



0040-4039(94)E0274-2

Synthèse Directe d'Azotures de Glycosyle

Moulay-Larbi Larabi, Catherine Fréchou et Gilles Demailly*

Laboratoire de Chimie Organique, Groupe de Valorisation des Glucides
Faculté des Sciences, 33 rue Saint Leu, 80039 Amiens (France)
Fax (33) 22 82 75 76

Abstract : Azidation of some unprotected aldoses with the $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{N}\text{-chlorosuccinimide}\text{-LiN}_3$ system leads regioselectively to glycosyl azides ; 1,2-trans compounds are obtained stereoselectively.

Les azotures de glycosyle constituent une famille importante de dérivés de sucres¹. Par réduction du groupement azoture ils conduisent aux glycosylamines, précurseurs de glycopeptides² et de N-glycopolymères³, mais aussi utilisées pour la synthèse stéréosélective d' α -amino nitriles, d' α -amino acides et d' α -amino phosphonates optiquement actifs⁴. De plus, les azotures de glycosyle sont les précurseurs d'autres dérivés de sucres : N-glycosides hétérocycliques⁵, phosphinimines⁶, ou bromoimines⁷. Enfin, la photochimie d'azotures de glycosyle peut conduire aux aldoses inférieurs correspondants⁸.

La synthèse des azotures de glycosyle est couramment réalisée par réaction d'azotures métalliques sur des halogénures de glycosyle^{1,2e,9}, parfois en transfert de phase^{2c,2f,2h,10}. Ces composés ont aussi été obtenus par réaction d'esters de glycosyle avec l'azoture de triméthylsilyle en présence d'acide de Lewis^{9c,11}, par réaction d'acide nitreux sur des glycosylhydrazines¹², par réaction d'un azoture sur un phosphate de glycosyle¹³ ou sur un 1,2-anhydro- α -D-hexopyranose¹⁴. Une dernière voie d'accès consiste à activer l'hydroxyle anomérique de composés où tous les autres hydroxyles sont protégés, sous forme de sels d'alkoxyphosphonium qui, isolés, réagissent avec un azoture de phosphonium pour donner les azotures de glycosyle¹⁵. Toutes ces synthèses décrites comportent plusieurs étapes ; elles sont stéréosélectives, la stéréochimie de l'azoture dépendant de celle des précurseurs.

Nous proposons ici la première synthèse directe, à notre connaissance, d'azotures de glycosyle en une seule étape à partir d'aldoses non protégés.

Nous avons constaté que la réaction du D-glucose avec plusieurs systèmes permettant le remplacement direct d'un hydroxyle par un azoture conduisait régiosélectivement à l'azoture de D-glycosyle (Tableau 1). Le système tétrahalogénure de carbone-triphénylphosphine en présence d'un azoture métallique a été utilisé pour azider sélectivement des carbones primaires de sucres en présence de carbones secondaires non anomériques¹⁶. Le traitement du D-glucose avec Ph_3P (26q) et CBr_4 (26q) en présence de LiN_3 ou ZnN_6 ¹⁷ (26q) dans le DMF ou la pyridine nous a conduit à l'obtention de l'azoture de glycosyle comme produit principal, mais avec des rendements peu satisfaisants (30 à 44%). Le système N-halosuccinimide-triphénylphosphine dans le DMF a été utilisé pour halogéner sélectivement

le carbone primaire de glycosides¹⁸. Nous avons traité le D-glucose avec la N-chlorosuccinimide (26q) et Ph₃P (26q) en présence de LiN₃ (26q) dans le DMF, l'azoture de glucosyle est alors obtenu avec un rendement (75%) et une stéréosélectivité ($\beta/\alpha = 14$) très satisfaisants.

TABLEAU 1 : Azidation directe du D-glucose

Système d'azidation	Solvant	Rendement isolé en azoture de glycosyle
Ph ₃ P/CBr ₄ /LiN ₃	DMF	30 % ($\beta/\alpha = 8$)
Ph ₃ P/CBr ₄ /ZnN ₆	DMF	40 % ($\beta/\alpha = 3$)
Ph ₃ P/CBr ₄ /ZnN ₆	pyridine	44 % ($\beta/\alpha = 1$)
Ph ₃ P/NCS/LiN ₃	DMF	75 % ($\beta/\alpha = 14$)

