

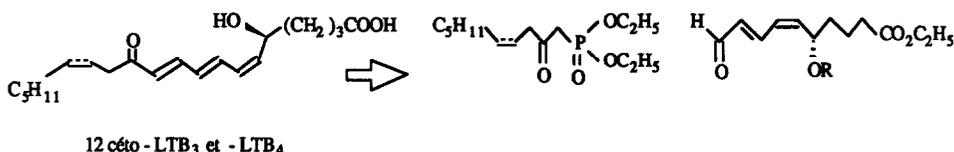
β - CETOPHOSPHONATES : PRECURSEURS D'ANALOGUES DU LTB₄.

Thierry DURAND ^a, Ph. SAVIGNAC ^b, Jean-Pierre GIRARD ^a, Roger ESCALE ^a et Jean- Claude ROSSI ^{a*}.

(a) Laboratoire de Chimie des Médiateurs et Physicochimie des Interactions Biologiques associé au C.N.R.S. , Université de Montpellier I, Faculté de Pharmacie, 15 Avenue Charles Flahault, F-34060 MONTPELLIER, FRANCE; (b) Laboratoire de Chimie du Phosphore et des Métaux de Transition, Ecole Polytechnique, F-91128 PALAISEAU, FRANCE.

Abstract : The simultaneous addition to a suspension of HNa in THF at 50°C of β - ketophosphonates, **5** or **6** (obtained by acylation of cupromethyl phosphonate **2**) in the Horner-Wadsworth-Emmons reactions and saturated aldehydes provides good yields of α,β-unsaturated ketones. This has been applied successfully in the synthesis of keto-12 leukotriene LTB₃ **12a**.

Parmi les réactifs d'homologation des composés carbonylés en cétones α,β-insaturées, les β-cétophosphonates sont souvent utilisés^{1,2} (réaction HWE³⁻⁵). Nous les avons retenus pour réaliser la synthèse des 12-céto-LTB₃ et -LTB₄, analogues du leucotriène LTB₃ ⁶ et LTB₄ ^{7,8}, par condensation avec les aldéhydes appropriés. Le schéma rétrosynthétique montre que les β-cétophosphonates permettent d'introduire simultanément la partie lipophile C₁₁-C₂₀ (liaison Δ₁₄₋₁₅ saturée ou insaturée) et le groupement oxo en 12.



Aucun travail n'ayant été consacré, à notre connaissance, aux β-cétophosphonates δ,ε-insaturés, nous avons choisi de préparer **5** et **6** ⁹ (Schéma 1), par voie organocuvreuse ² qui est la seule susceptible de préserver les deux groupes méthylènes activés et d'éviter l'isomérisation de la double liaison dans le cas de **6**.

