

ALKYLATION DIRECTE ET TOTALE DE SUCRES (PYRANOSIDES) PAR CATALYSE PAR TRANSFERT DE PHASE

Robert NOUGUIER*, Christian MEDANI

Laboratoire de Chimie Organique B, CNRS UA 109
Faculté des Sciences de Saint Jérôme,
rue H. Poincaré 13397 Marseille cedex 13 France

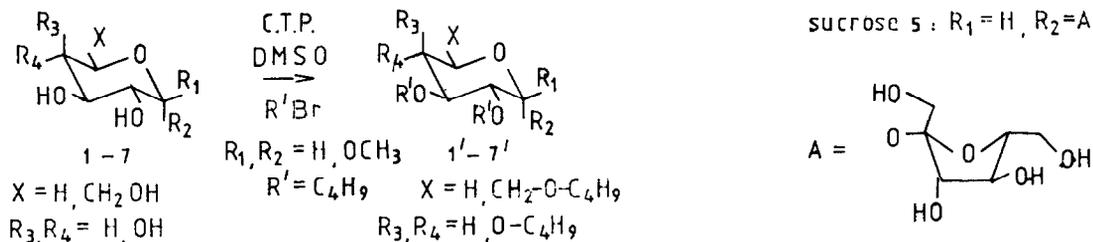
Summary - Under phase transfer conditions in DMSO, a series of pyranosides can be fully butylated with high yield and selectivity.

L'alkylation directe par catalyse par transfert de phase de composés hydrophiles comme les sucres est toujours considérée comme impossible¹. Les alkylations de sucres décrites se font toujours par l'intermédiaire de composés protégés partiellement ou acétylés². Nous-mêmes avons décrit l'alkylation de l' α -méthylglucoside après protection sélective par le dihydropyranne³, qui se fait avec une bonne sélectivité à condition d'utiliser le DMSO comme solvant⁴.

Nous avons remarqué au cours de cette étude que l'alkylation par CTP du mélange brut, obtenu après protection incomplète et contenant encore le DMSO, conduisait à côté des produits attendus, à un produit résultant de l'alkylation totale de l' α -méthylglucoside. Or, nous avons montré que l'alkylation directe de l' α -méthylglucoside ou d'autres polyols par CTP était difficile : le rendement n'avait jamais dépassé 12-15%. Nous avons déduit de ces résultats que le DMSO présent lors de la réaction de CTP pouvait jouer un rôle important et permettre des réactions jusque là impossibles.

Nous avons alors entrepris l'étude de l'alkylation directe par CTP d'une série de pyranosides afin de contrôler si le rôle déterminant du DMSO est général. La mise au point des conditions opératoires a consisté à trouver le rapport sucre/réactifs le plus favorable. Ce rapport, représenté par les proportions molaires relatives : Soude/DMSO/n-C₄H₉Br/TBAB par fonction OH du sucre considéré, s'établit à 20/4/10/0,15/1. La moitié seulement de la solution de soude est engagée au début de la réaction, le reste est ajouté au mélange réactionnel après 8 h, c'est-à-dire à mi-réaction. Le bromure de butyle⁵ est ajouté en 4 fois (début, 4h, 8h, 12h). Dans ces conditions on obtient le tétraéther n-butylique (sélectivité 100%) de l' α -méthylglucoside avec un rendement en produit isolé pur de 85%. Avec une quantité de DMSO divisée par 2, le rendement décroît de 85 à 60% ; divisée par 4, le rendement n'est plus que de 15%, soit équivalent au rendement observé sans DMSO.

On pourrait penser que le DMSO joue le rôle classique du solvant aprotique polaire dans les réactions de Williamson. Cependant, la même réaction conduite sans TBAB ne permet d'isoler qu'un mélange de tri- et de tétraéthers, avec un rendement total de seulement 50% (rapport tri/tétra éther 30/70). La même réaction effectuée avec de la DMF à la place du DMSO conduit au tétraéther avec un rendement de 20%. Avec ces conditions expérimentales, nous avons pu obtenir, comme indiqué sur le schéma 1, les peréthers butyliques 1' à 7' des pyranosides 1 à 7 (α - et β -méthylglucopyranoside, α - et β -méthylgalactopyranoside, α - et β -méthylxylopyranoside, sucrose) avec de bons rendements.



