

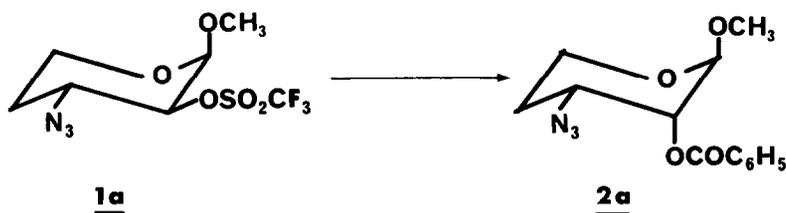
RÉACTIONS INHABITUELLES DANS LA SYNTHÈSE ET LA SUBSTITUTION
D'UN TRIFLATE OSIDIQUE

Annie Grouiller*, Hervé Bazin et Christian Gagnieu

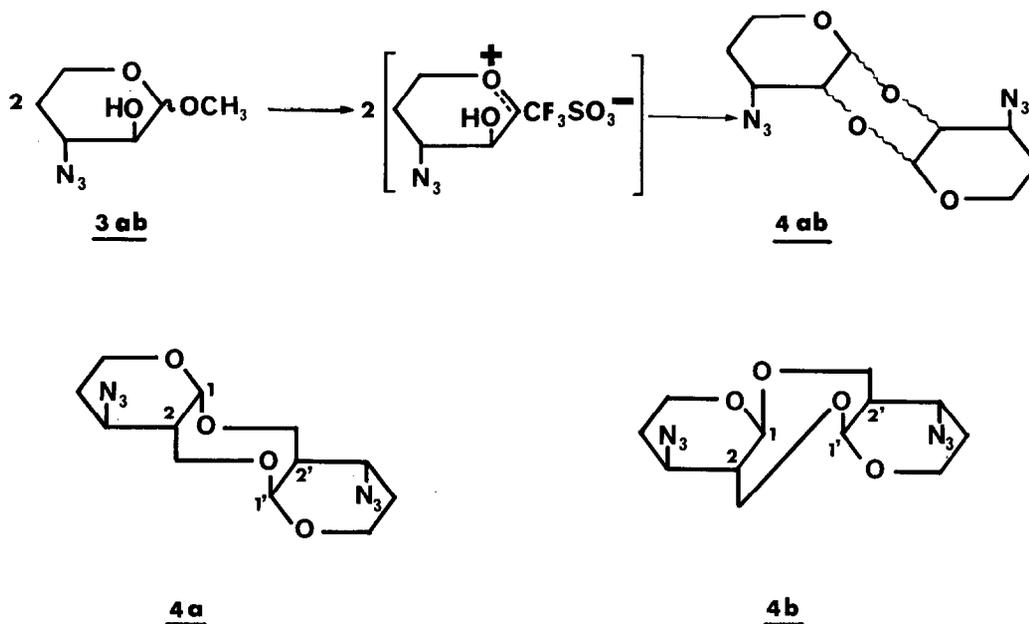
Service de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées
de LYON, Bât. 406, 20 Avenue A.Einstein - 69621 Villeurbanne Cedex

Summary. Triflation of methyl 3-azido-3,4-dideoxy- α or β -DL-*threo*-pentopyranoside with triethylamine as acid acceptor in dichloromethane, gave the two isomers of a 1:2', 2:1' dianhydride. Benzoate displacement of the α triflate occurred with a pyranose to furanose contraction reaction at C-2.

Récemment, nous avons décrit la synthèse d'azido-nucléosides à squelette désoxy-pentopyranosyle à partir de l'azido-3 O-benzoyl-2 didésoxy-3,4- β -DL-*érythro*-pentopyranoside de méthyle 2a^{1,2}. Une des voies d'obtention de 2a consiste dans le déplacement de l'azido-3 didésoxy-3,4 O-trifluorométhanesulfonyle-2- β -DL-*thréo*-pentopyranoside de méthyle ou "triflate" 1a par le benzoate de sodium. Cette note décrit la structure des composés inattendus, obtenus soit au cours de la synthèse des deux triflates α et β , soit lors du déplacement du triflate α ³.



