

UNE NOUVELLE METHODE POUR LA PROTECTION DE LA FONCTION HYDROXYLE

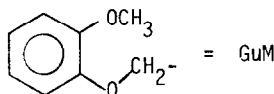
B. LOUBINOX, G. COUDERT, G. GUILLAUMET

UNIVERSITE DE NANCY I, Chimie Organique, C.O. 140, 54037 NANCY Cédex

Reactions of guaiacymethyl chloride with alcohols afford the corresponding ethers in high yield ; selective protections can be achieved by phase transfer catalysis ; cleavages of the ethers by $ZnBr_2$ are very easy.

La protection de la fonction hydroxyle joue un rôle très important en synthèse organique. De nombreuses méthodes ont été publiées offrant une large gamme de possibilités sur le plan des conditions de blocage et de déblocage et sur le plan de la stabilité du groupement après protection¹⁻⁵.

Cette publication a pour objet de présenter un nouveau groupe protecteur susceptible de rendre certains services en synthèse, le groupement méthoxy-2 phényloxyméthyle (ou guaiacilméthyle) que nous avons appelé GuM pour des raisons de commodité



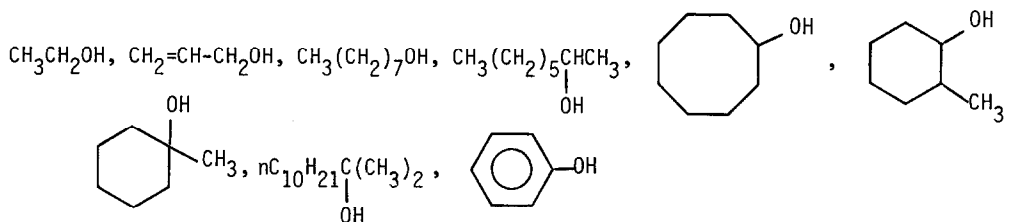
Ce groupement est introduit sur la molécule hydroxylée à l'aide du dérivé chloré correspondant GuM-Cl.

La préparation des éthers aromatiques et chlorométhyliques de ce genre est difficile. Une seule méthode générale est connue ; elle nécessite plusieurs étapes et des conditions opératoires drastiques⁶. Une méthode applicable au chloro-4 et au dichloro-2,4 anisole, nécessitant un chauffage à 175°C, a été publiée plus récemment⁷.

Pour notre part, nous avons constaté que la réaction entre PCl_5 et le vétratole, à reflux de CCl_4 et dans des conditions radicalaires, permet d'obtenir GuM-Cl avec un rendement de 80-90 %⁸. Ce composé est plus stable que la plupart des éthers de même structure⁶. Il peut être conservé plusieurs mois au réfrigérateur sans altération.

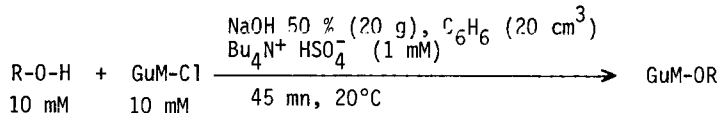
La formation des éthers de GuM s'effectue sans problème à partir des alcoolates (ou phénates) au sein du diméthoxyéthane (DME) ou du tétrahydrofurane (THF). La nature du substrat régit évidemment la vitesse de la réaction ; celle-ci nécessite généralement un chauffage à 40-50°C pendant quelques heures et peut être suivie par chromatographie sur couche mince de silice (ccm). Nous rapportons à titre d'exemples quelques molécules hydroxylées

dont nous avons préparé l'éther avec des rendements supérieurs à 90 % (2 h, 50°C, DME). Nous n'avons pas cherché à mettre au point des conditions opératoires plus douces (par exemple, par addition de NaI) du fait de la stabilité des produits dans le milieu réactionnel.



Ces composés GuM-O-R sont utilisables sans purification ; cependant du fait de leur grande différence de polarité avec l'alcool correspondant et du fait de la destruction de GuM-Cl au contact de la silice, une chromatographie sur colonne de silice peut être effectuée très rapidement. Leur spectre de RMN du proton est aisément identifiable ; il est constitué de signaux identiques à ceux de l'alcool, d'un massif proche de 7 ppm (protons aromatiques), d'un singulet proche de 3,5 ppm (OCH₃), et d'un singulet proche de 5,2 ppm (-O-CH₂-O-).

