

## SULTONES BICYCLIQUES PONTEES SYNTHESE ET REACTIVITE

J. F. PILICHOWSKI et J. LHOMME\*

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, Université de Clermont-Ferrand, B.P. 45, 63170-Aubiere, France

(Received in France 5 December 1975; Received in the UK for publication 7 December 1976)

**Résumé**—Les sulfonates internes (sultones) 2 et 3, caractérisés par la présence du groupement sulfonate nucléofuge en tête de pont d'un système bicyclique, ont été préparés par diverses voies. Leur ouverture par quelques réactifs nucléophiles est discutée.

**Abstract**—Internal sulfonates (sultones) 2 and 3, characterized by the presence of the sulfonate leaving group at the bridge head of a bicyclic system, were prepared. Their opening by some nucleophilic reagents is described.

Dans le cadre d'un programme de synthèse de modèles biologiques,<sup>1</sup> nous avons recherché une méthode générale permettant de fixer de manière stéréosélective des molécules nucléophiles diverses (bases hétérocycliques notamment) sur des squelettes polycycliques comportant un ou plusieurs cyclopentanes (par exemple 1), le système résultant devant être soluble dans l'eau.

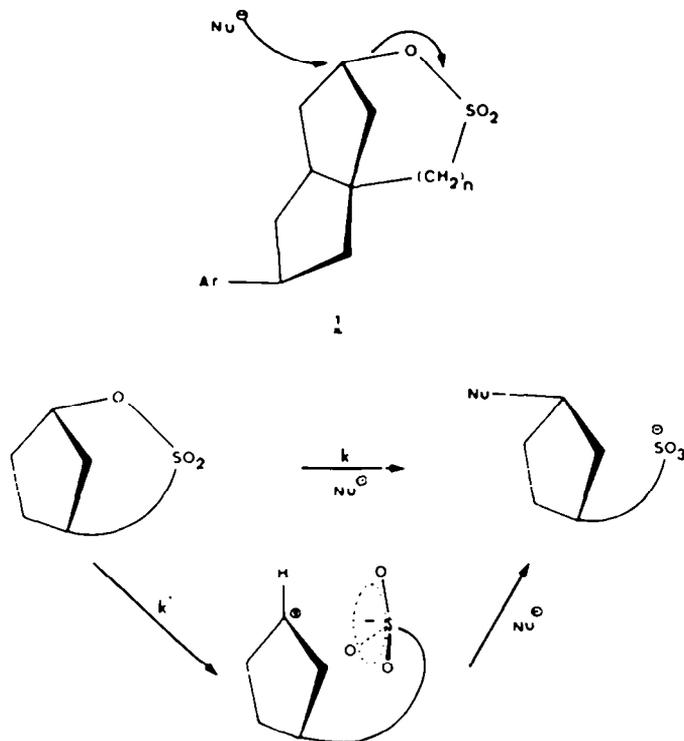
Nous avons envisagé l'emploi de sulfonates cycliques (sultones), parce que (a) ces composés réagissent avec de très nombreux agents nucléophiles<sup>2</sup> (Schéma 1); et (b) la réaction libère un groupement sulfonate qui confère un caractère hydrosoluble au système. La stéréosélectivité de la substitution devrait être au moins égale à celle obtenue avec les nucléofuges habituels, quel que soit le mécanisme, substitution directe ou passage par une paire d'ions; dans ce dernier cas, on peut faire l'hypothèse selon laquelle la durée de vie de la paire d'ions serait plus élevée

que celle observée pour les sulfonates non cycliques, l'approche du nucléophile par la face opposée à celle de la paire d'ions étant ainsi favorisée (Schéma 1).

Les sultones envisagées possèdent le groupement sulfonate nucléofuge en tête de pont d'un système polycyclique. En l'absence de données générales sur la synthèse et la stabilité de tels composés, nous avons préparé les sulfonates cycliques 2 et 3, en évitant les méthodes usuelles de préparation des sultones aliphatiques (chauffage d'acides sulfoniques hydroxylés ou halogénés,<sup>3</sup> action de SO<sub>3</sub> sur une oléfine,<sup>4</sup> et (c) trop brutales, pouvant conduire à des réarrangements<sup>5</sup> et donc non transposables à des systèmes plus complexes.

### Synthèse de la sultone 2

Ce composé a été préparé par oxydation-cyclisation de l'hydroxy-thiol 9, d'après une méthode décrite par Coates



pour l'obtention d'une sultone cyclopropanique<sup>6</sup> et par cyclisation du dimésylate **13**,<sup>7</sup> **9** a été obtenu à partir du céto-acide **4** selon le Schéma 2: protection du groupement carbonyle<sup>9</sup> conduisant au dérivé **5**, dont la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  fournit le céto-alcool **6**; le tosylate correspondant **7** donne le céto-thiol **8** par traitement par  $\text{NaSH}$  dans l'acétone.

