)}$  7,3; HC(7) se manifeste à  $\delta$  2,83 sous forme d'un double quartet résultant de son couplage avec  $\text{CH}_3$  et HC(6). Les protons du cycle, HC(3), HC(4), HC(5) et HC(6), donnent lieu à des doubles doublets, alors que HC(2), voisin de C(1) dépourvu de proton, se manifeste par un doublet. Le spectre de XIIIc est analogue à celui de XIIIb: les protons HC(3), HC(4), HC(5) et HC(6) donnent de nouveau lieu à des doubles doublets, alors que HC(2) ne fournit qu'un doublet. Les protons méthyléniques  $\text{H}_2\text{C}(9)$  apparaissent comme non équivalents:  $J_{7,9\alpha}$  9,0 et  $J_{7,9\beta}$  4,0, après découplage de HC(6);  $\text{H}_3\text{C}(10)$  donne lieu par contre à un triplet avec  $J_{\text{H}_3\text{C}(10), \text{H}_2(9)}$  7,5.

Les spectres de RMN, de VIIc, de XIc, de XIIc, de XIIIb, et de XIIIc confirment donc la formation, à partir de dérivés de la cycloheptanone, d'hémicétals. Des détails conformationnels à leur sujet ainsi que les mécanismes de formation des dérivés époxydiques et cycloheptanoniques sont indiqués dans la partie «Discussion».

**Discussion.** – La conformation chaise préférentielle du penta-O-acétyl-inosose II comporte 5 groupes acétoxyle équatoriaux. Tenant compte des énergies d'interaction 1,2-diéquatoriale ( $4 \times 0,35$  kcal/mol) et 1,3-diaxiale ( $4 \times 2,0$  kcal/mol) des groupes acétoxyle, on calcule pour l'autre chaise portant 5 groupes OAc axiaux une énergie additionnelle d'environ 6,6 kcal/mol, les interactions entre le carbonyle et les acétoxyles voisins étant négligées; il en résulte que la molécule est pratiquement figée dans la première conformation chaise. En outre, par analogie avec celle de l'acétate de



méthyle [4], la conformation préférentielle des groupes C-O-Ac comporte une disposition coplanaire de l'atome de carbone du cycle, du groupe carbonyle, de l'atome d'oxygène oxydique et de l'atome de carbone du groupe méthyle; l'atome de carbone du cycle est en *syn* avec l'atome d'oxygène du carbonyle, mais en *anti* par rapport à l'atome de carbone du groupe méthyle (1). L'inspection d'un modèle<sup>4)</sup> montre que lorsque les 5 OAc équatoriaux adoptent cette conformation, la molécule II comporte un minimum d'interactions non liées.

Lors de l'attaque nucléophile de l'atome de carbone d'un groupe carbonyle par un diazoalcane, il se forme, ainsi qu'on l'admet généralement, une «diazobétaïne» [5]. Dans cet intermédiaire, le départ subséquent de  $\text{N}_2$  est concerté avec une migration des électrons d'une liaison antiparallèle à celle de  $\text{C}-\text{N}_2^+$  [6]. On peut prévoir 6 corps (XV–XX) qui remplissent cette condition stéréo-électronique. XV–XVII d'une part, et XVIII–XX d'autre part pourraient, à première vue s'interconvertir par rotation du groupe  $\text{C}(7)\text{HRN}_2^+$  autour de la liaison  $\text{C}(2)-\text{C}(7)$ . En réalité, même si la chaîne carbonée de R adopte la conformation coplanaire en zigzag qui, au point de vue stérique, est la plus favorable, la rotation exigée pour passer de XVI à XVII

<sup>4)</sup> Modèles de *Dreiding* munis de demi-cercles *Van der Waals* pour H (Büchi AG., Buchs SG, Suisse).

est fortement empêchée par des collisions entre  $H_2C(8)$  et les H axiaux en 1 et 3;  $H_2C(8)$  donne lieu aussi à une interaction plus faible avec le O oxydique du groupe acétoxyle voisin. Les mêmes empêchements entravent le passage de XVII à XV. Les interconversions de XVIII-XX sont empêchées par des collisions entre resp.  $H-C(7)$ ,  $N_2^+-C(7)$  et  $H_2C(8)$  d'une part et les H axiaux en 3 et 5 d'autre part.

Vu ces entraves des interconversions, il est probable que chacun des produits XV-XX prend naissance indépendamment. Il est alors nécessaire de considérer avant tout les états primitifs (*reactant-like states*) et les conditions d'approche stérique du carbone du carbonyle par les diazoalcanes  $RHC-\bar{N}^+\equiv N$ . La conformation préférentielle de ces derniers [7] comporte un arrangement en ligne droite des deux N et du carbanion dont l'hybridation est  $sp^2$ ; on a calculé qu'une hybridation  $sp^3$  serait plus riche en énergie de plusieurs kcal/mol<sup>5</sup>). La longueur totale de  $\bar{C}-\bar{N}^+\equiv N$  est de 2,45 Å.; la distance  $\bar{C}-\bar{N}^+$  est de 1,32 Å.

Au début de l'approche, la molécule de diazoalcane doit être orientée suivant les modes x1-x3 et y1-y3, l'atome ou le groupe «de gauche» des formules des x et y étant dirigé vers C(4). Si l'on considère une projection XXI ou XXII d'après *Newman* suivant la liaison C(1)-C(6) de I ou de II, on peut concevoir deux modes d'approche perpendiculaire au plan du carbonyle, l'un équatorial par x, l'autre axial par y. L'approche équatoriale donne lieu, d'une manière générale, à des tensions de torsion dues aux angles dièdres faibles entre les deux liaisons axiales H-C(2) et H-C(6) et la nouvelle liaison C(1)-C(7) en voie de formation [8], ce qui tend à déformer les angles H-C(6)-C(5)-H et H-C(2)-C(3)-H<sup>6</sup>). Par examen d'un modèle, on constate ce qui suit.

Toute approche donne lieu à des interactions non liées entre d'une part les H axiaux H-C(2) et H-C(6) (dans le cas de x)<sup>6</sup>) ou H-C(3) et H-C(5) (dans celui de y), d'autre part l'atome ou le groupe «de gauche» mentionné ci-dessus. L'augmentation de volume de ce dernier s'accompagne d'interactions croissantes:  $H < N_2^+ < H_2C(8)$ . Il en résulte que les approches les plus favorisées sont celles de x2<sup>7</sup>) et y2, puis celles de x1 et de y1. Lorsque finalement l'atome de carbone du carbonyle et la carbanion primitif du diazoalcane ont des hybridations  $sp^3$ , les interactions avec les H axiaux primitivement H-C(2) et H-C(6) sont diminuées, et celles avec les H axiaux primitivement H-C(3) et H-C(5) sont augmentées.

