

## UTILISATION DE LA GUANIDINE COMME AGENT DÉSACÉTYLANT SÉLECTIF: UNE MÉTHODE DE DÉSACÉTYLATION INSTANTANÉE APPLICABLE AUX SUCRES

Nicole Kunesch\*, Christine Miet et Jacques Poisson

Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles. CNRS UA 496

Centre d'Études Pharmaceutiques, 92296 Châtenay-Malabry Cedex France

*Summary : Guanidine efficiently and instantly deprotects a series of acetylated carbohydrates and phenols at room temperature. Phenolic acetates can be cleaved in the presence of benzylic acetates, while acetamides, benzoates and pivaloates remain stable.*

Au cours de la synthèse totale de la vicine (1), ( $\beta$ -D-glucopyrannosyl-5 diamino-2,6 dihydroxy-4,5 pyrimidine), agent du favisme isolé de *Vicia faba* (2), nous avons pu mettre en évidence la réactivité de la guanidine comme agent désacétylant des glucosides acétylés.

Une préoccupation importante de la chimie des sucres concerne en effet la protection efficace des hydroxyles par un groupement amovible. L'un des plus couramment utilisés est le groupement acétyle. De nombreuses méthodes ont été décrites pour permettre de l'éliminer. Elles font en général appel à des agents basiques [NaOMe, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N(3), KCN(4) etc...].

En utilisant la guanidine [HN=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], nous sommes parvenus à mettre au point une méthode sélective, douce et rapide applicable à des sucres acétylés mais également à des alcools et phénols acétylés. Elle présente l'avantage d'être instantanée dans le cas des sucres (tableau 1).

Par exemple (méthode A), 380 mg (1 mmole) de pentaacétylglucose **1** sont dissous dans 5 ml d'un mélange 9:1 d'EtOH et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On ajoute sous agitation 59 mg (1 mmole) de guanidine (obtenue à partir du chlorhydrate soit par action d'une quantité équimoléculaire de NaOEt, soit par passage sur une résine anionique). Le glucose qui cristallise immédiatement est récupéré quantitativement par filtration. De la même manière, les pentaacétylmannose **2** et pentaacétylgalactose **3** sont transformés instantanément en mannose et galactose. Les mêmes résultats sont obtenus avec le xylose et l'arabinose tétraacétylés (**4,5**).

La réaction devient plus lente si l'on ajoute à 1 mmole de pentaacétylglucose **1** une quantité plus faible de guanidine (0,3 mmole) (méthode B); on obtient alors au bout d'une heure, un mélange 7/3 de tétraacétyl-2,3,4,6 glucose et de glucose.

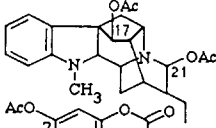
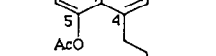
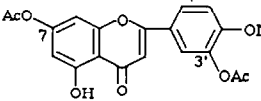
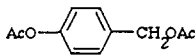
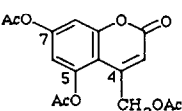
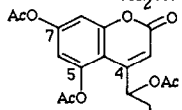
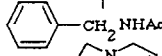
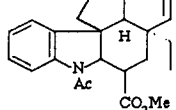
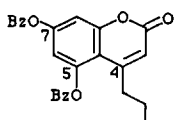
L'examen de ces réactions permet de penser que la guanidine agit en fait comme agent de transfert au solvant des groupes acétyles *via* la N-acétylguanidine. En effet, la désacétylation s'effectue avec une quantité relativement faible de guanidine et en tout cas très insuffisante pour une désacétylation stœchiométrique. Nous avons essayé de mettre en évidence la N-acétylguanidine au cours de cette réaction. En procédant rapidement, nous avons pu l'isoler dans les eaux-mères du glucose (méthode A, 13 mg, environ 0,1 mmole). En fait, ce composé est très instable en milieu alcoolique, solvant utilisé pour les réactions de désacétylation : la N-acétylguanidine préparée selon (5), par simple contact avec l'acétate d'éthyle, présente en RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$  un signal à  $\delta$  2,00 ppm. Une heure plus tard, apparaît un autre signal à  $\delta$  1,89 ppm tandis qu'après 24 heures, ce signal, correspondant selon toute vraisemblance à l'acétate de méthyle  $\text{CH}_3\text{COOCD}_3$ , subsiste seul, alors que celui de la N-acétylguanidine a disparu. Pour la même raison, la N-acétylguanidine n'est pas stable en solution aqueuse. Le comportement de la N-acétylguanidine est à rapprocher de celui du tétraacétylglycourile, agent acylant vis-à-vis de nucléophiles comme les alcools et les amines et spontanément hydrolysable (6).

L'action de la guanidine a été essayée sur d'autres composés acétylés (tableau 1), comme la O-acétyl-17,21 ajmaline **6**, la diacétoxy -5,7 propyl-4 coumarine **7**, la O-acétyl-3',7 diosmétine **8** (les produits ont été isolés par cristallisation après évaporation du solvant). Dans tous les cas, les désacétylations sont extrêmement rapides et peuvent être orientées si l'on utilise une faible quantité de guanidine [méthode B (exemple **6**)].

