

Note

Synthèse et applications de dérivés polyoxygénés du saccharose*

GÉRARD DESCOTES, JEAN-PIERRE PRALY ET ALAIN BOUCHU

Laboratoire de Chimie Organique II, E.S.C.I.L., Université Lyon I, U.A. 463, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne (France)

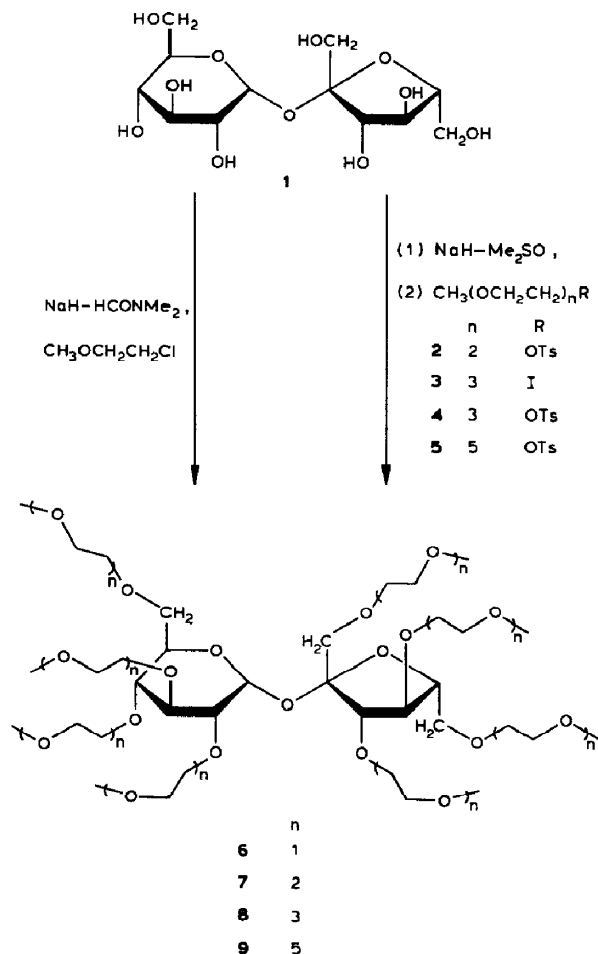
(Reçu le 3 juin 1985; accepté le 22 juillet 1985)

Les polyéthers complexants cycliques et acycliques ont fait l'objet cette dernière décennie, de très nombreuses recherches². Cependant, leur virtuelle toxicité liée à des coûts de fabrication très élevés leur interdit souvent toute application industrielle. Dans certains cas, et notamment en catalyse par transfert de phase, ils peuvent être remplacés par des poly(éthylène glycols) [poly(1,2-éthane-diols)], leur moindre efficacité étant compensée par un faible prix de revient³. Le greffage de chaînes poly(oxyéthylénées) sur le saccharose peut ainsi conduire à des polyéthers bon marché, facilement biodégradables et aux propriétés complexantes sensiblement supérieures aux poly(éthylène glycols) comme l'ont montré Gruber et Greber⁴ sur des polyéthers de saccharose statistiques obtenus par oxyéthylénation. Les travaux réalisés ont été menés dans le but d'obtenir des modèles moléculaires en recherchant la persubstitution du saccharose afin d'avoir une idée définie des propriétés potentielles de chacun de ces composés.

L'action du 2-chloro-1-méthoxyéthane sur le saccharose (1) en solution dans le *N,N*-diméthylformamide et en présence d'hydruure de sodium⁵ conduit à l'octa-*O*-(3-oxabutanyl)saccharose (6) avec un rendement de 38%. L'obtention d'homologues supérieurs a nécessité l'emploi de dérivés alkylés possédant de meilleurs groupements partant comme les iodures et les sulfonates⁶, en présence de dimsyl sodium. Ainsi, l'éthérisation du saccharose par l'iodure de 3,6,9-trioxadécanyle⁷ (3) ou le *p*-toluènesulfonate correspondant (4) en présence de dimsyl sodium conduit à l'octa-*O*-(3,6,9-trioxadécanyl)saccharose (8) avec des rendements respectifs de 30 et 57%. De même, les éthers de saccharose 7 et 9 ont été obtenus avec des rendements de 50 et 37% par substitution des *p*-toluènesulfonates 2 et 5.