La réduction de **8** par  $\text{NaBH}_4$  conduit à un mélange 55:45 des hydroxy-thiols *cis* **9** et *trans* **10** (composition déterminée à partir des signaux O-H dans le spectre de RMN mesuré en présence de  $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ ). Ce rapport est amené à 70:30 en effectuant la réduction par le "Sélectride"  $\text{KB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_2\text{H}$ ,<sup>10</sup> (ce résultat, joint aux mesures de RMN réalisées en présence de  $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ , permet d'attribuer la structure *cis* au composé majoritaire et d'identifier les signaux correspondants du spectre de RMN). La cyclisation en sultone a été réalisée sur le mélange d'isomères, dans la mesure où cette réaction constitue en même temps une méthode de séparation.

La formation d'une sultone par oxydation-cyclisation d'un hydroxy-thiol à l'aide d'un peracide mettrait en jeu le passage  $\text{R-SH} \rightarrow \text{R-SOH} \rightarrow \text{R-SO}_2\text{H}$ , la cyclisation, par réaction avec le groupement hydroxyle intervenant au niveau de l'acide sulfonique. Le sulfinat ainsi obtenu serait ensuite oxydé en sulfonate dans le milieu;<sup>6,11</sup> il est donc impératif de contrôler l'oxydation pour éviter le passage direct de l'acide sulfonique en acide sulfonique.

Le traitement du mélange 55:45 des isomères *cis* et *trans*, selon les conditions opératoires décrites par Coates,<sup>6</sup> à l'aide d'acide *m*-chloroperbenzoïque dans

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à basse température conduit à la sultone **2** avec un rendement faible (10%). En apportant quelques modifications expérimentales inspirées de résultats décrits pour la préparation d'acides sulfoniques à partir de thiols,<sup>12</sup> le rendement de cyclisation de l'isomère *cis* a été amené à 55% (rendement en produit brut déterminé par dosage titrimétrique de la quantité d'acide sulfonique libéré par hydrolyse basique de la fraction neutre; le rendement en produit pur ne dépasse pas 15%, en raison de l'instabilité du produit qui se décompose au cours de la purification). La sultone a été identifiée par ses données analytiques et spectroscopiques. La réaction fournit en outre un mélange 40:60 des acides sulfoniques *cis* **11** et *trans* **12**, identifiés par leur spectre de RMN et par étude du mélange des esters méthyliques correspondants **11a** et **12a** obtenu par action du diazométhane dans le méthanol.<sup>11</sup> Le bilan global de la réaction d'oxydation-cyclisation est indiqué dans le Schéma 4.

La structure de la sultone **2** a été confirmée par son obtention à partir du dimésylate **13**. Cette voie de synthèse est basée sur l'aptitude que présente le groupement sulfonate à stabiliser une charge négative sur l'atome de carbone voisin, le carbanion correspondant  $\text{R-SO}_2\text{-CH}_2^-$  jouant le rôle de nucléophile vis à vis d'un nucléofuge présent dans la molécule.<sup>7</sup> Le traitement du dimésylate **13**<sup>14</sup> par un équivalent de butyllithium à  $-20^\circ$  conduit au monoanion **14**. (Le départ du proton est rapide, comme le montre la décoloration immédiate d'une solution rouge de l'anion du triphénylméthane dans le tétrahydrofurane lors de l'addition du dimésylate **13**). Le

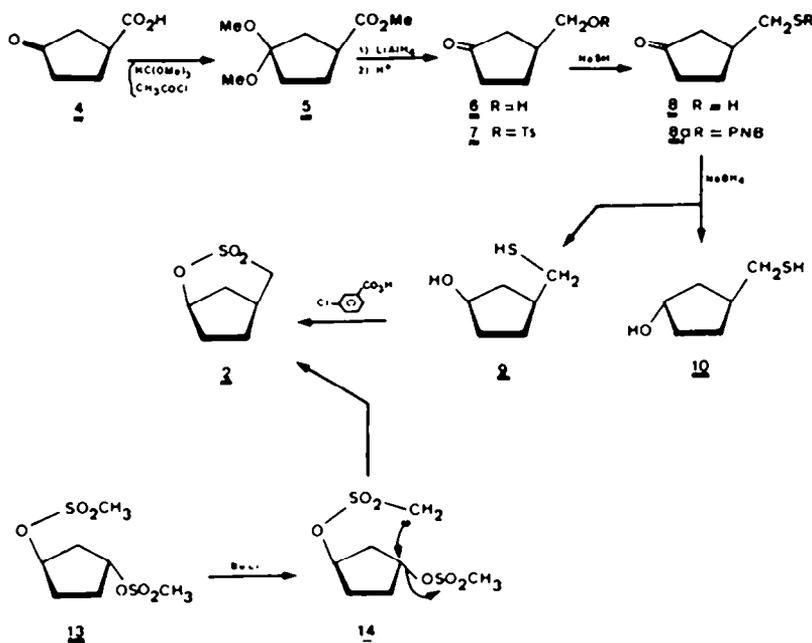


Schéma 2.

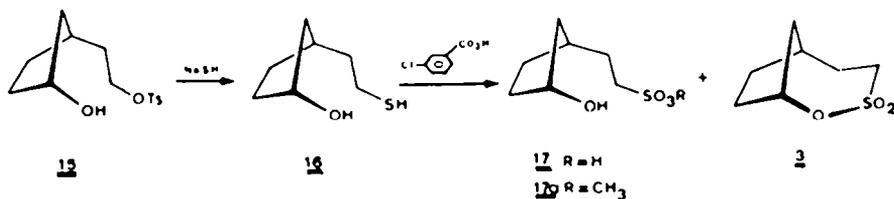


Schéma 3.

