

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>

α CÉTOPHOSPHONATES ET ESTERS CYCLIQUES D'HYDROXYMÉTHYLÈNES DIPHOSPHONATES SYNTHÈSES, STRUCTURES ET HYDROLYSE

Anne Tromelin^a; Driss El Manouni^a; R. Burgada^a

^a Laboratoire de Chimie des Organo-éléments, Université P. & M., PARIS Cedex

To cite this Article Tromelin, Anne , Manouni, Driss El and Burgada, R.(1986) ' α CÉTOPHOSPHONATES ET ESTERS CYCLIQUES D'HYDROXYMÉTHYLÈNES DIPHOSPHONATES SYNTHÈSES, STRUCTURES ET HYDROLYSE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 27: 3, 301 – 312

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648608072784

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648608072784>

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.

α CÉTOPHOSPHONATES ET ESTERS CYCLIQUES D'HYDROXYMÉTHYLÈNES DIPHOSPHONATES SYNTHÈSES, STRUCTURES ET HYDROLYSE

ANNE TROMELIN, DRISS EL MANOUNI et R. BURGADA*

Laboratoire de Chimie des Organo-éléments, Université P. & M. Curie 4 place Jussieu 75230 PARIS Cedex 05

(Received July 3, 1985; in final form October 3, 1985)

Synthesis of symmetrical diesters derived from hydroxy methylene diphosphonic acids **1** to **8** is described either in one step or via the corresponding α ketophosphonate **1a** to **8a**.

Study of the diphosphonates (**1** to **6**) → phosphate-phosphonates (**1b** to **6b**) isomerization has been realized. Results related to peculiar cases in connection with nonsymmetrical esters **10**, **11**, **17** and study of the hydrolysis reaction of diphosphonates are presented.

INTRODUCTION

Les structures hydroxydiphosphoniques** sous forme d'acides libres sont stables, connues depuis longtemps et largement utilisées dans diverses applications industrielles, principalement pour la complexation des métaux.¹ Depuis quelques années, de nouvelles applications dans le domaine pharmaceutique se sont révélées intéressantes.² Les esters de ces acides diphosphoniques sont par contre beaucoup moins stables. Il a été montré en effet³ que ces produits subissent une réaction d'isomérisation thermique ou catalysée par les bases minérales et organiques.



Un groupement R attracteur favorise l'isomérisation diphosphonate I phosphate phosphonate II. Ainsi de nombreux produits décrits antérieurement sous la forme I existent en réalité sous la forme II, ce problème a été traité en détail dans une monographie.⁴

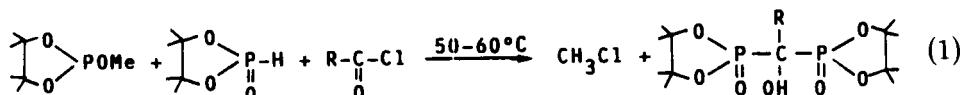
Dans le présent travail, nous étudions de nouveaux diphosphonates dans lesquels l'estérification du phosphore est réalisée par le pinacol avec une chaîne centrale R portant différents groupements fonctionnels. La synthèse est réalisée soit à partir des α cétophosphonates correspondants, soit directement en une étape.

*À qui la correspondance doit être adressée.

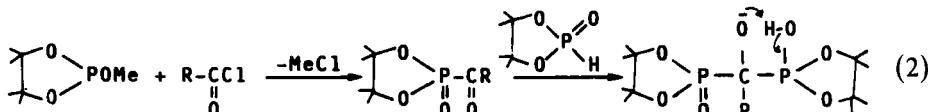
**Dans la suite de ce travail, les hydroxyméthylène diphosphonates seront désignés, pour simplifier, par le terme hydroxydiphosphonate, ou simplement diphosphonate.

RÉSULTATS

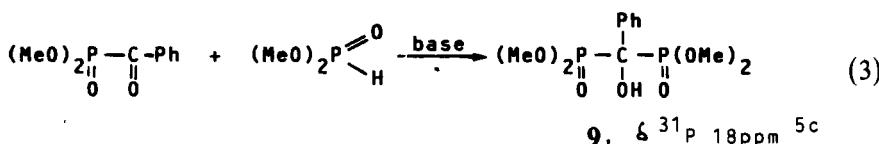
La réaction est réalisée en une étape avec un rendement moyen de 90%.



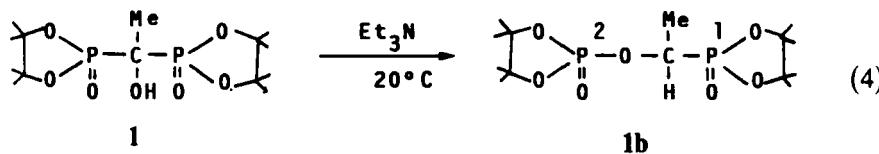
Il est clair que la réaction décrite ci-dessus se déroule par l'intermédiaire du cétoposphonate correspondant qui réagit au fur et à mesure de sa formation avec l'hydrogène phosphonate présent dans le milieu.



Nous avons préparé de cette façon les composés **1** à **8** du Tableau I. Cette affirmation a été vérifiée par la préparation et l'isolement des cétophosphonates **1a** à **12a** Tableau II et dans une deuxième étape la réaction de **1a** à **8a** avec l'hydrogène phosphonate correspondant conduit bien aux diphosphonates **1** à **8**. Cette dernière réaction est bien connue dans le cas des esters non cycliques du phosphore.^{3,4,5}



Les auteurs cités préconisent l'utilisation d'un catalyseur basique soit des amines tertiaires ou secondaires,⁵ soit l'éthylate de sodium. En fait, la catalyse par des bases organiques faibles ne provoque que lentement l'isomérisation diphasphonate I → phosphate-phosphonate II tandis que l'éthylate de sodium réalise instantanément cette isomérisation. Nous avons également vérifié que le Schéma (1) est applicable aux esters non cycliques du phosphore dans les mêmes conditions expérimentales. Contrairement aux esters hydroxydiphosphoniques acycliques, les esters cycliques du Tableau I sont rapidement et quantitativement isomérisés par les bases organiques, voir Tableau III les composés **1b** à **6b**.



