

Réaction de Transacétalisation par le Diméthoxyméthane Synthèse de O-méthylèneacétal de dérivés du D(+)-Glucose

Robert Nouguier et Jean-Louis Gras

LASCO - URA CNRS n°109
Avenue Normandie Niemen 13397 Marseille cedex 13 France

(Received in Belgium 16 February 1989)

Abstract :

The acid catalyzed and LiBr assisted transacetalization from dimethoxymethane applied to α and β glucosides allows the selective methylenation of the -4 and -6 hydroxyl functions. The α anomer leads to the compound 4, but under the same conditions, the β anomer leads to a mixture of the methylene acetal protected carbohydrates 4 and 5.

Glucose, under our transacetalization conditions, affords, after *in-situ* O-glycosidation and protection, the same compounds 4 and 5.

The classical methylenation using formol/HCl with glucose and glucosides, does not lead to the expected products but to the same glucofuranoside compound 6 which results from a O-demethylation of the glucoside.

Résumé :

La réaction de transacétalisation par le diméthoxyméthane en milieu acide, assistée par LiBr, appliquée aux glucopyranosides α et β , conduit à une protection sélective des fonctions hydroxyde en -4 et -6 sous forme de méthylène acétal. Si le sucre α conduit à un seul composé 4, l'anomère β dans les conditions de la réaction s'épimérise en α et conduit au mélange des sucres α et β protégés sous forme de méthylène acétal 4 et 5.

Le glucose, traité dans des conditions identiques, conduit également aux composés 4 et 5 résultant de deux réactions successives de O-glycosidation et de protection.

La réaction de méthylation classique par le formol en milieu acide appliquée au glucose et au glucoside conduit à un même composé original de structure glucofuranoside 6, impliquant une réaction préliminaire de O-déméthylation du glucoside.

Introduction

La réaction de transacétalisation par le diméthoxyméthane catalysée par un acide et assistée par LiBr (1) appliquée à des polyalcools comme le *méso*-érythritol ou le thréitol (4 OH) nous a permis de synthétiser avec des rendements convenables soit des composés oxabicycliques par acétalisation totale, soit des mono-O-méthylèneacétal-1,2 ou 2,3, ayant des fonctions hydroxyle résiduelles -1,3 ou -1,4, par acétalisation sélective (2).

Nous avons maintenant soumis les méthylglucopyranosides α et β ainsi que le glucose à la réaction de transacétalisation pour obtenir les O-méthylèneacétals dérivés de ces sucres.

La transformation préalable de sucre en ses acétals cycliques est la méthode la plus couramment employée (3) et aussi la plus ancienne (4) pour utiliser ces sucres comme intermédiaires chiraux en synthèse asymétrique (5) ou dans les réactions d'induction asymétrique (6).

Bien que la réaction des pyranoses avec l'acétone ou ses acétals soit ancienne des améliorations sensibles sont régulièrement apportées dans la littérature (7,8), on obtient dans ce cas des di-O-isopropylidènes furannose (glucose, mannose) ou pyranose (galactose). La réaction avec le benzaldéhyde (9) ou le paraldéhyde (10) en milieu sulfurique conduit

quant à elle exclusivement à des O-benzylidène ou éthyldène pyranoses.

Les pyranosides conduisent la plupart du temps à des monoacétals cycliques à 6 chaînons (dioxanne-1,3) faisant intervenir les hydroxyde en 4 et 6. Des améliorations de rendements (11) ou de sélectivité (12) ont été apportées avec différentes cétones ou aldéhydes (13).

La synthèse de dérivés O-méthylène acétals, est largement décrite avec les alditols (14,15), à notre connaissance leur préparation directe à partir du formaldéhyde (ou dérivés) dans la série des pyranoses n'est pas décrite (20, 24).

Résultats

L' α -méthylglucoside **1** est traité par le couple LiBr, DMM en présence d'acide (*p*-TsOH) et de dioxanne ou d'acétonitrile contenant environ 3% de méthanol, comme solvant. Bien qu'après 12h de réaction le milieu ne soit toujours pas homogène après alcalinisation et extraction continue on récupère un mélange de composés non cyclisés (éthers MOM) du type A ou cyclisé (O-méthylène) du type B. (schéma 1) Le traitement du mélange par CH_2Cl_2 en présence de résine acide Amberlist[®] et de tamis moléculaire 4Å (pour adsorber le méthanol formé) achève la cyclisation des éthers MOM portés par les OH en 6 et 4 et conduit au mélange B. Le traitement du mélange B (constitué du di-MOM et des deux mono-MOM) par la même résine acide en présence de méthanol, coupe les éthers MOM résiduels et conduit au diol **4**. Le rendement en **4** isolé pur par CL est de 30% à partir de **1**.