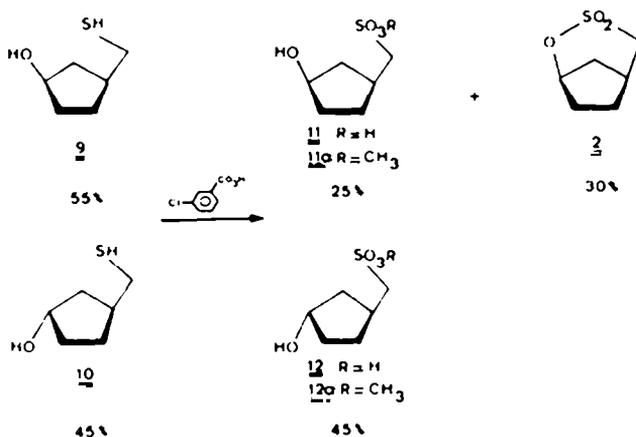


Schéma 4.

déplacement intramoléculaire du groupe mésylate nucléofuge fournit la sultone 2 (rendement 13%) à côté d'un mélange complexe de produit n'ayant pas réagi et de produits secondaires. Le rendement de cyclisation n'a pu être amélioré, quelles que soient les conditions opératoires (durée, température, solvant, addition d'amines telles que DABCO, TMEDA, etc.).<sup>15</sup>

Ces observations sont à comparer aux résultats décrits par Durst.<sup>7</sup> En série monocyclique, ou en série bicyclique non pontée, cette voie permet d'obtenir de manière satisfaisante des  $\gamma$  et  $\delta$  sultones (rendements compris entre 18 et 88%); elle ne permet pas, par contre, d'obtenir des cycles plus grands et notamment des cycles à sept chaînons. Or, le groupement sulfonyle de la sultone 2 est situé la fois dans un cycle à six et dans un cycle à sept chaînons.

#### Synthèse de la sultone 3 (Schéma 3)

Le précurseur est l'hydroxy-thiol 16 obtenu à partir de l'hydroxy-tosylate 15<sup>16</sup> par traitement par NaSH. L'oxydation à l'aide d'acide *m*-chloroperbenzoïque, selon les conditions mises au point dans la série précédente, conduit à une fraction acide (75%) constituée de l'acide hydroxy-sulfonique 17 et à une fraction neutre (25%) contenant la sultone 3, dont la purification et l'obtention à l'état cristallisé se font avec des pertes importantes (rendement global en produit pur: 7%). Le spectre IR de 3<sup>+</sup> présente les bandes attendues à 1370, 1165 et 950 cm<sup>-1</sup> et dans le spectre de RMN sont visibles les signaux

caractéristiques:  $\delta$  4.98 ppm:  $\text{H}-\text{C}-\text{OSO}_2$  et 3.30 ppm:

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ . Enfin, le traitement en milieu aqueux libère une fonction acide, comme le montrent les mesures préliminaires de cinétique d'hydrolyse.

La fraction acide a été estérifiée par le diazométhane dans le méthanol pour conduire à l'ester méthylique 17a caractérisé par ses spectres de masse, IR et de RMN.

En conclusion, bien que l'hydroxy-thiol précurseur 16 possède les deux fonctions -SH et -OH dans la position *cis* nécessaire à la cyclisation, le rendement en sultone 3 est plus faible que celui observé dans le cas du composé homologue 2. La géométrie de l'état de transition

conduisant à la cyclisation, qui présente *sept centres* dans le cas de la sultone 3 et *six* dans le cas du composé 2, permettrait d'interpréter ces résultats.

#### Ouverture des sultones par des réactifs nucléophiles

La réactivité de la sultone 2 vis-à-vis des agents nucléophiles a été étudiée par quelques réactions préliminaires mettant en jeu des réactifs et des milieux très différents: l'eau, la pyridine en solution dans le benzène, le sel de sodium de l'adénine dans un solvant aprotique dipolaire de l'adénine dans un solvant aprotique dipolaire (DMF) (Schéma 5). L'ouverture par l'eau est rapide (temps de demi-durée de vie à 25° = 23 min) et conduit à l'acide hydroxy-sulfonique 12, identifié par comparaison de son spectre de RMN avec celui du mélange des acides *cis* et *trans* 11 et 12 obtenu au cours de la réaction d'oxydation des hydroxy-thiols 9 et 10. La pyridine en solution dans le benzène réagit à température ordinaire avec la sultone 2 pour fournir la bétaine 18 (qui cristallise avec une molécule d'eau); elle est identifiée par son analyse élémentaire et son spectre de RMN. (Nous avons décrit pour ce composé une structure dans laquelle le noyau pyridinium est situé en position *trans* par rapport au groupement sulfonate; il s'agit de la stéréochimie la plus probable, bien qu'aucun argument expérimental ne nous permette de l'affirmer). Remarquons que la réaction décrite est habituelle dans la chimie des sultones, mais elle est en général plus lente (nécessité d'opérer à chaud).<sup>2</sup>

L'addition de la sultone 2 à une solution de sel de sodium de l'adénine dans la DMF (obtenu par action de l'hydrure de sodium sur l'adénine) permet d'obtenir un dérivé mal cristallisé, auquel la structure 19 peut être attribuée sur la base des spectres UV et de RMN.

