

RÉACTIONS D'ÉLIMINATION ET DE SUBSTITUTION EN SÉRIE MÉTHYL β -D-LYXOFURANOSIQUE*

J. HILDESHEIM**, A. GAUDEMER ET S. D. GÉRO

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C. N. R. S., 91 Gif-sur-Yvette (France)

(Reçu le 12 janvier 1970)

ABSTRACT

Reaction of methyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside with sodium benzoate-*N,N*-dimethylformamide gave an "enol-tosylate" exclusively, whereas with sodium azide-*N,N*-dimethylformamide it gave a mixture of methyl 5-azido-5-deoxy-2,3-di-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside and methyl 3,5-diazido-3,5-dideoxy-2-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside. The general outcome of bimolecular nucleophilic displacement reactions on methyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside is discussed and interpreted in terms of "steric compression", and comparative reactivity of the tolylsulfonyloxy groups at C-2, C-3, and C-5.

SOMMAIRE

La réaction du méthyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside avec le benzoate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide donne exclusivement un énol-tosylate, alors qu'avec l'azothhydrate de sodium dans ce même solvant, un mélange de méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside et de méthyl 3,5-diazido-3,5-didésoxy-2-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside est obtenu. Le comportement général du méthyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside vis-à-vis de réactifs nucléophiles est discuté et interprété en termes de « compression stérique » et de réactivité respective des groupements sulfonyloxy sur C-2, C-3 et C-5.

INTRODUCTION

Les déplacements bimoléculaires sur des sulfonates d'hexopyranosides et de pentofuranosides²⁻⁷ sont devenus des réactions courantes depuis ces cinq dernières années. Certaines difficultés rencontrées dans le déroulement normal de telles réactions ont été attribuées à des effets d'origine stérique ou polaire³ qui s'opposeraient à la formation d'un état de transition préalable lors du processus de substitution.

*Une communication préliminaire de ce travail a été publiée¹.

**Présente adresse : Department of Biophysics, The Weizmann Institute of Science, Rehovoth, Israel.

Le méthyl β -D-lyxofuranoside⁸ **1** représente un système particulièrement encombré du point de vue stérique. L'arrangement spatial des groupes hydroxyle, tous situés de façon *cis* entre eux, est probablement responsable de la tension que l'on pouvait anticiper dans ce type de molécule. Il semblait intéressant d'examiner le comportement du tri-*p*-toluènesulfonate de configuration *lyxo* **2** vis-à-vis de réactifs tels que le benzoate de sodium et l'azothydrate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide.

Le travail que nous décrivons suggère qu'une compression stérique peut jouer un rôle important dans le déroulement d'un processus de solvolysse, ou de substitution.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

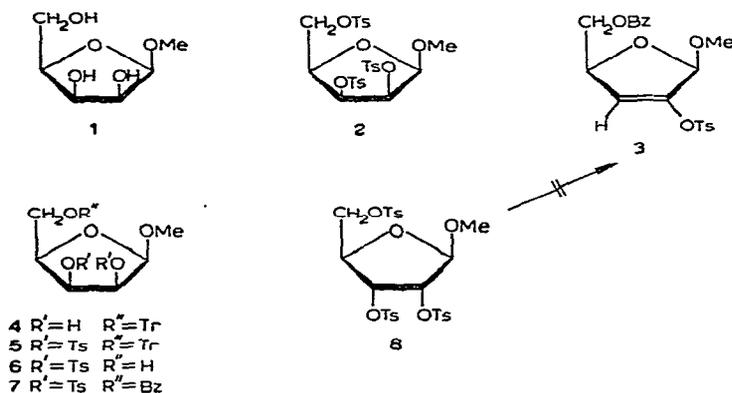
Le méthyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**2**) a été préparé par per-*p*-toluènesulfonylation dans la pyridine du méthyl β -D-lyxofuranoside⁸ (**1**). Lorsque **2** est chauffé à 120° dans la *N,N*-diméthylformamide en présence de benzoate de sodium, on observe sur couche mince, dès les premières minutes de la réaction, la formation de deux nouvelles taches. Après deux heures, le produit de départ **2** a disparu au profit d'un seul composé. Par chromatographie sur colonne, une substance sirupeuse et incolore est isolée avec un rendement de 80%. Le spectre infrarouge de celle-ci révèle la présence d'un groupement benzoyloxy à 1720 cm^{-1} , d'une oléfine à 1670 cm^{-1} et d'un groupement tosyloxy à 1600 cm^{-1} . Le spectre ultraviolet effectué dans le méthanol présente deux maxima à 205 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4,069) et à 229 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4,35). Ces dernières données sont en accord avec une structure du type « énoil-tosyloxy »⁹. Le spectre de masse montre un pic moléculaire à m/e 404 ainsi que les ions *a* et *b* issus de fragmentations au niveau des chaînes latérales. Sur la base des données fournies par le spectre de r.m.n.¹ nous avons attribué au dérivé « énoil-tosyloxy » formé la structure d'un méthyl 5-*O*-benzoyl-3-désoxy-2-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-glycéro-pent-2-énofuranoside (**3**). Dans le spectre qui présente les signaux usuels des groupements tosyloxy, méthoxy et benzoyloxy, les protons H-1, H-3 et H-5 apparaissent respectivement à 5,38, 5,87, et 4,98 p.p.m. avec des constantes de couplage $J_{1,3}$ 0,85 Hz, $J_{3,4}$ 1,80 Hz et $J_{1,4}$ 1,15 Hz. L'ensemble de ces valeurs est compatible avec une structure telle que **3** dans laquelle le groupement OCH_3 en C-1 a conservé sa configuration β . La formation stéréosélective de **3** peut s'expliquer par un déplacement initial, par l'ion benzoate, du groupement sulfonate de C-5, suivie d'une élimination d'acide *p*-toluènesulfonique de C-2 et C-3. Le fait que **3** soit le produit unique de la



