

AZIDOMERCURATION-DEMERCURATION: VOIE D'ACCES AUX AMINO-SUCRES.

S. CZERNECKI, C. GEORGOULIS et C. PROVELENGHIU*

Laboratoire de Cinétique et Mécanismes de Réactions Organiques, CNRS ER 84 associée à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05.

An improved method of azidomercuriation with mercuric trifluoroacetate is described. Applied to unsaturated carbohydrates it provides a high yield synthesis of aminosugars. In the example herein reported, 80% regioselectivity and total stereospecificity are obtained.

Nous avons précédemment décrit la synthèse régiosélective et stéréospécifique d'alcools et d'éthers par alcoyloxymercuration d'une oléfine glucidique(1)

Nous avons pu montrer que l'encombrement de la double liaison et la taille du nucléophile régissent la régiosélectivité. Pour la stéréospécificité, l'hypothèse de la coordination du mercure par les oxygènes du substrat entraînant le blocage de configuration du mercurinium intermédiaire a été retenue.

Le présent travail a été entrepris pour savoir si ces mêmes facteurs pouvaient permettre l'introduction régiosélective et stéréospécifique d'une fonction azotée. On voit tout l'intérêt d'une application à la synthèse des aminosucres, si pour ces mercurations la stéréospécificité était également observée.

Pour permettre la comparaison avec nos résultats antérieurs, nous avons dans un premier temps, opéré sur la même oléfine que pour l'alcoyloxymercuration, le 3-O-benzyl-5,6-didéoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xyllo-hex-5-éno-furanose I, dont les caractéristiques structurales permettent de révéler et préciser les aspects mécanistiques de ce type de réaction.

Le substrat I pose en effet le problème de la régiosélectivité, par l'encombrement disymétrique de sa double liaison, l'addition pouvant se faire en C-5 ou C-6.

D'autre part, bien que l'introduction du nucléophile en C-5 puisse être envisagée de deux façons différentes conduisant respectivement à des dérivés D-*gluco* ou L-*ido*, on peut, en se référant aux résultats de l'alcoyloxymercuration, espérer l'introduire en configuration D-*gluco*, ce qui, à partir du substrat I, permettra d'accéder à un aminosucre : la 6-déoxynojirimycine V (2).

De façon générale, les réactions d'amino-(3)acétamido-(4)et azidomercuriation(5) n'aboutissent pas à d'aussi bons résultats que les alcoyloxymercurations

* Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de Mlle C. PROVELENGHIU.

Nous avons pu le vérifier lors des essais que nous avons pratiqués sur le substrat I. Nous n'avons, en effet, obtenu de résultats exploitables que dans le cas de l'azidomercuration. Comme de plus cette dernière présente l'avantage de conduire après réduction des azotures formés à des amines *primaires*, c'est dans cette voie que nous nous sommes finalement orientés.

Toutefois, la méthode d'azidomercuration décrite par C.H.Heathcock(5a) que nous avons appliquée à I conduit à un mélange de 35% d'alcools et 15% d'acétates pour 20% d'azotures(cf.Tableau). Utilisée par ailleurs par J.S. Brimacombe et al.(5c) pour la synthèse d'un aminosucre branché, cette méthode conduit à 43% d'azoture, ce qui n'est pas non plus satisfaisant dans la perspective d'une méthode générale de synthèse des aminosucres.

Ce n'est qu'après l'étude des différents facteurs intervenant dans le mécanisme complexe de l'azidomercuration(6) que nous avons pu mettre au point les conditions particulières qui permettent d'atteindre des rendements de 90% en azotures (cf.Tableau): On ajoute 10 mmoles de trifluoroacétate mercurique à une solution de 30 mmoles d'azoture de sodium dans 100 cc de mélange THF/H₂O 1:1 (7). Par addition de 10 mmoles d'oléfine I, on obtient en 48h à 60°C et à pH faiblement acide une mercuration *quantitative*.

Cependant, après neutralisation par l'hydrogénocarbonate de potassium, et démercuration à 0°C par le borohydrure de potassium (1M) en solution dans la potasse aqueuse (3M), il se reforme environ 10% de l'oléfine de départ (8).

