

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>

### $\alpha$ -DICETO DIPHOSPHONATES ET HYDROXYMETHYLENE TETRAPHOSPHONATES SYNTHÈSE, STRUCTURE ET HYDROLYSE

Marwan Kanaan<sup>a</sup>; Ramon Burgada<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie des Organo-éléments U.A. 473, Paris Cédex 05

**To cite this Article** Kanaan, Marwan and Burgada, Ramon(1988) ' $\alpha$ -DICETO DIPHOSPHONATES ET HYDROXYMETHYLENE TETRAPHOSPHONATES SYNTHÈSE, STRUCTURE ET HYDROLYSE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 37: 3, 217 – 229

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648808079041

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808079041>

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.

# **$\alpha$ -DICETO DIPHOSPHONATES ET HYDROXYMETHYLENE TETRAPHOSPHONATES SYNTHÈSE, STRUCTURE ET HYDROLYSE**

MARWAN KANAAN et RAMON BURGADA

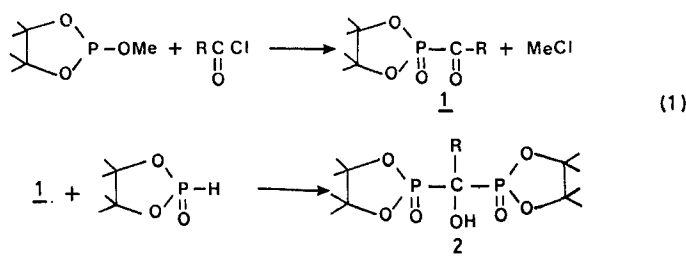
*Laboratoire de Chimie des Organo-éléments U.A. 473, Université P. et M. Curie,  
 4 place Jussieu F-75252, Paris Cédex 05*

*(Received September 14, 1987; in final form February 8, 1988)*

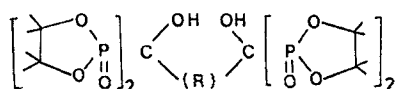
Synthesis of methyl esters **3-8** or cyclic esters **3'-8'** of diketo-diphosphonates having  $n(\text{CH}_2)$  are studied. These compounds lead to the corresponding symmetric **3a-8a** and **3'a-8'a** or disymmetric **3,3'a-8,8'a** tetraphosphonates which are isomerized to the phosphates-phosphonates structures **4b-8b** and **4'b-8'b**. The hydrolysis reactions are also observed.

## INTRODUCTION

Dans un précédent travail,<sup>1</sup> nous avons étudié quelques cétophosphonates **1** et leur conversion en hydroxyméthylène diphosphonates<sup>2</sup> selon les réactions suivantes:



Dans le même travail,<sup>1</sup> nous avons étudié la structure et quelques propriétés (isomérisation, hydrolyse) des diphosphonates de structure **2** qui sont des agents de complexation. Comme on le voit dans le schéma (1), le produit de départ pour aboutir à **2** est un cétophosphonate **1** obtenu par action d'un chlorure d'acide sur un phosphite. Le présent travail constitue une extension de cette étude au cas des dichlorures d'acides  $\text{ClCO(R)COCl}$  de manière à obtenir dans une même molécule deux fonctions cétophosphoniques liées par une chaîne R plus ou moins longue, ce qui permet dans la deuxième étape de synthétiser un tétraphosphonate avec une interaction plus ou moins forte des deux groupes diphosphonates en fonction de la longueur de la chaîne. Nous envisageons ici une



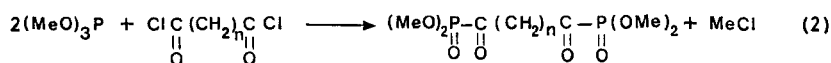
interaction dans l'espace entre les quatre groupes phosphoniques et un élément susceptible d'être complexé comme, par exemple, un métal.

## RÉSULTATS

### *α-dicéto diphosphonates*

Deux séries de composés ont été préparées:

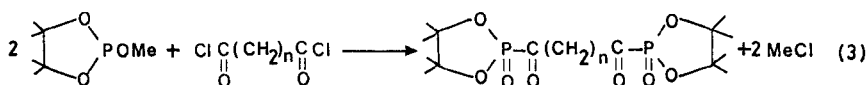
1° les esters méthyliques



avec  $n = 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8$

produit  $n^\circ = 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8$

2° les esters cycliques dérivant du pinacol:



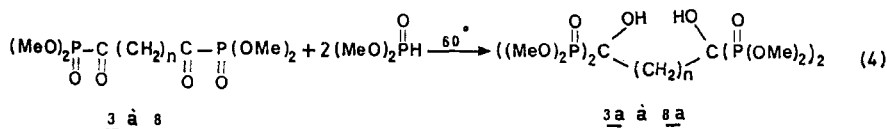
avec  $n = 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8$

produit  $n^\circ = 3' - 4' - 5' - 6' - 7' - 8'$

Les déplacements chimiques observés en  $^{31}\text{P}$  pour les deux séries **3** à **8** (Tableau I) et **3'** à **8'** (Tableau II) sont respectivement très proches de ceux observés dans le cas des  $\alpha$ -cétophosphonates simples,<sup>1</sup> par exemple pour le composé **1** avec  $\text{R} = \text{CH}_3$  on trouve  $\delta^{31}\text{P}$  10.5 ppm. Les réactions (2) et (3) sont exothermiques, elles sont réalisées sans solvant à  $-10^\circ\text{C}$ .