réaction suggère que ce processus qui soulagerait la tension stérique présente dans **2** est une voie qui serait préférée à celle faisant intervenir un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2$

sur C-3. L'abstraction initiale du proton de C-2 peut s'expliquer par la présence dans la proximité immédiate de ce proton du méthoxyle anomérique, de l'oxygène de l'hétérocycle et du groupement sulfonyloxy géminale. Des réactions similaires d'élimination à partir de sulfonates adjacents ont déjà été décrites en séries cyclique et acyclique^{7,10}.

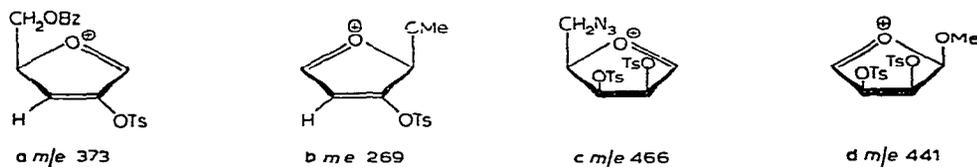
Afin de confirmer la mobilité exceptionnelle du proton de C-2 dans le système **2**, nous avons cherché à obtenir le méthyl 5-*O*-benzoyl-2,3-di-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**7**) qui doit probablement se former en premier dans la réaction conduisant de **2** à **3**. Le dérivé 5-*O*-benzoyl **7** n'a pu être obtenu par le déplacement usuel du sulfonate de C-5 par l'ion benzoate sur **2**. De même, une tentative de benzoylation sélective de l'hydroxyle primaire de **1**, qui aurait par la suite été suivie d'une sulfonylation pour fournir **7**, est demeurée infructueuse. La chlorotriphénylméthylation de **1** n'a fourni qu'en rendement moyen (50%) le méthyl 5-*O*-trityl- β -D-lyxofuranoside (**4**) qui a été per-*p*-toluènesulfonylé dans la pyridine pour mener au méthyl 2,3-di-*O-p*-tolylsulfonyl-5-*O*-trityl- β -D-lyxofuranoside (**5**) sirupeux. On peut noter la faible accessibilité de l'hydroxyle primaire, lors de la chlorotriphénylméthylation, réaction considérée normalement comme étant quasi quantitative. L'hydrolyse ménagée de **5** mène au méthyl 2,3-di-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**6**), qui