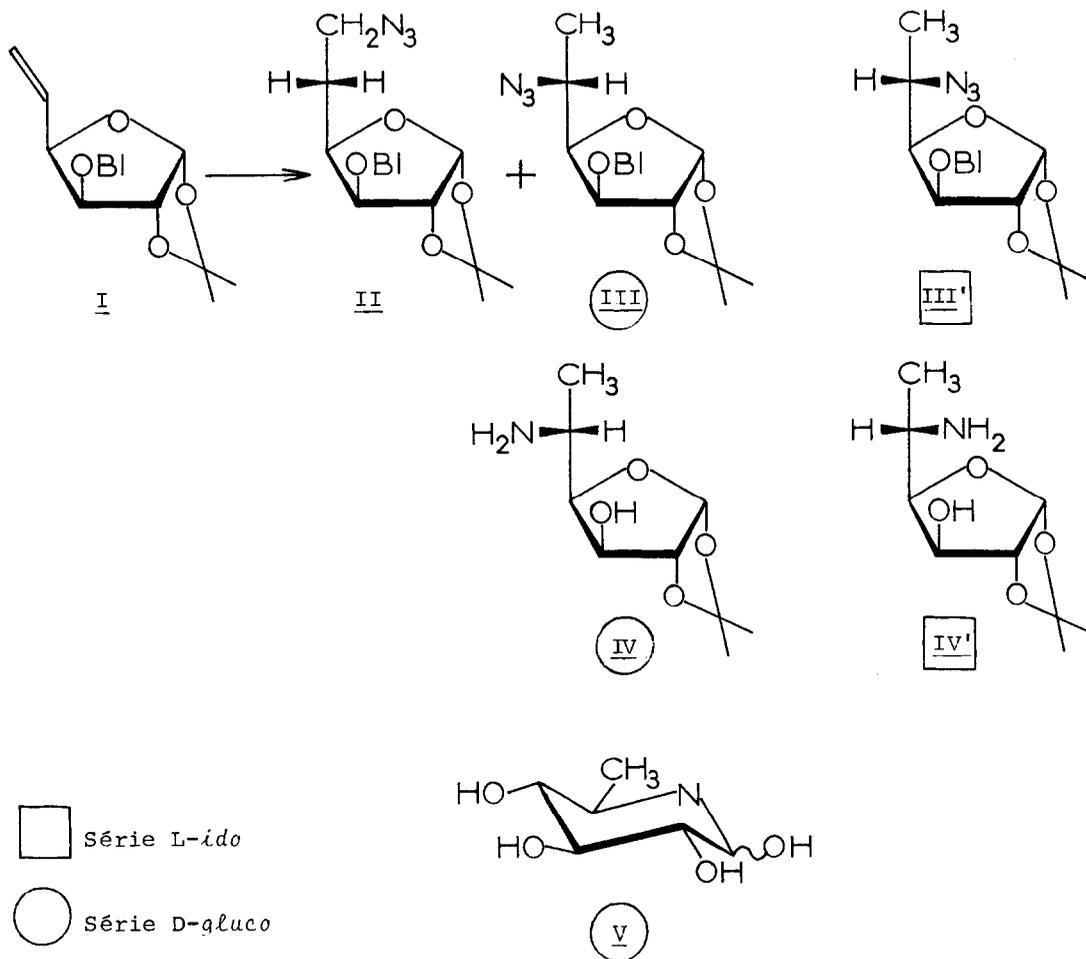
Par extraction à l'éther et évaporation du solvant, on obtient, outre les 10% d'oléfine, deux produits II et III qui ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice (éther/pentane 10:90) dans les proportions 1:4 (cf. Tableau), et qui ont été identifiés par analyse et spectroscopie (9).

Le produit II est un dérivé 6-azido, ce qui montre que la dissymétrie de la double liaison entraîne, comme lors de l'alcoyloxymercuration, une part d'addition en position anti-Markovnikov (1).

Le produit majoritaire III est un dérivé 5-azido. Par corrélation chimique, la configuration *D-gluco* lui a été attribuée : en effet, la réduction catalytique (Pd sur charbon) de la fonction azoture suivie d'hydrogénolyse du groupe-benzyle, conduit au 5-amino-5,6-didéoxy-1,2-O-isopropylidène- α -*D-gluco*-furanose IV déjà connu (2) et précurseur de la 6-déoxynojirimycine V. Les données spectrales et les caractéristiques physiques de IV sont en accord avec celles de la littérature (2)(9).