Le comportement des polyéthers du saccharose comme complexants d'ions alcalins a été évalué en suivant les cinétiques de certaines réactions en catalyse par transfert de phase solide-liquide. La cinétique de la réaction d'oxydation du cyclo-

*Sacrochimie II. Pour le travail précédent, voir la réf. 1.



hexanol en cyclohexanone par le permanganate de potassium, dans le toluène anhydre et en présence de polyéthers, a été suivie en chromatographie phase vapeur, en comparant l'influence de ces derniers avec celle du dibenzo-18 Crown-6 (DB-18 C-6) et de l'éther monométhyle d'un poly(éthylène glycol) de masse moléculaire 2000 (PEGM M 2000) (Fig. 1). De même, l'étude de la vitesse de réaction de substitution du bromure de benzyle par divers nucléophiles a été abordée par référence aux travaux de Lehmkuhl *et al.*⁸ (Fig. 2). Dans tous les cas, les réactions sont favorisées par un accroissement de la longueur des chaînes poly-oxygénées des éthers de saccharose pour une même masse de catalyseur. Ainsi, les résultats obtenus avec l'éther de saccharose 9 rendent compte d'un pouvoir catalytique sensiblement supérieur au PEGM de référence.

L'efficacité des polyéthers de saccharose comme transporteur d'ions alcalins a été évaluée selon la méthode décrite par Lamb *et al.*⁹, couramment utilisée pour tester les complexes ionophores, la phase chloroformique étant prise comme

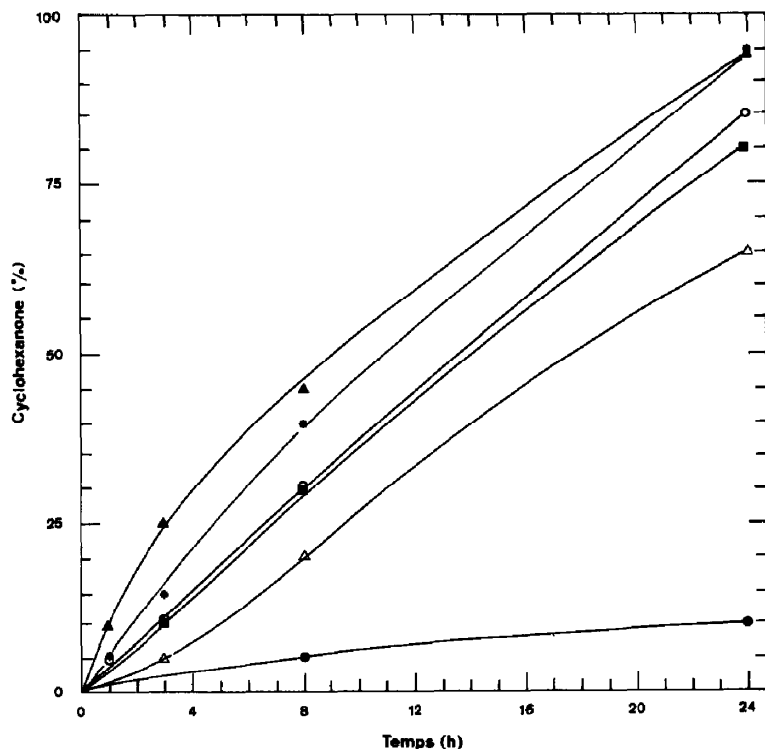


Fig. 1. Evolution dans le temps du taux de conversion en cyclohexanone par oxydation à 20° du cyclohexanol (3 mmol) par le permanganate de potassium (15 mmol) dans le toluène anhydre (10 mL) en présence d'agent complexant (0,2 g): (●) DB-18 C-6, (Δ) 5, (■) 7, (○) 8, (*) 9, (▲) PEGM.

modèle de membrane cellulaire. Les résultats (Table I) conduisent à des constatations analogues aux précédentes, l'éther de saccharose 9 possédant une capacité de complexation supérieure au PEGM de référence.

