

# Synthèse d'époxyphosphonates $\alpha$ -chlorés, intermédiaires potentiels dans la préparation de l'analogue phosphoré du KDO, cible privilégiée dans la recherche de nouveaux antibiotiques

Abdelaziz EL GADI<sup>1</sup>□, Abdelhalem MESFIOU<sup>2</sup>,  
Abdelaziz KRIBII<sup>1</sup>, Philipe COUTROT<sup>3</sup> & Claude GRISON<sup>3</sup>

(Reçu le 14/04/1997; Révisé le 31/10/1997 ; Accepté le 01/12/1997)

## تحضير الإيبوكسفوسفونات الكلورية، وسيط نواهمية كبرى في تحضير شببيه الكاديو الفوسفوري

تم تحضير الإيبوكسفوسفونات الكلورية، بواسطة تفاعل حامض الميتاكلوربيربانزويك مع القينيلفوسفونات الكلورية. القينيلفوسفونات الكلورية تم تحضيرها بطريقة ساقنياك (1986). تحويل الإيبوكسفوسفونات إلى شببيهها هو قيد الدرس. نتائج هذه الأبحاث سوف يتم تطبيقها على المانوز لتحضير الكاديو الفوسفوري.

الكلمات المفتاحية : إيبوكسفونات كلورية - كاديو - مضاد حيوي

## Synthèse d'époxyphosphonates $\alpha$ -chlorés, intermédiaires potentiels dans la préparation de l'analogue phosphoré du KDO, cible privilégiée dans la recherche de nouveaux antibiotiques

Les époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés ont été préparés par action de l'acide métachloroperbenzoïque (mCPBA) sur les vinylphosphonates  $\alpha$ -chlorés. L'isomérisation des époxyphosphonates est en cours d'étude. Les résultats de ces travaux seront appliqués au mannose pour la préparation du KDO phosphoré.

**Mots clés:** Epoxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés - KDO - Antibiotiques

## Synthesis of $\alpha$ -chloroepoxyphosphonates, high intermediate in the préparation of the analogous phosphorus product of the KDO, target privilégied in the research of new antibiotics

$\alpha$ -chloroepoxyphosphonates have been prepared by action of metachloroperbenzoic acid on  $\alpha$ -chlorovinylphosphonates. Isomerisation of  $\alpha$ -chloroepoxyphosphonates are studing. Results of this work should be appliquable to the mannose for the preparation of the KDO phosphorus.

**Key words:**  $\alpha$ -chloroepoxyphosphonates - KDO - Antibiotic

<sup>1</sup>Laboratoire de catalyse en chimie fine et organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, Kénitra 14000, Maroc

<sup>2</sup>Unité de pharmacologie et essais biologiques, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl Kénitra, 14000, Maroc.

<sup>3</sup>Laboratoire de chimie organique II, Unité associée au CNRS N°486, Institut de Chimie Moléculaire, Université Henry Poincaré, Nancy B.P.239. 54506 Vandœuvre-les-Nancy Cedex

## INTRODUCTION

L'apparition de résistance aux antibiotiques classiques devient un problème médical de plus en plus important. C'est pourquoi l'acide-3-déoxy-D-manno-2 octulosonique (KDO) (Figure 1) est actuellement une cible privilégiée dans la recherche de nouveaux antibiotiques destinés aux micro-organismes Gram-négatifs (Lubineau *et al.*, 1993; Shing, 1992; Sugai, 1993; Giese *et al.*, 1992). Ce dernier est en effet un élément clé dans la composition des lipopolysaccharides des bactéries Gram-négatives (Stuez & Unger, 1993).

C'est pourquoi on s'est intéressé à la recherche d'une voie d'accès à l'analogue phosphoré du KDO (Figure 2) possédant le groupe acide phosphonique plus hydrophile qui doit constituer une modification structurale utile et efficace pour faciliter la pénétration de l'inhibiteur à travers les canaux transmembranaires.

Coutrot & Legrix (1975) ont mis au point une méthode de préparation des  $\alpha$ -cétocétoesters. Ainsi, partant d'un mannose protégé, il est possible via l'ester glucidique intermédiaire d'obtenir le dérivé pyruvique et, après déprotection, le KDO [I] (Coutrot *et al.*, 1993).

Comme l'analogue phosphoré [II] du KDO qui est notre cible est un  $\alpha$ -cétocétoacide phosphonique, il serait donc possible d'appliquer la méthode précédente pour l'obtention de l'époxyphosphonate  $\alpha$ -chloré dérivé du mannose qui pourrait conduire par le même type de transformation à l' $\alpha$ -cétophosphonate puis après déblocage à la molécule cible recherchée : KDO phosphoré [II].

