

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 DIHYDROXYLATION DE PHOSPHONATES α,β -, β,γ - ET γ,δ -ETHYLENIQUES A L'AIDE D'HYDROPEROXYDES CATALYSEE PAR LE TETROXYDE D'OSMIUM: SPECIFICITE D'ACTION DE L'HYDROPEROXYDE DE TERTIOBUTYLE

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

^a Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale, Brest Cédex, France

To cite this Article Pondaven-raphalen, A. and Sturtz, G.(1987) 'ETUDE DE LA REACTION DE DIHYDROXYLATION DE PHOSPHONATES α,β -, β,γ - ET γ,δ -ETHYLENIQUES A L'AIDE D'HYDROPEROXYDES CATALYSEE PAR LE TETROXYDE D'OSMIUM: SPECIFICITE D'ACTION DE L'HYDROPEROXYDE DE TERTIOBUTYLE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 29: 2, 329 — 339

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708080519

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708080519>

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 DIHYDROXYLATION DE PHOSPHONATES α,β -, β,γ - ET γ,δ -ETHYLENIQUES A L'AIDE D'HYDROPEROXYDES CATALYSEE PAR LE TETROXYDE D'OSMIUM: SPECIFICITE D'ACTION DE L'HYDROPEROXYDE DE TERTIOBUTYLE

A. PONDAVEN-RAPHALEN et G. STURTZ

Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale
6 avenue Le Gorgeu, 29287 Brest Cédex, France

(Received April 7th, 1986)

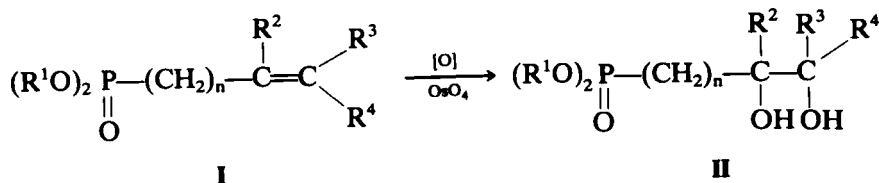
The catalytic *cis* dihydroxylation of alkenyl phosphonates using Osmium tetroxide is reported. First, we confirm that the hydrogen peroxide-Osmium tetroxide system leads to the diol-ketol mixture. On the other hand, the use of the tert-butyl hydroperoxide-Osmium tetroxide system in presence of tetraethylammonium acetate overcomes the overoxidation reaction and good yields of *threo* dihydroxyalkyl phosphonates are obtained. The stereoselectivity of the reaction and the intramolecular cyclisation of these diols are briefly discussed.

INTRODUCTION

Dans l'approche pharmacologique, la recherche d'inhibiteurs compétitifs ou non compétitifs de certains cycles enzymatiques est un domaine d'actualité en constant développement.

De ce point de vue, certains acides phosphoniques *isostères de phosphates naturels* méritent une attention particulière ainsi qu'en témoignent les travaux déjà publiés sur ce sujet¹⁻³ et qui montrent l'importance des acides phosphatidiques notamment.^{1,4,5}

Nous avons récemment proposé une nouvelle méthode d'époxydation catalytique de divers phosphonates éthyléniques.⁶ L'intérêt que nous portons à la compréhension des mécanismes biologiques nous a tout naturellement conduit, dans l'optique de synthèses ultérieures d'acides phosphonatidiques, à étudier les conditions de dihydroxylations de ces mêmes phosphonates I à l'aide d'hydroperoxydes selon le schéma général:



Quelques voies d'accès aux dihydroxyalkylphosphonates II ou à leurs dérivés ont déjà été abordées. C'est ainsi que Rosenthal et Geyer⁷ obtiennent le disel de lithium de l'acide dihydroxy-2,3 propylphosphonique par action de l'acide formique en présence d'eau oxygénée à 30% sur l'allylphosphonate de diéthyle 2, suivi d'un traitement par l'hydroxyde de lithium. Le disel de l'acide dihydroxy-3,4 butylphosphonique se prépare de façon identique à partir du composé éthylénique 7.⁸ Or nous avons constaté, en cherchant à utiliser cette réaction, que dans ces conditions, il se forme l'hémiester phosphonique de ce diol. Cette hydrolyse partielle rend plus délicate l'élaboration de structure phosphonatidique certainement plus accessible à partir de la forme phosphonate.

Griffin et Kundu préparent par ailleurs des diols phosphonates par ouverture catalytique acide des oxirannes correspondants avec des rendements de l'ordre de 50%.⁹ Connaissant les difficultés d'obtention de certains époxydes,⁶ l'accès direct paraissait plus favorable.

Enfin, dans des travaux plus récents, Penz et Zbiral utilisent le couple de réactifs eau oxygénée-tétroxyde d'osmium pour bishydroxyler des γ -cétophosphonates α,β -éthyléniques afin de préparer des analogues de la phosphonomycine.¹⁰ Waszkuc' et Coll. emploient également ce même couple d'oxydants ainsi que le permanganate de potassium en solution aqueuse alcaline dans une intéressante synthèse d' α -hydroxyaldéhydes et d' α -hydroxyméthylcétones à partir de dihydroxy-1,2 alkyl phosphonates.¹¹

Cependant il est connu que ces systèmes d'oxydation provoquent des réactions de "suroxydation" avec les alcènes terminaux. On aboutit à de forts pourcentages en α -cétol ou en d'autres composés aldéhydiques difficilement séparables du diol.¹²

Nous avons donc cherché à définir des conditions expérimentales conduisant sélectivement aux diols phosphonates II.

