

Note

Étude de la cyclisation intramoléculaire conduisant aux *N*-analogues des 2,5-anhydro-D- et L-arabinitol*†

ALICE GATEAU, ANNE-MARIE SEPULCHRE, ALAIN GAUDEMER ET STEPHAN DOV GERO

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

(Reçu le 7 décembre 1971, accepté le 7 juillet 1972)

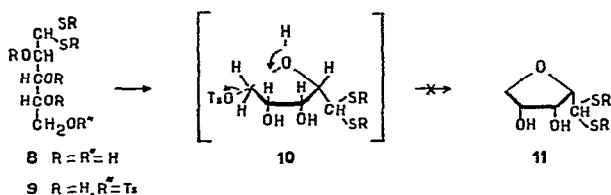
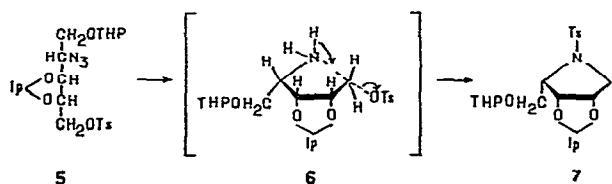
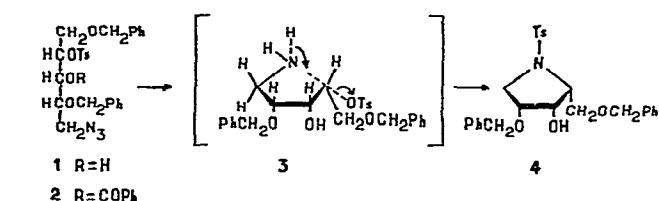
Le cycle pyrrolidinique est présent dans de nombreux antibiotiques, par exemple la mitomycine, la lincomycine et l'anisomycine. Cette dernière est un inhibiteur de la biosynthèse des protéines dans les cellules de levures et de certains mammifères³. Aussi avons-nous entrepris la synthèse de systèmes pyrrolidiniques chiraux et trisubstitués à partir d'hydrates de carbone facilement accessibles. Nous avons décrit dans l'article précédent⁴ la synthèse du 5-azido-1,4-di-*O*-benzyl-5-désoxy-2-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-ribitol (**1**) et du 2-azido-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-5-*O*-*p*-tolylsulfonyl-L-arabinitol (**5**). Leur conversion respective en 2,5-anhydro-1,3-di-*O*-benzyl-2-désoxy-2-*p*-tolylsulfonamido-D-arabinitol (**4**) et en 2,5-anhydro-2-désoxy-3,4-*O*-isopropylidène-1-*O*-(tétrahydropyrann-2-yl)-2-*p*-tolylsulfonamido-L-arabinitol (**7**), par cyclisation intramoléculaire, fait l'objet de cette note.

Zinner *et al.*^{5 6} ont montré que par action d'un équivalent de chlorure de *p*-toluènesulfonyle dans la pyridine sur les dithioacétals du D-ribose et du D-xyllose, il se forme les dérivés 2,5-anhydro correspondants, alors que dans le cas du dithioacétal du D-arabinose **8**, le produit de réaction est le 5-*p*-toluènesulfonate **9**. Par contre lorsque le 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinitol est traité dans les mêmes conditions, on observe une cyclisation intramoléculaire avec formation de 1,4-anhydro-2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinitol⁷.

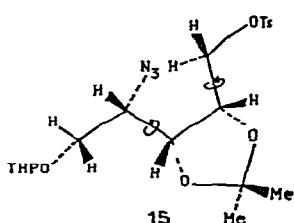
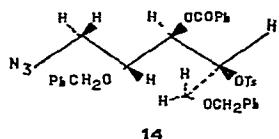
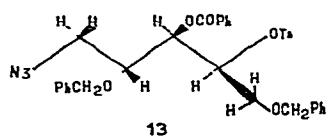
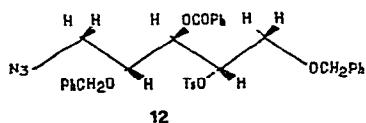
Les deux azides **1** et **5** ont été hydrogénés en présence de catalyseur d'Adams, puis traités par le chlorure de *p*-toluènesulfonyle dans la pyridine. Dans le cas de **1**, le dérivé pyrrolidinique **4** est isolé avec un rendement de 34 %, seule la fonction amine est tosylée au cours de la sulfonylation, l'hydroxyle en C-3, à cause de l'encombrement stérique, n'étant pas estérifié. Le composé **5** est également transformé en un dérivé pyrrolidinique **7** avec un rendement de 50 %. Ces deux composés pyrrolidiniques ont la même configuration que le dérivé **11** du 2,5-anhydro-D-arabinose. Or ce dernier, comme nous l'avons dit précédemment, ne peut être obtenu par cyclisation intramoléculaire. Pour tenter d'expliquer la différence de comportement, vis-à-vis

*Dédicé au Professeur Jean-Émile Courtois à l'occasion de son 65ème anniversaire.