La synthèse des triflates 1a (β) ou 1b (α) consiste à faire réagir de façon classique l'azido-3 didésoxy-3,4 β ou α -DL-*thréo*-pentopyranoside de méthyle 3a ou 3b avec l'anhydride triflique en présence de pyridine dans l'éther ou le chlorure de méthylène : l'anomère β réagit plus vite que l'anomère α , mais les deux isomères conduisent avec un rendement de 90% à deux triflates cristallins et relativement stables. Par contre, si l'opération est conduite similairement dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine, à partir de chaque isomère 3a ou 3b, un mélange de deux nouveaux composés séparables 4a et 4b est formé, à l'exclusion des triflates, dans un rapport de 3:2, avec un rendement global de 40%. Le protocole expérimental est le suivant : à une solution de 5 mmoles d'ose dans 125 ml de chlorure de méthylène refroidie à -20° est ajoutée en une seule fois une solution de 1,5 ml de triéthylamine (6,5 mmoles) dans 4 ml de chlorure de méthylène, puis goutte à goutte 2 ml d'anhydride triflique (6,1 mmoles). Le mélange réactionnel est agité encore 2 h à -10° , puis 18 h à température ambiante, et versé sur 100 ml d'une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium. La phase organique est



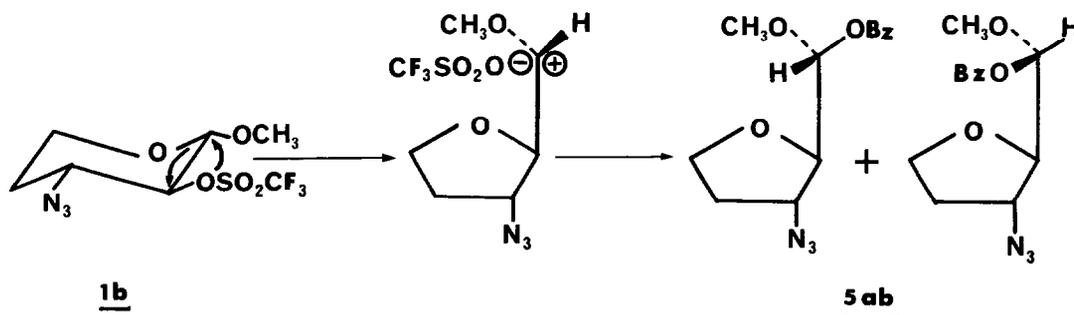
décantée, séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec acétate d'éthyle/hexane 1/3, qui fournit, après une recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'eau (1/4), 166 mg de 4a (F 114,5°C) et 116 mg de 4b (F 96°C).

Une structure de dianhydrides, basée sur des observations physiques et chimiques, a été attribuée aux composés 4a et 4b. L'analyse élémentaire correspond à la formule $(C_5H_7N_3O_2)_n$. La fragmentation en spectrométrie de masse (ionisation chimique, NH_3) donne pour 4a ou 4b un pic principal correspondant au pic moléculaire (m/e 300, $m+18$). L'hydrolyse acide d'une molécule de 4a ou 4b (3 h, 100°, HCl N), suivie d'une méthylation (Dowex 50 (H^+) méthanolique) fournit deux molécules de 3ab. Enfin, l'analyse RMN du proton ($CDCl_3$) de 4a (à 80 MHz) et 4b (à 350 MHz) confirme leur structure de dimère et permet de préciser leur configuration. L'isomère 4a présente un centre de symétrie : δ 4,82 (d, $J_{1,2} = J_{1',2'} = 2,4$ Hz, H-1 et H-1'), 4,25 (m, $J_{2,3} = J_{2',3'} = 6$ Hz, $J_{3,4a} = 6$ Hz, $J_{3,4e} = 3,9$ Hz, H-3 et H-3'), 3,58 (q, H-2 et H-2'). Les modèles moléculaires montrent qu'une seule structure symétrique est stériquement possible, celle qui correspond à la liaison β -(1 \rightarrow 2') β -(1' \rightarrow 2). La valeur de 6 Hz de la constante de couplage $J_{2,3}$, qui ne correspond pas à un couplage pur axial-axial ou équatorial-équatorial, laisse supposer que 4a est un mélange de conformères avec les trois cycles en forme chaise, ou bien que les cycles osidiques sont déformés. L'isomère 4b présente une liaison α -(1 \rightarrow 2') β -(1' \rightarrow 2) avec une conformation en accord avec les trois cycles sous forme chaise : δ 4,82 (d, $J_{1',2'} = 1$ Hz, H-1'), 4,33 (d, $J_{1,2} = 7,7$ Hz, H-1), 3,76 (q, $J_{2,3} = 9,8$ Hz, H-2), 3,73 (q, $J_{2',3'} = 2,8$ Hz, H-2').

La différence de comportement de l'anhydride triflique en présence de pyridine ou

de triéthylamine doit résulter de la différence de solubilité dans le chlorure de méthylène des triflates de pyridinium (qui précipite) et de triéthylammonium (soluble). Ce dernier pourrait catalyser, à l'égal du tosylate de pyridinium ⁴, la coupure de l'acétal anomérique entraînant la formation d'un oxonium cyclique. L'existence de ce type d'oxonium, intermédiaire supposé du mécanisme de dimérisation, a été mis en évidence récemment par Pavia et al. ⁵, dans une réaction de glycosylation en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Nous avons d'ailleurs obtenu de façon logique, par traitement de 3ab selon le procédé de Pavia, le mélange des deux dimères 4a et 4b, dans un rapport et avec un rendement égaux à ceux obtenus dans notre réaction de triflation. Peu d'exemples de dianhydrides 1,2' : 2,1' à résidu aldose ont été mentionnés jusqu'à présent ⁶.