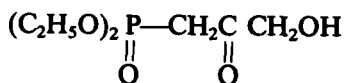
RESULTATS ET DISCUSSION

Ces résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

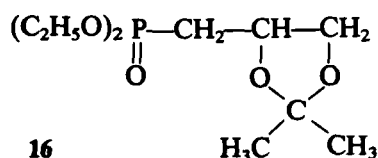
Dans un travail préliminaire, nous avons tout d'abord vérifié que le réactif de Milas,¹³ c'est-à-dire le système utilisant l'eau oxygénée-tétroxyde d'Osmium, conduisait effectivement au mélange diol-cétol et ceci quelque-soit le solvant réactionnel (tertiobutanol ou acétone).

C'est ainsi qu'en partant de l'allylphosphonate de diéthyle 2, on sépare par chromatographie sur gel de silice, le dihydroxy-2,3 propylphosphonate de diéthyle 9 et l'hydroxy-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle 15 (Tableau I, essai 2).

Dans l'acétone, le dérivé acétonide 16 se forme également, séparable du diol par distillation (essai 3).



15



16

TABLEAU I

| Phosphonate éthyénique I | | | | | | Conditions expérimentales | | | | Résultats | | | | | |
|--------------------------|---|------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------|---|--|-------------------|-------------|--|----------|-----------|------------------------------|-------------------|
| Composés n° | n | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Essais n° | Couple oxydant/OsO ₄ ² | Milieu réactionnel | Temps de réaction | Composés n° | Composition du mélange réactionnel (%) | | | | Rendement en diol |
| | | | | | | | | | | | Diol II | Cétol 15 | Acétal 16 | Éthyénique n'ayant pas réagi | |
| 1 (1M) | O | C ₂ H ₅ | H | H | H | 1 | tBuOOH/OsO ₄ (1,7 M) | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ (0,12 M) | 48 h. temp. amb. | 8 | 100 | | | | 80** |
| 2 | 1 | C ₂ H ₅ | H | H | H | 2 | H ₂ O ₂ /OsO ₄ | tBuOH | 30 h. temp. amb. | 9 | 90 / | 10 / | 0 / | 0 | 75 |
| 2 (1M) | 2 | C ₂ H ₅ | H | H | H | 3 | H ₂ O ₂ /OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ | 30 h. temp. amb. | | 58 / | 7 / | 35 / | 0 | 47 |
| | | | | | | 4 | tBuOOH/OsO ₄ (1,7 M) | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ (0,25 M) | 30 h. temp. amb. | | 100 / | 0 / | 0 / | 0 | 87 |
| 2 | 2 | C ₂ H ₅ | H | H | H | 5 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N ⁺ Cl ⁻ .CH ₃ COONa | 30 h. temp. amb. | | 74 / | 0 / | 0 / | 26 | 89 |
| | | | | | | 6 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ (0,12 M) | 30 h. temp. amb. | | 100 / | 0 / | 0 / | 0 | |
| 3 | 1 | (CH ₃) ₂ CH | H | H | H | 7 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /Na ₂ HPO ₄ | 30 h. temp. amb. | | 40 / | 27 / | 0 / | 33 | 87 |
| 3 (1M) | | | | | | 8 | tBuOOH/OsO ₄ (1,7 M) | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ (0,12 M) | 30 h. temp. amb. | 10 | 100 | | | | |
| 4 | 1 | C ₂ H ₅ | H | H | H | 9 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ | 30 h. temp. amb. | | | | | | 85 |
| 5 | 1 | C ₂ H ₅ | H | H | CH ₃ | 10 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ | 20 h. temp. amb. | 12 | 100 | | | | 90 |
| 6 | | C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | H | 11 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ | 20 h. temp. amb. | 13 | 100 | | | | 85 |
| 7 | 2 | C ₂ H ₅ | H | H | H | 12 | tBuOOH/OsO ₄ | CH ₃ COCH ₃ /(C ₂ H ₅) ₄ N]OCOCH ₃ | 24 h. temp. amb. | 14 | 100 | | | | 88 |

* Solution 2 × 10⁻² M dans le tertibutanol.²⁰

** Après distillation.

Nous avons donc cherché à voir si les travaux de Sharpless^{12,14,15} utilisant en série carbonée les propriétés du couple hydroperoxyde de tertibutyle en présence d'acétate de tétraéthylammonium-tétroxyde d'Osmium pouvaient être transposés en série phosphorée.

La mise au point de la réaction a été réalisée en partant de l'allylphosphonate de diéthyle **2** et les conditions opératoires optimales ainsi définies ont été appliquées aux autres phosphonates éthyléniques.

En opposant les trois réactifs oxydant/alcène/base en solution dans l'acétone dans des rapports molaires respectifs de 1,7/1/0,25, on constate, par un suivi RMN ³¹P de la réaction, la disparition totale du phosphonate éthylénique **2** au bout d'une trentaine d'heures (essai 4). Dans ces conditions, on remarque que la réaction d'acétalisation n'a pas lieu: il se forme au plus 0,5% du composé **16**. Le rendement en dihydroxy-2,3 propyl phosphonate de diéthyle est satisfaisant (de l'ordre de 87%).

