

64. Synthèse et réactions de didésoxy-5,6-halogéno-6- α -D-xylo-hepténo-5-furannuronitriles¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet et Olivier R. Martin

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

(10. I. 77)

Synthesis and reactions of 5,6-dideoxy-6-halogeno- α -D-xylo-hept-5-eno-furanuronitriles

Summary

The 5,6-dideoxy-6-chloro-, 6-iodo- and 6-fluoro-3-*O*-methyl- α -D-xylo-hept-5-eno-furanuronitriles have been prepared, their properties described as well as the methods used for the assignment of the configuration of the geometrical isomers. Some new reactions of the 6-bromo analog (**1**) of these compounds are reported. For example, when reacted with 2-mercaptoethanol or *N,N'*-dimethyl-ethylenediamine in the presence of NaOH, **1** gave the corresponding six-membered ring, stereo-isomers of an oxathiane or of a perhydrodiazine respectively. When the base used was Et₃N and the binucleophile the *N*-methyl-ethanolamine or the *N,N'*-dimethyl-ethylenediamine the major product was a cyano-enamine which could be hydrolysed to a β -cyanoketone or cyclized to a five-membered ring, an oxazolidine or an imidazolidine respectively.

Nous avons récemment décrit [3] [4] la synthèse du dérivé **1** d'un sucre insaturé et quelques unes de ses réactions. Nous avons en particulier noté qu'opposé à des binucléophiles, ces composés donnaient lieu à toute une série de réactions d'annélation régio-sélectives dont l'orientation était commandée par la nature du binucléophile. Pour augmenter encore la richesse synthétique potentielle du système, nous avons préparé les analogues chlorés, iodés et fluorés de **1**. Nous rapportons également ci-dessous de nouvelles propriétés du dérivé **1** de sucre insaturé.

¹⁾ Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres, XXVII. Pour la XXVIème communication voir [1]. Communication considérée également comme la XXXIIIème de la série «Dérivés C-glycosyliques». XXXIIème communication voir [2].

²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

Le chlorocyanométhylidène-triphénylphosphorane³⁾ (**5**) (F. 182,6–183,4°) a été obtenu avec un rendement de 90% en traitant à -70° une solution de cyanométhylidène-triphénylphosphorane [**5**] dans le dichlorométhane par de l'hypochlorite de *t*-butyle. Opposé à l'*O*-isopropylidène-1,2-*O*-méthyl-3- α -D-xylo-pentodialdofuranose-1,4 [**6**], l'ylène **5** fournit avec un rendement de 95% le mélange 78:22 des isomères *E* et *Z* de **2**. L'isomère *E* (F. 90,5–92,5°; $[\alpha]_D^{26} = -70,4^\circ$, $c = 1,1$ EtOH; $V_{RR}^{150^\circ} = 0,60$) a été obtenu à l'état pur alors que l'isomère *Z* ($V_{RR}^{150^\circ} = 0,77$) n'a pu être totalement débarrassé de (*E*)-**2**. Les données de RMN. sur lesquelles sont basées les attributions de configuration des isomères géométriques des dérivés insaturés **1–4** sont rassemblées dans le tableau.

Tableau. Quelques paramètres de RMN. des hepténofurannuronitriles **1, 2, 3, 4** et **8** (*J* en Hz)

Composé	$\delta(\text{H-C}(3))$	$\delta(\text{H-C}(4))$	$\delta(\text{H-C}(5))$	$J_{4,5}$	$J_{5,F}$	$\delta^a)_F$	$J_{C-5,F}$	$\delta(^{13}\text{C}(3))^b)$	$\delta(^{13}\text{C}(4))$	$\delta(^{13}\text{C}(5))$	$\delta(^{13}\text{C}(6))$
(<i>Z</i>)- 8	3,92	5,06	6,57	7,5	–	–	–	78,64	85,92	148,72	101,46
(<i>E</i>)- 4	3,77	4,83	6,25	9,1	13,5	46,0	19,8	75,65	85,61	121,11	134,31
(<i>E</i>)- 2	3,86	4,95	6,66	8,2	–	–	–	78,08	85,68	142,97	105,81
(<i>E</i>)- 1	3,87	4,92	6,89	8,0	–	–	–	79,12	85,49	147,2	89,90
(<i>E</i>)- 3	3,87	4,91	7,14	8,0	–	–	–	80,41	85,42	155,66	55,11
(<i>E</i>)- 8	3,81	4,78	6,72	4,2	–	–	–	79,17	86 ?	147,59	100,84
(<i>Z</i>)- 4	3,77	5,04	5,94	7,9	33,3	44,2	9,2	73,46	85,39	121,27	132,51
(<i>Z</i>)- 2	3,81	5,01	6,75	6,8	–	–	–	77,24	85,18	143,12	105,12
(<i>Z</i>)- 1	3,96	4,94	7,03	7,0	–	–	–	79,44	85,03	146,59	91,10
(<i>Z</i>)- 3	3,97	4,71	7,03	6,9	–	–	–	81,74	85,06	152,87	60,41

a) Par rapport à C_6F_6 utilisé comme étalon interne.

