

135. Application de la réaction de *Wittig* à la synthèse de dérivés de bromoénosuloses et d'esters bromoénuroniques¹⁾. Note de laboratoire

par Jean M.J. Tronchet, Olivier R. Martin et Jean-Bernard Zumwald

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

(27.III.79)

Use of the *Wittig* reaction for the synthesis of derivatives of bromoenosuloses and bromoenuronic esters

Summary

Treatment of 3-*O*-benzyl (or 3-*O*-methyl)-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanoses (**2** or **1**) with acetyl bromomethylidetriphenylphosphorane (**3**), benzoyl bromomethylidetriphenylphosphorane (**4**) or bromoethoxycarbonylmethylidetriphenylphosphorane (**5**) gave in good to excellent yields the expected enose (**6–11**). In all cases but one (**8** where some 10% of the *E*-isomer was formed) the reaction led to the exclusive formation of the *Z*-isomer whose configuration was established by NMR.

Les dérivés de sucres comportant 3 atomes de carbone contigus doués de propriétés électrophiles constituent des intermédiaires de synthèse intéressants. Nous avons précédemment rapporté la synthèse et quelques usages de dérivés de sucres porteurs de synthons cyano-2-halogéno-2-éthényles [2] et décrivons ci-dessous quelques énoles apparentés, caractérisés par la présence sur leur double liaison d'un atome de brome et d'un groupement carbonyle géminés.

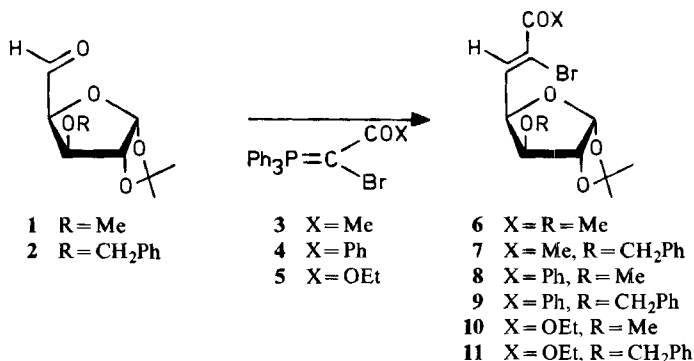
Les aldéhydosucres **1** [3] et **2** [4], traités par l'un des phosphoranes **3** [5], **4** [5] [6] ou **5** [6] dont nous avons sensiblement amélioré les techniques de préparation, fournissent l'énole attendu **6–11** avec des rendements compris entre 70 et 84%.

En 1967, *Kochetkov et al.* [7] ont décrit la réaction d'aldéhydosucres linéaires avec le bromoéthoxycarbonylméthylidènetriphénylphosphorane. Puis, outre nos premières descriptions d'énoles polyélectrophiles [2], peu de publications [8] [9] rapportent la synthèse de membres de cette nouvelle classe de sucres modifiés.

Les réactions de *Wittig* utilisées ont conduit à la formation exclusive d'un seul isomère géométrique sauf dans le cas de la préparation de **8** où une faible proportion (10%) du second isomère **8'** a été mise en évidence dans le milieu réactionnel. La configuration *Z* des composés **6** à **11** a été établie sans ambiguïté

¹⁾ Utilisation d'ylures du phosphore en Chimie des sucres. XXXIX; XXVIII: [1].

sur la base de réactions stéréochimiquement univoques de certains d'entre eux²⁾ et plus généralement par ¹H-RMN. L'examen des valeurs de $J_{4,5}$ montre que les composés 6-11 constituent une série homogène du point de vue configurationnel. Comme d'autre part cette constante de couplage pour les composés de ce type³⁾ [2] est toujours plus élevée pour les isomères *E* que pour les isomères *Z* (cf. 8 et 8'), ceci établit la configuration *Z* de la série, attribution confirmée par l'observation que les protons HC(4), HC(3), HC(2) et HC(1) de 8' sont plus blindés (du fait de la proximité du reste phényle) que les protons correspondants de 8. De même, la relative homogénéité des valeurs de δ HC(4) et le bon accord entre les valeurs observées de δ HC(5) et celles calculées par la méthode des incréments [10] sont en faveur de la configuration proposée.