L'importance de l'acétate de tétraéthylammonium a été soulignée.¹⁵ Cependant, son utilisation pour des dihydroxylations à plus grande échelle pose un problème de coût qui ne peut être résolu par sa fabrication in situ dans le milieu réactionnel, à partir de chlorure de tétraéthylammonium et d'acétate de sodium.¹⁴ L'essai 5 démontre qu'une telle modification bloque la réaction: au bout d'une trentaine d'heures, 26% de l'éthylénique n'a pas encore réagi. Nous avons donc cherché à déterminer la quantité minimale de base conduisant à la dihydroxylation totale. En diminuant de moitié (essai 6) la quantité de base utilisée initialement (essai 4) selon les conditions de Sharpless,¹⁴ on s'aperçoit que le milieu réactionnel reste basique tout au long de la réaction (pH = 9,5 → 7,7) et le phosphonate éthylénique s'hydroxyle à 100%. En procédant à une nouvelle diminution selon un rapport d'un quart, le phosphonate éthylénique est transformé à 100% mais une quantité significative de cétol (20%) apparaît en mélange avec le diol (80%). Ainsi, la quantité minimum de base est approximativement définie.

Par ailleurs, nous montrons que l'utilisation du sel disodique de l'acide phosphorique, fréquemment ajouté dans les réactions d'époxydation,^{15,6} ne peut convenir (essai 7): il est probable que, de par sa faible solubilité dans le milieu réactionnel, cette base ne peut modifier suffisamment le pH d'où la formation de cétol.

Réactivité de divers phosphonates éthyléniques

– phosphonate α,β -éthylénique

En partant du vinyl phosphonate de diéthyle **1** (essai 1) dans les conditions optimales définies, on isole le diol **8** avec un rendement de 80%. Le spectre RMN de ³¹P du mélange réactionnel indique la présence d'un autre composé phosphoré (12%). Celui-ci, restant dans la solution aqueuse après extraction, n'a pas fait l'objet d'une détermination de structure. Son déplacement chimique (δ ³¹P = -1,18 ppm) correspond à celui d'un phosphate qui pourrait provenir d'un réarrangement bien connu, α -hydroxyphosphate-phosphate,¹⁶ catalysé par le milieu basique. Un réarrangement de type Wittig-Horner conduisant à la

fomation de diéthyl phosphate de sodium n'est cependant pas à exclure totalement.¹⁷

– Phosphonates β, γ -éthyléniques

Par comparaison avec l'allylphosphonate de diéthyle **2**, on note que l'accroissement de la lipophilicité de la molécule au niveau des groupements esters ne modifie pas la cinétique de la réaction (essais 8, 9).

Par ailleurs, la substitution sur la double liaison accélère la réaction (essais 10, 11).

– Phosphonate γ, δ -éthylénique

Le Tableau I rapporte un seul exemple de dihydroxylation dans cette catégorie de composés. Le dihydroxy-3,4 butyl phosphonate de diéthyle **14** analogue isostère du sn-glycérol-3 phosphate est obtenu avec un rendement de 88% (essai 12).

Stéréochimie de la réaction

Elle ne peut, naturellement, être discernée qu'au niveau de la réaction faisant intervenir le crotyl phosphonate de diéthyle **5** (essai 10). On a vu précédemment que la réaction stéréospécifique d'époxydation du mélange d'isomères $E/Z \cong 85/15$ conduit à un mélange d'oxirannes de rapport E/Z identique. Le diol **12**, mélange de diastéréoisomères *érythro*/*thréo*: 85/15 identifiés par leurs caractéristiques spectrales de RMN ainsi que celles de leurs diacétates (Tableau II) est obtenu par ouverture de ces époxydes sur résine échangeuse d'ions selon le schéma 1. L'obtention du mélange de composition inverse (*thréo*/*érythro* $\cong 85/15$) par dihydroxylation du phosphonate **5** est une preuve supplémentaire de la stéréochimie *cis*, bien connue, de cette réaction.

Stabilité thermique des diols

Le dihydroxy-1,2 éthyl phosphonate de diéthyle **8** peut être purifié par distillation sous vide de la pompe (5×10^{-2} Torr.) Les diols dérivant des allyl et butenyl-phosphonates ne sont, par contre, pas stables. Lors de leur distillation, on observe une décomposition importante.

TABLEAU II

| $(C_2H_5O)_2P-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CH_2}-\underset{\underset{OR}{ }}{CH}-\underset{\underset{OR}{ }}{CH}-CH_3$ | | $\delta^{31}P$ | δH | | $\delta^{13}C$ | |
|--|----------------|----------------|------------|--------------|----------------|--------------|
| | | | H_{CH_3} | H_{COCH_3} | C_{CH_3} | C_{COCH_3} |
| R = H | <i>erythro</i> | 31,7 | 1,35 | | 17,6 | |
| | <i>thréo</i> | 30,8 | 1,32 | | 18,6 | |
| R = COCH ₃ | <i>erythro</i> | 26,4 | 1,22 | 2,04 2,08 | 14,5 | 20,6 20,7 |
| | <i>threo</i> | 26,2 | 1,20 | 2,08 2,11 | 15,6 | 20,6 20,8 |