Le spectre de ^{31}P du composé **1b** avec découplage des protons montre pour P^1 un doublet δ 33.6 ppm et pour P^2 un autre doublet δ 12.5 ppm; ces deux doublets résultent de l'inéquivalence de P^1 et de P^2 avec ${}^3J_{\text{PCOP}}$ 31 Hz. Sans découplage des protons on a pour P^1 un multiplet de 10 pics d'intensité 1.1, 3.3, 4.4, 3.3, 1.1 qui est

TABLEAU I

R	N°	Rdt %	PF°	^{31}P ppm	J_{PCCH} Hz	OH ppm	^1H	
							CH ³ cycle ppm	R ppm H ₃
CH ₃ —	1	95	210°	36	17 (q)	4	1.6 1.5 1.45	1.9 (t) J 17 Hz
(CH ₃) ₂ —CH— b a	2	80	220°	37.5	4.6 (d)	3.8	1.55 1.50 1.45	(a) 2.4 (m) (b) 1.2 (d) J 7 Hz
(CH ₃) ₃ —C—	3	80	230°	36	—	3.8	1.55 1.52	1.15 (s)
Cl—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ — a c b	4	80	145°	39.7	12 (t)	3.6	1.57 1.55 1.45 1.4	(a) 3.6 (m) (b) 3.1 (m) (c) 2.1 (m) (d) 4.1 (t) J 6 Hz
CH ₃ —CH ₂ —O—C=O e a —C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ b c d	5	96	160°	36.7	12 (t)	4.9	1.55 à 1.4	(b) 3 (m) (c) 2.4 (m) (d) 2 (m) (e) 1.2 (t) J 6 Hz
CH ₃ —C—O—CH ₂ a d O CH ₂ b —CH ₂ c	6	96	177°	36.7	15.6 (d) 11.96 (d)	4.1	1.55 à 1.5	(a) 4.1 (m) (b) 3.1 (m) (c) + (d) (m)
CH ₂ =CH—CH ₂ e b a l b' (CH ₂) ₆ d —CH ₂ c	7	80	160°	36.7	12 (t)	4.8	1.6 à 1.25	(a) 5.9 (m) J trans 17 Hz J cis 10 Hz (b) 5.1 (d) J trans 17 Hz, 4.9 (d) J cis 10 Hz (c) + (d) 2.1 (m) (e) 1.25 (s)
	8	80		36	14.6 (t)			

(s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

Note: Entre les hydroxy diphosphonates acycliques comme **9** et les hydroxydiphosphonates cycliques du Tableau I on observe comme prévu un $\Delta\delta$ moyen de 15 ppm vers les champs faibles.

un doublet de quadruplet dédoublé par J_{PCOP} $^3J_{\text{PCCH}}$ 31.7 Hz et $^2J_{\text{PCCH}}$ 17.5 Hz. Le signal correspondant à P² est un doublet $^3J_{\text{POCH}}$ 9.76 Hz dédoublé comme ci-dessus par P¹ (CDCl_3).

Nous avons également préparé en une étape des hydroxydiphosphonates dissymétriquement estérifiés; il existe alors deux procédures a et b, exemple:

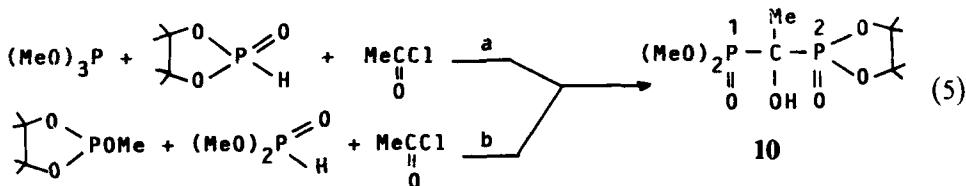
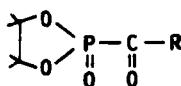