La difficulté réside dans le fait que les époxyphosphonates  $\alpha$ -halogénés sont des composés inconnus à ce jour et que tout reste à faire.

Les époxyphosphonates ont reçu un intérêt particulier en synthèse organique depuis la découverte de la phosphomycine antibiotique à spectre très large, qui s'est avéré, en particulier,

efficace contre les infections bactériennes de type Gram positive et Gram négative (Hendlin *et al.*, 1969). Sa liaison forte aux enzymes pyruvates-uridines-N-acétylglucosamine lui confère son efficacité antibactérienne: elle lui permet l'inhibition de la synthèse de parois cellulaires bactériennes. La phosphomycine a été isolée pour la première fois par fermentation du bouillon dans lequel des souches *Streptomyces fradea* ont été développées. La purification du bouillon est ensuite programmée par une diffusion à disque (agar) *in vitro* avec *Proteus vulgaris* comme indicateur d'organismes et par un test de protection d'une souris *in vivo* (Hedlin *et al.*, 1969). La synthèse chimique de cet antibiotique a été faite pour la première fois par Christensen *et al.* (1969) qui a également déterminé sa structure et la configuration absolue des deux carbones asymétriques du cycle. Il s'agit de l'acide (1R, 2S) 1,2-époxypropylphosphonique. D'autres voies de synthèse de cet antibiotique ont également été décrites par Glamkowsky *et al.* (1970) ainsi que par Girotra *et al.* (1970).

## MATÉRIEL & MÉTHODES

La littérature rapporte très peu de méthodes générales de synthèse des époxyphosphonates et en particulier les  $\alpha$ , $\beta$ -époxyphosphonates. Parmi ces méthodes on peut citer :

- Le traitement des  $\alpha$ -halogénocétones  $\beta$ -hydroxyphosphonates avec une base est une méthode très connue pour la synthèse des époxydes (Rosowsky, 1964). Cette méthode a été exploitée pour la synthèse des  $\alpha$ ,  $\beta$ -époxyphosphonates (Churi & Griffin, 1966).
- La réaction des  $\alpha$ -halogénocétones avec certains nucléophiles est aussi une méthode standard pour la synthèse des époxydes (Rosowsky, 1964). Cette méthode a été employée pour la préparation des  $\alpha$ , $\beta$ -époxyphosphonates à partir de nucléophiles d'alkyles phosphonates (Sturtz, 1964; Sprecher & Kost, 1969).

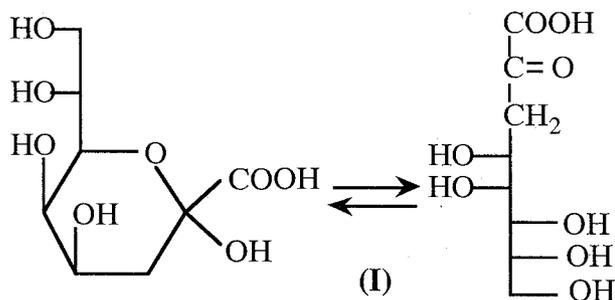


Figure 1. KDO

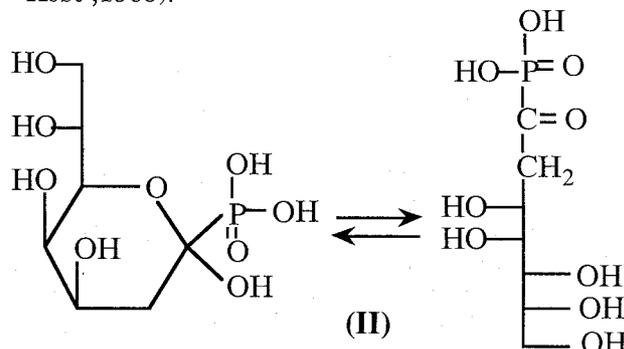


Figure 2. Analyse phosphorée du KDO

- La réaction de Darzens est aussi une méthode très connue dans la préparation des époxydes. Elle a été utilisée dans la préparation des  $\alpha,\beta$ -époxyphosphonates par action des halogénométhylphosphonates sur les composés carbonylés (Coutrot & Savignac, 1978 ; Martinov & Timofew, 1964).
- La méthode d'époxydation de composés  $\alpha,\beta$ -insaturés par des agents d'époxydation a été utilisée pour la synthèse d'époxyphosphonates et, en particulier, des  $\alpha,\beta$ -époxyphosphonates à partir de l'époxydation des phosphonates  $\alpha,\beta$ -insaturés par des agents d'époxydation tels que le tertiobutyl-hydropéroxyde (Griffin & Kundu, 1969), l'acide métachloroperbenzoïque (Sprecher & Kost, 1969), une solution alcaline (Glamkowsky *et al.*, 1970) ou méthanolique (Griffin & Kundu, 1969) de peroxyde d'hydrogène.

