

169. Dérivés d'énose- et d'ynosephosphonates et composés voisins¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet, Alain P. Bonenfant, Kemal Deen Pallie et Ford Habashi

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(5.VI.79)

Derivatives of enose- and ynosephosphonates and related compounds

Preliminary communication

Summary

The *gem*-dibromo terminal enoses **1** and **7** are convenient sources of glycosyl-acetylenes which upon reaction with phosphorus electrophiles gave the phosphorus-bearing acetylenic sugars **4**, **5** and **8**. Compounds **5** and **8** underwent cycloaddition reactions leading to isoxazolyl-C-glycosides **6** and **9** respectively. The nitroolefinic sugar derivative **11** gave upon bromination-dehydrobromination the first example of a new kind of potentially useful synthetic intermediates, the *gem*-bromonitro-enose **12**. The enosephosphonate **13** was also prepared from **11**. The diglycosyl-hydroxylamine **18** represents another type of phosphorus-bearing acetylenic sugar derivative. Some ¹H- and ¹³C-NMR. data relative to the new types of phosphorus-containing sugar derivatives synthesized are given.

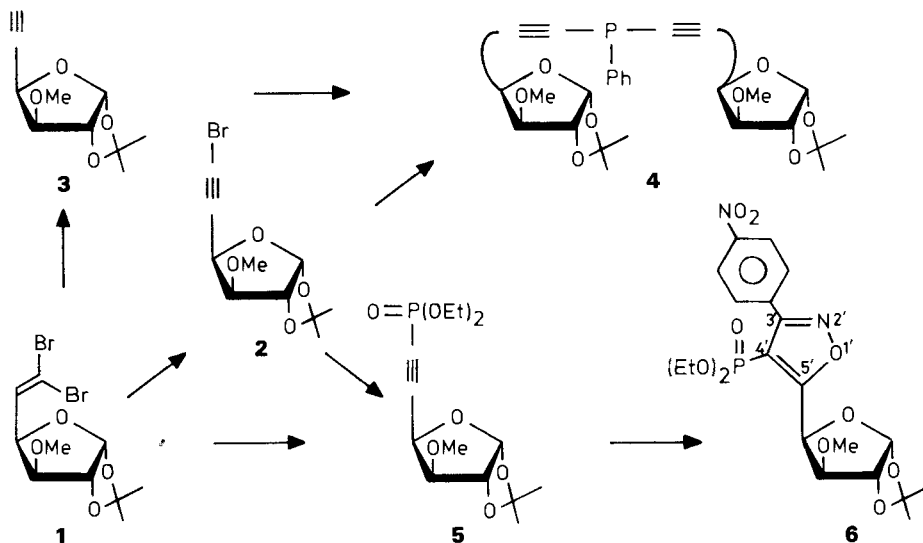
L'activité anticancéreuse de certains accepteurs de *Michael* dérivés de sucres [2], de même que l'intérêt biologique potentiel de sucres phosphorés qui, de plus, constituent des modèles particulièrement riches pour l'étude par RMN. de couplages à longue distance ³¹P, ¹³C et ³¹P, ¹H, nous a amené à préparer quelques dialkoxyphosphinylénoses et dialkoxyphosphinylnoses ainsi que des composés apparentés. Nous montrerons ultérieurement que certains des nouveaux types de dérivés de sucres décrits ci-dessous³⁾ sont des intermédiaires de synthèse très riches.

La phosphine **4** (sirop, $[\alpha]_D^{24} = -39,3^\circ$, $c = 1,1$, CHCl₃) est obtenue par traitement de la dichlorophénylphosphine par le magnésien issu de **2** [3] (rendement 63%) ou de **3** [4] (rendement 66%). Le phosphonate **5** (sirop, $[\alpha]_D^{26} = -16,3^\circ$, $c = 1,3$, CHCl₃) est préparé en opposant, à -20° , au phosphorochloridate de diéthyle le magnésien issu de **2** (rendement 59%) ou le sel de lithium de **3** (rendement 52%) préparé *in situ* à partir de **1** [4] et de butyllithium. La cycloaddition de **5** et de l'oxyde de *p*-nitro-

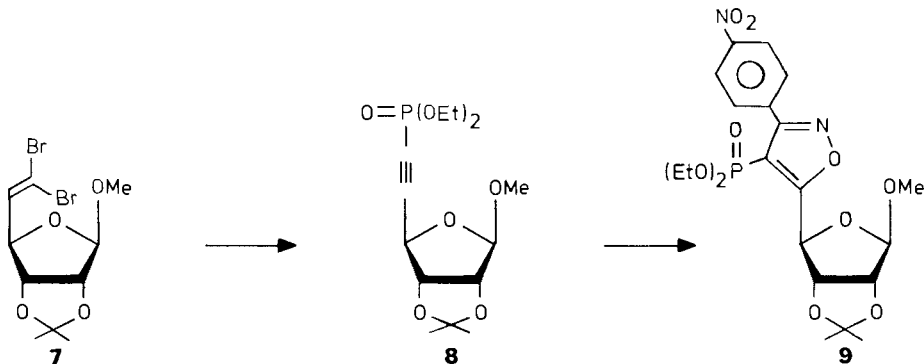
¹⁾ Sucres phosphorés III; II: [1].

