

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 3P , ^{13}C et 3P , 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 , 3P 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.

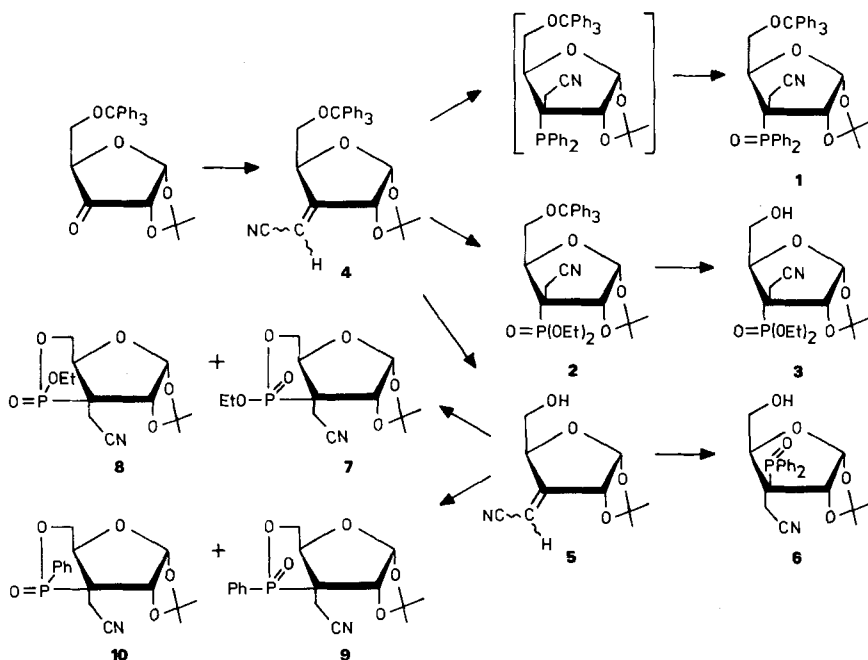
Tableau. Quelques caractéristiques de sucres phosphorés

Composé	Configuration en C(3)	F.	$[\alpha]_D$ (c, t°) ^{a)}	$^3J_{P,H-C(2)}$	$^3J_{P,H-C(4)}$	$^3J_{P,C(1)}$
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

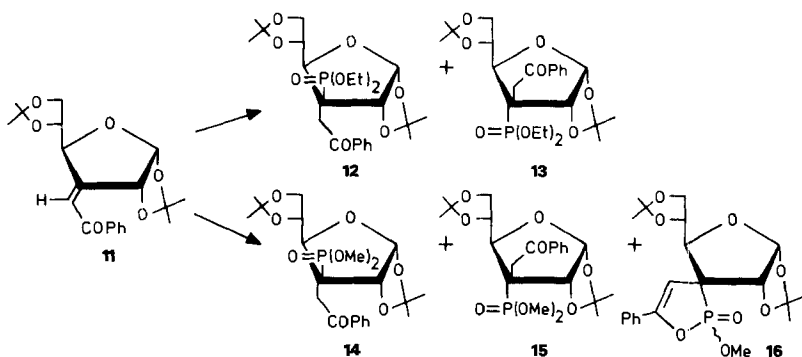
a) Dans $CHCl_3$. b) Cristallisé avec une molécule de $CHCl_3$.

Traité par le diphenylphosphinite 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 $J_{\text{P,H}_{\text{pro-R-C(5)}}$ et de $J_{4,5\text{pro-S}}$ indiquent une conformation voisine de E_4 ou oT_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 oxolanno[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 (${}^3J_{4,5\text{pro-R}}$, ${}^3J_{4,5\text{pro-S}}$, ${}^3J_{5,\text{P}}$, ${}^3J_{\text{P,C}\equiv\text{N}}$, ${}^3J_{\text{P,C(2)}}$).

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'énol cyclique **16** dont la structure est établie en particulier par son spectre de ${}^1\text{H}$ -RMN. ($\delta = 5,52$, *d*, $J_{\text{P,H-C(3')}} = 30,0$, 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 ${}^{31}\text{P}$ -RMN., au Dr B. Willhalm et à M. W. Thommen (Firmenich & Co. SA, Genève) pour les spectres ${}^{13}\text{C}$ - et ${}^1\text{H}$ -RMN. (360 MHz pour ${}^1\text{H}$) et le Dr U. Burger et M. J. P. Saulnier pour les spectres ${}^{13}\text{C}$ -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; *idem*, *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).