Il a été établi que le carbanion issu du monochlorométhylphosphonate de diéthyle réagit sur les dérivés carbonylés par une réaction de Darzens et conduit aux époxyphosphonates de diéthyle non halogénés (Coutrot & Savignac, 1978), tandis que le carbanion issu du dichlorométhylphosphonate de diéthyle conduit via une réaction de Horner aux gem-dihalogénooléfines et non aux époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés (Coutrot *et al.*, 1975). La réaction de Darzens n'est donc pas applicable dans ce cas.

On a opté pour la méthode d'époxydation pour la préparation des époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés, l'acide métachloroperbenzoïque (mCPBA) étant utilisé comme agent d'époxydation. Sprecher & Kost (1969) ont déjà utilisé le mCPBA pour la préparation des époxyphosphonates non halogénés en faisant réagir celui-ci sur les vinylphosphonates non halogénés. On a utilisée cette méthode pour la synthèse des époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés IV par oxydation de la double liaison des vinylphosphonates  $\alpha$ -chlorés III (Figure 3).

### 1. Préparation des époxyphosphonates $\alpha$ -chlorés

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à

introduction, on introduit 8 mmol de m CPBA avec une pureté de 75% dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On ajoute ensuite 2 mol de vinylphosphonates  $\alpha$ -chlorés dilués dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le mélange est ensuite porté à reflux pendant une dizaine de jours avant d'être traité par 3 x 25 ml d'une solution saturée de sulfite de sodium et 3 x 25 ml d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est éliminé sous pression réduite, le produit brut est ensuite purifié et identifié par spectroscopie RMN. Les purifications par chromatographie sont réalisées sur colonne de silice Merck 9385 Kieselgel 60. Les solvants sont séchés et distillés avant toute utilisation. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR.

Les spectres  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250. Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  sont donnés par rapport au tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques  $^{13}\text{C}$  sont donnés par rapport au chloroforme. Les déplacements chimiques  $^{31}\text{P}$  sont donnés par rapport à l'acide phosphorique.

Les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; dd:doublet de doublet ; t : triplet ; m : multiplet .

## RÉSULTATS & DISCUSSION

Afin de détecter la formation de l'époxyde, on a effectué des prélèvements du mélange réactionnel au cours du temps et on a suivi l'évolution de la réaction en RMN  $^{31}\text{P}$ . La disparition des signaux caractéristiques des vinylphosphonates E à 5,60 et Z à 7,20 ppm sera la preuve d'une réaction chimique. La synthèse, les caractéristiques spectrales et la stéréochimie des vinylphosphonates  $\alpha$ -chlorés ont été décrites par Teulade *et al.* (1986). Dans un premier temps, on a utilisé 1 équivalent de mCPBA pour un équivalent d'oléfine. Les résultats n'ont pas été encourageants, les rendements n'exédaient pas 10%.

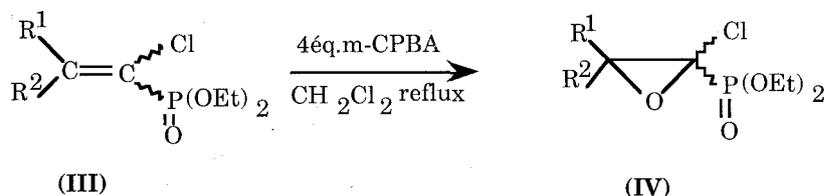


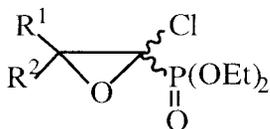
Figure 3

Quand on a utilisé 4 équivalents de mCPBA pour 1 équivalent d'oléfine, les résultats ont été très encourageants. Les signaux des vinylphosphonates E et Z disparaissent complètement en fin de réaction et on assiste à l'apparition de deux signaux à environ 7,5 et 8,1 ppm correspondant aux 2 isomères de l'époxyphosphonate  $\alpha$ -chloré. La structure de celui-ci a été ensuite confirmée par RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C. Le temps de réaction est relativement lent (10 jours de reflux dans le dichlorométhane). Ceci montre la faible réactivité de la double liaison étylénique fortement désactivée par l'effet électroattracteur du chlore. Dans aucun cas on n'a pu détecter de produit intermédiaire de la réaction.

Pour la première fois, on a synthétisé un époxyphosphonate  $\alpha$ -chloré avec un excellent rendement (80%) après purification par chromatographie sur colonne de silice. Les résultats figurent dans le tableau 1. On constate que les rendements sont excellents lorsque l'oléfine est substituée par un hydrogène et un groupement alkyle. En revanche, si R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= alkyle aucune trace d'époxyphosphonate n'a été constatée.