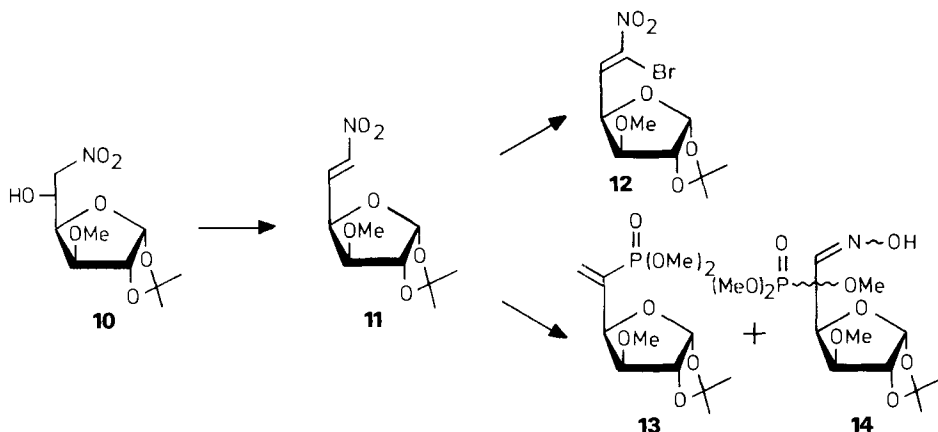
²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

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



benzonitrile fournit **6** (F. 122,0–122,5°, $[\alpha]_D^{22} = -61,5^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3) avec un rendement de 80,5%. De la même façon, **8** (sirop, $[\alpha]_D^{24} = -54,7^\circ$, $c = 1,1$, CHCl_3), obtenu avec un rendement de 47% à partir de **7** (F. 28,0–29,2°, $[\alpha]_D^{23} = -24,2^\circ$, $c = 1,2$, CHCl_3) conduit avec un rendement de 72% à **9** (F. 90,5–91,4°, $[\alpha]_D^{25} = +23,1^\circ$, $c = 1,1$, CHCl_3). Les dérivés d'ynoses **4**, **5** et **8** présentent en IR. une absorption assez intense à 2209, 2230 et 2215 cm^{-1} respectivement ($\bar{\nu}(\text{C}\equiv\text{C})$) et en RMN. (cf. *Tabl.*) un couplage à travers 4 liaisons entre l'atome de phosphore et H–C(4). La position des substituants sur le cycle isoxazole de **6** et **9** et donc l'orientation de la cycloaddition sont établies par le spectre ^{13}C -RMN. de **6** qui indique que l'atome de carbone portant le reste phosphoré ($J_{\text{P,C}} = 214 \text{ Hz}$) est blindé ($\delta = 103,7$) et qu'il s'agit donc bien de C(4') (et non de C(5')). Cette attribution est confirmée par les spectres ^1H -RMN. de **6** et **9** montrant que les protons portés par les cycles furanniques sont très déblindés relativement à ceux du sucre acétylénique correspondant (respectivement **5** et **8**), ce qui exclut l'hypothèse d'une orientation opposée de la cycloaddition, le groupement *p*-nitrophényle devant, dans ce cas, blinder certains des protons du reste glycosyle.





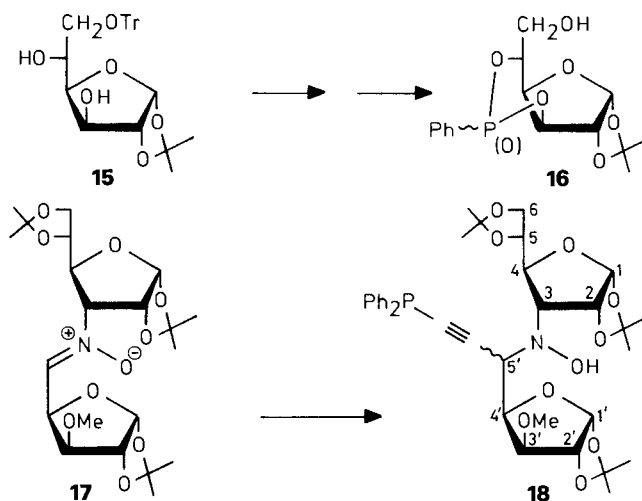
Le dérivé nitré **10** (F. 73,5–75,1°, $[\alpha]_D^{22} = -47,5^\circ$, $c = 1,2$, CHCl_3) a été obtenu avec un rendement de 83% en traitant selon [5] le *O*-isopropylidène-1,2-*O*-méthyl-3-*a*-D-xylo-pentodialdofuranose-1,4 [6] par du nitrométhane. La configuration D-gluco de **10** est établie par un effet Cotton négatif ($\theta_{270} = -8900^\circ$, $\theta_{302} = -11000^\circ$) [7]. Traité pendant 5 jours à 20° par un mélange $\text{AcONa}/\text{Ac}_2\text{O}$, **10** fournit **11** (F. 55,3–56,1°, $[\alpha]_D^{25} = -68,5^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3 ; $J_{4,5} = 3,0$ Hz, $J_{5,6} = 13,0$ Hz) avec un rendement de 59%. Un nouveau type d'intermédiaire de synthèse dont des exemples d'applications seront décrits ultérieurement est représenté par le *gem*-bromonitro-énose **12** (F. 50,7–54,0°, $[\alpha]_D^{25} = -72,5^\circ$, $c = 1,4$, CHCl_3) obtenu avec un rendement de 90% à partir de **11** par action successive du brome puis du carbonate d'argent. Sa configuration *Z* est établie par son spectre RMN. en particulier la valeur élevée (7,71) de δ (H–C(5)) (cf. δ (H–C(5)) de **11**: 7,33).

