

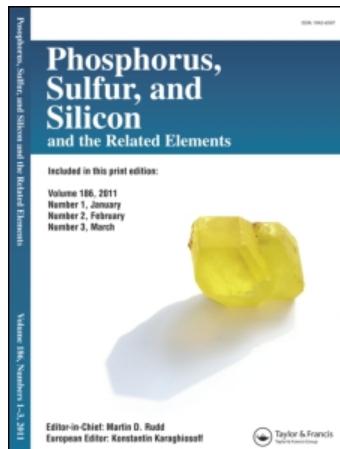
This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES

J. M. Bénech<sup>a</sup>; D. El Manouni<sup>a</sup>; Y. Leroux<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire (URA au C.N.R.S. 1430), Université Paris-Nord, Bobigny, France

**To cite this Article** Bénech, J. M. , Manouni, D. El and Leroux, Y.(1996) 'NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 113: 1, 295 — 298

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509608046401

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509608046401>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## Communication

# NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES

J. M. BÉNECH,\* D. EL MANOUNI et Y. LEROUX

*Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire (URA au C.N.R.S. 1430),  
Université Paris-Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93012 Bobigny, France*

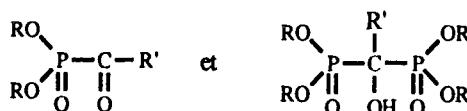
Cette communication est dédiée au Dr. R. Burgada à l'occasion de son 65 ème anniversaire

(Received November 14, 1995; in final form January 3, 1996)

A one pot synthesis of symmetric methyl, benzyl hydroxy bisphosphonic esters can be obtained, without the use of a dialkylphosphite by introducing a protic reagent which removes the usual  $\alpha$ -ketophosphonate step.

**Key words:**  $\alpha$ -ketophosphonate, dialkylphosphite, one pot synthesis, symmetric bisphosphonic esters.

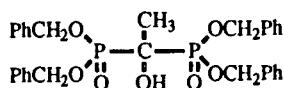
Plusieurs travaux précédents<sup>1-6</sup> ont décrit la synthèse, la structure et quelques réactions d'hydroxy bisphosphonates et d' $\alpha$ -cétophosphonates de structure:



Dans une première étape, les  $\alpha$ -cétophosphonates sont couramment préparés suivant la réaction de Michaelis-Arbuzov, à partir d'un phosphite  $P(OR)_3$  et d'un chlorure d'acide  $RCOCl$ . L'ester hydroxy bisphosphonique est ensuite obtenu dans une seconde étape par une réaction d'addition d'un dialkylphosphite  $HOP(OR)_2$  sur l' $\alpha$ -cétophosphonate.

Dans le travail présenté ici, nous décrivons une nouvelle méthode d'obtention en une seule étape des esters hydroxy bisphosphoniques symétriques.

Lors d'une première expérience, faisant intervenir  $CH_3COCl$  sur  $P(OCH_2Ph)_3$ , nous avons observé en RMN  $^{31}P$ , outre l' $\alpha$ -cétophosphonate attendu à  $-4,8$  ppm, la présence d'un pic à  $\delta^{31}P = 19,1$  ppm en proportion non négligeable (40%). Après élucidation de sa structure, ce produit correspond à l'hydroxy bisphosphonate suivant:



La structure fine en RMN du  $^{31}P$  est un multiplet complexe. Ceci provient de la

stéréochimie du système. En effet, les deux groupements  $\text{OP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$  sont énantiopes, les groupes  $\text{CH}_2$  sont donc entre eux diastéréotopes et chaque proton du groupe est lui-même diastéréotope du proton géminé. Pour essayer de simplifier les signaux, nous avons utilisé la méthode du découplage sélectif hétéronucléaire. Après irradiation des huit protons des groupements benzyles, la RMN du  $^{31}\text{P}$  montre un quadruplet résultant du couplage de l'atome de phosphore avec les trois protons du groupement méthyle ( $^3J_{\text{PCCH}} = 18$  Hz). A l'inverse, l'irradiation des trois protons du groupement méthyle ne permet pas de simplifier suffisamment le spectre du  $^{31}\text{P}$  et l'on n'observe qu'un vague quintuplet du fait de l'inéquivalence des protons des groupes benzyles.

Pour examiner de façon plus générale le comportement de ce type de réaction, nous l'avons reproduit en faisant varier le chlorure d'acide utilisé. Nous avons obtenu pour  $\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$ , Ph,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  des résultats similaires quant à l'apparition dans des proportions de 20 à 45% de l'ester hydroxy bisphosphonique correspondant.

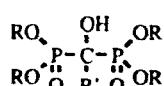
Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le trialkylphosphite  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{Ph})_3$  utilisé pour préparer l' $\alpha$ -cétophosphonate n'étant pas distillable, ce phosphite contient une quantité non négligeable d'alcool benzylique qui participerait alors à la formation de l'ester bisphosphonique. Le mécanisme proposé peut se décomposer en une réaction d'alcoolyse<sup>6</sup> sur l' $\alpha$ -cétophosphonate qui conduit à un dialkylphosphite  $\text{HOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ . Celui-ci s'additionne ensuite sur une autre molécule d' $\alpha$ -cétophosphonate pour donner l'hydroxy bisphosphonate.

Pour vérifier si l'alcool résiduel pouvait être le responsable de ces observations nous avons étudié une réaction modèle à partir d'un trialkylphosphite commercial et distillable  $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$  exempt de traces d'alcool.

