

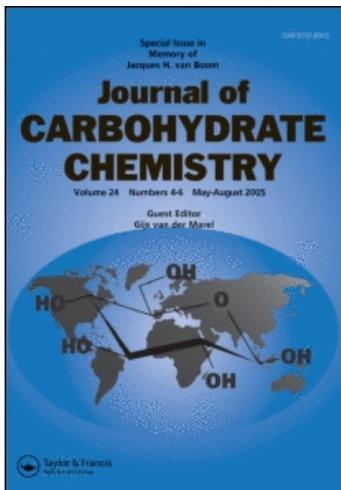
This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Nouvelle Classe de Sucres a Liaison Osidique Stabilisee : 1-Desoxy-1,1,1-trifluoro-pent(hex)-2-uloses; Obtention de Quelques Derives

Pascal Munier^a; Marie-Béatrice Giudicelli^a; Dominique Picq^a; et Daniel Anker^a

^a Université Claude Bernard - Lab, Villeurbanne, France

To cite this Article Munier, Pascal , Giudicelli, Marie-Béatrice , Picq, Dominique and Anker, et Daniel(1994) 'Nouvelle Classe de Sucres a Liaison Osidique Stabilisee : 1-Desoxy-1,1,1-trifluoro-pent(hex)-2-uloses; Obtention de Quelques Derives', *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 13: 8, 1225 – 1230

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328309408011861

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328309408011861>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

COMMUNICATION

**NOUVELLE CLASSE DE SUCRES A LIAISON OSIDIQUE
STABILISEE : 1-DESOXY-1,1,1-TRIFLUORO-PENT(HEX)-
2-ULOSES ; OBTENTION DE QUELQUES DERIVES.**

Pascal Munier, Marie-Béatrice Giudicelli, Dominique Picq
et Daniel Anker*

Université Claude Bernard - Lab. de Chimie Organique 3, associé au CNRS,
43 Bd du 11.11.1918, 69622 Villeurbanne (France)

Received March 28, 1994 - Final Form July 26, 1994

L'hydrolyse acide des acétals et en particulier des osides fait intervenir un carbocation intermédiaire stabilisé par l'oxygène voisin; un substituant électro-attracteur en α de l'atome d'oxygène ou de carbone d'un tel cation déstabilise ce dernier et rend l'hydrolyse des acétals plus difficile. C'est ainsi que pour un 2-méthoxy-tétrahydropyrane, le remplacement en C-6 d'un groupement CH_2OH par CO_2Et^1 provoque une diminution de la vitesse d'hydrolyse d'un facteur de 200. Il est également bien connu que les 2-désoxy glycosides sont hydrolysés bien plus rapidement que leurs analogues 2-hydroxylés. Le même résultat est obtenu avec un atome d'halogène; c'est ainsi que Horton et coll.² en introduisant un atome d'iode en position 2' d'analogues de la daunorubicine et de l'adriamycine ont pu augmenter leur efficacité *in vivo*. Compte tenu de la taille réduite de l'atome de fluor qui modifie peu l'encombrement de la molécule, plusieurs travaux ont été consacrés à l'introduction d'un fluor en position 2 d'osides pour ralentir leur vitesse d'hydrolyse *in vivo*.³⁻⁵ Cette même démarche a conduit d'autres auteurs à

Tableau

1-Désoxy-1,1,1-trifluoro-2-uloses et dérivés : 1-8 ($R^1=H$) et 9-13 ($R^1=CH_2OCH_2OCH_3$)
RMN ^{19}F ($CDCl_3$) et conditions d'obtention.