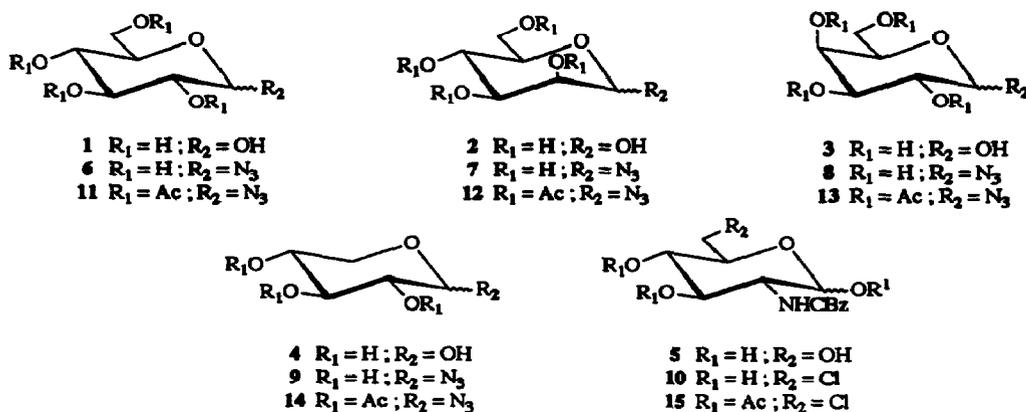
Nous avons vérifié par un suivi en RMN des réactions d'azidation utilisant CBr₄ ou la N-chlorosuccinimide que ces différents systèmes conduisent à l'activation de l'hydroxyle anomérique sous forme de sel d'alkoxyphosphonium, permettant alors une substitution par l'ion azoture¹⁹. Le tableau 2 rassemble les résultats que nous avons obtenus lors de la réaction de plusieurs aldoses avec le système Ph₃P(26q)-NCS(26q)-LiN₃(26q) dans le DMF.

TABLEAU 2 : Réaction d'aldoses avec le système Ph₃P-NCS-LiN₃

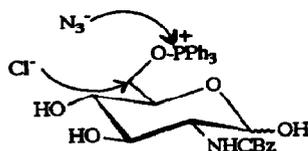
Substrat	Produit	Temps de réaction	Rendement isolé	Stéréosélectivité	Dérivés acétylés	Références lit. RMN des dérivés acétylés
1	6	22 h	75 %	$\beta/\alpha = 14$	11	10 - 11a - 13
2	7	24 h	52 %	$\alpha/\beta = 3$	12	9b - 11 a - 13
3	8	96 h	66 %	$\beta/\alpha = 8$	13	10 - 11a - 11b - 13
4	9	48 h	65 % 85 % *	$\beta/\alpha = 13$	14	11 a
5	10	22 h	50 %	$\alpha/\beta = 4$	15	21

* 3 eq LiN₃

Les réactions sur le D-mannose 2, le D-galactose 3, et le D-xylose 4 conduisent, comme pour le D-glucose 1, régiosélectivement aux azotures de glycosyle 6 à 9 correspondants avec de bons rendements (52 à 75%) et une stéréosélectivité envers les dérivés 1,2-trans. Dans le cas du D-xylose 4, l'utilisation d'un équivalent supplémentaire de LiN₃ permet d'augmenter nettement le rendement en 9 (85%). Cette réaction permet donc l'obtention directe d'azotures de glycosyle non protégés, une acétylation ultérieure ayant permis leur caractérisation.



Par contre, nous avons constaté que la N-benzyloxy-D-glucosamine **5** conduit majoritairement à un dérivé **10** non azidé, mais chloré en C-6. Nous pouvons interpréter ce résultat ainsi : d'abord, la réaction sur le carbone anomérique serait empêchée à cause de l'encombrement stérique en C-2 ; de plus, Hanessian et coll²⁰, observant que le système $Ph_3P-NBS-LiN_3$ dans le DMF ne permet pas l'azidation du carbone primaire de glycosides, pensent que l'ion azoture attaque alors sur le phosphore du sel d'alkoxyphosphonium formé, et non sur le carbone primaire ainsi activé. L'ion chlorure réagit par contre sur le carbone primaire activé, conduisant au dérivé chloré isolé.



En conclusion, le système Ph_3P-N -chlorosuccinimide- LiN_3 dans le DMF a conduit à l'azidation régiosélective du carbone anomérique de plusieurs aldoses non protégés, permettant ainsi la synthèse en une seule étape des azotures de glycosyle correspondants avec de bons rendements et une stéréosélectivité envers les dérivés de stéréochimie 1,2-trans.

Modes Opératoires :

(a) Système $Ph_3P-CBr_4-(LiN_3$ ou $ZnN_6)$: à une solution d'aldose dans le DMF ou la pyridine (50 ml/g), refroidie à 0°, sont ajoutés Ph_3P (2éq) ou ZnN_6 (1,5 à 2éq), puis 5 min après CBr_4 (2éq). La solution est chauffée à 50° sous argon, puis même traitement que (b).

(b) Système $Ph_3P-NCS-LiN_3$: à une solution d'aldose dans le DMF (50ml/g), refroidie à 0°, sont ajoutés NCS (2éq), puis Ph_3P (2éq) par petites portions, et enfin 5 min après LiN_3 (2éq). La solution est ensuite agitée à 5°c. Quand une CCM (AcOEt-MeOH-eau = 45-5-3) ne montre plus d'évolution, de l'eau (1ml/ml de DMF) est ajoutée au milieu réactionnel, puis une solution saturée de $NaHCO_3$ jusqu'à pH 7. L'agitation est maintenue 1h, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange CH_2Cl_2 -eau, et décanté. La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite, et le résidu est chromatographié sur silice.