Si R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et R<sup>2</sup> = H, non plus la réaction échoue totalement. Ceci montre que le noyau aromatique conjugué à la double liaison diminue fortement sa réactivité.

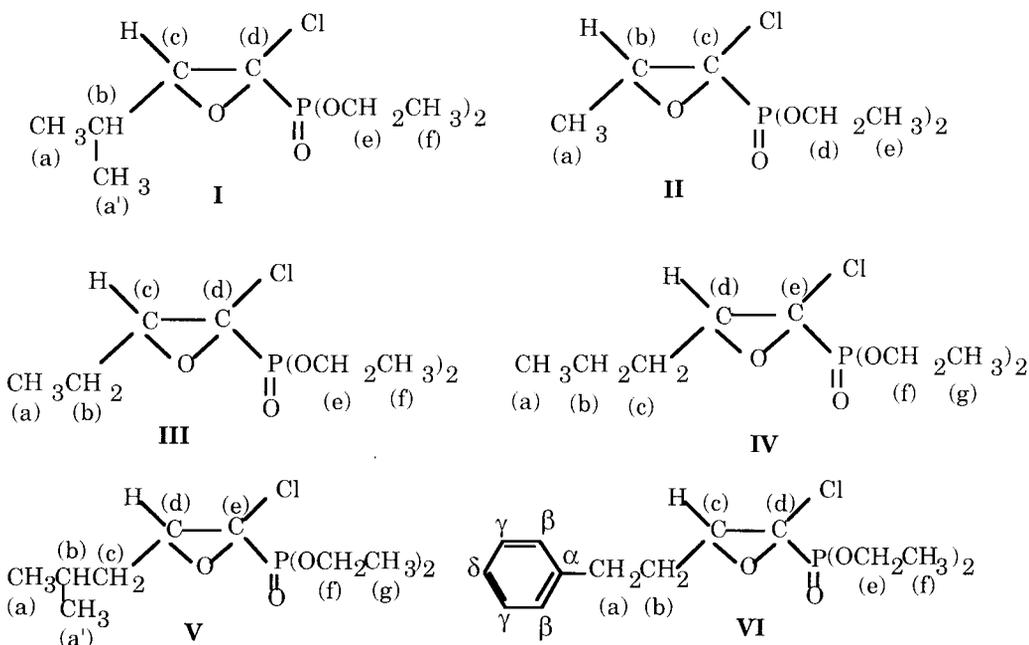
**Tableau 1. Rendement et rapport d'isomères géométriques des époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés (IV)**



Produit n°	R1	R2	Rendement en % (a)	E/Z en % (b)
I	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	88	20/80
II	CH <sub>3</sub>	H	70	20/80
III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	80	20/80
IV	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	80	20/80
V	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	81	20/80
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	88	20/80
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0	
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	0	

a : les rendements sont donnés après purification ; b : les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des phosphonates en RMN<sup>31</sup>P.

Produits figurant sur le tableau 1 :



## Caractérisation des produits obtenus (Tableau 1)

**D) 1-Chloro-1,2-époxy-3-méthylbutylphosphonate de diéthyle**

Huile jaune. Rdt=80%

IR:n(P=O)=1260 cm<sup>-1</sup>

Isomère E:20 % Rf = 0,52 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 3/1)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 0,95 (d,3 H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,06 (d, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a'**);1,28 (t, 6 H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**);2,10-2,20 (m, 1 H, **b**);3,50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-P)=9,5Hz, **c**); 4,20-4,40(m, 4H, **e**)  
**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 16,7 (s, 2C, **f**); 18,0 (s, 1 C, **a**); 19 (s, 1 C, **a'**); 27,3 (s, 1 C, **b**); 64,1 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 6Hz, **e**); 66,5 (d, 1 C, <sup>2</sup>J(C<sub>c</sub>-P)=4,5 Hz **a**) ; 74 (d, 1 C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 235 Hz, **d**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7,5 (s,1P).

Isomère Z : 80 % Rf = 0,48.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 0,95 (d, 3 H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,06 (d, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a'**);1,28 (t, 6 H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**); 7Hz, **f**);1,65-1,85 (m, 1 H, **b**); 3,10 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-P)=8,5Hz, **c**) 4,10-4,25 (m, 4H, **e**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 16,9 (s, 2 C, **f**); 18,2 (s, 1 C, **a**); 27,5 (s, 1C, **b**); 65,1 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)=7Hz, **e**) ; 66,5 (d, 1 C, <sup>2</sup>J(C<sub>c</sub>-P)= 3Hz, **c**) 74,5 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 235 Hz, **d**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 8,01 (s,1P).**II) 1-Chloro-1,2-époxypropylphosphonate de diéthyle**

Huile jaune Rdt = 70%.