En résumé, les éthers polyoxygénés du saccharose constituent des agents complexants ionophores aux propriétés voisines des poly(éthylène glycols) commerciaux. Leur caractère hydrosoluble leur permet des applications en catalyse par transfert de phase, mais leur structure chirale n'a pas été efficace pour des complexations énantiosélectives mesurables. Parmi tous les composés synthétisés, le composé 9 (40 unités oxyde d'éthylène) s'apparente le plus au poly(éthylène glycol) de masse moléculaire moyenne 2000 (45 unités oxyde d'éthylène).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Les spectres i.r. ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 681. Les spectres de r.m.n.-¹H ont été tracés sur les spectromètres

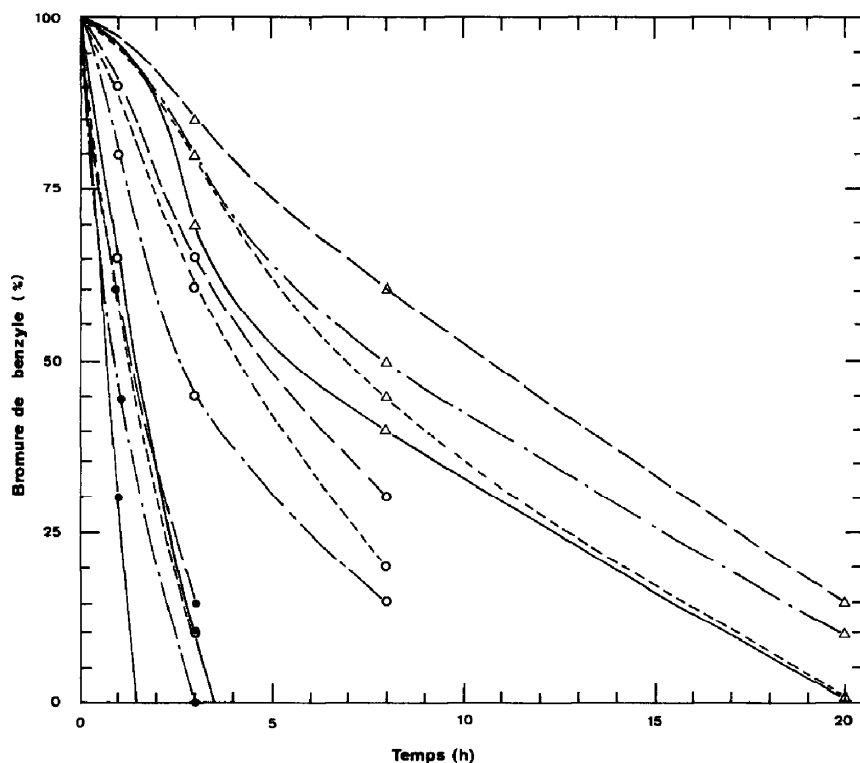


Fig. 2. Evolution en fonction du temps du taux de transformation du bromure de benzyle (2 mmol) par substitution nucléophile [(Δ) KI, (\circ) KOAc, (\bullet) KSCN] catalysée par divers agents complexants (0,2 g; — PEGM, — DB-18 C-6, — 7, — 9) dans l'acétonitrile anhydre (10 mL) à 20°.

Varian EM 360 et Brucker WP 80. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en δ , le tétraméthylsilane étant pris comme référence. Les spectres de masse ont été réalisés sur les spectromètres Micro Mas 305 et VG-ZAB-HF. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central de microanalyse du C.N.R.S. de Solaize. Les cinétiques de réaction ont été suivies en chromatographie en phase vapeur sur un chromatographe Aerograph Varian 1200 à ionisation de flamme sur colonne cyanosilicone Gese 60. Un spectrophotomètre de flamme Unicam SP 30 a été utilisé pour le dosage du sodium et du potassium en phase aqueuse.

