

PHOSPHORYLATION OF HYDROXY GROUPS VIA SILYLATED INTERMEDIATES

Jean-Louis MONTERO*, Catherine TOIRON, Jean-Louis CLAVEL et Jean-Louis IMBACH

Laboratoire de Chimie Bio-Organique, U.A. 488, U.S.T.L., Place E.-Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France.

(Received March 1st, 1988)

Abstract. Biologically interesting allylic phosphates have been prepared by a novel route starting from silylated alcohols.

La biosynthèse des oligosaccharides membranaires s'effectue par l'intermédiaire de deux entités chimiques différentes : la vitamine A et les dolichols (ou alcools polyisoprénoïdes) sous forme de phosphate. De nombreuses méthodes de phosphorylation d'un alcool ¹ à ⁴ décrites en synthèse nucléotidique, que nous avons appliquées à ce type de molécules, n'ont abouti à aucun résultat.

Plus récemment, de nouvelles synthèses de phosphates terpéniques allyliques ont été proposées :

- l'une d'elles⁵ fait intervenir l'activation de l'alcool allylique en trichloroacétamide, suivie du traitement par l'acide phosphorique. Cette méthode, bien que spécifique aux alcools allyliques ne semble pas donner de très bons rendements (entre 7 % et 40 %) et conduit à des mélanges difficilement séparables.

- une méthode plus récente, proposée par Julia⁶, consiste à faire réagir des sels de sulfonium allyliques sur le dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium, mais cette réaction, par suite d'équilibres complexes, conduit à des polyalkylations. Cette synthèse fait intervenir un assez grand nombre d'étapes (préparation du sel de sulfonium, du réactif phosphorylant...), ce qui contribue à diminuer le rendement en produit final (entre 5 % et 60 %) et, de plus, n'a été appliquée que sur une échelle de quelques millimoles.

- tout dernièrement, Shadid⁷ a décrit une synthèse d'esters phosphoriques d'alcools allyliques par l'oxydation d'un intermédiaire ester phosphonique. Cette méthode, bien qu'originale, présente néanmoins deux inconvénients majeurs : l'utilisation de réactifs phosphorylants complexes et la purification du produit final sur Séphadex.

Pour notre part, nous avons mis au point, à partir de la molécule de géraniol, utilisée comme modèle, une nouvelle méthode de phosphorylation d'un alcool allylique, plus facile à mettre en oeuvre, ne nécessitant pas la préparation d'agents phosphorylants complexes et pouvant s'effectuer selon deux voies :

- la voie A consiste à faire réagir l'oxytrichlorure de phosphore sur un alkoxysilane, lui-même obtenu par silylation de l'alcool correspondant

avec du HMDS⁸ ;

- dans la voie B, l'acide phosphorique est silylé pour réagir ensuite sur un bromure allylique.

Voie A :

Le géraniol (5 g ; $3,2 \cdot 10^{-2}$ mole) est mis en solution dans du HMDS en présence d'un cristal de sulfate d'ammonium. Le mélange est porté à reflux pendant une heure et demie, puis ramené à température ambiante. Après élimination de l'excès de HMDS, le produit silylé (caractérisé en RMN du proton par le signal aux alentours de 0 ppm du groupement méthyle porté par le silicium) est dilué dans un minimum de dichlorométhane anhydre, avec quelques gouttes de pyridine.

-² L'oxytrichlorure de phosphore (2,96 ml ; $2,8 \cdot 10^{-2}$ mole), dilué dans du dichlorométhane anhydre, est versé lentement dans le milieu réactionnel refroidi à 0°C. Lorsque l'addition est terminée, le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. Contrairement à la réaction de chloration des alcools avec $POCl_3$, l'absence de libération d'acide chlorhydrique prévient toute possibilité d'attaque sur le phosphodichloridate intermédiairement formé. Celui-ci est hydrolysé à 0°C par un mélange (eau glacée/pyridine), puis concentré sous pression réduite. L'huile obtenue (Rdt = 70 %) est chromatographiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/Me OH/H₂O : 80/15/5).

²Le sel de pyridinium du phosphate de géranyle est caractérisé en RMN du proton¹⁰ par :

- le signal à 5,68 ppm du méthylène C_3H_2 (déblindé par la présence du groupement phosphate) et
- le signal à 1,9 ppm du groupement C_7H_3 .