Il résulte de ce qui précède que les diazobétaïnes XV, XVI et XIX qui résultent des approches resp. de x1, x2 et y2 se forment de préférence. Les trois autres diazobétaïnes sont déstabilisées par des interactions non liées importantes analogues à celles qui se manifestent durant l'approche. On peut se demander quel est celui des deux composés XVI et XIX dont la formation est favorisée. Bien qu'elles soient difficiles à estimer qualitativement, les interactions internes contenues dans XIX semblent plus fortes que les interactions correspondantes de XVI; l'approche équatoriale

<sup>5</sup>) Après sa liaison avec le C du carbonyle, l'hybridation du carbanion primitif devient évidemment  $sp^3$ .

<sup>6</sup>) Cause des tensions de torsion et de déformation d'angles entre les atomes de carbone du cycle.

<sup>7</sup>) Les approches de x1 et de x2 comportent en outre une interaction légère entre  $H_2C(8)$  et les groupes en 2 et 6 resp. OH et OAc de I et II.

toriale de  $x_2$  qui conduit à XVI comporte toutefois une tension de torsion notable, de sorte qu'il n'est pas exclu que XIX soit favorisé par rapport à XVI.

D'après le mécanisme mentionné plus haut (départ de  $N_2$  concerté avec une attaque électronique antiparallèle), XV donne naissance aux époxydes IX. XVI et XIX fourniraient tous deux des produits d'extension de cycle, mais dans le dérivé de la cycloheptanone formé à partir de XVI le groupe alcoyle serait en *cis* par rapport au groupe acétoxyde voisin, alors qu'en réalité il est en *trans* ( $J_{6,7} = 11,0-11,3$  Hz); ceci indique l'intervention exclusivement de XIX. Les orientations relatives des OAc provenant du penta-O-acétyl-inosose primitif II restent inaltérées, c'est-à-dire *tout trans*. Vu la symétrie de la substance de départ II, la structure et la configuration du produit d'extension ne peuvent correspondre qu'à X.

Lorsque  $R = H$  (produits formés sous l'action du diazométhane), les interactions impliquant R sont supprimées ou affaiblies. Les composés intermédiaires sont XVa, XVIa qui se confond avec XVIIa et XIXa qui se confond avec XXa. L'expérience a montré qu'il ne se forme que des spiroépoxydes IXa [1] qui prendraient naissance à partir de XVa. Lorsque  $R = H$ , la présence de groupes OAc attracteurs d'électrons s'oppose en effet à une attaque par les électrons des liaisons C-C antiparallèles à  $C-N_2^+$  des états XVIa et (ou) XIXa<sup>8)</sup>. On sait [10] d'ailleurs depuis longtemps que la présence de groupes attracteurs d'électrons en  $\alpha$  par rapport au groupe carbonyle augmente le rendement en spiro-époxydes; en outre le  $O^-$  de XV, qui cherche à mettre en commun avec un autre atome une de ses paires d'électrons non partagées, est très réactif, ce qui augmente la facilité de formation des spiro-époxydes.

Lorsque  $R \neq H$ , l'action du diazoalcane  $R\overline{C}HN_2^+$  favorise l'extension du cycle. Alors que traitée dans certaines conditions par le diazométhane, la cyclohexanone fournit 63% de cycloheptanone et 15% de spiro-époxyde, le traitement par le diazoéthane ou par le phényldiazométhane produit moins d'époxyde et davantage de dérivé de la cycloheptanone [10]. Dans la chimie des sucres, on a montré que, par action du diazométhane sur un dérivé de pyranoside-ulose-2, il se forme exclusivement des spiro-époxydes, alors que le diazoéthane donne lieu uniquement à des extensions de cycle [11]. A notre connaissance, le mécanisme de cette différence d'action n'a pas été expliqué en détail. La propriété électrodonneuse de R pourrait faciliter le départ de  $N_2$  suivant le mode indiqué dans la formule **2**<sup>9)</sup>, ce qui aiderait l'attaque

Tableau. Proportions des isomères IX et X formés par action des diazoalcanes  $R\overline{C}HN_2^+$  sur le penta-acétyl-inosose II <sup>a)</sup>

$R\overline{C}HN_2^+$	IX	%	X	%
$R = H$	IXa	100	Xa	0
$R = CH_3$	IXb	60,0	Xb	40,0
$R = C_2H_5$	IXc	66,4	Xc	33,6
$R = n-C_3H_7$	IXd	70,1	Xd	29,9

<sup>a)</sup> Détermination par CPG. après désacétylation acide du mélange réactionnel brut; IX est transformé dans ces conditions en  $\alpha$ -hydroxyalkyl-2-*myo*-inositol.

<sup>b)</sup> Après traitement par le diazométhane du penta-O-acétyl-céto-D-fructose, on n'a décelé qu'un spiro-époxyde [9].

<sup>9)</sup> Il a été indiqué que la présence de groupe électrodonneur dans le diazoalcane facilite la réaction [10a].

de C(7) par les électrons de la liaison C–C. Dans notre cas, R représente des restes *n*-alkyles dont les effets +I et stériques ne sont pas très différents; les rapports des rendements en IXb, c et d à ceux en Xb, c, et d ne varient pas notablement: en moyenne 66:34 (tableau).

