

This article was downloaded by:

On: 30 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>

ETUDE DE LA REACTION DE CYCLISATION DES HALOHYDRINES-1,2 ETHYL PHOSPHONATES DE DIETHYLE POUR L'OBTENTION DE L'EPOXY-1,2 ETHYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE

G. Sturtz^a; A. Pondaven-raphalen^a

^a Equipe de Recherches du CNRS no. 612, Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale, Brest Cédex, France

To cite this Article Sturtz, G. and Pondaven-raphalen, A.(1984) 'ETUDE DE LA REACTION DE CYCLISATION DES HALOHYDRINES-1,2 ETHYL PHOSPHONATES DE DIETHYLE POUR L'OBTENTION DE L'EPOXY-1,2 ETHYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 20: 1, 35 — 47

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648408077609

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648408077609>

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.

ETUDE DE LA REACTION DE CYCLISATION DES HALOHYDRINES-1,2 ETHYL PHOSPHONATES DE DIETHYLE POUR L'OBTENTION DE L'EPOXY-1,2 ETHYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE

G. STURTZ et A. PONDAVEN-RAPHALEN

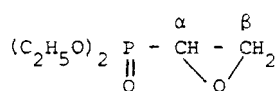
*Equipe de Recherches du CNRS no. 612, Laboratoire de Chimie
Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale, 6 avenue Le Gorgeu,
29283 Brest Cédex, France*

(Received November 15, 1983; in final form January 26, 1984)

Here we report on the synthesis of the diethyl 1,2-epoxyethylphosphonate **1** from diethyl 1-halogeno 2-hydroxyethylphosphonates **4a** and **4b**. The halohydrins were prepared by hypohalogenation of the diethyl vinylphosphonate and their structures confirmed by ^{31}P , ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The epoxidation cyclisation was studied using a variety of bases (HNa , KOH , EtO^- , K_2CO_3) and solvents (THF , EtOH , MeOH). In aprotic solvents, there was a competition between the epoxidation cyclisation and a Wittig-Horner type reaction leading to the vinyl chloride. Good yields of the title compound **1** were obtained using the phase transfer catalysed reactions conditions.

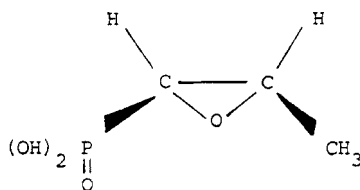
INTRODUCTION

Les difficultés que nous avons rencontrées pour obtenir l'époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1** au moyen de réactions faisant appel à la catalyse homogène¹ nous ont conduits à étudier une autre voie d'accès à ce composé.



1

En effet, si plusieurs méthodes de synthèse d'époxy-1,2 alkyl phosphonates de dialkyle sont décrites,²⁻⁴ motivées, pour certaines d'entre elles, par la découverte des propriétés antibiotiques de l'acide (-)-*cis*-époxy-1,2 propyl phosphonique⁵ (commercialisé sous le nom de fosfomycine) elles n'abordent pas en général la synthèse du premier terme **1**.



Celui-ci a cependant été obtenu dans des conditions assez difficilement transposables à plus grande échelle:

—soit par époxydation directe du vinyl phosphonate de diéthyle **2** par une réaction non catalytique utilisant l'hydroperoxyde de tertibutyle⁶ ou l'acide trifluoroperacétique.⁷

—soit par passage par l'intermédiaire chloro-2 hydroxy-1 éthyl phosphonate de diéthyle **3** obtenu par condensation du diéthyl phosphite sur le chloroacétaldéhyde et poursuivi par une cyclisation intramoléculaire dans différentes conditions basiques.⁸ Cette réaction est naturellement sous la dépendance de l'obtention délicate de chloroacétaldéhyde *anhydre*.

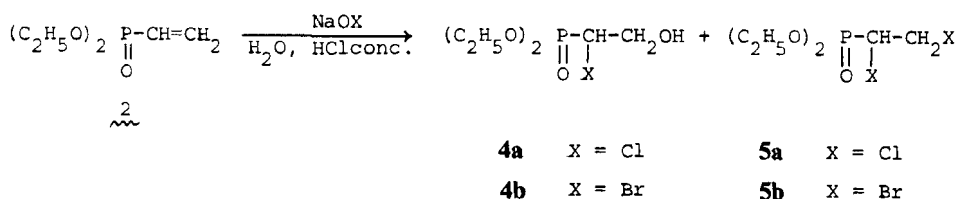
Ces difficultés nous ont incités à rechercher un mode de préparation plus aisé pour cette molécule qui présente, par la réactivité de sa fonction oxirannique, un intérêt évident en *chimie fine*.

Ayant mis au point, il y a quelques années, dans notre laboratoire un procédé de préparation d'halohydrines phosphonates,⁹ nous avons tenté de préciser les meilleures conditions de cyclisation du chloro-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **4a** et du bromo-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **4b**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Accès aux halohydrines phosphonates

Notre procédé de synthèse de ces composés consiste en l'addition d'hypochlorite de sodium (eau de Javel commerciale) ou d'hypobromite de sodium fraîchement préparé, en milieu aqueux acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré, sur le vinyl phosphonate **2**:



SCHEMA 1

La RMN du phosphore 31 et du carbone 13 nous a permis de déterminer la structure des halohydrines **4a** et **4b** et de contrôler leur pureté: l'addition de l'acide hypohalogéneux se fait dans le sens contraire de la règle de Markovnikoff, de façon analogue à l'addition sur l'acide acrylique.¹⁰ La fonction hydroxyle se trouve ainsi placée en β du groupement phosphonate, ce qui présente l'avantage d'éviter la transposition α -hydroxyphosphonate \rightarrow phosphate, envisageable en milieu basique¹¹ avec les halohydrines phosphonates du type du composé **3**.