Nous avons appliqué cette méthode de phosphorylation à d'autres alcools allyliques, notamment au farnésol et à une molécule-relais dans la synthèse de la vitamine A décrite par Julia⁹ : la sulfone en C_{20} . Nous avons obtenu le sel de pyridinium du phosphate de farnésyle (Rdt = 65 %) et le sel de pyridinium du phosphate de sulfone en C_{20} (Rdt = 60 %), présentant les mêmes caractéristiques en RMN du proton que le sel de pyridinium du phosphate de géranyle¹⁰. Cette méthode de phosphorylation semble spécifique aux alcools allyliques :

Voie A

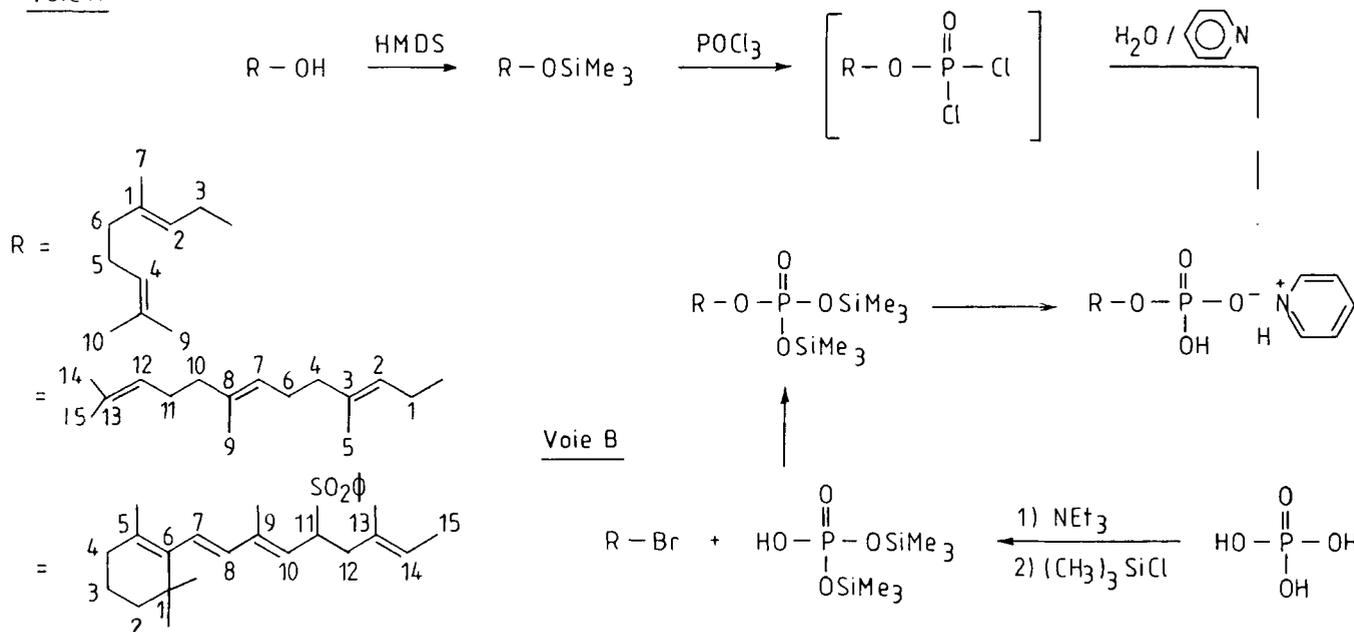


Schéma réactionnel

elle n'a en effet donné aucun résultat sur la molécule de citronellol.

Voie B :

Le bis(triméthylsilyl)phosphate¹¹ est préparé à partir de l'acide phosphorique.

Ce dernier (5 g ; 0,051 mmole) est dissous dans 100 ml de dioxane anhydre. La triéthylamine (14,22 mmol ; 0,102 mole) et le triméthylchlorosilane (6,46 ml ; 0,102 mole) sont versés successivement dans la solution, à 0°C. Le mélange réactionnel est progressivement ramené à température ambiante et agité toute la nuit. Après addition d'éther anhydre, le mélange est essoré. Le filtrat est concentré à 40°C et le résidu distillé sous vide poussé (71°C sous 0,25 mmHg ; m = 11,7 g ; Rdt = 95 %). A une solution de 0,5 g (2.10⁻³ mole) du produit obtenu dans du dichlorométhane anhydre, est ajouté, à 0°C, le bromure de géranyle (0,37 g ; 1,73 10⁻³ mole) en solution dans le même solvant. Quelques gouttes de pyridine anhydre sont rajoutées puis le mélange réactionnel est agité une nuit à 25°C. Après élimination du solvant, l'excès de réactif phosphorylant est chassé par distillation. Le phosphotriester silylé intermédiairement formé est directement hydrolysé pour donner le sel de pyridinium de phosphate de géranyle avec un rendement de 80 %. Cette seconde méthode de phosphorylation, aussi facile à mettre en oeuvre que la première, présente l'avantage d'être plus générale puisqu'elle a été appliquée au bromure de tétracétyl-D-glucopyranosyle, ce qui nous a permis de réaliser la phosphorylation d'un sucre en position anomère ainsi que la création d'une liaison phosphodiester à partir d'un alcool allylique.

Références et notes.