### *Hydroxyméthylène tétraphosphonates*

Les dicétodiphosphonates **3** à **8** réagissent avec deux équivalents de diméthylphosphite pour former les tétraphosphonates **3a** à **8a**

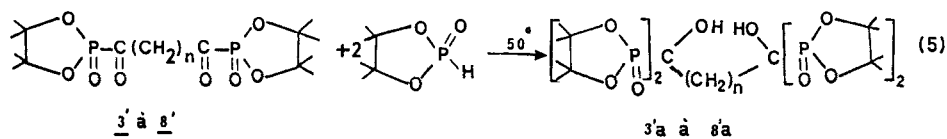


$n = 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8$

produit = **3a** - **4a** - **5a** - **6a** - **7a** - **8a**

De même, à partir des dicétodiphosphonates **3'** à **8'**, nous avons obtenu les

tétraphosphonates **3'a** à **8'a**

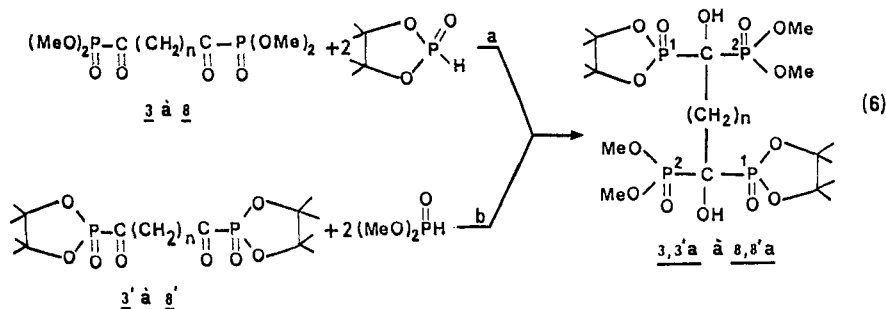


$$n = 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8$$

produit = **3'a** - **4'a** - **5'a** - **6'a** - **7'a** - **8'a**

Les composés **3a** à **8a** et **3'a** à **8'a** peuvent être également obtenus directement en une étape par addition du dichlorure d'acide dans le mélange trialkyle + dialkyle phosphite en proportions convenables, sans isoler le dicétodiphosphonate intermédiaire.

Au cours de ce travail, nous avons également synthétisé des tétraphosphonates **3,3'a** à **8,8'a** dans lesquels les atomes de phosphore sont estérifiés deux à deux dissymétriquement; il est alors possible de choisir deux voies pour aboutir au même composé:



*Note.* Les cétophosphonates dérivant de  $\text{P(OMe)}_3$  sont notés  $n$ , ceux dérivant de  $\text{[Cyclophosphane ring]-POMe}$   $n'$ . Les tétraphosphonates symétriques  $na$  et  $n'a$ , les mixtes  $nn'a$ ; les phosphates-phosphonates sont notés  $nb$ ,  $n'b$  et  $nn'b$ ; les acides libres dérivant des tétraphosphonates sont notés  $na'$  et les acides libres dérivant des phosphates-phosphonates  $nb'$ . Dans chaque cas  $n$  est remplacé par un chiffre qui correspond au nombre de  $\text{CH}_2$  séparant les deux unités diphosphorées.

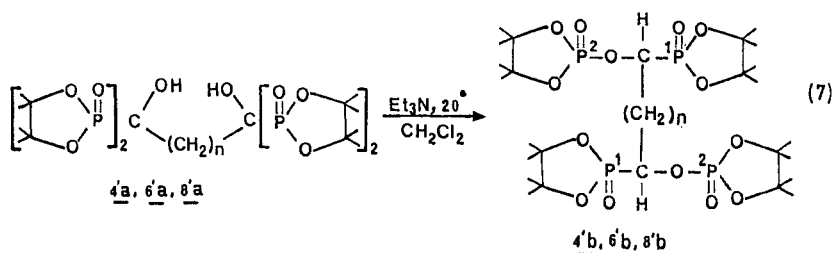
Il est préférable d'utiliser la réaction  $a$  qui est plus rapide que la réaction  $b$ .

Chaque unité diphosphonique de la molécule de tétraphosphonate comporte deux atomes de phosphore inéquivalents liés par un atome de carbone chiral. En conséquence, on obtient en résonance de  $^{31}\text{P}$  deux séries de signaux correspondant à  $\text{P}^1$  et  $\text{P}^2$  et au couplage  $\text{P}^1\text{—C—P}^2$ .

Donc avec découplage des protons, le signal de  $\text{P}^1$  et celui de  $\text{P}^2$  se présentent sous forme de doublets. Les grandeurs observées dans le Tableau V en  $\delta$  et  $J$  correspondent bien aux observations antérieures pour des structures diphosphoniques estérifiées de la même manière.<sup>1</sup> Sans découplage des protons  $\text{P}^1$  se présente sous la forme d'un doublet de triplet avec un  $^3J_{\text{PCCH}}$  de l'ordre de 14 Hz,  $\text{P}^2$  est un massif complexe.