A de nombreuses reprises au cours de ce travail, il est apparu que les sultones 2 et 3 présentaient une très grande réactivité. Quelques essais rapides de cinétique d'hydrolyse confirment cette observation: dans l'eau, à 25°C, la constante de vitesse mesurée par titrimétrie est  $5 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$  pour la sultone 2, valeur que l'on peut comparer aux données cinétiques indiquées par Bordwell *et al.*<sup>18</sup> pour la butane sultone:  $k = 5.7 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$  dans les mêmes conditions. La butane sultone peut en effet être considérée comme système de référence dans la mesure où la fonction sulfonate est située dans les deux cas dans un cycle à six chaînons; l'accélération est donc de l'ordre de 800. Enfin, la sultone 3 s'hydrolyse environ deux fois plus vite que son homologue 2 (acétone-eau 65:35 à

<sup>1</sup> En raison de la très grande instabilité du produit, l'analyse n'a pu être obtenue. Le spectre de masse ne montre pas de pic moléculaire à la valeur attendue (ce qui correspond d'ailleurs à une observation déjà faite dans le cas de sultones).<sup>17</sup>

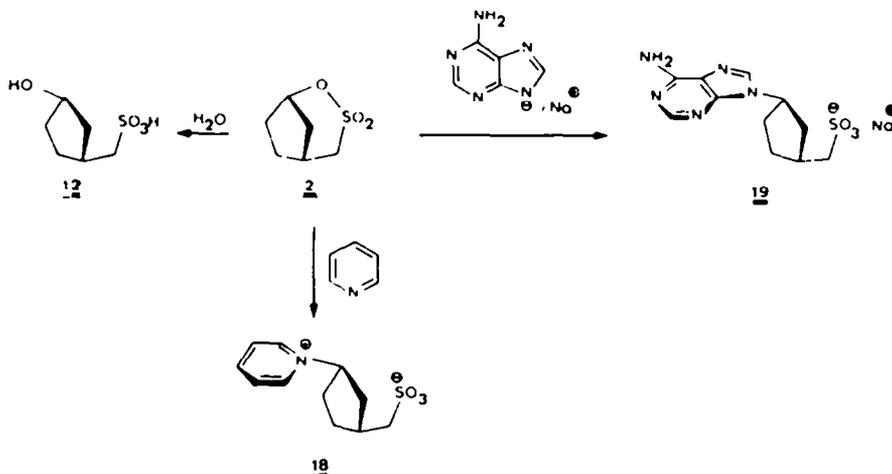


Schéma 5.

25,0°C:  $k = 5,6 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$  pour 2 et  $k = 1 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$  pour 3). Ces quelques résultats préliminaires montrent que les sultones bicycliques pontées sont plus réactives que les sultones non pontées (ils rendent compte des difficultés expérimentales rencontrées au cours de leur préparation et de leur isolement).

En conclusion, les sultones bicycliques pontées telles que 2 et 3 dans lesquelles le groupement sulfonate nucléofuge est situé en tête de pont présentent les mêmes caractéristiques que leurs homologues monocycliques tant sur le plan préparatif qu'au niveau de leurs propriétés chimiques: les méthodes de synthèse douces mises au point en série monocyclique sont transposables et l'on retrouve sur les deux exemples décrits l'observation générale<sup>2</sup> selon laquelle les systèmes les plus stables et les plus faciles à obtenir (2 comparé à 3) sont ceux qui présentent un cycle à six chaînons (butane-sultone). Par ailleurs, les quelques essais préliminaires montrent que l'on peut utiliser ces groupements sulfonate pour introduire des nucléophiles divers sur un squelette carboné et obtenir ainsi des systèmes solubles dans l'eau. La différence majeure par rapport aux systèmes simples se situe au niveau de la réactivité élevée qui apporte des limitations importantes sur le plan préparatif et dans leur utilisation comme intermédiaires de synthèse.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol C6OH à 60 MHz. Les références internes sont le tétraméthylsilane pour les solutions organiques, le diméthyl-2,2 silapentyl-2 sulfonate de sodium pour les solutions aqueuses. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage en Hz, les abréviations utilisées pour indiquer la nature des massifs sont: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un banc Kofler et d'une platine chauffante Reichert. La silice employée pour les purifications préparatives sur plaque est du type (Kieselgel PF 254 Gipshaltig (Merck)). Les spectres IR ont été enregistrés avec un appareil Perkin-Elmer 237 sur les produits purs ou en solution dans le solvant indiqué. Les analyses ont été effectuées par le Centre de microanalyse du CNRS de Villeurbanne. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à  $\pm 0,3\%$  de la théorie pour les éléments indiqués.

