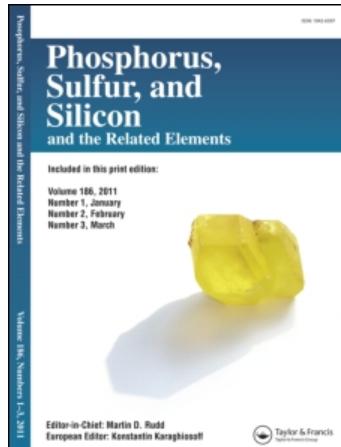


This article was downloaded by:  
On: 29 January 2011  
Access details: Access Details: Free Access  
Publisher Taylor & Francis  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## 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>

### OBTENTION DE $\beta$ -HYDROXYPHOSTONES PAR THERMOLYSE DES DIHYDROXY-2,3 ALKYL PHOSPHONATES DE DIALKYLE. ETUDES STEREOCHIMIQUES PAR RMN DU $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ ET $^{13}\text{C}$

A. Pondaven-raphalen<sup>a</sup>; G. Sturtz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Hétéro-Organique, Université de Bretagne Occidentale, Brest, Cedex, France

**To cite this Article** Pondaven-raphalen, A. and Sturtz, G.(1988) 'OBTENTION DE  $\beta$ -HYDROXYPHOSTONES PAR THERMOLYSE DES DIHYDROXY-2,3 ALKYL PHOSPHONATES DE DIALKYLE. ETUDES STEREOCHIMIQUES PAR RMN DU  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  ET  $^{13}\text{C}$ ', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 36: 1, 39 — 52

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648808078996

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808078996>

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.

# OBTENTION DE $\beta$ -HYDROXYPHOSTONES† PAR THERMOLYSE DES DIHYDROXY-2,3 ALKYL PHOSPHONATES DE DIALKYLE. ETUDES STEREOCHIMIQUES PAR RMN DU $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ ET $^{13}\text{C}$ .

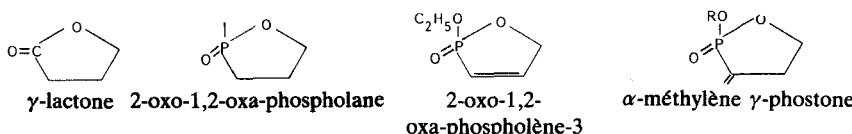
A. PONDAVEN-RAPHALEN et G. STURTZ

*Laboratoire de Chimie Hétéro-Organique Université de Bretagne Occidentale, 6,  
avenue V. Le Gorgeu, 29287 Brest, Cedex, France*

(Received July 14, 1987; in final form September 22, 1987)

Novel phosphorus heterocycles, 2-ethoxy-2-oxo-4-hydroxy-1,2-oxaphospholanes, that we have named “ $\beta$ -hydroxyphostones”, have been prepared by thermal intramolecular cyclisation in refluxing dimethyl formamide of 2,3-dihydroxyalkyl diethyl phosphonates. Both diastereomers A and B were so obtained in equimolar amounts with good yields. The stereochemistry of these  $\beta$ -hydroxyphostones was assigned from  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data. Possible conformations deduced from  $^3J_{\text{PCCH}}$  and  $^3J_{\text{POCC}}$  coupling constants were also proposed.

Ces dernières années, un certain nombre de travaux portant sur la synthèse d'hétérocycles organophosphorés à cinq chaînons, particulièrement les 2-oxo-1,2-oxo-phospholanes ou phospholènes, ont été décrits.<sup>1</sup> Le développement de cette chimie est dû en grande partie au fait que ces composés peuvent être considérés comme des analogues phosphorés de  $\gamma$ -lactones saturées ou insaturées.



Par analogie, ils seraient, en effet, susceptibles de présenter une certaine activité biologique. On sait, par exemple, que l'acide correspondant à la phostone 1 est un puissant inhibiteur de la cholinestérase.<sup>2</sup> Il arrive cependant, que l'activité soit très différente de celle de la lactone correspondante comme c'est le cas pour l' $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -phostone synthétisée par Benezra.<sup>3</sup>

Parmi les différentes voies d'accès à ces dérivés cycliques du phosphore, aucune ne peut être généralisée; le schéma réactionnel varie selon la structure du cycle recherchée, saturée ou insaturée, et est adapté à la nature des fonctions portées par le cycle. Si les 2-oxo-1,2-oxa-phospholènes-3 sont obtenus par addition d'électrophiles sur les acides alléniques phosphoniques<sup>4</sup> ou sur les alkadiényl-1,2-phosphonates,<sup>5,6</sup> les phospholanes résultent le plus souvent de la transestérification

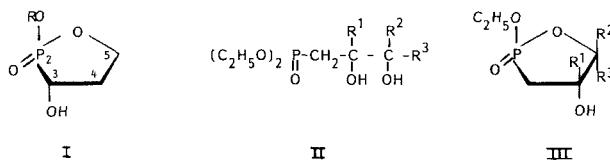
† Le terme général d’“acide phostonique” fut suggéré par J. B. Conant et A. D. MacDonald (*J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 2337 (1920)) pour décrire les acides phosphoniques cycliques.

tion intramoléculaire d'esters d'acides bromo-3 alkyl,<sup>7-11</sup> hydroxy-3 alkyl<sup>12,13,14c,14f</sup> et hydroxy-3 alkényl<sup>15</sup> phosphoniques ou phosphiniques, fréquemment provoquée par un chauffage à température élevée.<sup>7-11,12,13</sup>

Dans la classe des phostones fonctionnelles, les  $\alpha$ -hydroxyphostones I,<sup>14,16,17</sup> synthétisées dans le cadre d'une recherche sur les analogues de carbohydrates dans lesquels le carbone anomérique est remplacé par un atome de phosphore, occupent une place importante. Elles sont accessibles de deux façons: soit par action de l'eau sur les produits d'addition des phosphites avec les  $\beta$ -hydroxycéttones<sup>14a,14b,14f,16</sup> soit par condensation, en milieu basique du phosphite de diméthyle sur ces mêmes cétoles.<sup>14d,17</sup>

Ayant au cours d'un précédent travail<sup>18</sup> observé que, dans certaines conditions de thermolyse, les dihydroxy-2,3 alkyl phosphonates de dialkyle II conduisaient à la formation de composés phosphorés cycliques, l'un d'eux a été caractérisé comme étant le 2-oxo 2-éthoxy 1,2-oxa phospholène-3 **1**, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant d'identifier les divers intermédiaires apparaissant dans cette réaction de thermolyse afin de préciser son cours réactionnel.

Dans ce mémoire, nous présentons la formation de 2-oxo 2-éthoxy 1,2-oxa phospholanols-4 III, appelés  $\beta$ -hydroxyphostones par analogie avec les phospholanols-3 II que Pilgram désigne sous le nom d' $\alpha$ -hydroxyphostones<sup>17</sup> et reconnus lors de la cyclisation thermique des diols phosphonates II comme les intermédiaires de synthèse des phospholènes. Du fait de la présence d'un nouveau centre d'asymétrie au niveau de l'atome de phosphore, chaque oxaphospholanol peut exister sous deux formes diastéréoisomères ( $R^2 = R^3 = H$ ) et même sous quatre formes si l'un des substituants du cycle, de par sa position, crée un nouveau centre de chiralité ( $R^2 \neq R^3$ ). Leur configuration a été définie en s'appuyant sur l'interprétation des spectres de RMN de  $^1H$ ,  $^{31}P$  et  $^{13}C$ , ce qui nous a conduit à proposer une approche conformationnelle.