## RÉACTION D'ISOMÉRIISATION

Les tétraphosphonates estérifiés par le pinacol sont rapidement et quantitativement isomérisés en milieu anhydre par les bases organiques. En RMN de  $^{31}\text{P}$  les deux atomes de phosphore inéquivalents (Tableau VII) donnent un doublet dans la zone de 37 ppm pour  $\text{P}^1$  et dans la zone de 12 ppm pour  $\text{P}^2$ , la constante de couplage moyenne étant de l'ordre de 22.5 Hz, ceci avec découplage des protons. Sans découplage des protons  $\text{P}^1$  doit se présenter sous forme de doublet, de triplet dédoublé et  $\text{P}^2$  sous forme de doublet de doublet. Ce dernier signal est parfaitement observable et mesurable: on a  $^3J_{\text{POCH}}$  10.9 Hz; en ce qui concerne  $\text{P}^1$  nous n'avons pu déchiffrer clairement le signal que dans le cas de **6'b** et **8'b** pour lesquels on trouve une même valeur  $^3J_{\text{PCCH}}$  14.6 Hz et  $^2J_{\text{PCH}}$  10.3 Hz.

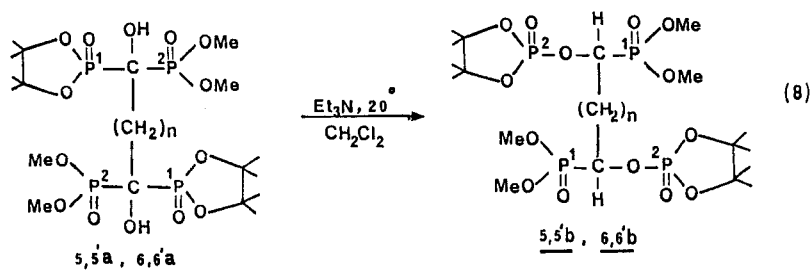


Inversement, les tétraphosphonates **4a** à **8a** dont les atomes de phosphore sont estérifiés par le méthanol sont plus résistants à la réaction d'isomérisation par les bases organiques en quantités catalytiques (pas d'évolution après 8 jours de contact); cependant l'addition de quelques gouttes d'EtONa dans EtOH permet d'obtenir rapidement et quantitativement l'isomérisation des tétra-phosphonates **4a** à **8a** en phosphates-phosphonates correspondants **4b** à **8b**. En RMN  $^{31}\text{P}$  on a pour  $\text{P}^1$   $\delta$  21.5 ppm, doublet  $J_{\text{PCOP}} \approx 20$  Hz et  $\text{P}^2$   $\delta$   $^{31}\text{P} \approx 0.5$  ppm, doublet  $J_{\text{POCP}} \approx 20$  Hz. Sans découplage des protons, on a un massif symétrique de 10 raies qui n'a pas été dépouillé.

En l'absence de bases minérales ou organiques, la transformation des structures diposphoniques en structure phosphate-phosphonate peut être obtenue également par chauffage des tétraphosphonates à 130–135° pendant quelques heures.

Il est donc possible d'obtenir directement les produits isomérisés en effectuant la synthèse des tétraphosphonates et en terminant la réaction à température plus élevée.

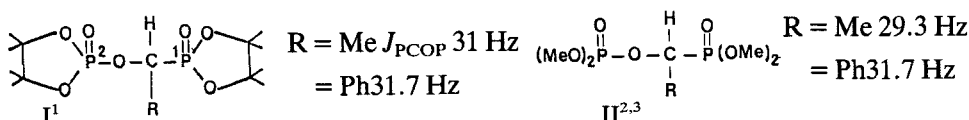
Dans les tétraphosphonates mixtes comme **5,5'a** ou **6,6'a**, c'est naturellement l'atome de phosphore cyclique qui passe de la structure phosphonate à la structure phosphate en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ .



Ici encore  $P^1$  et  $P^2$  se présentent sous forme de doublets avec découplage des protons. Sans découplage des protons,  $P^1$  est un massif complexe et  $P^2$  un doublet de doublet.

Les résultats enregistrés concernant la grandeur  $J_{POCP}$  sur des phosphates-phosphonates simples<sup>1</sup> ou sur les composés synthétisés dans le présent travail nous ont permis de dégager quelques observations.

La grandeur du couplage  $J_{POCP}$  ne paraît pas très sensible au fait que les atomes de phosphore soient estérifiés par le pinacol ou par le méthanol, l'écart maximum observé étant de 4.9 Hz ex. **4b** et **4'b**. L'écart moyen observé pour les deux séries de produits (**4'b**, **6'b**, **7'b** et **8'b**) et (**4b**, **6b**, **7b** et **8b**) dans lesquels les chaînes  $CH_2$  liant les deux unités phosphates-phosphonates sont respectivement identiques est de 3.2 Hz. Dans les structures simples comme I et II décrites antérieurement,<sup>1,2,3</sup> nous observons un écart encores plus faible 1.7 Hz ou nul.



Dans le composé II avec  $R = PhNO_2$  Griffiths *et al.*<sup>2</sup> ont observé un  $J_{PCOP}$  de 29.5 Hz. Si nous considérons maintenant l'influence de la nature de R dans la variation du couplage  $POCP$ , nous voyons dans les exemples I et II que le passage de  $R = Me$  à  $R = Ph$  ou même  $PhNO_2$  n'introduit pratiquement pas de variation.