On sait que la réaction d'hypohalogénéation donne lieu à la formation de produits secondaires.¹⁰ Dans notre exemple, ils ont été identifiés comme étant respectivement les composés dihalogénés **5a** et **5b**; leurs caractéristiques spectrales sont identiques à

celles des produits d'addition du chlore et du brome sur le vinyl phosphonate **2**.^{12,13} Ces phosphonates **5a** et **5b** sont difficilement séparables des halohydrines par distillation: la chlorhydrine **4a** est généralement isolée avec une pureté de 95%, tandis que celle de la bromhydrine **4b** oscille, selon les essais, entre 65 et 85%.

Les autres méthodes connues comme source de Brome positif^{10,14} et testées ici pour tenter d'obtenir une bromhydrine exempte du dérivé dibromé n'ont pas conduit à des résultats plus probants: le *N*-bromo succinimide en solution dans l'eau¹⁵ donne un très faible rendement en bromhydrine **4b** (20%); celui-ci peut être amélioré par l'emploi d'un cosolvant tel que le diméthoxy-1,2 éthane (DME),^{16,17} mais la pureté de ce composé **4b** atteint seulement 77%. La présence d'une forte proportion de composé dibromé a déjà été signalée avec certaines oléfines.¹⁸ Le *N*-bromo-acétamide, utilisé avec succès dans la synthèse de diverses bromhydrines phosphorées^{19,20} ne réagit pas avec le vinyl phosphonate.

A partir des deux molécules **4a** et **4b**, nous avons ensuite cherché à définir les meilleures conditions de cyclisation en époxy-1,2 éthyl phosphonate **1**.

Etude de la réaction de cyclisation

On distinguera deux séries de réactions selon que l'on a opéré dans des solvants organiques en présence de divers agents basiques ou en système biphasique eau/solvant organique dans des conditions de catalyse par transfert de phase.

Cyclisation en solvant organique

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I. Sa lecture nécessite quelques explications car diverses réactions accompagnent la réaction de cyclisation, mises en évidence par l'analyse du mélange réactionnel. Les différents composants de ce mélange, séparés par distillation, chromatographie sur gel de silice ou cristallisation ont été identifiés par des méthodes spectrales, principalement la RMN du carbone 13 et du phosphore 31. Le Tableau II comporte les valeurs des différents déplacements chimiques.

Ces réactions sont réparties en deux groupes:

—le premier considère celles se produisant entre le réactif et l'halohydrine. Nous les avons représentées par le schéma 2, qui indique les divers sites d'attaque et mécanismes possibles.

En solvant aprotique, la réactivité de l'oxanion **6** est dépendante de la nature de l'halogène. Avec la chlorhydrine **4a** (X = Cl), la réaction se poursuit selon deux voies différentes: la cyclisation intramoléculaire avec formation de l'époxyde **1** recherché (voie a) est en compétition avec la réaction de type Wittig-Horner (voie b). Par action de l'hydruide de sodium dans le tétrahydrofurane (essai 1) nous avons observé la présence de phosphate de sodium dans le milieu réactionnel, composé isolé par la suite sous la forme d'acide diéthyl phosphorique. Le chlorure de vinyle libéré a été caractérisé par son produit d'addition sur le brome. Nous avons également vérifié que ces deux réactions ont lieu dans l'essai 3, lors de l'action de la potasse en poudre dans le THF; dans ce cas, on constate une diminution très notable de la réactivité de la chlorhydrine. Au niveau de la bromhydrine, le brome, meilleur groupe partant, favorise la cyclisation. Dans l'essai 2, la faible quantité de

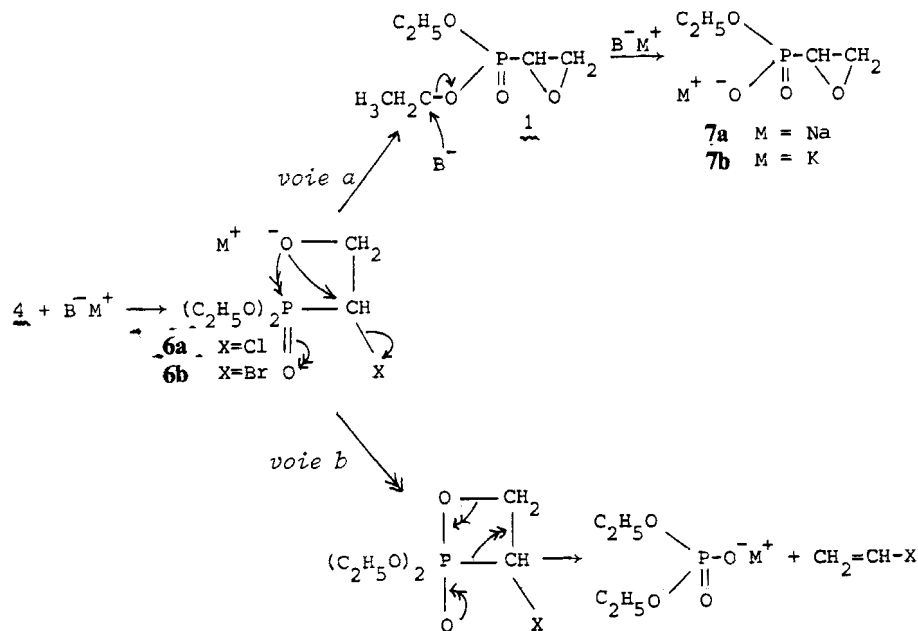
TABLEAU I
Cyclisation des halohydrines phosphonates en solvant organique