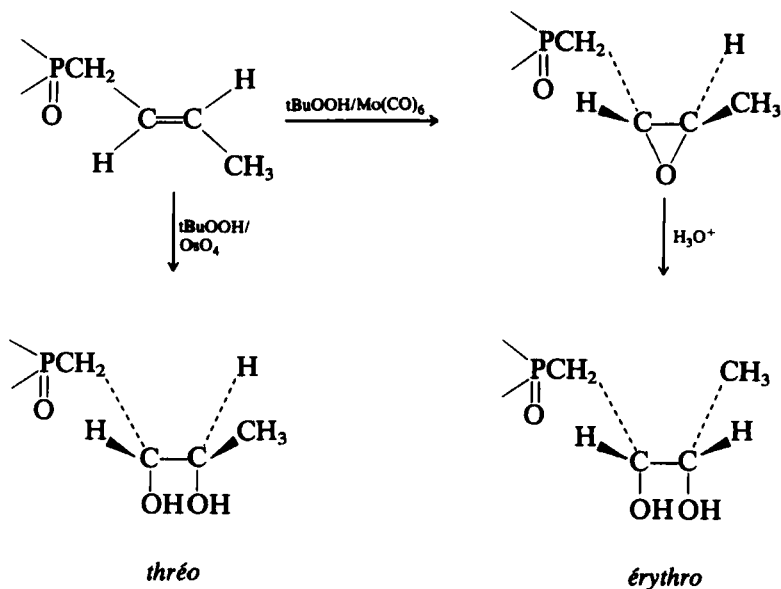
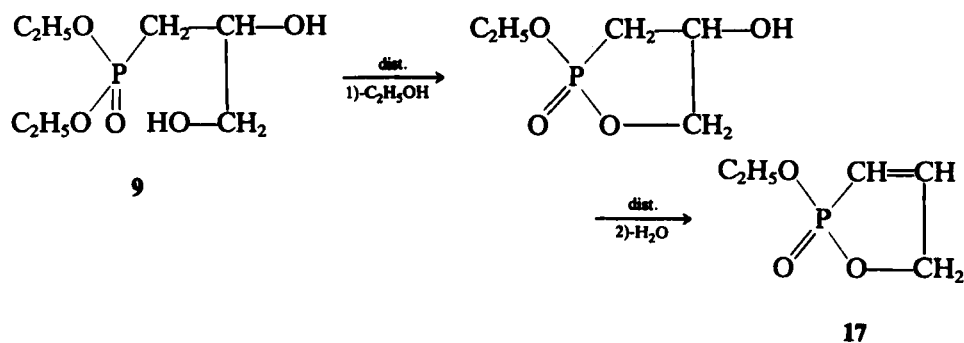


Schéma 1

C'est ainsi qu'à partir du dihydroxy-2,3 propylphosphonate **9**, on peut identifier dans le distillat la présence d'oxo-2 éthoxy-2 oxa-1,2 phospholène-3 **17**¹⁸ dont la formation s'explique par une réaction de transestérification interne suivie d'une déshydratation:¹⁹



En définitive, la purification de ces diols, nécessitée par la présence de traces d'acétate de tétraéthylammonium, est réalisée par filtration sur colonne de gel de silice.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous montrons que la *cis* dihydroxylation de phosphonates éthyléniques est sélective à condition d'utiliser le couple tBuOOH-OsO₄ en présence d'acétate de tétraéthylammonium.

A l'inverse de la réaction d'époxydation faisant appel au couple $t\text{BuOOH-Mo(CO)}_6$ qui, rappelons-le, ne permet pas l'obtention d'oxirannes-1,2⁶ celle-ci est *générale*, moyennant seulement quelques légères variations du temps de réaction, *quelque soit la position de la double liaison par rapport à l'atome de Phosphore*.

Nous avons ainsi à notre disposition une méthode simple de préparation de divers diols phosphonates intermédiaires potentiels dans la synthèse d'acides phosphonatidiques et qui font actuellement l'objet d'une étude de cyclisation thermique en dérivés d'oxo-2 oxa-1,2 phospholanne.¹⁹

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres IR ont été réalisés avec un spectrophotomètre Infracord Perkin-Elmer modèle 297; les nombres d'onde d'absorption sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres RMN ont été enregistrés sur les spectrographes JEOL C60HL et JEOL FX100 FT, à partir de solutions dans le CDCl_3 (sauf indication contraire). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par référence au tétraméthyl silane (TMS, $\delta: \text{O}$) pour le proton et le carbone 13, 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. La multiplicité des signaux de résonance est précisée par les abréviations: s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet) et m (multiplet).

Les analyses élémentaires des composés 8-17 ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.: les résultats des dosages concernant les éléments C, H, P sont conformes à la théorie à 0,3% près.

L'eau oxygénée est une solution commerciable à environ 30% que l'on dose par iodométrie: son titre est 8,9 M.

L'hydroperoxyde de tertiobutyle employé est le réactif commercial à 70% (30% d'eau) (7.2 mmoles d'oxydant/ccm).

La solution de tétraoxyde d'Osmium dans l'alcool tertiobutylique est préparée selon la méthode de Daniels et Fischer²⁰ pour la bishydroxylation avec l'eau oxygénée et selon la méthode préconisée par Sharpless¹⁴ pour la dihydroxylation avec l'hydroperoxyde de tertiobutyle (2×10^{-5} mole de OsO_4/ccm).

Les phosphonates éthyléniques étudiés sont préparés par réaction d'Arbuzov, entre le trialkyl phosphite et l'halogénure correspondant, catalysée par du chlorure de Nickel ou du Nickel de Raney.^{6,21,22}

MODE OPERATOIRE GENERAL DE DIHYDROXYLATION PAR L'EAU OXYGENEE

a) Dans le tertiobutanol (essai 2)

Dans un Erlenmeyer de 250 ccm équipé d'une agitation magnétique et contenant 30 mmoles d'allylphosphonate de diéthyle 2 dissoutes dans 30 ccm de tertiobutanol, on verse 6 ccm de la solution de tétraoxyde d'osmium précédemment préparée. Puis, sous agitation, on additionne goutte à goutte 6 ccm (53 mmoles) d'eau oxygénée à 30%. L'addition est très exothermique et pendant toute sa durée, le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain d'eau glacée. On le laisse ensuite revenir lentement à température ambiante, et on le garde sous agitation jusqu'à ce que la RMN de ^{31}P indique que tout le phosphonate éthylénique a réagi. La solution, brune à la fin de l'addition de l'eau oxygénée, est devenue incolore.