1. F. Cramer, W. Bohm, *Angew. Chem.* 71, 775 (1959).
2. C.D. Warren, R.W. Jeanloz, *Biochem. Phys.* 11, 2565 (1972).
3. V.M. dixit, F.M. Laskovics, W.J. Noall, C.D. Poulter, *J. Org. Chem.* 46, 1969 (1981).
4. M. Kluka, A. Zwierzak, *Synth. Commun.* 770 (1978).

5. L.L. Danilov, V.N. Shibaev, N.K. Kochetkov, *Synth. Commun.* 404 (1983).
6. M. Julia, H. Mestdagh, C. Rolando, *Tetrahedron* 42, 3841 (1986).
7. B.R. Shadid, H.C. Van der Plas, E. de Vroom, G.A. Van der Marel, J.M. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 106, 509 (1987).
8. C.F. Poole, *Handbook of derivatives for Chromatography*, Heyden and Son Ltd., 152, London (1977).
9. M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2, 746 (1973).
10. Triméthyl (diméthyl 3,7 octadiène 2,6) oxysilane : RMN ¹H 60 MHz, CDCl₃, TMS : 5,24 (t, 1H, H-2) ; 5 (t mal résolu, 1H, H-4) ; 4,07 (d, 2H, H-3) ; 1,99 (m, 2H, H-5 et H-6) ; 1,58 (m, 3H, H-7, H-9, H-10).
Phosphate de pyridinium et de diméthyl 3,7 octadiène-2,6 yle : RMN ¹H 60 MHz, CDCl₃, TMS : 9,45 8,75-8 (m, ion pyridinium) ; 5,6 (s élargi, 2H, H-3) ; 5 (m, 2H, H-4, H-2) ; 2,11 (m, 2H, H-5, H-6) ; 1,9 (s, 1H, H-7) ; 1,65 et 1,57 (2s, 3H, H-9, H-10) ; FAB : m/z = 80 caractéristique de l'ion pyridinium.
 RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, H₃PO₄) : s : 0,34.
Triméthyl (triméthyl 3,7, 11 dodécatriène 2,6,10 oxysilane : RMN ¹H 60 MHz, CDCl₃, TMS : 5,3-4,8 (m, 3H, H-2, H-7, H-12) ; 4 (d, 2H, H-1) ; 2,9 (m, 8H, H-4, H-6, H-10, H-11) ; 1,6 (d, 12H, H-5, H-9, H-14, H-15).
Phosphate de pyridinium et de triméthyl 3,7,11 dodécatriène 2,6 yle : RMN ¹H 60 MHz, CDCl₃, TMS : 9,25, 8-8, 70 (m, ion pyridinium) : 5,52 (s élargi, 2H, H-1) ; 5 (m, 3H, H-2, H-7, H-12) ; 2,1 (m, 8H, H-4, H-6, H-10, H-11) ; 1,85 (s, 3H, H-5) ; 1,57 et 1,65 (2s, 9H, H-9, H-14, H-15).
 FAB : m/z 80 caractéristique de l'ion pyridinium.
 RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, H₃PO₄) : s : 0,35.
Triméthyl (benzène sulfonyle-1 diméthyl-3,7 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène 1' yl)-9 nonatriène 2,6,8 oxysilane : RMN ¹H 60 MHz, CDCl₃, TMS : 7,9-7,2 (m, SO₂-O) ; 5,87 (s, 2H, H-7, H-8) ; 5,43-4,87 (m, 2H, H-10, H-14) ; 4,03 (d, 2H, H-15) ; 4 (m, 1H, H-11) ; 2,92 et 2,4 (2d, 2H, H-12) ; 1,9 (m, 2H, H-4) ; 1,6 (s, 3H, H-13) ;

1,55 (s, 3H, H-9) ; 1,22 (s, 3H, H-5) ; 0,95 (s, C₁-(CH₃)₂).

Phosphate de pyridinium et de benzène sulfonyl-5 diméthyl-3,7 (triméthyl-2',6',6' cyclohexène 1' yl)-9 nonatriène-2,6,8 yle : RMN ¹H 60 MHz,

CDCl₃ TMS : 9,48, 8,63, 7,22 (m, ion pyridinium)

5,85³ (s, 2H, H-7, H-8) ; 5,63 (s élargi, 2H,

H-10, H-14) ; 3(d, 2H, H-15) ; 4,1 (d, 1H, H-11)

3,03 et 2,05 (2m, 2H, H-12) ; 1,85 (s, 3H, H-13)

1,55 (s, 3H, H-9) ; 1,2 (s, 3H, H-15) ; 0,9 (s,

C₁-(CH₃)₂).

RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, H₃PO₄) : s : 0,3).

Phosphate de bis (triméthylsilyl) : RMN ¹H 60

MHz CDCl₃ TMS : 12,58 (s, p-OH) ; 0,15 (s, Si-

CH₃).

RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, H₃PO₄) : s : -13,12.

11. Adaptation de la méthode de : T.R. Herrin, S. Fairgrieve, R. Bower, N.L. Shipkowitz et J.C. Mao, J. Med. Chem. 20, 660 (1977).
-