

respectively, under the conditions reported for the bromination of the dione **1** yielded crude products, which were impure, as seen from the thin layer chromatograms. Of the three possibly expected 3,5-dibromo-triasteranones (**7**), two isomers are known [6]. The  $^{1}\text{H-NMR}$ -spectra of our two products did not contain some of the signals described for these isomers. Furthermore, the IR.-spectra of the two crude products showed major C=O bands at 1710-1720  $\text{cm}^{-1}$ , whereas the known triasterane systems with a C=O group have IR.-bands in the range of 1660-1700  $\text{cm}^{-1}$  (for example, both isomers of **7** have 1685  $\text{cm}^{-1}$ ). From these data we conclude that neither of the two known isomers of **7** is present in our products. The presence of the third possible isomer of **7** in appreciable quantities is made unlikely by the IR.-spectra. The IR.- and the  $^{1}\text{H-NMR}$ -spectra of both of our crude products also showed reasonably strong bands at 1625-1635  $\text{cm}^{-1}$  and signals at  $\delta = 6.7-6.0$  ppm, suggesting the presence of compound(s) with double bonds.

## REFERENCES

- [1] I. A. McDonald, A. S. Dreiding, H.-M. Hulmacher & H. Musso, *Helv.* **56**, 1385 (1973).
- [2] I. A. McDonald & A. S. Dreiding, *Helv.* **56**, 2523 (1973).
- [3] U. Khimii, *Russian chem. Rev.* **31**, 426, 431 (1962); J. Zabicky 'The Chemistry of Alkenes', Vol. II, Interscience, London 1970, p. 511; J. Haywood-Farmer, *Chem. Rev.* **74**, 315, 337-344 (1974).
- [4] E. C. Friedrich, *J. org. Chemistry* **34**, 528 (1969); E. C. Friedrich & R. L. Holmstead, *ibid.* **36**, 971 (1971); E. C. Friedrich & R. L. Holmstead, *ibid.* **37**, 2546 (1972).
- [5] H. C. Brown & M. Borkowski, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1894 (1952); E. Renk, P. R. Shafer, W. H. Graham, R. H. Mazur & J. D. Roberts, *ibid.* **83**, 1987 (1961); P. K. Freeman, F. A. Raymond, J. C. Sutton & W. R. Kindley, *J. org. Chemistry* **33**, 1448 (1968).
- [6] E. Vedejs, *Tetrahedron Letters* **1969**, 5045; E. Vedejs, R. A. Gabel & P. D. Weeks, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 5842 (1972).
- [7] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* **1949**, 39.
- [8] C. B. Chapleo & A. S. Dreiding, *Helv.* **57**, 2420 (1974).

## 201. Synthèse de spiro-pyrazolines par cycloaddition du diazométhane sur des sucres insaturés ramifiés.

### Influence de l'isométrie géométrique sur l'orientation de la réaction<sup>1)</sup>

Communication préliminaire<sup>2)</sup>

par Jean M. J. Tronchet, Bernard Gentile et Jeannine Tronchet

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest Ansermet,  
1211-Genève 4 (Suisse)

*Summary.* The orientation of the cycloaddition of diazomethane on unsaturated branched-chain sugars has been studied. For 3-C-cyanomethylidene-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glycero-tetrafuranose the orientation was 'normal' and did not depend on the configuration at the double bond. The same situation prevailed with derivatives of 3-deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene-3-C-methylidene- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose. For the 3-C-acylmethylidene- and the 3-C-cyanomethylidene-3-deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranoses, the *trans*-(H-C(3')-C(2))-isomer gave the 'normal' cycloadduct whereas the *cis*-isomer gave predominantly the 'abnormal' spiro-pyrazoline. This observation represents the first instance where the regioselectivity of a cycloaddition reaction is affected by the geometrical isomerism of the dipolaro-