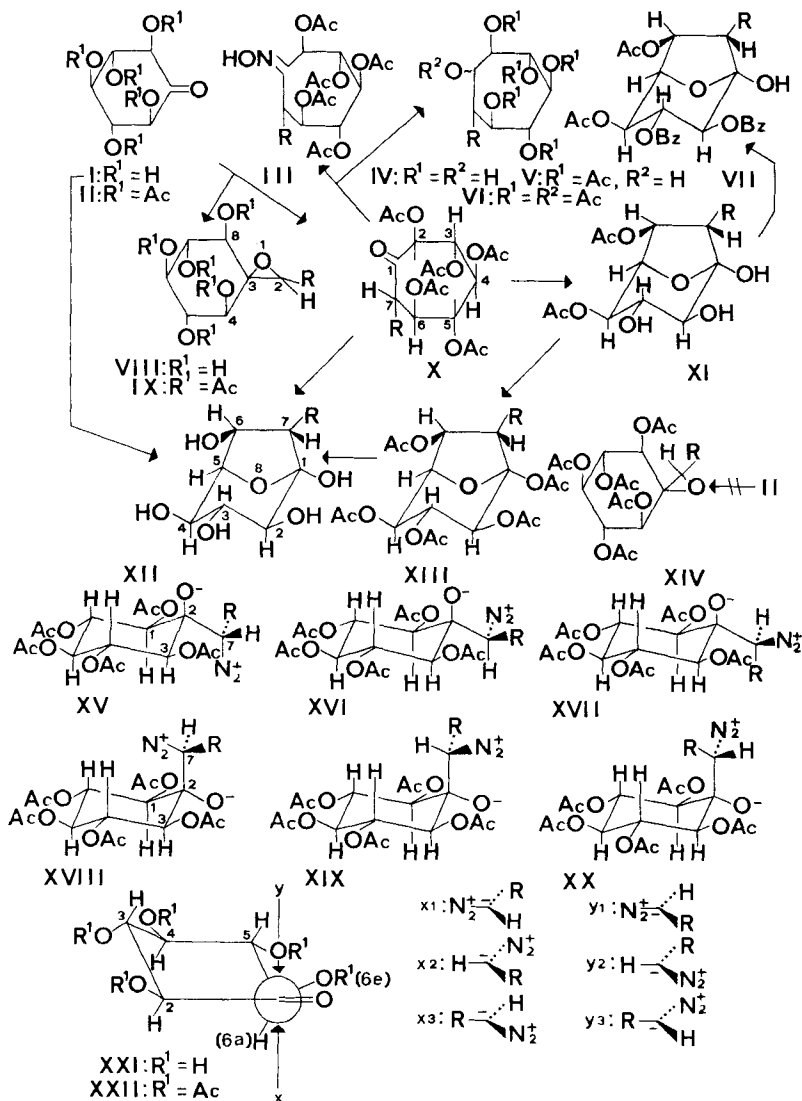
En présence de  $\text{AlCl}_3$ , le  $\text{O}^-$  des diazobétaïnes se convertirait en complexe  $\text{OAlCl}_3^-$ ; le grand volume de ce dernier entraverait dans l'état XV la réaction intramoléculaire avec C(7) qui donne naissance aux spiro-époxydes [12], notamment si cet atome de carbone est substitué par R, ce qui augmente l'encombrement stérique. Les réactions à partir de XIX n'impliquent par contre aucune intervention directe de  $\text{OAlCl}_3^-$ . Il en résulterait ainsi une diminution du rendement en spiro-époxyde et une augmentation de celui en produit d'extension. Dans notre cas, nous constatons que, même en présence de  $\text{AlCl}_3$ , II fournit par traitement au diazométhane de nouveau uniquement le spiro-époxyde IXa, ce qui indique la prédominance de l'effet attracteur d'électrons des groupes OAc qui entrave l'extension du cycle. Par traitement au moyen du diazoéthane en présence de  $\text{AlCl}_3$ , le rendement global en IXb et Xb est diminué; le rapport Xb:IXb = 2,4 est par contre augmenté, car il n'atteint que 0,66 en l'absence de  $\text{AlCl}_3$ .

Traité en solution aqueuse par le diazométhane, l'inosose I fournit uniquement le spiro-époxyde VIIIa. Sous l'action du diazoéthane ou du diazopropane, I en solution aqueuse fournit, à côté des hémicétals XIIb ou XIIc, relativement moins de spiro-époxyde (VIIIb ou VIIIc) qu'en solution aprotique sous forme de son dérivé acétylé II. Ceci s'expliquerait par l'hydratation du  $\text{O}^-$  axial de la forme désacétylée de XV qui produit une augmentation de volume: on observe ainsi des conséquences analogues à celles de la formation du complexe  $\text{OAlCl}_3^-$ . Ce sont ici les OH de I qui sont électro-attracteurs.

En ce qui concerne la conformation des dérivés X de la pentaacétoxy-cycloheptanone, rappelons que le squelette du cycloheptane [13] est très souple et peut exister sous quatre conformations principales: bateau, bateau «twist», chaise et chaise «twist»; les deux dernières (surtout la chaise «twist» CT) sont les plus pauvres en énergie. On a indiqué que l'introduction d'un groupe carbonyle ne déforme pas sensiblement le squelette cycloheptanique [14]. Vu les différences relativement faibles des teneurs en énergie, il existe des cycles d'interconversion des conformations. Etudiant par roentgenographie ou par RMN. de  $^{13}\text{C}$  ou de  $^{19}\text{F}$  des dérivés de cycles à 7 atomes, on a montré que leur conformation est le plus fréquemment CT [15]<sup>10</sup>: une substance convenablement substituée est donc immobilisée dans une certaine CT dans le circuit d'interconversion. L'effet conformationnel des 5 restes acétoxy et du groupe alkyle *tout trans* contenus dans X était encore inconnu. Faisons remarquer que c'est dans une CT que ces substituants *tout trans* orientés équatorialement donneraient lieu au minimum d'interactions non liées. D'après l'équation de Karplus [16] la constante de couplage  $J_{6,7} = 11,0\text{--}11,3$  Hz indique dans le cas de Xb et de Xc un arrangement *trans* diaxial avec un angle dièdre  $\varphi$  de HC(6) et HC(7)  $\sim 180^\circ$ . D'autre part la constante  $J_{5,6} = 8,3\text{--}8,7$  Hz correspond à un  $\varphi$  plus faible pour HC(6) et HC(5). Il existe 4 cycloheptanones en CT dont les groupes carbonyles

<sup>10</sup>) Excepté les dérivés, dont 4 atomes vicinaux du cycle sont coplanaires, qui adoptent la conformation chaise(cycloheptène,  $\epsilon$ -lactones et -lactames).

sont resp. en 1,2,3 et 4 du cycloheptane (C(1) étant le carbone par lequel passe l'axe de symétrie). Si l'on mesure sur des modèles à l'aide d'un torsiomètre les  $\varphi_{6,7}$  et  $\varphi_{5,6}$  correspondant à chacune de ces cétones<sup>11)</sup>, on constate que celles dont le groupe carbonyle occupe les emplacements 2 ou 3 du cycloheptane remplissent les conditions requises; on trouve resp.  $\varphi_{6,7} \sim 170^\circ$ ,  $\varphi_{5,6} \sim 150^\circ$  et  $\varphi_{6,7} \sim 170^\circ$ ,  $\varphi_{5,6} \sim 145^\circ$ . D'après les calculs d'*Allinger et al.* [17], une cycloheptanone comporte une énergie minimum si elle est en CT, le carbonyle occupant l'emplacement 2 du cycloheptane. La conformation la plus probable de X est donc représentée par XXXV.

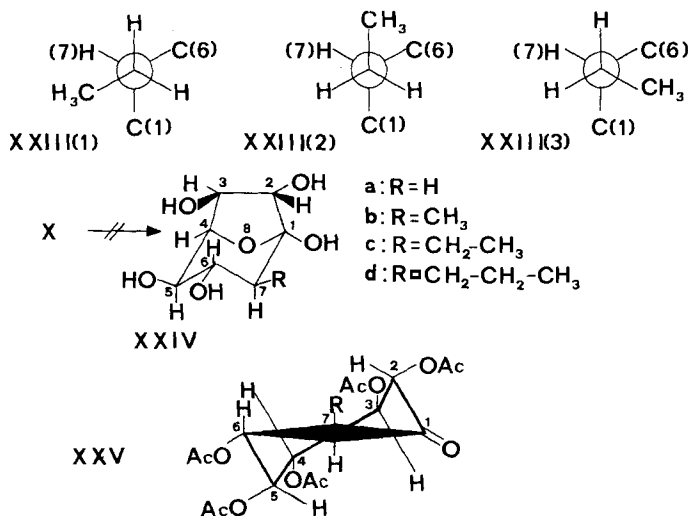


<sup>11)</sup> Le C du carbonyle porte le numéro 1.