#### Diméthyl-cétal 5

A une solution de céto-acide 4 (31,4 g; 0,245 mole) dans du méthanol (400 ml) et de l'orthoformate de méthyle (200 ml), on ajoute le chlorure d'acétyle (25 ml; 0,35 mole). On laisse reposer 5

jours à température ambiante. On verse dans un mélange de carbonate de sodium anhydre (100 g) et de pentane sec (500 ml) et agite pendant 3 h. On filtre et évapore les solvants pour obtenir le composé 5 liquide (44,6 g; Rdt: 97%). IR (CCl<sub>4</sub>): 2840 (fine), 1735 cm<sup>-1</sup>. RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 3,68 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,1 à 2,6 (m, 1H); 2,3 à 1,9 (m, 6H). C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (C, H).

#### Céto-alcool 6

A une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (9 g; 0,225 mole) dans l'éther (500 ml) on ajoute le cétal 5 (43,6 g; 0,238 mole) en solution dans l'éther. Le mélange est laissé à reflux pendant 6 h. La réaction étant terminée, on ajoute successivement, 9 ml d'eau, 9 ml d'une solution de soude à 15%, 27 ml d'eau. Après 1 h de reflux, on filtre l'alumine, la lave de nombreuses fois à l'éther, évapore le solvant. On recueille 33 g de l'hydroxy-diméthylcétal. IR (CCl<sub>4</sub>): 3600, 3450, 2850 (fine) cm<sup>-1</sup>. RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 3,78 (s, 1H); 3,46 (d, 2H, J = 6 Hz); 3,18 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 2,5 à 1,1 (m, 7H).

On dissout l'hydroxy-cétal ainsi obtenu (33 g; 0,206 mole) dans 220 ml d'éther contenant 1 g d'acide *p*-toluènesulfonique. On laisse reposer 30 min à température ordinaire. Après lavages, séchage et évaporation des solvants, une distillation permet d'obtenir 23 g de l'alcool 6. Eb 82-84° (0,3 mm Hg). IR (CCl<sub>4</sub>): 3630, 3400, 1735, 1115, 1040 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,70 (d, 2H, J = 6 Hz); 2,9 (s, 1H); 2,8 à 1,5 (m, 7H).

#### Tosylate 7

A une solution de l'alcool 6 (10 g; 86 mmoles) dans la pyridine (30 ml) on ajoute à 0° une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (18 g; 94 mmoles) dans la pyridine (70 ml). Après 15 h de repos à 0°, on verse dans la glace, acidifie avec HCl et extrait à l'éther. On recueille avec un rendement quantitatif le tosylate 7 que l'on cristallise dans un mélange éther-hexane. F 39,5-40°. IR (CCl<sub>4</sub>): 1740, 1600, 960 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,70 et 7,30 (q, 4H, J = 8 Hz); 3,98 (d, 2H, J = 6 Hz); 2,40 (s, 3H); 2,4 à 1,4 (m, 7H). C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S (C, H, S).

#### Céto-thiol 8

A une suspension de NaSH (4,2 g; 71 mmole) dans l'acétone (20 ml), on ajoute le tosylate 7 (4 g; 14,8 mmole) dissous dans le même solvant. Le mélange, maintenu sous azote, est agité pendant 15 h. On filtre l'excès de NaSH, évapore la majeure partie du solvant et ajoute 100 ml d'éther. On lave avec HCl dilué, puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille 1,89 g d'un liquide limpide. Une distillation sous azote permet d'obtenir le thiol 8 pur. Eb 44-46° (0,1 mm Hg). IR (CHCl<sub>3</sub>): 2550, 1740 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) massif complexe entre 1,2 et 3 ppm dont on distingue un triplet à 1,38 ppm (J = 7,5 Hz). C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OS (C, H, S).

#### *p*-Nitrobenzoate 8a

A une solution de thiol 8 (400 mg; 3,07 mmoles) dans la pyridine (10 ml), on ajoute à 0° une solution de chlorure de *p*-nitrobenzoyle

(780 mg; 4.2 mmoles) dans 12 ml de pyridine. On laisse reposer à 5° pendant une nuit. Après extraction, on recueille 800 mg d'un liquide contenant **8a** et le chlorure d'acide n'ayant pas réagi. La séparation sur plaque préparative d'alumine permet d'isoler le *p*-nitrobenzoate (500 mg; Rdt 58%). On recristallise dans un mélange hexane-acétate d'éthyle. F 52-53°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740, 1670, 1610 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.23 et 8.02 (q, 4H, J = 9 Hz); 3.25 (d, 2H, J = 6 Hz); 3 à 1.1 (m, 7H). C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>SN (C, H, N, S).

#### Hydroxy-thiols **9** et **10**

**Réduction du céto-thiol **8** par NaBH<sub>4</sub>.** A une suspension de NaBH<sub>4</sub> (440 mg; 11 mmoles) dans l'éthanol (50 ml), on ajoute sous atmosphère d'azote le céto-thiol **8** (3 g; 23 mmoles) en solution dans le même solvant (20 ml) et agit pendant 3 h. On évapore la moitié du solvant et ajoute 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après lavages, séchage et évaporation des solvants, on recueille, avec un rendement quantitatif, le mélange des hydroxy-thiols **9** et **10**. Eb 121-125° (2 mm Hg). IR (pur): 3350, 2540 (faible) cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.6 à 4.2 (m, 1H); entre 3.1 et 1.1, massif complexe dont on distingue deux triplets à 1.38 et 1.36, J = 7.5 Hz (voir Tableau 1: étude en présence de Eu(DPM)). C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OS (C, H, S).