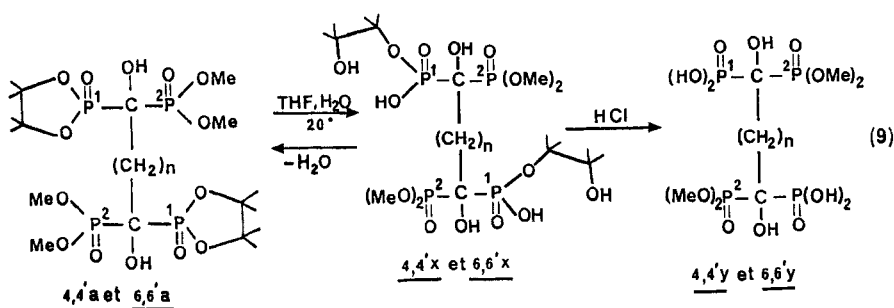
L'introduction dans la structure I d'un groupe très encombré  $^1R = \text{terBu}$  fait tomber le couplage  $J_{POCP}$  à 17 Hz; nous ne constatons pas ensuite de différence marquée entre  $R = \text{IPr}$  20 Hz et  $R = \text{chaîne } (CH_2)_n$  avec  $n = 2$  à 8 (de 19 à 24.5 Hz) avec toutefois deux exceptions<sup>1</sup> pour  $R = -(CH_2)_3OC(=O)Me$  et

$-(CH_2)_3C(=O)OEt$  34 et 35 Hz. Il paraît probable que ces variations soient

dues essentiellement à une modification angulaire du système  $P-O-C-P$ .

## RÉACTIONS D'HYDROLYSE

Ces réactions ont été réalisées sur quelques tétraphosphonates ou phosphates-phosphonates dissymétriques, de manière à effectuer une comparaison de stabilité entre les esters dérivant du pinacol et du méthanol.



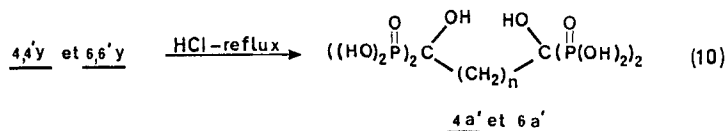
$x \quad ^{31}P^1 \quad 16.7 \text{ ppm} \quad ^2J_{P^1CP^2} \quad 36.6 \text{ Hz (d)}.$        $^{31}P^2 \quad 27.5 \text{ ppm} \quad ^2J_{P^2CP^1} \quad 36.6 \text{ Hz (d)}$

Sans découplage des protons  $P^1$  donne un doublet de triplet  $^3J_{PCH}$  14.6 Hz ( $D_2O$ )

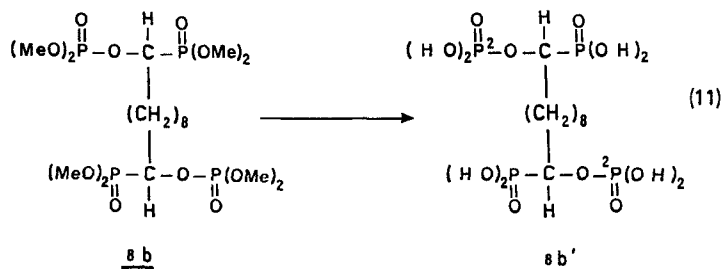
$y$   $^{31}P^1$  19.9 ppm  $^2J_{P^1CP^2}$  36.6 Hz.  $P^2$   $^{31}P$  27.8 ppm  $^2J_{P^2CP^1}$  36.6 Hz ( $D_2O$ )

Ainsi, les composés **4,4'a** et **6,6'a** en présence d'un excès d'eau dans le THF à 20°C conduisent entre 48 et 72 h à un équilibre avec hydrolyse partielle des deux cycles, soit les intermédiaires **4,4'x** et **6,6'x**; à ce moment l'élimination de l'eau, par exemple par distillation azéotropique, fait régresser la réaction vers les produits de départ, tandis que l'addition d'HCl la fait évoluer en 24 h vers les tétraphosphonates dissymétriquement hydrolysés **4,4'y** et **6,6'y**.

Les esters partiellement hydrolysés **4,4'y** et **6,6'y** conduisent aux acides libres correspondants par ébullition à reflux dans HCl pendant 3 jours. **4a'** et **5a'**  $\delta$   $^{31}P$  20.9 ppm (s) ( $D_2O$ ). Sans découplage des protons  $^3J_{PCH}$  14.6 Hz (t).



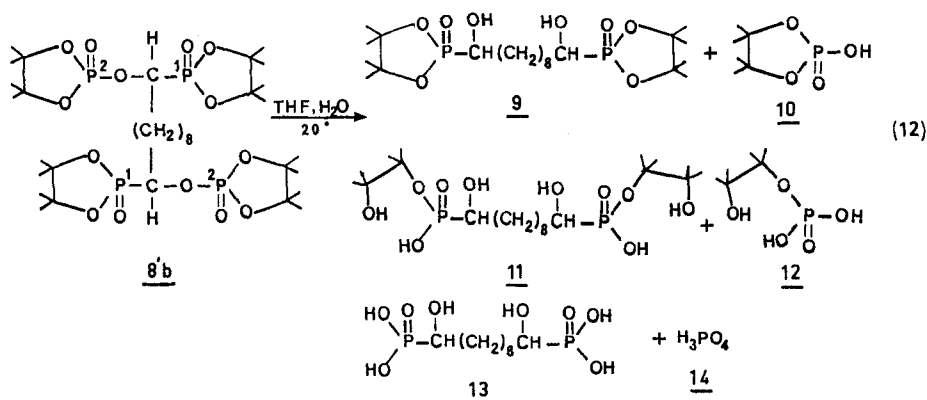
Nous avons abordé ensuite les réactions d'hydrolyse des systèmes comportant deux unités phosphat-phosphonate liées par une chaîne soit *nb*, *n'b* et *nn'b*. Par exemple, **8b** est stable en présence d'un excès d'eau dans le THF même en milieu acide, l'hydrolyse ne peut être réalisée que par HCl à reflux pendant plusieurs jours.