La guanidine a été essayée comme désacétylant sélectif de phénols acétylés en présence d'alcools acétylés sur les composés **9**, **10** et **11** (tableau 1) et son efficacité comparée à l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$  / DME (7). Alors que cette dernière méthode conduit à l'obtention du *p*-crésol dans le cas de **9** (7), et au produit phénolique avec un mauvais rendement (30 %) dans le cas de **10** (8), la guanidine permet de réaliser rapidement dans les deux cas la déprotection du phénol avec un excellent rendement (tableau 1). La dihydroxy-5,7 (acétoxy-1) propyl-4 coumarine a été préparée à partir de la diacétoxy-5,7 (acétoxy-1) propyl-4 coumarine **9** avec un rendement comparable à celui obtenu après l'utilisation du zinc activé (9,10) mais beaucoup plus rapidement. Par exemple (méthode C), à 3 ml d'une solution de 0,2 mmole de guanidine dans le méthanol, on ajoute goutte à goutte 1 ml d'une solution méthanolique de 72 mg (0,2 mmole) de **11** sous agitation. Le mélange est porté à 50°C et la réaction est contrôlée par CCM. On observe instantanément la disparition de **11** au profit d'un mélange de composés mono- et dihydroxylés. Au bout de 30 minutes, la dihydroxy-5,7 (acétoxy-1) propyl-4 coumarine est détectée comme seul produit de la réaction. Le méthanol est évaporé et après cristallisation dans un mélange éther-méthanol, on obtient 44 mg de la coumarine monoacétylée, puis 8 mg après une seconde cristallisation (95%).

Par contre, la guanidine ne désacétyle pas les amines, même à chaud. A l'inverse de la  $\text{BuNH}_2$  (**11**), elle est inactive sur les groupements benzoyles. Elle est également sans action sur les

Tableau 1

composé	méthode	temps	produit isolé*	rendement	
pentaacétylglucose	1	A	instantané	glucose	quantitatif
		B	1 h	glucose /tétraacétyl-2,3,4,6 glucose 3:7	
pentaacétylmannose	2	A	instantané	mannose	quantitatif
pentaacétylgalactose	3	A	instantané	galactose	quantitatif
tétraacétylxylose	4	A	instantané	xylose	quantitatif
tétraacétylarabinose	5	A	instantané	arabinose	quantitatif
	6	A	15 mn	ajmaline	90%
		B	1 h	O-acétyl-17 ajmaline/ ajmaline 6:4	70%**
	7	A	instantané	dihydroxy-5,7 propyl-4 coumarine	quantitatif
	8	A	5 mn	diosmétine	85%**
	9	C	5 mn	acétate de <i>p</i> -hydroxy benzyle	90%
	10	C	30 mn	dihydroxy-5,7 (acétoxyméthyl)-4 coumarine	95%
	11	C	30 mn	dihydroxy-5,7 ( acétoxy-1 propyl)-4 coumarine	95%
	A			pas de réaction	
	A			"	
pentabenzoylglucose	A			"	
	A			"	
pentapivaloylglucose	A			"	

\*Les produits isolés ont été identifiés à l'aide des spectrométries de masse et de RMN<sup>1</sup>H et par comparaison avec un échantillon authentique.

\*\*Le rendement n'a pas été optimisé.

groupements pivaloyles (tableau 1). Il serait intéressant là encore de comparer l'action de la guanidine à celle des hydrures ( $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{LiBH}_4$ ) utilisés récemment comme désacétylants sélectifs d'alcools acétylés en présence de guanidines acétylées (12).

Les résultats consignés dans le tableau 1 montrent donc que la guanidine est un désacylant sélectif. Son principal avantage réside dans la grande rapidité de la réaction, qui en fait une méthode compétitive de déprotection d'alcools et phénols acétylés.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. C. Miet, N. Kunesch et J. Poisson, Résultats non publiés.
2. A. Bendich et G.C. Clements, *Biochim. et Biophys. Acta* **12**, 462 (1953).
3. A.H. Haines, *Adv. Carb. Chem. Biochem.* **39**,13 (1981).
4. J. Herzig, A. Nudelman, H.E. Gottlieb et B. Fischer, *J. Org. Chem.* **51**, 727 (1986).
5. R. Greenhalgh et R.A.B. Bannard, *Can. J. Chem.* **39**, 1017 (1961).
6. C. Hase et D. Kühling, *Liebigs Ann. Chem.* **95** (1975).
7. J. Quick et J. K. Crelling, *J. Org. Chem.* **43**, 155 (1978).
8. F. Ramiandrasoa, N. Kunesch, G. Kunesch et J. Poisson, *Bulletin. Soc. Chim. Fr.* **177** (1987).
9. A.G. González, Z.D. Jorge et H. Lopez Dorta, *Tetrahedron Letters* **22**, 335 (1981).
10. L. Crombie, R.C.F. Jones et C.J. Palmer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **333** (1987).
11. K.H. Bell, *Tetrahedron Letters* **27**, 2263 (1986).
12. D. Huber, G. Leclerc et G. Andermann, *Tetrahedron Letters* **27**, 7531 (1986).

(Received in France 12 April 1987)