

206. Préparation de phosphonates de sucres ramifiés par addition nucléophile conjuguée¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet, Jean-Richard Neeser, Luis Gonzalez et Etienne J. Charollais

Institut de Chimie Pharmaceutique et Pavillon des Isotopes de l'Université, CH-1211 Genève 4

(29.VI.79)

Preparation of unsaturated sugars phosphonates using nucleophilic conjugate addition

Summary

Different types of phosphorus nucleophiles underwent conjugate addition reaction with one of the branched-chain sugars **4**, **5** or **11** the addition taking place either on the *endo* or the *exo* face of the furanose ring (or on both faces in the case of **11**). The configuration at C(3) of these new phosphorus-bearing types of sugars as well as the configuration at the phosphorus atom of the cyclic phosphinates **9** and **10** was established by NMR. ($^3J_{P,H-C(2)}$, $^3J_{P,C(1)}$). Small amounts (7%) of the spiro enol phosphonate **16** were formed when **11** reacted with trimethyl phosphite.

Nous décrivons ci-dessous de nouvelles additions nucléophiles conjuguées de réactifs phosphorés sur la double liaison activée de sucres insaturés ramifiés. L'intérêt de ces synthèses est double: préparation d'analogues de sucres phosphates qui devraient permettre d'accéder à des nucléotides modifiés d'intérêt biologique, utilisation de ces nouveaux composés comme modèles pour l'étude par RMN. des couplages ^{31}P , ^{13}C et ^{31}P , 1H .

Nous avons rapporté [2] la préparation de **1**, **2** et **3** à partir de **4** [3], sans néanmoins spécifier la configuration en C(3) de ces sucres phosphorés. L'examen de leurs constantes de couplage, $^3J_{P,H-C(2)}$, $^3J_{P,H-C(4)}$ et $^3J_{P,C(1)}$ (cf. *Tableau*) prouve leur configuration *ribo*. En effet, les couplages $^3J_{P,H}$ [4] et $^3J_{P,C}$ [5] obéissent à une loi de type *Karplus*; ainsi les composés de configuration *R* présentent une valeur nulle de $^3J_{P,H-C(2)}$ et ceux de configuration *S* (ainsi que l'oxyde de phosphine **1**) une valeur nulle de $^3J_{P,C(1)}$. Des informations plus détaillées sur l'ensemble des constantes de couplage relevées dans les spectres de ces dérivés phosphorés et en particulier la démonstration de l'intérêt de l'étude des couplages ^{13}C , ^{31}P pour la détermination de la géométrie de ces molécules, seront données dans le mémoire définitif.

¹⁾ Sucres phosphorés IV; III: [1].

²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

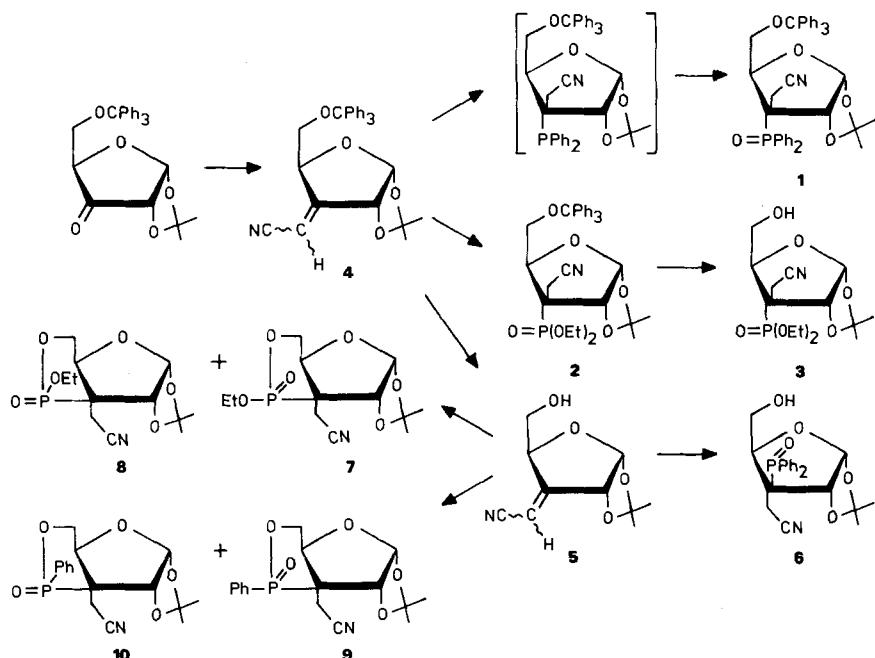
Tableau. Quelques caractéristiques de sucres phosphorés

Composé	Configuration en C(3)	F.	$[\alpha]_D (c, t^0)$	${}^3J_{P,H-C(2)}$	${}^3J_{P,H-C(4)}$	${}^3J_{P,C(l)}$
1	R	203,3-203,9°	+ 119,5° (0,9, 21)	0	4,5	0
2	R	69,5-72,7° ^b	+ 38,7° (1,0, 24)	0	5,1	10,1
3	R	gomme	+ 51,9° (1,0, 22)	0	5,1	10,1
13	R	gomme	+ 15,5° (1,0, 23)	0	6,4	10,9
16	R	157,3-157,7°	+ 63,5° (1,0, 23)	0	5,8	12,2
6	S	174,5-176,9°	- 21,5° (1,2, 22)	8,1	22,4	0
12	S	gomme	+ 13,1° (1,2, 22)	6,6	?	0
7	S	gomme	+ 57,8° (1,4, 22)	6,0	24,5	0
8	S	149,8-153,5°	+ 49,2° (1,0, 22)	6,0	24,3	0
9	S	243,9-244,4°	+ 50,3° (1,0, 23)	5,7	21,0	0
10	S	147,9-149,2°	+ 127,7° (1,6, 22)	7,4	20,7	0