**8b'**  $\delta$   $^{31}P^1$  22.2 ppm  $^3J_{P^1COP^2}$  17 Hz (d).  $P^2$   $\delta$  2.5 ppm  $^3J_{P^2OC P^1}$  17 Hz (d)

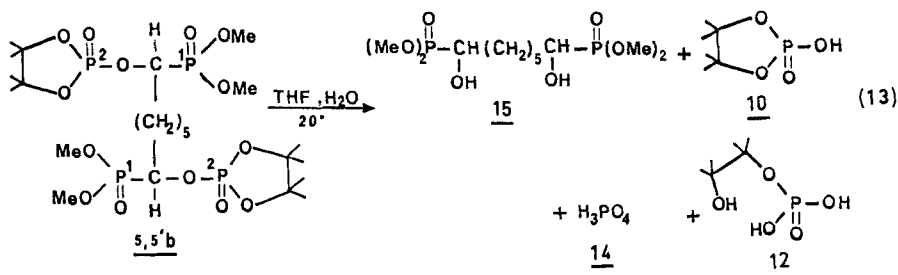
Sans découplage des protons  $P^2$   $^3J_{P^2OCH}$  10.3 Hz  $^3J_{P^2OC P^1}$  17 Hz. Si les atomes de phosphore sont estérifiés par le pinacol le phosphate-phosphonate est beaucoup plus instable et conduit à une série de produits d'hydrolyse, même en milieu neutre et à température ordinaire.

Cette réaction assez rapide a été suivie par RMN de  $^{31}P$ ; ainsi, au bout d'une heure de contact à 20°C, on observe la formation des composés **9**  $\delta$   $^{31}P$  40 ppm, **10**  $\delta$   $^{31}P$  12.2 ppm, **11**  $\delta$  22.3 ppm et **12**  $\delta$  -3.2 ppm. La séquence d'hydrolyse **10**  $\rightarrow$  **12**  $\rightarrow$  **14** a été vérifiée à partir d'un échantillon de phosphate **10** pur. Après 24 h de contact les pics correspondant à **9** et **10** diminuent d'intensité au profit de **11** et **12**; à ce moment la réaction continue d'évoluer lentement, ainsi les composés **13**  $\delta$   $^{31}P$  24.9 ppm et **14**  $\delta$   $^{31}P$  0 ppm apparaissent au bout de quelques jours. Ils représentent le terme final de l'évolution. Les composés **9** à **13** ont été identifiés par comparaison avec des structures voisines.<sup>1</sup> En utilisant une quantité



stoechiométrique d'eau il est possible de limiter la réaction à la formation de **9** et **10**.

L'hydrolyse des phosphates-phosphonates dissymétriquement estérifiés par le pinacol et le méthanol conduit aux homologues du dihydroxy-diphosphonate **9** mais estérifiés par le méthanol.



Le dihydroxydiphosphonate **15** formé dans la réaction  $\delta^{31}\text{P}$  27 ppm est, contrairement à **9**, stable en milieu aqueux.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés sur un appareil Jeol FX90Q. Les points de fusion sont déterminés avec un appareil Büchi SMP-20. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés sur un appareil Jeol MH100 et les spectres infrarouge avec un appareil Perkin Elmer 1420, en pastilles KBr pour les solides et film entre lames KBr pour les liquides.

### Synthèse des -dicétodiphosphonates **3** à **8** (Tableau I)

Tous sont préparés selon le même mode opératoire. A deux équivalents de triméthylphosphite, on ajoute sous un courant d'azote, goutte à goutte, à  $-10^\circ\text{C}$ , et en agitant, un équivalent de dichlorure d'acide. Le mélange est laissé après la fin de l'addition environ 2 h à température ordinaire jusqu'à ce que le dégagement de  $\text{CH}_3\text{Cl}$  ait cessé. En général, la réaction est très exothermique.

En fin de réaction, les produits sont purifiés en éliminant sous un vide de  $10^{-3}$  mm les fractions volatiles. Tous ces diphosphonates sont des liquides indistillables.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

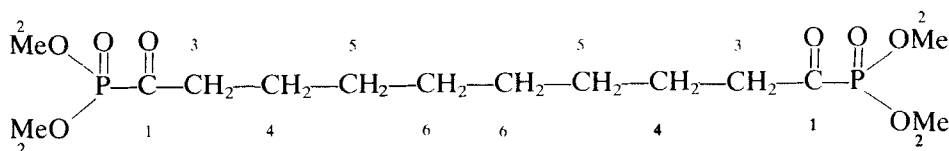
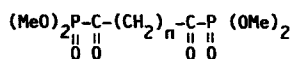


