

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SUR QUELQUES DÉRIVÉS PHOSPHORES DE LA SPERMINE

Théodorine Bailly^a; Ramon Burgada^a

^a Laboratoire de Chimie des Organoéléments, CNRS (URA 473), Université Pierre et Marie Curie, Paris, Cedex 05, France

To cite this Article Bailly, Théodorine and Burgada, Ramon(1996) 'SUR QUELQUES DÉRIVÉS PHOSPHORES DE LA SPERMINE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 115: 1, 39 — 42

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509608037952

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509608037952>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SUR QUELQUES DÉRIVÉS PHOSPHORÉS DE LA SPERMINE†

THÉODORINE BAILLY et RAMON BURGADA

*Laboratoire de Chimie des Organoéléments, CNRS (URA 473),
Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris, Cedex 05, France*

(Received January 11, 1996; in final form January 19, 1996)

The reaction of spermine with aromatic aldehyde leads to an equilibrated system between the bis imine form 1' and the hexahydropyrimidine form 1. In contrary the formaldehyde adduct of spermine exist only on the hexahydropyrimidine form 9. 1–1' is readily hydrolyzed by HCl with regeneration of the aldehyde and spermine. The NaBH₄ reduction of 1–1' leads to the dibenzyl spermine 8 and the phosphonate adducts 2 or 6 are obtained from 1–1' and a hydrogen phosphonate. These last two reactions failed with 9. Inversely 9 and 1–1' reacts equably well with tetramethyl chloro dioxaphospholane with formation of cyclic phosphinamidates 10 and 5. In the second case a kinetic intermediate 3 can be observed by ³¹P NMR.

Key words: Protective group for spermine, amino phosphonate, phosphinamidate, bis imine-hexahydropyrimidine equilibrium.

Le phosphate de spermine a été observé pour la première fois par von Leeuwenhock¹ en 1677, sous forme cristalline, dans le fluide séminal humain; sa structure fut démontrée 247 ans plus tard par Rosenheim.² La spermine et la spermidine en dehors de leur importante activité biologique,³ ont été utilisées pour la synthèse de produits naturels⁴ ou comme squelette support de ligands dans la recherche de nouveaux siderophores⁵ ou comme agents thérapeutiques de décorporation des radionucléides.⁶

Il est clair qu'un blocage temporaire des atomes d'azote primaires ou secondaires de la spermine, permettant une fonctionnalisation sélective, serait d'une grande utilité synthétique. Le composé 9 Schéma 2, obtenu par réaction de la spermine avec le formol,⁴ est un exemple de ce type de protection.

Dans un précédent travail,⁷ nous avons montré l'intérêt de la fonction aminal (NCH₂N) comme groupe protecteur dans la réaction de Kabachnik-Fields appliquée à la trans diamino 1–2 cyclohexane dl. Dans le présent travail nous étudions quelques réactions de phosphorylation de la spermine ou de son produit d'addition sur les aldéhydes aromatiques tels que 1–1' Schéma 1.

La phosphorylation exhaustive de la spermine par le tétraméthyle chloro dioxaphospholane conduit à un composé 12 qui présente deux signaux d'égale intensité en ³¹P 141,6 et 145 ppm correspondant respectivement aux deux atomes de phosphores fixés sur les atomes d'azote primaires et secondaires de la spermine, Schéma 2. Par réaction de deux équivalents de benzaldéhyde, dans C₆H₆ à reflux, avec la spermine on obtient un adduit 1–1' F.102°C. La forme 1' n'est pas décelable en IR (pas d'absorption significative entre 1500 et 1700 cm⁻¹); seul un faible singulet en RMN ¹H à 7,73 ppm pourrait correspondre à un proton iminique ainsi qu'un singulet en ¹³C à 161 ppm qui pourrait correspondre à l'atome de carbone doublement lié à l'azote. Par contre le proton et l'atome de carbone benzylique de la forme hexahy-

†Cet article est dédié au Pr. J. G. Verkade à l'occasion de son soixantième anniversaire.

