

28. Esters phosphoriques cycliques ou non cycliques de quelques *O*-isopropylidène-1,2- α -D-pentofurannoses

Communication préliminaire¹⁾

par Jean M. J. Tronchet, Jean-Richard Neeser et Etienne J. Charollais

Institut de Chimie Pharmaceutique et Pavillon des Isotopes de l'Université, 1211 Genève 4.

(22. XI. 76)

Cyclic and acyclic phosphate esters of some 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-pentofuranoses

Summary

When treated with monophenyl phosphorodichloridate, 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose gave the two possible, isolable isomers of the corresponding 3,5-cyclic phenylphosphate. Upon phosphorylation of the same sugar derivative using *bis* (2,2,2-trichloroethyl) phosphorochloridate only one isomer was formed. The same situation obtained when preparing 1,2-*O*-isopropylidene- α -D-ribofuranose-3,5-cyclic phenylphosphate. The synthesis of a new kind of sugar phosphate with a branched-chain unsaturated sugar moiety namely the *trans*-3-deoxy-3-*C*-cyanomethylene-1,2-*O*-isopropylidene-D-*erythro*-pentofuranose 5-*bis*(2,2,2-trichloroethyl) phosphate is also described.

Les sucres phosphates jouent un rôle important dans le métabolisme intermédiaire. Ils peuvent d'autre part être utilisés comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de nucléotides, en particulier d'analogues de l'AMP²⁾ et du GMP³⁾ cycliques composés présentant un intérêt biologique considérable. La présence d'un atome de phosphore asymétrique⁴⁾ dans ces composés en fait également des modèles très riches pour des analyses structurales. Nous rapportons ci-dessous quelques premiers résultats⁵⁾ obtenus dans cette série. Le traitement du *O*-isopropylidène-1,2- α -D-xylofuranose [1] par du phosphorodichloridate de phényle dans la pyridine fournit avec un rendement brut de 95% le mélange des deux épimères au niveau de l'atome de

1) Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

2) AMP-cyclique = adénosine monophosphate-3',5' cyclique.

3) GMP-cyclique = guanosine monophosphate-3',5' cyclique.

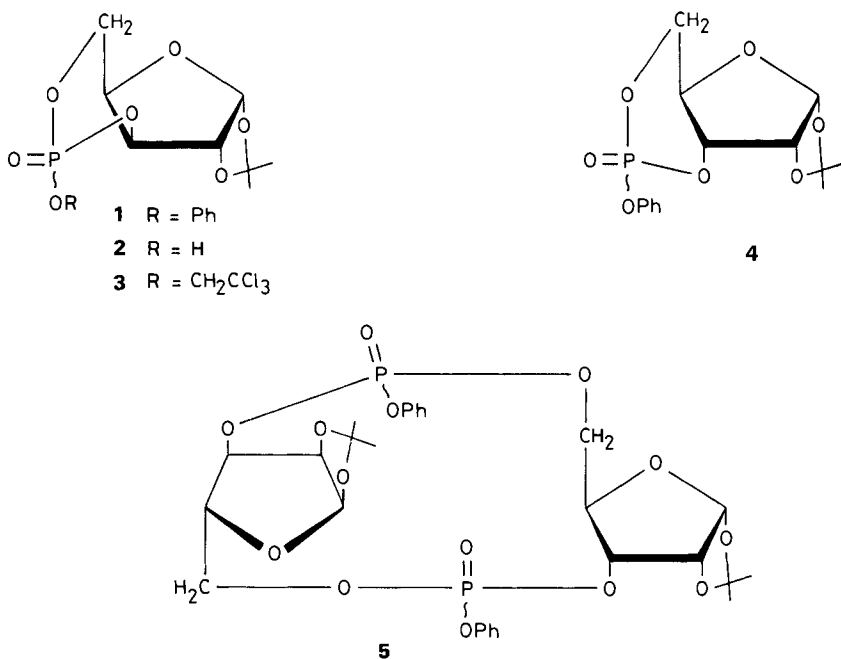
4) Le phosphore asymétrique tétracoordiné est défini par analogie avec le carbone asymétrique.

5) Objets d'une communication à la réunion d'automne de la Société Suisse de Chimie, Genève le 8 octobre 1976.

phosphore de **1** (**1a** 70%, **1b** 30%). Ce mélange avait été préparé et partiellement caractérisé par *Moffatt & Khorana* [2]. Il nous a été possible de le résoudre en ses deux constituants par CCM. en mettant à profit le fait que **1a** est plus polaire que **1b**. La relation stéréochimique de **1a** et **1b** est établie par le fait que chacun de ces corps soumis à une hydrogénolyse conduit au même composé **2** [2].