TABLE I



$-(\text{CH}_2)_n$	No.	masse mol.	Rdt %	$^{31}\text{P}$ ppm	$^3J_{\text{POCH}}$ Hz	I.R. C=O	$^1\text{H}^\dagger$ $-(\text{CH}_2)_n$ et $J$
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	3	316	90	-1.7	10.9	1725	(a) 3.05(t) $J = 7.5$ Hz (4H) (b) 2(m) (2H)
$\begin{array}{cccc} (\text{a}) & (\text{b}) & (\text{b}) & (\text{a}) \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	4	330	97	-1.6	10.4	1745	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz, (b) 1.62(m)
$\begin{array}{cccccc} \text{a} & \text{b} & \text{c} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	5	344	100	-1.4	10.9	1730	(a) 2.82(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.6(m) (c) 1.3(m)
$\begin{array}{cccccc} \text{a} & \text{b} & \text{c} & \text{c} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	6	358	95	-1.4	10.4	1720	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.6(m) (c) 1.3(m)
$\begin{array}{cccccc} \text{a} & \text{b} & \text{c} & \text{c} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	7	372	95	-1.4	10.4	1735	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.8-1.6(m) (c) 1.4-1(m)
$\begin{array}{cccccc} \text{a} & \text{b} & \text{c} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_4- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	8	386	95	-1.4	10.9	1735	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.8-1.6(m) (c) 1.45-1(m)

Les groupes OME donnent en  $^1\text{H}$  un doublet à 3.8 ppm et un  $^3J_{\text{HCOF}}$  de 10.3 Hz.

$^\dagger$   $\text{CDCl}_3$ .  $^3J_{\text{POCH}}$  (heptuplet).

$\text{C}^1$ :  $\delta = 210.5$  ppm (d)  $J_{\text{CP}} \sim 165$  Hz (pour les composés 3 à 8)

$\text{C}^2$ :  $\delta = 54$  ppm (d)  $^2J_{\text{COP}} \sim 7$  Hz (pour 3 à 8)

$\text{C}^3$ :  $\delta = 43$  ppm (d)  $^2J_{\text{COP}} \sim 54.5$  Hz (pour 3 à 8)

$\text{C}^4$ :  $\delta = 22$  ppm (d)  $^3J_{\text{CCCP}} \sim 4$  Hz (pour 4 à 8)

Dans le cas du composé 3, on a un triplet à  $\delta = 15.4$ .  $^3J_{\text{CCCP}} = 4.7$  Hz

$\text{C}^5$ : 28.5 ppm (s) (pour 5 à 8)

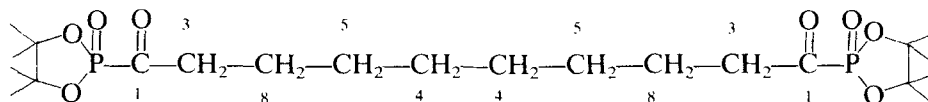
$\text{C}^6$ :  $\delta = 29.8$  ppm (s) (pour 7 et 8)

#### Synthèse des $\alpha$ -dicétodiphosphonates 3' à 8' (Tableau II)

Ces  $\alpha$ -dicétodiphosphonates ont été préparés selon le même mode opératoire que 3 à 8 mais à partir du méthoxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1-3-2.

Les composés 3', 4', 5', 6', 8' sont solides et ont été cristallisés dans l'éther; seul le composé 7' est un liquide.

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ :



$\text{C}^1$ :  $\delta = 209$  ppm (d)  $J_{\text{CP}} \sim 155$  Hz (pour les composés 3' à 8')

$\text{C}^2$ :  $\delta = 90$  ppm (d)  $^2J_{\text{COP}} \sim 2.5$  Hz (pour 3' à 8')

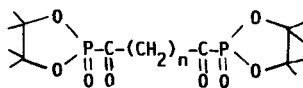
$\text{C}^3$ :  $\delta = 43$  ppm (d)  $^2J_{\text{CCP}} \sim 57$  Hz (pour 3' à 8')

$\text{C}^4$ :  $\delta = 29$  ppm (s) (pour les composés 7' et 8')

$\text{C}^5$ :  $\delta = 28.5$  ppm (s) (pour les composés 5', 6', 7', 8')

$\text{C}^6$ :  $\delta = 24.7$  ppm (d) (pour les composés 3' à 8')

TABLE II



$-(CH_2)_n-$	No.	Masse mol	Rdt %	P.F.	$^{31}P^+$ ppm	I.R. C=O	$^1H^+$ $-(CH_2)_n-$
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	3'	424	79	112°	10.3	1720	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.8(m)
$\begin{matrix} a & b & b & a \\ -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	4'	438	82	132°	10.5	1750	(a) 2.89(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.87(t) $J = 7.5$ Hz
$\begin{matrix} a & b & c & b & a \\ -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	5'	452	86	129°	10	1745	(a) 2.9(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.65(m) (c) 1.33(m)
$\begin{matrix} a & b & c & c & b & a \\ -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	6'	466	91	69°	10.9	1735	(a) 2.87(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.6(m) (c) 1.35-1(m)
$\begin{matrix} a & b & c & b & a \\ -CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	7'	480	87	liquide	10.4	1730	(a) 2.8(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.6(m) (c) 1.33-1(m)
$\begin{matrix} a & b & c & b & a \\ -CH_2-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-CH_2 \end{matrix}$	8'	494	78	121°	10.2	1725	(a) 2.85(t) $J = 7.5$ Hz (b) 1.6(m) (c) 1.29-1(m)

Les 4 groupes Me des cycles donnent pour tous les produits 2 singulets à 1.4 et 1.5 ppm correspondant aux quatre groupes  $CH_3$  qui sont deux à deux équivalents.

$^+ CDCl_3$ .

$C^7$ :  $\delta = 23.7$  ppm (d)  $^3J_{CCOP} \sim 5$  Hz (pour les composés 3' à 8')

$C^8$ :  $\delta = 22$  ppm (d)  $^3J_{CCCP} \sim 3$  Hz (pour les composés 4' à 8')

Dans le cas du composé 3' a un triplet à 15.5 ppm et  $^3J_{CCP} = 4.7$  Hz.