b) Par rapport à Me_4Si utilisé comme étalon interne.

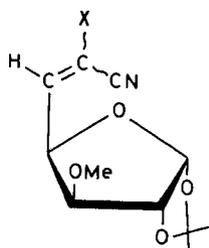
Le traitement du chlorure de cyanométhyl-triphénylphosphonium [**7**] par de l'iode en présence de triéthylamine à -10° fournit **6** (F. 207,8–209,5°) avec un rendement de 84%. L'aldéhydo-sucrose utilisé pour la préparation de **2**, opposé à **6**, conduit avec un rendement de 90% au mélange 56:44 de (*E*)-**3** et (*Z*)-**3**. L'isomère *E* (F. 93,1–93,6°; $[\alpha]_D^{23} = -56^\circ$, $c = 1,2$, EtOH; $V_{RR}^{150^\circ} = 2,53$) a été purifié par cristallisation alors que les données de RMN. relatives à (*Z*)-**4** ($V_{RR}^{150^\circ} = 3,17$) ont été obtenues en utilisant des mélanges enrichis en cet isomère.

Le cyanofluorométhylidène-triphénylphosphorane ne peut être obtenu par fluoruration électrophile du cyanométhylidène-triphénylphosphorane. Il ne nous a pas été possible, en plus, de le former par action de la triphénylphosphine sur le chloro-2-fluoro-2-éthanenitrile [**8**]. Nous avons dû pour préparer **4** synthétiser un nouvel organomercuriel du type de ceux décrits par Seyferth [**9**], le composé **7** [F. 128,1–131,0°; ^{19}F -RMN. (acétone- d_6): $\delta \text{C}_6\text{F}_6 = 39,0$, t , $J_{^{199}\text{Hg}, ^{19}\text{F}} = 518$ Hz, l F] obtenu avec un rendement de 53% en traitant un mélange de chlorure de phénylmercure et de chloro-2-fluoro-2-éthanenitrile par du *t*-butylate de potassium dans le

3) Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les nouveaux produits isolés sont en accord avec la structure proposée.

4) Volume de rétention en CGL. («neopentylglycolsébacate» à 5% sur Chromosorb W 60–80 mesh) relatif à celui du di-*O*-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-glucofurannose utilisé comme étalon interne.

tétrahydrofuranne à -70° . Opposé en présence de triphénylphosphine à l'aldéhyde-sucrose précédemment utilisé, **7** fournit un mélange 67:33 de (*E*)-**4** ($V_{RR}^{150^\circ} = 0,24$) et de (*Z*)-**4** ($V_{RR}^{150^\circ} = 0,32$) dont (*E*)-**4** (F. 48,5–49,7°; $[\alpha]_D^{22} = -92^\circ$, $c = 1,1$, CHCl_3) a pu être isolé par cristallisation. Les données de RMN. relatives à (*Z*)-**4** ont été obtenues à partir du spectre d'un échantillon enrichi en cet isomère. Le tableau rassemble quelques paramètres de RMN. des composés **1–4** ainsi que de leur analogue hydrogéné **8** [10] introduit pour faciliter les comparaisons. L'examen du tableau fait apparaître des régularités permettant l'établissement des configurations. Ainsi, les composés dans lesquels H–C(5) et l'atome d'halogène (ou d'hydrogène) porté par C(6) sont en *trans* possèdent une constante de couplage $J_{4,5}$ inférieure à celle de leur isomère géométrique. Ce phénomène est dû à des facteurs orbitaux [11] et stériques (la conformation dans laquelle H–C(4) et H–C(5) sont antiparallèles est pour les composés **1–3** moins favorable pour les isomères *Z* que pour les isomères *E* du fait que les halogènes de taille supérieure à celle du chlore sont plus encombrants qu'un groupement cyano). La configuration des dérivés **4** et **8** est, de plus, établie sans ambiguïté par les couplages $J_{5,F}$ et $J_{5,6}$ respectivement. Une confirmation des attributions de configuration faites pour les composés **1 à 3** réside dans l'observation selon laquelle les valeurs de $\delta(\text{H–C}(3))$ et $\delta(\text{H–C}(4))$ de ces produits sont presque identiques dans la série *E* alors qu'elles varient régulièrement dans la série *Z*.