N°	R ²	$\alpha : \beta$	Réactifs	Solvant, T°C (h)	Rdt % ^a	δCF_3 (α) ^b	δCF_3 (β) ^b
1	OH	65 : 35	-	-	-	- 83,8	- 79,4
2	OMs	10 : 90	MsCl/Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ , -20 (1)	83	- 83,2	- 78,0
3	OAc	5 : 95	AcO ⁻ Bu ₄ N ⁺	DMF, 80 (10)	46 ^c	- 81,8	- 78,1
4	OMe	60 : 40	Et ₃ N/MeOH	MeOH, 80 (6)	88	- 80,7	- 74,8
5	Cl	60 : 40	Et ₃ N, HCl	MeCN, 120 (3)	40 ^d	- 80,6	- 74,5
6	N ₃	85 : 15	LiN ₃	DMF, 80 (2)	90 ^e	- 81,4	- 75,6
7	F	85 : 15	Et ₃ N, 2HF ¹⁸	MeCN, 80 (4)	74 ^e	- 84,1 ^f	- 78,9 ^f
8	H	0 : 100	Bu ₃ SnH ^g	C ₆ H ₆ , 75 (12)	46	-	- 71,2 ^h
9	OH	75 : 25	-	-	-	- 84,5	- 79,3
10	OMs	40 : 60	MsCl/Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ , -20 (1)	72	- 82,7	- 78,9
11	OMe	55 : 45	Et ₃ N/MeOH	MeOH, 60 (6)	48	- 80,0	- 74,7
12	N ₃	40 : 60	LiN ₃	DMF, 80 (6)	45 ^e	- 81,5	- 76,5
13	F	50 : 50	Et ₃ N, 2HF ¹⁸	MeCN, 80 (6)	62 ^e	- 83,8 ⁱ	- 79,3 ⁱ

a. Rendements non optimisés en produits purifiés, tous les produits ont des caractéristiques spectrales (RMN ^{13}C , 1H) et une microanalyse conformes aux structures proposées; b. Référence $CFCl_3$; c. Le même produit est obtenu par acétylation de 1 (Ac_2O , DMAP, pyridine, CH_2Cl_2) avec 82 % de rendement; d. Un peu du produit déprotégé est formé; e. Formation d'un peu de produit hydroxylé 1 ou 9; f. $\delta F(\alpha) = -127,6$ ($J_{F,H-3}=10,5$); $\delta F(\beta) = -123,4$ ($J_{F,H-3}=5,2$); g. Obtenu à partir du dérivé chloré 5 (cf. texte); h. Par analogie avec les composés β dans lesquels le CF_3 est en face α , cette valeur a été placée dans cette colonne; i. $\delta F(\alpha) = -123,9$ ($J_{F,H-3}=11,6$); $\delta F(\beta) = -109,6$ ($J_{F,H-3}=7,6$).

Les hémiacétals **1** et **9** existent, en solution dans CDCl_3 , sous la forme d'équilibres $\alpha \rightleftharpoons \beta$ 65/35 et 75/25 respectivement (la détermination des structures α ou β est détaillée plus loin), mais les méstylations et l'acétylation de **1** (Ac_2O , pyridine, DMAP, CH_2Cl_2) conduisent à des mélanges $\alpha+\beta$, dans lesquels le dérivé β est majoritaire (cf tableau et 2/98 pour l'acétylation de **1**): bien que minoritaire dans les équilibres $\alpha \rightleftharpoons \beta$ les dérivés **1** β et **9** β sont probablement plus réactifs car l'approche de l'électrophile par la face β moins encombrée est facilitée. Les méstylates **2** α et **2** β ont pu être séparés par chromatographie: soumis à la solvolysse (Et_3N , MeOH), ils conduisent au mélange d'osides **4** α et **4** β dans les mêmes proportions. L'isomérisation $2\alpha \rightleftharpoons 2\beta$ ou $4\alpha \rightleftharpoons 4\beta$ étant exclue dans les conditions utilisées, ce résultat confirme le passage par un intermédiaire cationique commun; les autres réactions de nucléophiles (cf tableau) ont donc par la suite été conduites à partir des mélanges de méstylates $\alpha+\beta$. On remarque que des mélanges $\alpha+\beta$ sont obtenus dans tous les cas; la nette prédominance du dérivé α dans **6** et **7** peut s'expliquer par une assistance des oxygènes acétaliques, susceptibles de complexer le cation Li^+ ou de donner des liaisons hydrogène, qui favoriserait l'attaque en face α ; pour l'accès aux dérivés du ribose **12** et **13**, l'assistance peut également avoir lieu par l'intermédiaire des oxygènes du substituant $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ et les isomères α et β sont obtenus avec des pourcentages très proches. Par contre, pour **3**, cette assistance n'existe pas: le carbocation est attaqué essentiellement par la face la plus dégagée et on obtient une majorité de composé β (comme ce qui est observé lors de la méstylation ou l'acétylation de l'hydroxyle anomérique). Pour apprécier la part de la cinétique ou d'une éventuelle équilibration dans la répartition α/β de **5** (60/40 après 3h de réaction), nous avons séparé par chromatographie les deux chlorures **5** α et **5** β , et nous les avons replacés dans les conditions de la réaction: au bout de 12h, **5** α conduit à un mélange 50/50 des deux isomères et **5** β donne un mélange $\alpha/\beta=10/90$. Il y a donc bien une interconversion $5\alpha \rightleftharpoons 5\beta$ dans les conditions de réaction mais au bout de 12h l'équilibre n'est pas encore atteint: l'équilibration est donc lente par rapport à la durée de la réaction et les proportions α/β observées avec des nucléophiles assez mauvais nucléofuges (F, N_3 , Cl, OAc, OMe) reflètent donc essentiellement la cinétique des réactions. Lors de la synthèse de **6**, **7**, **12** et **13**, on observe la formation de **5** à 10% de **1** ou **9**, bien que toutes les précautions aient été prises pour opérer en milieu anhydre; le produit secondaire provient donc d'une attaque du nucléophile sur le soufre du méstylate **2** ou **10**. Un tel phénomène a déjà été observé¹⁹ avec des triflates d'alcools polyfluorés et dans notre cas la réaction de N_3^- sur le soufre conduit à la formation d'oxanions du type