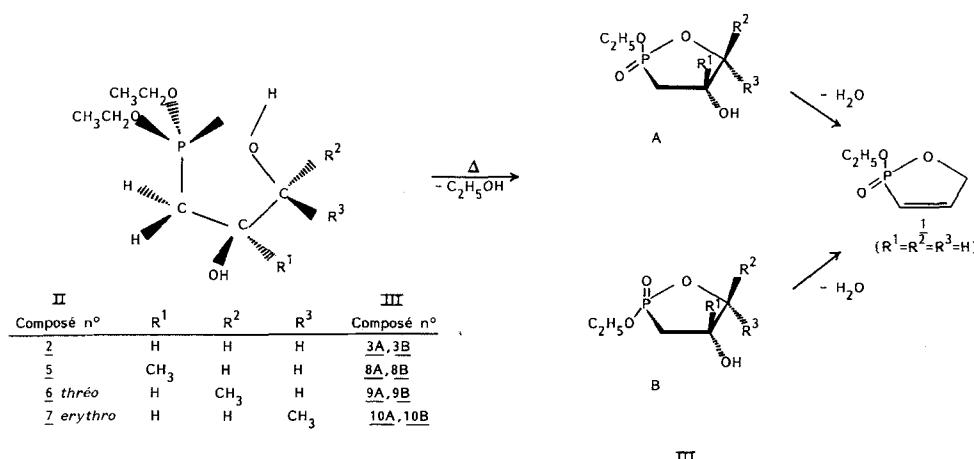


## RESULTATS EXPERIMENTAUX

Le 2-oxo 2-éthoxy 1,2-oxa phospholène-3 **1** a été isolé lors de la distillation du dihydroxy-2,3 propyl phosphonate de diéthyle **2**.<sup>18</sup> Un essai préliminaire de thermolyse de ce diol **2** a permis d'expliquer l'origine de cette phostone **1**: le phosphonate **2**, dissous dans la diméthylformamide (DMF) est chauffé à la température de reflux de ce solvant ( $\theta = 153^\circ\text{C}$ ). Le suivi de la réaction est réalisé par analyse en RMN de  $^{31}P$  de différents échantillons prélevés dans le milieu réactionnel. Au début de la thermolyse, on observe sur le spectre l'apparition de deux pics d'égale intensité situés aux environs de 47–48 ppm, domaine des composés phosphorés (P IV) hétérocycliques à cinq atomes.<sup>1a,4d,10,14,17</sup> Au fur et à mesure que la réaction se poursuit, l'intensité de ces deux pics augmente, puis diminue au profit d'un pic fin à 42,7 ppm, pic caractéristique de la phostone **1**,<sup>18</sup>

et au profit de signaux larges situés entre 30–35 ppm, attribués à des composés de polymérisation.

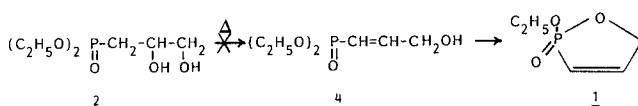
Par chromatographie du mélange réactionnel sur colonne de gel de silice, nous avons séparé les deux composés **3A** et **3B** correspondant aux deux pics sortant vers les champs les plus faibles en RMN du  $^{31}\text{P}$ . Par leurs caractéristiques spectrales énoncées ci-après, nous les avons identifiés comme étant les deux diastéréoisomères A et B d'un 2-oxo 1,2-oxa phosphanol-4 **3** qui, par déshydratation, conduisent comme le montre le schéma I au même composé éthylénique **1**.



SCHEMA I

Suivant la convention adoptée pour les  $\alpha$ -hydroxyphostones, l'isomère configurationnel A peut être appelé *cis* du fait de l'arrangement *cis* des groupements hydroxyle et phosphoryle, et l'autre isomère B, *trans*.

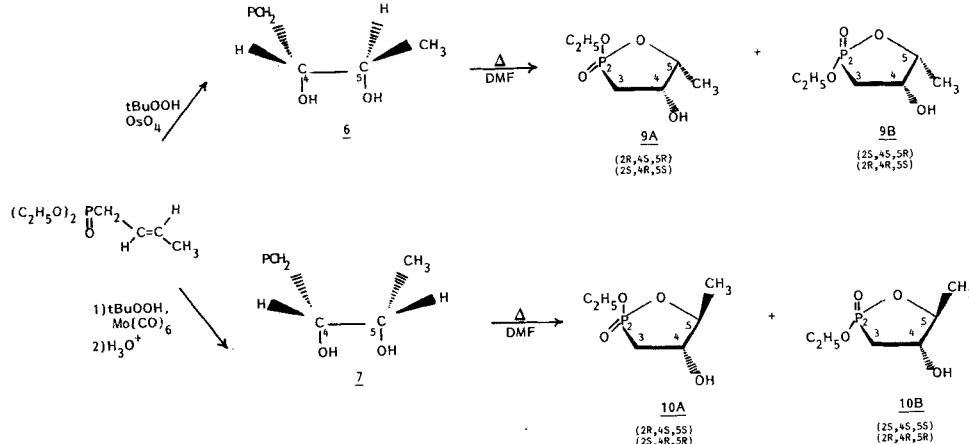
Au cours de cette thermolyse, nous n'avons jamais observé sur le spectre de l'échantillon de pic aux environs de 19 ppm, valeur du déplacement en RMN du  $^{31}\text{P}$  du phosphonate éthylénique **4**. Ceci nous permet de réfuter une autre explication plausible de cette cyclisation du diol en phospholène que nous avait suggérée le travail de MACHIDA et SAITO.<sup>15</sup> Le dihydroxy-2,3 propyl phosphonate **2** se déshydraterait en hydroxy-3 propényl phosphonate **4** qui se cycliserait en phospholène **1** selon :



Cette réaction, si elle avait lieu, impliquerait que la déshydration conduise à l'alcool éthylénique *cis*. L'isomère *trans*, que nous avons obtenu par isomérisation de l'époxy-2,3 propyl phosphonate de diéthyle<sup>19</sup> est stable thermiquement. Il ne se cyclise pas non plus, nous l'avons vérifié, par simple passage sur colonne de gel de silice.<sup>15</sup>

L'étude de cette réaction de thermolyse a été étendue à divers dihydroxy-2,3 alkyl phosphonates de diéthyle. Aux diols phosphonates **5** et **6** préparés par *cis*-dihydroxylation des phosphonates éthyléniques correspondants catalysée par

le tétr oxyde d'osmium, nous avons ajouté le dihydroxy-2,3 butyl phosphonate de diéthyle **7**, l'isomère *érythro* obtenu par ouverture de l'époxy-2,3 butyl phosphonate **11**.<sup>18</sup> Ce dernier se cyclise en deux diastéréoisomères **10A** et **10B**, différent des diastéréoisomères **9A** et **9B** issus de la cyclisation du diol *thréo*, par l'arrangement de l'hydroxyle et du substituant méthyle, comme le montre le schéma II ci-après:



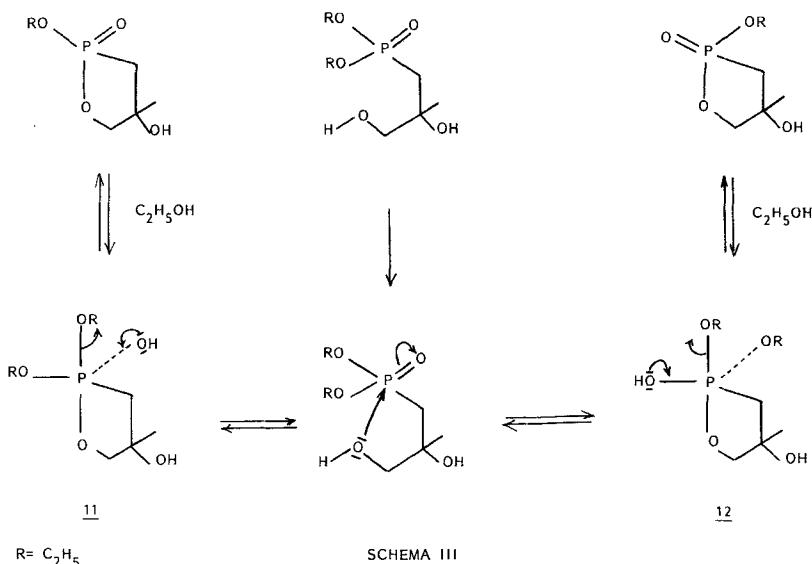
SCHEMA II

Les résultats obtenus lors de la cyclisation thermique des différents dihydroxy-2,3 alkyl phosphonates II sont rassemblés dans le Tableau I.

Chaque essai de thermolyse conduit à un mélange équimoléculaire de diastéréoisomères. Leur formation résulte d'une attaque apicale de l'oxygène de l'hydroxyle sur l'atome de phosphore, conduisant aux deux bipyramides trigonales **11** et **12** qui, par pseudorotation, donne avec départ d'une molécule d'éthanol le mélange des diastéréoisomères selon le schéma III.

TABLEAU I

Essais	Composés II N°	Mode de cyclisation	% isomère A/B	Composés III N°	Rendement global %
1	<b>2</b>	$\Delta$ /DMF 10h reflux	50/50	<b>3A/3B</b>	25
2		$\text{Et}_3\text{N}/\text{C}_6\text{H}_6$ 15j reflux	90/10	<b>3A/3B</b>	30
3	<b>5</b>	$\Delta$ /DMF 10h reflux	50/50	<b>8A/8B</b>	60
4		$\text{Et}_3\text{N}/\text{C}_6\text{H}_6$ 8j reflux	90/10	<b>8A/8B</b>	80
5	<b>6</b>	$\Delta$ /DMF	50/50	<b>9A/9B</b>	65
6	<b>7</b>	$\Delta$ /DMF	50/50	<b>10A/10B</b>	62



Le faible rendement de la cyclisation du dihydroxy-2,3 propyl phosphonate **2** s'explique par la déshydratation de l'oxaphosphanol en oxaphospholène. Cette réaction n'est pas observée dans le cas des oxaphosphanols substitués sur le cycle.

De ce fait, nous avons été amenés à essayer d'autres modes de cyclisation. Une telle réaction intramoléculaire peut être réalisée par l'emploi de catalyseurs basiques<sup>14a,14c,14f,17</sup> ou acides.<sup>10,14a,14g</sup>

Traitées par une solution d'éthylate de sodium à 10% dans l'éthanol, aucun des diols phosphonates ne réagit. Seul l'emploi de triéthylamine dans le benzène favorise une cyclisation très lente de deux des quatre diols étudiés. Quinze jours de reflux dans le benzène sont nécessaires pour cycliser seulement à 30% le phosphonate **2** (tableau I, essai 2) alors qu'en huit jours le dihydroxy-2,3 méthyl-3 propyl phosphonate **5** se transforme à 100% (tableau 1, essai 4). Les diols **6** et **7** n'étant pas solubles dans ce solvant, la réaction ne peut se faire. Sur le tableau I, on constate que, par ce procédé, le rapport des diastéréoisomères A/B est différent de celui obtenu par cyclisation thermique. On peut suggérer que le large excès de **8A** sur **8B** soit dû au contrôle cinétique de la cyclisation.

La catalyse acide ne conduit pas à de meilleurs résultats. Que ce soit par action d'acide chlorhydrique en solution éthanolique, d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène ou d'acide perchlorique en solution aqueuse, aucune cyclisation n'est observée. En milieu acide, l'hydrolyse d'une fonction diéthoxyester se produit préférentiellement à la cyclisation.

Un autre essai de cyclisation utilisant le chlorure de tertiobutylsilyle,<sup>14c</sup> testé sur le phosphonate **2**, n'a pas abouti.

Nous avons également procédé à des essais d'équilibre entre les diastéréoisomères. En traitant une solution d'oxaphopholanol de configuration A dans l'éthanol par une solution d'éthylate n'avons jamais observé sa transformation en l'isomère de configuration B et réciproquement.

## ETUDES STEREOCHIMIQUES PAR RMN $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ ET $^{13}\text{C}$

Si des études spectroscopiques d'infrarouge avaient permis, dans un premier temps, de déterminer la configuration des  $\alpha$ -hydroxyphostones I,<sup>16</sup> aucune méthode semblable n'a été envisagée sur les  $\beta$ -hydroxyphostones, la probabilité d'une liaison hydrogène intramoléculaire  $\text{P}=\text{O} \cdots \text{HO}$  étant très faible. La stéréochimie des phospholanols-4 III a été établie uniquement à partir des données spectrales de RMN. En tenant compte de l'effet déblindant de l'oxygène du phosphoryle,<sup>1b</sup> de la dépendance angulaire de  $^2J_{\text{PH}}$ <sup>1b,20,21d</sup> en RMN du  $^1\text{H}$  ainsi que des effets  $\alpha$  et des valeurs de  $^{1-3}J_{\text{PC}}$  en RMN du  $^{13}\text{C}$ ,<sup>1c,20,21a</sup> il nous a été possible de déterminer la stéréochimie des  $\beta$ -hydroxyphostones. Cependant, étant donné la nouveauté de cette série, il n'est guère possible de corrélérer cette interprétation aux résultats de la littérature.

### *RMN de $^{31}\text{P}$ et $^{13}\text{C}$*

Les données spectrales concernant la RMN du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  sont rassemblées dans le tableau II; pour la compréhension de cette étude stéréochimique, il nous a semblé indispensable d'y faire apparaître les caractéristiques spectrales des composés à forme ouverte, les diols phosphonates II.<sup>18</sup>

En RMN du  $^{31}\text{P}$ , on constate que l'isomère considéré *cis* par l'ensemble de cette étude sort à champ plus faible. Quoiqu'en accord avec les travaux de Wroblewski sur les  $\alpha$ -hydroxyphostones,<sup>14</sup> l'on ne peut ici attribuer ce déblindage à un effet de la liaison intramoléculaire  $\text{P}=\text{O} \cdots \text{HO}$  qui diminuerait la densité électronique autour de l'atome de phosphore.<sup>14h</sup>

En RMN du  $^{13}\text{C}$ , les différents spectres des différents oxaphospholanols sont relativement faciles à analyser. Si le carbone C-3 se distingue par son importante constante de couplage  $^1J_{\text{PC}}$ , on doit faire appel à certaines techniques de RMN décrites dans la partie expérimentale pour différencier les carbones C-4 et C-5; quant au carbone substitué par un groupement méthyle, il est aisément identifié par son déplacement.