- 1** X = Br
2 X = Cl
3 X = I
4 X = F
8 X = H

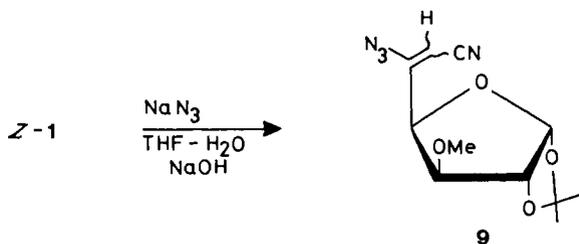
$\text{Ph}_3\text{P–CXCN}$

- 5** X = Cl
6 X = I

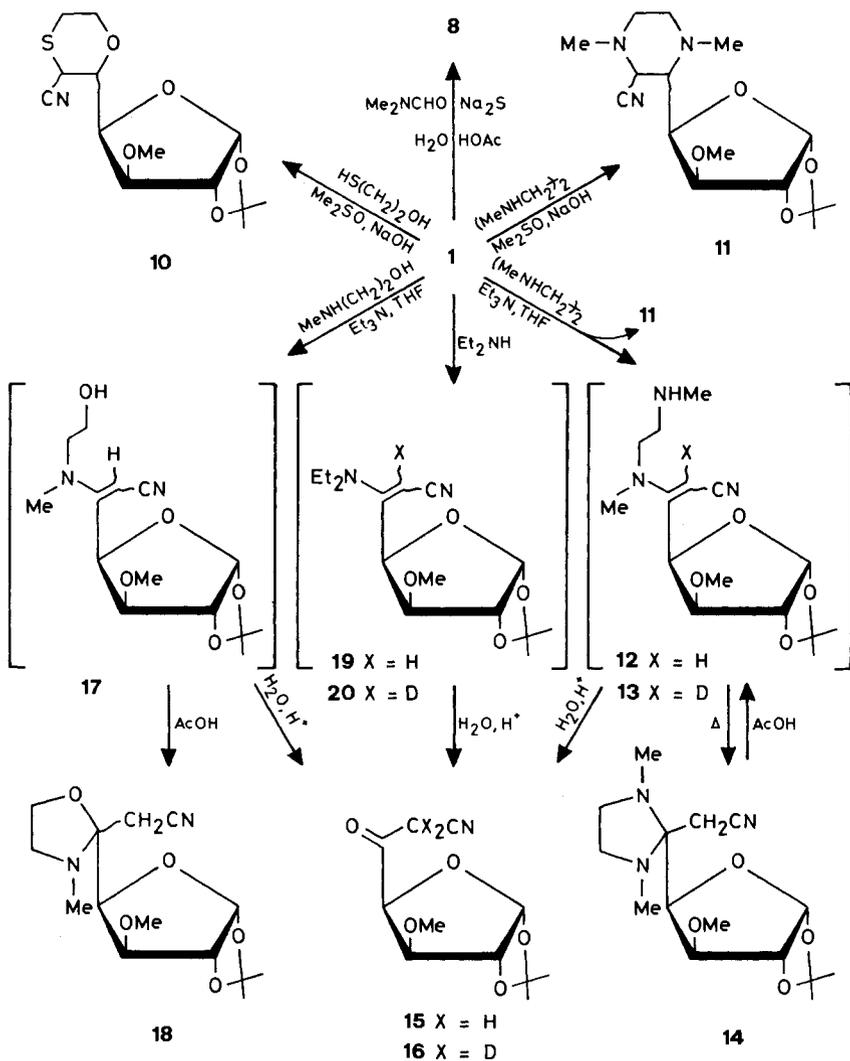
PhHgCFCICN

7

Le traitement de (*Z*)-**1** par NaN_3 en milieu alcalin fournit avec un rendement de 55% l'azide **9** [F. 94,5–95,5° déc., $[\alpha]_D^{24} = +5,6^\circ$, $c = 1,4$, EtOH] obtenu comme un seul des deux isomères géométriques possibles. Dans les mêmes conditions, (*E*)-**1** ne réagit pas. Les réactions suivantes, effectuées sur des mélanges des isomères géométriques de **1**, n'ont pas permis de mettre en évidence de différences notables dans le comportement de ces corps. Traité par de l'hydrogénosulfure de sodium, **1** (de même d'ailleurs que **2**) conduit à **8** avec un rendement de 70%. L'action sur **1** de deux nouveaux binucléophiles le mercapto-2-éthanol et la *N,N'*-diméthyl-éthylènediamine a été explorée. En présence de base forte (NaOH), on obtient exclusivement des réactions d'annélation conduisant aux cycles à six atomes correspondants. La perhydrodiazine **11** est ainsi obtenue avec un rendement global de 55% comme un mélange de deux des quatre isomères possibles. Par analogie avec des composés analogues précédemment étudiés [3] on peut établir que ces deux composés ont la même con-



figuration (*S*) au niveau de l'atome de carbone du cycle perhydrodiazine portant le reste glycosyle. Dans ces mêmes conditions, on obtient deux isomères des oxathiannes **10:10_a** (45%, configuration *trans*-2-(*R*), F. 164,1-164,2°, $[\alpha]_D^{24} = +34,5^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3)



et **10 b** (15%, configuration *trans*-2-(*S*), F. 228,0–228,8°, $[\alpha]_D^{22} = -147,5^\circ$, $c=0,7$, CHCl₃).

Lorsque le dérivé insaturé **1** d'un sucre est opposé en présence d'une base faible (Et₃N) à la *N,N'*-diméthyl-éthylènediamine, à la *N*-méthyl-éthanolamine ou à la diéthylamine, on obtient principalement un mélange de deux cyano-énamines, isomères géométriques, trop instables pour être isolées à l'état de pureté mais dont la structure est prouvée par leur spectre RMN., en particulier par la présence