Le dérivé de la cycloheptanone formé par désacétylation de X se convertit spontanément comme indiqué plus haut en hémicétal XII dont la configuration a été établie par RMN. Cette tendance à la formation d'un hémicétal avait été déjà observée chez l'hydroxy-4-cycloheptanone [18] et chez d'autres dérivés cycloheptanoniques hydroxylés en 4 [19]. Ces hémicétals résultent de la fusion d'un cycle tétrahydrofurannique et d'un cycle de pyranose. Ce dernier pourrait exister sous forme chaise ou sous forme bateau. Les spectres RMN, à 100 MHz ont permis de trancher la question dans les cas de XIIc et de ses dérivés XIIIb, XIIIc, XIc et VIIc. Les valeurs des constantes de couplage vicinal de ces 5 substances sont  $J_{2,3} = 8,0-8,5$  Hz et  $J_{3,4} = 9,0-9,6$  Hz, ce qui indique l'orientation quasi di-axiale des protons impliqués et n'est compatible qu'avec la conformation chaise, favorisée d'ailleurs au point de vue énergétique<sup>12)</sup>, du cycle pyranosique. Cette conformation est également en accord avec les valeurs  $J_{4,5} = 4,0-4,5$  Hz<sup>13)</sup> et  $J_{5,6} = 6,5-6,6$  qui indiquent l'orientation équatoriale de HC(5) dans le cycle pyranosique et l'orientation exo de HC(6). Le couplage à longue distance ( $J_{4,6} = 1,1$  Hz) observé chez XIIIb s'explique par la disposition en W des protons en 4 et 6.

On a observé chez XIIIc, après découplage de HC(6), des constantes de couplage différentes pour les deux protons méthyléniques en C(9):  $J_{7,9\alpha} = 9,0$  Hz et  $J_{7,9\beta} = 4,0$  Hz: ceci indique des orientations resp. *anti* et *syn* des protons  $9\alpha$  et  $9\beta$  par rapport à HC(7). Si l'on considère des projections de *Newman* des 3 rotamères XXIII résultant de la rotation autour de la liaison C(7)-C(9), on constate que XXIII(1) et XXIII(2) comportent les orientations indiquées des deux protons  $H_2C(9)$ . La contribution du rotamère XXIII(3) ne serait par contre pas importante ce qui s'explique, si l'on examine un modèle, par une certaine interaction non liée entre HC(6) et  $CH_3-C(9)$ .



La formation de l'hémicétal par liaison du groupe carbonyle avec un OH en  $\delta$  pourrait à première vue impliquer également l'hydroxyle en C(4) avec formation de

<sup>12)</sup> Dans le bicyclo[3, 2, 1]octane, on a calculé qu'une conformation bateau du cycle cyclohexanique comporte 6,74 kcal/mol de plus que la conformation chaise [20].

<sup>13)</sup> Chez les pyranoses, on a trouvé des valeurs analogues:  $J_{4a, 5e} = 4,2$  Hz [21].

XXIV; l'absence de ce dernier résulterait, d'après un modèle, d'interaction non liées entre HC(2) d'une part, H<sub>2</sub>C(9) et (ou) H<sub>2</sub>C(10) d'autre part.

Les réactions d'extensions du cycle de dérivés de la cyclohexanone avec formation de dérivés de la cycloheptanone sont connues en principe depuis longtemps, mais jamais, à notre connaissance, ces réactions n'ont été appliquées à un dérivé de la cyclohexanone chargé de groupes acétoxyles. Cette extension de cycle permet d'accéder à des dérivés polyhydroxylés de la cycloheptanone dont l'intérêt, dans la chimie des cyclitols, est évident.

Les micro-analyses ont été effectuées par M. le Dr K. Eder, Ecole de Chimie, Genève.

### Partie expérimentale

*Méthodes instrumentales et méthodes chimiques générales.* Les méthodes employées ont été les mêmes que celles décrites dans le mémoire précédent [1]. C'est le cas en particulier des oxydations périodiques et de l'enregistrement des spectres de RMN.

*Penta-O-acétyl-méthyl-7-pentahydroxy-2,4,6[3,5,7(CH<sub>3</sub>)-cycloheptanone (Xb).* Cette substance a été préparée par action du diazoéthane sur le penta-O-acétyl-inosose II [1].

RMN. (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25, 3 pr., *d*, J<sub>HC(7), H<sub>3</sub>C(8)</sub> 7,3, H<sub>3</sub>C(8); δ 2,0-2,3, 15 pr., *s*, 5 CH<sub>3</sub>COO; δ 2,93, 1 pr., *d* × *q*, J<sub>HC(7), H<sub>3</sub>C(8)</sub> 7,3, J<sub>HC(6), HC(7)</sub> 11,3, HC(7); δ 5,1-5,65, 4 pr., *mc*, HC(2), HC(3), HC(4) et HC(5); δ 5,78, 1 pr., *d* × *d*, J<sub>HC(6), HC(7)</sub> 11,3, J<sub>HC(5), HC(6)</sub> 8,7, HC(6).

*Oxime IIIb.* 90 mg de Xb sont chauffés 20 h à l'ébullition à reflux en présence de 90 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine, de 1 ml de pyridine et de 7 ml d'éthanol absolu. Après évaporation à sec, on reprend par 3 ml d'eau et extrait à 3 reprises par 6 ml de chloroforme. Après dessiccation sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, la solution chloroformique est évaporée à sec. Le résidu cristallise en partie; on reprend par quelques gouttes d'éthanol et sépare les cristaux par filtration (10 mg; F. 225-228°). Après recristallisation dans l'éthanol, F. 228-229°.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub> (431,39) Calc. C 50,14 H 5,84 N 3,25% Tr. C 50,23 H 5,86 N 3,74%

*Penta-O-acétyl-éthyl-7-pentahydroxy-2,4,6[3,5,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-cycloheptanone (Xc).* Cette substance a été préparée par action du diazopropane sur le penta-O-acétyl-inosose II [1].

RMN. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,94, 3 pr., *t*, J<sub>H<sub>2</sub>C(8), H<sub>3</sub>C(9)</sub> 7,3, H<sub>3</sub>C(9); δ 1,77, 2 pr., *mc*, H<sub>2</sub>C(8); δ 2,0-2,3, 15 pr., *s*, 5 CH<sub>3</sub>COO; δ 2,79, 1 pr., *d* × *t*, J<sub>HC(6), HC(7)</sub> 11,3, J<sub>HC(7), H<sub>2</sub>C(8)</sub> 6,0, HC(7); δ 5,0-5,6, 4 pr., *mc*, HC(2), HC(3), HC(4) et HC(5); δ 5,82, 1 pr., *d* × *d*, J<sub>HC(6), HC(7)</sub> 11,3, J<sub>HC(5), HC(6)</sub> 8,3, HC(6).

