

97. Enaminosucres et sucres halogénoacétyléniques¹⁾Communication préliminaire²⁾

par Jean M. J. Tronchet, Bruno Baehler et Alain Bonenfant

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

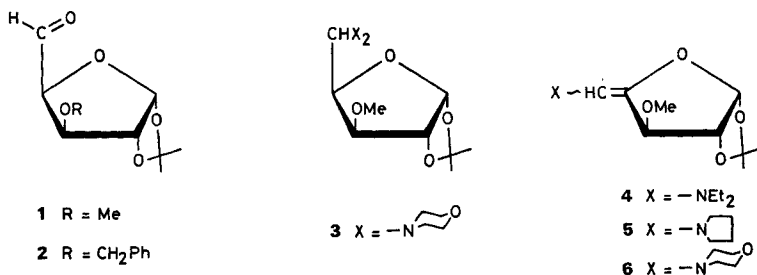
(9. II. 76)

Enamino- and Halogenoacetylenic sugars. – *Summary.* Traitment of an aldehydosugar (**1**) with secondary amines gave in an essentially quantitative yield the expected enamines (**4–6**). Chloro- and bromo-acetylenic sugars (**11–14**) were obtained in good yields by reacting with lithium methylphenylamide the corresponding *gem*-dihalo-olefinic sugars (**7–10**), whereas a *Z-gem*-fluoro-enamine (**17**) was formed when the difluoro-olefinic sugar **15** was submitted to the same reaction. The fluoro-enamine **17** is a useful synthetic intermediate allowing the preparation of several kinds of C-glycosylic compounds bearing heterocycles like isoxazole, chromone or coumarin.

Les sucres insaturés constituent des intermédiaires de synthèse intéressants, en particulier pour la préparation de dérivés C-glycosyliques [3]. Nous décrivons ci-dessous de nouveaux types de composés de cette classe: énamines dérivées d'aldéhydosucres, sucres halogénoacétyléniques et fluoroénamines.

Le traitement de l'aldéhydosucre **1** [4] par la morpholine fournit avec un rendement de 90,3% l'aminol **3**³⁾ (F. 60–64°, $[\alpha]_D^{22} = -64,5^\circ$, $c = 1,6$, CHCl₃) dont la distillation conduit à **6** (F. 92–97°, $[\alpha]_D^{23} = -64^\circ$, $c = 2,1$, CHCl₃) avec un rendement

Schéma 1



de 89,6%. Les énaminosucres **4** (sirop, $[\alpha]_D^{21} = -88,5^\circ$, $c = 2,0$, CHCl₃) et **5** (F. 50–55°, $[\alpha]_D^{20} = -83,5^\circ$, $c = 2,0$, CHCl₃) sont obtenus avec des rendements respectifs de 90 et 98% à partir de **1** sans isolement des aminols correspondants. Ces énaminosucres sont caractérisés par une vibration de valence C=C assez intense en IR. (1665–1700

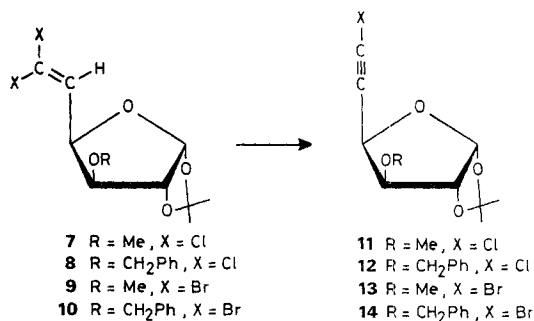
¹⁾ Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres. Partie XXVI. Pour la XXVIème communication voir [1]. Communication considérée également comme la XXXième de la série «Dérivés C-glycosyliques». XXXième communication voir [2].

²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement dans Helv. chim. acta.

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

cm^{-1}), une absorption UV. à 235–245 nm et un signal (4,99 à 5,04, s, 1 H) en ^1H -RMN.⁴⁾ correspondant à H–C(5). Ils sont stables en milieu anhydre.

Schéma 2



Le traitement des aldéhydosucres **1** et **2** [5] par le dichlorométhylidène-tris(diméthylamino)phosphorane (formé à partir de tétrachlorométhane et de tris(diméthylamino)phosphine dans l'éther à 0° en présence de zinc) fournit les *gem*-dichlorosucres insaturés **7** (F. 57,9–60,1°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65,3^\circ$, $c = 1,1$, EtOH) et **8** (sirop, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64^\circ$, $c = 1,3$, EtOH) avec des rendements de l'ordre de 45%. Ces composés présentent les propriétés attendues et en particulier, un signal à 6,05–6,07 (*d*, 1 H, H–C(5)) en RMN. Lorsque ces dichlorosucres ou leurs analogues dibromés [4] [6] sont traités par un équivalent de méthylphénylamidure de lithium, on obtient, avec des rendements compris entre 50 et 56%, les haloacétylènes correspondants (**11–14**). Les haloacétylénosucres **11** ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +25^\circ$, $c = 1,1$, EtOH), **12** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35,5^\circ$, $c = 1,0$, EtOH), **13** ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +22,6^\circ$, $c = 0,9$, EtOH) et **14** ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +36,5^\circ$, $c = 1,1$, EtOH) sont des sirops, stables. Ils représentent à notre connaissance, les premiers exemples de sucres acétyléniques hétérosubstitués sur la triple liaison. Ils sont caractérisés par une bande de moyenne intensité en IR. (2214 à 2217 cm^{-1}) correspondant à la vibration de valence de la triple liaison.