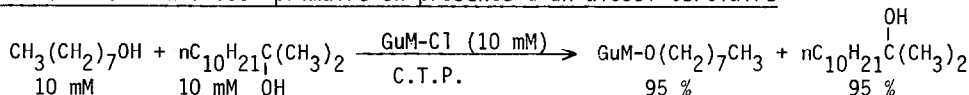
Nous avons constaté que l'utilisation de la catalyse par transfert de phase (C.T.P.) permet d'effectuer des réactions de protection sélective. En effet, dans ces conditions, le rendement en produit GuM-OR est très dépendant de la structure de l'alcool :



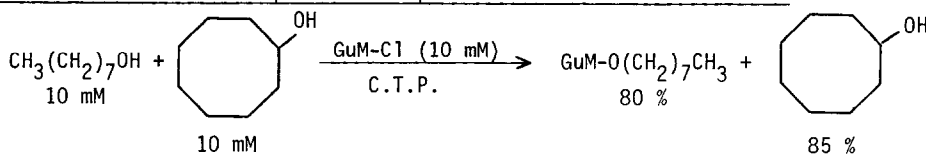
Rendement en GuM-OR : alcool allylique, octanol-1 : 95 % ; méthyl-2 cyclohexanol : 50 % ; méthyl-1 cyclohexanol : 0 %

Lorsque la réaction désirée est difficile, une seconde réaction devient compétitive : GuM-Cl est détruit pour donner naissance à l'acétal (CH₃O-C₆H₄-O)₂CH₂ (celui-ci, plus polaire, est aisément séparé de GuM-OR par chromatographie sur colonne de silice). Afin d'exploiter la différence de réactivité constatée, nous avons effectué quelques essais de blocages sélectifs dans les conditions réactionnelles précédentes.

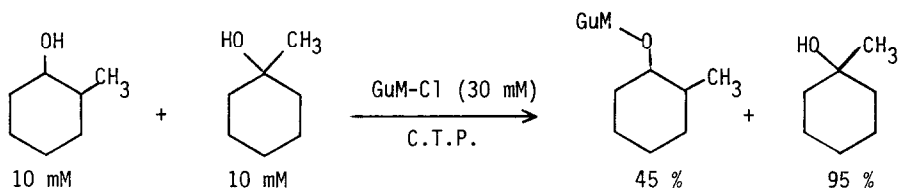
Protection sélective d'un alcool primaire en présence d'un alcool tertiaire



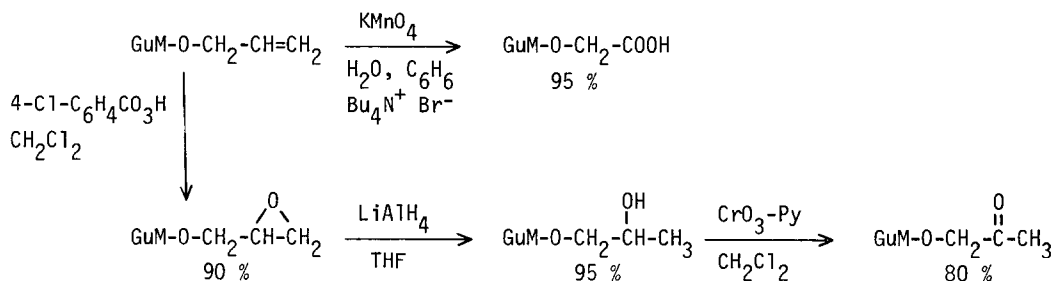
Protection sélective d'un alcool primaire en présence d'un alcool secondaire



Protection sélective d'un alcool secondaire en présence d'un alcool tertiaire



Les éthers de GuM sont stables vis-à-vis d'un grand nombre de réactifs incluant les bases fortes, les oxydants et les réducteurs. Nous avons, par exemple, effectué avec d'excellents rendements les transformations suivantes :



En milieu acide, la stabilité de ces éthers est moyenne. Ils sont stables en milieu acide acétique-eau-THF (3:1:1) dans des conditions qui hydrolysent les éthers de THF⁹, de tétrahydropyranylle¹⁰ et de ter-butyl-diméthylsilyle¹¹. Ils sont beaucoup moins stables que les éthers de MEM³ et légèrement moins stables que les éthers de triméthylsilyléthoxyméthyle² (dans le cas de l'octanol-1, l'exposition à AcOH/H₂O/THF pendant 7 heures à 45°C, conduit à 40 % d'hydrolyse, 60 % d'éther restant inchangé). Cette position intermédiaire parmi les groupements protecteurs peut être un atout dans l'élaboration d'une stratégie de synthèse.