Références :

1. Michael F. et Klemer A., *Adv. Carbohydr. Chem. Bioch.* 1961, 16, 85-103.
2. (a)Takeda T., Sugiura Y., Ogihara Y. et Shibata S., *Can. J. Chem.*, 1980, 58, 2600-2603. (b)Ogawa T., Nakabayashi S. et Shibata S., *Agric. Biol. Chem.*, 1983, 47, 281-285. (c)Kunz H. et Waldmann H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 883-885. (d)Kunz H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 294-308. (e)Nakabayashi, Warren C. D. et Jeanloz R. W., *Carbohydr. Res.*, 1988, 174, 279-289. (f)Kunz H., Waldmann H. et Marz J., *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 45-49. (g)Augé C., Gautheron C. et Pora H., *Carbohydr. Res.*, 1989, 193, 288-293. (h)Thiem J. et Wiemann T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, 80-82. (i)Amisfeld S. T. et Lansbury P. T., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5560-5562.
3. (a)Kallin E., Lönn H., Norberg T. et Elofsson M., *J. Carbohydr. Chem.*, 1989, 8, 597-611. (b)Roy R. et Laferrriere C. A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1990, 1709-1711.
4. (a)Kunz H., Sager W., Schanzenbach D. et Decker M., *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, 649-654. (b)Kunz H., Pfrengle W., Ruck K. et Sager W., *Synthesis*, 1991, 1039-1042. (c)Laschat S. et Kunz H., *Synthesis*, 1992, 90-91.
5. (a)Michael F. et Baum G., *Chem. Ber.*, 1957, 90, 1595-1596. (b)Smith C. W., Sidwell R. W. Robins R. K. et Tolman R. L., *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 883-887. (c)Chrétien F. et Gross B., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 263-267.
6. Kovacs J., Pinter I., Szego F., Toth G. et Messner A., *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1979, 101, 7-16.
7. Praly J. P., Di Stefano C., Somsak L. et Descotes G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 200-201.
8. Plenkiewicz J., Hay G. W. et Szarek W. A., *Can J. Chem.*, 1974, 52, 183-185.
9. (a)Bertho A. et Nussel H., *Chem. Ber.*, 1930, 63, 836-843. (b)Gyorgydeak Z. et Paulsen H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1977, 1987-1991. (c) Peto C., Batta G., Gyorgydeak Z. et Sztaricskai F., *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, 505-507. (d)Li C., Ashok Arasappan et Fuchs P.L., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3535-3538.
10. Tropper F. D., Andersson F. O., Braun S. et Roy R., *Synthesis*, 1992, 618-620.
11. (a)Paulsen H., Gyorgydeak Z. et Friedmann M., *Chem. Ber.*, 1974, 107, 1568-1578. (b)Szilagyi L. et Gyorgydeak Z., *Carbohydr. Res.*, 1985, 143, 21-41. (c)Stimac A. et Kobe J., *Carbohydr. Res.*, 1992, 232, 359-365.
12. Williams J. M., *Carbohydr. Res.*, 1983, 117, 89-94.
13. Sabesan S. et Neira S., *Carbohydr. Res.*, 1992, 223, 169-185.
14. Gordon D. M; et Danishefsky S. J., *Carbohydr. Res.*, 1990, 206, 361-366.
15. Castro B., Chrétien F. et Gross B., *Synthesis*, 1979, 937-939.
16. (a)Hata T., Yamamoto I. et Sekine M., *Chem. Letters*, 1975, 977-980. (b)Yamamoto I., Sekine M. et Hata T., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1980, 1, 306-310. (c)Beaupère D., Stanik B., Uzan R. et Demajilly G., *Carbohydr. Res.*, 1989, 191, 163-166. (d)de Raadt A. et Stütz A. E., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 189-192.
17. Viand M. C. et Rollin P., *Synthesis*, 1990, 130-132.
18. (a)Hannesian S., Pongpipom M.M. et Lavalée P., *Carbohydr. Res.*, 1972, 24, 45-56. (b)Hannesian S. et Lavalée P., *Carbohydr. Res.*, 1973, 28, 303-311. (c)Hodosi G., Podanyi B. et Kuszmann J., *Carbohydr. Res.*, 1992, 230, 327-342.
19. Résultats à paraître.
20. Hannesian S., Ducharme D., Massé R. et Capman M. L., *Carbohydr. Res.*, 1978, 63, 265-269.
21. Belkhouya N., thèse Amiens 1991.

(Received in France 20 December 1993; accepted 3 February 1994)