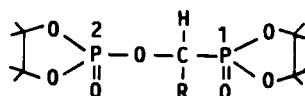
TABLEAU II

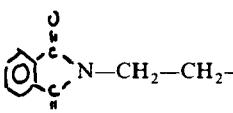


R	N°	Rdt %	PF ou Eb	³¹ P ppm	IR C = 0	¹ H	
						Me cycle	R
CH ₃ — CH ₂ —CH ₃ a b	1a	70	E _{0,1} 95°	10.5	1700	1.5	2.7 (d) <i>J</i> 5.8 Hz
	2a	96	F = 78°	11.4	1700	1.65	(a) 3.25 (m)
C—(CH ₃) ₃	3a	95	F = 45°	11.6	1690	1.4 1.45 1.4	(b) 1.2 (d) <i>J</i> 7.3 Hz (c) 1.6 (s)
Cl—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ — a c b	4a	92	—	10.4	1700	1.6 1.4	(a) 3.65 (t) <i>J</i> 6 Hz (b) 3.2 (t) <i>J</i> 6 Hz (c) 2.2 (q) <i>J</i> 6 Hz
CH ₃ —CH ₂ —O—C—CH ₂ —CH ₂ — e a O b CH ₂ c	5a	97	non distil.	10.2	1700	1.6 1.4	(a) 4.2 (q) <i>J</i> 7.2 Hz (b) 3.1 (t. déf.) (c) 2.4 (t. déf.) (d) 2 (q) <i>J</i> 7.2 Hz (e) 1.3 (t) <i>J</i> 7.2 Hz
CH ₃ —C—O—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ — d O a c b	6a	97	—	10.4	1700	1.6 1.4	(a) 4.1 (t déf.) (b) 3 (t. déf.) (c) et (d) 2 (m)
CH ₂ =CH—CH ₂ —(CH ₂) ₆ e bb' a d CH ₂ c	7a	95	—	10.7		1.23 1.18	(a) 4.9 (m) <i>J</i> trans 17 Hz. <i>J</i> cis 10 Hz (b) 4 (d) <i>J</i> trans 17 Hz (b') 9 (d) <i>J</i> cis 10 Hz
	8a	90	140°	9.9		1.4 1.6	(a) 4.1 (t déf.) (b) 3.4 (m)
N—CH ₂ —CH ₂ a b							
ClCH ₂ CH ₂ — b a	9a	91	non dist.	10.1	1700	1.4 1.6	(a) 3.9 (t déf.) (b) 3.5 (t déf.)
CH ₃ b—C=C— CH ₃ c Ha	10a	100	—	12.6	1750	1.7 1.5	(a) 7.2 (s) (b) 2.4 (s) (c) 2.2 (s)
	11a	100	F = 76°	12.9	1660	1.7 1.45	3.8 8
	12a	100	F = 130°	12.3	1651	1.7 1.4	8.35 7.6

La réaction a est environ deux fois plus rapide que la réaction b; ceci s'explique par le fait que la vitesse de réaction est contrôlée par la réaction du cétophosphonate formé intermédiairement avec le réactif P(O)H; or le phosphonate cyclique est plus réactif que le phosphonate acyclique. Ici encore la réaction peut être réalisée en deux étapes par interaction d'un cétophosphonate isolé avec un réactif à groupement P(O)H.

TABLEAU III



R	^{31}P ppm*				RMN ^{31}P **	F°
	N°	P ¹	P ²	$^3\text{J}_{\text{P}^1\text{OCP}^2}$ Hz		
CH ₃ — (CH ₃) ₂ CH—	1b 2b	12.5 (d) 12.7 (d)	33.6 (d) 33 (d)	31 20	voir texte P ² $^3\text{J}_{\text{POCH}}$ 11.8 Hz (d) de (d) P ¹ 8 pics de même intensité $^3\text{J}_{\text{PCCH}}$ 9.6 Hz, $^2\text{J}_{\text{PCH}}$ 7.2 Hz	100
(CH ₃) ₃ C—	3b	12.7 (d)	31.4 (d)	17	P ² $^3\text{J}_{\text{POCH}}$ 13.06 Hz (d) de (d) P ¹ $^2\text{J}_{\text{PCH}}$ 7.5 Hz (d) de (d)	
Cl(CH ₂) ₃ — C ₂ H ₅ OC(CH ₂) ₃ — O	4b 5b	16.9 (d) 17.2 (d)	36.9 (d) 37.9 (d)	20 34		
CH ₃ CO(CH ₂) ₃ — O	6b	17.1 (d)	37.9 (d)	35		
	8b					
ClC ₆ H ₄ —	12b	12.3 (d)	29.5 (d)	32.5	P ² $^3\text{J}_{\text{POCH}}$ 11 Hz (d) de (d) P ¹ $^3\text{J}_{\text{PCH}}$ 12.5 Hz (d) de (d)	205

(d) doublet.

*Avec découplage des protons.

**Sans découplage des protons.

Note: Nous remarquons que le couplage POCP diminue selon la séquence méthyl-isopropyle-tertiobutyle, c'est-à-dire avec l'encombrement de l'atome de carbone lié à P¹.

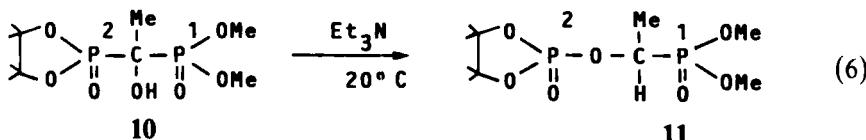
L'hydroxydiphosphonate **10** du fait de ses deux atomes de phosphore inéquivalents donne deux séries de signaux ainsi avec découplage des protons on a δ ^{31}P 22.5 ppm doublet et δ $^{31}\text{P}^2$ 36.8 ppm doublet $J_{\text{P}^1\text{—C—P}^2}$ 43 Hz (CDCl_3). Sans découplage des protons P² se présente sous la forme d'un doublet de quadruplet J_{PCCH} 16.48 Hz J_{PCP} 43 Hz P¹ est un massif complexe.

L'atome de carbone central de cette structure est chirale. En résonance protonique le groupe Me δ ^1H 1.7 et 1.9 ppm donne deux doublets* $^3\text{J}_{\text{HCCP}}$ 16 Hz, les groupes OMe 4.1 et 3.9 ppm se présentent sous forme de deux doublets $^3\text{J}_{\text{HCOP}}$ 10 Hz; enfin les groupes OMe du cycle pinacol donnent deux pics à 1.6 et 1.4 ppm et le proton du groupe OH résonne à 5.6 ppm (CDCl_3). En I.R. on observe une bande ν OH à 3200 cm^{-1} .