Le traitement des aldéhydosucres **1** et **2** par du difluorométhylidène-tris(diméthylamino)phosphorane [7] conduit aux difluorosucres insaturés **15** ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +56,8^\circ$, $c = 1,1$, EtOH) et **16** ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +52,4^\circ$, $c = 1,0$, EtOH) avec des rendements supérieurs à 65%. Ces composés présentent en IR. une bande intense (1740 à 1745 cm^{-1}) correspondant à la vibration de valence de la double liaison. Les spectres (CDCl_3) de ^1H -RMN., ^{19}F -RMN. (94,1 MHz) et ^{13}C -RMN. (25,2 MHz) de **15** comportent les signaux suivants: ^1H -RMN.: 4,58 (*m*, $J_{4,5} = 9,7$, $J_{5,\text{F trans}} = 24$, $J_{5,\text{F cis}} = 2,0$, 1 H, H–C(5)); ^{19}F -RMN. (étalon interne C_6F_6): 25,95, $J_{\text{F cis}, \text{F trans}} = 33,3$, $J_{4, \text{F cis}} = 2,0$, $J_{\text{F cis} - \text{C}(6)} = 24,2$, $J_{4, \text{F trans}} = 1,5$, $J_{\text{F trans} - \text{C}(6)}$; ^{13}C -RMN. (étalon interne TMS) 157,8, $J_{6, \text{F}} = 285$, C(6). – Les spectres de RMN. de **16** sont très voisins.

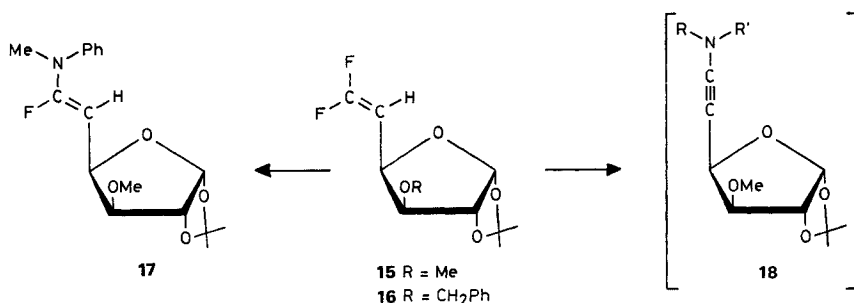
Le comportement chimique de ces sucres oléfiniques *gem*-difluorés est très différent de celui de leurs analogues bromés et chlorés. Il n'a pas été possible, en par-

⁴⁾ 90 ou 100 MHz; déplacements chimiques (δ) en ppm, étalon interne TMS; solvant CDCl_3 sauf mention contraire, constantes de couplage en Hz.

⁵⁾ Par rapport à H–C(5).

ticulier, d'obtenir de fluoroacétylènes en les traitant par un équivalent de méthylphénylamidure de lithium. Sous l'action de 1,2 à 1,5 équivalent de cette base, ils ne conduisent pas non plus, comme attendu [8], à une ynamine isolable. Dans ces conditions **15**, par exemple, fournit principalement **17** qui compte-tenu de sa sensibilité à l'eau et au gel de silice, doit être séparé par distillation sous haut vide (Eb. $170^{\circ}/7 \cdot 10^{-6}$ Torr). Après cette opération le rendement en fluoroénamine **17** – à notre connaissance la première α -fluoroénamine décrite – est de 40–50%. Ce composé est contaminé par de faibles quantités de son épimère en C(4). La structure de **17** en particulier sa configuration *Z*, est établie par ses spectres UV. ($\lambda_{\max}$ 265 nm dans CCl_4), IR. (vibration de valence C=C à 1685 cm^{-1}) et de RMN. (CCl_4). – ^1H -RMN.: 4,40, *dxd*, $J_{5,\text{F}} = 29,5$, $J_{4,5} = 9,1$, 1 H, H-C(5). – ^{19}F -RMN. (étalon interne C_6F_6): 30,6, $J_{4,\text{F}} = 1,35$. Un composé mineur de la réaction précédente est l'ynamine **18**