Partie expérimentale

Généralités [11]. Les spectres de ¹H-RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre Perkin-Elmer R32. Les CCM. ont été élues par le mélange éther/hexane 1:1 (v/v).

Préparation des ylures 3, 4 et 5. A une solution dans CH₂Cl₂ anhydre (1 g dans 10 ml) d'acétylméthylidènetriphénylphosphorane [12], de benzoilméthylidènetriphénylphosphorane [12] ou d'éthoxycarbonylméthylidènetriphénylphosphorane [13], maintenue à -70° sous N₂, on ajoute 1,1 équivalent de Et₃N puis goutte à goutte une solution de Br₂ (1 équivalent) dans CH₂Cl₂. On laisse le milieu réactionnel atteindre 0° puis lave 3 fois (H₂O) à cette température, sèche (MgSO₄) et évapore le solvant. Par recristallisation, on obtient 3 (85%, CHCl₃/hexane), 4 (86%, acétone/hexane) ou 5 (90%, CHCl₃/Et₂O/éther de pétrole).

Bromo-6-tridésoxy-5, 6, 8-O-isopropylidène-1, 2-O-méthyl-3- α -D-xylo-octéno-5-furannose-1, 4-ulose-7-(Z) (6). A une solution de 1 (1,72 g, 8,5 mmol) dans du benzène anhydre (50 ml), on ajoute 3 (5,1 g, 12,8 mmol) et maintient 2 h à 45° sous agitation. Le solvant est évaporé et le résidu repris à l'éther (60 ml), filtré, pour éliminer Ph₃PO, évaporé, repris par *i*-Pr₂O (60 ml), filtré, concentré et soumis à une séparation sur colonne sèche (Et₂O/hexane 3:1) qui fournit 2,1 g (77%) de 6 (*Z* exclusivement): R_f 0,45, CG.: V_{RR}^{60} 2,50, sirop, $[\alpha]_D^{27} - 113,6^\circ$ (c 0,8 CHCl₃). - UV. (EtOH): 245 (6800). - IR. (film): 1690 (CO), 1625 (C=C), 1385 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 85 (100), 115 (21), 100 (18), 43 (16), 305 (7) et 307 (7) (*M*⁺ - Me⁺), 143 (5), 204 (4), 202 (4), 183 (4).

C₁₂H₁₇BrO₅ (321,18) Calc. C 44,88 H 5,34 Br 24,88% Tr. C 45,01 H 5,52 Br 24,82%

²⁾ J. M. J. Tronchet & O. R. Martin, résultats non publiés.

³⁾ J. M. J. Tronchet & M. A. M. Massoud, résultats non publiés.

O-Benzyl-3-bromo-6-tridésoxy-5, 6, 8-O-isopropylidène-1, 2-α-D-xylo-octéno-5-furannose-1, 4-ulose-7-(Z) (**7**). A une solution de **2** (1,39 g, 5,0 mmol) dans 80 ml de benzène, on ajoute **3** (3,97 g, 10,0 mmol) et agite 14 h à 40°. Le traitement du milieu réactionnel comme décrit pour **6**, fournit 1,4 g (71%) de **7** (*Z* exclusivement): Rf 0,55, sirop, $[\alpha]_D^{20} - 142,0^\circ$ (*c* 0,8 CHCl₃). - UV. (EtOH): 212 (5500), 246 (6300). - IR. (film): 1690 (CO), 1624 (C=C), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 129 (100), 91 (92), 55 (8), 85 (6), 191 (5), 73 (4), 317 (4) (*M*⁺ - Br⁻), 220 (3), 268 (3), 270 (3) ... 381 (1) et 383 (1) (*M*⁺ - Me⁻).