Lorsqu'on phosphoryle selon [3] le *O*-isopropylidène-1,2- α -D-xylofurannose par du phosphorochloridate de *bis*(2,2,2-trichloroéthyle), on obtient, avec un rendement de 85%, un seul des deux isomères **3** possibles⁶⁾ (F. 184,9-187,3°, $[\alpha]_D = +8,9^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)). L'influence de la configuration au niveau du phosphore sur les données de RMN. se manifeste en particulier pour la valeur de $J_{3,P}$, nulle pour **1b** et le stéréoisomère de **3** obtenu et voisine de 3,5 Hz (3,0 Hz dans CDCl_3 , 3,7 Hz dans $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) pour **1a**. Une étude configurationnelle et conformationnelle plus détaillée de ces produits, basée sur des analogues spécifiquement deutériés de **1** et **3** sera rapportée ultérieurement.

Le traitement du *O*-isopropylidène-1,2- α -D-ribofurannose [4], obtenu par hydrolyse (CH_3COOH 80%, 5 h à 20°) de son dérivé *O*-tritylé-5 [5], par un équivalent de phosphodichloridate de phényle conduit à un mélange dont les quatre constituants principaux ont été isolés par chromatographie. Deux d'entre eux ont été caractérisés: le phosphate cyclique attendu **4** (F. 190° (déc.), $[\alpha]_D^{27} = +36,3^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3)) dont



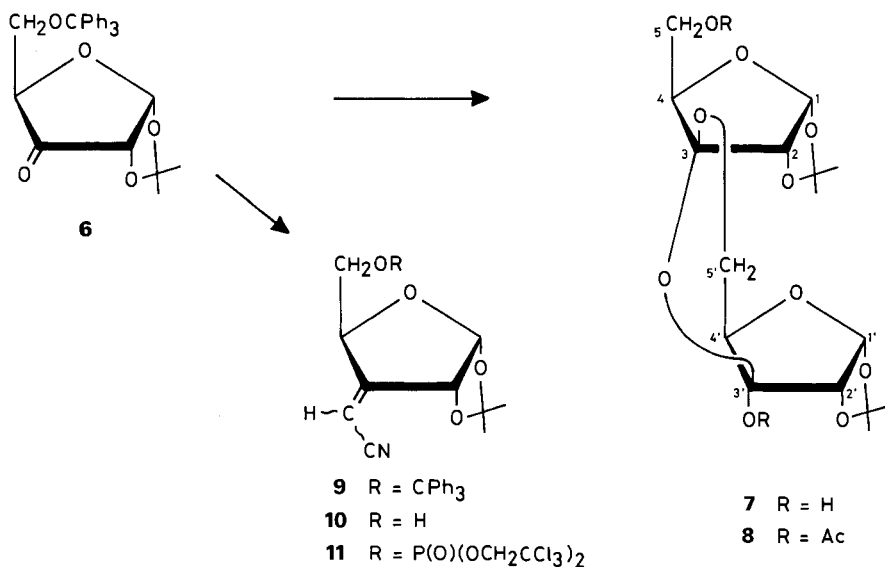
⁶⁾ Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les nouveaux composés décrits sont en accord avec la structure proposée.

il ne semble se former qu'un seul isomère et un dimère (F. 200° (déc.), $[\alpha]_D^{26} = +85,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)) dont la structure la plus probable est **5**.

La synthèse d'esters phosphoriques de sucres ramifiés possédant un atome de carbone (C-(3)) à caractère fortement électrophile que nous décrivons ci-dessous constitue une étape de la synthèse de nucléotides qui devraient être doués de propriétés biologiques intéressantes.

Même dans des conditions très douces (AcOH en solution aqueuse à 80%, 20°) la détritulation de **6** ne conduit pas à l'*O*-isopropylidène-1,2- α -D-érythro-pentofuranosul-3-ose attendu mais a un composé de masse moléculaire 376⁷⁾ (F. 123,8–124,2°, $[\alpha]_D^{25} = +50,8^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3) auquel nous attribuons la structure **7** sur la base des observations suivantes: a) il comporte deux groupes hydroxyle dont l'un sous forme de reste hydroxyméthyle (RMN.); b) son acétylation fournit un dérivé diacétylé (**8**, F. 161,9–162,8°, $[\alpha]_D^{26} = +69,3^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3); c) la comparaison des spectres RMN. de **7** et **8** indique que l'acétylation provoque le déblindage de l'un des deux groupements méthylène, le $\text{H}_2\text{C}(5)$, l'autre, $\text{H}_2\text{C}(5')$, peu affecté par cette opération, étant très peu couplé avec $\text{H}-\text{C}(4')$, ce qui suggère une conformation ${}^0\text{C}_5$, aplatie au niveau de C(3') et C(4'), pour le cycle dioxanne-1,3; d) l'examen de modèles moléculaires indique que la configuration la plus probable pour **7** et **8** est celle proposée.