†Une partie de ce travail a fait l'objet de deux communications préliminaires^{1 2}.



THP = tetrahydropyran-2-yI



de la cyclisation, des dérivés **1**, **5** et **8**, nous avons étudié, par spectrométrie de r m n à 100 MHz, la conformation du composé **2**. En effet, Horton *et al.*^{8,9} ont montré que le comportement des dithioacétals des pentoses en présence de chlorure de *p*-toluène-sulfonyle dépend de leur conformation, cette dernière ayant été étudiée sur les dérivés peracétylés.

Les valeurs des constantes de couplage (Tableau I) et plus précisément celle de $J_{2,3}$, ne sont pas compatibles avec la conformation plane en zig-zag **12**, où il apparaît une interaction 1,3 entre les substituants en C-2 et C-4. La valeur de la constante de couplage $J_{2,3}$ (3,2 Hz) indique pour les protons H-2 et H-3 une disposition gauche. Cette dernière peut être obtenue en effectuant, à partir de **12**, une rotation autour de la liaison C-2-C-3. Des deux rotamères possibles **13** et **14**, le dernier semble peu probable car il introduit une nouvelle interaction 1,3 entre le substituant en C-4 et C-1. Nous pensons que le rotamère **13** est une conformation privilégiée pour le composé **2**, et il est raisonnable de penser que la conformation de **1** est analogue à **13**. Or cette dernière n'est pas particulièrement favorable à la cyclisation.

La même analyse n'a pu être effectuée sur le composé **5**, à cause de la complexité du spectre de r m n de ce composé. Cependant un examen du modèle moléculaire **15** montre que la présence du cycle acétalique permet au groupe azide en C-2 d'occuper une position favorable pour déplacer le groupe *p*-tolylsulfonyloxy en C-5.

Ainsi la conformation des produits de départ ne suffit pas à expliquer les différences observées dans le comportement des pentitols **1**, **5** et **8**. Si la conformation **15** semble favorable à la cyclisation, la conformation **13** n'apparaît cependant pas plus favorable que la conformation plane en zig-zag du composé⁸ **8**. D'autre part les états de transition **3**, **6** et **10** présentent les mêmes répulsions stériques (tous les substituants étant situés du même côté du cycle). Dans le cas du composé **1** comparé à celui du composé **8**, la différence essentielle est que le déplacement intramoléculaire SN₂ du groupe *p*-tolylsulfonyloxy est effectué par la fonction amine en C-5. Le pouvoir nucléophile de la fonction amine, qui est supérieur à celui de l'atome d'oxygène, est suffisant pour compenser les deux facteurs défavorables à la cyclisation : la conformation du produit de départ et les répulsions stériques importantes dans l'état de transition. Dans la transformation de **5** en **7** intervient en plus un autre facteur : le cycle acétalique. Celui-ci favorise le passage à l'état de transition, ce qui se traduit par une augmentation du rendement en produit cyclisé. Le rôle du groupement acétalique dans ce type de cyclisation intramoléculaire a été confirmé récemment¹⁰.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales — Les spectres r m n ont été mesurés dans le chloroform-*d* à la fréquence de 100 MHz avec un appareil Varian H-A 100 à 30°. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil A E I. MS-9. La détermination des pouvoirs rotatoires a été effectuée à l'aide d'un appareil « Quick » de Roussel et Jouan. Les points de fusion sont corrigés. Les micro-analyses ont été effectuées au Laboratoire Central du C N R S.

2,5-Anhydro-1,3-di-O-benzyl-2-désoxy-2-p-tolylsulfonamido-D-arabinitol (4) — Une solution d'azide⁴ 1 (400 mg) dans le méthanol (10 ml) est hydrogénée en présence d'oxyde de platine (45 mg) à température et pression ordinaires pendant 7,5 h. Après filtration sur Célite, le filtrat est évaporé sous vide puis dissous dans la pyridine (5 ml). On ajoute 450 mg de chlorure de *p*-toluènesulfonyle à 0°. Après une nuit, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée puis extrait au chloroforme. La phase organique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Le mélange obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur plaque préparative de gel de silice PF₂₅₄. On recueille 120 mg d'un produit qui cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole, p f 63–64°, [α]_D²⁰ −46° (c 1, chloroforme).