La coupure des éthers de GuM et la formation des alcools correspondants sont généralement effectuées avec de bons rendements et de façon quasi-instantanée au contact d'un équivalent de ZnBr₂ dans CH₂Cl₂ (5 ml pour 10 mM), à 25°C. Nous rapportons quelques rendements obtenus après 1/2 heure de contact et purification de l'alcool par chromatographie sur colonne de silice : n-octanol-1 : 85 % ; cyclooctanol : 90 % ; méthyl-2 dodécanol-2 : 85 % ; méthyl-1 cyclohexanol : 80 %.

En fin de réaction, une reprise à l'éther et un lavage à la soude diluée de la phase organique permettent d'obtenir l'alcool brut. Dans le cas où le produit attendu est un phénol, il est nécessaire de pouvoir ultérieurement séparer celui-ci du guaïacol formé.

L'utilisation de ZnBr₂ dans ce type de réaction a été introduite par Corey, pour les éthers de MEM, l'efficacité de cet acide de Lewis étant probablement due à sa coordination à deux oxygènes de la molécule³. La coupure des éthers de GuM s'effectue dans des conditions où les éthers de MEM ne sont pas touchés. Cette plus grande réactivité peut s'expliquer par une position relative particulièrement favorable des deux oxygènes du groupement guaïacyle.

En conclusion, le groupement GuM possède certains avantages pour la protection de la fonction hydroxyle. Ce sont en particulier

- 1) La possibilité d'effectuer des blocages sélectifs en catalyse par transfert de phase
- 2) La faible polarité des produits protégés qui permet de rapides purifications
- 3) L'absence de chiralité
- 4) Le domaine de stabilité
- 5) La facilité de déblocage en milieu aprotique.

Remerciements : Nous remercions vivement la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Comité Matériau Bois) pour l'aide matérielle qu'elle nous a apportée.

Références et notes :

1. J.F.W. McOMIE, "Protective groups in organic chemistry", Plenum Press, London (1973)
2. B.H. LIPSHUTZ, J.J. PEGRAM, Tetrahedron Letters, 3343-3346 (1980)
3. E.J. COREY, J.L. GRAS, P. ULRICH, Tetrahedron Letters, 809-812 (1976)
4. R.M. JACOBSON, J.W. CLADER, Synthetic Communications, 9, 57-62 (1979)
5. E.J. COREY, M.G. BOCK, Tetrahedron Letters, 3269-3270 (1975)
6. H.J. BARBER, H.J. COTTRELL, R.F. FULLER, M.B. GREEN, J. Appl. Chem. 3, 253-274 (1953)
7. H. GROSS, W. BÜRGER, Organic Syntheses, Collective Volume V, 221-223 (1973)
8. Mode opératoire : 6 mM de PCl_5 en suspension dans 50 cm³ de CCl_4 sec sont agitées à 25°C pendant 5 mn dans un ballon muni d'un réfrigérant prolongé par un tube à chlorure de calcium ; on additionne 5 mM de vératrole et quelques cristaux de peroxyde de benzoyle ; le milieu est ensuite porté à reflux à l'aide d'une ampoule électrique et agité durant le temps nécessaire à la réaction (contrôle par ccm ; une douzaine d'heures). En fin de réaction, après retour à température ambiante, on solubilise le produit dans de l'éther, lave la phase étherée à la soude diluée puis à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Une distillation sous pression réduite permet d'obtenir GuM-Cl pur : $E_{b30} = 135^\circ\text{C}$; RMN (CCl_4), δ : 3,65, s, 3 H ; 5,8, s, 2 H ; 6,6-7,3, m, 4 H
9. C.G. KRUSE, N.L.J.M. BROEKHOF, A. van der GEN, Tetrahedron Letters, 1725-1728 (1976)
10. C.G. KRUSE, F.L. JONKERS, V. DERT, A. van der GEN, Rec. Trav. Chim., 98, 371-380 (1979)
11. E.J. COREY, A. VENKATESWARLU, J. Amer. Chem. Soc., 94, 6190-6191 (1972)

(Received in France 11 March 1981)