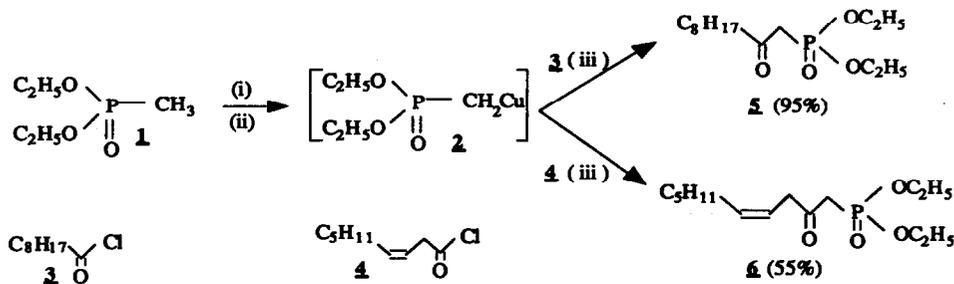
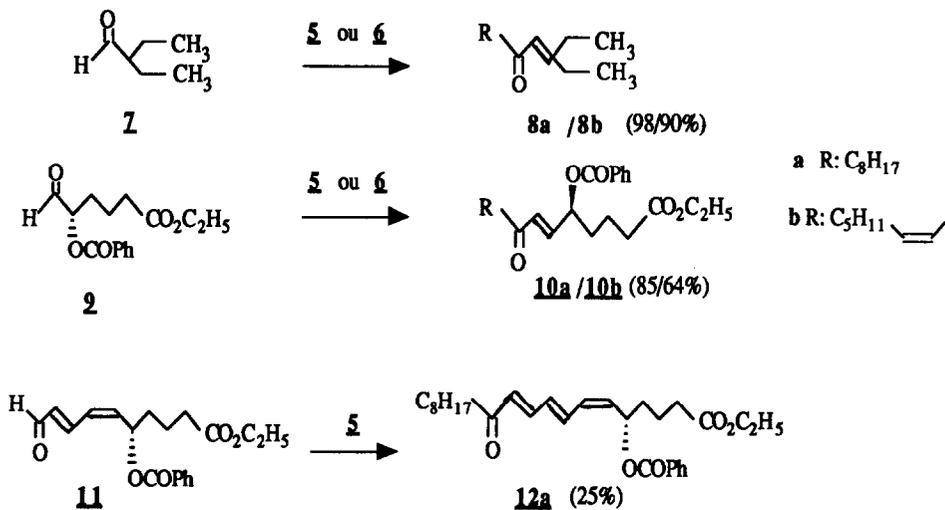


Schéma 1. Réactifs: (i) BuLi (1,05 éq) / THF, -70°C; (ii) CuI (1,05 éq) , -40°C; (iii) THF, -40°C

Schéma 2 : Oléfination des composés **7**, **9** et **11**.**Tableau** : Réactions HWE

| Entrée | Phosphonate | Aldéhyde | Conditions de réaction | Produits | (c) Rendement (%) |
|--------|-------------|-----------|--|------------|----------------------|
| (1) | 5 | 7 | HNa 1,16q; THF; 0°C 15min. et 25°C 1h. | 8a | 60 |
| | 6 | 7 | " " " | 8b | 25 |
| | 5 | 11 | " " " | 12a | non isolé |
| (2) | 5 | 7 | HNa 1,16q; THF; 50°C, 1h. | 8a | 98 |
| | 6 | 7 | " " " | 8b | 90 |
| (3) | 5 | 9 | " " " | 10a | 85 |
| | 6 | 9 | " " " | 10b | 64 |
| (4) | 5 | 11 | " " " | 12a | 25 |
| | 6 | 11 | " " " | 12b | non isolé |
| (5) | 5 | 7 | LiCl 1,06q; DBU 0,86q; THF; 25°C, 24h. | 8a | 82 |
| | 6 | 7 | " " " " | 8b | 80 |

(c): Tous les composés ont des constantes physiques (360 MHz RMN ¹H) en accord avec les structures proposées.
Seul l'isomère E est obtenu à partir de ces aldéhydes.

On réalise le couplage entre l' α -cuprométhyl-phosphonate **2** et les chlorures d'acides **3** et **4**. Le couplage entre **2** et **3** s'effectue avec un haut rendement (95%) sans interférence du méthylène activé. Par contre, tous les essais d'optimisation du couplage entre **2** et **4** (55%) ont échoué, en raison de la présence d'un méthylène activé dans **4** et de l'éventuelle compétition entre nucléophilie et basicité de l' α -cuprométhyl-phosphonate.

La réactivité des β -cétophosphonates **5** et **6** a été examinée vis-à-vis d'aldéhydes saturé (éthyl-2 butyraldéhyde **7**) ou α -fonctionnalisés **9**⁷ (Schéma 2) et d'aldéhyde diénique **11**¹¹ (Schéma 2). Les résultats des réactions HWE, sont consignés dans le Tableau. Le déroulement de la réaction est suivi par RMN du ³¹P¹⁰, permettant d'observer la disparition des espèces phosphorées (β -cétophosphonate et énolate de sodium) et l'apparition du diéthylphosphate de sodium (EtO)₂P(O)ONa.