Tableau 1. Etude de RMN des hydroxy-thiols **9** et **10** (mélange obtenu par réduction de **8** par NaBH<sub>4</sub>). Déplacements chimiques observés au cours de l'addition de quantités croissantes de Eu(DPM).

[Eu(DPM) <sub>n</sub> ] [Produit]	δ OH Massifs larges	δ SH Triplets (J = 7.5 Hz)
0	2.10	1.36:1.38
3.2 × 10 <sup>-2</sup>	3.30	— —
10.7 × 10 <sup>-2</sup>	7.40-6.95	1.47-1.50
25 × 10 <sup>-2</sup>	10.65-9.68	1.58-1.62
Intégrale	55:45	100
Attribution	<i>cis-trans</i>	

**Réduction du céto-thiol **8** par le "K-sélectride".**<sup>10</sup> A une solution du céto-thiol **8** (110 mg; 0.77 mmole) dans le THF anhydre (25 ml), sous atmosphère d'azote sec, on ajoute le réducteur en solution dans le THF (1.6 ml) de solution 0.5 M: 0.80 mmole). Le mélange est laissé à 5° pendant 14 h. A cette température, on rajoute quelques gouttes d'eau, une solution de soude 3 N (0.7 ml), puis l'eau oxygénée à 30% (0.7 ml). L'oxydation étant terminée (1h), on extrait au chloroforme de la manière habituelle et recueille un mélange 70:30 des hydroxy-thiols *cis* **9** et *trans* **10** (analyse RMN en présence de Eu(DPM)).

#### Oxydation du mélange des hydroxy-thiols **9** et **10**: sultone **2**

On prépare une solution du mélange (55:45) des hydroxy-thiols **9** et **10** (310 mg; 2.38 mmoles) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) sous atmosphère d'azote sec et refroidit à -30°. On ajoute, par petites portions, une solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) de deux équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque (960 mg; 4.76 mmoles) préalablement lavé à l'hexane. Après addition complète (2 h) et maintien à cette température pendant 3 h, on laisse revenir à 25° et laisse reposer à cette température pendant 15 h. Un troisième équivalent de peracide (480 mg; 2.38 mmoles) est ensuite ajouté à 25°. L'oxydation est terminée après 3 h à cette température. On obtient une fraction soluble dans le milieu et une fraction insoluble constituée d'une huile qui se dépose sur les parois du récipient.

#### Fraction soluble: sultone **2**

La phase soluble est recueillie et refroidie à -78°. On filtre à cette température (2 fois) et obtient 980 mg de cristaux (acide *m*-chlorobenzoïque). L'élimination complète des acides se fait par passage rapide du filtrat sur colonne d'alumine neutre (aluminiumoxid standardisiert aktivitätsstufe II/III Merck). Après évaporation, on recueille 130 mg de liquide que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative (silice). On obtient 30 mg

de sultone **2** (Rdt 15% en produit pur à partir de l'isomère *cis*).

Le rendement effectif en sultone (avant purification qui conduit à des pertes très importantes) est déterminé par dosage sur un échantillon amené à neutralité de la quantité d'acide sulfonique libéré après 1 h par addition d'eau (dosage par une solution titrée de méthylate de sodium dans le méthanol, indicateur coloré: bleu de bromothymol). Rendement calculé à partir de l'isomère *cis*: 55%. **2** solide à +5° se présente sous l'aspect d'une huile incolore visqueuse à température ordinaire. IR (CCL<sub>4</sub>): 1360, 1160; 930 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.12 (s large, 1H); 3.32 (d, 2H, J = 4 Hz); 3.2 à 1.5 (m, 7H). C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub> (C, H, S).

#### Fraction insoluble: acides hydroxy-sulfoniques **11** et **12**

L'huile déposée sur les parois du ballon réactionnel (280 mg) correspond au mélange des acides **11** et **12**. RMN (D<sub>2</sub>O) δ ppm massif large entre 4.00 et 4.55 (1H); deux doublets très voisins à 3.02 et 2.93 présentant la même constante de couplage (J = 6 Hz) et correspondant respectivement et très approximativement à 0.8H et 1.2H. 2.80 à 0.98 (m, 7H). A cette huile (280 mg) dissoute dans le méthanol (5 ml), on ajoute un excès de solution de diazométhane dans l'éther et laisse reposer à température ambiante pendant 15 h. On ajoute 20 ml de CHCl<sub>3</sub> et lave à l'eau. Le mélange obtenu après séchage et évaporation des solvants (300 mg) est chromatographié sur plaque préparative de silice. On retire 200 mg du mélange des esters **11a** et **12a**. IR(CHCl<sub>3</sub>): 3590, 1350, 1165, 995, 830 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.35 (large, 1H); 3.85 (s, 3H); à 3.24 et 3.14 deux doublets identiques (J = 7 Hz) correspondant à CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>R intégrant respectivement pour 0.8 et 1.2H, ce qui conduit au pourcentage relatif des 2 isomères *cis* **11a** et *trans* **12a** (40:60); entre 3.00 et 1.10: massif complexe correspondant à 8H, dont on distingue un singulet à 2.10. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub> (C, H).