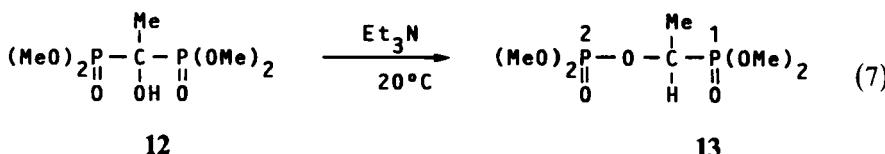
Dans le Schéma (4) nous avons vu que l'hydroxydiphosphonate **1** était immédiatement converti en phosphate-phosphonate **1b** à température ordinaire en présence de triethylamine, contrairement au cas des diphosphonates estérifiés par des groupe-

* Le signal se présente sous la forme d'un triplet et la différence entre $J_{\text{HCCP}2}$ et $J_{\text{HCCP}1}$, si elle existe, n'est pas perceptible dans nos conditions d'enregistrement.

ments non cycliques Schéma (3) qui ne s'isomérisent que lentement dans les mêmes conditions. L'influence de l'estérification par un cycle à cinq chaînons est confirmée par la réaction d'isomérisation du diphosphonate dissymétrique **10**.

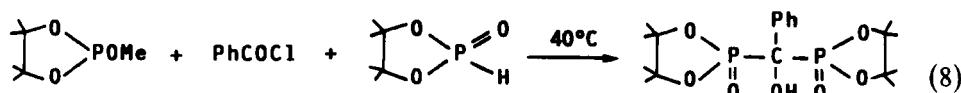


On voit que c'est l'atome de phosphore du cycle dioxaphospholane qui a subi la rupture P—C avec formation de la liaison P—O. En résonance de ^{31}P on a pour le composé **11**: avec découplage des protons P^2 12.5 ppm doublet J_{POCP} 29.3 Hz; P^1 22.28 ppm doublet J_{POCP} 29.3 Hz. Sans découplage des protons P^1 est un massif non résolu et P^2 un doublet de doublet J_{POCH} 12.2 Hz J_{POCP} 29.3 Hz. L'évolution de cette réaction a été suivie en RMN ^{31}P , la transformation **10** → **11** est complète en 25 mn. Le doublet correspondant à P^2 de **10** diminue progressivement d'intensité tandis que le doublet correspondant à P^2 de **11** croît simultanément. Il en est de même pour les signaux P^1 de **10** et de **11** qui sont partiellement confondus. A titre de comparaison, nous avons étudié la vitesse d'isomérisation d'un diphosphonate acyclique **12** dans les mêmes conditions que pour les composés cycliques **1** → **1b** (Schéma 4) et mixtes **10** → **11** (Schéma 6).

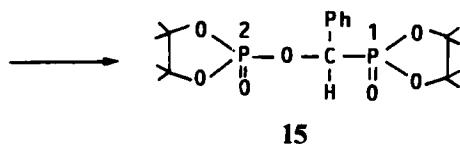


Ici la réaction est beaucoup plus lente, au bout de 24 h. 20% de diphosphonate **12** sont transformés en phosphate-phosphonate **13**. En milieu aqueux et en présence de NaOH l'isomérisation **12** → **13** est instantanée. La progression de vitesse d'isomérisation **1** > **10** > **12** est donc clairement démontrée, en milieu chloroformique. **13** δ $^{31}\text{P}^1$ 21.9 ppm doublet P^2 0.4 ppm doublet J_{POCP} 29.3 Hz (CDCl_3) (avec découplage des protons). **12** δ ^{31}P 22 ppm singulet ^1H 1.7 ppm J_{HCCP} 16 Hz (t) CH_3-C ; entre 3.8 et 4 ppm un massif type "oreilles de chat" avec un J de 10 Hz entre les deux bandes latérales, OMe; 5.7 ppm singulet OH. L'intégration est correcte (CDCl_3).

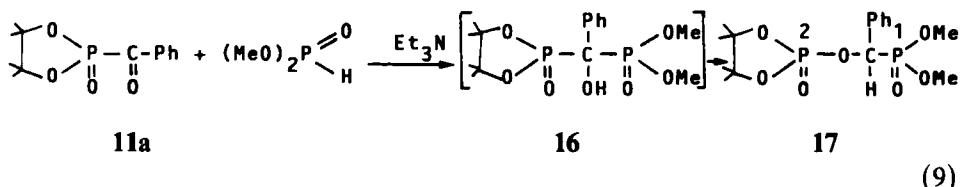
Lorsque l'atome de carbone liant les deux atomes de phosphore porte un substituant attracteur, par exemple un noyau aromatique, l'isomérisation **I** → **II** est accélérée, il est cependant possible d'isoler le composé **9** du Schéma (3), **9** étant un ester méthylique. Inversement les composés estérifiés par le pinacol ne peuvent pratiquement pas être isolés.



14



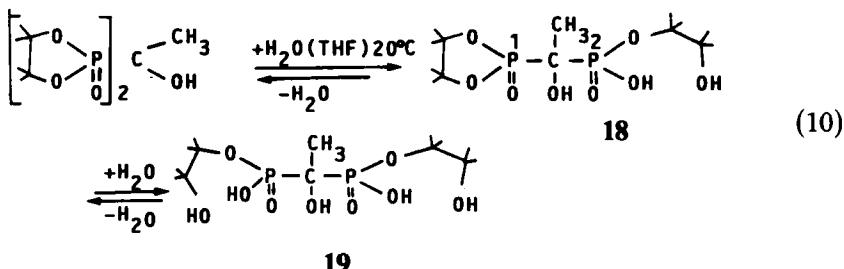
14 δ ^{31}P 31.5 ppm (singulet). **15** δ ^{31}P avec découplage P^1 29.6 ppm doublet J_{POCP} 31.7 Hz; sans découplage de protons P^1 doublet de doublet $^{2}\text{J}_{\text{PCH}}$ 12.45 Hz P^2 12.4 ppm doublet de doublet $^{3}\text{J}_{\text{POCH}}$ 11 Hz. Le diphosphonate **14** est observable dans le mélange réactionnel en faible proportion car il se transforme rapidement en phosphate phosphonate **15** au fur et à mesure de sa formation. De même la tentative de préparation du diphosphonate dissymétrique **16** par la méthode classique ne permet pas d'observer le composé **16**, seul son produit d'isomérisation **17** est formé à 80%.