Le traitement des triflates 1a ou 1b (2 mmoles) par le benzoate de sodium (3,3 mmoles) dans l'HMPT (50 ml, 5 h à 90°C), suivi d'une extraction à l'éther, donne des résultats différents selon la nature de l'anomère. Si l'anomère β 1a fournit bien le dérivé benzoylé attendu 2a avec un rendement de 95%, l'anomère α 1b donne préférentiellement, à côté de 2b, un mélange de deux composés nouveaux 5a et 5b dans un rapport 3:2, avec un rendement global de 62%. 2b est séparé du mélange 5ab par chromatographie sur gel de silice avec éther/pentane (1/1,5). Les composés 5a et 5b, non séparables, ont été identifiés comme les produits de contraction du cycle pyranose en cycle furanose avec participation du carbone 2, d'après leurs spectres de masse (notamment présence du pic m/e 165 correspondant à la chaîne latérale) et leurs spectres de RMN du proton et du carbone-13. La RMN de H^1 à 350 MHz présente les signaux suivants : δ (CDCl₃) 6,12 (d, 3/5 H, $J_{1a,2a} = 4,2$ Hz, H-1a), 6,00 (d, 2/5 H, $J_{1b,2b} = 4,5$ Hz, H-1b), 4,32 (m, 1H, $J_{3,4} = 7$, $J_{3,4'} = 3,5$, H-3ab), 4,06 (q, 3/5 H, $J_{2a,3} = 3,5$ Hz, H-2a), 4,01 (t, 2/5 H, $J_{2b,3} = 3,5$ Hz, H-2b), 4,00-3,85 (m, 2 H, H-5 et H-5'), 3,55 et 3,54 (2s, 3 H, OCH₃), 2,35 - 2,15 (m, 1 H, H-4ab), 2,05 - 1,90 (m, 1 H, H-4'ab). Le spectre RMN de C¹³ (à 25,2 MHz, CDCl₃) de 5ab présente des raies à 97,8 et 97,1 ppm (C-1), 83,9 et 83,8 ppm (C-2), 67,9 ppm (C-5), 61,8 et 61,6 ppm (C-3), 57,6 et 57,3 ppm (OCH₃) et 32,7 ppm (C-4).



Cette réaction de contraction de cycle résulte probablement d'une part de l'encombrement stérique dû aux conformations équatoriales des groupements méthoxyle et azido, d'autre part de la relation antipériplanaire qui existe entre la liaison C-1/ oxygène hétérocyclique et celle C-2/sulfonate qui entraîne une attaque intramoléculaire par l'arrière du cycle sur le carbone 2. A notre connaissance, seuls quelques exemples de ce type de contraction de cycle, avec participation d'un carbone, sont connus et concernent généralement la position 4 du noyau hexopyranosyle ⁷.

Remerciements : ces recherches ont été effectuées avec l'aide du CNRS (Equipe de Recherche associée n° 560) et de l'INSERM (Unité n° 205).

Références et notes

1. G. Carret, A. Grouiller et H. Pachéco, Carbohydr. Res., accepté pour publication, février 1982.
2. Tous nos composés sont racémiques; les formules représentent un seul énantiomère du racémate correspondant.
3. Ce travail a fait l'objet d'une communication au "Vth Symposium on the Chemistry of Nucleic Acid Components, Bechyně (Tchécoslovaquie), Nucleic Acid Research, Spec. Publ., 9, 111 (1981).
4. R. Sterzycki, Synthesis, 724 (1979).
5. A.A. Pavia et S.N. Ung-Chhun, Can. J. Chem., 59, 482 (1981).
6. K. Larsson et O. Samuelson, Acta Chem. Scand., 26, 837 (1972); K. Bock et C. Pedersen, Acta Chem. Scand., 26, 2360 (1972); T. Fujiwara et K. Arai, Carbohydr. Res., 69, 97 et 107 (1979); P.H. Amwam Zollo, J.R. Pougny et P. Sinaÿ, Tetrahedron Lett., 2447 (1979).
7. J. Jary, P. Novak et Z. Samek, Liebigs Ann. Chem., 740, 98 (1970); V. Pozsgay et A. Neszmélyi, Tetrahedron Lett., 211 (1980).

(Received in France 16 February 1982)