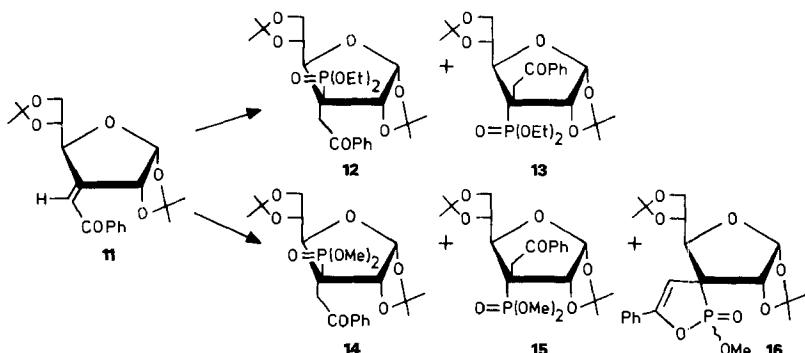
^a) Dans CHCl₃. ^b) Cristallise avec une molécule de CHCl₃.

Traité par le diphénylphosphinite d'éthyle, **5** [2] fournit le produit d'addition sur la face *exo* **6**³) (rdt. 58%).

Le mélange (2:1) des phosphonates cycliques **7** et **8** est obtenu par action sur **5** du phosphite de triéthyle tandis que le mélange (1:1) de **9** et **10** est préparé en utilisant comme nucléophile le phénylphosphonite de diéthyle (rdt. 55 resp. 60%). Les composés **7** à **10** possèdent la configuration S en C(3) (*cf. Tableau*); **7** et **8** d'une part, et **9** et **10** d'autre part, diffèrent par leur configuration au niveau de



³) Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les composés décrits sont en accord avec les structures proposées.



l'atome de phosphore. Les configurations de **9** et **10** sont faciles à établir: dans le cas de **10** par exemple, les constantes de couplage et, en particulier, la valeur zéro de $J_{P,H_{pro-R-C(5)}}$ et de $J_{4,5_{pro-S}}$, indiquent une conformation voisine de E_4 ou 6T_4 pour le cycle furannique et de 4E pour le cycle oxaphospholanne. En tenant compte de cette conformation et du fait que H-C(1) de **10** est blindé de *ca.* 1 ppm. relativement à H-C(1) de **9**, on peut attribuer à **10** la configuration dans laquelle le groupement phényle est en position *endo* du système bicyclique oxolano-[b]oxaphospholanne soit *S* au niveau de l'atome de phosphore asymétrique. Les effets de déblindage des substituants de l'atome de phosphore de **7** et **8** ne pouvant être prévus de façon aussi univoque, l'attribution de configuration est plus aléatoire. La proposition faite l'est en fonction de similitudes entre des constantes de couplage de **7** et **9** d'une part et de **8** et **10** d'autre part ($^3J_{4,5_{pro-R}}$, $^3J_{4,5_{pro-S}}$, $^3J_{5,P}$, $^3J_{P,C\equiv N}$, $^3J_{P,C(2)}$).

Contrairement aux réactions précédentes, stéréosélectives au niveau de C(3), l'action sur **11** [6] de phosphites de trialkyle fournit un mélange d'épimères en C(3). Ainsi, le phosphite de triéthyle conduit à un mélange (38:62), résolu, de **12** et **13** (rdt. total 67%), tandis que le phosphite de triméthyle fournit, outre le mélange, non résolu, de **14** et **15** (rdt. total 37,4%), une faible quantité (7%) du phosphonate d'énon cyclique **16** dont la structure est établie en particulier par son spectre de 1H -RMN. ($\delta = 5,52$, d , $J_{P,H-C(3)} = 30,0$, 1 H, H-C(3')).

La plupart des méthodes techniques décrites ci-dessus seront sans doute applicables à la synthèse d'analogues de nucléotides.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (no 2.781.77), le Prof. *A. Buchs* et Mlle *O. Clerc* de l'enregistrement des SM., le Dr *K. Eder* de la réalisation des analyses élémentaires et M. *G. Moret* de la synthèse du composé **11**. Nous exprimons notre reconnaissance au Prof. *B. Gross* et à M. *P. Simon* (Université de Nancy, France) pour les spectres ^{31}P -RMN., au Dr *B. Willhalm* et à M. *W. Thommen* (Firmenich & Co. SA, Genève) pour les spectres ^{13}C - et 1H -RMN. (360 MHz pour 1H) et le Dr *U. Burger* et M. *J.P. Saulnier* pour les spectres ^{13}C -RMN. à 25,2 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, A. P. Bonenfant, K. D. Pallie & F. Habashi, Helv. 62, 1622 (1979).
- [2] J. M. J. Tronchet, J.-R. Neeser & E. Charollais, Helv. 61, 1942 (1978).
- [3] J. M. J. Tronchet, J.-R. Neeser & E. Charollais, Helv. 60, 243 (1977).
- [4] C. Benezra & G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France 1966, 1825; *ibid.* 1967, 624; A. A. Bothner-By & R. H. Cox, J. phys. Chemistry 73, 1830 (1969).
- [5] J. Thiem & B. Meyer, Org. magn. Res. 11, 50 (1978).
- [6] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, Carbohydr. Res. 44, 23 (1975).