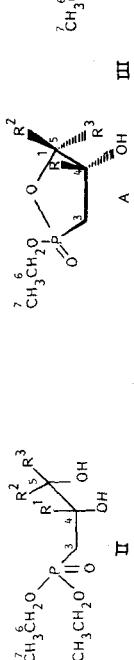
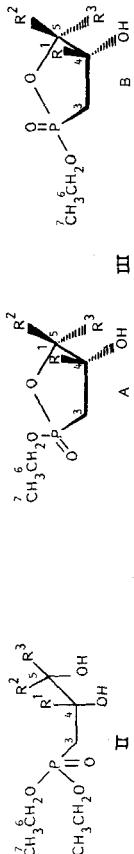
Pour l'attribution de configuration A ou B à chaque diastéréoisomère, nous avons, dans la mesure du possible, pris en considération l'effet déblindant qu'exerce le phosphoryle dans un système rigide, non seulement sur tous les protons qui sont en position *cis* par rapport à lui-même,<sup>1b</sup> mais également sur tous les carbones des substituants du cycle en position *cis*.<sup>14a</sup>

Cette règle ne peut s'appliquer aux deux diastéréoisomères de l'oxaphospholanol 3 non substitué sur le cycle. On constate sur le tableau II que tous les carbones de l'isomère qui sort à champ plus fort en RMN du  $^{31}\text{P}$  sont plus blindés que ceux de l'autre isomère. Comme cette caractéristique se retrouve dans les composés de la série B identifiés comme isomères *trans* par la suite, on le considère comme l'isomère *trans*.

Lorsque le méthyle est substituant du carbone C-4 porteur de l'hydroxyle, on note un écart de 0.5 ppm entre ses deux signaux dans la paire d'isomères 8A et 8B. On attribue au composé, dont le  $\text{CH}_3-\text{C}_4$  est le plus déblindé, la configuration B.

En comparant sur le Tableau II, les données spectrales des quatre

TABLEAU II  
Données RMN  $^{13}\text{C}$  des dihydroxyalkyl phosphonates et des 2-éthoxy 2-oxo 1,2-oxa-phospholanols-4. (en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ).



Composés II ou III	n°	C-R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> ou R <sup>3</sup>						C <sub>7</sub> $\delta_{J_{P-O-C-C}}$
		<sup>31</sup> P δ	C <sub>3</sub> J <sub>PC</sub> δ	C <sub>4</sub> J <sub>PC</sub> δ	C <sub>5</sub> J <sub>P-O-C</sub> δ	C <sub>6</sub> J <sub>P-O-C</sub> δ	C <sub>7</sub> $\delta_{J_{P-O-C-C}}$	
2	29.5	29.2	139.6	66.5	3.0	65.9	14.5	61.2
3A	48.0	28.6	120.5	67.9	6.1	73.8	7.6	62.3
3B	47.5	28.3	120.5	67.7	6.1	73.6	7.6	62.9
5	30.3	33.9	137.3	70.4	3.0	69.2	9.1	61.3
8A	48.5	34.6	120.5	74.9	6.1	77.9	6.1	62.4
8B	48.0	34.3	120.5	74.9	4.5	77.6	6.1	26.4
6	30.8	29.7	140.4	70.1	3.0	70.6	7.6	18.6
9A	46.2	30.1	120.5	70.2	0	80.3	9.1	15.4
9B	46.0	29.7	119.0	70.1	3.0	80.4	9.1	15.2
7	31.8	27.5	140.6	70.3	3.0	70.0	6.8	17.6
10A	42.9	28.9	119.0	73.5	7.6	82.0	6.1	18.8
10B	42.5	28.8	119.0	73.2	9.1	81.6	6.1	18.8

diastéréoisomères du même oxaphospholanol, nous remarquons des différences significatives dues à la position relative du substituant et certainement à la conformation sensible du cycle.

Les valeurs des déplacements du substituant méthyle du carbone C-5 dans les paires de composés **9** et **10** montrent, par rapport aux diols de départ, dans un cas un fort blindage et dans l'autre un déblindage. Lorsque le méthyle se trouve en position *cis* par rapport à l'hydroxyle en  $\alpha$  dans un système cyclique à cinq chaînons, le  $\text{CH}_3$  est plus blindé que le même  $\text{CH}_3$  en position *trans*.

L'écart de 3.5 ppm entre les  $\text{CH}_3\text{—C}_5$  de ces deux séries de composés, ici observé, est du même ordre de grandeur que celui signalé pour les  $\alpha$ -hydroxyphostones,<sup>14</sup> les méthyl-2 cyclopentanols<sup>22</sup> et les  $\beta$ -hydroxy  $\gamma$ -méthyl  $\gamma$ -butyrolactones.<sup>23</sup> La relation *cis* du méthyle et de l'hydroxyle dans les composés **9A** et **9B** est confirmée, par le déplacement vers les champs forts des carbones C-4 et C-5, provoqué par les interactions stériques des deux substituants.<sup>24</sup> Dans les composés **10A** et **10B**, le méthyle et l'hydroxyle sont en relation *trans*. Si un tel arrangement est aisément établi, il n'en est pas de même pour déterminer la position du phosphoryle relative à ces deux substituants. On considère que l'isomère **9A** est celui où le carbone  $\text{CH}_3\text{—C}_5$  est légèrement plus déblindé ( $\Delta\delta \approx 0.2$  ppm). Le déplacement de ce carbone est identique dans le couple d'oxaphospholans **9**, ce qui ne permet pas leur différenciation. La structure **B** est attribuée au composé dont les carbones du cycle sont les plus blindés.

Nous avons cherché à conforter ces interprétations par l'étude des spectres du proton.

#### *RMN du $^1H$*

Dans le tableau III sont rassemblées les données spectrales de RMN du  $^1H$  des différents diastéréoisomères. Les spectres, même ceux réalisés à la fréquence de 300 MHz, sont extrêmement complexes en raison de la non équivalence des protons du cycle et de la superposition des signaux des protons portés par les carbones liés à un atome d'oxygène. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas effectué les spectres des oxaphospholans **3A** et **3B**. Seuls les spectres des  $\beta$ -hydroxyphostones **8A** et **8B** ont été entièrement résolus. L'effet de solvant que provoque le benzène a toutefois facilité l'interprétation des autres spectres.



