

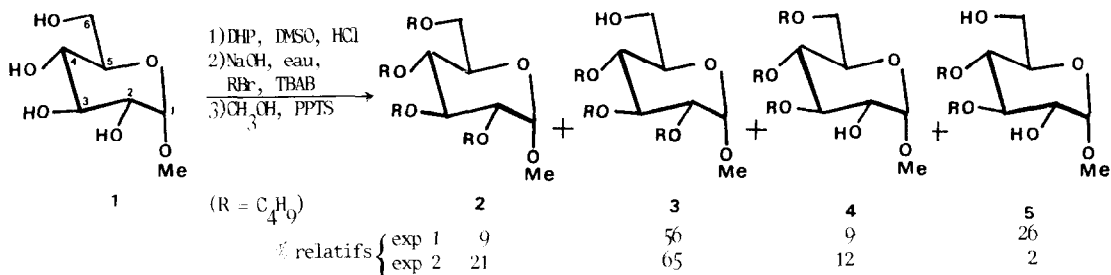
ETUDE DE LA SELECTIVITE DE LA PROTECTION PAR LE DIHYDROPYRANNE
 ET ALKYLATION PAR CATALYSE EN TRANSFERT DE PHASE DE L' α -METHYLGLUCOSIDE

Robert NOUGUIER*, Catherine LAMBERT, Olivier AZRIA
 Laboratoire de Chimie Organique B, CNRS UA 109.
 Faculté des Sciences de Saint Jérôme,
 rue H. Poincaré 13397 Marseille cedex 13 France

Summary : The selectivity of the protection by DHP in a DMSO/HCl medium of α -methylglucoside 1, and the alkylation of the resulting tetrahydropyranyl ethers have been studied ; DHP may react 85% selectively with the primary hydroxyl function of 1. We have also shown that direct alkylation of 1 by phase transfer catalysis in DMSO as solvent is possible.

Nous avons précédemment montré¹ que l'alkylation de certains sucres par catalyse en transfert de phase (CTP) devenait possible en protégeant une ou plusieurs fonctions hydroxyle par le dihydropyranne (DHP). Cette protection étant effectuée en présence de DMSO comme solvant, on évitait ainsi des réactions de transpositions². De plus la protection devenait sélective vis-à-vis des fonctions hydroxyle primaires de polyols tels que le xylitol ou le mannitol.

Nous avons constaté que cette réaction appliquée à l' α -méthylglucoside 1, n'est plus sélective, et que les pourcentages relatifs des produits 2 à 5 obtenus par la séquence protection, alkylation par CTP, déprotection, dépendent des conditions expérimentales de la première étape de protection. Nous avons fait varier systématiquement³ les paramètres pouvant influencer la sélectivité de la protection par le DHP, de façon à obtenir sélectivement 3. Les deux meilleurs résultats obtenus apparaissent sur le schéma ci-dessous⁴



Habituellement, avant alkylation, le DMSO utilisé dans la première étape est éliminé par distillation sous vide. L'optimisation entreprise nécessitant de nombreuses expériences différentes, nous avons décidé d'effectuer la réaction d'alkylation par CTP en présence du DMSO. Dans ces conditions, on isole en fin de réaction, après déprotection, en plus des produits habituels, un produit 2 résultant de l'alkylation totale de 1. Ce produit n'a jamais été obtenu quand le DMSO est éliminé avant l'alkylation. Nous en avons conclu que

dans certaines expériences où la quantité de DHP est inférieure à la stoechiométrie, il reste après la première étape une quantité variable de **1** non protégé, qui est alors alkylé totalement dans la deuxième étape.

Nous avons tenté l'alkylation directe de **1** par CTP en présence de DMSO comme solvant. On isole alors **2** avec un rendement de 46%⁵. La même réaction effectuée sans DMSO ne permet d'isoler **2** qu'avec un rendement inférieur à 1%.

C'est à notre connaissance le premier exemple d'alkylation directe d'un sucre par CTP. Les alkylations totales précédemment décrites ont toujours été réalisées sur un sucre partiellement protégé^{6,7} ou acétylé⁸ de façon à rendre le sucre, ou ses paires d'ions avec l'ammonium, plus solubles en milieu organique.

Cette étude a donc permis de porter la sélectivité de la protection par le DHP sur la fonction hydroxyle primaire à plus de 85%⁹, alors que ce mode de protection est connu pour ne présenter aucune sélectivité entre alcools primaires et secondaires¹⁰ et entre les différentes fonctions hydroxyle des sucres¹¹.

Nous appliquons actuellement la séquence réactionnelle précédente à la β -cyclodextrine qui comporte 7 motifs glucoside identiques. Nous avons isolé avec un rendement global d'environ 50% pour les trois étapes, un produit qui devrait avoir 14 fonctions OH secondaires alkylées et 7 fonctions OH primaires libres. Il reste à déterminer le nombre et la nature des groupes hydroxyle qui ont été alkylés¹². De la même façon, nous appliquons à d'autres polyols la méthode d'alkylation totale par CTP utilisant le DMSO comme solvant.

Références et notes

- 1 - Nouguier, R. Tetrahedron Letters 1982, 3505-06.
- 2 - Nouguier, R. Tetrahedron Letters 1982, 2951-52.
- 3 - Dans les huit expériences qui ont été nécessaires pour l'optimisation, nous avons fait varier la quantité de DMSO, la quantité de DHP, le temps d'addition du DHP, le temps de réaction après addition, la température.
- 4 - Le produit **3** résulte de la protection unique en position 6 ; **4** résulte d'une protection unique en 2, et **5** d'une double protection en 6 et 2. Ces produits ont été isolés par HPLC et identifiés par RMN ¹H et ¹³C . Un autre produit dialkylé **6** a toujours été obtenu en très faible quantité (2%) mais n'a pas été complètement identifié.
- 5 - Il est nécessaire d'utiliser une quantité supplémentaire d'agent alkylant équivalente à la stoechiométrie de DMSO présent. En fin de réaction, l'alkylation du DMSO entre en compétition avec l'alkylation totale de **1**. Si la quantité d'électrophile est insuffisante, on peut obtenir un composé trialkylé en 2,3,6.
- 6 - Rosenthal, A.F. ; Vargas, L.A. ; Dixon, J.F. Chem. Phys. Lipids 1977, **20**, 205-209.
- 7 - Di Cesare, P. ; Gross, B. Carbohydr. Res. 1976, **48**, 271.
- 8 - Di Cesare, P. ; Duchaussoy, P. ; Gross, B. Synthesis 1980, 953-54.
- 9 - Calculé par rapport au composé **4**, sans tenir compte de **2** qui peut ne pas être obtenu si le DMSO est distillé avant alkylation.
- 10- McOmie, J.F.W. Protective groups in Organic Chemistry 1973, Plenum Press p.105.
- 11- Angyal, S.J. ; Gero, S.D. J. Chem. Soc. 1965, 5255-58.
- 12- Une publication récente souligne l'intérêt de ces composés : Menger, F.M. ; Dulany, M.A. Tetrahedron Letters 1985, 267-270.

(Received in France 29 July 1985)