Quelques rares cas d'attaques nucléophiles de trialkylphosphites sur l'atome de carbone β de nitroalcènes ont été décrits [8]. En traitant **11** par du triméthylphosphite, nous obtenons un mélange de **13** (37%, sirop, $[\alpha]_D^{26} = -58,5^\circ$, $c = 0,8$, CHCl_3) et de **14** (6%, F. 168,6–169,0°, $[\alpha]_D^{28} = -17,7^\circ$, $c = 0,4$, CHCl_3). Les composés du type de **13** sont potentiellement très intéressants du point de vue biologique aussi bien que du point de vue synthétique.

Tableau. Quelques données ^1H -RMN. de dérivés de sucres phosphorés
(J en Hz, solutions dans CDCl_3 sauf mention contraire)

Composé	δ H–C(1)	δ H–C(2)	δ H–C(3)	δ H–C(4)	$J_{4,P}$	$J_{6,P}$
4	5,81	4,28	3,49 3,53	4,87	0,6	
5	5,78	4,23	3,48	4,77	3,5	
6	6,21	4,76	4,29	6,09	1,3	
8	5,04	4,57	4,71	4,81	4,0	
9	5,13	4,79	5,33	5,87	1,2	
13	5,96	4,62	3,91	4,85	3,8	46,7 ^{a)} 23,3 ^{b)}
14^{c)}	5,89	4,61	3,89	4,43	2,2	16,0

^{a)} Couplage *trans*. ^{b)} Couplage *cis*. ^{c)} En solution dans l'acétone- d_6 .



Traité par $\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2$, **15** [9] fournit quantitativement un mélange de deux phosphonates cycliques qui par détritulation fournissent **16**, dont un isomère (F. 149,3–150,9°, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30,4^\circ$, $c = 0,9$, CHCl_3 , $J_{3,\text{P}} = 1,0$, $J_{4,\text{P}} = 1,0$, $J_{5,\text{P}} = 20,0$) a été isolé à l'état pur.

Le traitement de la C,N-diglycosylnitronium **17** par le bromure de diphénylphosphinoéthynylmagnésium obtenu à partir de l'éthynyldiphénylphosphine [10] fournit avec un rendement de 60% le mélange des deux épimères en C(5') de **18** que l'on a pu résoudre (isomère a: F. 63,0–63,5°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18,4^\circ$, $c = 0,6$, CCl_4 ; isomère b: F. 74,1–75,0, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +47^\circ$, $c = 0,5$, CCl_4). Le couplage $J_{5',\text{P}}$ a pu être mesuré dans le cas de l'isomère b: il est faible (1,8 Hz). La chimie des diglycosyl-hydroxylamines phosphorées du type de **18** devrait donner lieu à d'intéressants développements ultérieurs.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (No 2.781.77), le Professeur R. Tabacchi (Neuchâtel) des spectres ^1H -RMN. (200 MHz) des isomères de **18** et le Dr. U. Burger et M. J.-P. Saulnier des spectres ^{13}C -RMN. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM. et au Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, J.-R. Neeser & E. J. Charollais, *Helv.* 61, 1942 (1978).
- [2] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, *Helv.* 62, 977 (1979).
- [3] J. M. J. Tronchet, B. Baehler & A. Bonenfant, *Helv.* 59, 941 (1976).
- [4] J. M. J. Tronchet, C. Cottet, B. Gentile, E. Mihaly & J.-B. Zumwald, *Helv.* 56, 1802 (1973).
- [5] R. L. Whistler & R. E. Pylar, *Carbohydr. Res.* 12, 201 (1970).
- [6] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet & J.-B. Zumwald, *Helv.* 56, 1310 (1973).
- [7] C. Satoh, A. Kiyomoto & T. Okuda, *Carbohydr. Res.* 5, 140 (1967).
- [8] C. Shin, Y. Yonezawa, K. Katayama & J. Yoshimura, *Bull. chem. Soc. Japan* 46, 1727 (1973); W. E. Krueger, M. B. McLean, A. Rizwanink, J. R. Maloney, G. L. Behelfer & B. E. Boland, *J. org. Chemistry* 43, 2877 (1978).
- [9] K. Dax, W. Wolflehner & H. Weidmann, *Carbohydr. Res.* 65, 132 (1978).
- [10] C. Charrier & W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. chim. France* 1966, 1002.