Halohydrine phosphonate (C ₂ H ₅ O) ₂ P-CH-CH ₂ OH O X			Resultats				
Essais no.	Composés no.	Base/solvant	Conditions opératoires	% époxyde I distillé* (C ₂ H ₅ O) ₂ P-CH-CH ₂ - O O	% sel de l'époxyde 7 isolé C ₂ H ₅ O C ₂ H ₅ O M ⁺ -O P-CH-CH ₂ - O O	% d'acide diéthyl phosphorique isolé (C ₂ H ₅ O) ₂ P- O	% halohydrine n'ayant pas réagi
1	4a X = Cl	HNa/THF	2 h à temp. amb.	51		31	0
2	4b X = Br		2 h à temp. amb.	82		5	0
3	4a X = Cl	KOH/THF	6 h à temp. amb.	40		24	26
4	4a X = Cl	C ₂ H ₅ O ⁻ /C ₂ H ₅ OH	6 h à temp. amb.	63			0
5	4b X = Br		3 h à temp. amb.	71		27	0
6	4a X = Cl	KOH/C ₂ H ₅ OH	3 h à temp. amb.	51		18	0
7	4a X = Cl	K ₂ CO ₃ /C ₂ H ₅ OH	48 h à temp. amb.	30		17	21
8	4a X = Cl	K ₂ CO ₃ /CH ₃ OH	15 h à temp. amb.	35		0	61
9	4b X = Br		5 h à temp. amb.	86		0	57
10	4b X = Br	CH ₃ COOK/CH ₃ COCH ₃ (Lit. ¹⁹)	15 h à temp. amb.	0		0	0

*Le rendement en époxide est calculé par rapport à la quantité d'halohydrine pure contenue dans le mélange de départ.

TABLEAU II

*Solvent: D₂O.



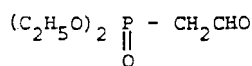
SCHEMA 2

bromure de vinyle formée est insuffisante pour le caractériser, par contre l'acide diéthyl phosphorique a été observé et isolé.

En solvant protique, l'époxyde **1** formé (voie a) subit, en raison de sa vive réactivité vis-à-vis des alcoolate^{9b}, une réaction de monodésalkylation donnant le sel **7**. Cette réaction, déjà signalée lors de l'action des thiolates sur d'autres époxyphosphonates,²¹ est plus importante avec la chlorhydrine **4a** (essais 4 et 6) qu'avec la bromhydrine **4b** (essai 5): la cyclisation du composé **4a** étant plus lente, l'époxyphosphonate résultant est plus longuement soumis à l'action de la base. Afin de limiter cette réaction secondaire, on suit la disparition de l'halohydrine par chromatographie en phase gazeuse ou par RMN du phosphore ³¹.

Si la réaction de type Wittig-Horner ne peut avoir lieu lors de la cyclisation des différents chloro-2 hydroxy-1 alkyl phosphonates de diéthyle^{8,22} du fait de la position de l'hydroxyle sur le carbone α, la réaction de monodésalkylation de l'époxyde, qui pourrait se produire, n'a jamais été signalée.

Le réarrangement de l'époxyde **1** en composés isomères, tel que le phosphonate **8**, une fois observé⁸ n'a pas été mis en évidence. Il a en effet peu de chance de se produire dans les conditions basiques de la réaction et du fait de la non substitution du carbone β.²³

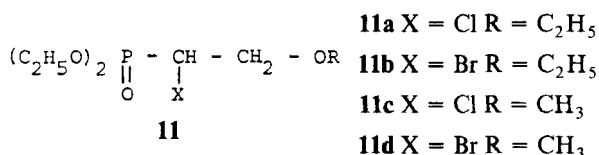
**8**

—le second rassemble les réactions résultant de l'interaction de la base avec l'impureté **5** de l'halohydrine. Les composés ainsi obtenus et isolés en même temps que l'époxyde **1** ne figurent pas dans le Tableau I.

En solvant protique, on note la formation d'halo-1 vinyl phosphonate de diéthyle **9** provenant d'une simple réaction d'élimination sur le composé dihalogéné **5**. Ce phosphonate **9** peut lui-même être l'objet d'une autre réaction d'élimination: la présence d'un pic à -9.1 ppm sur le spectre RMN du Phosphore 31 et d'une bande d'absorption à 2070 cm^{-1} sur le spectre IR du mélange réactionnel de l'essai 2 suggère la formation du composé acétylénique **10**, on ne l'a cependant pas isolé.



En milieu alcoolique, la réaction d'élimination est en compétition avec la réaction de substitution conduisant à la formation de l'alcoxy-2 halo-1 éthyl phosphonate de diéthyle **11**.

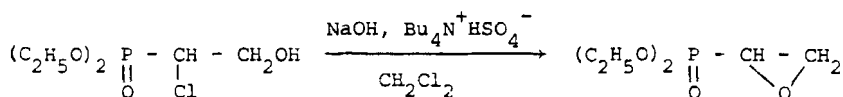


La somme des pourcentages de composés **9** et **11** correspond au pourcentage du phosphonate **5** présent dans l'halohydrine de départ. L'obtention de chlorhydrine pure à 92% par comparaison à la bromhydrine dont la pureté moyenne atteint seulement 75% nous a conduits à poursuivre nos expériences uniquement sur le dérivé chloré, même si les résultats décrits dans le Tableau I semblent plus intéressants dans l'accès de l'époxyde **1** à partir de la bromhydrine.