La RMN des protons d'un méthylène en  $\alpha$  d'un atome de phosphore (P IV) dans un cycle rigide a fait l'objet de nombreux travaux.<sup>1b</sup> Que ce soit pour les méthylène d'oxo-2 phospholène-3,<sup>25</sup> d'oxo-2 hydroxy-4 phospholène-1<sup>26</sup> ou d'oxo-2 oxa-1,2 phospholane,<sup>11</sup> on y trouvait jusqu'à présent la même interprétation: le proton en position *cis* par rapport à l'oxygène du phosphoryle

Tableau III

Composé N° Solvant	R	$H_A$				$H_B$				$CH_2-C_4$				$CH_2-C_5$				$H_C$				$H_D$				$H_E$					
		$\delta$ $\delta H_{CH_3}$	$J_{AH}$	$\delta H_{CH_2}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_AH_B}$	$J_{H_AH_B}$	$J_{H_AH_B}$	$J_{H_BP}$	$\delta$	$\delta$ $J_{H_AH_B}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_AH_E}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_AH_C}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_DH_E}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_DH_E}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_DH_E}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_DH_E}$	$J_{HP}$	$\delta$ $J_{H_DH_E}$	$J_{HP}$					
<b>8A</b> CDCl <sub>3</sub>		1,34 (t)	7,08 (d,d)	4,16 (d,s)	8,9 $J_{H_AH_B}^{1,55}$	2,35 (ddd)	12,5 $J_{H_AH_B}^{1,55}$	—	15,2 —	—	15,2 (t)	1,93 (d)	1,44 1,0 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20,5 (ddd)	4,19 (d,d)	9,5 6,3 3,86	5,9 3,55			
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	1,02 (t)	7,06 (2dq)	3,95 (d,d)	8,9 $J_{H_AH_B}^{1,45}$	2,55 (ddq)	12,6 —	—	15,0 —	—	15,0 (t)	1,68 (d)	1,24 0,9 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19,9 (ddd)	4,25 (d,d)	9,3 6,3 3,55	6,3 3,55			
<b>8B</b> CDCl <sub>3</sub>		1,35 (t)	7,05 (d,d)	4,20 (d,q)	8,7 (t)	2,02 (t)	15,1 —	—	15,1 —	—	13,2 —	2,16 (ddd) $J_{H_AH_B}^{0,85}$	7,48 (s)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10,2 (d,d)	4,0 10,05	15,2 4,04	10,05 (d,d)		
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	1,33 (t)	7,1 (d,q)	4,13 (d,q)	8,7 —	2,23 (ddd)	11,8 —	2,7 —	15,6 —	5,4 —	15,60 (d,t)	2,13 —	—	1,44 (d,d)	6,3 0,90 —	—	4,37 (ddd)	26,8 —	3,1 —	—	—	—	—	—	6,9 (ddd)	4,31 —	—	—			
<b>9A</b> CDCl <sub>3</sub>		1,36 (t)	7,1 (d,q)	4,13 (d,q)	8,7 —	2,23 (d,t)	11,8 —	2,7 —	15,6 —	5,4 —	15,60 (d,t)	2,13 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	1,05 (t)	7,0 (d,q)	3,91 (d,q)	8,6 —	2,36 (ddq)	11,3 —	2,3 —	15,5 —	5,55 —	15,5 —	1,88 (d,t)	—	1,45 (d,d)	6,4 0,75 —	—	4,21 (ddd)	28,0 —	3,1 —	—	—	—	—	—	—	—	3,97 —	—	—	—	
<b>9B</b> CDCl <sub>3</sub>		1,36 (t)	7,1 (d,q)	4,20 (d,q)	9,2 —	2,22 (d,t)	15,8 —	5,6 —	15,8 —	2,7 —	11,6 —	2,08 (ddq)	—	—	1,40 (d)	6,5 —	—	4,40 (ddd)	27,3 —	3,1 —	—	—	—	—	—	6,46 (ddd)	4,47 —	—	—		
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	0,97 (t)	7,1 —	3,95 (d,t)	8,9 —	1,73 —	15,5 —	5,6 —	15,6 —	2,9 —	11,6 —	1,60 (ddq)	—	—	1,08 (d)	6,3 —	—	3,60 (ddd)	26,6 —	3,1 —	—	—	—	—	—	—	3,91 —	—	—	—	
<b>10A</b> CDCl <sub>3</sub>		1,34 (t)	7,1 (d,q)	4,12 (d,q)	8,9 —	2,28 (ddd)	13 —	6,6 —	15,2 —	7,1 —	15,2 (d,t)	2,10 —	—	—	1,38 (d)	6,4 —	—	4,10 (ddd)	6,1 —	10,2 —	4,37 (ddd)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	0,97 (t)	7,1 —	3,87 (2 dq)	8,8 —	2,08 (ddq)	12,8 —	6,6 —	15,2 —	6,9 —	15,2 (d,t)	2,31 —	—	—	1,08 (d)	6,3 —	—	4,04 (ddd)	13,0 —	5,9 —	10,4 —	4,56 (ddd)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>10B</b> CDCl <sub>3</sub>		1,35 (t)	7,1 (d,q)	4,15 (d,q)	8,8 —	1,36 (ddd)	16,8 —	7,3 —	15,2 —	6,8 —	12,7 —	2,36 (ddd)	—	—	1,42 (d)	5,9 —	—	superposition de H <sub>D</sub> et H <sub>C</sub> à 4,20-4,30 ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	1,09 (t)	7,1 —	3,97 (d,q)	8,8 —	2,06 —	16,7 —	7,5 —	15,1 —	6,7 —	12,3 —	2,43 —	—	—	1,42 (d)	5,8 —	—	superposition de H <sub>D</sub> et H <sub>C</sub> à 4,15-4,30 ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

est le plus déblindé et possède la plus grande constante de couplage avec le phosphore.

Les deux protons diastéréotropiques H<sub>A</sub> et H<sub>B</sub> des oxaphospholans-3 apparaissent aux environs de 2 ppm, couplés avec le phosphore et le proton voisin H<sub>C</sub> sous forme d'un spectre de type ABMX. L'examen du Tableau III montre que la constante de couplage J<sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub></sub> des protons géminés, de même valeur dans les différents composés, correspond à l'ordre de grandeur généralement cité pour ce type de couplage. Par contre, les caractéristiques spectrales des protons H<sub>A</sub> et H<sub>B</sub> sont en désaccord avec les résultats habituellement énoncés: dans la majorité des cas, à l'exception du composé **9B**, le proton le plus déblindé, donc en position gauche par rapport au phosphoryle, est le plus faiblement couplé avec le phosphore. Cette observation concorde, de façon surprenante, avec la remarque de Wroblewski dans l'un de ses derniers travaux.<sup>14h</sup>

Une particularité du méthylène des  $\beta$ -hydroxyphostones **8A** et **8B** permet de confirmer cette analyse. Le proton O=P—C—H le plus déblindé est couplé avec le proton le plus déblindé, également sous l'influence du phosphoryle, du méthylène O=P—O—CH<sub>2</sub>. Dans le phospholanol de configuration A, la constante est de 1.5 Hz; elle est de 0.8 Hz dans l'autre. Il s'agit d'un couplage à

longue distance  $^4J_{\text{HH}}$  à travers quatre liaisons  $\sigma$ . Comme une disposition plane en W semble la plus favorable pour ce type de couplage, on en déduit que ces deux protons ont la même position gauche vis-à-vis du phosphoryle; ce qui nous permet de conclure que  $^2J_{\text{PH}}$  gauche est plus petite que  $^2J_{\text{PH}}$  *trans*.