Iodure de 3,6,9-trioxadécanyle (3). — L'éther monométhylque du tri-(éthylène glycol) (4,1 g, 25 mmol), le toluène sec (300 mL), la triphénylphosphine (19,65 g, 75 mmol), l'imidazole (5,1 g, 75 mmol) et l'iode (12,7 g, 50 mmol) sont ajoutés successivement dans un réacteur et portés à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, le milieu, additionné d'une solution saturée de NaHCO_3 (100 mL), est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées (Na_2SO_4) et après élimination de l'oxyde de triphénylphosphine précipitant par concentration, **3** (3,63 g, 53%) est obtenu par chromatographie sur colonne de silice; r.m.n.- ^1H

TABLE I

VITESSES DE TRANSPORT MOYENNES^a DE CATIONS À TRAVERS UNE MEMBRANE CHLOROFORMIQUE CONTENANT DIVERS AGENTS IONOPHORES^b

Cations	Agents ionophores			
	DB-18 C-6	PEGM	7 (n = 2)	9 (n = 5)
NaCl	7,1	7,1	5,9	5,9
KCl	20,5	4,7	4,5	6,4
NaI	6,8	3,7	4,0	5,3
KI	23,7	4,5	5,5	7,3
Picrate de Na	10,0	3,8	1,0	2,5
Picrate de K	37,5	3,6	6,7	8,5

^a10⁻⁷ Mol · L⁻¹. ^bÀ 25°.

(60 MHz, CDCl₃): δ 3,2 (t, 2 H, CH₂), 3,3 (s, 3 H, CH₃O), 3,35–3,75 [m, 10 H, (CH₂CH₂O)₂].

1,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-(3-oxabutanyl)saccharose (6). — Le saccharose (4 mmol, 1,368 g) est mis en réaction avec NaH (60 mmol) en suspension dans le *N,N*-diméthylformamide (20 mL) sec et porté pendant 1 h à 50°. Le 2-chloro-1-méthoxyéthane (70 mmol, 6,61 g) est alors additionné en 0,25 h à température ambiante. La réaction est maintenue sous agitation pendant 24 h. L'excès d'hydruure est détruit par le méthanol (5 mL). Le mélange est concentré puis repris par l'eau (30 mL). Après extraction au chloroforme (3 × 100 mL), neutralisation, séchage et concentration, le résidu est chromatographié sur gel de silice avec chloroforme-acétone-méthanol-hexane 4:1:1:1, pour conduire à **6** (1,225 g, 38%), huile, $[\alpha]_D^{20} + 38,5^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n.-¹H (80 MHz, C₆D₆): δ 3,20 [s, 24 H, (CH₃O)₈], 3,30–3,70 [m, 32 H, (CH₂CH₂O)₈], 3,50–4,50 (m, 13 H, protons saccharose), 5,75 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3,6 Hz, H-1); s.m.i.c. (NH₃): *m/z* 824 [M + NH₄]⁺.

Anal. Calc. pour C₃₆H₇₀O₁₉: C, 53,58; H, 8,74. Trouvé: C, 53,58; H, 8,33.

1,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-(3,6-dioxaheptanyl)saccharose (7). — Le saccharose (2,5 mmol, 0,855 g) est ajouté à température ambiante au dimsyl sodium (20 mmol) préparé *in situ*. Après 1,5 h de réaction, le *p*-toluènesulfonate de 3,6-dioxaheptanyle (20 mmol, 5,48 g) est additionné lentement à 0°. Le mélange est ramené progressivement à température ambiante puis agité 12 h. Après traitement et concentration, le résidu est chromatographié sur gel de silice avec dichlorométhane-méthanol-acétone-eau-hexane 29:5:15:1:5 pour conduire à **7** (1,45 g, 50%), huile incolore, $[\alpha]_D^{20} + 25,8^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n.-¹H (80 MHz, C₆D₆): δ 3,20 [s, 24 H, (CH₃O)₈], 3,40–3,70 [m, 64 H, (CH₂CH₂O)₁₆], 3,50–4,50 (m, 13 H, protons saccharose), 5,75 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3,6 Hz, H-1); s.m.i.c. (NH₃): *m/z* 1176 [M + NH₄]⁺.

Anal. Calc. pour C₅₂H₁₀₂O₂₇: C, 53,87; H, 8,87; O, 37,26. Trouvé: C, 53,74; H, 9,04; O, 37,18.