#### Préparation de la sultone **2** à partir du dimésylate **13**

Le dimésylate **13** du *trans*-cyclopentane-1,3 (850 mg; 3.30 mmoles) recristallisé jusqu'à point de fusion constant F 92.5-93<sup>14</sup> est dissous dans le THF anhydre (70 ml). A cette solution refroidie à 70° et maintenue sous azote, on ajoute le butyllithium en solution dans l'hexane (1.8 ml) de solution 1.9 M: 3.42 mmoles). On laisse reposer pendant 2 h, puis amène à -25°. Deux jours de réaction à cette température sont nécessaires pour obtenir le rendement maximum. On ajoute quelques gouttes d'eau, évapore la moitié du solvant et dilue avec 100 ml de benzène. On lave rapidement avec une solution d'HCl N/20, puis avec une solution saturée en NaCl. On sèche et évapore le solvant. Une chromatographie sur plaque de silice permet d'isoler la sultone **2** (15 mg; rendement en produit pur: 13%). Ce composé est identifié au produit obtenu par la voie précédemment décrite par ses données spectroscopiques.

#### Hydroxy-thiol **16**

A une suspension de NaSH (1.6 g; 29 mmoles) dans l'acétone (50 ml) maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute une solution de tosylate **15**<sup>16</sup> (1.7 g; 6 mmoles) et agit à température ordinaire pendant 16 h. Le mélange résultant est filtré, le précipité lavé à l'acétone. On concentre les phases organiques ainsi recueillies, ajoute 200 ml de CHCl<sub>3</sub> et lave avec HCl dilué, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation des solvants, on obtient un mélange (900 mg) dont on sépare **16** par chromatographie sur plaque de silice (350 mg; Rdt 41%). Eb 121-124° (2 mm Hg). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3620, 3350, 2550 (faible) cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.2 (large, 1H); entre 0.90 et 2.80: massif correspondant à 13H, dont on distingue un quadruplet mal résolu à 2.62 (J = 7 Hz), un singulet à 2.16 et un triplet à 1.32 (J = 7 Hz). C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS (C, H).

#### Oxydation de l'hydroxy-thiol **16**: sultone **3** et acide hydroxy-sulfonique **17**

A une solution diluée de l'hydroxy-thiol **16** (350 mg; 2.4 mmoles) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) refroidie à -30° et placée sous atmosphère d'azote, on ajoute en 2 h deux équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque (930 mg) dans 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après 3 h de réaction à cette température, la solution est ramenée à 25°, puis laissée à cette température pendant 15 h. L'addition d'un troisième équivalent de peracide (475 mg) conduit à l'oxydation complète en

3 h. L'isolement par filtration et passage sur colonne d'alumine neutre est conduit de manière identique à celui effectué dans le cas de la sultone 2; il permet d'isoler 80 mg de fraction soluble (sultone) et 320 mg d'huile non soluble.

La fraction soluble est purifiée sur plaque de silice; elle fournit la sultone cristallisée 3 (25 mg). F 34–36°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1370, 1350, 1165, 950, 860 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 4.98 (large, 1H); 3.48 à 3.00 (m, 2H); 2.95 à 1.4 (m, 9H).

Une partie de la fraction insoluble constituée de l'hydroxy-acide 17 (200 mg) est traitée par le diazométhane selon le mode opératoire décrit pour 11 et 12. Le mélange obtenu après isolement (220 mg) est purifiée sur plaque préparative de silice pour conduire à l'ester 17a (120 mg; Rdt 56%). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3590, 1350, 1160, 990, 830 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 4.32 (large, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.13 (t large, 2H, J = 7 Hz); 2.45 à 0.80 (m, 10H). Masse (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>SO<sub>4</sub>): calc. 208.26, M-1: 207, M-18: 190.

#### Ouverture de la sultone 2 par l'eau: acide hydroxy-sulfonique 12

La sultone 2 (20 mg; 1.24 mmoles) est dissoute dans le minimum d'acétone (0.5 ml environ). A cette solution on ajoute de l'eau (5 ml). Après 12 h de réaction à température ambiante, on évapore les solvants et recueille une huile visqueuse (22 mg), identifiable à l'acide hydroxysulfonique 12. RMN (D<sub>2</sub>O) δ ppm 4.50 à 4.00 (large, 1H); 2.93 (d, 1H, J = 6 Hz); 2.80 à 0.95 (m, 7H); aucun signal visible à 3.02, position de CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>D de l'isomère cis.

#### Ouverture de la sultone 2 par la pyridine: bétaine 18

A la sultone 2 (40 mg; 2.5 mmoles) en solution dans le benzène sec (0.5 ml), on ajoute goutte à goutte la pyridine (0.5 ml). La précipitation du produit d'ouverture est immédiate. On filtre le précipité obtenu, le lave de nombreuses fois au benzène, puis au chloroforme. Deux cristallisations dans l'éthanol permettent d'obtenir un produit pur (35 mg) sous la forme monohydratée (Rdt 58%). F 259–260°. RMN (D<sub>2</sub>O) δ ppm 9.35 à 8.05 (m, 5H); 5.60 à 4.95 (large, 1H); 3.35 à 1.15 (m, 9H). Calc. (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>4</sub>): C, 51.51; H, 6.45; N, 5.54. Tr. C, 50.95; H, 6.61; N, 5.42.