Schéma 3

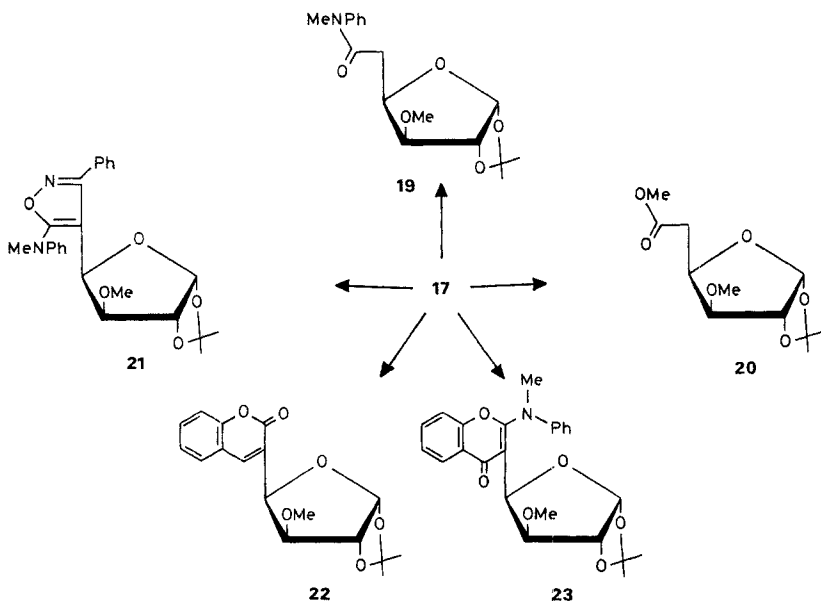


(R = Me, R' = Ph) qui se forme en plus grande quantité lorsqu'on utilise deux équivalents d'amidure. On met en évidence son analogue diéthylé (**18**, R = R' = Et) lorsqu'on traite **15** par deux équivalents de diéthylamidure de lithium. Ces ynamines, instables, n'ont pu pour l'instant être isolées mais leur présence dans le milieu réactionnel est prouvée par IR. (bande intense à 2220 cm^{-1}). Que le composé acétylénique ainsi mis en évidence est bien une ynamine et non un fluoroacétylène est établi par le fait qu'une absorption IR. identique est observée lorsqu'on traite dans les mêmes conditions **7** ou **11**.

Traitée par de l'eau ou du gel de silice, la fluoroénamine s'hydrolyse en **19**, obtenu avec des rendements supérieurs à 60%. L'isomère prépondérant de **19**, de configuration *D*-xylo, est séparé de son épimère *L*-arabino par chromatographie liquide/liquide (CLL). L'amide **19** (*D*-xylo) possède les propriétés suivantes: sirop, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +35,5^{\circ}$, $c = 1,1$, EtOH; IR., 1657 cm^{-1} , ν (C=O); RMN. (CCl_4): 4,43, *txd*, $J_{3,4} = 3,5$, $J_{4,5} = 7,1$, 1 H, H-C(4); 2,36, *d*, 2 H, $2 \times \text{H-C}(5)$. De la même façon, **17**, traité par du méthanol puis par une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique à 0° , fournit l'ester **20** qui est séparé de son épimère en C(4) par CLL.

Les réactions les plus intéressantes de la fluoroénamine **17** sont celles qui conduisent à des dérivés *C*-glycosyliques. Ainsi, par cycloaddition dipolaire-1,3 de l'oxyde de benzonitrile sur **17**, on obtient, avec un rendement de 40%, **21** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54,7^{\circ}$, $c = 0,9$, EtOH) dont la structure est prouvée principalement par son spectre ^{13}C -RMN. ($\delta_{\text{TMS}} = 157$, C(5) de l'isoxazole) ainsi que de moindres quantités de son isomère de

Schéma 4



position, un glycosyl-5-méthylphénylamino-4-phényl-3-isoxazole, qui n'a pas été isolé à l'état de pureté. La glycosyl-3-coumarine (**22**) ($[\alpha]_D^{20} = +126,2^\circ$, $c = 0,8$, EtOH) est isolée avec des rendements de 40 à 50% lorsqu'on traite **17** par de l'aldéhyde salicylique tandis que l'action de salicylate de méthyle fournit, avec les mêmes rendements, la méthylphénylamino-2-glycosyl-3-chromone (**23**) ($[\alpha]_D^{20} = +217,8^\circ$, $c = 0,9$, EtOH).

Ces quelques premières réactions montrent l'intérêt synthétique considérable que présentent ces nouveaux types de sucres insaturés.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de subsides (No 2-8450-73 et 2-3830-75), le Prof. A. Buchs et M. A. Glangetas pour l'enregistrement des SM. et le Dr. U. Bürger pour les spectres de ^{13}C -RMN. et les expériences de découplage hétéronucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, D. Schwarzenbach & F. Barbalat-Rey, *Carbohydr. Res.* **46**, 9 (1976).
- [2] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, *Carbohydr. Res.* **46**, 127 (1976).
- [3] J. M. J. Tronchet, *Biologie médicale* **4**, 83 (1975).
- [4] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald, *Helv.* **56**, 1310 (1973).
- [5] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, *J. org. Chemistry* **27**, 1800 (1962).
- [6] J. M. J. Tronchet, A. Gonzalez, J.-B. Zumwald & F. Perret, *Helv.* **57**, 1505 (1974).
- [7] D. G. Naae & D. J. Burton, *Synt. Commun.* **3**, 197 (1973).
- [8] D. R. Sirobach, *J. org. Chemistry* **36**, 1438 (1971).