Pour accéder à **10** à partir de **6**, nous avons effectué la cyanométhylidénation avant la détritulation. Traité par du cyanométhylènetriphénylphosphorane selon une technique précédemment décrite [6], le cétosucre **6** fournit avec un rendement de 94% un mélange 46:54 des isomères *cis*⁸⁾ (sirop, $[\alpha]_D^{23} = +242,2^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3) et *trans*



⁷⁾ Déterminé par SM.

⁸⁾ Nous appellons *cis* les composés dans lesquels $\text{H}-\text{C}(3')$ et C(2) sont en disposition relative *cis*.

(F. 145,2–147,6°, $[\alpha]_D^{25} = +123,3^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3) de **9**. La configuration *érythro* de ces composés est établie par l'existence d'un couplage isopropyldénique $^4J_{2,4}$ dans leur spectre RMN. [7] (*cis-9*: $^4J_{2,4} = 1,5$ Hz, *trans-9*: $^4J_{2,4} = 1,7$ Hz). La configuration en C(3) est indiquée par la valeur du déplacement chimique de H–C(4), le groupe cyano déblindant ce proton lorsqu'il se trouve en disposition cisoïde avec lui (*cis-9*: δ H–C(4) = 5,12; *trans-9*: δ H–C(4) = 4,89). La détritulation de **9** réalisée soit sur le mélange d'isomères géométriques soit sur chacun des isomères séparés s'effectue sans difficulté et fournit **10** avec des rendements d'environ 85%.

C'est également avec un bon rendement (85%) qu'a lieu le phosphorylation de **10** en **11** par le phosphorochloridate de bis(2,2,2-trichloroéthyle) (1,5 équivalent dans la pyridine, 0,5 h à 0° puis 12 h à 25°). Néanmoins, seul le sucre phosphate *trans-11* a pu être obtenu à l'état de pureté. Il présente les propriétés suivantes: F. 91,6–92,3°, $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$, $c = 1,0$, CHCl_3 ; UV. (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 244$ nm ($\epsilon = 1200$) RMN.: 1,43 et 1,50 (2s, 2×3 H, 2CMe_2); 4,26 ($d \times d \times d$, $J_{4,5b} = 3,6$ Hz, $J_{5a,5b} = 12,5$ Hz, $J_{P,5b} = 2,4$ Hz, 1H, H_b–C(5)); 4,49 ($d \times d \times d$, $J_{4,5a} = 3,6$ Hz, $J_{P,5a} = 2,0$ Hz, 1H, H_a–C(5)); 4,62 et 4,70 (2s, 2×2 H, CH_2CCl_3); 5,07 (m, $J_{2,4} = 1,0$ Hz, $J_{3',4} = 2,0$ Hz, 1H, H–C(4)); 5,25 ($d \times t$, $J_{1,2} = 4,0$ Hz, $J_{2,3'} = 1,7$ Hz, 1H, H–C(2)); 5,62 (t, 1H, H–C(3')); 5,99 (d, 1H, H–C(1)).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (no 2-383-0.75), le Dr K. Eder pour les analyses élémentaires ainsi que Mme M. Mermod pour sa précieuse collaboration lors de la synthèse de certains produits et Mlle C. Herpich pour son aide technique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Muller & T. Reichstein, *Helv.* 21, 251 (1938).
- [2] J. G. Moffatt & H. G. Khorana, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1194 (1957).
- [3] F. Eckstein & K. H. Scheit, *Ang. Chem.* 79, 317 (1967).
- [4] N. A. Hughes & P. R. H. Speakman, *Carbohydr. Res.* 1, 171 (1965).
- [5] W. Sowa, *Canad. J. Chemistry* 46, 1586 (1968).
- [6] J. M. J. Tronchet & J. M. Chalet, *Carbohydr. Res.* 24, 263 (1972); J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois, *Helv.* 55, 2820 (1972).
- [7] J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, J. M. Bourgeois, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 55, 803 (1972).