C₁₈H₂₁BrO₅ (397,27) Calc. C 54,42 H 5,33 Br 20,11% Tr. C 54,79 H 5,52 Br 19,88%

Benzoyl-6-bromo-6-didésoxy-5, 6-O-isopropylidène-1, 2-O-méthyl-3-α-D-xylo-hexéno-5-furannose-1, 4- (**8**). A une solution de **1** (1,01 g, 5,0 mmol) dans 120 ml de benzène, on ajoute **4** (6,89 g, 15,0 mmol) et agite 14 h à 80°. Le traitement du milieu réactionnel, comme décrit pour **6** fournit 1,27 g (68%) d'un mélange (9:1) de **8** et de son isomère *E* **8'** d'où **8** est recristallisé. Les eaux-mères de cristallisation enrichies en **8'** (40%) permettent d'obtenir les données de ¹H-RMN. de ce composé (cf. Tableau). **8**: Rf 0,55, F. 60-61,5°, $[\alpha]_D^{22} - 56,7^\circ$ (*c* 1,1 CHCl₃). - UV. (EtOH): 207 (6650), 254 (11500). - IR. (KBr): 1650 (CO), 1618 (C=C), 1388 et 1378 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 85 (100), 59 (25), 105 (22), 77 (13), 115 (11), 100 (7), 239 (7), 241 (7), 245 (6), 183 (3) ... 367 (1,5) et 369 (1,5) (*M*⁺ - Me⁻).

C₁₇H₁₉BrO₅ (383,25) Calc. C 53,28 H 5,00 Br 20,85% Tr. C 53,43 H 5,13 Br 20,70%

Tableau. Données de ¹H-RMN. des énozes synthétisés (*J* en Hz).

| Composé | Configuration | δ HC(5) | <i>J</i> _{4,5} | δ HC(4) | <i>J</i> _{3,4} | δ HC(3) | <i>J</i> _{2,3} | δ HC(2) | <i>J</i> _{1,2} | δ HC(1) |
|-----------|---------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|
| 6 | <i>Z</i> | 7,21 | 6,3 | 5,08 | 3,4 | 4,08 | <0,5 | 4,64 | 3,7 | 5,99 |
| 7 | <i>Z</i> | 7,24 | 6,3 | 5,09 | 3,3 | 4,30 | <0,5 | 4,64 | 3,7 | 6,02 |
| 8 | <i>Z</i> | 6,90 | 6,3 | 5,19 | 3,4 | 4,14 | <0,5 | 4,63 | 3,6 | 5,97 |
| 8' | <i>E</i> | 6,57 | 8,3 | 4,60 | 3,3 | 3,71 | <0,5 | 4,52 | 3,6 | 5,82 |
| 9 | <i>Z</i> | 6,92 | 6,0 | 5,18 | 3,4 | 4,36 | <0,5 | 4,65 | 3,8 | 5,98 |
| 10 | <i>Z</i> | 7,35 | 6,4 | 5,01 | 3,3 | 4,03 | <0,5 | 4,61 | 3,8 | 5,97 |
| 11 | <i>Z</i> | 7,44 | 6,6 | 5,03 | 3,3 | 4,24 | <0,5 | 4,62 | 3,7 | 6,01 |

Benzoyl-6-O-benzyl-3-bromo-6-didésoxy-5, 6-O-isopropylidène-1, 2-α-D-xylo-hexéno-5-furannose-1, 4- (**9**). A une solution de **2** (1,2 g, 4,3 mmol) dans 120 ml de benzène, on ajoute **4** (5,9 g, 12,9 mmol) et agite 14 h à 80°. Le traitement du milieu réactionnel, comme décrit pour **6**, fournit 1,65 g (84%) de **9** (*Z* exclusivement): Rf 0,5, sirop, $[\alpha]_D^{25} - 80,9^\circ$ (*c* 0,8 CHCl₃). - UV. (EtOH): 210 (11300), 254 (10600). - IR. (film): 1665 (CO), 1625 (C=C), 1385 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 129 (100), 91 (74), 379 (19) (*M*⁺ - Br⁻), 105 (8), 330 (3), 332 (3), 191 (2), 239 (2), 241 (2), 443 (2) et 445 (2) (*M*⁺ - Me⁻).