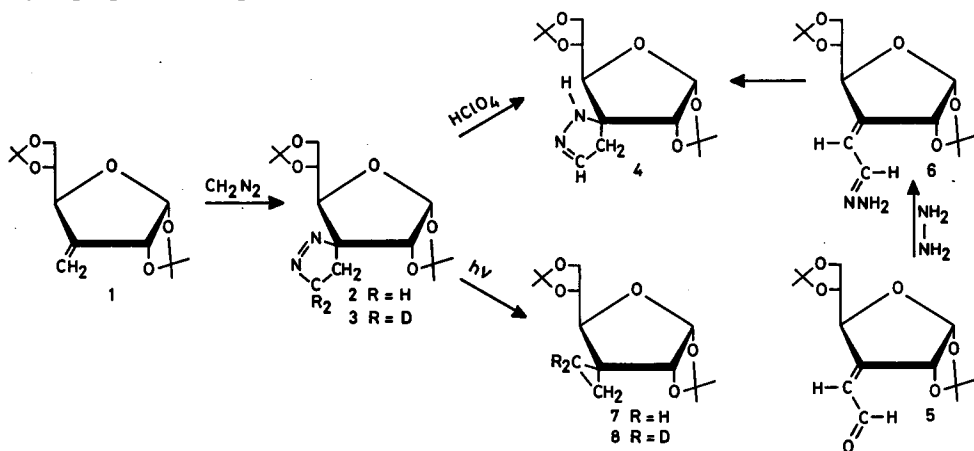
<sup>1)</sup> Dérivés C-glycosyliques. Partie XXVII. Pour la 26ème communication voir [1]. Une partie des résultats rapportés ont été présentés au «VIIth International Symposium on Carbohydrate Chemistry», Bratislava 1974, résumé des communications p. 66.

<sup>2)</sup> Une publication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

phile. The most probable explanation of the phenomenon is the conformational perturbation about the C(4)–C(5) bond of the unsaturated sugars induced by a change in the configuration at C(3'). The consequence of that 'conformational transmission' of a difference in configuration at C(3') is that the steric crowding on the *exo*-face of the furanose ring above C(3) is more important in the *cis*- than in the *trans*-isomer. Several novel examples of a new series of *C*-glycosylidenic derivatives, the *spiro*-pyrazolines, are described.

Il ressort de considérations théoriques [2] aussi bien que de données expérimentales [3] que l'orientation de la cycloaddition du diazométhane aux alcènes est principalement régie par des facteurs orbitaux, inductifs et mésomères. Dans la règle, lorsque l'un des atomes de carbone oléfiniques (l'atome de carbone  $\alpha$ ) porte un substituant électro-attracteur par résonance, l'orientation est telle que le groupement méthylène du diazométhane se fixe sur l'atome de carbone  $\beta$ , alors qu'il se fixe sur l'atome de carbone  $\alpha$  lorsque celui-ci porte un substituant électro-donneur. A notre connaissance, on n'a jamais, jusqu'à présent, mis en évidence d'effet de la configuration *cis* ou *trans* d'un alcène sur la régiosélectivité de sa réaction avec le diazométhane. Nous décrivons ci-dessous un certain nombre de réactions du diazométhane avec des sucres insaturés ramifiés et rapportons l'influence de la configuration de ces alcènes sur l'orientation de la cycloaddition.

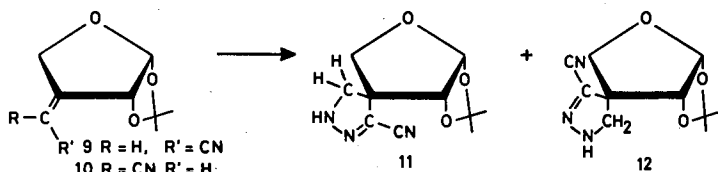
Nous avons antérieurement montré [4] que l'alcène **1** [5], non substitué en C(3'), fournit par traitement au diazométhane la  $\Delta^1$ -*spiro*-pyrazoline **2**. Ce composé est stable mais peut être isomérisé par l'acide perchlorique à chaud en la  $\Delta^2$ -pyrazoline<sup>3)</sup> **4** qui peut également être obtenue par cyclisation nucléophile de l'hydrazone **6** de l'aldéhyde-sucre **5** [6]. L'analogue deutérié de **2**, **3**, est préparé en utilisant du diazométhane- $d_2$ . L'irradiation UV. de **2** ou **3** fournit comme produit principal le *spiro*-cyclopropane correspondant **7** ou **8**.