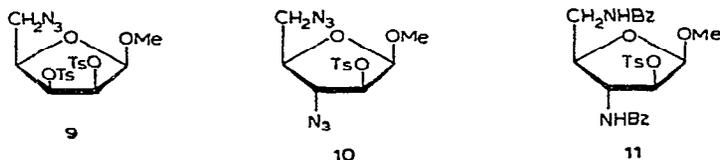
par benzoylation dans la pyridine, fournit le produit **7** désiré. Si **7** est chauffé pendant deux heures dans la *N,N*-diméthylformamide seule à 120°, le dérivé énol-tosyloxy¹¹ **3** est obtenu avec un rendement de l'ordre de 10%. Ainsi ce simple traitement de **7**, lié à l'instabilité d'un système tendu, est suffisant pour provoquer une élimination. En présence de benzoate de sodium, cette même réaction fournit l'oléfine **3** avec un rendement de l'ordre de 70%. A la lumière de ces résultats en quelque sorte inattendus, nous avons décidé de réexaminer la réaction du méthyl 2,3,5-tri-*O-p*-tolylsulfonyl- β -D-ribofuranoside (**8**) avec le réactif benzoate de sodium-*N,N*-diméthylformamide. L'examen attentif sur couche mince des produits de la réaction n'a pas révélé la formation d'autres produits que ceux déjà décrits antérieurement⁸. Récemment, des dérivés « énol-sulfonyloxy » de type méthyl 4,6-*O*-benzylidène- α -D-erythro-hex-2-énopyranoside ont été suggérés comme intermédiaires possibles lors du traitement de

méthyl 4,6-*O*-benzylidène-2,3-di-*O*-méthylsulfonyl- α -D-hexopyranosides par l'hydrazine anhydre¹¹.

Etant donné la réactivité particulière du méthyl 2,3,5-tri-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**2**) vis-à-vis de l'ion benzoate dans la *N,N*-diméthylformamide, il paraissait intéressant d'examiner le comportement de **2** en présence d'un nucléophile puissant comme l'ion azide. Lorsque le dérivé **2** est traité à 100° par l'azothhydrate de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide, on observe sur couche mince la formation simultanée de deux taches prédominantes dès les premières minutes de la réaction. Après deux heures, le milieu réactionnel devient complexe et les deux composés ont été séparés avant ce stade par chromatographie. L'un d'eux a été isolé sous forme cristalline avec un rendement de 12%. Son analyse élémentaire, son spectre infrarouge qui présente une bande azide à 2100 cm⁻¹, ainsi que son spectre de masse, suggèrent pour ce dérivé la structure d'un méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**9**). Les fragmentations observées pour le spectre de masse de **9**,



notamment les ions *c* et *d*, respectivement $M - OCH_3$ et $M - CH_2N_3$ sont compatibles avec la structure proposée. Le second produit principal de la réaction est isolé sous forme sirupeuse avec un rendement de 32%. Il présente une forte bande azide dans l'infrarouge à 2100 cm⁻¹ et un groupement tosyloxy à 1590 cm⁻¹. Par hydrogénation catalytique suivie d'une benzoylation, il a été converti en méthyl 3,5-dibenzamido-3,5-didésoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside (**11**) cristallin. La configuration *arabino* de celui-ci s'est trouvée être confirmée par l'examen de son spectre de r.m.n. En particulier, la valeur de la constante de couplage du proton anomérique est restée identique à celle observée pour le méthyl 2,3,5-tri-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**2**) de départ ($J_{1,2}$ 6 Hz). Cette valeur est en accord avec une disposition *cis* des protons de C-1 et C-2. En conséquence, le produit majeur de la réaction, formé avec un rendement de 32%, est le méthyl 3,5-diazido-3,5-didésoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside (**10**).



Les quelques expériences décrites suggèrent que la disposition stérique des substituants du méthyl 2,3,5-tri-*O*-*p*-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (**2**) confère à cette molécule un comportement particulier des groupes sulfonate de C-2, C-3, et C-5. On peut noter également la faible différence de réactivité des groupes sulfonate de

C-3 et C-5 vis-à-vis de nucléophiles comme l'ion azide et l'ion benzoate. Un tel comportement peut être une conséquence directe de l'arrangement spatial des substituants dans **2**. Ce phénomène a déjà été observé^{2,12} lors de déplacements sélectifs de sulfonates primaires dans des molécules possédant une stéréochimie semblable à **2**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE*

Méthyl 2,3,5-tri-O-p-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (2). — Méthyl β -D-lyxofuranoside⁸ (**1**, 330 mg) en solution dans la pyridine anhydre (5 ml) est additionné de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (2,3 g) et le tout est laissé à température ordinaire pendant 48 h sous agitation. Le mélange réactionnel est extrait par le chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu solide est alors recristallisé dans un mélange de chloroforme-éther de pétrole (1050 mg, 84 %), p.f. 148–149°; $[\alpha]_D^{23}$ -26° (*c* 0,69, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{30}O_{11}S_3$: C, 50,97; H, 4,79; S, 15,30. Trouvé: C, 51,17; H, 4,80; S, 15,42.