*Oxime IIIc.* Ce dérivé a été préparé dans les conditions indiquées pour IIIb, avec un rendement analogue. F. 234°, après recristallisation dans l'éthanol.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>11</sub> (445,42) Calc. C 51,35 H 5,90 N 3,15% Tr. C 51,51 H 6,04 N 3,29%

*Penta-O-acétyl-*n*-propyl-7-pentahydroxy-2,4,6[3,5,7(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-cycloheptanone (Xd).* Cette substance a été préparée par action du diazo-*n*-butane sur le penta-O-acétyl-inosose II [1].

*Di-O-acétyl-4,6-éthyl-7-oxa-8-bicyclo[3,2,1]octane-pentol-1,2,4,6[3,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),8(O) (XIc).* 0,6 g de substance Xc sont agités 20 h à temp. ord. avec 20 ml de solution 0,05N de MeONa dans le méthanol absolu. On élimine ensuite les ions Na par agitation avec du Dowex 50 × W (forme H<sup>+</sup>) en excès. La solution est évaporée à sec sous vide et coévaporée 3 fois avec 50 ml d'éthanol absolu. Le résidu huileux (427 mg) est repris par 25 ml d'eau; le solide précipité est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec sous vide. Après de nouvelles coévaporations, d'abord à 2 reprises avec 25 ml d'éthanol absolu, puis également à 2 reprises avec 25 ml de chloroforme, on obtient 368 mg de solide qui est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane. F. 181-182°.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> (304,28) Calc. C 51,31 H 6,63% Tr. C 51,47 H 6,79%

RMN. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,86, 3 pr., *t*, J<sub>H<sub>2</sub>C(9), H<sub>3</sub>C(10)</sub> 7,3, H<sub>3</sub>C(10); δ 1,1-1,8, 2 pr., *mc*, H<sub>2</sub>C(9); δ 1,95, 3 pr., *s*, CH<sub>3</sub>-COO; δ 2,05, 3 pr., *s*, CH<sub>3</sub>COO; δ 2,1, 1 pr., *mc*, HC(7); δ 3,32, 1 pr., *d* × *d*, J<sub>HC(2)OH</sub> 5,0, J<sub>HC(2), HC(3)</sub> 8,5, HC(2); δ 3,71, 1 pr., *d* × *t*, J<sub>HC(3)OH</sub> 5,7, J<sub>HC(2), HC(3)</sub> 8,5, J<sub>HC(3), HC(4)</sub> 9,0, HC(3); δ 4,26, 1 pr., *d* × *d*, J<sub>HC(4), HC(5)</sub> 4,5; J<sub>HC(5), HC(6)</sub> 6,5, HC(5); δ 4,63,

1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,5, HC(4);  $\delta$  4,66, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,5, HC(6);  $\delta$  5,15, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(2)\text{OH}}$  5,0, HOC(2);  $\delta$  5,16, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(3)\text{OH}}$  5,7, HOC(3);  $\delta$  6,36, 1 pr.,  $s$ , HOC(1).

RMN. (DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ ):  $\delta$  0,86, 3 pr.,  $t$ ,  $J_{\text{H}_2\text{C}(9), \text{H}_3\text{C}(10)}$  7,3,  $\text{H}_3\text{C}(10)$ ;  $\delta$  1,1-1,8, 2 pr.,  $mc$ ,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ;  $\delta$  1,95, 3 pr.,  $s$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ;  $\delta$  2,05, 3 pr.,  $s$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ;  $\delta$  2,10, 1 pr.,  $mc$ , HC(7);  $\delta$  3,32, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,5,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0, HC(3);  $\delta$  4,26, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,5,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5, HC(5);  $\delta$  4,63, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0;  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,5, HC(4);  $\delta$  4,66, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,5, HC(6);  $\delta$  10,5, 3 pr.,  $s$ , HOC(1), HOC(2) et HOC(3).

Oxydation périodique à 24-25° (mol  $\text{HIO}_4$  par mol de substrat en fonction du temps): 1 h 0,77; 3 h 1,14; 5 h 1,48; 24 h 2,10; 48 h 2,22; 72 h 2,18; 168 h 2,99; 312 h 5,08.

*Di-O-acétyl-4, 6-di-O-benzoyl-2, 3-éthyl-7-oxa-8-bicyclo[3, 2, 1]octane-pentol-1, 2, 4, 6/3, 7* ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ) (VIIc). 100 mg de dérivé diacétylé XIc sont traités 24 h à 0° par 0,3 ml de chlorure de benzoyle dans 2,5 ml de pyridine anhydre. Le produit (200 mg) est isolé de la manière habituelle et recristallisé dans l'éthanol absolu. F. 219-220°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$  (512,49) Calc. C 63,28 H 5,51% Tr. C 63,33 H 5,51%

RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97, 3 pr.,  $t$ ,  $J_{\text{H}_2\text{C}(9), \text{H}_3\text{C}(10)}$  7,0,  $\text{H}_3\text{C}(10)$ ;  $\delta$  1,1-2,0, 2 pr.,  $mc$ ,  $\text{H}_2\text{C}(9)\text{H}\beta$ ;  $\delta$  1,97, 3 pr.,  $s$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ;  $\delta$  2,21, 3 pr.,  $s$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ;  $\delta$  2,52, 1 pr.,  $mc$ ,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,0, HC(7);  $\delta$  4,36, 1 pr.,  $s$ , HOC(1)<sup>14</sup>;  $\delta$  4,73, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,3, HC(5);  $\delta$  5,04, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,0, HC(6);  $\delta$  5,41, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,6,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,3, HC(4);  $\delta$  5,43, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,5, HC(2);  $\delta$  6,21, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,5,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,6, HC(3);  $\delta$  7,2-8,2, 10 pr.,  $mc$ , 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

*Ethyl-7-oxa-8-bicyclo[3, 2, 1]octane-pentol-1, 2, 4, 6/3, 7* ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ),  $\delta$ (O) (XIIc). 5 g de penta-O-acétyl-éthyl-pentahydroxy-cycloheptanone Xc sont traités sous agitation durant 4 h à 80° par 125 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,1N. Le produit se dissout assez rapidement. Après refroidissement du mélange réactionnel, on extrait 3 fois par 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ . La phase aqueuse est neutralisée par agitation avec un excès de Dowex 2 (forme  $\text{HCO}_3^-$ ) puis, la solution est évaporée à sec. Le résidu devient cristallin (245 mg) après plusieurs coévaporations avec de l'éthanol absolu. Le spectre RMN. montre que la désacétylation était complète. F. 96-97°, puis resolidification et F. 120°, après recristallisation dans le mélange acétone/heptane.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$  (220,19) Calc. C 49,09 H 7,32% Tr. C 49,03 H 7,58%

La substance existe sous une autre forme moins soluble dans l'acétone, de F. 164-165°. Chauffé lentement en tube capillaire de «pyrex», le mélange des deux formes fond, sans affaïssissement préalable, à 164-165°.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$  (220,19) Calc. C 49,09 H 7,32% Tr. C 49,30 H 7,33%

Le même produit s'obtient, dans les conditions indiquées ci-dessus, à partir du produit diacétylé XIc. Il se forme également par traitement de l'inosose I, en solution aqueuse, au moyen du diazopropane (voir plus loin).