IR:n(P=O) = 1255 cm<sup>-1</sup>

Isomère E: 20%. Rf = 0,50 (Ether de pétrole/ether:4/5)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,30 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>e</sub>-H<sub>d</sub>) = 7Hz, **e**);1,48(d, 3 H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) =5Hz, **a**) ;3,40-3,50 (m, 1H, **b**);4,20-4,40 (m, 4H, **d**)

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7,23 (s,1P).

Isomère Z : 80%. Rf=0,45

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,30(t, 6 H, <sup>3</sup>J(H<sub>e</sub>-H<sub>d</sub>) = 7Hz, **e**);1,48 (d, 3 H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) =5Hz, **a**);3,22 (dq, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>e</sub>-H<sub>d</sub>) = 3,5Hz, <sup>3</sup>J (H<sub>b</sub>-P) = 8,6 Hz, **b**);4,20 4,40 (m, 4H, **d**)

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 7,90 (s,1P).**III) 1-Chloro-1,2-époxybutylphosphonate de diéthyle**

Huile jaune Rdt = 80 %

IR:n(P=O) 1260 cm<sup>-1</sup>

Isomère E: 20. % Rf = 0,45 (Ether de pétrole/ether:3/5)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm):1,10 (t, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,36 (t, 6 H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**);2,25-2,32 (m, 2H, **b**);3,71 (dt, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 2,5Hz, <sup>3</sup>J (H<sub>c</sub>-P) = 9,4 Hz, **c**);4,18-4,40 (m, 4H, **e**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 10,52 (s, 1 C, **a**); 16,5 (s, 2C, **f**); 26, 0 (s, 1 C, **b**); 63,7 (d, 1C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 4,5Hz, **c**); 64,7 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 6Hz, **e**); 74,0 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 238 Hz, **d**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7,5(s,1P).

Isomère Z : 85%. Rf=0,42.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,10 (t, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,36 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**);1,70-1,90 (m, 2H, **b**);3,31 (dt, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 2,5Hz, <sup>3</sup>J (H<sub>c</sub>-P) = 8,4 Hz, **c**);4,10-4,35 (m, 4H, **e**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 9,9 (s, 1 C, **a**); 16,5 (s, 2C, **f**); 21,5 (s, 1 C, **b**); 62,4 (d, 1C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 4,5Hz, **c**); 64,7 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 6Hz, **e**); 74,3 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P)= 235Hz, **d**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8,4 (s, 1P).**IV) 1-Chloro-1,2-époxypropylphosphonate de diéthyle**

Huile jaune Rdt = 80 %

IR:n(P=O) 1260 cm<sup>-1</sup>

Isomère E: 20. % Rf = 0,55 (Ether de pétrole/ether:3/5)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm):1,04 (t, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,36 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>g</sub>-H<sub>f</sub>) = 7Hz, **g**);1,36-1,50 (m, 2H, **b**);1,70-1,80 (m, 2H, **c**);3,50-3,61 (m, 1H, **d**);4,20-4,40 (m, 4H, **f**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 10,4 (s, 1 C, **g**); 16,3 (s, 2C, **f**);19,2(s,1C, **b**) ; 31,2 (s, 1 C, **e**); 60,6 (d, 1C, <sup>2</sup>J(C<sub>d</sub>-P)= 4,5Hz, **d**); 65,5 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>f</sub>-P)= 6,5Hz, **e**); 74,0 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 236 Hz, **e**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7,35(s,1P).

Isomère Z : 80%. Rf=0,50.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,02 (t, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a**);1,36 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>g</sub>-H<sub>f</sub>) = 7Hz, **g**);1,50-1,65 (m, 2H, **b**);1,70-1,85 (m, 2 H, **c**); 3,29(dt,1H, <sup>3</sup>J(H<sub>d</sub>-H<sub>c</sub>) = 4,5Hz, <sup>3</sup>J (H<sub>d</sub>-P) = 8,6 Hz, **d**) ; 4,20-4,40 (m, 4H, **f**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 10,4 (s, 1 C, **a**); 16,4 (s, 2C, **g**); 19,2 (s, 1 C, **b**); 62,4 (d, 1C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 4,5Hz, **c**); 64,5 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>e</sub>-P)= 6Hz, **e**); 74,3 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P)= 235Hz, **d**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8,1(s, 1P).**V) 1-Chloro-1,2-époxy-4-méthylpentylphosphonate de diéthyle**