Par ailleurs, le dérivé 5-azido de configuration *L-ido* III' synthétisé par une voie différente (10) présente en chromatographie sur couche mince (silice, éther/pentane 1:4) un R_f nettement différent de celui de I, II et III; il est absent du mélange obtenu par extraction.

Le dérivé 5-azido *D-gluco*, est donc seul formé, ce qui implique que l'attaque du nucléophile sur le carbone prochiral C-5 est stéréospécifique, et se fait du même côté que pour l'alcoyloxymercuration (1).



TABLEAU

Sel mercurique	Conditions	% azotures formés	Composition du mélange d'isomères		% Mercuration	% Oléfine reformée	% Autres produits
			% II	% III			
$\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	60°C 70 h	20	25	75	100	10	Alcools 35 Acétates 15 Autres prod.30
$\text{Hg}(\text{CF}_3\text{COO})_2$	60°C 48 h	90	20	80	100	10	Prod.lourds <1

Bien que sur certains points les mécanismes des deux réactions diffèrent (6), l'azidomercuration conserve les aspects stéréospécifiques et régiosélectifs des réactions d'alcoyloxymercuration. De même, les conditions expérimentales demeurent modérées et compatibles avec la série glucidique.

L'azidomercuration-démmercuration apparaît ainsi comme une méthode prometteuse. Sa stéréospécificité constitue un avantage déterminant, en particulier dans le domaine des glucides, comme nous avons pu le montrer dans la synthèse d'aminosucres que nous avons choisie comme support de cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) S. CZERNECKI, C. GEORGOULIS et C. PROVELENGHIU, Tetrahed.Lett., 31, 2623, (1975)
- 2) S. INOUE, Sci.Reports of Meiji Seika Kaisha, 11, 52, (1970)
IV : TF = 86-87°C, $[\alpha]_D^{24} = -34^\circ$ (1,21,CHCl₃) IV' : TF = 128°C, $[\alpha]_D^{24} = -24^\circ$ (0,79,CHCl₃)
- 3) A. LATTES et J.J. PERIE, Tetrahed.Lett., 51, 5165, (1967)
- 4) H.C. BROWN et J.T. KUREK, J.Amer.Chem.Soc., 91, 5647, (1969)
- 5a) C.H. HEATHCOCK, Angew.Chem.internat.Edit., 8, 134, (1969)
 0,3 mole NaN₃, 0,1 mole Hg(CH₃COO)₂, 0,1 mole d'alcène dans THF/H₂O 1:1, de 16h à 70h à 50-90°C, sous agitation, cf. Note (7)
- b) J.E. GALLÉ, A. HASSNER, J.Amer.Chem.Soc., 94, 3930, (1972)
- c) J.S. BRIMACOMBE, J.A. MILLER et U. ZAKIR, Carbohydr.Res., 41, C3, (1975), (ibid) 44, C9, (1975), (ibid) 49, 233, (1976)
- 6) L'étude du mécanisme de l'azidomercuration, ainsi qu'une étude tendant à préciser les caractères structuraux dont dépend la stéréospécificité, feront l'objet de prochaines publications.
- 7) NOTE : Afin d'éviter les RISQUES D'EXPLOSION consécutifs à la formation d'azoture mercurique *solide*, il est recommandé de procéder, en agitant, à l'addition des réactifs dans cet ordre, et d'utiliser des solutions THF/H₂O suffisamment *diluées* dont l'utilisation ne présente pas de danger.
- 8) R.A. KRETCHMER, R.A. CONRAD et E.D. MIHELICH, J.Org.Chem., 38, 1251, (1973) et réf. incluses.
- 9) Pour tous les composés les résultats analytiques correspondent à la formule brute à ±0,3% au plus, valeurs confirmées par la spectroscopie de masse. Les spectres IR et ¹H RMN sont conformes aux structures proposées.
II: liq., $[\alpha]_D^{25} = -50,2^\circ$ (2,CHCl₃) III: liq., $[\alpha]_D^{25} = -39,5^\circ$ (2,CHCl₃)
IV: TF = 87-89°C, $[\alpha]_D^{25} = -34,0^\circ$ (2,CHCl₃)
- 10) Résultats non publiés.

(Received in France 30 July 1979)