Cyclisation dans les conditions de catalyse par transfert de phase

Au vu des diverses réactions compétitives décrites ci-dessus, il paraissait souhaitable d'étudier la cyclisation dans les conditions de catalyse par transfert de phase et de comparer les résultats ainsi obtenus à ceux obtenus dans les solvants usuels protiques ou aprotiques. En effet, dans le domaine de la catalyse par transfert de phase, la littérature rapporte plusieurs exemples d'époxydation directe d'alcènes par l'hypochlorite de sodium²⁴⁻²⁶ mais à notre connaissance un seul exemple de cyclisation de chlorhydrine est décrit.²⁷ En appliquant l'un de ces procédés d'époxydation²⁴ au vinyl phosphonate **2**, le rendement en époxyde **1** est de l'ordre de 25%.

Ce faible rendement nous a incités à conduire la cyclisation de la chlorhydrine, en présence de soude. La réaction est schématisée ci-dessous:



Les résultats condensés dans le Tableau III démontrent que cette réaction est dépendante de différents facteurs, le principal étant la concentration de la soude.

L'emploi d'une quantité équimolaire de soude à 20% et de chlorhydrine selon les conditions opératoires décrites dans la littérature²⁷ donne un très faible rendement en époxyde (13%). Il apparait que l'augmentation de la quantité de soude et du

TABLEAU III
Cyclisation de la chlorhydrine phosphonate **4a** dans les conditions de catalyse par transfert de phase

Essais no.	Concentration NaOH %	Rapport molaire NaOH/Chlorhydrine 4a	Rapport molaire Bu ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ /Chlorhydrine	Solvant*	Temps et température de réaction	Rdt % époxyde 1 distille
1	20	100/100	1/100	40 cm ³ CH ₂ Cl ₂	15 h (litt. ²⁷) à 50-60°	13
2	20	500/100	4/100	150 cm ³ CH ₂ Cl ₂	15 mn à temp. amb.	20
3	20	500/100	4/100	150 cm ³ CH ₂ Cl ₂	1 h à temp. amb.	26
4	50	1200/100	0/100	150 cm ³ CH ₂ Cl ₂	1 h à temp. amb.	4
5	50	1200/100	1/100	150 cm ³ CH ₂ Cl ₂	15 mn à temp. amb.	41
6	50	1200/100	1/100	150 cm ³ CH ₂ Cl ₂	1 h à temp. amb.	39
7	50	500/100	4/100	350 cm ³ CH ₂ Cl ₂	15 mn à temp. amb.	74

*Volume de solvant pour 0.1 mole de chlorhydrine.

pourcentage de catalyseur ne favorise pas davantage sa formation (essais 2 et 3). Au delà d'un temps de réaction d'une heure, le rendement en époxyde ne varie pratiquement plus et on ne récupère plus l'halohydrine n'ayant pas réagi. Il apparaît que la dilution relativement forte de la solution de soude favorise le passage de ces composés dans le milieu aqueux, en provoquant à la longue une réaction d'hydrolyse des fonctions esters avec formation de sels de sodium non extractibles de cette phase.

Avec la soude concentrée à 50%, cette réaction d'hydrolyse semble évitée: nous avons vérifié la stabilité de l'oxiranne en présence de soude à 50%. Au bout d'une heure, on récupère 90% de l'époxyphosphonate.

Connaissant l'existence de nombreuses réactions de Wittig-Horner dans les conditions de catalyse par transfert de phase,²⁸ nous avons également vérifié qu'elle se produisait avec la chlorhydrine **4a**: le chlorure de vinyle libéré a été caractérisé, de la même manière que précédemment, par son produit d'addition sur le brome. Il semble qu'en diminuant de moitié la quantité de soude et en augmentant la quantité de catalyseur (essai 7), la réaction de cyclisation intramoléculaire soit favorisée: l'époxyde est distillé avec un rendement de 74%.

CONCLUSION

L'étude de la réactivité des halohydrines-1,2 éthyl phosphonates de diéthyle vis-à-vis de différentes bases nous a conduits à mettre en évidence une réaction de type Wittig-Horner compétitive de la réaction de cyclisation normalement attendue.

Nous avons pu préciser par ailleurs les conditions favorisant la formation de l'époxy-1,2 éthylphosphonate de diéthyle **1**. Des différentes voies de synthèse possibles, la cyclisation de la chlorhydrine selon les conditions de catalyse par transfert de phase apparaît comme la plus intéressante.

De ce fait, l'époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1** est rendu aisément accessible à partir du vinyl phosphonate de diéthyle **2**.

PARTIE EXPERIMENTALE

La chromatographie en phase vapeur a été effectuée sur un appareil GIRDEL-75-FD-1 équipé d'une colonne SE 30 (10%) sur chromosorb W.HMDS 80-100 Mesh de 1.40 m de longueur.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Infracord PERKIN-ELMER modèle 297, les nombres d'onde d'absorption sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres RMN ont été réalisés sur les spectrographes JEOL C 60 HL (60 MHz) et JEOL FX 100FT (100 MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, par référence au TMS pour le proton et le carbone en solvant organique (CDCl_3 , CCl_4) et au TMPS (sel de sodium de l'acide tétradeutéro-2,2,3,3 (triméthyl silyl)-3 propionique) pour ces mêmes éléments en solution dans l'eau lourde, et par référence à l'acide phosphorique (H_3PO_4 à 85% dans l'eau lourde) pour le phosphore 31. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz.