Huile jaune Rdt = 81%

IR:n(P=O) 1265 cm<sup>-1</sup>

Isomère E: 20. % Rf = 0,40(Ether de pétrole/ether:3/4)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm):0,94 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) =6,5Hz, **a, a'**);1,33 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>g</sub>-H<sub>f</sub>) = 7Hz, **g**);1,60-1,70 (m, 2H, **e**);1,71-1,91 (m, 1H, **b**);3,44 (dt, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>d</sub>-H<sub>c</sub>) = 2,5Hz, <sup>3</sup>J (H<sub>d</sub>-P) = 9,5 Hz, **d**);4,05-4,29 (m, 4H, **f**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 16,6 (s, 2C, **g**);22,7(s,2C, **a, a'**) ; 26,5 (s, 1 C, **b**);36,5 (s, 1 C, **e**); 51,9(s,1C, **d**); 65,0 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>f</sub>-P)= 4,5Hz, **f**); 72,0 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>e</sub>-P) = 250 Hz, **e**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8,05(s,1P).

Isomère Z : 80%. Rf=0,36.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 0,95 (6, 3H, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) = 7Hz, **a, a'**), 1,33 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>g</sub>-H<sub>f</sub>) = 7Hz, **g**), 1,60-1,70 (m, 2H, **c**), 1,70-1,91 (m, 1 H, **cb**); 3,18(dt, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>d</sub>-H<sub>e</sub>) = 2,5Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>d</sub>-P) = 8,55 Hz, **d**); 4,20-4,40 (m, 4H, **f**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 16,2 (s, 2C, **g**); 22,4 (s, 1 C, **a, a'**); 27,5 (s, 1C, **b**); 37,7 (s, 1 C, **c**); 51,6 (s, 1C, **d**); 61,6 (d, 2C, <sup>2</sup>J(C<sub>f</sub>-P) = 5,5Hz, **f**); 73,0 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 254 Hz, **e**).

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8,11 (s, 1P).

#### VD1-Chloro-1,2-époxy-4-phénylbutylphosphonate de diéthyle

Huile jaune Rdt = 88%

IR: n(P=O) 1260 cm<sup>-1</sup>

Isomère E: 20.% Rf = 0,40 (Ether de pétrole/ether: 3/4)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,28 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**); 2,02-2,85 (m, 2H, **b**); 2,70-2,85 (m, 2H, **a**); 3,52 (dt, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 4,5Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-P) = 9,7 Hz, **c**); 4,05-4,23 (m, 4H, **e**); 7,10-7,22 (m, 5H, **a, b, g, d**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 16,6 (s, 2C, **f**); 29,9 (s, 1C, **b**); 32,1 (s, 1 C, **a**); 60,7 (d, 1C, <sup>3</sup>J(C<sub>e</sub>-P) = 4,5Hz, **c**); 64,8 (d, 2C, <sup>3</sup>J(C<sub>e</sub>-P) = 4,5Hz, **e**); 74,3 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 238 Hz, **d**); 126,6 (s, 1C, **d**); 128,7 (s, 2C, **g**); 128,9 (s, 2C, **b**); 140,4 (s, 1C, **a**)

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 7,80 (s, 1P).

Isomère Z : 80%. Rf=0,37.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1,27 (t, 6H, <sup>3</sup>J(H<sub>f</sub>-H<sub>e</sub>) = 7Hz, **f**); 2,01-2,11 (m, 2H, **b**); 2,70-2,85 (m, 2H, **a**); 3,20 (dt, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-H<sub>b</sub>) = 4,5Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>c</sub>-P) = 8,6 Hz, **c**); 4,01-4,20 (m, 4H, **e**); 7,10-7,42 (m, 5H, **a, b, g, d**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 16,5 (s, 2C, **f**); 29,5 (s, 1C, **b**); 32,0 (s, 1 C, **a**); 60,8 (d, 1C, <sup>3</sup>J(C<sub>e</sub>-P) = 4,5 Hz, **c**); 64,8 (d, 2C, <sup>3</sup>J(C<sub>e</sub>-P) = 6Hz, **e**); 74,1 (d, 1C, <sup>1</sup>J(C<sub>d</sub>-P) = 238 Hz, **d**); 126,6 (s, 1C, **d**); 128,7 (s, 2C, **g**); 128,9 (s, 2C, **b**); 140,4 (s, 1C, **a**)

**RMN<sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 8,18 (s, 1P).

La figure 3 représente le taux de conversion, c'est-à-dire le rapport du nombre de moles du produit (IV) au nombre de moles initial du réactif (III) en fonction du temps.