17 δ ³¹P avec découplage P¹ 18.8 ppm doublet P² 12.5 ppm doublet ³J_{PCOP} 29.5 Hz
 Sans découplage des protons P¹ 10 pics d'intensité mesurées 1, 7, 22, 42, 56, 56, 42,
 22, 7, 1, soit: ²J_{PCH} = ³J_{POCH} = 10.5 Hz octuplet dédoublé par ³J_{POCP} 29.5 Hz. P²
³J_{POCH} 10.76 Hz doublet dédoublé par ³J_{POCP} 29.5 Hz δ ¹H 1.6 et 1.4 ppm (12 H) 2
 singulets CH₃—C; 3.9 et 3.7 ppm (6 H) 2 doublets J_{HCO_p} 10 Hz OMe; 5.85 ppm
 (1 H) triplet J_{HCP(OP)} 11 Hz; 7.5 à 7.75 ppm (5 H) massif Ph (CDCl₃).

Réactions d'hydrolyse

Les premiers essais d'hydrolyse ont été réalisés sur le diphosphonate **1** en milieu neutre en présence soit d'une quantité équimoléculaire, soit d'un excès d'eau.

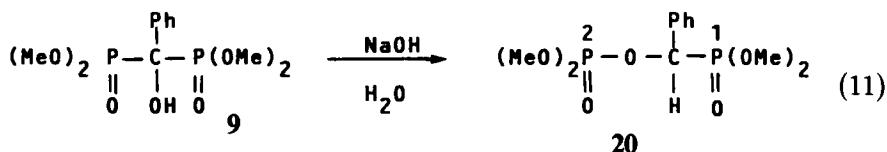


19 δ ^{31}P 19.7 ppm; $J_{\text{P}-\text{C}-\text{CH}}$ 16.35 Hz (quadruplet).

18 $\delta^{31}\text{P}^1$ 42 ppm $J_{\text{P}^1-\text{C}-\text{P}^2}$ 43.9 Hz (doublet) spectre avec découplage des H. J_{PCCH} δ 17 Hz (doublet de quadruplet) sans découplage des protons. $\delta^{31}\text{P}^2$ 18.2 ppm (doublet) et sans découplage des protons doublet de quadruplet comme pour $\text{P}^1(\text{D}_2\text{O})$.

Au bout de 3 h de contact (excès d'eau) l'intégration des signaux du spectre de ^{31}P montre que le produit de monohydrolyse **18** est formé à 68% et le produit final d'hydrolyse symétrique **19** à 32% le produit de départ **1** étant totalement consommé; au bout de 48 h la réaction est complète, seul le composé **19** formé quantitativement est décelable. Les composés **1** et **19** symétriques donnent en ^{31}P un singulet, avec découplage des protons; sans découplage des protons le signal est un quadruplet. Par contre le composé **18** dont les deux atomes de phosphore sont inéquivalents présente deux séries de signaux distincts et bien séparés des signaux de **1** et **19**. La structure de **19** et celle de **18** sont prouvées par la réaction inverse de deshydratation **19** \rightarrow **18** \rightarrow **1** qui a été réalisée par élimination azéotropique de l'eau au moyen de benzène sur un échantillon des composés **19** et **18** spectroscopiquement purs.

En milieu HCl le composé **18** est formé pratiquement quantitativement en quelques minutes et à température ordinaire. Inversement, les diphosphonates estérifiés par le méthanol sont beaucoup plus stables, ainsi le composé **9** (Schéma 3) recristallisé dans l'acétone n'est pas hydrolysé par un contact de 72 h à température ordinaire dans un excès d'eau, l'addition d'HCl ne modifie pas le phénomène. L'hydrolyse est complète seulement par ébullition à reflux pendant 3 h dans un excès d'HCl concentré.^{5c} Par contre l'addition de NaOH au milieu aqueux neutre provoque une isomérisation immédiate.

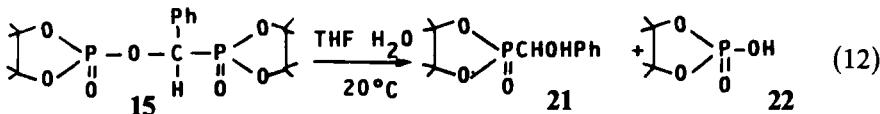


20 δ ^{31}P avec découplage des protons: P¹ 24.2 ppm doublet δ P² 6.2 ppm doublet J_{PCOP} 28.3 Hz. Le diphosphonate **12** Schéma (7) est également stable à l'hydrolyse même après 2 h de reflux dans HCl dilué; comme pour le diphosphonate **9** le diphosphonate **12** est instantanément transformé en phosphate phosphonate **13** par addition de NaOH. Nous avons vu Schéma (7) que la triéthylamine ne provoque que très lentement cette isomérisation.

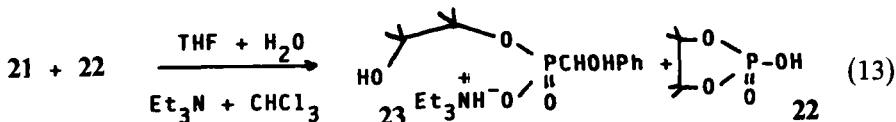
Hydrolyse en milieu basique

L'hydrolyse en milieu basique est une réaction très complexe. Nous avons vu en effet qu'en milieu basique et en l'absence d'eau les diphosphonates s'isomérisent en phosphate-phosphonate très rapidement. Il est donc possible que l'isomérisation précède la réaction d'hydrolyse, dans ce cas c'est l'hydrolyse des composés mixtes phosphate-phosphonate qui est observée et non l'hydrolyse des diphosphonates. Cependant si l'hydrolyse des diphosphonates est accélérée en milieu basique, nous pourrons observer les produits d'hydrolyse des diphosphonates et simultanément les produits d'hydrolyse des phosphates-phosphonates. Le problème est encore compliqué par le fait, dans ce dernier cas, que la structure phosphate cyclique dérivant du pinacol s'hydrolyse en milieu basique⁶ avec ouverture du cycle (80%) et avec rétention du cycle et coupure de la liaison OR extracyclique (20%). Enfin les phosphonates comportant un cycle tétraméthyldioxaphospholanne subissent une hydrolyse alcaline avec ouverture du cycle.⁸ Il nous a paru dans ces conditions

important de connaître le comportement à l'hydrolyse en milieu neutre et en milieu basique des structures mixtes phosphate-phosphonate; pour cela nous avons choisi le composé **15** comme modèle.