Spectres à 100 MHz, RMN. (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,92, 3 pr.,  $t$ ,  $J_{\text{H}_3\text{C}(10), \text{H}_2\text{C}(9)}$  7,0,  $\text{H}_3\text{C}(10)$ ;  $\delta$  1,1-1,8, 3 pr.,  $mc$ ,  $\text{H}_2\text{C}(9)$  et HC(7);  $\delta$  3,19, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,0,  $J_{\text{HC}(2)\text{OH}}$  4,0, HC(2);  $\delta$  3,40, 1 pr.,  $mc$ ,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,2,  $J_{\text{HC}(4)\text{OH}}$  5,0, HC(4);  $\delta$  3,55, 1 pr.,  $mc$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,0,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(3)\text{OH}}$  4,0, HC(3);  $\delta$  3,85, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,2,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5, HC(5);  $\delta$  4,04, 1 pr.,  $mc$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,5,  $J_{\text{HC}(6)\text{OH}}$  8,0, HC(6);  $\delta$  4,25, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(6)\text{OH}}$  8,0, HOC(6);  $\delta$  4,68, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(2)\text{OH}}$  4,0, HOC(2);  $\delta$  4,79, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(4)\text{OH}}$  5,0, HOC(4);  $\delta$  5,40, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(3)\text{OH}}$  4,0, HOC(3);  $\delta$  5,86, 1 pr.,  $s$ , HOC(1).

RMN. (DMSO- $d_6$  + TFA- $d_1$ ):  $\delta$  0,92, 3 pr.,  $t$ ,  $J_{\text{H}_2\text{C}(9), \text{H}_3\text{C}(10)}$  7,0,  $\text{H}_3\text{C}(10)$ ;  $\delta$  1,1-1,8, 3 pr.,  $mc$ ,  $\text{H}_2\text{C}(9)$  et HC(7);  $\delta$  3,19, 1 pr.,  $d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,0, HC(2);  $\delta$  3,40, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,2, HC(4);  $\delta$  3,55,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,0,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,0, HC(3);  $\delta$  3,85, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,2,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5, HC(5);  $\delta$  4,04, 1 pr.,  $d \times d$ ,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,5, HC(6);  $\delta$  10,2, 5 pr.,  $s$ , 5 HOC.

*Penta-O-acétyl-éthyl-7-oxa-8-bicyclo[3, 2, 1]octane-pentol-1, 2, 4, 6/3, 7* ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ),  $\delta$ (O). (XIIIc). 200 mg de dérivé diacétylé XIc sont traités à temp. ord. durant 48 h par un mélange de 3 ml d'anhydride acétique et de 10 ml de pyridine anhydre. On verse dans 20 ml d'eau glacée et extrait

<sup>14</sup>) Ce signal se déplace à champ plus faible en présence de TFA- $d_1$ .

à trois reprises par 30 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont lavées d'abord au  $\text{NaHCO}_3$  à 8%, puis à l'eau, et enfin séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. La solution est évaporée à sec sous vide; le résidu cristallin (257 mg) est recristallisé dans l'éthanol. F. 137–138°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$  (430,40) Calc. C 53,02 H 6,09% Tr. C 52,92 H 6,11%

Le même produit s'obtient à partir du pentol XIIc (20 mg) qu'on traite 24 h à 60° par un mélange de 0,5 ml d'anhydride acétique et de 1,5 ml de pyridine anhydre. Le produit isolé comme indiqué ci-dessus est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'heptane; F. et F. de mélange 135–136°.

RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98, 3 pr., *t*,  $J_{\text{H}_3\text{C}(10), \text{H}_2\text{C}(9)}$  7,5,  $\text{H}_3\text{C}(10)$ ;  $\delta$  1,1–2,0, 2 pr., *mc*,  $J_{\text{HC}(7), \text{H}\alpha\text{C}(9)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(7), \text{H}\beta\text{C}(9)}$  4,0,  $\text{H}\alpha\text{C}(9)$  et  $\text{H}\beta\text{C}(9)$ ;  $\delta$  1,96, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,04, 6 pr., *s*, 2  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,09, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,14, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,60, 1 pr., *mc*,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,25,  $J_{\text{HC}(7), \text{H}\alpha\text{C}(9)}$  9,0,  $J_{\text{HC}(7), \text{H}\beta\text{C}(9)}$  4,0,  $\text{HC}(7)$ ;  $\delta$  4,74, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,6,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,0,  $\text{HC}(5)$ ;  $\delta$  4,91, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,6,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,25,  $\text{HC}(6)^{15)}$ ;  $\delta$  5,24, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,0,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,6,  $\text{HC}(4)$ ;  $\delta$  5,67, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,4,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,6,  $\text{HC}(3)$ ;  $\delta$  5,98, 1 pr., *d*,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,4,  $\text{HC}(2)$ .

*Penta-O-acétyl-méthyl-7-oxa-8-bicyclo[3,2,1]octane-pentol-1,2,4,6/3,7(CH<sub>3</sub>), 8(O)* (XIIIb). 1,05 g de composé Xb sont agités 48 h à temp. ord. avec 150 ml d'une solution 0,05M de MeONa dans le méthanol absolu. On neutralise par traitement avec du Dowex 50 W (forme H<sup>+</sup>); la solution est ensuite évaporée à sec. Après traitement par du charbon dans le méthanol, suivi d'évaporation à sec de la solution, le résidu bien desséché est coévaporé avec 50 ml d'éthanol absolu, puis avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Le résidu (0,55 g) est réacétylé par un traitement de 24 h à 60°, avec un mélange de 10 ml de pyridine anhydre et de 3 ml d'anhydride acétique. Après les opérations ordinaires, on recristallise dans l'éthanol. Il se sépare une première fraction peu soluble de F. 216–217°, identique (F. de mélange et spectre RMN.) au penta-O-acétyl-méthyl-2-oxa-1-spiro[2,5]octane-pentol-1(O), 2,4,6/3,5 (IXb) qui était présent comme impureté dans le produit de départ. Les liqueurs-mères fournissent un produit qu'on recristallise dans un peu d'éthanol; F. 141–142°, suivi de resolidification, puis de F. 165–166°. Le spectre de RMN. est en accord avec la formule XIIIb.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$  (416,37) Calc. C 51,92 H 5,81% Tr. C 52,02 H 5,87%

RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16, 3 pr., *d*,  $J_{\text{H}_3\text{C}(9), \text{HC}(7)}$  7,3,  $\text{H}_3\text{C}(9)$ .  $\delta$  1,96, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,02, 6 pr., *s*, 2  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,07, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,15, 3 pr., *s*,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ;  $\delta$  2,83, 1 pr., *d* × *q*,  $J_{\text{H}_3\text{C}(9), \text{HC}(7)}$  7,3,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,0,  $\text{HC}(7)$ ;  $\delta$  4,71, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,0,  $\text{HC}(5)$ ;  $\delta$  4,81, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)}$  6,5,  $J_{\text{HC}(6), \text{HC}(7)}$  4,0,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(6)}$  1,1,  $\text{HC}(6)$ ;  $\delta$  5,20, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(5)}$  4,0,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,5,  $J_{\text{HC}(4), \text{HC}(6)}$  1,1,  $\text{HC}(4)$ ;  $\delta$  5,67, 1 pr., *d* × *d*,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(4)}$  9,5,  $J_{\text{HC}(3), \text{HC}(2)}$  8,5,  $\text{HC}(3)$ ;  $\delta$  5,92, 1 pr., *d*,  $J_{\text{HC}(2), \text{HC}(3)}$  8,5,  $\text{HC}(2)$ .