#### Préparation des hydroxyméthylène tétraphosphonates 3a à 8a (Tableau III)

##### 1 Méthode directe:

0.05 mole de diméthylphosphite et 0.05 mole de triméthylphosphite sont mélangés, on ajoute sous un courant d'azote sec, avec agitation, goutte à goutte, 0.025 mole de dichlorure d'acide fraîchement distillé, à température ambiante (l'addition du chlorure d'acide est toujours exothermique).

A la fin de l'addition, le mélange est chauffé dans un bain d'huile à 60°C pendant 10 h pour le composé 3a, 8 h pour les composés 4a, 5a et 6a et à 70° pendant 12 h pour les composés 7a et 8a.

Le composé 8a est solide, il a été cristallisé dans l'éther F 109°C.

##### 2 Méthode indirecte: à partir de l' $\alpha$ -dicétodiphosphonate correspondant:

0.025 mole de dicétodiphosphonate et 0.05 mole de diméthylphosphite sont mélangés et chauffés entre 60°-70°C comme indiqué dans la préparation précédente.

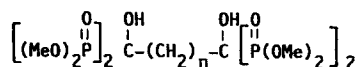
Analyse de 8a:  $C_{18}H_{42}P_4O_{14}$ : Calc. C: 35.64, H: 6.94, P: 20.46

Trouv. C: 34.9, H: 6.91, P: 20.7

#### Préparation des hydroxyméthylène tétraphosphonates 3'a à 8'a (Tableau IV)

A 0.05 mole d'hydroxy tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1,3,2 et 0.05 mole de méthoxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1,3,2 dans 10 ml de chloroforme sec, on ajoute goutte à goutte, sous un courant d'azote sec, en agitant et à température ambiante, 0.025 mole de dichlorure d'acide. A la fin de l'addition, on chauffe le mélange à reflux du chloroforme 50°-61°C pendant 6h pour 3'a et 4'a, et 9 h pour les composés 5'a, 6'a, 7'a et 8'a; le solvant est chassé, le solide blanc obtenu est lavé à l'éther, filtré et séché.

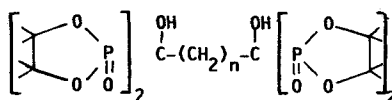
TABLE III



$-(\text{CH}_2)_n-$	No.	Masse mol	Rdt %	$^{31}\text{P}^\dagger$ ppm	$^1\text{H}^\dagger$	
					$\text{CH}_3-\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_n-$
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	3a	536	85	21.8	3.9(d) $J = 10.3 \text{ Hz}$ 53.8(d)	(a) 2.5–2(m) (b) 2–1.5(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_2- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	4a	550	97	21.9	3.95(d) $J = 10 \text{ Hz}$ 3.8(d) $J = 10 \text{ Hz}$	(a) 2.5–2(m) (b) 2–1.4(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_3- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	5a	564	100	21.9	3.9(d) $J = 10.3 \text{ Hz}$ 3.8(d)	(a) 2.4–2(m) (b) 2–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_4- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	6a	578	100	21.8	3.85(d) $J = 10 \text{ Hz}$ 3.75(d)	(a) 2.4–2(m) (b) 2–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_5- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	7a	592	92	21.6	3.84(d) $J = 10 \text{ Hz}$ 3.75(d)	(a) 2.5–2(m) (b) 1.9–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_6- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	8a	606	82	22	3.84(d) $J = 10 \text{ Hz}$ 3.75(d)	(a) 2.4–2(m) (b) 1.9–1(m)

 $^\dagger \text{CDCl}_3$ .Note:  $^1\text{H}$  de OH pour l'ensemble des composés compris entre 4.4 et 4.8 ppm.

TABLE IV



$-(\text{CH}_2)_n-$	No.	Masse mol.	Rdt %	PF°C	$^{31}\text{P}^\dagger$ ppm	Hz	$^1\text{H}^\dagger$	
							Me cycle ppm	$-(\text{CH}_2)_n-$
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	3'a	752	80	175°	36.7	14.04	1.5 1.35	(a) 2.1–1.8(m) (b) 1.2–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & \text{b} & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \end{array}$	4'a	766	90	154°	36.8	14.65	1.6 1.4	(a) 2.1–1.7(m) (b) 1.7–1.1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & \text{b} & \text{b} & \text{a} \\ -\text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- & \text{CH}_2- \end{array}$	5'a	780	83	147°	36.1	14.64	1.6 1.5	(a) 2.2–1.8(m) (b) 1.6–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_4- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	6'a	794	92	156°	36.8	14.64	1.6 1.5	(a) 2.2–1.7(m) (b) 1.5–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_5- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	7'a	808	80	162°	37.1	12–13	1.6 1.5	(a) 2.3–1.8(m) (b) 1.5–1(m)
$\begin{array}{ccccc} \text{a} & \text{b} & & \text{a} & \\ -\text{CH}_2- & (\text{CH}_2)_6- & & \text{CH}_2- & \end{array}$	8'a	822	82	161°	36.9	14.03		

 $^\dagger \text{CDCl}_3$ .Note:  $^1\text{H}$  de OH entre 4.6 et 4.9 ppm.

Les mêmes composés peuvent être obtenus par chauffage à reflux du chloroforme comme ci-dessus, d'un équivalent de  $\alpha$ -dicétodiphosphonate avec deux équivalents d'hydroxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane.