On additionne 100 ccm d'éther. Le mélange résultant est alors refroidi par un bain d'eau glacée. On y verse alors en une seule fois 20 ccm d'une solution de bisulfite de sodium à 10%. On laisse ainsi sous agitation jusqu'à ce que le test aux peroxydes soit négatif. S'il est positif, on rajoute quelques ccm de la solution de bisulfite de sodium.

On décante la phase étherée et on la lave avec 10 ccm d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les deux phases aqueuses sont jointes, à nouveau saturées en chlorure de sodium et extraites en continu pendant 24 heures avec du chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont jointes et séchées sur sulfate de sodium. Le résidu obtenu après évaporation des solvants est distillé; on recueille la fraction, passant de 140 à 160°C sous 15 Torr, dont

l'analyse spectrale révèle la présence de deux composés dans les proportions 92/8 et identifiés comme étant les composés **9** et **15** suivants:

Hydroxy-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle 15

Les caractéristiques spectrales du céto15 sont obtenues lors de la séparation de ce même mélange (essai 7), en proportion 40:27, par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le céto15 est élué par le solvant chlorure de méthylène/acétone: 3/1 et le diol, retenu sur la colonne, est élué à l'éthanol pur.

$C_7H_{15}O_5P$, $M = 210$, $R_f = 0,15$ (chlorure de méthylène/acétone: 3/1); $n_D^{22} = 1,4472$

IR: 3375(ν_{OH}); 1710($\nu_{\text{C=O}}$); 1220($\nu_{\text{P=O}}$); 1010($\nu_{\text{P-O-C}}$)

RMN ¹H: 1,35(t, CH₃CH₂OP, J_{HH} = 7,2); 3,04(d, P—CH₂CO, J_{PH} = 22,4); 3,8(s, OH); 4,2(2 qt, CH₃CH₂OP, J_{HH} = J_{PH} = 7,2); 4,37(s, CH₂OH).

³¹P: 19.3

¹³C: 16,1(d, CH₃CH₂OP, *J*_{PC} = 6,1); 38,5(d, PCH₂, *J*_{PC} = 128,1); 62,9(d, CH₂OP, *J*_{PC} = 6,1); 68,9(s, CH₂OH); 202,3(d, CO, *J*_{PC} = 6,1).

Dihydroxy-2,3 propyl phosphonate de diéthyle 9

$C_{17}H_{17}O_5P$, $M = 212$, $R_f = 0$, 16(acétate d'éthyle/éthanol: 95/5); $E_b = 155^\circ C/0,05$.

IR et RMN ^1H : identiques aux résultats de la littérature.⁹

RMN ^{31}P : 29,5

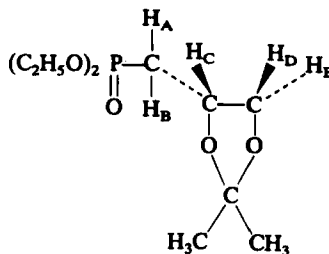
¹³C: 15,7(d, CH₃CH₂OP, J_{PC} = 6,1); 29,2(d, PCH₂, J_{PC} = 139,6); 61,2(2d superposés en 1t, CH₂OP, J_{PC} = 5,3); 65,9(d, CH₂OH, J_{PC} = 14,5); 66,6(d, CHOH, J_{PC} = 3,0).

b) Dans l'acétone (essai 3)

Mode opératoire identique au précédent: les 30 cc_m de tertibutanol sont remplacés par 30 cc_m d'acétone.

Après évaporation des solvants, on distille: 1ère fraction: Eb = 110–120°C/0,05 Torr.

***O*-isopropylidène-2,3 dihydroxy-2,3 propylphosphonate de diéthyle 16**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}, M = 252$$


IR: 1240($\nu_{\text{P-O}}$); 1040($\nu_{\text{P-O-C}}$)

RMN ¹H: 1,33(t, CH₃CH₂OP, J_{HH} = 7,2); 1,33(s, CH₃); 1,40(s, CH₃); 1,75 à 2,45 [m, PCH₂, système AB, δ_{HA} = 1,98; J_{HAHB} = 14,8; J_{HAH_P} = 18; J_{HAHC} = 8,2; δ_{HB} = 2,24; J_{HBH_P} = 19,2; J_{HBHC} = 5,1]; 3,66(d.d., H_D, J_{H_DH_F} = 8,20, J_{H_DH_C} = 6,72); 4,01(2 qt, CH₃CH₂OP, J_{HH} = J_{PH} = 7,2); 3,96 à 4,30(m, H_F et H_C).

 ^{31}P : 26.5.

¹³C: 16,1(d, CH₃CH₂O, *J*_{PC} = 6,1); 25,4(s, CH₃—C); 26,6(s, CH₃—C); 30,7 (d, PCH₂, *J*_{PC} = 138,8); 61,5(2d superposés en 1t, CH₂OP, *J*_{PC} = 6,1); 69,5(d, —CH₂O—, *J*_{PC} = 6,1); 70,6(s, —CHO—); 108,7(s, C(CH₃)₂).

2ème fraction: Eb = 145 – 160°C/0,05 Torr.

Les caractéristiques physiques et spectrales de ce composé sont identiques à celles décrites ci-dessus pour le composé 9.