Les analyses élémentaires des composés **9** et **11** ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.: les résultats des dosages concernant les éléments C, H, P, X sont conformes à la théorie à 0.3% près.

Préparation des halohydrines phosphonates

Par addition d'hypohalogénite de sodium.^{9a} La solution d'hypochlorite de sodium utilisée est une solution commerciale d'eau de javel (solution concentrée d'eau de javel à 48 degrés chlorométriques). L'hypobromite de sodium est fraîchement préparé par action de 0.11 mole de brome sur 0.22 mole de soude en pastilles dissoutes dans 100 cm^3 d'eau. La température est maintenue entre 5 et 10° pendant toute l'addition de brome.

Procédé général. Dans un erlen-meyer muni d'une vive agitation magnétique, on place 0.1 mole de vinyl phosphonate de diéthyle dissous dans 700 cm³ d'eau. La solution est portée à un pH < 3 par addition d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1.19$). On ajoute alors par petites portions (≈ 15 cm³) la solution d'hypohalogénite de sodium, tout en maintenant le pH de la solution égal ou inférieur à 3 par addition simultanée d'acide chlorhydrique concentré.

La réaction est considérée comme terminée lorsque le test à l'iodure de potassium devient positif après 1/4 d'heure d'attente après la dernière addition d'hypohalogénite de sodium (test à l'iodure de potassium: dans un tube à essais, verser 1 cm³ du milieu réactionnel et 1 cm³ d'une solution aqueuse à 10% d'iodure de potassium. L'apparition d'une coloration jaunebrun atteste la présence d'un excès d'acide hypohalogéneux).

La quantité habituelle d'hypochlorite de sodium additionnée est de l'ordre de 50 à 55 cm³ et celle de l'acide chlorhydrique environ 10 cm³.

Une fois l'addition d'hypohalogénite de sodium terminée, le milieu réactionnel est extrait par 6 \times 50 cm³ de chlorure de méthylène et 100 cm³ de chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation des solvants, le résidu est distillé sous vide de la pompe. Le distillat est identifié comme un mélange des composés 4 et 5:

Chloro-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 4a. C₆H₁₄O₄PCl, M = 216.5, Eb = 105–108°/0.05 mmHg, $n_D^{20} = 1.4510$, Rdt = 86%. IR: 3360 (ν_{OH}); 1250 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN ¹H: 1.4 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); de 3.9 à 4.6 (multiplet, 3 H); 4.25 (qt, 4 H, $J_{HP} = J_{HH} = 7.2$); 5.2 (s, 1 H, OH). ³¹P et ¹³C: voir Tableau II.

Bromo-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 4b. C₆H₁₄O₄PBr, M = 261, Eb = 115–120°/0.05, Rdt = 70%. IR: 3370 (ν_{OH}); 1260 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN ¹H: 1.4 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); de 3.6 à 4.5 (multiplet, 3 H); 4.30 (qt, 4 H, $J_{PH} = J_{HH} = 7.2$); 4.6 (s, 1 H, OH).

Dichloro-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle 5a. C₆H₁₃O₃PCl₂, M = 235, Eb = 92°/0.05 mmHg. IR = 1260 ($\nu_{P=O}$); 1010 (ν_{P-O-C}); 720 (ν_{C-Cl}). RMN ¹H: 1.4 (t, 6 H, $J_{HH} = 7$); de 3.7 à 4.5 (multiplet, 3 H masqué en partie par le quintuplet à 4.3 (4 H, $J_{PH} = J_{HH} = 7$)).

Dibromo-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle 5b. C₆H₁₃O₃PBr₂, M = 324, Eb = 104°/0.05 mmHg. IR: 1260 ($\nu_{P=O}$); 1035 (ν_{P-O-C}); 580 (ν_{C-Br}). RMN ¹H: 1.4 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); de 3.4 à 4.5 multiplet en partie masqué par le quintuplet à 4.3; 4.3 (qt, 4 H, $J_{PH} = 7.2$).

Par réaction avec le N-bromo succinimide. A 12 g (0.06 mole) de N-bromosuccinimide recristallisé, dissous dans un mélange de 50 cm³ d'eau et de 100 cm³ de diméthoxy-1,2 éthane, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 0.05 mole de l'halohydrine phosphonate. La réaction est légèrement exothermique et le mélange réactionnel est refroidi avec un bain d'eau froide de façon à maintenir sa température aux environs de 15°. On continue l'agitation à température ambiante pendant 24 heures.

Après évaporation du diméthoxyéthane, la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de ce solvant, le résidu est solubilisé dans du tétrachlorure de carbone. On filtre alors le succinimide qui a précipité et après évaporation du tétrachlorure de carbone, le résidu est distillé et analysé par RMN. Eb = 126°/0.05 mmHg, Rdt = 70%.

Cyclisation des halohydrines phosphonates

Action de l'hydrure de sodium (essais 1 et 2, Tableau I). A une suspension de 0.05 mole d'hydrure de sodium (l'hydrure de sodium à 55–60% dans l'huile est lavé deux fois à l'éther avant son utilisation) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 0.05 mole de l'halohydrine phosphonate. La réaction est légèrement exothermique et le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain d'eau froide afin de le maintenir à la température ambiante.

Le dégagement gazeux est contrôlé à l'aide d'un bulleur relié à un flacon barboteur contenant une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone. Dès la fin de ce phénomène, on vérifie par chromatographie en phase gazeuse que toute l'halohydrine a réagi.

On laisse alors décanter ou on filtre les précipités d'halogénure de sodium et de phosphate de sodium et on recueille la phase organique.