-O-CRCF₃-O⁻ très stabilisés par l'effet inducteur attracteur du CF₃ et de l'oxygène hétérocyclique. La preuve d'un tel mécanisme a pu être faite en identifiant par RMN ¹⁹F, le fluorure de mésyle dans le mélange réactionnel lors de la synthèse de 7. Notons cependant qu'un certain nombre de nucléophiles n'ont donné aucun résultat avec 2 lors de ces premiers essais: RSH, RS⁻, R₂NH et LiBH₄. La réduction du mésylate 2 aurait conduit à un 2-trifluorométhyltétrahydrofurane fonctionnalisé chiral 8; ce dernier peut cependant être obtenu par une réduction de type différent (Bu₃SnH/C₆H₆) à partir du chlorure 5; dans le produit 8, le CF₃ est en face α: dans cette réaction le radical intermédiaire attaque donc l'hydrure de tributylétain par la face β plus dégagée, ainsi que l'a déjà observé Praly²⁰ sur un chlorure de furanosyle analogue. Ce résultat est intéressant car la réduction du chlorure de 5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-5,5,5-trifluoro-L-lysosyle, obtenu à partir du sucre précédemment décrit,⁸ et qui aurait conduit à l'énantiomère de 8 n'a pas lieu dans les mêmes conditions: le substituant CF₃ joue donc un rôle stabilisant, le radical obtenu à partir de 5 ayant un net caractère captodatif.

Le fort caractère inducteur attracteur du groupe CF₃ qui déstabilise le carbocation en position anomérique confère aux mésylates 2 et 10 une stabilité remarquable; cette stabilité est également observée pour les osides: les premières mesures de la vitesse d'hydrolyse (HCl 1N/H₂O) du mélange des D-érythrosides de méthyle (α et β) et des mélanges obtenus en remplaçant le H-4⁸ ou le H-1 (4 déprotégé) par CF₃ indiquent des ordres de grandeurs respectifs de 1, 100 et 2000.

Cette nouvelle classe de sucres présente donc des propriétés particulières qui pourraient justifier des études complémentaires en ce qui concerne notamment les propriétés biochimiques de certains dérivés; nous envisageons également de synthétiser les sucres dans lesquels les protons H-1 et H-4 de l'érythrose sont remplacés par un groupement CF₃.