MODE OPERATOIRE GENERAL DE DI-HYDROXYLATION AVEC L'HYDROPEROXYDE DE TERTIOBUTYLE (essai 4)

Dans un Erlenmeyer, de 250 ccm muni d'une agitation magnétique, on place une solution de 30 mmoles de phosphonate éthylénique dans 60 ccm d'acétone, 1,90 g (7,2 mmoles) d'acétate de

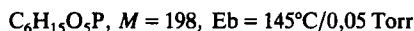
tétraéthylammonium tétrahydraté et 7 ccm (≈ 50 mmoles) d'hydroperoxyde de tertio-butyle à 70%. On agite ce mélange à température ambiante jusqu'à ce que tout le sel d'ammonium se soit dissout, puis on le refroidit avec un bain d'eau glacée et on y additionne en une seule fois 3 ccm (6×10^{-5} mole) de la solution de tétraoxyde d'Osmium. Une heure plus tard, on enlève le bain d'eau glacée et on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante jusqu'à ce que la RMN de ^{31}P indique que tout le phosphonate éthylénique a réagi.

A ce moment là, on ajoute 120 ccm de chlorure de méthylène et le mélange résultant est à nouveau refroidi avec un bain d'eau glacée. On additionne alors 15 ccm d'une solution de bisulfite de sodium à 10% et on maintient l'agitation jusqu'à ce que le test aux peroxydes donne un résultat négatif. Si le test est positif, on rajoute quelques ccm de la solution de bisulfite de sodium.

La phase aqueuse est alors saturée en chlorure de sodium et maintenue sous agitation pendant quelques minutes. On décante la phase organique et on la lave avec 10 ccm d'une solution saturée en chlorure de sodium. Les deux phases aqueuses sont jointes et extraites en continu avec du chlorure de méthylène pendant 24 heures.

Les deux phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées par évaporation des solvants. S'il est nécessaire, le produit brut ainsi obtenu est dissout dans 200 ccm d'un mélange acétate d'éthyle/éthanol 95/5 et filtré sur 10 g de gel de silice (Silica gel Merck 70–230 Mesh ASTM) afin d'éliminer les traces d'acétate de tétraéthylammonium présentes dans le diol.

Dihydroxy-1,2 éthylphosphonate de diéthyle 8

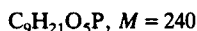


IR et RMN ^1H identiques aux résultats de la littérature.

RMN ^{31}P : 23,2

^{13}C : 16,1(d, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$, $J_{\text{PC}} = 6,10$); 62,3(m, superposition des signaux de $\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ et $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$); 68,74(d, $\text{P}-\text{CH}-\text{OH}$, $J_{\text{PC}} = 160,2$).

Dihydroxy-2,3 propylphosphonate de diisopropyle 10



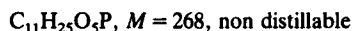
IR: 2290(ν_{OH}); 1225($\nu_{\text{P}=\text{O}}$); 1035($\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$)

RMN ^1H : 1,36(d, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $J_{\text{HH}} = 6,1$); 1,98(d.d., $\text{P}-\text{CH}_2$, $J_{\text{PH}} = 18,2$, $J_{\text{HH}} = 6,3$); 3,57(d.d., CH_2OH , $J_{\text{HH}} = 5,2$, $^4J_{\text{PH}} = 1,2$); 3,8 à 4,4(m, $\text{CH}-\text{OH}$); 4,3(s, 2 OH); 4,61 (2 hpt, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOP}$).

^{31}P : 28,8

^{13}C : 23,3(d, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $J_{\text{PC}} = 4,6$); 30,6(d, PCH_2 , $J_{\text{PC}} = 141,1$); 65,9(d, CH_2OH , $J_{\text{PC}} = 13$); 66,7(d, CHOH , $J_{\text{PC}} = 3$); 69,7 et 69,9(2d, CHOP , $J_{\text{PC}} = 6,1$).

Dihydroxy-2,3 propylphosphonate de dibutyle 11



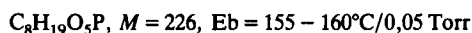
IR: 3400(ν_{OH}); 1230($\nu_{\text{P}=\text{O}}$); 1030($\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$)

RMN ^1H : 0,95(t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$, $J_{\text{HH}} = 6,3$); 1,2 à 1,8 (massif, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$); 2,02(d.d., PCH_2 , $J_{\text{PH}} = 18,4$, $J_{\text{HH}} = 6,4$); 3,58 (d.d., CH_2OH , $J_{\text{HH}} = 5,3$, $^4J_{\text{PH}} = 1,2$); 4,12(m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$); 4,83(s, 2 OH).

^{31}P : 30,2

^{13}C : 13,4(s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$); 18,5(s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$); 32,3(d, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$, $J_{\text{PC}} = 6,1$); 29,5(d, PCH_2 , $J_{\text{PC}} = 142,0$); 65,4 à 67,1, multiplet non résolu, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}$, CH_2OH et CHOH).

Dihydroxy-2,3 butyl phosphonate de diéthyle 12 thréo



IR: 3400(ν_{OH}); 1220($\nu_{\text{P}=\text{O}}$); 1025($\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$).

RMN ^1H : 1,26(t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$, $J_{\text{HH}} = 7$); 1,4(d, CH_3-CHOH , $J_{\text{HH}} = 6,2$); 2,02(d.d., PCH_2 , $J_{\text{PH}} = 18,3$, $J_{\text{HH}} = 5,8$); 3,85 à 4,25(massif, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ et 2 $\text{CH}-\text{OH}$); 5,1(s, 2 OH).