1,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-(3,6,9-trioxadécanyl)saccharose (8). — Au préalable, le diméthyl sodium est préparé sous atmosphère de N_2 en chauffant, à 70° pendant 0,5 h, NaH (36 mmol) en dispersion dans le diméthyl sulfoxyde sec (10 mL). Le saccharose (3 mmol, 1,026 g) en solution dans le diméthyl sulfoxyde (5 mL) y est ajouté lentement, en maintenant l'agitation pendant 1 h à température ambiante. Le mélange refroidi à 0° pendant 0,25 h pour l'addition de *p*-toluène-sulfonate de 3,6,9-trioxadécanyle (4) (36 mmol, 11,45 g) est agité pendant 12 h à température ambiante, puis additionné d'eau (10 mL). Après extraction au dichlorométhane (4 × 50 mL), les phases organiques lavées jusqu'à neutralité, séchées et concentrées, conduisent par chromatographie (mêmes conditions que précédemment), à **8** (2,6 g, 57%), $[\alpha]_D^{20} +22,2^\circ$ (c 1, chloroforme); r.m.n.- 1H (80 MHz, C_6D_6): δ 3,20 [s, 24 H, $(CH_3O)_8$], 3,40–3,70 [m, 96 H, $(CH_2O)_{48}$], 3,50–4,50 (m, 13 H, protons saccharose), 5,75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); s.m.f.a.b. $^+$ (Carbowax): m/z 1549 $[M + K]^+$, 1533 $[M + Na]^+$.

Anal. Calc. pour $C_{68}H_{134}O_{35}$: C, 54,02; H, 8,93; O, 37,04. Trouvé: C, 53,61; H, 8,94; O, 37,40.

1,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadécanyl)saccharose (9). — Ce composé est obtenu après séparation sur colonne avec un rendement de 37%, selon un mode opératoire identique au précédent, $[\alpha]_D^{20} +10,2^\circ$ (c 2,2, chloroforme); r.m.n.- 1H (80 MHz, C_6D_6): δ 3,20 [s, 24 H, $(CH_3O)_8$], 3,30–3,75 [m, 160 H, $(CH_2O)_{80}$], 3,50–4,50 (m, 13 H, protons saccharose), 5,75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); s.m.f.a.b. $^+$ (Carbowax): m/z 2238 $[M + Na]^+$.

Anal. Calc. pour $C_{100}H_{198}O_{51}$: C, 54,18; H, 9,00; O, 36,81. Trouvé: C, 53,59; H, 9,33; O, 36,71.

Étude comparative des propriétés complexantes et ionophores des éthers de sucrose. — Les modes opératoires utilisés pour l'oxydation du cyclohexanol en cyclohexanone⁴, pour la substitution du bromure de benzyle⁸ et pour les mesures des vitesses de transport⁹ s'inspirent de ceux déjà décrits.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Société Beghin Say qui a largement aidé à la réalisation matérielle de ces travaux.

RÉFÉRENCES

- 1 G. DESCOTES, G. MULLER ET J. MENTECH, *Carbohydr. Res.*, **134** (1984) 313–320.
- 2 H. HIRAOKA, *Crown Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 1982.
- 3 S. SLAOU, R. LE GOALLER, J. L. PIERRE ET J. L. LUCHE, *Tetrahedron Lett.*, **23** (1982) 1681–1684.
- 4 H. GRUBER ET G. GREBER, *Monatsh. Chem.*, **112** (1981) 1063–1076.
- 5 J. S. BRIMACOMBE, B. D. JONES, M. STACEY ET J. S. WILLARD, *Carbohydr. Res.*, **2** (1966) 167–169.
- 6 Y. CHAO, G. R. WEISMAN, G. D. Y. SOGAH ET D. J. CRAM, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 4948–4958.
- 7 P. J. GAREGG ET B. SAMUELSSON, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1979) 978–980.
- 8 H. LEHMKUHL, F. RABET ET K. HAUSCHILD, *Synthesis*, (1977) 184–186.
- 9 J. D. LAMB, J. J. CHRISTENSEN, S. R. IZATT, K. BEDKE, M. S. ASTIN ET M. R. IZATT, *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 3399–3403.