

MODIFICATION SELECTIVE DE MONO- ET DE DI-SACCHARIDES NON PROTEGES

PAR L'INTERMEDIAIRE DE LIAISONS ESTER ET ETHER.

Pierre BERAUD, Abdelatif BOURHIM, Stanislas CZERNECKI* et Pierre KRAUSZ.

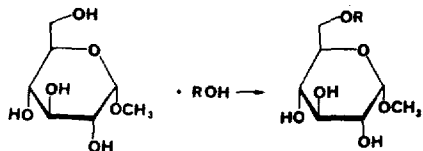
Université P. et M. Curie, Laboratoire de Chimie des Glucides, Bât. 74, E6,
 4 Place Jussieu, 75005, Paris, FRANCE.

Summary: Treatment of unprotected methyl- α -D-glucopyranoside, N-acetyl-glucosamine and maltose with methacrylic acid, 1-adamantanecarboxylic acid, 2',7'-dichlorofluorescein or phenol in the presence of triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate gave C-6 (or C-6' for maltose) esterified or etherified sugars in acceptable yields.

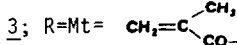
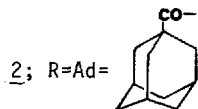
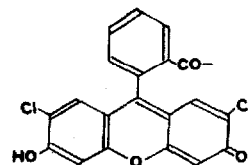
Malgré des réactivités différentes de leurs groupes hydroxyles (1), une modification directe de glucides aboutit en général à des mélanges qui peuvent être évités en bloquant certains hydroxyles. Des méthodes chimiques utilisant des sucres non protégés ont été publiées ces dernières années (2,3). Cependant la sélectivité est quelquefois faible (4).

Nous reportons ici nos résultats concernant l'estérification (étherification) de l'hydroxyle primaire de dérivés glucidiques à l'aide d'acides carboxyliques (phénol) dans les conditions de la réaction de MITSUNOBU (6). Les groupements suivants ont été introduits: le méthacryloyle (Mt) dans le but d'aboutir à des polymères biodégradables (7), la 2',7'-dichlorofluorescéine (Fl) pour obtenir des glucides marqués (8), ainsi que le phényle (Ph) et l'adamantoyle (Ad) (9). Le méthyl- α -D-glucopyranoside a été utilisé pour mettre au point le protocole opératoire décrit ci-dessous pour une millimole de substrat.

Dans une solution de glucide et de Ph_3P (1,5-2,5 éqts) dans le DMF (sauf mention contraire) on introduit lentement (30-180 min.) une solution d'acide carboxylique ou de phénol (1 éqt) et d'azodicarboxylate d'éthyle (1,5-2,5 éqts). Après réaction à 20 °C, les composés 1 (39%), 2 (26%), 3 (55%, THF) et 4 (30%, pyridine) sont isolés par chromatographie (10).



1; R=Fl=



4; R=Ph

L'emploi de quantités rigoureusement stoechiométriques de glucide et d'entité acide (phénol) permet d'obtenir une très bonne régiosélectivité.

Ces résultats ont été étendus à la modification de l'hydroxyle primaire d'un sucre réducteur; la N-acétylglucosamine. Les dérivés 5 (R=Mt, 48%), 6 (R=Ad, 38%), 7 (R=Fl, 34%) et 8 (R=Ph, 41%, pyridine) ont été ainsi obtenus (10). Seul l'hydroxyle primaire a été modifié, ce qui complète utilement la méthode de Plusquellec et coll. (2c) qui affecte l'hydroxyle anomère. Dans le cas du maltose, la réaction se fait uniquement sur l'hydroxyle en C-6' sans modifier l'autre hydroxyle primaire, et conduit à 9 (R=Mt, 20%), 10 (R=Ad, 28%), 11 (R=Fl, 31%) et 12 (R=Ph, 62%) (10). Dans ce cas, la méthode classique de protection-déprotection est difficilement applicable étant donné la similitude de réactivité des hydroxyles primaires (11).

Afin de tester notre travail par rapport aux systèmes existants, nous avons étudié la fixation d'un acide gras sur le glucose. Avec l'acide laurique, nous avons obtenu exclusivement le 6-O-lauryl-D-glucose avec un rendement de 50%. Cette même réaction se fait avec un rendement de 35% en présence d'une lipase (5). D'autre part, l'estérification par l'acide myristique (rendement global: 47 à 59%) selon (3a) nécessite la transformation préalable de l'acide en alkyl-N-thiazoline-2-thione et touche également l'hydroxyle en C-2. Notre méthode est donc plus efficace que celles qui ont été décrites jusqu'ici.

L'application de cette méthodologie à la synthèse d'autres composés présentant un intérêt biologique est en cours dans notre laboratoire.

REFERENCES ET NOTES

- (1) A.HAINE, *Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.*, 33, 1925, (1976).
- (2) (a) H.PFANDER et LADERACH, *Carbohydr.Res.*, 99, 175, (1982).
 (b) D.PLUSQUELLEC, F.ROULLEAU et E.BROWN, *Tetrahedron Let.*, 25, 1901, (1984).
 (c) D.PLUSQUELLEC, F.ROULLEAU, F.BERTHO et M.LEFEUVRE, *Tetrahedron*, 42, 2457, (1986).
- (3) (a) Estérification: D.PLUSQUELLEC et K.BACZKO, *Tetrahedron Let.*, 28, 3809, (1987).
 (b) Carbamoylation: D.PLUSQUELLEC et M.LEFEUVRE, *Tetrahedron Let.*, 28, 4165, (1987).
 (c) Arylation: M.PETITOU, P.DUCHAUSSOY et J.CHOAY, *Tetrahedron Let.*, 29, 1389, (1988).
 (d) Thioestérification: G.DESCOTES et J.MENTECH, "Third European Symposium on Carbohydrate", Grenoble, (1985).
- (4) H.GRUBER, *Monatsh.Chem.*, 112, 273, (1983).
- (5) M. THERISODE et A.M.KLIBANOV, *J.Am.Chem.Soc.*, 108, 5638, (1986).
- (6) O.MITSUNOBU, *Synthesis*, 1, (1981).
- (7) Y.KOYANA, A.YOSHIDA et K.KURIDA, *Polymer J.*, 18, 479, (1986).
- (8) E.COLES, V.REINHOLD et S.A.CARR, *Carbohydr.Res.*, 139, 1, (1985).
- (9) S.UMEZAWA, *Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.*, 31, 111, (1974).
- (10) Rendements non optimisés. La structure des composés décrits a été déterminée par analyse (C, H, N) et spectroscopie (I.R. et ¹H-R.M.N.).
- (11) R.KHAN, *Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.*, 39, 213, (1981).

(Received in France 25 June 1988)