La purification des produits n'a pas été sans difficulté, la séparation des 2 isomères E et Z a été délicate, à cause des temps de rétention très proches. L'isomère E sort en premier propre, mais l'isomère Z est obtenu mélangé avec une petite quantité d'isomère E qui n'a en aucun cas empêché l'identification précise de l'isomère Z. Cette difficulté de séparation des 2 isomères n'a pas permis de donner des rendements précis pour chaque isomère. On a donc donné un rendement globale des 2 isomères. Par conséquent, on ne peut pas donner un rapport E/Z à partir des isomères

qu'on n'a pas pu séparer. Rappelons que les époxyphosphonates qu'on a préparés ne sont pas eux-mêmes des antibiotiques mais des molécules organiques qui peuvent donner lieu, après différentes étapes de réaction, à un antibiotique : le KDO phosphoré qui est l'objet de cette recherche.

Afin de discuter de la stéréochimie de la réaction, le rapport E/Z a été déterminé à partir des produits bruts par intégration des signaux des phosphonates observés sur le spectre RMN<sup>31</sup>P.

La confirmation de la structure est obtenue par RMN<sup>1</sup>H à partir du déplacement chimique de l'hydrogène du cycle époxydique.

En effet, cet hydrogène a un déplacement chimique qui varie autour de 3,5 ppm pour l'époxyde E identifié par la constante de couplage <sup>3</sup>J(H-P) de cet hydrogène égale à 9,5 Hz, et 3,2 ppm pour l'époxyde Z identifié par la même constante de couplage <sup>3</sup>J(H-P) = 8,5 Hz. La constante de couplage <sup>3</sup>J(H-P) trans correspondant à l'isomère E est donc plus grande que <sup>3</sup>J(H-P) cis correspondant à l'isomère Z. Ce résultat est à comparer avec celui de Teulade *et al.* (1986) pour les vinylphosphonates α-chlorés qui ont trouvé une constante de couplage du proton éthylénique <sup>3</sup>J(H-P) = 39Hz pour l'isomère E et <sup>3</sup>J(H-P) = 13 Hz pour l'isomère Z. Pendant l'évolution de la réaction d'époxydation on n'a observé aucun intermédiaire phosphoré ; on a assisté seulement à une diminution au cours du temps jusqu'à disparition des signaux des oléfines E et Z et une intensification des signaux des époxydes E et Z. La réaction par RMN<sup>31</sup>P a été suivie.

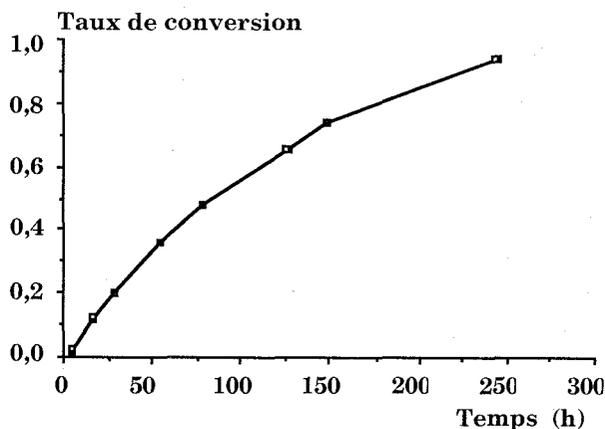


Figure 3. Cinétique de la réaction d'époxydation

Les oléfines de départ ont été préparés selon la méthode de Teulade *et al.* (1986) qui ont trouvé pour chaque vinyl-phosphonate  $\alpha$ -chloré préparé, un mélange d'isomères E/Z = 20/80. On est parti, dans chaque réaction, d'époxydation d'un mélange d'oléfinés isomères E/Z = 20/80 et on a obtenu un mélange d'époxydes  $\alpha$ -chlorés E/Z = 20/80.

Ceci prouve bien que la réaction est stéréospécifique ; les seuls centres chiraux dans chaque époxyde préparé sont les carbones du cycle époxydique. Cependant, il doit y avoir 4 stéréoisomères. Certes, l'appareil Bruker 250 MHz utilisé ne détecte pas la énantiomères, mais seulement les diastéréoisomères E et Z.

Tous les époxydes préparés sont des huiles visqueuses jaunes. On n'a pas cherché à déterminer les caractéristiques physiques telles que le pouvoir rotatoire, l'indice de réfraction mais à les identifier par la spectroscopie IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et RMN<sup>31</sup>P.

## CONCLUSION

L'époxydation des vinylphosphonates  $\alpha$ -chlorés a permis la préparation d'une nouvelle famille de phosphonates : les époxyphosphonates  $\alpha$ -chlorés. L'étude de l'isomérisation de ces derniers en  $\alpha$ -cétophosphonates  $\beta$ -chlorés est en cours pour appliquer cette méthode au mannose pour la préparation du KDO phosphorylé, l'antibiotique recherché.