Quant au couplage  $^3J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{C}}$  avec le proton voisin  $\text{C}_4-\text{H}_\text{C}$ , on n'observe aucune discordance entre ces valeurs et celles généralement mentionnées dans les composés cycliques à cinq chaînons: la constante de couplage entre les deux hydrogènes *cis* est habituellement plus grande que la *trans*.

*Prottons des substituants méthyles du cycle.* Les déplacements chimiques  $\delta$  des prottons des substituants méthyle du cycle confirment l'assignation de configuration que nous avons établie d'après les données en RMN du  $^{13}\text{C}$ . Le méthyle  $\text{CH}_3-\text{C}_4$  du diastéréoisomère **8A** résonne à champ plus fort que celui de l'autre isomère. L'effet inverse est observé pour le couple d'oxaphospholanois **9A** et **9B**. La RMN du  $^1\text{H}$  apporte la preuve que le composé **10B** est bien l'isomère *trans*.

En comparant les déplacements des substituants méthyles des carbones C-4 et C-5, on constate que seuls deux oxaphospholanois **8A** et **9A** présentent un couplage longue distance entre le méthyle et l'atome de phosphore:  $^4J_{\text{PH}}$  est de l'ordre de 0.8–1 Hz. Dans l'un des cas, il s'agit d'un couplage  $^4J_{\text{P}-\text{C}-\text{C}-\text{H}}$ , dans l'autre  $J_{\text{P}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H}}$ . De tels couplages ont déjà été signalés.<sup>27b</sup> Ils sont spécifiques de la conformation de l'hétérocycle dont nous discuterons ultérieurement.

*Prottons  $\text{H}_\text{C}$  fixés sur le carbone C-4 porteur de l'hydroxyle.* Connaître la constante de couplage  $^3J_{\text{P}-\text{H}_\text{C}}$  était, pour nous, d'un grand intérêt. Utilisée dans la relation de Karplus, cette grandeur nous apporte la valeur de l'angle dièdre  $\text{P}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$ , un des éléments importants dans l'étude de la conformation.

Le signal émis par le proton  $\text{H}_\text{C}$  est très complexe. De ce fait, quelques couplages  $^3J_{\text{P}-\text{H}}$  n'ont pu être calculés.

*Prottons  $\text{H}_\text{E}$  et  $\text{H}_\text{D}$  portés par le carbone C-5.* Les deux prottons  $\text{H}_\text{E}$  et  $\text{H}_\text{D}$  portés par le carbone C-5 des composés **8A** et **8B** sont diastéréotropiques. La constante de couplage  $J_{\text{H}_\text{E}\text{H}_\text{D}}$  de l'ordre de 9 Hz est proche des valeurs habituellement citées pour ce type de prottons.<sup>10,11</sup> Pour leur déplacement, nous nous sommes encore basés sur le fait que le phosphoryle déblinde fortement le proton qui lui est *cis*.

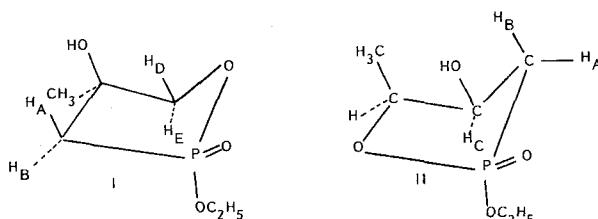
Dans les autres oxaphospholanois, les signaux émis par les prottons  $\text{H}_\text{D}$  ou  $\text{H}_\text{E}$  sont extrêmement complexes; certains ont cependant été résolus.

## CONFORMATIONS

Les analyses conformationnelles des dérivés de 1,2-oxa phospholanes sont peu nombreuses. Certaines structures ont été établies sans ambiguïté sur le composé à l'état solide,<sup>11,17</sup> les autres sur les composés en solution<sup>14a,16a,27b</sup> représentent, semble-t-il, la conformation privilégiée. On remarque cependant, dans ce dernier cas, que pour des composés substitués de façon identique sur le cycle<sup>14a,16a</sup> les interprétations divergent; ce qui peut s'expliquer par la grande mobilité du cycle 1,2-oxa phospholane. En ce qui nous concerne, nous allons essayer de proposer,

parmi les trois conformations qu'il peut adopter, celle qui semble le mieux représenter les angles dièdres P—O—C—H, P—C—C—H, P—O—C—C et P—C—C—C calculés à partir des constantes de couplages  $^3J_{PH}$  et  $^3JC$  en utilisant la relation de Karplus.<sup>11,28-30</sup> On sait effet que la valeur minimale de  $J$  ( $\approx 0$ ) correspond à un angle dièdre de  $90^\circ \pm 20^\circ$ , la valeur maximale est observée pour les angles approchant  $180^\circ$ .<sup>21,28-30</sup> Il faut cependant préciser que la valeur maximale de  $^3J$  est caractéristique de la classe des composés étudiés.

La  $\beta$ -hydroxyphostone **8A** ne porte pas d'hydrogène sur le carbone C-4; il n'y a donc pas de valeur  $^3J_{PH}$ . Les autres données sont malgré tout suffisantes pour tenter d'élaborer sa conformation en solution dans le  $CDCl_3$ . La constante de couplage  $^3J_{PH_D}$  de 20 Hz est spécifique d'un angle voisinant  $140^\circ - 160^\circ$ . Les protons  $H_A$  et  $H_D$  présentent un couplage en W et, par conséquent, les carbones C-3 et C-5 porteurs de ces hydrogènes doivent obligatoirement se situer dans le même plan du cycle. La représentation de ce composé avec les modèles moléculaires Dreiding rend compte que cela ne peut avoir lieu que lorsque le phosphore, les carbones C-3, C-4 et C-5 sont dans le même plan dans une conformation enveloppe (I) avec l'oxygène hors du plan comme le montre le schéma IV. Dans ce cas, le substituant méthyle  $CH_3$ —C-4 forme approximativement un angle de  $120^\circ$  avec le plan C-4—C-3—P-2 en accord avec la valeur de  $J$  de 12.2 Hz.



SCHEMA IV

Dans la série des quatre 2-oxo 2-éthoxy 5-méthyl 1,2-oxa phospholanols-4, il est intéressant de noter la variation de la constante  $^3J_{P-C_{CH_3}}$ . Lorsque cette grandeur varie de 9.1 à 6.4 à 5.6 puis à 6.1, l'angle dièdre P-2—O-1—C-5—C-CH<sub>3</sub> se modifie en prenant les valeurs respectives de  $136^\circ$ ,  $131^\circ$ ,  $120^\circ$  et  $126^\circ$ . On en déduit que, dans chaque diastéréoisomère, le substituant méthyle a la même orientation par rapport au plan P-2—O-1—C-5. Ceci exclut la conformation semi-chaise dans laquelle le méthyle se trouverait en position dite "équatoriale" dans les composés **9A** et **9B** et en position dite "axiale" dans **10A** et **10B**; dans ce dernier cas la constante de couplage serait nulle.

Pour la même raison, la conformation enveloppe avec P-2 ou C-5 hors du plan ou celle préconisée par Wroblewski pour l'un des isomères d' $\alpha$ -hydroxyphostones avec C-3 hors du plan<sup>14a</sup> doivent être éliminées: dans aucun des quatre exemples, la constante  $^3J_{P-C_{CH_3}}$  n'est nulle.