Si l'on opère dans des conditions classiques (préformation de l'anion stabilisé et condensation de l'aldéhyde **7** à température ambiante) les rendements sont moyens avec **5** et non reproductibles avec **6** (compris entre 0 et 25%): le 12-céto-LTB3 **12a** n'est pas obtenu avec l'aldéhyde **11** (entrée 1). Suivant des conditions proches de Masamune¹² (THF au lieu de CH₃CN, entrée 5), on observe d'une part une identité de structure et de stabilité des espèces anioniques lithiées et sodiques¹⁰, et d'autre part une élimination du diéthylphosphate de lithium plus lente, même si le rendement à partir de **7** est meilleur.

Ces résultats nous ont amenés à effectuer l'addition simultanée des précurseurs phosphoniques **5** ou **6** et de l'aldéhyde à une suspension de HNa dans le THF à 50°C. A cette température, il y a consommation immédiate de l'anion formé, qui n'est jamais observé dans les spectres de RMN du ³¹P. Seuls sont présents les précurseurs phosphoniques **5** ou **6** et le diéthylphosphate de sodium formé au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

Dans ces nouvelles conditions, on constate que les aldéhydes **7** et **9** réagissent complètement en quelques minutes avec les phosphonates **5** ou **6**, sans isomérisation de la double liaison Z de **6** (entrées 2 et 3) et que l'aldéhyde insaturé **11** (entrée 4), se condense uniquement avec le phosphonate saturé **5** avec un rendement moyen (25%; non optimisé) en 12-céto-LTB3 **12a**¹³.

La cétone conjuguée **12b** résultant de la condensation de l'aldéhyde insaturé **11** (entrée 4) avec le phosphonate insaturé **6** n'a jamais été isolée bien que l'on observe par RMN du ³¹P, et dès l'addition d'aldéhyde, la formation du diéthylphosphate de sodium (EtO)₂P(O)ONa, résultant d'une réaction de HWE.

L'explication la plus raisonnable pourrait être l'instabilité des produits formés dans le milieu réactionnel.

Remerciements : Les auteurs remercient la L.N.F.C.C. pour l'aide financière apportée à l'un d'entre nous (Th.D.) ainsi que le Dr. P. Breuilles pour son aide et de fructueuses discussions.

Références et Notes:

