

SYNTHESE REGIOSELECTIVE DE SULFITES CYCLIQUES OSIDIQUES

A. GUILLER, C. H. GAGNIEU* et H. PACHECO

Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, INSA,
20 Avenue A. EINSTEIN, 69621 VILLEURBANNE, FRANCE.

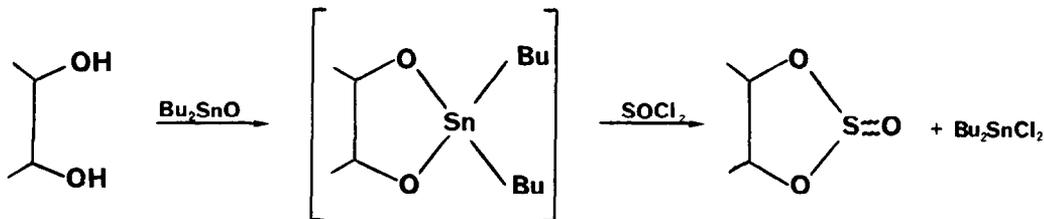
SUMMARY : Sugar cyclic sulfites are prepared through a two step reaction including the synthesis of dibutylstannylidene derivatives followed by their reaction with thionyl chloride under mild conditions. This reaction gives high yields of cyclic sulfites from unprotected glycosides.

Parmi les groupements protecteurs des α -diols, le groupement sulfite cyclique doit être considéré comme un cas particulier puisqu'il est à la fois protecteur de fonctions alcools et activateur de la liaison C-O.

De nombreux sulfites cycliques ont été décrits dans la littérature; ils sont intéressants sur plusieurs plans: réactivité chimique ^{1,2}, stéréochimie au niveau de l'atome de soufre ³ et applications potentielles ⁴.

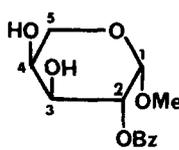
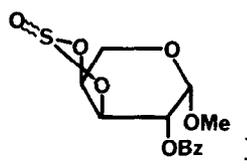
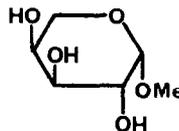
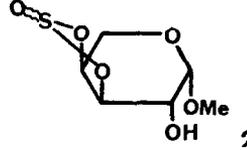
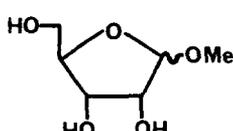
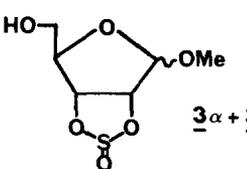
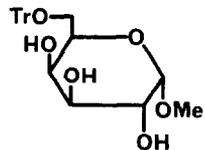
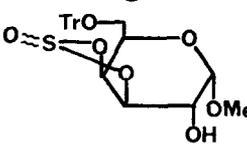
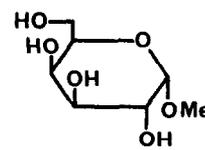
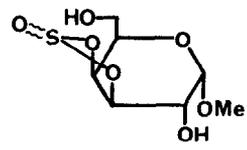
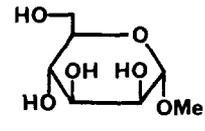
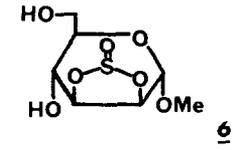
Ce groupement a été peu utilisé en chimie des sucres et des nucléosides, en raison notamment des problèmes liés à son introduction. En effet, la méthode de préparation des sulfites cycliques qui consiste à faire réagir un α -cis-diol avec du chlorure de thionyle en présence de pyridine ⁴, ou dans l'acétonitrile et l'HMPA ^{5,6} en l'absence de base, n'est pas sélective et entraîne le plus souvent la transformation d'autres fonctions alcools présentes dans la molécule.

Le but principal de nos travaux étant l'étude de ce groupement en tant que nucléofuge dans les substitutions nucléophiles en série osidique, il était intéressant de rechercher au préalable une méthode sélective d'introduction d'un sulfite cyclique ne donnant pas de réaction secondaire. Nous avons ainsi mis au point une méthode de synthèse qui consiste à préparer un dibutylstannylidène intermédiaire, qui réagit spécifiquement in situ avec le chlorure de thionyle pour donner un sulfite cyclique (mélange des formes exo et endo) ⁷.



Dans la littérature, le groupement dibutylstannylidène est généralement utilisé pour des réactions de monoalkylation et de monoacylation sélectives^{8,9}. Au cours de la réaction avec SOCl_2 , les deux atomes d'oxygène du dérivé cyclique de l'étain participent à la réaction, ce qui permet de bloquer sélectivement un α -cis-diol sans qu'il y ait de réaction secondaire importante. Cette méthode est applicable à des oses tri- et tétrahydroxylés.

Nous avons ainsi synthétisé de nouveaux sulfites cycliques osidiques stables¹⁰ à partir de substrats partiellement bloqués ou uniquement bloqués en position anomérique. Dans la plupart des cas, deux diastéréoisomères ont été obtenus en raison de la structure pyramidale de l'atome de soufre.