^{31}P : 30,8

^{13}C : 16,1(d, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$, $J_{\text{PC}} = 6,1$); 18,6(s, CH_3); 29,7(d, PCH_2 , $J_{\text{PC}} = 140,4$); 61,6 et 61,8(2d, CH_2OP , $J_{\text{PC}} = 6,8$); 70,1(d, CHOH , $^2J_{\text{PC}} = 3,1$); 70,5(d, $\text{CHOH}-\text{CH}_3$, $^3J_{\text{PC}} = 7,1$).

Dihydroxy-2,3 méthyl-2 propyl phosphonate de diéthyle 13 $C_8H_{19}O_5P$, $M = 226$, $E_b = 155^\circ C/0,05$ Torr

IR: 3400(ν_{OH}); 1230($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C}).
 RMN 1H : 1,08(t, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = 7$); 1,41(s, CH_3); de 1,95 à 2,50 [m, PCH_2 , système AB, (C_6D_6) $\delta_{HA} = 2,03$, d.d., $J_{HAHB} = 15,4$, $J_{HAP} = J_{HBP} = 18,5$, $\delta_{HB} = 2,25$, d.d.]; 3,64(d, CH_2OH , $J_{PH} = 1,41$); 3,92(2 qt, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = J_{HP} = 7$).
 ^{31}P : 30,3
 ^{13}C : 15,9(d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 7,6$); 24,6(d, CH_3 , $J_{PC} = 6,1$); 33,9(d, PCH_2 , $J_{PC} = 137,9$); 61,3(d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 6,1$); 69,2(d, CH_2OH , $J_{PC} = 9,2$); 70,1(d, $C-OH$, $J_{PC} = 3,1$).

Dihydroxy-3,4 butylphosphonate de diéthyle 14 $C_8H_{19}O_5P$, $M = 226$, $E_b = 180^\circ C/0,05$ Torr

IR: 3410(ν_{OH}); 1230($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C})
 RMN 1H : 1,31(t, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = 7$); 1,45 à 2,15(massif, PCH_2CH_2); 3,30 à 3,80(multiplet non résolu, $CHOH$ et CH_2OH); 4,08(qt, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = J_{PH} = 7$); 4,45(s, 2 OH).
 ^{31}P : 33,2
 ^{13}C : 16,2(d, CH_3CH_2O , $J_{PC} = 6,1$); 21,4(d, PCH_2 , $J_{PC} = 141,9$); 25,7(d, PCH_2CH_2 , $J_{PC} = 4,6$); 61,6(d, CH_3CH_2O , $J_{PC} = 6,1$); 66,1(s, CH_2OH); 71,6(d, $CHOH$, $J_{PC} = 15,2$).

MODE OPERATOIRE GENERAL D'OUVERTURE D'EPOXYDE EN DIOL

A 10 mmoles d'époxyphosphonate en solution dans 20 ccm d'eau, on ajoute 2 g de résine Amberlyst 15 et on maintient ce mélange sous agitation douce (agitation extérieure si possible) pendant une dizaine d'heures.

Après filtration de la résine, le filtrat est concentrée sous vide réduit en un liquide épais que l'on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le résidu obtenu après évaporation du solvant est identifié comme étant le *trans*-diol (Rdt = 65%).

Dihydroxy-2,3 butyl phosphonate de diéthyle 12 erythro

IR: 3400(ν_{OH}); 1225($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C})
 RMN 1H : 1,22(t, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = 7$); 1,41(d, CH_3-CHOH , $J_{HH} = 6$); 2,03(d.d., PCH_2 , $J_{PH} = 18,3$, $J_{HH} = 6$); 3,9 à 4,2 (massif, CH_3CH_2OP et 2 $CH-OH$); 4,2(s, 2 OH).
 ^{31}P : 31,8
 ^{13}C : 16,3(d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 6,1$); 17,6(s, CH_3); 27,5(d, PCH_2 , $J_{PC} = 140,6$); 61,6 et 61,8(2d, CH_2OP , $J_{PC} = 6,8$); 69,9(d, $CHOH-CH_3$, $J_{PC} = 6,9$); 70,3(d, $CHOH$, $J_{PC} = 3,4$).

MODE OPERATOIRE DE PREPARATION DES DIACETATES

On traite 1 g de dihydroxyalkylphosphonate dissout dans 10 ccm de pyridine par 10 ccm d'anhydride acétique et on laisse ce mélange réactionnel sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Le résidu obtenu, après évaporation de l'excès d'anhydride acétique et de pyridine sous vide de 0,1 Torr, est purifié par filtration sur colonne de gel de silice avec l'éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle: 1/1.

Diacétoxy-2,3 butyl phosphonate de diéthyle thréo $C_{12}H_{23}O_7P$, $M = 310$, $n_D^{20} = 1,4392$

Rf = 0,18 (chlorure de méthylène/acétate d'éthyle: 1/1)

IR: 1750($\nu_{C=O}$); 1240($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C})

RMN (voir Tableau II).

1H : 1,20(d, CH_3 , $J_{HH} = 6,5$); 1,33(t, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = 7,1$); 2,08 (s, $COCH_3$); 2,11(s, $COCH_3$); 1,97 à 2,22(m, PCH_2); 4,10(2 qt, CH_2OP , $J_{HH} = J_{PH} = 7,1$); 5,03 à 5,47(m, 2 CHO).
 ^{13}C : 15,6(s, CH_3); 16,1(d, CH_3CH_2O , $J_{PC} = 6,1$); 20,6(s, CH_3CO); 20,8(s, CH_3CO); 27,2(d, PCH_2 , $J_{PC} = 143,4$); 61,6(2d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 6,1$); 69,0(s, CH_2-CH-O); 70,3(d, $O-CH-CH_3$, $J_{PC} = 12,2$); 169,4(s, CO); 169,7(s, CO).