—Après évaporation du tétrahydrofurane, le résidu est repris par l'éther afin de faire précipiter le sel de sodium de l'époxyde 7a, s'il s'en est formé. La phase étherée est ensuite séchée sur sulfate de sodium, l'éther évaporé; le résidu, mélange des composés 9 et 1, est distillé ou passé sur une colonne de gel de silice (éluant Acétate d'éthyle/Hexane: 3/1; R_f 9 = 0.45; R_f 1 = 0.32).

1ère fraction: halogéno-1 vinyl phosphonate de diéthyle 9

Chloro-1 vinyl phosphonate de diéthyle 9a. $C_6H_{12}O_3PCl$, $M = 198.5$, $E_b = 68^\circ/0.05$ mmHg litt.¹² IR: 1610 ($\nu_{C=C}$); 1260 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.37 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); 4.2 (qt, 4 H, $J_{HP} = 7.2$); 6.18 (dd, 1 H, $J_{HAP} = 35.7$, $J_{HAHB} = 1.48$); 6.42 (dd, 1 H, $J_{HBp} = 13.1$, $J_{HAHB} = 1.48$).

Bromo-1 vinyl phosphonate de diéthyle 9b. $C_6H_{12}O_3PBr$, $M = 243$, $E_b = 70^\circ/0.05$ mmHg. IR: 1600 ($\nu_{C=C}$); 1250 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.36 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); 4.16 (qt, 4 H, $J_{HP} = 7.2$); 6.47 (dd, 1 H, $J_{HAP} = 37.2$, $J_{HAHB} = 2$); 6.9 (dd, 1 H, $J_{HBp} = 14.2$, $J_{HAHB} = 2$). ^{13}C : 15.9 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.1$); 63.0 (d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.1$).

2ème fraction: époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**. $C_6H_{13}O_4P$, $M = 180$, $E_b = 72-75^\circ/0.05$ mmHg. IR et RMN 1H identiques aux résultats de la littérature.⁸

—Les précipités d'halogénure et de phosphate de sodium sont dissous dans l'eau. Cette phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à un pH voisin de 1 et ensuite extraite par 3×30 cm³ de chloroforme. Après séchage sur sulfate de sodium, le chloroforme est évaporé: le résidu est identifié comme étant l'acide diéthyl phosphorique. IR: 3300 (ν_{OH}); 1230 ($\nu_{P=O}$); 1010 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.35 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); 4.1 (qt, 4 H, $J_{HP} = 7.2$); 11.1 (s, 1 H, OH). ^{31}P : -0.3 .

—Le résidu recueilli après l'évaporation du tétrachlorure de carbone de la solution incolore contenu dans le flacon barboteur, lors de la cyclisation de la chlorhydrine, présente sur son spectre RMN du proton les pics caractéristiques du produit d'addition du brome sur le chlorure de vinyle: RMN 1H : 3.98 (d, 1 H_A , $J_{HHA} = 7.09$); 4.00 (d, 1 H_B , $J_{HHB} = 5.67$); 5.78 (dd, 1 H, $J_{HHA} = 7.09$, $J_{HHB} = 5.67$).

Action de la potasse dans le tétrahydrofuranne (essai 3, Tableau I). A 2.8 g (0.05 mole) de potasse en poudre en suspension dans 70 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute goutte à goutte, sous agitation 10.8 g (0.05 mole) de chlorhydrine **4a**.

Simultanément à cette addition, on fait buller un courant d'Azote dans le mélange réactionnel de façon à provoquer l'entraînement du chlorure de vinyle formé vers le flacon barboteur contenant une solution de Brome dans le tétrachlorure de carbone.

Une fois l'addition terminée, le bullage d'Azote est maintenu et on suit l'évolution de la réaction par chromatographie en phase gazeuse.

On filtre alors les précipités de chlorure de potassium et de phosphate de potassium. Le résidu obtenu après évaporation du tétrahydrofuranne du filtrat est analysé par RMN du phosphore 31: son spectre révèle la présence d'environ 5% de sel de potassium **7** de l'époxyde, qui n'est pas isolé dans cet essai. Le résidu est ensuite distillé: 1ère fraction: Epoxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**. $E_b = 70-75^\circ/0.05$ mmHg.

2ème fraction: Chloro-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **4a** n'ayant pas réagi. $E_b = 115^\circ/0.05$ mmHg.

Les précipités sont dissous dans l'eau. Cette phase aqueuse est acidifiée par quelques cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 10% et ensuite extraite par 3×30 cm³ de chloroforme. Après séchage de cette phase chloroformique, puis évaporation de ce solvant, on recueille 1.8 g d'un produit identifié comme étant l'acide diéthyl phosphorique.

On évapore le tétrachlorure de carbone de la solution décolorée contenue dans le flacon barboteur. Le spectre RMN du proton du résidu ainsi obtenu présente les pics caractéristiques du produit d'addition du Brome sur le chlorure de vinyle.

Action de l'éthylate de sodium dans l'éthanol (essais 4,5, Tableau I). Une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0.46 g de sodium et de 20 cm³ d'éthanol anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0.02 mole d'halohydrine phosphonate **4a** ou **4b** dans 35 cm³ d'éthanol, à une température comprise entre 5 et 10°. Une fois l'addition terminée, on continue l'agitation à température ambiante jusqu'à ce que la chromatographie en phase gazeuse indique que toute l'halohydrine phosphonate a réagi.

Le précipité d'halogénure de sodium est alors filtré. Après évaporation de l'éthanol, la masse pâteuse résultante est reprise par de l'éther: on sépare ainsi le sel sodique **7a** des autres composés.