Anal. Calc pour C₂₆H₂₉NO₅S C, 66,79, H, 6,25, N, 3,00, S, 6,85 Trouvé C, 66,71, H, 6,32, N, 3,10, S, 6,97

2,5-Anhydro-2-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1-O-(tétrahydropyrann-2-yl)-2-p-tolylsulfonamido-L-arabinitol (7) — Une solution du dérivé⁴ 5 (370 mg) dans le méthanol (6 ml) est hydrogénée en présence d'oxyde de platine (40 mg) à température et pression ordinaires pendant 18 h. Après filtration sur Célite, le filtrat est évaporé sous vide. Le solide obtenu est dissous dans la pyridine (4 ml) et on ajoute 400 mg de chlorure de *p*-toluènesulfonyle. Le mélange réactionnel est maintenu pendant une nuit à 0°, puis extrait suivant le procédé décrit pour 4. Le produit obtenu est ensuite chromatographié sur plaque préparative de gel de silice PF₂₅₄ pour donner 150 mg de 7 (50%). Ce dernier est cristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole, p f 78–82°, [α]_D²⁰ +89° (c 1,05, chloroforme).

Anal. Calc pour C₂₀H₂₉NO₆S C, 58,40; H, 7,06, N, 3,42, O, 23,35; S, 7,79 Trouvé C, 58,66, H, 7,30, N, 3,29, O, 23,42, S, 8,07

5-Azido-3-O-benzoyl-1,4-di-O-benzyl-5-désoxy-2-O-p-tolylsulfonyl-D-ribitol (2) — On ajoute à une solution du dérivé⁴ 1 (198 mg) dans la pyridine (5 ml) 1,5 equivalents molaires de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est agité pendant une

TABLEAU I

DONNÉES DU SPECTRE DE R M N A 100 MHz DU
5-AZIDO-3-O-BENZOYL-1,4-DI-O-BENZYL-5-DÉSOXY-2-O-p-TOLYLSULFONYL-D-RIBITOL (2)
EN SOLUTION DANS LE CHLOROFORME-*d*

<i>Déplacement chimique (δ)^a</i>						
<i>H-1</i>	<i>H-I'</i>	<i>H-2</i>	<i>H-3</i>	<i>H-4</i>	<i>H-5</i>	<i>H-5'</i>
3,54	3,63	4,96	5,34	3,92	3,15	3,36

<i>Constante de couplage^b</i>							
<i>J_{1,1'}</i>	<i>J_{1,2}</i>	<i>J_{1,2'}</i>	<i>J_{2,3}</i>	<i>J_{3,4}</i>	<i>J_{4,5}</i>	<i>J_{4,5'}</i>	<i>J_{5,5'}</i>
10,8	6,25	4,75	3,2	6,0	6,15	2,5	13,4

^aEn ppm ^bEn Hz

nuit à 0°, puis extrait suivant le procédé décrit pour 4. Après chromatographie sur plaque préparative de gel de silice PF₂₅₄, on isole le composé 2 sous forme d'une huile homogène en c.c.m.; $[\alpha]_D^{23} +6^\circ$ (*c* 2,83, chloroforme), spectre de masse *m/e* 615, pour r.m.n., voir Tableau I.

REMERCIEMENTS

Cette étude a bénéficié d'une aide matérielle de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. Nous remercions Monsieur le Professeur E. Lederer de l'intérêt qu'il a porté à ce travail et Madame Lacombe pour la mesure des spectres de r.m.n. à 100 MHz.

RÉFÉRENCES

- 1 A M SEPULCHRE, A GATEAU, A GAUDEMER ET S D GERO, *Chem Commun*, (1970) 759.
- 2 A GATEAU, A M SEPULCHRE, A GAUDEMER ET S D GERO, *Carbohydr Res*, 15 (1970) 322
- 3 A P GROLLMAN, *J Biol Chem*, 242 (1967) 3226
- 4 A M SEPULCHRE, A GATEAU ET S D GERO, *Carbohydr Res* 24 (1972) 311
- 5 H ZINNER, H BRANDHOFF, H SCHMANDKE, H KRISTEN ET R HAUN, *Chem Ber*, 92 (1959) 3151.
- 6 H ZINNER, K WESSELY ET H KRISTEN, *Chem Ber*, 92 (1967) 1618
- 7 J RABINSON ET H G FLETCHER, JR, *J Org Chem*, 32 (1967) 3452
- 8 D HORTON ET J D WANDER, *Carbohydr Res*, 10 (1969) 279.
- 9 J DEFAYE ET D HORTON, *Carbohydr Res*, 14 (1970) 128
- 10 A. GATEAU, A M SEPULCHRE ET S D GERO, *C R Acad Sci, Paris, Ser C*, 273 (1971) 1649