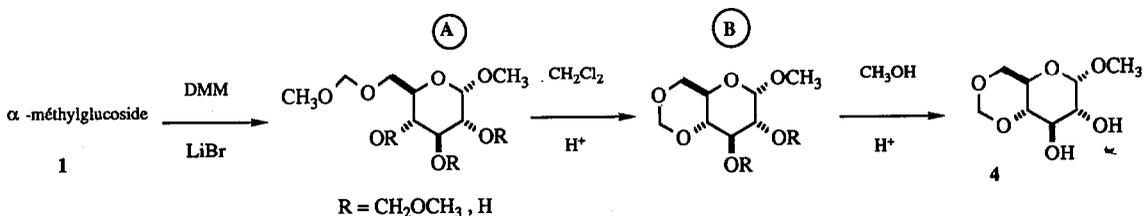


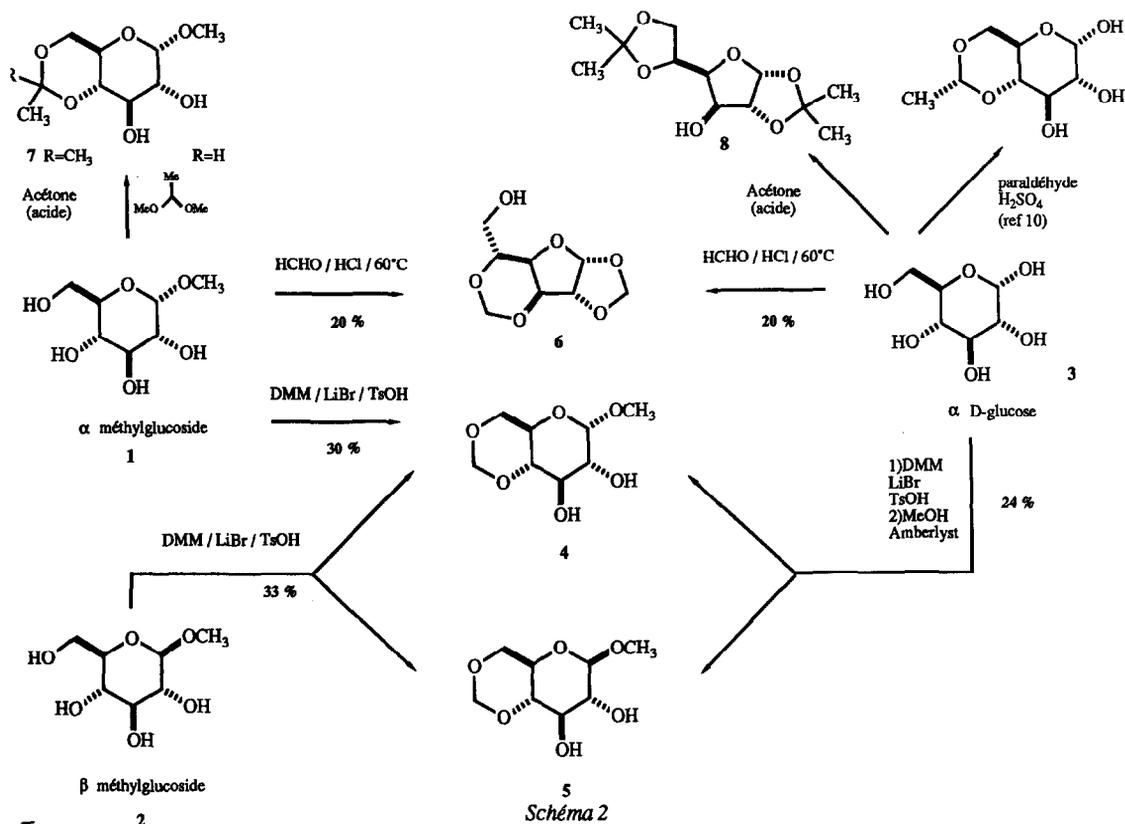
schéma 1

Une attention particulière doit être portée à l'extraction continue par l'acétate d'éthyle, l'acétylation de la fonction hydroxyle en -2 est possible si une quantité insuffisante de NaHCO_3 solide, servant de réserve de basicité, est ajoutée au solvant d'extraction.