Monosel de sodium de l'acide éthyl époxy-1,2 éthyl phosphonique 7a. Ce sel peut se trouver en mélange avec un peu d'halogénure de sodium ou d'éthylate de sodium. En rajoutant du chlorure de méthylène, on le sépare de ces deux autres sels qui précipitent. Après filtration et évaporation du chlorure de méthylène, le sel **7a** très hygroscopique est séché au dessiccateur: RMN 1H (D_2O) 1.25 (t, 3 H, $J_{HH} = 7.1$); de 2.8 à 3.3 (multiplet différent de celui du composé **1**); 4 (qt, 2 H, $J_{HP} = 7$). ^{13}C : 19.6 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.1$); 65.3 (d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.1$).

La fraction éthérée est séchée. Après évaporation de l'éther, le résidu est distillé ou chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant Acétate d'éthyle/hexane: 3/1). Les différents composés du mélange sont élués dans l'ordre suivant: **9** ($R_f = 0.45$), **11** ($R_f = 0.40$), **1** ($R_f = 0.32$), **4** ($R_f = 0.17$).

1ère fraction de distillation: halogéno-1 vinyl phosphonate de diéthyle **9a** ou **9b** suivant l'halohydrine de départ.

2ème fraction: époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**.

3ème fraction: halogéno-1 alcoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **11**.

Chloro-1 éthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 11a. $C_8H_{18}O_4PCl$, $M = 244.5$, $E_b = 85-90^\circ/0.05$ mmHg. IR: 1220 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.22 (t, 3 H, $J_{HH} = 6.8$); 1.36 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.1$); 3.61 (qd, 2 H, $J_{HH} = 6.9$); de 3.7 à 4.1 (multiplet en partie masqué par les 2 quintuplets, 3 H); 4.22 (2 qts, 4 H, $J_{HH} = 7.2$). ^{13}C : 14.61 (s, CH_3); 16.0 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 4.5$); 63.1 (2 d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.1$); 66.4 (s, OCH_2).

Bromo-1 éthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 11b. $C_8H_{18}O_4PBr$, $M = 289$, $E_b = 95-100^\circ/0.05$ mmHg. IR: 1220 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.23 (t, 3 H, $J_{HH} = 6.4$); 1.35 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.1$); 3.56 (qd, 2 H, $J_{HH} = 6.6$); de 3.7 à 4.2, multiplet en partie masqué par le quintuplet à 4.18; 4.18 (qt, 6 H, $J_{HP} = 7.2$). ^{13}C : 14.6 (s, CH_3); 16.1 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.1$); 63.3 (d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.1$); 66.3 (s, OCH_2).

Action de la potasse dans l'éthanol (essais 6, Tableau I). A une solution de 4.33 g (0.02 mole) de chlorhydrique **4a** dans 30 cm³ d'éthanol anhydre, refroidie à une température voisine de 5°C, on ajoute, sous agitation, par petites pincées, 1.12 g de potasse en poudre fine. Une fois l'addition terminée, traitement identique au mode opératoire décrit pour les essais 4 et 5.

Monosel de potassium de l'acide éthyl époxy-1,2 éthyl phosphonique 7b (recristallisé dans l'acétonitrile). RMN 1H : 1.28 (t, 3 H, $J_{HH} = 7.1$); de 2.7 à 3.3 (m, 3 H); 4 (qt, 2 H, $J_{HP} = 7.2$). ^{13}C : 19.3 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.1$); 65.0 (d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 5.3$).

Le résidu recueilli après évaporation de l'éther donne, par distillation, deux fractions:

1ère fraction: époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**.

2ème fraction: mélange de chloro-1 hydroxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **4a** n'ayant pas réagi et de chloro-1 éthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **11a**. $E_b = 110^\circ/0.05$ mmHg.

Action du carbonate de potassium dans l'alcool (essais 7,8,9 Tableau I). A une solution de 0.02 mole d'halohydrine phosphonate dans 35 cm³ d'alcool, on ajoute, par petites pincées, sous agitation et à température ambiante, 2.76 g (0.02 mole) de carbonate de potassium. Avec la chlorhydrique **4a**, la réaction n'est pas exothermique, tandis que avec la bromhydrique **4b**, il est nécessaire de refroidir avec un bain d'eau froide. Après l'addition du carbonate de potassium, la réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse. Ensuite, traitement identique à celui décrit pour les essais 4 et 5. Le résidu final est distillé ou chromatographié sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane: 3/1. Ordre d'élution des composés: **9**, **11**, **1**, **4**).

1ère fraction de distillation: halo-1 vinyl phosphonate de diéthyle **9**, suivant l'halohydrine de départ et l'alcool utilisé. $E_b = 65^\circ/0.05$ mmHg.

2ème fraction: époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**. $E_b = 72-75^\circ/0.05$ mmHg.

3ème fraction: mélange d'halohydrine phosphonate **4** n'ayant pas réagi et d'halogéno-1 alcoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle **11**. $E_b = 100-130^\circ/0.05$ mmHg.

Chloro-1 méthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 11c. $C_7H_{16}O_4PCl$, $M = 230.5$, $E_b = 105^\circ/0.05$ mmHg. IR: 1220 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.36 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.1$); 3.4 (s, 3 H); de 3.6 à 4.1 (multiplet, 3 H); 4.2 (2 qts, 4 H, $J_{HP} = 7.2$). ^{13}C : 16.1 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.10$); 58.7 (s, OCH_3); 63.3 (2d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.10$).