Glycosides	Position du dibutylstannylidène	Sulfites formés	Rdt %	<u>exo/endo</u>
	3 - 4		96	75/25
	3 - 4		90	100/0
	2 - 3		95	100/0
	3 - 4		65	53/47
	3 - 4		70	82/18
	2 - 3		ref. 11	—

Le protocole général de synthèse est le suivant:

A une suspension de glycoside dans le toluène est ajouté, à température ambiante, 1 équivalent d'oxyde de dibutylétain. Le mélange réactionnel est porté à 110°C pendant 1 à 2 heures avec élimination en continu de l'eau formée, par distillation azéotrope (utilisation d'une ampoule de coulée isobare contenant du tamis moléculaire 3A, permettant le recyclage du toluène). Une solution diluée de SOCl_2 (1 équivalent) est ensuite additionnée au milieu réactionnel à + 20° C; la réaction est totale en 20 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec pour donner un résidu huileux qui est chromatographié sur gel de silice. Le dichlorure de dibutylétain formé dans la réaction est éliminé dans les fractions de tête de colonne.

La réaction de SOCl_2 avec le groupement dibutylstannylidène est obtenue dans le toluène mais aussi dans d'autres solvants, sans modification de rendement. Toutefois nous avons noté (en CPV) que la proportion des diastéréoisomères exo et endo varie selon la nature du solvant utilisé (tableau ci-dessous).

Composé <u>1</u>								
Solvant	xylyène	toluène	éther	cyclohex.	dioxanne	CH_2Cl_2	CH_3CN	HMPA
<u>exo/endo</u> en %	78/22	75/25	74/26	69/31	65/35	60/40	60/40	54/46

Dans certains cas, les sulfites exo et endo peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. Pour le méthyl-D-ribofurannoside, la réaction peut être réalisée sur le mélange anomérique puisque les sulfites 3 α et 3 β formés sont exclusivement sous forme exo et qu'ils sont séparables ¹². Les diastéréoisomères des composés 4 et 5 ne sont pas séparables, la proportion exo/endo a été évaluée à partir des spectres de RMN.

Tous les produits ont été caractérisés par leur analyse élémentaire et par leur spectre de RMN à 350 MHz (tableau ci-dessous).

	solvant	δH_1	δH_2	δH_3	δH_4	constantes de couplage en Hz	
<u>1</u>	<u>exo</u>	5,01	4,96	5,20	5,12	$J_{1,2} = 3,5$	$J_{2,3} = 8,8$
	<u>endo</u>	5,16	5,70	4,98	4,73	$J_{3,4} = 5,6$	
<u>2</u>	<u>exo</u>	4,67	3,51	4,92	5,04	$J_{1,2} = 3,5$ $J_{3,4} = 5,5$	$J_{2,3} = 8,4$
	<u>3α exo</u>	DMSO- d_6	5,1	5,56	5,39	4,17	$J_{1,2} = 5,8$ $J_{3,4} = 6,3$

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

<u>3β</u>	<u>exo</u>	DMSO-d ₆	5,21	5,22	5,40	4,32	J _{1,2} = 5,8 J _{3,4} = 6,3	J _{2,3} < 1
	<u>exo</u>	CD ₃ COCD ₃	4,77	3,50	4,70	4,85	J _{1,2} = 3,7 J _{3,4} = 5,5	J _{2,3} = 9,1 J _{4,5} = 2,2
<u>4</u>	<u>endo</u>	CD ₃ COCD ₃	4,71	4,20	4,95	5,13	J _{1,2} = 3,8 J _{3,4} = 5,3	J _{2,3} = 8,4 J _{4,5} = 2,2
	<u>exo</u>	CD ₃ COCD ₃	4,72	3,52	4,98	5,08	J _{1,2} = 3,6 J _{3,4} = 5,3	J _{2,3} = 8,4
<u>5</u>	<u>endo</u>	CD ₃ COCD ₃ + D ₂ O	4,72	3,93	4,76	4,84	J _{3,4} = 5,3	

En conclusion, le groupement sulfite cyclique peut être introduit sur des sucres tri- et tétrahydroxylés sans protection préalable. Cette méthode permet principalement d'introduire de façon sélective un groupement nucléofuge sur des positions du sucre que l'on ne peut, dans certains cas, activer par mésylation ou tosylation.

Nous étudions actuellement la réactivité de ces sulfites cycliques vis à vis d'entités nucléophiles couramment employées en chimie des sucres.

Ce travail a bénéficié de l'aide financière de l'INSERM (U 205) et du CNRS (UR-04-495).

Références et notes

1. H.H. Szmant, W. Emerson, J. Am. Chem. Soc., 78, 454 (1976).
2. T.J. Tewson, M.J. Welch, J. Nucl. Med., 20, 559 (1980).
3. L. Cazaux, G. Chassaing, P. Maroni, Tetrahedron Lett., 30, 2517 (1975).
4. H.F. Van Woerden, Chem. Rev., 63, 557 (1963).
5. Y. Wang, H.P.C. Hogenkamp, Carb. Res., 76, 131 (1979).
6. J. Beranek, H. Hrebabecky, Nucleic Acids Res., Spec. Publ., 4, 125 (1978).
7. Les configurations exo et endo ont été déterminées en ¹H RMN à 350 MHz selon la méthode décrite par Y. Wang et Coll. (ref.5).
8. S. David, A. Thieffry, A. Veyrière, J.C.S., Perkin Trans. I, 1796 (1981).
9. Y. Tsuda, E. Magne, K. Yoshimoto, Chem. Pharm. Bull. Japn., 31, 1612 (1983).
10. Tous les sulfites cycliques présentés sont nouveaux excepté le composé 3β (ref. 5).
11. Le sulfite cyclique 6 est hydrolysé en cours de traitement.
12. La configuration exo du composé 3α a été vérifiée par la synthèse du méthyl-0-benzoyl-5-β-D-ribofurannoside-sulfite cyclique-2,3-exo, déjà décrit dans la littérature⁵.

(Received in France 24 July 1985)