Le β -méthylglucoside (anhydre ou héli-hydraté) traité dans des conditions voisines (CH_3CN ou dioxanne mais sans MeOH), conduit à un mélange qui est déjà homogène après 30min de réaction. Des traitements acides identiques à ceux appliqués à l'anomère α conduisent avec 33% de rendement à un mélange de deux diols épimères facilement séparables par CI (éther/acétone), qui sont respectivement le produit attendu **5** (60%) et le diol **4** (40%) résultant d'une anomérisation en C_1 . (schéma 2)

Lorsque la réaction de transacétalisation est suivie par CCM on voit apparaître (contrairement au cas de l' α) directement les diols **4** et **5** comme produits majoritaires dans le mélange réactionnel. La cyclisation en acétal semble donc plus facile pour le composé β que pour le α .

L'anomérisation se fait dès le début de la réaction grâce au méthanol libéré par réaction du sucre sur le DMM ou présent dans le milieu, par l'intermédiaire d'un oxycarocation (16). On constate également au moment de la coupure des éthers



MOM par le méthanol à reflux en présence d'Amberlyst[®], une augmentation importante du pourcentage de l'épimère α au détriment du β. Le pourcentage relatif de l'anomère α peut être diminué si la réaction de transacétalisation ainsi que la coupure de l'éther MOM résiduel sont effectuées à température ambiante, dans ces conditions, le rendement global n'est plus que de 16%.

Il est à noter que la réaction de transacétalisation classique sur le β-méthylglucoside par le 1,1-diméthoxyéthane en présence de H₂SO₄ est décrite (17) -et nous l'avons vérifié- pour conduire au β-méthyl O-éthylidène-4,6-glucopyranoside sans isomérisation.

Nous avons également réalisé la réaction de transacétalisation par le DMM sur le α-D(+)-glucose, nous avons alors obtenu avec un rendement de 24% un mélange 50/50 des deux diols 4 et 5. Ces produits résultent d'une réaction de glycosidation soit du glucose soit plus vraisemblablement du 4,6-O-méthylène-glucose intermédiaire par le méthanol libéré au présent. Quel que soit le mode expérimental utilisé pour la synthèse, en présence de trace, d'excès ou en l'absence de MeOH, le rendement en 4+5 reste voisin de 24%.

Le traitement acide/MeOH, après extraction continue, a cette fois pour but d'éliminer des produits peu polaires non identifiés. Le traitement peut être supprimé, dans ce cas, les produits peu polaires sont éliminés par CL; dans les deux cas le rendement en 4+5 isolés est le même.

La réaction de transacétalisation par le DMM appliquée au glucose conduit donc en une seule étape à sa O-méthyl

glycosidation et à la protection des hydroxyle en 6 et 4. Les α et β méthyl-O-méthylène-4,6 glucopyrannoside, facilement séparables par CL sur silice (éther/acétone 70/30) peuvent donc être synthétisés en une seule étape dans la même réaction avec chacun un rendement de 12% à partir du très commun glucose.

La réactivité des α et β glucosides et du glucose vis à vis de la réaction d'isopropyldénation est très différente de la méthylation par le DMM, on obtient le α -méthyl-O-isopropyldène-4,6 glucopyrannoside (7) à partir de l' α -méthylglucoside et le di-O-isopropyldène-2,3-4,6 glucofurannose (8) à partir du glucose; l'anomère β de 7 est obtenu à partir du β -méthylglucoside (3b). En revanche la réaction d'éthylidénation par le paraldéhyde ou le diméthoxy-1,1 éthane conduit pour le glucose (10) comme pour les glucosides (17) à des acétals cycliques à 6 chaînons conservant la structure pyranose, comme c'est le cas pour notre réaction de transacétalisation.

Nous avons alors voulu comparer notre méthode de transacétalisation avec la méthode classique de synthèse des méthylènes acétals par HCl/HCHO.

L' α -méthylglucoside chauffé à 60°C en présence d'un excès de solution aqueuse de formol et d'acide chlorhydrique conduit à un produit liquide majoritaire difficile à isoler pur par CL sur silice auquel nous avons attribué la structure 6 sur la base du spectre RMN ^1H (couplage $J_{\text{AB}} = 6$ Hz entre les protons H8 du cycle dioxanne et couplage $J_{\text{AB}} = 0$ Hz entre les protons H7 du cycle dioxolanne) (18). Ce produit, le di-O-méthylène-1,2-3,5-D-glucofurannose, isolé avec un rendement de 20% résulte de plusieurs réactions successives : - équilibre du cycle pyranose avec le cycle furannose en milieu acide fort, -protection sous forme de méthylèneacétal des OH en 1 et 2 grâce à leur géométrie cis (22)(23), -protection des positions 5 et 3 pour former un cycle dioxanne préférentiellement à une protection faisant intervenir la fonction OH primaire qui conduirait à un cycle dioxolanne. Cette même sélectivité a déjà été observée dans la réaction de transacétalisation du butanetriol-1,2,4 (21).