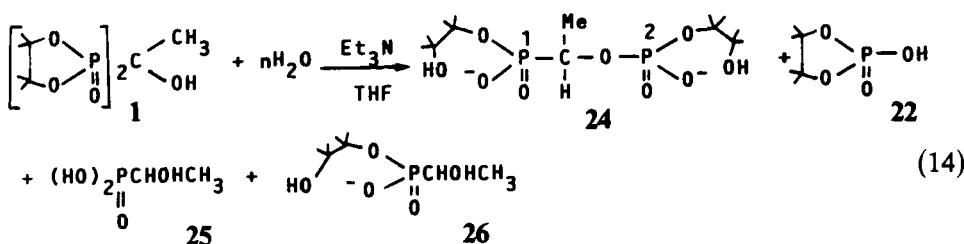


L'hydrolyse est effectuée avec la quantité stoechiométrique d'eau l' α hydroxyphosphonate **21** et le phosphate **22** sont formés quantitativement après 3 jours de contact à température ordinaire. Par évaporation du solvant on récupère une poudre incolore qui est un mélange équimoléculaire de **21** $\delta^{31}\text{P}$ 35.9 ppm (CDCl_3) et de **22** $\delta^{31}\text{P}$ 14.8 ppm (CDCl_3), ces composés ayant été décrits antérieurement,^{6,8} ils ont été identifiés par comparaison. Le mélange **21 + 22** a ensuite été soumis à une hydrolyse basique:



on observe au bout de 3 jours la disparition du signal de **21** au profit d'un nouveau signal à $\delta^{31}\text{P}$ 15.2 ppm correspondant au sel de triéthylammonium du phosphonate **23**. Dans les conditions indiquées le phosphate **22** n'a pas été altéré, son déplacement chimique est décalé à 12.6 ppm par la présence de Et_3N . La filiation **21** \rightarrow **23** est étayée par le fait que le mélange réactionnel soumis à un entraînement azéotropique de l'eau permet d'observer la régénération du signal de **21**.

Des résultats voisins sont obtenus à partir du phosphatephosphonate **1b**. A partir de ces résultats nous avons effectué un essai d'hydrolyse en milieu basique du diphasphonate **1**:



Pour l'identification des substances **24** à **26** nous avons utilisé d'une part les résultats de RMN ^{31}P relaté jusqu'ici et, d'autre part, les résultats publiés antérieurement⁷ sur l'hydrolyse des spirophosphoranes dérivant du pinacol et comportant une liaison $\text{P}_v\text{-R}$ (avec entre autres $\text{R} = \text{CH}_3$ et CHOHPh). Le Tableau IV donne les déplacements chimiques en RMN ^{31}P de quelques produits relevés dans ce travail: nous remarquerons en particulier la concordance de déplacement chimique du

TABLEAU IV
 $\delta^{31}\text{P}$ A, B et C (sel d'amino-alcool)⁷

R	A	B	C	$\Delta\delta$
	$(\text{HO})_2\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}-\text{R}$			ppm
CH ₃	30	27	21	9
CHOHPh	20	18	15	5

produit C avec R = CHOHPH et notre produit **23**; mais plus encore que les valeurs de δ le sens du $\Delta\delta$ vers les champs faibles en passant du phosphonate salifié monoestérifié C au phosphonate monoestérifié non salifié B puis au phosphonate non estérifié A nous paraît important à signaler pour l'identification des structures du Schéma (14). La réaction du Schéma (14) réalisée avec un large excès d'eau et de triéthylamine ne permet l'observation que des produits finaux **22** et **26**. La réaction du Schéma (14) réalisée avec trois fois la quantité stoechiométrique d'eau est suivie par RMN ^{31}P sur une période de 1 h. Le premier spectre enregistré dès que le mélange est effectué à température ordinaire montre la présence des produits **22**, **24**, **25** et **26**, avec **26** comme produit largement majoritaire; au bout de 15 mn le produit **25** est devenu majoritaire et au bout d'une heure le composé **26** a complètement disparu. **24** $\delta^{31}\text{P}^1$ 18.4 et 19.3 ppm J_{POCP} 34 Hz (structure fine doublet de quadruplet dédoublé J_{PCCH} 21.5 Hz) $\delta^{31}\text{P}^2$ 0 et 1 ppm J_{POCP} 34 Hz (structure fine doublet de doublet) **25** $\delta^{31}\text{P}$ 21.5 ppm (quadruplet dédoublé J_{PCCH} 15.8 Hz J_{PCH} 5.6 Hz) **26** $\delta^{31}\text{P}$ 16 ppm (pic large qui doit être un quadruplet mal résolu).

La réaction du schéma (14) n'est pas équilibrée; en effet les produits représentés à droite de la flèche sont ceux qui ont été identifiés dans le mélange réactionnel qui en comporte d'autres, comme **19** et sa forme salifiée, qui n'ont pu être identifiés avec certitude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ^{31}P sont enregistrés sur un appareil Jeol FX90Q. Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler. Les spectres RMN sont enregistrés sur un appareil Jeol MH100 et les spectres infrarouge avec un appareil Perkin Elmer 157b.