## RÉFÉRENCES CITÉES

- Christensen B.G., Leanza W.J., Beattie T.R. & Patchett A.A. (1969) Phosphonomycin : structure and synthesis. *Sciences* 166 : 123-124
- Churi R.H. & Griffin C.E. (1966) Shifts of dialkoxyphosphono groups in skeletal rearrangement of  $\alpha, \beta$ -époxyvinylphosphonates. *J. Am. Chem.* 88:1824-1825
- Coutrot Ph. & Legris C. (1975) A convenient synthesis of  $\alpha$ -keto-esters and unsymmetrical 1,2-diketones from carbonyl compounds. *Syntheses* 118-120
- Coutrot Ph., Grison C. & Tabiaoui M. (1993) A new synthesis of 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid. *Tetrahedron Letters*. 34: 5089-5092
- Coutrot Ph. & Savignac P. (1978) A one step synthesis of diethyl 1,2-époxyphosphonates. *Synthesis* 34-36
- Giese B., Carboni B., Godel T., Muhn R. & Wetterich F. (1992) A new route to 3-déoxy-D-manno-2-octulosonic acid : Feklin Anh. *Journal of Chemistry Letters*. 33 (19) : 2673-2676.
- Girotra N.N. & Wendler N.L. (1969) Synthesis and transformations in the phosphonomycin series. *Tetrahedron letters* 55: 4647-4650
- Glamkowsky E.J., Gal G., Purick R., Davidson A.J. & Slettinger M. (1970) A new synthesis of the antibiobiotic phosphonomycin. *J. Org. Chem.* 35:3510-3512
- Griffin C.E. & Kundu S.K. (1969). Phosphonic acids and esters. Preparation and ring-opening reactions of  $\alpha, \beta$ - and  $\beta, \gamma$ -époxyalkylphosphonates. The proton magnetic resonance spectra of vicinally, substituted ethyl- and propylphosphonates. *J. Org. Chem* 34: 1532-1539
- Hendlin D., Stapley E.O., Jackson M., Wallick H., Miller A.K., Wolf F.J., Miller T.W., Chaiet L., Kahan F.M., Foltz E.L. & Woodruff H.B. (1969) Phosphonomycin a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 166: 122-123
- Kline S.A., Solomon J.J. & Vanduren B.L. (1978). Synthesis and reactions of chloroalkenes epoxydes. *J. Org. Chem.* 43 (18) : 35496-3600
- Lubineau A., Ange J. & Lubin N. (1993). New strategy in the synthesis of 3-déoxy-D-manno 2-octulosonic acid (KDO), 2-déoxy-KDO and thioglycoside of KDO. *Tet.* 49 (21) : 4639-4650.
- Martinov V.F. & Timofew V.E. (1964) *Zh. Obshsh. Khim* 34 : page 3890; *Chem. Abstr.* (1965), 62: 19457
- Quin L. D., Symms C., Midelesmas E.D. & Lawson H.F. (1980) Epoxydes of bicyclic phospholane derivatives. Stereochemistry of epoxydation of 2- and 3-phospholine oxides. *J. Org. Chem.* 45: 4688-4694
- Rosowsky A. (1964) Heterocycle compounds with three and four member rings Weissberger, E.d. Intersciences, New York, 94-106

Savignac P., Petrova J., Dreux M. & Coutrot Ph. (1975)  $\alpha$ -chlorination and carbonyl olefination. *Synthesis* 535-536

Shing T.K.M. (1992) Simple synthesis of 3,4-déoxy-octulosonic acid. *Tetrahedron Letters* 33 (10) : 1307-1312

Sprecher M. & Kost D. (1969) The rearrangement of dialkyl  $\alpha,\beta$ -époxyphosphonates. *Tetrahedron Letters* 703-706

Stuez P.L. & Unger F.M. (1993) Bacterial endotoxic lipopolysaccharides. *CRC. Press, Boca Raton Flauride* 1:171-176

Sturtz G. (1964) Action des phosphites sodés sur les cétones w-Halogénées R-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X. *Bull Soc. Chim Fr.* 2333-2340

Sugai T. (1993) Synthesis of 3-déoxy-D-manno-2-octulosonic acid (KDO) and its analogous based on KDO. Aldose catalysed reactions *J. Am. Chem. Soc.* 115:413-421

Teulade M.P., Savignac P., Aboujaoud E.E., Lietge S. & Collignon N. (1986) Alkylidènediphosphonates et vinyphosphonates: Une demarche synthétique sélective par voie carbanionique. *J. Organomet. Chem.* 304:283-300