Bromo-1 méthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle 11d. $C_7H_{16}O_4PBr$, $M = 275$, $E_b = 120^\circ/0.05$ mmHg. IR: 1220 ($\nu_{P=O}$); 1030 (ν_{P-O-C}). RMN 1H : 1.38 (t, 6 H, $J_{HH} = 7.2$); 3.4 (s, 3 H); de 3.6 à 4.1 (multiplet, 3 H); 4.2 (qt, 4 H, $J_{HP} = 7.2$). ^{13}C : 16.2 (d, 2 CH_3 , $J_{PC} = 6.4$); 58.7 (s, OCH_3); 63.4 (2d, 2 CH_2OP , $J_{PC} = 6.4$); 72.2 (s, OCH_2).

Cyclisation des Halohydrines Phosphonates en Système Biphase par Catalyse par Transfert de Phase (essai 7, Tableau III). A une solution de 10.82 g (0.05 mole) de chlorhydrique phosphonate **4a** dans 175 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute une solution de soude à 50% (10 g de soude en pastilles dans 10 g d'eau) et 0.5 g ($1.47 \cdot 10^{-3}$ mole) de sulfate acide de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase. Ce système biphase est agité vigoureusement à température ambiante; au bout de quelques minutes un précipité blanc se forme. Après quinze minutes, on recueille la phase organique à laquelle on joint les extraits de la phase aqueuse par le chlorure de méthylène (2×30 cm³). Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, le résidu donne par distillation une seule fraction de 6.7 g passant de 68 à 72°/0.05 mmHg et identifiée comme étant l'époxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **1**. Rdt: 74%.

La formation de chlorure de vinyle est contrôlée de manière identique à celle utilisée lors de la cyclisation de l'halohydrine par la potasse dans le tétrahydrofurane (voir essai 3).

Remarque: Cette réaction de cyclisation peut être réalisée à partir de la solution de chlorhydrine dans le chlorure de méthylène, solution obtenue à l'extraction du mélange réactionnel de la réaction d'hypohalogénéation. On évite ainsi les opérations d'évaporation du solvant et de distillation de la chlorhydrine.

Le rendement de cette synthèse de l'époxyphosphonate directement à partir du vinyl phosphonate **2**, sans isoler la chlorhydrine intermédiaire est de 64%.

REFERENCES

1. G. Sturtz et A. Pondaven-Raphalen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, II-125.
2. D. Redmore, *Chem. Rev.*, **71**, 315 (1971).
3. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 2333; B. Springs et P. Haake, *J. Org. Chem.*, **41**, 1165 (1976).
4. P. Perriot, J. Villieras et J. F. Normant, *Synthesis*, **1978**, 33; P. Coutrot et P. Savignac, *Synthesis*, **1978**, 34.
5. C. von Carstenn-Lichterfelde, M. Fernandez-Ibanez, E. Galvez-Ruano et J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II*, **7**, 943 (1983) et réf. citées.
6. C. E. Griffin et S. K. Kundu, *J. Org. Chem.*, **34**, 1532 (1969).
7. K. Hunger, *Chem. Ber.*, **101**, 3530 (1968).
8. T. Agawa, T. Kubo et Y. Oshiro, *Synthesis*, **1971**, 27.
9. (a) G. Sturtz, A. Belbeoc'h, B. Damin, J. C. Clement et S. Lecolier, *Brevet Français SNPE*, **1975**, 75355 72; b) A. Belbeoc'h, *Doctorat d'état*, **1976**, Brest.
10. L. S. Boguslavskaya, *Russ. Chem. Rev.*, **41**, 740 (1972).
11. A. N. Pudovik, "Chimie Organique du Phosphore," (Editions du CNRS, Paris, 1970) p. 149.
12. W. M. Daniewski, M. Gordon et C. E. Griffin, *J. Org. Chem.*, **31**, 2083 (1966).
13. M. I. Kabachnik et T. Ya. Medved, *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, **1959**, 2142; *Chem. Abstr.*, **54**, 10 834f.
14. H. House, "Modern Synthetic Reactions" (W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1972), Chap. 8, p. 432.
15. G. Guss et R. Rosenthal, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 2549 (1955).
16. E. E. van Tamelen, A. Stormi, E. J. Hessler et M. Schwartz, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 3295 (1963).
17. E. J. Corey, M. Petrzilka et Y. Ueda, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 4343.
18. D. R. Dalton, V. P. Dutta et D. C. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 5498 (1968).
19. D. G. Smith et D. J. H. Smith, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 1249.
20. B. G. Christensen, G. L. Walford et C. H. Shunk, Merck and Co, brevet allemand, 1970, 2,002,807; *Chem. Abstr.*, **73**, 109900b.
21. P. Savignac et G. Lavielle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1506.
22. M. Sekine, K. Okimoto, K. Amada et T. Hata, *J. Org. Chem.*, **46**, 2097 (1981).
23. C. E. Griffin et R. L. Ranieri, *Phosphorus*, **6**, 161 (1976).
24. S. Krishnan, D. G. Khun et G. A. Hamilton, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 8121 (1977).
25. A. Arcoria, F. Ballistreri, A. Cantone, G. Musumarra et M. Tripolone, *gazzetta chim. Ital.*, **110**, 267 (1980).
26. E. Guilmet et B. Meunier, *Tetrahedron Letters*, **1980**, 4449.
27. P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, H. B. Madsen et A. Svendsen, *J. Org. Chem.*, **44**, 416 (1979).
28. E. V. Dehmlow et S. S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis" (Verlag Chemie, Weinheim, 1980), p. 161.