A coté de ce composé 6, 3 produits représentant environ 2% au total par rapport au glucoside mis en jeu ont été isolés lors de la purification de 6 sur triacétate de cellulose, mais n'ont pu être identifiés.

Si la solution de formol neutralisée est extraite en continu on peut isoler un mélange (20% en poids par rapport à 6 de produits polaires inséparables par CL contenant le diol 4 en faible quantité, identifié par comparaison des spectres RMN du mélange avec les spectres ^1H et ^{13}C de 4.

Nous avons vérifié que le produit 6 résultait bien d'une réaction préalable de O-déméthylation, en effet on obtient à partir du glucose, avec un rendement identique le même alcool 6 par réaction avec le formol.

Ce type de produit dérivé du glucose protégé en 1,2 et 3,5 (25) est également obtenu comme intermédiaire lors de la synthèse du déoxy-6- α -D-glucose (20), par traitement du O-isopropyldène-1, 2-glucofurannose par le benzaldéhyde. L'acétate de 6 peut être obtenu à partir du glucose et du formaldéhyde chauffés à 100° dans un excès d'acide acétique glacial en présence d'acide sulfurique (26).

<

Conclusion

Notre méthode de transacétalisation par le couple DMM/LiBr s'est révélée être une fois de plus une méthode commode et sélective de synthèse de méthylène acétals.

Dans la série du glucose, cette réaction, quoique effectuée en milieu hétérogène, conduit avec des rendements moyens

ux produits résultant globalement de la protection des OH en -4 et -6. Il est à noter que l'anomérisation observée avec le -méthylglucoside peut être partiellement évitée en effectuant les réactions à température ambiante.

A partir de l' α -D-(+)glucose, produit très commun, on observe *in situ* une réaction de O-glycosidation et la réaction de protection, ce qui permet d'isoler en une seule réaction avec un rendement global de 24% les α - et -méthyl-O-méthylèneacétal-4,6-glucopyranoside 4 et 5.

La réaction classique de méthylation avec le formol, ne conduit pas aux produits attendus mais à un composé bisméthylène acétal de structure furannosique 6, difficile à obtenir pur.

Nous poursuivons nos études en série galactose et mannose en vue de la synthèse d'une série de diols chiraux dérivés de ces sucres, utiles en réactions d'induction asymétrique.

Partie expérimentale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H sont enregistrés sur appareil Varian XL 200 ou Bruker 200, ^{13}C sur Varian XL 200. Les déplacements chimiques δ sont donnés par rapport au TMS. La résine Amberlyst[®] utilisée est du type 5 anhydre (Janssen). Le glucose est le α -D-(+)glucose anhydre (Aldrich). Les CL sont en général réalisées sur 70g de Silice 60 Merck 70-230 mesh sous pression de 1bar d'azote avec un mélange éther-acétone (70-30) comme éluant.

Synthèse de 4 à partir de l' α -méthylglucoside

A 23.3g d' α -méthylglucoside (0,12mol) séché sous épipradiateur on ajoute 75mL de diméthoxyméthane (DMM), 45mL d'acétonitrile sec et 1,5mL de méthanol sec, à la suspension agitée on ajoute 4,17g (50mmol) de LiBr et 3,3g (17mmol) de β -OH monohydraté. Un reflux léger est maintenu 12h sous atmosphère anhydre. Après alcalinisation par Na_2CO_3 solide et évaporation des solvants sous vide, le résidu pâteux est dissous dans de l'eau bicarbonatée et extrait en continu 12h par Et_2O en présence de NaHCO_3 solide.

Après évaporation et séchage les 16,34g de produit sont mis au reflux 6h de 200mL de CH_2Cl_2 sec en présence de 100mg de catalyseur moléculaire 4Å et de 6g de résine. Après filtration et évaporation on ajoute au résidu 150mL de MeOH et 5g de résine. Après agitation 6h à 50°C, filtration et évaporation on récupère 11,4g de mélange que l'on place en tête d'une colonne de 65g de silice et élue par 600mL du mélange éther-acétone 70/30. On joint les fractions contenant 4 : 7,4g, rdt 30%. Fusion : 24°C. $[\alpha]_D^{25} +117,24$ (C=0,29 CH_2Cl_2).