Méthyl 5-O-benzoyl-3-désoxy-2-O-p-tolylsulfonyl- β -D-glycéro-pent-2-énofuranoside (3). *A partir de 2.* — Le composé **2** (800 mg) dans la *N,N*-diméthylformamide (10 ml) est additionné de benzoate de sodium (970 mg). Le tout est chauffé à 120° sous agitation. Après 1 h 40 min on observe sur couche mince la disparition totale du produit de départ **2** au profit d'une nouvelle tache. Après 2 h, le mélange réactionnel est refroidi et extrait par le chloroforme comme pour **2**. Le résidu brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (100 g) avec le solvant acétate d'éthyle-éther de pétrole (3:17). Le sirop ainsi obtenu (414 mg, 78%) est homogène sur couche mince (R_F 0,55) en acétate d'éthyle-éther de pétrole (3:17). Le produit **3** est instable à la température ordinaire, $[\alpha]_D^{22}$ -55° (*c* 0,46, chloroforme), spectre de r.m.n. (chloroforme-*d*): τ 7,60 (singulet 3H, $CH_3C_6H_4SO_3$), 6,72 (singulet 3H, OCH₃), 5,65 (doublet, H-5–H-5'), 5,02 (multiplet, H-4), 4,62 (triplet, H-1), 5,87 (quadruplet, H-3), 2,80–1,85 (multiplets, 9 protons aromatiques).

A partir de 7. — (a). Une solution de **7** (20 mg) dans la *N,N*-diméthylformamide (0,2 ml) est chauffée à 120° pendant 2 h. Le mélange réactionnel est extrait de façon usuelle. Un examen visuel de la plaque de chromatographie en couche mince montre que 90 % du produit de départ n'ont pas réagi. L'unique produit de la réaction (10 %) possède un R_F identique à l'oléfine **3**.

(b) Une solution de **7** (20 mg) dans la *N,N*-diméthylformamide (0,3 ml) est additionnée de benzoate de sodium (20 mg) et le tout est chauffé 1 h à 120°. Le mélange réactionnel est extrait de manière habituelle pour fournir un produit montrant sur couche mince environ 30 % de produit de départ inchangé et 70 % de l'oléfine **3**.

Méthyl 2,3-di-O-p-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (6). — Le méthyl β -D-lyxofuranoside (**1**, 327 mg) dans la pyridine anhydre (5 ml) est additionné de chloro-

*Pour les conditions générales, voir Réf. 8.

triphénylméthane (612 mg). Après 72 h à température ordinaire, du chlorure de *p*-toluènesulfonyl (1,530 g) est ajouté et le mélange réactionnel est laissé 48 h à la température du laboratoire. Après extraction par le chloroforme suivant le processus habituel, le résidu cristallise dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole pour donner 400 mg du dérivé tritosylé 2. Les eaux mères (1,5 g) sont alors chromatographiées sur une colonne de gel de silice (100 g). Le méthyl 2,3-*O-p*-tolylsulfonyl-5-*O*-trityl- β -D-lyxofuranoside (5) ainsi isolé n'a pu être cristallisé et a été traité directement par une solution à 0,2% d'acide chlorhydrique dans 100 ml de méthanol. Après une nuit à température ordinaire, la détritylation est complète. La solution est neutralisée par de l'Amberlite IR-45 (OH⁻). Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (80 g). Un lavage au benzène permet d'éluer les produits tritylés et le dérivé tritosylé 2 restant. L'alcool 6 (480 mg, 48%) est obtenu sous forme solide avec le système benzène-méthanol (99:1). Une recrystallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole fournit l'échantillon analytique, p.f. 142,5–144°, $[\alpha]_D^{24} -62^\circ$ (c 0,6, chloroforme).

Anal. Calc. pour C₂₀H₂₄O₉S₂ : C, 50,84; H, 5,08; S, 13,55. Trouvé : C, 51,17; H, 5,19; S, 13,34.

Méthyl 5-O-benzoyl-2,3-di-O-p-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (7). — L'alcool ditosylé 6 (160 mg) dans la pyridine anhydre (0,8 ml) est additionné de chlorure de benzoyle (0,065 ml). Après une nuit à température ordinaire, on ajoute une solution d'hydrogènocarbonate de sodium et laisse le tout 1 h sous agitation. Le mélange réactionnel est traité de manière habituelle. Le résidu cristallise dans un mélange de benzène-éther de pétrole (161 mg 80%), p.f. 152–153°; $[\alpha]_D^{25} -47^\circ$ (c 0,66, chloroforme).