Synthèse des produits de départ phosphorés

Chloro-2 tétraméthyl-4,4,5,5 dioxaphospholanne-1,3,2 OCMe₂CMe₂OPCl. Dans un ballon à 4 cols de 2 l contenant 0.4 mole (47.2 g) de pinacol et 0.8 mole (112 ml) de triéthylamine en solution dans 400 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte et en maintenant la température à -10° en agitant et sous atmosphère d'azote, 0.4 mole (35 ml) de trichlorure de phosphore dans 400 ml d'éther. Après la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 2 h à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est ensuite filtré et lavé à l'éther. L'éther est évaporé et le résidu est distillé. Rdt = 70%; E_{0.1} = 50°; RMN ^{31}P δ = 175.12 ppm; ^1H δ = 1.5 et 1.3 ppm; 2 singulets.

Hydroxy-2 tétraméthyl-4,4,5,5 dioxaphospholanne-1,3,2 OCMe₂CMe₂OP(OH)₂. Dans un tétracol de 500 ml, sous courant d'azote, à 0.1 mole de chlorotetraméthyl dioxaphospholanne, en solution dans 100 ml de THF, on ajoute en agitant 0.1 mole de H₂O dans 100 ml de THF. Après la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 2 h; le THF est évaporé et le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éther. Rdt = 90%; F = 100°; RMN ^{31}P δ = 16.2 ppm; ^1H δ = 7.4 ppm; J_{PH} = 684 Hz.

Methoxy-2 tétraméthyl-4,4,5,5 dioxaphospholanne-1,3,2 OCMe₂CMe₂OPOMe. Un mélange équimoléculaire de diméthylamino 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholanne 1,3,2 OCMe₂CMe₂OPOMe et de méthanol est chauffé progressivement jusqu'à 90°. Il est nécessaire de prévoir un réfrigérant à reflux pour éviter les pertes de méthanol. La diméthylamine est dosée par acidimétrie et le chauffage est arrêté lorsque 90% de la quantité théorique est dégagée. Le produit brut est distillé. Rdt = 82%; E₁₁ = 63°C; RMN ³¹P δ = 146 ppm; ¹H δ = 3.5 ppm; doublet ³J_{P-H} = 13 Hz (OMe); δ = 1.4 et 1.25 ppm; 2 singulets (Me).

Préparation des chlorures d'acides. Les chlorures d'acides ont été préparés selon des méthodes déjà décrites (références 9 à 16).

Synthèse des α cétophosphonates 1a à 12a Tableau II. Tous ont été préparés selon le même mode opératoire: à un équivalent de chlorure d'acide placé dans un ballon muni d'une agitation et traversé par un courant d'azote sec, on ajoute, goutte à goutte, éventuellement en refroidissant, un équivalent de tétraméthyle méthoxy dioxaphospholanne. Le mélange est maintenu après la fin de l'addition quelques heures à 35° jusqu'à ce que le dégagement de CH₃Cl ait cessé. Pour le composé 1a l'addition est effectuée à 5° (légèrement exothermique).

Pour les composés 2a, 3a, 5a, 6a et 7a, l'addition peu exothermique est effectuée à température ordinaire. Pour les composés 4a, 9a et 10a l'addition est effectuée à 0° et les produits maintenus en contact 4 h après la fin de l'addition à température ordinaire. Enfin, dans le cas des aromatiques 11a et 12a la réaction est très exothermique et l'addition se fait à 0°.

Les α cétophosphonates solides sont recristallisés dans l'éther, les liquides sont distillés ou utilisés brut de synthèse. Pour la synthèse de 8a le chlorure d'acide solide est dispersé dans l'éther qui est chauffé à reflux pendant 4 h après 1a fin de l'addition.

Note. Si les chlorures d'acides utilisés contiennent de l'acide libre, il y a formation des diphosphonates correspondants comme impuretés.

Préparation des diphosphonates 1 à 8 (Tableau I)

1^o méthode: synthèse directe. A un mélange de 0.01 mole d'hydroxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholanne 1-3-2 et 0.01 mole de méthoxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholanne 1,3,2 (le mélange n'est pas homogène, une partie du réactif P(O)H est seulement dispersée à l'état solide), on ajoute, goutte à goutte, 0.01 mole de chlorure d'acide fraîchement distillé à température ambiante et en agitant sous atmosphère d'azote sec; l'addition du chlorure d'acide est plus ou moins exothermique (élévation de température maximum environ 50°).

A la fin de l'addition, le mélange est chauffé au bain d'huile à 60–70° pendant 4 h pour les composés 2 et 3; 6 h pour les composés 1 et 4 et 6 h à 80° pour les composés 5 à 7. Au cours du chauffage, le mélange se solidifie progressivement. Le solide incolore obtenu est lavé à l'éther, séché et filtré. Le lavage à l'éther est suffisant pour purifier les produits, cependant ceux-ci peuvent être recristallisés dans l'acétone ou le chloroforme.

Note. La réaction peut être effectuée, sans pour autant être améliorée, dans un solvant comme le chloroforme ou le chlorure de méthylène. Les rendements sont diminués si le chlorure d'acide n'est pas parfaitement purifié et en particulier s'il contient de l'acide libre.

2^o méthode: synthèse à partir du cétophosphonate correspondant. Un équivalent de cétophosphonate mélangé avec un équivalent d'hydroxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholanne sont chauffés entre 50 et 80° comme indiqué dans la préparation précédente. Toute tentative de catalyse basique provoque une baisse importante du rendement avec formation du produit d'isomérisation.