RMN : méthyl, O-méthylène-4,6- α -D-glucopyranoside (4) ^{13}C , δ : 100,03 (CH); 93,72 (CH_2); 80,81 (CH); 72,78 (CH); 71,06 (CH); 68,71 (CH_2); 62,59 (CH); 55,44 (CH_3). ^1H , δ : 5,09-5,06-4,77-4,74 (2H,AB, J_{AB} =6,5Hz); 4,64-4,61 (1H,d, J =4Hz); 4,18-4,16-4,13-4,11 (1H,dd, J =4,5-10Hz); 3,93-3,88-3,82 (1H,t, J =9,5Hz); 3,4--3,7 (3H,m, 13 raies); 3,43 (1H,s); 3,35 (2H, s large); 3,28-3,23-3,18 (1H,t, J =9,5Hz).

Analyse. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 46,60; H, 6,84. Trouvé : C,46,62 ; H, 6,84.

Réaction de transacétalisation avec le β -méthylglucoside

On met à réagir comme précédemment 2.39g (12,3mmol) de sucre, 12mL de DMM, 0,427g de LiBr (5mmol), 0,233g de TsOH.H₂O (1,23mmol) dans 6mL de dioxane. Le mélange devient homogène après quelques minutes d'agitation. Un traitement identique à celui utilisé pour l'épimère α fournit 2,38g de produit.

L'agitation avec 75mL de CH_2Cl_2 et 0,91g de résine conduit à 1,60g de mélange dont le traitement par 25mL de méthanol ordinaire et 0,7g de résine fournit 1,51g d'un mélange où dominent les deux anomères α et β . Le passage sur silice (125g) éther-acétone 75/25 conduit dans l'ordre à 0,48g de 5, fusion 168 °C, $[\alpha]_D^{25} -69,46$ (C=0,38 CH_2Cl_2 - CH_3OH 4-1) et 34g de 4 (60%-40%), rdt total 33%.

RMN : méthyl, O-méthylène-4,6- β -D-glucopyranoside (5) ^{13}C , (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 104,35 (CH); 93,74 (CH_2); 80,81 (CH); 74,53 (CH); 73,10 (CH); 68,48 (CH_2); 66,53 (CH); 57,46 (CH_3). ^1H CDCl_3 +e CH_3OH , δ : 5,09-5,06-4,65-4,62 (2H,AB, J_{AB} =6,30Hz); 4,30-4,26 (1H,d, J =7,77Hz); 4,26-4,24-4,21-4,18 (1H,dd, J =4,76-10,31Hz); 3,56 (3H,s) 3,5--3,2 (6H,m).

Analyse. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 46,60; H, 6,84. Trouvé : C, 46,69; H, 6,77.

Réaction de transacétalisation avec le glucose

La réaction est effectuée avec 7,2g de glucose, 25mL de DMM 1,39g de LiBr (40%), 0,76g de TsOH (10%) dans 20mL

d'acétonitrile ou un mélange dioxanne 20mL- méthanol 0,4mL. L'extraction continue avec AcOEt et NaHCO₃ de mélange.

318

L'agitation avec 2,5g de résine dans 50mL de méthanol suivi d'un passage sur silice conduit à 1,98g du mélange 4+5 rd 24%. La purification directe du mélange issu de l'extraction continue conduit à 2,70g de produits peu polaires non identifiés et 2g du mélange 4 + 5 rd 24%. Le traitement des produits peu polaires non identifiés, par MeOH/résine conduit au glucose.

Réaction du glucose ou de l' α -méthylglucoside avec le formol

L' α -méthylglucoside (19,4g) [ou le glucose (18g)] le formol 40% (100mL) et HCl (10mL) sont agités 3 jours à 60°C. Du bicarbonate solide est ajouté jusqu'à un pH de 9-9,5. La solution est extraite soit en continu 48h par AcOEt on récupère 11,51g soit manuellement par du CH₂Cl₂ (8,34g). Le mélange est passé rapidement sur silice (éther-acétone 70-30), les fractions contenant 6 sont jointes et passées à nouveau sur silice (éther-acétone 80-20), on obtient alors un produit liquide (qui paraît pur en CCM, rdt 20,4%, cependant pour obtenir des RMN exploitables une purification sur colonne de triacétylcellulose (EtOH) est nécessaire*.