La valeur de la constante  $^3J_{PH}$  apporte d'autres informations. Sur le Tableau III, on voit apparaître une valeur de l'ordre de 27 Hz pour la paire de composés **9** alors que pour le composé **10A** celle-ci n'est que d'environ 13 Hz. La constante  $^3J_{PH}$  du composé **10B** n'a pu être mesurée, mais au vu des signaux l'on peut affirmer qu'il n'existe aucune constante de couplage de l'ordre de 27 Hz. Compte

tenu de ces valeurs, on peut faire un rapprochement avec les études conformationnelles de Wroblewski<sup>14a</sup> et Shagidullin<sup>16a</sup> qui préconisent une conformation enveloppe (schéma IV; II) avec l'atome C-3 hors du plan lorsque l'une des constantes  $^3J_{PH}$  est très élevée, de l'ordre de 20–27 Hz, et une conformation enveloppe avec l'atome d'oxygène O-1 hors du plan (schéma IV; I) lorsque les deux constantes de couplage  $^3J_{PH}$  sont du même ordre de grandeur. On pourrait donc suggérer que la conformation privilégiée des composés **9A** et **9B** en solution se rapproche de la conformation II alors que celle des composés **10A** et **10B** serait plus proche de la conformation I. Cette dernière a déjà été proposée lorsque l'atome de phosphore est substitué par un groupement plus important que le groupement méthoxy.<sup>16a,27a</sup>

Les données que nous avons recueillies ne nous semblent pourtant pas assez globales pour permettre de conclure définitivement avec certitude sur cette approche conformationnelle.

Des études faisant appel aux effets de solvants seront nécessaires pour concrétiser ces premières données.

## CONCLUSION

De nouveaux hétérocycles phosphorés, les 2-oxo 2-éthoxy 1,2-oxa phospholanols-4 que nous avons appelé  $\beta$ -hydroxyphostones, ont été isolés lors de la cyclisation thermique des dihydroxy-2,3 alkyl phosphonates de diéthyle. Les études stéréochimiques de ces composés cycliques basées sur l'interprétation des données spectrales de RMN du  $^1H$ ,  $^{31}P$  et  $^{13}C$  nous ont permis de définir la configuration de leurs diastéréoisomères et par la suite nous ont conduit à une approche d'analyse conformationnelle.

Notre travail démontre, en accord avec les résultats de Wroblewski,<sup>14a</sup> que la cyclisation d'un dihydroxyalkyl phosphonate résultant de l'interaction de la fonction hydroxyle en  $\gamma$  de l'atome de Phosphore avec cet atome, peut avoir lieu sans qu'aucune géométrie particulière de la molécule ne maintienne cette fonction proche de l'atome de Phosphore.<sup>15</sup> La cyclisation du dihydroxy-3,4 butyl phosphonate de diéthyle en apporte une autre preuve.<sup>31</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des composés synthétisés a été confirmée par:

- spectroscopie Infra-Rouge. Les spectres IR ont été réalisés avec un spectrophotomètre Infracord Perkin-Elmer modèle 297. Les nombres d'ondes d'absorption sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .
- par Résonance Magnétique Nucléaire. Les spectres RMN du proton ont été obtenus sur un spectromètre Bruker AM 300 et ceux du Phosphore-31 et du Carbone-13 sur un appareil Jeol FX100 FT, à partir de solutions dans le  $\text{CDCl}_3$  et le  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par référence au TMS pour le proton et le carbone-13 et par référence à l'acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% dans l'eau lourde) pour le phosphore 31. Les constantes de couplages  $J$  sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est précisée par les abréviations: s (singulet), d (doublet), d.d (doublet dédoublé), t (triplet), d.t (triplet dédoublé), q (quadruplet), qt (quintuplet) et m (multiplet).

Le Tableau II de la partie théorique de ce manuscrit rassemble les données du RMN de  $^{13}\text{C}$  des carbones du cycle. Pour les différencier nous avons utilisé une technique de découplage “à faible

puissance" obtenu en plaçant la fréquence du découpleur à 10 kHz de la fréquence de résonance des protons.

Les analyses élémentaires des composés **3**, **8**, **9**, **10** 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.

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler.

Les adsorbants suivants ont été utilisés: le silica gel Merck 60(70-230 mesh ASTM) pour la chromatographie sur colonne et les feuilles d'aluminium Merck TLC silica gel 60F 250 pour la chromatographie analytique sur couches minces. Les taches en TLC sont visualisées par des vapeurs d'iode.

Les dihydroxyalkylphosphonates soumis à la cyclisation sont préparés par dihydroxylation par l'hydroperoxyde de tertiotubyle catalysée par le téroxide d'Osmium des phosphonates éthyléniques correspondants.<sup>18</sup>

#### *Mode opératoire général de cyclisation thermique*

Une solution de 5 mmoles de dihydroxy-2,3 alkylphosphonate dissoutes dans 10 ccm de diméthylformamide (D.M.F.), agitée magnétiquement, est chauffée à la température de reflux de ce solvant ( $\theta = 153^\circ\text{C}$ ). L'évolution de la réaction est suivie par spectroscopie RMN du  $^{31}\text{P}$ . Lorsque la majeure partie du diolphosphonate s'est cyclisée, on évapore le D.M.F. sous vide poussé ( $\approx 0.05$  Torr). Le résidu ainsi obtenu est traité de la façon suivante: une première chromatographie sur colonne de gel de silice (environ 40 g) avec l'éluant acétate d'éthyle/éthanol: 75/25 permet de séparer l'oxaphospholanol du diol n'ayant pas réagi. Les diastéréoisomères A et B sont ensuite séparés par une autre chromatographie sur colonne de gel de silice ( $\approx 80$  g) en utilisant comme éluant le mélange acétate d'éthyle/éthanol 97/3.

(*2R\*, 4S\**) 2-éthoxy 2-oxo 1,2-oxa phospholanol-4 **3A**.  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{P}$  M = 166. Rdt = 13%, CCM Rf = 0.20 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3350 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1230 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1035 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz): 1.41 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $J_{\text{PH}} = 7.2$ ); de 1.9 à 2.4 (m,  $\text{PCH}_2$ ); de 3.8 à 4.6 (massif,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{CH}-\text{OH}$  et  $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2$ ); 5.1 (s, OH).

(*2S\*, 4S\**) 2-éthoxy 2-oxo 1,2-oxa phospholanol-4 **3B**. Rdt = 12%, CCM Rf = 0, 10 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3340 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1235 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1040 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz): 1.33 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $J_{\text{PH}} = 7.1$ ); de 1.93 à 2.88 (m,  $\text{PCH}_2$ ); de 3.77 à 4.55 (massif,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{CH}-\text{OH}$  et  $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2$ ); 4.4 (s, OH).

(*2R\*, 4S\**) 2-éthoxy 2-oxo 4-méthyl 1,2-oxa phospholanol-4 **8A**.  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$  M = 178. Rdt = 30%, CCM Rf = 0.18 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3350 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1235 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1030 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 4.32 (s, OH).

(*2S\*, 4S\**) 2-éthoxy 2-oxo 4-méthyl 1,2-oxa phospholanol-4 **8B**. Rdt = 30%, CCM Rf = 0.10 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3350 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1240 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1035 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 4.85 (s, OH).