L'addition de  $\text{CH}_3\text{COCl}$  sur  $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$  en quantité équimoléculaire 1/1 conduit à la formation quantitative de l' $\alpha$ -cétophosphonate. Pour vérifier notre hypothèse, divers essais ont alors été effectués en ajoutant un réactif protique non phosphoré (acide acétique ou méthanol) au mélange de départ de la réaction d'Arbuzov [ $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$  pur +  $\text{R}'\text{COCl}$ ]. Nous avons utilisé à chaque fois un demi équivalent de réactif protique pour un équivalent de trialkylphosphite, en faisant varier le chlorure d'acide ( $\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$ , Ph,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). Nous avons alors observé la formation quantitative en RMN  $^{31}\text{P}$  de l'ester hydroxy bisphosphonique.

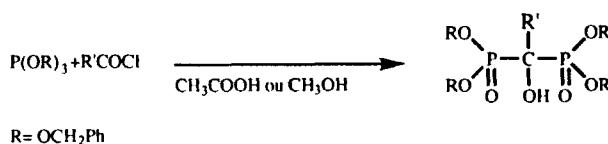
En transposant ce mode opératoire à la réaction du  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{Ph})_3$  sur divers chlorures d'acide, les résultats précédents ont été reproduits. A titre d'exemple, nous avons isolé et identifié les composés bisphosphoniques du Tableau I.

En conclusion, il ressort de ce travail que nous avons pu mettre au point une nouvelle méthode de synthèse "one-pot" des esters hydroxy bisphosphoniques du type:



où  $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  et  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$ , Ph,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  et ceci sans faire intervenir une étape de réaction avec un dialkylphosphite.

TABLEAU I  
Esters hydroxy bisphosphoniques obtenus par la réaction:



N°	R'	solv	RMN <sup>31</sup> P δP (ppm)	RMN <sup>1</sup> H		RMN <sup>13</sup> C δC (ppm)	PF (°C)
				δH (ppm)	J (Hz)		
1	CH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	19	δ = 1.8 (t) δ = 2.7 (s) δ = 5.1 (m) δ = 7.3 (s); 7.4 (s)	<sup>3</sup> J = 16.2	δ = 20.8 δ = 69.2 δ = 72.3 δ = 128.4; 128.5; 128.6	72
2	Ph	CDCl <sub>3</sub>	14.9	δ = 3.8 (s) δ = 5 (m) δ = 7.2 (m) δ = 7.9 (s)	-	δ = 69.9 δ = 72 δ = 126.3; 126.4; 126.5 δ = 127.9; 128.4; 128.8	90
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	19.3	δ = 0.7 (t) δ = 1.22 (se) δ = 1.42 (m) δ = 1.55 (m) δ = 5.24 (m) δ = 7.3 (s); 7.5 (s)	<sup>3</sup> J = 7.5 <sup>3</sup> J = 7.5	δ = 13.8 δ = 23.2 δ = 25.0 δ = 34.3 δ = 68.8 δ = 73.3 δ = 128.5; 128.6; 128.7	73
4	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	16.7	δ = 3.4 (s) δ = 4.1 (t) δ = 4.3 (s) δ = 5.1 (m) δ = 7.3 (s); 7.4 (s)	<sup>3</sup> J = 20	δ = 48 δ = 60 δ = 70.2 δ = 73.8 δ = 128.4; 128.6; 128.7	75

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Préparation du trialkylphosphite P(OCH<sub>2</sub>Ph)<sub>3</sub>

Dans un ballon on introduit, en agitant sous un courant d'azote, 1 équivalent de P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub> et 3 équivalents d'alcool. On chauffe ensuite à 100°C dans un bain d'huile pendant 2 heures. On évapore sous vide. La réaction est totale.

### Synthèse des hydroxy bisphosphonates

A un équivalent de trialkylphosphite et 1/2 équivalent d'acide acétique ou de méthanol, on additionne goutte à goutte, en agitant, sous un courant d'azote, entre 0 et -10°C, un équivalent de chlorure d'acide. Après retour à la température ambiante, la solution est agitée pendant environ une heure. On évapore ensuite sous vide, on purifie par plusieurs lavages avec un mélange éther-éther de pétrole et on récupère l'hydroxy bisphosphonate sous forme liquide pour R = CH<sub>3</sub> et sous forme d'une poudre blanche pour R = CH<sub>2</sub>Ph. Rdt = 95%.

Analyses centésimales pour R = CH<sub>2</sub>Ph

Composé 1 (Calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>: C, 63.6; H, 5.65; O, 19.78; P, 10.95. Trouvé: C, 63.52; H, 5.97; O, 20.04; P, 11.05%).

Composé 2 (Calculé pour C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>: C, 66.87; H, 5.41; O, 17.83; P, 9.87. Trouvé: C, 66.35; H, 5.24, O, 17.66; P, 9.75%).

Composé 3 (Calculé pour C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: C, 65.13; H, 6.25; O, 18.42; P, 10.19. Trouvé: C, 65.27; H, 6.31; O, 19.5; P, 9.89%).

Composé 4 (Calculé pour C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: C, 62.41; H, 5.86; O, 21.33; P, 10.40. Trouvé: C, 62.35; H, 5.29; O, 21.6; P, 10.75%).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. D. A. Nicholson, W. A. Cilly et O. T. Quimby, *J. Org. Chem.*, **35**, 3149–3150 (1970).
2. R. L. McConnell et H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4453–4458 (1956).
3. A. Tromelin, D. El Manouni et R. Burgada, *Phosphorus and Sulfur*, **27**, 301–312 (1986).
4. A. N. Pudovik et R. N. Platonona, *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 507 (1959).
5. A. E. Arbuzov et A. A. Dunin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **46**, 295 (1914).
6. Thèse de M. Karim, Paris, p. 13, 1992.