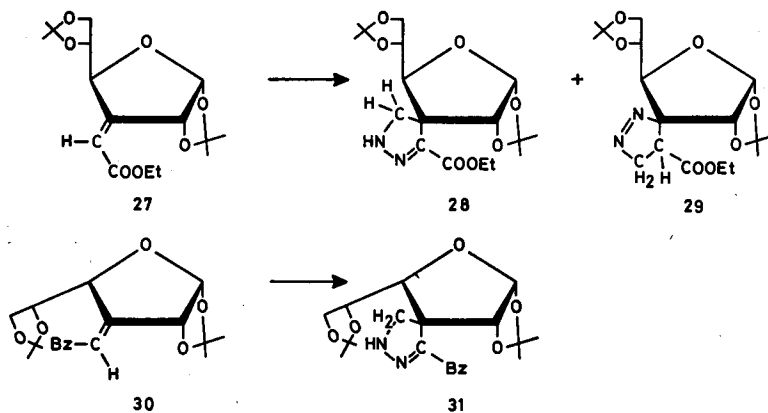
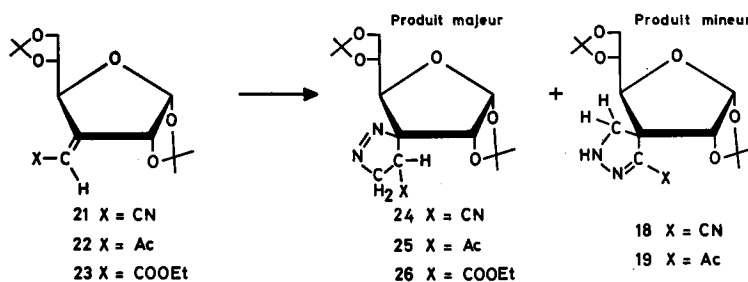
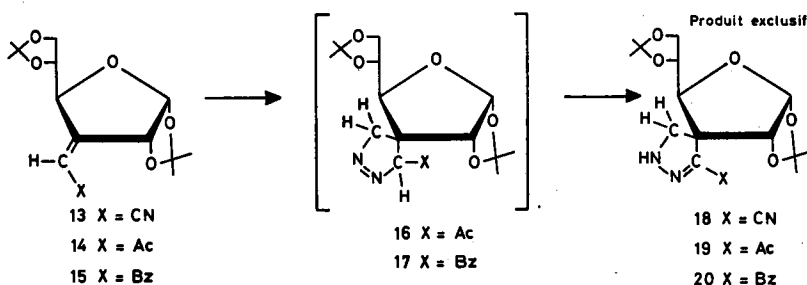
Traité par le diazométhane, chacun des deux isomères géométrique **9** et **10** [7] conduit avec de bons rendements (50–60%) à un mélange (environ 4:1 à partir de **9**, environ 7:3 à partir de **10**) de deux épimères en C(3) **11** et **12**. Que ces deux composés sont bien, l'un et l'autre, des  $\Delta^2$ -pyrazolines, cela est prouvé par la présence d'un

<sup>3)</sup> Les analyses élémentaires et les SM. des nouveaux produits isolés sont en accord avec les structures proposées. Quelques propriétés des *spiro*-pyrazolines préparées sont rassemblées dans le tableau.

groupement NH (IR., RMN.) et d'un groupement méthylène (RMN.) dans leur hétérocycle azoté. Dans cette série, l'orientation de la cycloaddition est donc «normale» quelle que soit la configuration de l'alcène.



Les alcènes **13**, **14** et **15** [6] [8] de configuration *trans-D-ribo* réagissent rapidement (quelques heures à 20°) avec un excès (10-30 équivalents) de diazométhane pour donner *exclusivement* une cycloaddition d'orientation «normale». On isole avec d'excellents rendements (60-75%) les  $\Delta^2$ -pyrazolines **18**, **19** et **20**, formées par prototropie



rapide à partir des  $\Delta^1$ -pyrazolines correspondantes, instables, mais qui peuvent parfois (par exemple **16** et **17**) être mises en évidence (RMN.) dans le milieu réactionnel.