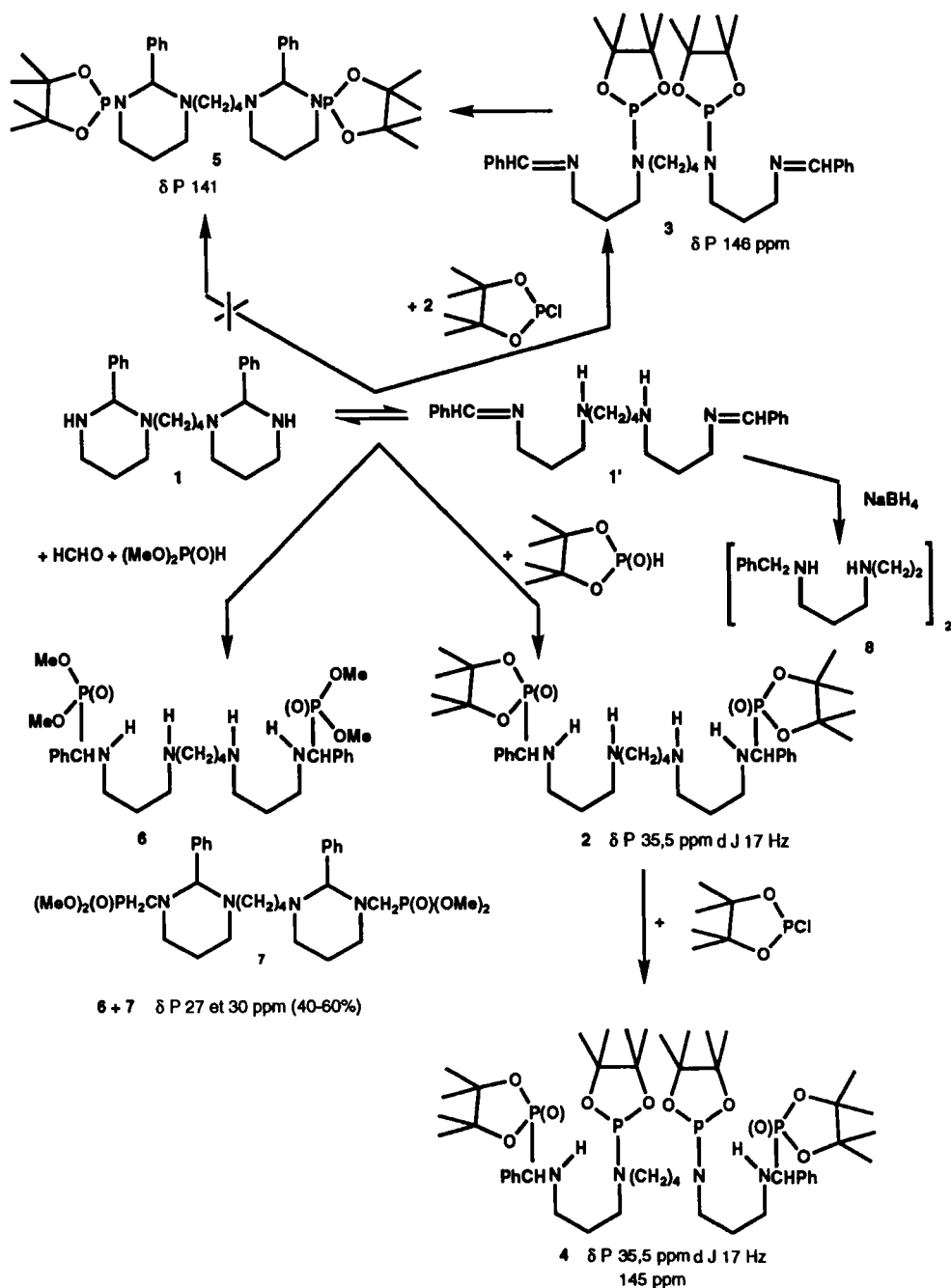


Schéma 1

dropyrimidine 1 présentent en ^1H deux singulets à 3,85 et 3,88 ppm et en ^{13}C deux singulets à 81,9 et 82 ppm correspondant aux deux diastéréoisomères possibles. 1 est quantitativement hydrolysé à 20°C. par HCl dilué pour régénérer le benzaldehyde et la spermine. De même 1-1' est réduit par NaBH_4 pour conduire avec un excellent