Pour les α -(R₁ = H, R₂ = OCH₃) et β -(R₁ = OCH₃, R₂ = H) méthylgluco-(R₃ = H, R₄ = OH) et galacto-(R₃ = OH, R₄ = H) pyranosides 1 à 4 (X = CH₂OH), on obtient les tétraéthers n-butyliques 1' à 4' (X = CH₂-O-n-C₄H₉), Rdt 82-85%. Pour les α - et β -méthylxylopyranosides 6 et 7 (X = H, R₃ = H, R₄ = OH) on obtient les triéthers n-butyliques 6' et 7' (R₃ = H, R₄ = O-n-C₄H₉), Rdt 92-93%. Pour le sucrose 5 (R₁ = H, R₂ = A, R₃ = H, R₄ = OH) on obtient après séparation (silice, éther/pentane 1/3) le composé octabutylé 5' (Rdt 40%) et divers produits heptabutylés non séparés (Rdt 5%). Tous les produits obtenus 1' à 7' sont des liquides solubles dans les solvants organiques usuels (pentane, éther, CH₃OH, CH₂Cl₂...); leur pureté après purification par chromatographie sur silice est contrôlée par CPV (SP 2100 à 3% sur chrom G; 100/240°C 15°/mn.). Tous les produits obtenus sont nouveaux : les spectres IR, RMN (¹H, ¹³C) ainsi que l'analyse élémentaire (C, H) confirment que la structure du sucre de départ est conservée et (ou) que le produit obtenu est toujours le peréther n-butylique.

Nos nouvelles conditions opératoires permettent d'alkyler la série de sucres choisie avec de très bons rendements. Malgré le DMSO, la présence de deux phases distinctes ne fait aucun doute, et le catalyseur de TP est indispensable pour obtenir un rendement et une sélectivité convenables. Le vocable "catalyse par transfert de phase" peut donc être utilisé.

En général, les réactions activées par le DMSO ou les solvants aprotiques polaires sont réputées difficiles à mettre en oeuvre. L'anion doit être préparé préalablement en milieu anhydre, le solvant et le milieu doivent également être rigoureusement secs. Dans les expériences que nous décrivons, tous les avantages habituellement avancés en faveur de la CTP demeurent : les anions se font *in situ* dans la soude à 50% et le DMSO utilisé est le produit commercial ordinaire. De plus, en fin de réaction le DMSO est totalement et facilement éliminé par lavage à l'eau de la phase organique et aucune trace n'est détectée dans le produit alkylé par RMN ou IR.

Notre méthode utilisant le DMSO comme solvant peut sans doute être améliorée par diminution du temps de réaction et de la quantité d'halogénure utilisé, mais elle représente le premier exemple d'alkylation directe et totale de pyranosides et en particulier du sucrose. Un nouvel objectif sera de trouver une méthode analogue permettant d'alkyler également des sucres sous forme hémicétalique non protégée.

Références et notes

- 1 - Dehmlow, E.V. ; Dehmlow, S.S. "Phase Transfer Catalysis" Verlag Chemie Weinheim, West-Germany 1980 ; p. 87. Nougier, R. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3505.
- 2 - Garegg, P.J. ; Iversen, T. ; Oscarson, S. Carbohydr. Res. 1976, 50, 12. Rosenthal, A.F. ; Vargas, L.A. ; Dixon, J.F. Chem. Phys. Lipids 1977, 20, 205. Di Cesare, P. ; Duchaussoy, P. ; Gross, B. Synthesis, 1980, 953.
- 3 - Nougier, R. ; Lambert, C. ; Azria, O. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5769.
- 4 - Nougier, R. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2951.
- 5 - Pour obtenir une alkylation totale un trop gros excès de bromure de butyle est à éviter, sa transformation en butanol, puis en dibutyléther consomme de la soude et produit de l'eau. Pour conserver au milieu les propriétés caractéristiques de la CTP il serait nécessaire de maintenir constante la concentration de la solution de soude.

(Received in France 31 October 1986)