#### Ouverture de la sultone 2 par l'adénylate de sodium: préparation de 19

A une suspension d'adénine (1 g; 7.4 mmoles) dans la DMF anhydre (100 ml) placée sous atmosphère d'azote et agitée vigoureusement, on ajoute par petites portions un défaut de NaH. Après 20 h d'agitation à température ordinaire, tout dégagement d'hydrogène ayant cessé, on pipette une partie de la suspension résultante (4.2 ml; 0.3 mmole d'adénylate de Na) que l'on transfère dans un autre récipient. On ajoute une solution de la sultone 2 (50 mg; 0.3 mmole) dans la DMF (5 ml). Le mélange résultant, maintenu sous azote et sous agitation redevient limpide après 14 h. On évapore la majeure partie du solvant et ajoute 5 ml de CHCl<sub>3</sub>, il se forme un précipité abondant que l'on filtre. L'addition de 1 ml d'eau permet de dissoudre le sel de Na du composé attendu et d'éliminer l'excès d'adénine non soluble. On évapore l'eau et

recristallise le solide obtenu dans l'éthanol (cristallisation difficile). On recueille 35 mg (Rdt 40%) de cristaux blancs 19. F 280–284° (décomposition). RMN (DMSO) δ ppm 8.1 (m, 2H); 6.9 (large, 2H); 4.3 à 0.7 (m, 10H). UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 260 nm, ε 10,000.

#### Mesure des vitesses d'hydrolyse des sultones 2 et 3

La détermination des constantes de vitesse a été réalisée dans tous les cas selon l'exemple suivant: on prépare une solution de la sultone 2 (21.5 mg; 0.133 mmole) dans 25 ml d'un mélange acétone-eau 65/35 (en volume). Le récipient étant placé dans un bain thermostaté (25.0°), on prélève, à intervalles de temps déterminés, 2 ml de la solution et l'on titre l'acide sulfonique formé l'aide d'une solution de méthylate de sodium dans le méthanol. On utilise le bleu de bromothymol comme indicateur coloré.

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>D. Gardette, Thèse No. 339, Clermont-Fd (1973); J. Bolte, C. Demuynck et J. Lhomme, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 613 (1976).
- <sup>2</sup>A. Mustafa, *Chem. Rev.* **54**, 195 (1954); E. T. Kaiser, *Accounts Chem. Res.* **3**, 145 (1970); M. Vagaonescu, *Rev. Fiz. Chim., Ser. A* **5**, 134 (1968); N. Kharasch, *Organic Sulfur Compounds*, Tome 1, p. 183, Pergamon Press, Oxford (1961).
- <sup>3</sup>C. W. Smith, D. G. Norton et S. A. Ballard, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 748 (1953); J. Willems, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **64**, 409 (1955).
- <sup>4</sup>F. G. Bordwell, M. L. Peterson et C. S. Rondstvedt, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3945 (1954); F. G. Bordwell, R. D. Chapman et C. E. Osborne, *Ibid.* **81**, 2002 (1959).
- <sup>5</sup>W. E. Truce et F. D. Hoerger, *Ibid.* **76**, 5357 (1954).
- <sup>6</sup>R. M. Coates et A. W. Ho, *Ibid.* **91**, 7544 (1969).
- <sup>7</sup>T. Durst et K. C. Tin, *Can. J. Chem.* **48**, 845 (1970).
- <sup>8</sup>D. Noyce et J. S. Fessenden, *J. Org. Chem.* **24**, 715 (1959).
- <sup>9</sup>W. C. Agosta et A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5513 (1971).
- <sup>10</sup>H. C. Brown et S. Krishnamurthy, *Ibid.* **94**, 7159 (1972).
- <sup>11</sup>H. Yanagawa, T. Kato et Y. Kitahara, *Tetrahedron Letters* 2137 (1973).
- <sup>12</sup>W. C. Filby, K. Gunther et R. D. Penzhorn, *J. Org. Chem.* **38**, 4070 (1973).
- <sup>13</sup>J. S. Showell, J. R. Russell et D. Swern, *Ibid.* **27**, 2853 (1962); W. D. Emmons et A. F. Ferris, *Ibid.* **13**, 848 (1948).
- <sup>14</sup>K. A. Saegebarth, *Ibid.* **25**, 2212 (1960); G. Zweifel et H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2066 (1963); L. N. Owen et P. N. Smith, *J. Org. Chem.* **17**, 4035 (1952).
- <sup>15</sup>G. G. Eberhardt et W. A. Butte, *Ibid.* **29**, 2928 (1964).
- <sup>16</sup>J. L. Marshall, J. P. Brooks et G. W. Hatzebuehler, *Ibid.* **34**, 4193 (1969).
- <sup>17</sup>D. R. Dimmel et W. Y. Fu, *Ibid.* **38**, 3782 (1973).
- <sup>18</sup>F. G. Bordwell, C. E. Osborne et R. D. Chapman, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2698 (1959).
- <sup>19</sup>V. M. Micovic et Mihailovic, *Bull. Soc. Chem., Belgrade* **18**, 1190 (1953).