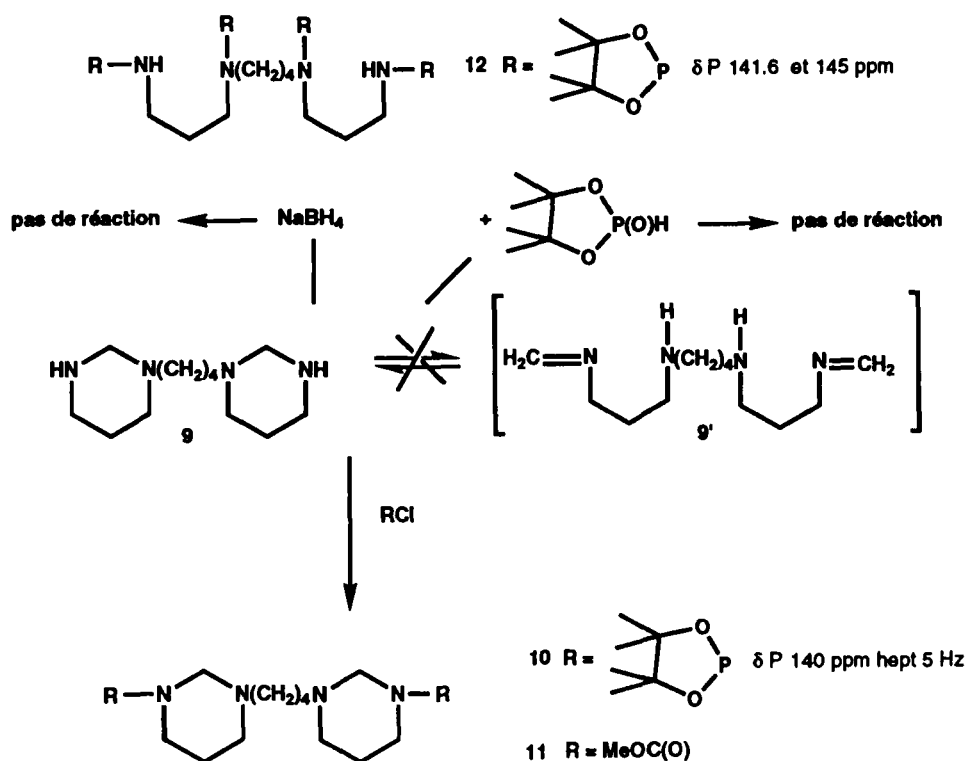


Schéma 2

rendement à la spermine dibenzylée **8** (^1H 1,4–1,52 m.; 1,67–1,74 m.; 2,59–2,72 m.; (12H); 3,79 s.(4H); 7,23–7,33 m.(10H). ^{13}C 28; 30,3; 48; 48,6; 50; 54; 126,8; 128; 128,3; 140,6). Le benzaldéhyde substitué en para par les groupes $-\text{COOMe}$ et $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$ réagit de la même manière. Weitz et Raymond⁸ ont décrit une réaction d'alkylation réductive des atomes d'azote terminaux de la spermine par réaction de celle-ci avec divers aldéhydes et cétones aliphatiques suivie d'une hydrogénation catalytique (H_2 , Pd/C 5% 3 atm.), ceci sans isolement des bases de Schiff présumées intermédiaires.

Contrairement à **1–1'** son homologue **9** (Schéma 2) n'est pas réduit par NaBH_4 et son hydrolyse par HCl concentré à reflux nécessite plusieurs heures. Par ailleurs **9** est inerte en présence d'hydrogène phosphonate $\text{P}(\text{O})\text{H}$, tandis que **1–1'** réagit dans le benzène à reflux pour conduire aux produits d'addition **2** et **6**. L'ensemble de ces réactions est favorable à l'hypothèse d'un équilibre entre les structures imine **1'** et hexahydropyrimidine **1** équilibre qui n'aurait pas lieu dans le cas de la structure **9**. Cette hypothèse est renforcée par le fait que le mélange formol diméthyle phosphite conduit par réaction avec le système **1–1'** à un mélange à peu près équimoléculaire du produit d'addition sur la forme imine soit **6** et du produit de la réaction de Mannich sur la forme hexahydropyrimidine soit **7**.

A nouveau la comparaison de la réaction de **9** et de **1–1'** avec le chloro tétraméthyle dioxaphospholane est édifiante. En effet **9** conduit sans ambiguïté à la for-

mation de l'hexahydropyrimidine phosphonylée **10**. Avec **1-1'** une mesure de $\delta^{31}\text{P}$ (CDCl_3) juste après la fin de l'addition du chloro tétraméthyle dioxaphospholane, en présence de Et_3N , montre la présence d'un pic à 146 ppm (95%) et d'un second pic à 140 ppm (5%), vingt minutes plus tard les deux pics sont à peu près d'égale intensité, puis le pic à 140 ppm devient majoritaire et enfin on constate une altération du produit avec apparition de pics à 37,5; 22,3 et 20,7 ppm.

Cette évolution semble correspondre à une réaction cinétiquement contrôlée dont le produit subit ensuite une stabilisation thermodynamique. Compte tenu du fait que les deux atomes d'azote secondaire de la forme **1'** sont probablement plus nucléophiles que les atomes d'azote secondaire de la forme **1** nous supposons que le composé **3** se forme rapidement puis se stabilise sous la forme **5**. Le choix des structures pour l'intermédiaire **3** et son produit de réarrangement **5** est en bon accord avec la comparaison des déplacements chimiques en ^{31}P de **12** pris comme référence et comparé d'une part à **3** et **5** et d'autre part à **5** et **9**.

REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide généreuse de la Commission des Communautés Européennes contrat n° F13P-CT920064b.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. von Leeuwenhoek, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **12**, 1040 (1678).
2. O. Rosenheim, *Biochem. J.*, **18**, 1253 (1924).
3. G. Brand, M. Wais Hosseini et R. Ruppert, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8609 (1994) et references citées.
4. B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 290 (1982).
5. Y. Nagao, T. Miyasaka, Y. Hagiwara et E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 183 (1984); R. J. Bergeron, J. S. Mc Manis, J. B. Diones et J. R. Garlich, *J. Org. Chem.*, **50**, 2780 (1985); S. K. Sharma, M. J. Miller et S. M. Payne, *J. Med. Chem.*, **32**, 357 (1989).
6. L. C. Uhler, P. W. Durbin, N. Jeung et K. N. Raymond, *J. Med. Chem.*, **36**, 504 (1993) et references citées.
7. T. Bailly et R. Burgada, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **101**, 131 (1995).
8. F. L. Weilt et K. N. Raymond, *J. Org. Chem.*, **46**, 5234 (1981).