*Diacétoxy-2,3 butyl phosphonate de diéthyle erythro*Rf = 0,17(chlorure de méthylène/acétate d'éthyle: 1/1), $n_D^{22} = 1,4375$ IR: 1720($\nu_{C=O}$); 1250($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C})

RMN (Tableau II).

 1H : 1,22(d, CH_3 , $J_{HH} = 6,5$); 1,33(t, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = 7,1$); 2,04(s, $COCH_3$); 2,08(s, $COCH_3$); 1,95 à 2,21(m, PCH_2); 4,11(qt, CH_2); 4,11(qt, CH_2OP , $J_{HH} = J_{PH} = 7,1$); 4,90 à 5,45(m, $2-CH-O$) ^{13}C : 14,5(s, CH_3); 16,1(d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 6,1$); 20,6(s, CH_3CO); 20,7(s, CH_3CO); 26,3(d, PCH_2 , $J_{PC} = 143,4$); 61,6(2d, CH_3CH_2OP , $J_{PC} = 6,1$); 68,9(d, CH_2-CH-O , $J_{PC} = 4,5$); 70,2(d, $O-CH-CH_3$, $J_{PC} = 13,7$); 169,4(s, CO); 169,6(s, CO).

CYCLISATION DES DIHYDROXY-2,3 ALKYL PHOSPHONATES DE DIALKYLE:

La distillation d'une cinquantaine de grammes du dihydroxy-2,3 propyl phosphonate de diéthyle 9 permet de recueillir une vingtaine de grammes d'un mélange de composés, le diol 9 étant majoritaire. En redistillant, on isole 5 g du composé 17:

Oxo-2 éthoxy-2 oxa-1,2 phospholène-3 17 $C_5H_9O_3P$, $M = 148$, Eb = 120°C/0,05 Torr.IR: 1590($\nu_{C=C}$); 1250—1200($\nu_{P=O}$); 1030(ν_{P-O-C})RMN 1H : 1,26(t, CH_3CH_2O , $J_{HH} = 7,2$); 4,02(qt, CH_3CH_2OP , $J_{HH} = J_{PH} = 7,2$); 4,68(d.t, $P-OCH_2$, $J_{PH} = 5,95$, $^3J_{HH} \approx ^4J_{HH} = 2,07$); 6,25(d.d.t, $P-CH=$, $J_{PH} = 34,3$, $J_{HH} = 8,5$); 7,12(d.d.t, $P-CH=CH$, $J_{PH} = 45,2$). ^{31}P : 42,7 ^{13}C : 16,0(d, CH_3CH_2O , $J_{PC} = 6,1$); 62,4(d, CH_3CH_2O , $J_{PC} = 6,1$); 70,4(d, $P-OCH_2$, $J_{PC} = 13,7$); 115,8(d, $P-C=C$, $J_{PC} = 163,2$); 148,4(d, $PC=CH$, $J_{PC} = 18,31$).

REFERENCES

1. R. Engel, *The rôle of phosphonates in living Systems*, R. L. Hildebrand ed., CRC Press, Boca Raton, Floride, 1983, p. 97 et réf. citées.
2. R. Engel, *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977).
3. G. M. Blackburn, *Chem. Ind.*, 1981, 134.
4. A. J. Slotboom et P. P. M. Bensen, *Chem. Phys. Lipids*, **5**, 301 (1970).
5. J. C. Tang, B. E. Tropp et R. Engel, *Chem. Phys. Lipids*, **17**, 169 (1976).
6. G. Sturtz et A. Pondaven-Raphalen, *Bull. Soc. Chim.*, 1983, II-125.
7. A. F. Rosenthal et R. P. Geyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5240 (1958).
8. J. Kabak, L. De Filippie, R. Engel et B. Tropp, *J. Med. Chem.*, **15**, 1074 (1972).
9. G. E. Griffin et S. K. Kundu, *J. Org. Chem.*, **34**, 1539 (1969).
10. G. Penz et E. Zbiral, *Monatsh. Chem.*, **113**, 1169 (1982).
11. W. Waszkuc', T. Jamecki et R. Bodalski, *Synthesis*, 1984, 1205.
12. M. Schröder, *Chem. Rev.*, **80**, 187, (1980).
13. N. A. Milas et S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1038 (1936). *Ibid*, **59**, 2345 (1937).
14. K. Akashi, R. E. Palermo et K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **43**, 2063 (1978).
15. K. B. Sharpless et T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta*, **12**, 63 (1979).
16. U. Hasslerodt et F. Korte, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.*, **2**, 98 (1963).
17. G. Sturtz et A. Pondaven-Raphalen, *Phosphorus and Sulfur*, **20**, 35 (1984).
18. Y. Machida et I. Saito, *J. Org. Chem.*, **44**, 865 (1979).
19. A. Pondaven-Raphalen et G. Sturtz, *Phosphorus and Sulfur*, à paraître.
20. R. Daniels et J. L. Fischer, *J. Org. Chem.*, **28**, 320 (1963).
21. G. Sturtz et A. Pondaven-Raphalen, *J. Chem. Research*, 1980, (S) 175; (M) 2519.
22. G. M. Kosolapoff et L. Maier, *Organic Phosphorus Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1976, Vol. 7, chapter 1.