Anal. Calc. pour C₂₇H₂₈O₁₄S₂ : C, 56,28; H, 4,86; S, 11,11. Trouvé : C, 56,28; H, 5,07; S, 11,11.

Méthyl 5-azido-5-désoxy-2,3-di-O-p-tolylsulfonyl- β -D-lyxofuranoside (9) et méthyl 3,5-diazido-3,5-didésoxy-2-O-p-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside (10). — Le dérivé tritosylé (2, 900 mg) dans la *N,N*-diméthylformamide (10 ml) est additionné d'azohydrate de sodium (1,3 g) et le tout est porté à 120° sous agitation. Après 10 min de réaction la chromatographie sur couche mince montre la présence de deux taches dans le rapport approximatif 1:1. Ce rapport se conserve durant 1 h, après quoi la tache possédant le R_F le plus élevé augmente d'intensité vis-à-vis de celle ayant le R_F le plus bas. Après 1 h 45 min de réaction, on extrait par le chloroforme de la façon habituelle. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (50 g) pour fournir deux fractions principales en solvant acétate d'éthyle-éther de pétrole (1:9). Le diazide 10 est élué en premier (75 mg, 32%). Ce dernier n'a pu être cristallisé, R_F 0,9 en solvant acétate d'éthyle-éther de pétrole (1:9). Le monoazide 9 est obtenu sous forme de solide (85 mg, 12%), R_F 0,5 en solvant acétate d'éthyle-éther de pétrole (1:9). Ce dernier après une recrystallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole donne un p.f. 128–129°, $[\alpha]_D^{21} -4,3^\circ$ (c 0,8, chloroforme).

Anal. Calc. pour C₂₆H₂₃N₃O₈S₂ : C, 48,29; H, 4,62; N, 8,45; S, 12,87. Trouvé : C, 48,14; H, 4,72; N, 8,63; S, 12,81.

Méthyl 3,5-dibenzamido-3,5-didésoxy-2-O-p-tolylsulfonyl- β -D-arabinofuranoside (11). — Le diazide 10 obtenu est hydrogéné pendant 1 h dans le méthanol (10 ml) en présence de platine d'Adams (50 mg). La diamine obtenue est ensuite benzoylée par l'anhydride benzoïque (80 mg) dans le méthanol (10 ml). Après filtration sur Célite et évaporation du solvant, le solide résultant est recristallisé dans un mélange de chloroforme-éther de pétrole pour donner un produit ayant un p.f. 164–166°, $[\alpha]_D^{24} - 54,8^\circ$ (c 0,8, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{27}H_{28}N_2O_7S_1$: C, 61,82; H, 5,38; N, 5,34; S, 6,10. Trouvé : C, 62,04; H, 5,24; N, 5,59; S, 6,13.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide matérielle de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. Nous remercions M. le Professeur E. Lederer pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

RÉFÉRENCES

- 1 J. HILDESHEIM, A. GAUDEMER ET S. D. GÉRO, *Chem. Ind.* (London), (1970) 94.
- 2 Y. ALI ET A. C. RICHARDSON, *J. Chem. Soc. (C)*, (1969) 320.
- 3 A. C. RICHARDSON, *Carbohydr. Res.*, 10 (1969) 395.
- 4 R. D. GUTHRIE ET D. MURPHY, *J. Chem. Soc.*, (1965) 6956.
- 5 L. GOODMAN, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 22 (1967) 109.
- 6 J. HILDESHEIM, J. CLÉOPHAX, A. M. SÉPULCHRE ET S. D. GÉRO, *Carbohydr. Res.*, 9 (1969) 315.
- 7 S. J. ANGYAL ET T. S. STEWART, *Aust. J. Chem.*, 20 (1967) 2117.
- 8 J. HILDESHEIM, J. CLÉOPHAX ET S. D. GÉRO, *Carbohydr. Res.*, 14 (1970) 305.
- 9 P. E. PETERSON ET J. M. INDELICATO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 6515.
- 10 M. A. BUKHARI, A. B. FOSTER ET J. M. WEBBER, *J. Chem. Soc.*, (1964) 2514.
- 11 H. PAULSEN ET D. STOYE, *Chem. Ber.*, 102 (1969) 834.
- 12 C. L. STEVENS, P. BLUMBERGS, F. A. DANIHER, D. H. OTTERBACH ET K. G. TAYLOR, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2822.

Carbohydr. Res., 14 (1970) 315–321