RMN : di-O-méthylène-1,2,3,5-D-glucofurannose (6) : ¹³C, δ : 107,15 (CH); 100,31 (CH₂); 89,91 (CH₂); 86,42 (CH); 79,18 (CH); 78,30 (CH); 76,01 (CH); 64,19 (CH₂). ¹H, δ : 6,03-6,02 (1H,d,J=3,9Hz); 5,08-5,04 (2H,2 s) 5,00-4,97-4,84-4,81 (2H,AB,J_{AB}=6,05Hz); 4,51-4,49 (1H,d,J=3,72Hz); 4,32-4,31 (1H,d,J=2,52Hz); 4,13-4,10-4,07 (1H, large,J=2,01Hz); 3,99 (1H,t,J=2,01Hz); 3,97-3,91-3,85-3,79 et 3,93-3,88-3,83-3,76 (2H, 2AB, J_{AB}=11,65Hz); 2,89 (1H, large).

Analyse. Calculé pour C₈H₁₂O₆ : C, 47,06; H, 5,92. Trouvé : C, 47,10; H, 5,91.

*Nous remercions le Professeur C. Roussel (IPSOI-Marseille) pour la mise à disposition du système CL de purification sur triacétylcellulose.

Références

- 1 - Gras, J.-L.; Kong Win Chang, Y.Y.; Guerrin, A. *Synthesis*, **1985**, 74-75.
- 2 - Nougier, R.; Gras, J.-L.; Mchich, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2943-2950.
- 3 - a-Reese, G.B. "Protective Groups in Organic Synthesis", McOmie, J.W.F. Ed.; Plenum Press, 1973, pp 95-143.
-b-Fletcher Jr., H.G. in "Methods in Carbohydrates Chemistry", Whistler, R.L.; Wolfrom, M.L. Eds.; Academic Press, New York, 1963; Vol. 2, pp 307-325.
- 4 - Fischer, E. *Ber.*, **1895**, *28*, 1145.
- 5 - Hanessian, S. *Acct. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 159-165
- 6 - Brown, H.C.; Cho, B.T.; Park, W.S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231-1238
- 7 - Kartha, K.P.R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415-3416.
- 8 - Einhorn, C.; Luche, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 258-261.
- 9 - Wood Jr., H.B.; Diehl, H.W.; Fletcher Jr., H.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1986-1988.
- 10 - Barker, R.; McDonald, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2301-2303.
- 11 - Albert, R.; Dax, K.; Pleschko, R.; Stütz, A.E. *Carbohydr. Res.*, **1985**, *135*, 282-290.
- 12 - Barili, P.L.; Berti, G.; Cateleni, G.; Colonna, F.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2307-2310.
- 13 - Maslinska-Solich, J.; Rudnicka, I. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 150-152.
- 14 - Barker, S.A.; Bourne, A.J. *Adv. Carbohydrate Chem.* **1952**, *7*, 137-207.
- 15 - Hann, R.M.; Richtmyer, N.K.; Diehl, H.W.; Hudson, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 561-566.
- 16 - Jensen, J.L.; Tsuang, S.-C.; Usilan, A.H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 816-819.
- 17 - voir ref 3 "Methods in Carbohydrates Chemistry" p 311.
- 18 - Günther, H. "NMR Spectroscopy" John Wiley & sons 1980, p 102.
- 19 - Schmidt, O.T. "Methods in Carbohydrates Chemistry" Vol 1 pp 198-201.
- 20 - Clode, D.M. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 491-515.
- 21 - Gras, J.-L.; Nougier, R.; Mchich, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6601-04.
- 22 - Honeyman, J.; Stening, T.C. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3316-17.
- 23 - Gras, J.-L.; Guerin, A. *C. R. Acad. Sci.* **1985**, *Ser. II*, *301*, 379-381.
- 24 - Des synthèses de O-méthylène acétals en milieu basique à partir de CH₂Br₂ a- par catalyse par transfert de phase : Kim, K.S.; Szarek, W.A. *Synthesis*, **1978**, 48-50 ; b- par DMSO-KOH : Liptak, A.; Olah, V.A.; Kerekgyarto, J. *Synthesis*, **1982**, 421-423, ont été proposées.
- 25 - Schmidt, O.; Distelmaier, A.; Reinhard, H. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 741-749.
- 26 - Hough, L.; Jones, J.N.K.; Magson, M.S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1525-1527.