C₂₃H₂₃BrO₅ (459,35) Calc. C 60,14 H 5,05 Br 17,34% Tr. C 60,22 H 5,21 Br 17,40%

Bromo-6-didésoxy-5, 6-O-isopropylidène-1, 2-O-méthyl-3-α-D-xylo-hepténo-5-furanne-1, 4-uronate d'éthyle-(Z) (**10**). A une solution de **1** (1,01 g, 5,0 mmol) dans 70 ml de benzène, on ajoute **5** (4,27 g, 10,0 mmol) et agite 14 h à 40°. Le traitement du milieu réactionnel, comme décrit pour **6**, fournit 1,22 g (70%) de **10** (*Z* exclusivement): Rf 0,6, CG.: $V_{RR}^{180} 3,54$, sirop, $[\alpha]_D^{25} - 86,2^\circ$ (*c* 1,3 CHCl₃). - UV. (EtOH): 234 (3000). - IR. (film): 1725 (CO), 1637 (C=C), 1387 et 1378 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 85 (100), 53 (34), 115 (22), 243 (9), 335 (7) et 337 (7) (*M*⁺ - Me⁻), 213 (6), 275 (2,5), 277 (2,5), 318 (2,5), 320 (2,5).

C₁₃H₁₉BrO₆ (351,20) Calc. C 44,46 H 5,45 Br 22,75% Tr. C 44,61 H 5,46 Br 22,72%

O-Benzyl-3-bromo-6-didésoxy-5, 6-O-isopropylidène-1, 2- α -D-xylo-hepténo-5-furanne-1, 4-uronate d'éthyle-(Z) (**11**). A une solution de **2** (1,2 g, 4,3 mmol) dans 70 ml de benzène, on ajoute **5** (3,7 g, 8,6 mmol) et agite 14 h à 40°. Le traitement du milieu réactionnel, comme décrit pour **6**, fournit 1,38 g (75%) de **11** (Z exclusivement): Rf 0,7, sirop, $[\alpha]_D^{26} - 108,9^\circ$ (c 1,0, CHCl₃). - UV. (EtOH): 211 (6500), 235 (5500). - IR. (film): 1726 (CO), 1636 (C=C), 1387 et 1376 cm⁻¹ (CMe₂). - SM.: 129 (100), 91 (64), 85 (11), 301 (9), 191 (4), 347 (3) (M⁺ - Br), 219 (2), 411 (2) et 413 (2) (M⁺ - Me), 335 (2), 337 (2).

C₁₉H₂₃BrO₆ (427,30) Calc. C 53,11 H 5,43 Br 18,70% Tr. C 53,55 H 5,63 Br 18,70%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM. et au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour un subside (no 2.781.77).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, *Helv.* 62, 977 (1979).
- [2] J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, J. B. Zumwald, N. Le Hong & F. Perret, *Helv.* 58, 1735 (1975); J. M. J. Tronchet & O. R. Martin, *Helv.* 59, 945 (1976); J. M. J. Tronchet & O. R. Martin, *Helv.* 60, 585 (1977); J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, A. Grouiller & N. Sarda, *Helv.* 62, 833 (1979).
- [3] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet & J. B. Zumwald, *Helv.* 56, 1310 (1973).
- [4] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, *J. org. Chemistry* 27, 1800 (1962); D. Horton & F. O. Swanson, *Carbohydr. Res.* 14, 159 (1970).
- [5] G. Märkl, *Chem. Ber.* 95, 3003 (1962).
- [6] D. B. Denney & S. T. Ross, *J. org. Chemistry* 27, 998 (1962).
- [7] B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova & N. K. Kochetkov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Chim.* 12, 2691 (1967).
- [8] D. B. Repke, H. P. Albrecht & J. G. Moffatt, *J. org. Chemistry* 40, 2481 (1975).
- [9] G. Just, M. Ramjeesingh & T. J. Liak, *Canad. J. Chemistry* 54, 2940 (1976).
- [10] U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon & S. Sternhell, *Tetrahedron* 25, 691 (1969).
- [11] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [12] F. Ramirez & S. Dershowitz, *J. org. Chemistry* 22, 41 (1957); G. Aksnes, *Acta Chem. Scand.* 15, 692 (1961).
- [13] S. Trippett & D. M. Walker, *Chemistry & Ind. (London) 1960*, 202; *idem*, *J. chem. Soc.* 1961, 1266.