Les alcènes de configuration *cis-D-ribo* **21**, **22** et **23** réagissent plus lentement (quelques jours à 20°) avec le diazométhane pour fournir les produits de structure «anormale» de la cycloaddition, les  $\Delta^1$ -pyrazolines correspondantes **24**, **25** et **26**, stables, dont la structure est prouvée par les spectres RMN. [système *ABX*, H<sub>2</sub>C(3'), H-C(4')] et IR. (N = N, absence de NH). Dans certains cas, on obtient, comme produit secondaire de la réaction, la  $\Delta^2$ -pyrazoline formée selon une orientation «normale» (**18** resp. **19**). L'alcène de configuration *trans-D-ribo* **27** ne conduit pas exclusivement à la  $\Delta^2$ -pyrazoline attendue (**28**) qui est néanmoins le produit principal

Tableau. *Quelques propriétés des spiro-pyrazolines synthétisées*

Composé	$[\alpha]_D^{25}$ (conc., temp.)	F.	Composé	$[\alpha]_D^{25}$ (conc., temp.)	F.
<b>4</b>	+ 37° (0,5, 28°)	sirop	<b>24</b>	+ 106° (1,0, 27°)	sirop
<b>11</b>	+ 156° (1,1, 22°)	103,4–106,7°	<b>25</b>	+ 116° (0,5, 24°)	150–151°
<b>12</b>	+ 53° (0,6, 25°)	122,4–124,4°	<b>26</b>	+ 53° (0,9, 27°)	sirop
<b>18</b>	+ 55° (0,7, 21°)	141,5–143,5°	<b>28</b>	+ 115° (0,9, 26°)	sirop
<b>19</b>	+ 74° (1,2, 22°)	157–158°	<b>29</b>	+ 143° (0,8, 24°)	sirop
<b>20</b>	– 15,5° (1,2, 28°)	193,5–195°	<b>31</b>	+ 43,5° (1,1, 24°)	223–224,5°

a) En solution chloroformique.

de la réaction, mais il se forme également la pyrazoline **29**, épimère en C(4') de **26**, ainsi qu'un composé dont la structure n'a pas encore été élucidée.

Ainsi, dans la série des dérivés du désoxy-3-di-*O*-isopropylidène-1,2:5,6-*C*-méthylidène-3- $\alpha$ -*D*-ribo-hexofuranose substitués en C(3') par un groupement électro-attracteur par résonance, les isomères *trans* conduisent, par une réaction rapide, et exclusivement (ou de façon prépondérante), à la *spiro*-pyrazoline correspondant à une orientation «normale» de la cycloaddition, alors que leurs isomères *cis* réagissent plus lentement pour fournir principalement le produit d'une cycloaddition de régio-sélectivité «anormale». Cette différence de comportement ne peut être rapportée à une influence de la configuration de ces alcènes sur la densité électronique au niveau des carbones C(3) et C(3'), comme indiqué par la similitude des spectres <sup>13</sup>C-RMN. de **13** et **21**. Le fait, d'autre part, que **9** et **10** donnent l'un et l'autre un produit de structure «normale» indique que cette influence de l'isométrie géométrique sur l'orientation de la réaction exige pour se manifester la présence d'un substituant en C(4), condition nécessaire mais non suffisante puisque l'alcène de configuration *cis-D-xylo* **30** fournit le produit d'orientation «normale» **31**.