*Traitements en solution aqueuse de l'inosose I par des diazoalcanes.* La penta-hydroxy-2,4,6/3,5-cyclohexanone I (myo-inosose-2, scyllo-inosose) et la penta-hydroxy-2,3,4,6/5-cyclo-hexanonc optiquement active ou racémique (épi-inosose) traitées en solution aqueuse par le diazométhane avaient fourni exclusivement des spiro-époxydes résultant d'une attaque équatoriale du carbonyle [1].

a) *Traitement de I par le diazoéthane.* 300 mg d'inosose I dissous dans 5 ml d'eau sont agités à 4° durant 40 h avec 40 ml d'une solution étherée de diazoéthane obtenue à partir de 8 g de nitrosoéthylurée. La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est repris par 3 ml d'éthanol additionné de 0,1 ml d'acétone. Il se sépare 2 mg de spiro-époxyde VIIIb de F. et F. de mélange 188°. Les liqueurs mères, qui réduisent la liqueur de *Fehling*, sont évaporées à sec. Le résidu (300 mg) donne à la chromatographie sur papier une tache principale révélable par le réactif de *Tollens*. On procède à l'isolement par chromatographie préparative (papier *Whatman* 1, système acétone/eau 4:1 (v/v)). Le produit principal est élué par extraction du papier à l'acétone, au *Sohxlet*. Obtenu 153 mg de méthyl-7-oxa-8-bicyclo[3,2,1]octane-pentol-1,2,4,6/3,7( $\text{CH}_3$ ), 8(O) (XIIb) homogène à la chromatographie, mais incristallisable.

b) *Traitement de I par le diazopropane.* 300 mg de I dissous dans 5 ml d'eau sont agités à 4°, durant 18 h, avec 20 ml de solution étherée de diazopropane préparée à partir de 4 g de nitroso-propylurée. Par chromatographie sur papier, on constate que la substance I n'a pas été entière-

<sup>15)</sup> Après découplage de spin de HC(7), HC(6) donne un doublet de  $J_{\text{HC}(5), \text{HC}(6)} = 6,6$  Hz.

ment transformée. La phase aqueuse réduite par concentration dans le vide à 3 ml est traitée une deuxième fois par le diazopropane dans les mêmes conditions que ci-dessus. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est repris par 5 ml d'éthanol. Il se sépare 40 mg de produit cristallisé de F. 178–180° qui apparaît à la CPG. comme un mélange 2:10 de spiro-époxyde VIIIc et d'hydroxypropyl-2-*myo*-inositol. Les liqueurs-mères fournissent par évaporation à sec un résidu qui réduit la liqueur de *Fehling*. Le composant principal est isolé par chromatographie sur papier comme indiqué ci-dessus dans le cas de XIIb. Obtenu après élution 144 mg qui par recristallisation dans l'heptane, puis dans l'acétone, fournissent le composé XIIc de F. et F. de mélange 164–165°.

*Traitement du penta-O-acétyl-inosose II par des diazo-alcanes en présence de AlCl<sub>3</sub>. a) Action du diazométhane.* 390 mg de II sont dissous dans 5 ml de CHCl<sub>3</sub>; on ajoute 20 mg de AlCl<sub>3</sub> anhydre et introduit lentement 20 ml de solution étherée de diazométhane obtenue à partir de 4 g de nitroso-méthylurée. Après addition d'encre 33 mg de AlCl<sub>3</sub>, on agite 16 h à temp. ord., puis on introduit dans le mélange devenu incolore encore 20 ml de solution étherée de diazométhane préparée à partir de 4 g de nitrosométhylurée. Après une nouvelle agitation de 24 h, la suspension jaune fournit par filtration 265 mg de cristaux de F. 210–215° qu'on reprend par 3 ml d'éthanol bouillant; on essore à chaud l'insoluble (15 mg) qui est de nature minérale. La solution éthanolique dépose, après refroidissement, 166 mg de penta-O-acétyl-spiro-époxyde IXa de F. 215–216° identifié par son F. de mélange. La solution dans CHCl<sub>3</sub>/éther est lavée deux fois avec HCl 1 N, puis de nouveau à deux reprises avec du NaHCO<sub>3</sub> à 2% et enfin à l'eau. Après dessiccation sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre suivie d'évaporation à sec, le résidu, qui ne réduit pas la liqueur de *Fehling*, fournit encore 27 mg de IXa purifié.

*b) Action du diazoéthane.* 390 mg de II dissous dans 5 ml de CHCl<sub>3</sub> sont additionnés de 20 mg de AlCl<sub>3</sub> anhydre. On introduit lentement 40 ml de solution étherée de diazoéthane obtenue à partir de 8 g de nitrosoéthylurée et ajoute encore 30 mg de AlCl<sub>3</sub>. Après 24 h d'agitation à température ambiante, la solution limpide est restée jaune. On la lave, comme indiqué ci-dessus, successivement avec HCl, NaHCO<sub>3</sub> et H<sub>2</sub>O, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et évapore à sec. Le résidu (278 mg) est un mélange de IXb et de Xb qu'on sépare par cristallisation fractionnée dans l'éthanol [1]. Obtenu finalement 26 mg de IXb de F. et F. de mélange 226–227° et 59 mg de Xb de F. et F. de mélange 135–136°. La chromatographie en phase gazeuse effectuée sur le produit brut après déacétylation indique un rapport Xb/IXb de 2,4.

*Penta-O-acétyl-2,3,4,5,6-méthyl-7-cycloheptane-hexol-1(?)*, 2,4,6/3,5,7(CH<sub>3</sub>) (Vb). 0,320 g de dérivé Xb de la cycloheptanone dissous dans 3,8 ml d'acide acétique glacial sont hydrogénés à pression et temp. ord., en présence de 26 mg de PtO<sub>2</sub>. La consommation atteint 1 mol H<sub>2</sub> au bout de 4 h. Après filtration et évaporation à sec, le résidu cristallise en partie sous un peu d'alcool (0,2 g). On recristallise dans 20 parties d'éthanol; F. 170–171°.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub> (418,39) Calc. C 51,67 H 6,27% Tr. C 51,83 H 6,10%

*Méthyl-7-cycloheptane-hexol-1(?)*, 2,4,6/3,5,7(CH<sub>3</sub>) (IVb) et dérivé hexa-acétylé VIb. 206 mg de composé Vb sont dissous dans 10 ml d'une solution 1 M de MeONa dans le méthanol absolu. Après 1 h d'ébullition à reflux, on neutralise par l'acide acétique et évapore à sec. Le résidu (117 mg) qui contient IVb n'a pu être obtenu à l'état cristallisé. Il a été acétylé par 4 min. d'ébullition en présence de 1 ml d'anhydride acétique et de 45 mg de chlorure de zinc fraîchement fondu. Après le traitement habituel, on obtient 152 mg de produit cristallin VIb qu'on recristallise par dissolution dans 1 ml d'éthanol suivie d'addition de 1,5 ml d'eau; F. 139–140°.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub> (460,42) Calc. C 52,17 H 6,13% Tr. C 52,09 H 6,17%

Le même produit VIb s'obtient par acétylation, dans des conditions analogues, du produit penta-acétylé Vb.