Détermination de la configuration du carbone anomérique

Il est connu dans la littérature,^{21,22} pour des fluorosucres de structure très voisine de 7 et 13, qu'un groupement O-isopropylidène *cis* par rapport à l'atome de fluor provoque un blindage de celui-ci en RMN ¹⁹F, on observe, bien cet effet pour les mélanges 7 (α+β) et 13 (α+β) (voir tableau); les mêmes auteurs précisent que ³J_{H,F} *trans* > ³J_{H,F} *cis*, ce qui est en accord avec nos attributions de structure pour 7 (α+β). Dans le cas de 8 un effet Overhauser nucléaire de 6 % a été observé entre H₂ et H₃ confirmant la présence du CF₃ en face α. Pour les sucres 1 et 9 eux-mêmes, on observe en accord avec la littérature,²³ que l'hydroxyle anomérique α, *cis* par

rapport au groupement *O*-isopropylidène, est déblindé par rapport à celui situé en β (RMN ^1H , CDCl_3). De plus, le tableau met en évidence qu'en RMN ^{19}F (CDCl_3), on observe un $\Delta\delta$ CF_3 entre β et α de 4 à 6 ppm; ce même effet est observé en comparant les spectres de RMN ^{19}F du 5-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-5,5,5-trifluoro-D-lyxose (α et β) et du 5-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-5,5,5-trifluoro-L-ribose (α et β).¹⁵ Cet effet déblindant du groupe acétalique encombrant sur le déplacement chimique du CF_3 sur la même face est à rapprocher de celui bien connu quand il s'agit d'un CF_3 en *cis* d'un substituant sur une double liaison carbone-carbone.^{24,25} Cette observation concernant le $\Delta\delta$ CF_3 en RMN ^{19}F constitue donc, dans la série que nous étudions, un bon critère d'attribution quand on dispose du couple α/β .

REFERENCES

1. E. Deyer, C.P.J. Glaudemans, M.J. Kock et R.H. Marchessault, *J. Chem. Soc.*, 3361, (1962).
2. D. Horton, W. Priebe et O. Varela, *J. Antibiot.*, **37**, 853 (1984).
D. Horton, W. Priebe et O. Varela, *Carbohydr. Res.*, **130**, C₁-C₃ (1984).
3. R. Filler, *J. Fluorine Chem.*, **33**, 361 (1986).
4. H.H. Baer et A. Jaworska-Sobiesiak, *Carbohydr. Res.*, **140**, 201 (1985).
5. G. Withers, I.P. Street, P. Bird et D.H. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7530 (1987).
6. A. Dessinges, F.C. Escribano, G. Lukacs, A. Olesker et T.T. Thang, *J. Org. Chem.*, **52**, 1633 (1987).
7. C. Aubert, J.P. Bégué, M. Charpentier-Morize, G. Née et B. Langlois, *J. Fluorine Chem.*, **31**, 231 (1986).
8. P. Munier, D. Picq et D. Anker, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8241 (1993).
9. D. Bonnet-Delpon, C. Cambillau, M. Charpentier-Morize, R. Jacquot, D. Mesureur et M. Ourevitch, *J. Org. Chem.*, **53**, 754 (1988).
10. T. Fuchigami, K. Yamamoto et H. Yano, *J. Org. Chem.*, **57**, 2946 (1992).
11. A. Guy, A. Lobgeois et M. Lemaire, *J. Fluorine Chem.*, **32**, 361 (1986).
12. K. Uneyama, M. Momota, K. Hayashida et T. Itoh, *J. Org. Chem.*, **55**, 5364 (1990).
13. K. Uneyama et M. Momota, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2265 (1989).
14. T. Fuchigami, K. Yamamoto et Y. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, **56**, 137 (1991).
15. T. Fuchigami, Y. Nakagawa et T. Nonaka, *J. Org. Chem.*, **52**, 5489 (1987).
16. R.K. Crossland et K.L. Servis, *J. Org. Chem.*, **35**, 3195 (1970).
17. C.K. Hwang, W.S. Li et K.C. Nicolaou, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2295 (1984).
18. M.B. Giudicelli, D. Picq et B. Veyron, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6527 (1990).
19. P. Johncock, *J. Fluorine Chem.*, **4**, 25 (1974).
20. J.P. Praly, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3075 (1983).
21. K. Bock et C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **B 30**, 727 (1976).
22. I.D. Jenkins, J.P.H. Verheyden et J.G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3346 (1976).
23. A. Dondoni et M.C. Scherrmann, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7319 (1993).
24. J.P. Bégué et D. Mesureur, *Synthesis*, 309 (1989).
25. C. Félix, A. Laurent, F. Lebideau et P. Mison, *J. Chem. Res. (M)*, 2627 (1993).