L'explication du phénomène doit sans doute être trouvée dans l'effet de la configuration en C(3') sur l'équilibre conformationnel au niveau de la liaison  $\sigma$  C(4)–C(5). Nous avons montré [6] [8] [9] que lorsque, dans la série *D-ribo* C(3') porte un groupement volumineux en position *cis* par rapport à C(4), la valeur de  $J_{4,5}$  est faible (3,0–3,5 Hz) alors qu'elle est plus élevée ( $\geq 6,5$  Hz) lorsqu'un atome d'hydrogène occupe cette position. Dans les alcènes *cis-D-ribo* **21**, **22** et **23**, H–C(4) et H–C(5) sont donc en conformation relative gauche. L'examen de modèles moléculaires indique

que, des deux conformères gauches possibles, le plus stable doit être celui dans lequel la liaison C(5)–H–C(5) bissecte l'angle (H–C(4))–C(4)–C(3)). Dans cette conformation, l'accès à l'atome de carbone C(3) par la face *exo* du cycle furanique est rendu difficile du fait de l'occultation de cet atome de carbone par le groupement méthylène H<sub>2</sub>C(6). Ceci rend compte de la moindre réactivité des dérivés *cis-D-ribo*, l'orientation «anormale» des réactions auxquelles ils donnent lieu étant explicable par le fait que l'extrémité carbonée du diazométhane a une plus grande exigence stérique que son extrémité azotée. La différence entre les séries *D-ribo* et *D-xylo* est due au fait que pour les composés de configuration *D-xylo*, quelle que soit leur configuration en C(3'), l'occultation de l'atome C(3) ne peut avoir lieu.

Ainsi, l'influence inhabituelle de la configuration de l'alcène sur l'orientation de la cycloaddition, notée dans la série *D-ribo*, peut être rapportée à un phénomène de «relais conformationnel», une différence de configuration en C(3') induisant une différence de conformation au niveau de la liaison C(4)–C(5).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (n° 2-8450-73 et 2-8451-73), le Professeur *A. Buchs* et Monsieur *A. Glangetas* pour l'enregistrement des SM. et le Docteur *K. Eder* pour les analyses élémentaires.

#### REFERENCES

- [1] *J. M. J. Tronchet, O. Martin, J.-B. Zumwald, N. Le-Hong & F. Perret*, *Helv.* **58**, 1735 (1975).
- [2] *R. G. Pearson*, *Theoret. chim. Acta* **16**, 107 (1970); *K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr, R. W. Strozier & J. K. George*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 7287 (1973); *K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts & L. J. Luskus*, *ibid.* **95**, 7301 (1973); *K. N. Houk*, *ibid.* **95**, 4092 (1973); *K. N. Houk*, *ibid.* **94**, 8953 (1972); *R. Grée, F. Tonnard & R. Carrié*, *Tetrahedron Letters* **1974**, 135; *J. Bastide, N. El Ghandour & O. Henri-Rousseau*, *Tetrahedron Letters* **1972**, 4225; *J. Bastide, N. El Ghandour & O. Henri-Rousseau*, *Bull. Soc. chim. France* **1973**, 2290; *R. Sustmann*, *Tetrahedron Letters* **1971**, 2717.
- [3] *W. E. Parham, F. D. Blake & D. R. Theissen*, *J. org. Chemistry* **27**, 2415 (1962); *J. Elguero, R. Jacquier & C. Muratelle*, *Bull. Soc. chim. France* **1968**, 2506; *J. Hamelin & R. Carrié*, *ibid.* **1968**, 3000; *D. T. Witiak & B. K. Sinha*, *J. org. Chemistry* **35**, 501 (1970); *R. Danion-Bougot & R. Carrié*, *Bull. Soc. chim. France* **1972**, 263; *R. Huisgen & P. Eberhard*, *Tetrahedron Letters* **1971**, 4343; *P. Eberhard & R. Huisgen*, *ibid.* **1971**, 4337; *K. Kondo & I. Ojima*, *Chemistry Letters* **1972**, 771.
- [4] *J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois & Y. Suard*, *Helv.* **55**, 2813 (1972).
- [5] *A. Rosenthal & M. Sprinzl*, *Canad. J. Chemistry* **47**, 3941 (1969).
- [6] *J. M. J. Tronchet & B. Gentile*, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- [7] *J. M. J. Tronchet & J. Tronchet*, *Carbohydr. Res.* **33**, 237 (1974).
- [8] *J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois*, *Helv.* **55**, 2820 (1972).
- [9] *J. M. J. Tronchet & D. Schwarzenbach*, *Carbohydr. Res.* **30**, 395 (1973).