*Penta-O-acétyl-2,3,4,5,6-éthyl-7-cycloheptane-hexol-1(?)*, 2,4,6/3,5,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (Vc). Ce produit a été obtenu par hydrogénation catalytique de 100 mg de Xc dans les conditions décrites pour Vb. Le produit brut cristallise sous l'éthanol (54 mg). Après recristallisation dans 50 parties d'éthanol, F. 182–183°.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub> (432,41) Calc. C 52,77 H 6,53% Tr. C 52,94 H 6,70%

*Ethyl-7-cycloheptane-hexol-1(?)*, 2,4,6/3,5,7(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (IVc) et dérivé hexa-acétylé VIc. Le composé précédent Vc (152 mg) est désacétylé comme indiqué pour Va. Le produit brut de réaction

cristallise partiellement sous l'éthanol (43 mg). Après recristallisation dans 30 parties d'éthanol absolu, F. 127–128°. La substance IVc est homogène à la CPG, et à la chromatographie sur papier; sur *Whatman 1*, système *n*-butanol/ac. acétique/eau 4:1:5 v/v),  $R_{f_{myo\text{-inositol}}}$  5,0.

$C_9H_{18}O_6$  (222,23) Calc. C 48,64 H 8,17% Tr. C 48,65 H 8,04%

Par acétylation dans les conditions indiquées ci-dessus pour la préparation de VIb, on obtient à partir de IVc et de Vc le dérivé hexaacétylé VIc qui est recristallisé par dissolution dans 10 parties de méthanol suivie d'addition de 1 vol. d'eau. F. 149–150°.

$C_{21}H_{30}O_{12}$  (474,45) Calc. C 53,16 H 6,37% Tr. C 53,27 H 6,22%

*Penta-O-acétyl-2,3,4,5,6-n-propyl-7-cycloheptane-hexol-1*(?), 2,4,6/3,5,7( $C_3H_7$ ) (Vd). Ce composé a été préparé par hydrogénation de 120 mg du produit VIII d, dans les conditions indiquées pour l'obtention de Vb et de Vc. Le produit brut (60 mg) obtenu après traitement par l'éthanol froid est recristallisé dans 15 parties d'un mélange éthanol/eau 2:1. F. 195–196°.

$C_{20}H_{30}O_{11}$  (446,44) Calc. C 53,80 H 6,77% Tr. C 53,96 H 6,81%

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *A. Giddey, F. G. Cocu, B. Pochelon & Th. Posternak*, *Helv.* 57, 1963 (1974).  
 [2] *A. S. Perlin*, *Canad. J. Chemistry* 44, 539 (1966).  
 [3] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, *Helv.* 53, 1511 (1970).  
 [4] *J. K. Wilmhurst*, *J. mol. Spectr.* 1, 201 (1957); *T. Miyazawa*, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 691 (1961).  
 [5] *G. W. Cowell & A. Ledwith*, *Quart. Rev.* 24, 119 (1970).  
 [6] *N. J. Turro & R. B. Gagosian*, *Chem. Commun.* 1969, 949; *J. A. Marshall & J. J. Partridge*, *J. org. Chemistry* 33, 4090 (1968); *J. B. Jones & P. Price*, *Chem. Commun.* 1969, 1478.  
 [7] *A. Ledwith & E. C. Friedrich*, *J. chem. Soc.* 1964, 504; *A. P. Cox, L. F. Thomas & J. Sheridan*, *Nature* 181, 1000 (1958); *C. B. Moore & G. C. Pimentel*, *J. chem. Physics* 40, 329, 340, 1529 (1964).  
 [8] *M. Chérest & H. Felkin*, *Tetrahedron Letters* 1968, 2205; *P. von R. Schleyer*, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 699, 701 (1967).  
 [9] *M. L. Wolfrom, D. I. Weisblat & S. W. Waisbrot*, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 632 (1941).  
 [10] a) *C. D. Gutsche*, *Org. Reactions* 8, 364 (1964); b) *E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter & H. T. Thompson*, *J. Amer. chem. Soc.* 61, 1059 (1939); c) *J. A. Marshall & J. J. Partridge*, *Tetrahedron* 25, 2159 (1969); d) *A. Burger, C. R. Walter, W. B. Bennet & L. B. Turnbull*, *Science* 112, 306 (1950).  
 [11] *T. D. Inch, G. J. Lewis, R. P. Peel & N. Williams*, *Chem. Commun.* 1970, 1549.  
 [12] *E. Müller & M. Bauer*, *Liebigs Ann. Chem.* 654, 92, 105 (1962).  
 [13] *J. B. Hendrickson*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4544 (1961); 89, 7036, 7043, 7047 (1967).  
 [14] *J. B. Hendrickson*, *Tetrahedron* 13, 1387 (1963); *J. B. Jones, J. H. Zander & P. Price*, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 94 (1967).  
 [15] *J. F. McConnell & J. D. Stevens*, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1974, 345; *M. Christl & J. D. Roberts*, *J. org. Chemistry* 37, 3443 (1972); *E. S. Glaser, R. Knorr, C. Ganter & J. D. Roberts*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 6026 (1972).  
 [16] *M. Karplus*, *J. chem. Physics* 30, 11 (1959); *R. U. Lemieux, J. D. Stephens & R. R. Fraser*, *Canad. J. Chemistry* 40, 1955 (1962).  
 [17] *N. L. Allinger, M. T. Tribble & M. A. Miller*, *Tetrahedron* 28, 1173 (1972).  
 [18] *W. von E. Doering & A. A. R. Sayigh*, *J. org. Chemistry* 26, 1369 (1961).  
 [19] *E. E. van Tamelen, T. A. Spencer Jr, D. S. Allen Jr & R. L. Orvis*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 6341 (1959); *W. S. Johnson, M. Neeman, S. P. Birkeland & N. A. Fedoruk*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 989 (1962); *G. L. Buchanan & D. B. Jhaveri*, *J. org. Chemistry* 26, 4295 (1961).  
 [20] *N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller & D. A. Wertz*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 1637 (1971).  
 [21] *R. U. Lemieux & J. Howard*, *Canad. J. Chemistry* 41, 308 (1963).