d'un singulet correspondant à H-C(6) (p. ex. **19a**: $\delta(\text{H-C}(6)) = 4,46$; **19b**: $\delta(\text{H-C}(6)) = 3,79$). En solution dans CDCl₃ en présence de D₂O et de DCl, ces énamines donnent lieu à un phénomène de stéréoisomérisation avec échange de H-C(6) par du deutérium puis s'hydrolysent en **16**. L'analogue hydrogéné de **16**, **15**, dont les caractéristiques (F. 129–133,2°, $[\alpha]_D^{24} = -137^\circ$, $c=1,0$, EtOH) ont été améliorées depuis notre dernière communication [3] peut ainsi être obtenu avec un rendement de 50% à partir de **1**. Le chauffage des énamines **12** fournit avec un rendement de 30% à partir de **1** l'imidazolidine **14** (F. 109,5–110,8°, $[\alpha]_D^{26} = -92,6^\circ$, $c=1,1$, CHCl₃) tandis que le traitement des énamines **17** par de l'acide acétique conduit avec un rendement de 40% au mélange des isomères de **18**: **18a** (F. 95,5–96,6°, $[\alpha]_D^{22} = -78,4^\circ$, $c=1,0$, CHCl₃) et **18b** (F. 134,0–135,8°, $[\alpha]_D^{22} = -81,4^\circ$, $c=1,0$, CHCl₃).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (2-383-75), le Prof. *A. Buchs* pour les SM., le Dr. *U. Bürger* pour les spectres ¹³C-RMN. et le Dr. *K. Eder* pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler & A. Bonenfant*, *Helv.* 59, 941 (1976).
- [2] *J. M. J. Tronchet & B. Gentile*, *Helv.* 59, 1380 (1976).
- [3] *J. M. J. Tronchet & O. R. Martin*, *Helv.* 59, 945 (1976).
- [4] *J. M. J. Tronchet, O. Martin, J.-B. Zumwald, N. Le Hong & F. Perret*, *Helv.* 58, 1735 (1975).
- [5] *G. P. Schiemenz & H. Engelhard*, *Chem. Ber.* 94, 578 (1961).
- [6] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald*, *Helv.* 56, 1310 (1973).
- [7] *S. Trippett & D. M. Walker*, *J. chem. Soc.* 1959, 3874.
- [8] *J. A. Young & P. Tarrant*, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2432 (1949).
- [9] *D. Seyferth & R. Woodruff*, *J. org. Chemistry* 38, 4031 (1973).
- [10] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler & O. R. Martin*, résultats non publiés.
- [11] *J. M. J. Tronchet & B. Baehler*, *Helv.* 54, 546 (1971); *J. M. J. Tronchet & T. Nguyen-Xuan*, manuscrit en préparation.