- 1 - R.K. BOECKMAN, J.M.A. WALTERS et H. KOYANO, *Tetrahedron Letters*, 1989, **30**, 4787-4790; P. SAMPSON, G.B. HAMMOND et D.F. WIEMER, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4342-4347; J. MOTOYOSHIYA, M. MIYAJIMA, K. HIRAKAWA et T. KAKURI, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 1326-1327 et les références citées.
- 2 - F. MATHEY et Ph. SAVIGNAC, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 649-654.
- 3 - B.E. MARYANOFF et A.B. REITZ, *Chem. Rev.* 1989, **89**, 863-927.
- 4 - W.S. WADSWORTH, *Org. React*, 1977, **25**, 73-253 ;
- 5 - B.J. WALKER, dans "Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis", J.I.G. CADOGAN, Ed., 1975, Acad. Press, pp. 155-205.
- 6 - B. SPUR, A. CREA, W. PETERS et W. KONIG., *Arch. Pharm.*, 1985, **318**, 225 - 228; T. NAKAMURA, M. NAMIKI et K. ONO, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 2635-2645.
- 7 - E.J. COREY, A. MARFAT, G. GOTO, et F. BRION, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7984 - 7986.
- 8 - Y. GUINDON, R. ZAMBONI, C.K. LAU et J. ROKACH, *Tetrahedron Letters*, 1982, **23**, 739 - 742.
- 9 - Constantes physiques de **5** : RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 0.80(t, 3H), 1.35(m, 16H), 1.65(m, 2H), 2.60(t, 2H), 3.05(d, 2H, $J_{\text{PH}} = 23$ Hz), 4.15(m, 4H) ; RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta = +17.33$;
IR(film, cm^{-1}) 1710($\nu_{\text{C=O}}$), 1250($\nu_{\text{P=O}}$), 1020-960($\nu_{\text{P-O}}$);
Microanalyse $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{P}$, C : 57.51, H : 9.99; Trouv. C : 57.32, H : 9.94 ;
SM(70 eV, IE, m/z) ; M^+ : 292(6%), 207($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$, 100%), 194($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{14}$, 100%), 179($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$, 96%) 152($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$, 71%), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}$, 18%), 123($\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}$, 61%) 109 ($\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}$, 42%).
- Constantes physiques de **6** : RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 0.85(t, 3H), 1.30(m, 12 H), 1.95 (q, 2H) , 3.05 (d, 2H, $J_{\text{PH}} = 23$ Hz), 3.35 (d, 2H, $J_{3,4} = 6\text{Hz}$), 4.10 (m, 4H), 5.55 (m, 2H, $J_{4,5} = 10.7$ Hz) ; RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta = +17.23$;
IR(film cm^{-1}) 1710($\nu_{\text{C=O}}$), 1630 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1250($\nu_{\text{P=O}}$), 1020-960($\nu_{\text{P-O}}$);
SM (70 eV, IE, m/z) $\text{M}^+ = 290(19\%)$, 194 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{12}$, 31%), 179($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}$, 100%), 151($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$, 79%) 137($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$, 30%), 123($\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}$, 90%), 109($\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$, 74%).
- 10 - a) RMN du ^{31}P (81.015 MHz) avec H_3PO_4 (référence externe.) dans THF / C_6D_6 ; + 26.21 ppm pour **1**; +58.50 ppm $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$, instable à température > - 40°C conduisant au dimère stable +39.38 et +38.03 ppm ; +48.87 ppm $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CuLi}$ stable jusqu'à 0° C ; +17.1 à +18.2 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, variation de δ selon la nature de R .
- b) - 1.25 ppm pour $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{ONa}$, + 31.93 ppm. pour $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHC}(\text{O})\text{RNa}$.
- c) + 17.33 ppm pour **5** ; + 17.33 ppm pour **5** + DBU ; + 18.31 ppm pour **5** + LiCl ; + 30.28 ppm pour **5** + DBU + LiCl.
- 11 - L'aldéhyde **11** est préparé par réaction de Wittig entre le dérivé **9** et le triphénylméthylène phosphorane crotonaldéhyde, selon la méthode décrite par I. ERNEST, A.J. MAIN, et J. MENASSE, *Tetrahedron Letters*, 1982, **23**, 167-170.
- 12 - M.A. BLANCHETTE, W. CHOY, J.T. DAVIS, A.P. ESSENFELD, S. MASAMUNE, W.R. ROUSH et T. SAKAI, *Tetrahedron Letters*, 1984, **25**, 2183-2186.
- 13 - Constantes physiques de **12a** : RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 0.80(t, H_{20}), 1.30(m, H_{14} - H_{19} et CH_3 ester), 1.75(m, H_3), 1.95(m, H_4), 2.35(t, H_2), 2.60(t, H_{13}), 4.15(m, CH_2 ester), 5.90(m, H_7 , $J_{6,7} = 12.1$ Hz), 6.01(m, H_5), 6.25(q, H_9 , $J_{8,9} = 15.25$ Hz), 6.45(m, H_6), 6.70(d, H_{11} , $J_{10,11} = 15$ Hz), 7.35(q, H_{10}), 7.45, 7.50 et 7.60(m, C_6H_5 et H_8).
UV (Cyclohexane) : λ max = 297 nm ; épaulements à 286 et 307 nm.

(Received in France 16 February 1990)