Préparation du diphosphonate 8. A une solution de 0.01 mole de méthoxy dioxaphospholanne et de 0.01 mole d'hydroxydioxaphospholanne dans 50 ml de CH₂Cl₂ on ajoute, goutte à goutte, 0.01 mole de chlorure d'(oxo 1,3 isoindolyle)-3 propionyle dans 5 ml de CH₂Cl₂ en agitant sous une atmosphère d'azote sec. La réaction est exothermique, on chauffe ensuite au bain d'huile à 70° pendant 5 h éliminant le solvant. Le solide jaune clair obtenu est lavé à l'éther séché et filtré. Ce produit s'altère au cours du temps.

Synthèse du diphosphonate dissymétrique 10. Préparé selon la première ou la deuxième méthode indiquées ci-dessus, à partir de (MeO)₃P, de tétraméthylhydroxydioxaphospholanne et de chlorure d'acétyle; rdt: 80%; F: 140°.

Préparation des phosphates-phosphonates 1b à 6b (Tableau III). On dissout 1 g de diphosphonate 1 dans 10 ml de chloroforme et on ajoute 4 gouttes de triéthylamine à température ordinaire après 20 mn de

contact en agitant; le solvant est évaporé sous vide et le résidu huileux est cristallisé dans l'éther; on obtient après filtration et séchage des cristaux 0.8 g du composé **1b** F 100°; rdt: 80%. On opère d'une manière identique pour l'obtention de **2b** à **6b**.

Préparation de 12b. Le mélange d'un équivalent de cétophosphonate **12a** et d'un équivalent de tétraméthylhydroxydioxaphospholane est chauffé quelques minutes à 100° pour obtenir la fusion des produits; après retour à l'ambiante, on ajoute quelques gouttes de triéthylamine; le produit est ensuite lavé à l'éther et recristallisé dans le chlorure de méthylène; F: 205°; rdt: 95%. RMN ¹H δ 1.3 à 1.6 ppm (24 H), 4 singulets CH₃; δ 5.8 ppm (1 H) ²J_{HCP} 12.45 Hz, ³J_{HCP} 11 Hz (d) de (d); δ 7.35 à 7.6 ppm (4 H) massif aromatique (CDCl₃).

Préparation du phosphate-phosphonate dissymétrique 17. On procède comme ci-dessus à partir du cétophosphonate **11a** et de diméthyle phosphite (MeO)₂P(O)H. F: 76°; rdt: 80%.

Réactions d'hydrolyse. Hydrolyse neutre de l'hydroxydiphosphonate **1**. On dissout dans 10 ml de THF, 0.37 g de diphosphonate **1** (0.001 mole) et 2 ml d'une solution de THF à 18 g d'eau par litre (2 × 0.001 mole H₂O). Après 8 jours de contact à froid, le solvant est évaporé sous vide et le produit (soluble dans CHCl₃) se solidifie; F: 178°. La même expérience réalisée en présence d'un large excès d'eau conduit en 48 h au même résultat; le produit ne peut être alors débarrassé de l'eau en excès et se présente sous forme huileuse. Les essais de déshydratation sont décrits dans la partie théorique.

Hydrolyse neutre du phosphate-phosphonate 15. A 0.86 g de phosphate phosphonate **15** on ajoute 2 ml de THF contenant 18 g d'eau par litre et 15 ml de chloroforme sous agitation énergique. La réaction est terminée lorsque le produit solide **15** est entièrement dissout, soit environ 3 jours. L'évaporation sous vide des solvants laisse déposer une poudre incolore constituée en parties égales par l' α hydroxyphosphonate **21** et le phosphate **22** qui peuvent être séparés par cristallisation dans l'éther; **22** est plus soluble que **21**. Une extraction avec l'appareil de soxhlet permet d'isoler rapidement l' α hydroxyphosphonate **21**; F: 210°; δ ³¹P 35.7 ppm; J_{PCH} 9.76 Hz. Les réactions d'hydrolyse en milieu basique sont décrites dans la partie théorique.

BIBLIOGRAPHIE

- M. I. Kabachnik, T. Ya Medved, N. M. Dyatlova et M. V. Rudomino, *Russian Chemical Reviews*, **43**, 733, 1974 et références citées.
- M. D. Francis, R. G. G. Russel et H. Fleisch, *Science*, **165**, 1264, 1969.
- S. J. Fitch et K. Moedritzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1876, 1962; A. N. Pudovik et I. V. Konovalova, *Doklad. Akad. Nauk SSSR*, **143**, 875, 1962.
- J. D. Curry, D. A. Nicholson et O. T. Quimby, *Topics in Phosphorus Chemistry*, vol. 7, Interscience Pub. 1972.
- a) K. D. Berlin et H. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3862, 1964; b) R. L. Mc Connell et H. V. Coover, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4450, 1956; c) D. A. Nicholson et H. Vaughn, *J. Org. Chem.*, **36**, 24, p. 3843, 1971.
- J. R. Cox et M. G. Newton, *J. Org. Chem.*, **34**, 2600, 1969.
- H. Gonçalves et J. P. Majoral, *Phosphorus and Sulfur*, **4**, p. 357, 1978.
- H. Germa et R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 2607, 1975.
- L. I. Smith et V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2671, 1949.
- A. Schöberl et H. Bran, *Liebigs Ann. Chem.*, **542**, 274, 1939.
- S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **38**, 633, 1905.
- S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **41**, 243, 1908.
- J. Cason, *Org. Synthese Collectiv*, Vol. 3, 169.
- G. T. Morgan et E. Walton, *J. Chem. Soc.*, 277, 1932.
- D. Papa, E. Schwenk et H. Hankin, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3018, 1947.
- Y. Iwakura, K. Hayashi et K. Iwata, *Makromol. Chem.*, **89**, 214, 1965.