(*2R\*, 4R\*, 5R\**) 2-éthoxy 2-oxo 5-méthyl 1,2-oxa phospholanol-4 **9A**.  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$  M = 178. Rdt = 31%, CCM Rf = 0.27 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3350 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1230 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 4.81 (s, OH).

(*2S\*, 4S\*, 5R\**) 2-éthoxy 2-oxo 5-méthyl 1,2-oxa-phospholanol-4 **9B**. L'huile obtenue après la séparation de ce composé du composé **9A** par chromatographie colonne cristallisante. F = 112°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ ), Rdt = 34%, CCM Rf = 0.12 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3355 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1235 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1040 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 3.61 (s, OH).

(*2R\*, 4S\*, 5S\**) 2-éthoxy 2-oxo 5-méthyl 1,2-oxa phospholanol-4 **10A**. Le composé huileux recueilli en premier lors de la chromatographie colonne cristallisante. F = 98°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éther de pétrole}$ ). Rdt = 32%, CCM Rf = 0.25 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3355 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1240 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), 1030 ( $\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 4.20 (s, OH).

(*2S\*, 4S\*, 5R\**) 2-éthoxy 2-oxo 5-méthyl 1,2-oxa phospholanol-4 **10B**. Rdt = 30%, CCM Rf = 0.15 (acétate d'éthyle/éthanol 97/3). IR: 3360 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1230 ( $\nu_{\text{P}=\text{O}}$ ), RMN  $^1\text{H}$ : 4.28 (s, OH).

#### *Mode opératoire général de cyclisation chimique*

A 2.2 g (10 mmoles) de dihydroxy-2,3 méthyl-2 propylphosphonate de diéthyle **4** dissous dans 25 ccm

de benzène, on ajoute quelques gouttes de triéthylamine. Le mélange est ensuite chauffé à reflux de benzène sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie par RMN du  $^{31}\text{P}$ . Une fois que le diolphosphonate s'est cyclisé dans sa totalité, on évapore le solvant. Le résidu obtenu est ensuite chromatographié sur gel de silice. On recueille ainsi en premier 1.20 g (70%) d'oxophospholanol **8A** puis en second 15 mg (10%) du diastéréoisomère **8B**.

## BIBLIOGRAPHIE

- L. D. Quin, *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*, a) pp. 196–272, b) 319–359, c) 272–318, (Wiley-Intersciences, New York, 1981).
- ESAI K. K., Japan Patent, 5035–043 (1978).
- J. N. Collard et C. Benezra, *Tetrahedron Letters*, 3725 (1982).
- a) R. S. Macomber et E. R. Kennedy, *J. Org. Chem.*, **41**, 3191 (1976) et références citées; b) R. S. Macomber, *J. Org. Chem.*, **42**, 3297 (1977); c) G. A. Krudy et R. S. Macomber, **43**, 4656 (1978); d) R. S. Macomber et G. A. Krudy, *J. Org. Chem.*, **46**, 4038 (1983); e) R. S. Macomber, G. A. Krudy et M. Z. Amer, *J. Org. Chem.*, **48**, 1420 (1983).
- C. M. Angelov, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 177 (1983).
- A. M. Shekhade, V. I. Zakharov, V. M. Ignatev, B. I. Ionin et A. A. Petrov, *J. gen. Chem. of USSR*, **48**, 45 (1978).
- A. Y. Garner, U.S. patent, 2916 510 (1959); *Chem. Abstr.*, 5571 (1960), A. Y. Garner, U.S. patent, 2953 591 (1960); *Chem. Abstr.*, 5346 (1961).
- A. N. Pudovik, A. A. Muratova et V. A. Saveleva, *Zh. Obshch. Khim.*, *S.S.S.R.*, **34**, 2582 (1964); *Chem. Abstr.*, **61**, 14706 (1964).
- A. Eberhard et F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **20**, 253 (1965).
- J. A. Miles, R. Grabiak et C. Cummins, *J. Org. Chem.*, **47**, 1677 (1982).
- G. Singh, G. S. Reddy et J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.*, **49**, 5132 (1984).
- C. W. Smith, U.S. Patent, 2468 695 (1953); *Chem. Abstr.*, 8252 (1954).
- R. L. Bentley et J. Dingwall, *Synthesis*, 552 (1985).
- a) A. E. Wroblewski, *Tetrahedron*, **39**, 1809 (1983); b) A. E. Wroblewski et W. T. Konieczko, *Monatsh. Chem.*, **115**, 785 (1984); c) A. E. Wroblewski, *Carbohydr. Res.*, **125**, C1 (1984); d) A. E. Wroblewski, *Z. Naturforsch.*, **40b**, 407 (1985); e) A. W. Wroblewski, *Z. Naturforsch.*, **41b**, 791 (1986); f) A. E. Wroblewski, *Tetrahedron*, **42**, 3595 (1986); g) A. E. Wroblewski, *Liebigs Ann. Chem.*, **8**, 1448 (1986); h) A. E. Wroblewski, *Phosphorus and Sulfur*, **28**, 371 (1986).
- Y. Machida et I. Saito, *J. Org. Chem.*, **44**, 865 (1979).
- a) R. R. Shagidullin, Y. Y. Samitov, F. S. Mukhametov et R. I. Rizpolozhenski, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1604 (1972); b) R. R. Shagidullin, E. P. Trutneva et F. S. Mukhametov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 667 (1978).
- K. H. Pilgram, L. H. Gale et G. E. Pollard, *Z. Naturforsch.*, **38b**, 1122 (1983).
- A. Pondaven-Raphalen et G. Sturtz, *Phosphorus and Sulfur*, **29**, 329 (1987).
- A. Belbeoc'h, Thèse de doctorat d'état, Brest (1976).
- M. J. Gallagher, in *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, édit. W. L. F. Armarego, part II, p. 343–354 (Wiley, New York, 1981).
- D. G. Gorenstein, in *Phosphorus-31 NMR, Principles and Applications*, édit. D. G. Gorenstein a) p. 37–53; b) p. 7–36 (Academic Press, London, 1984).
- M. Christl, H. J. Reich et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3463 (1971).
- C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White et D. Vanderver, *J. Org. Chem.*, **45**, 3846 (1980).
- O. G. Plantema, H. de Koenning et H. O. Huisman, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **96**, 129 (1977).
- K. Moedritzer et P. A. Berger, *J. Org. Chem.*, **42**, 2023 (1977).
- R. Bodalski, T. Janecki, Z. Galdecki et M. Glowka, *Phosphorus and Sulfur*, **14**, 15 (1982).
- a) K. Bergensen, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 1784 (1965); b) K. Bergensen, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 696 (1969); K. Bergensen, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 1122 (1970).
- a) G. W. Buchanan et C. Benezra, *Can. J. Chem.*, **54**, 231 (1976); b) *ibid.*, **55**, 604 (1977); c) G. W. Buchanan et F. G. Morin, *Can. J. Chem.*, **55**, 2885 (1977).
- L. D. Quin, M. J. Gallagher, G. T. Cunkle et D. B. Chesnut, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3136 (1980).
- D. W. White, J. G. Verkade, *J. Magn. Reson.*, III, 30 (1970).
- A. Pondaven-Raphalen et G. Sturtz, à paraître.