Analyse:

**3'a:**  $C_{29}H_{56}P_4O_{14}$ : Calc. C: 46.27, H: 7.44, P: 16.48;

Trouv. C: 45.59, H: 7.49, P: 15.7

**4'a:**  $C_{30}H_{58}P_4O_{14}$ : Calc. C: 46.9, H: 7.57, P: 16.18

Trouv. C: 46.2, H: 7.6, P: 14.9

**5'a:**  $C_{31}H_{60}P_4O_{14}$ : Calc. C: 47.69, H: 7.69, P: 15.8

Trouv. C: 46.9, H: 7.7, P: 14.9

**7'a:**  $C_{33}H_{64}P_4O_{14}$ : Calc. C: 49.0, H: 7.92, P: 15.34

Trouv. C: 48.5, H: 7.9, P: 14.8

**8'a:**  $C_{34}H_{66}P_4O_{14}$ : Calc. C: 49.6, H: 8, P: 15.0

Trouv. C: 48.9, H: 8.16, P: 13.9

*Synthèse des hydroxyméthylène tétraphosphonates dissymétriques 3,3'a à 8,8'a (Tableau V)*

A partir d'un mélange d'un équivalent de dicétodiphosphonate **3** à **8**, avec deux équivalents d'hydroxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1,3,2, dans le chloroforme comme solvant, on chauffe le mélange à reflux du chloroforme pendant 9 h pour les composés **3,3'a**, **4,4'a** et **6,6'a**, 10 h pour **5,5'a**, 18 h pour **7,7'a** et 15 h pour **8,8'a**. A la fin le solvant est chassé, le solide est lavé à l'éther, filtré et séché.

Analyse:

**3,3'a:**  $C_{21}H_{44}P_4O_{14}$ : Calc. C: 39.13, H: 6.83, P: 19.25

Trouv. C: 39.75, H: 6.75, P: 18.48

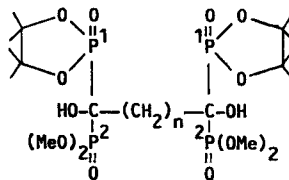
**4,4'a:**  $C_{22}H_{46}P_4O_{14}$ : Calc. C: 40.12, H: 6.99, P: 18.84

Trouv. C: 40.47, H: 6.46, P: 17.85

**8,8'a:**  $C_{26}H_{54}P_4O_{14}$ : Calc. C: 43.69, H: 7.56, P: 17.36

Trouv. C: 42.9; H: 7.76, P: 16.61

TABLE V



$-(CH_2)_n$	No.	Rdt %	P.F. °C	$^{31}P$ ppm		$^2J_{P-P}$ Hz	$^3J_{PCCH}$ Hz	$^1H$		
				p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -O	$-(CH_2)_n-$
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-CH_2-CH_2- \end{matrix}$	<b>33'a</b>	69	164°	36.2	22.47	34.18	15.2	1.6 1.5	3.9(d) 3.85(d)	$J = 10$ Hz (a) 2.5-2(m) (b) 1.5-1(m)
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-(CH_2)_2-CH_2- \end{matrix}$	<b>44'a</b>	95	175°	37.1	21.77	41.5	14.65	—	—	—
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-(CH_2)_3-CH_2- \end{matrix}$	<b>55'a</b>	85	158°	36.24	22.3	36.62	14.6	1.6 1.4	3.9(d) $J = 10$ Hz	(a) 2.4-1.9(m) (b) 1.4-0.9(m)
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-(CH_2)_4-CH_2- \end{matrix}$	<b>66'a</b>	92	142°	36.3	22.54	34.18	15.3	1.55 1.45	3.9(d) $J = 10$ Hz	(a) 2.4-1.9(m) (b) 1.9-1.1(m)
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-(CH_2)_5-CH_2- \end{matrix}$	<b>77'a</b>	89	—	34.46	21.87	39.06	15.3	—	—	—
$\begin{matrix} a & b & a \\ -CH_2-(CH_2)_6-CH_2- \end{matrix}$	<b>88'a</b>	81	129°	36.27	22.7	34.18	15.2	1.6 1.5	3.9(d) $J = 10$ Hz	(a) 2.5-2(m) (b) 1.7-0.9(m)

Note:  $^1H$  de OH pour l'ensemble des composés compris entre 4.4 et 4.8 ppm.

$-(CH_2)_n-$	No.	Masse mol.	Rdt %	$^{31}\text{P}$ ppm		$^3J_{\text{P-P}}$ Hz	$^1\text{H}$		
				P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>		H	CH <sub>3</sub> -O	$-(CH_2)_n-$
$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)-\text{CH}_2$	<b>4b</b>	550	100	21.5	0.67	19.53	4.85-4.4(m)	3.85(m)	(a) 2.1-1.7(m) (b) 1.7-1.37(m)
$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2$	<b>5b</b>	564	100	21.4	0.5	21.97	4.8-4.4(m)	3.8(m)	(a) 2.1-1.66(m) (b) 1.6-1.15(m)
$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2$	<b>6b</b>	578	100	21.4	0.47	19.53	4.8-4.4(m)	3.8(m)	(a) 2.1-1.66(m) (b) 1.6-1.15(m)
$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2$	<b>7b</b>	592	100	21.67	0.6	19.53	4.8-4.4(m)	3.8(m)	(a) 2.1-1.6(m) (b) 1.6-1.2(m)
$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2$	<b>8b</b>	606	100	22.14	1	21.98	4.8-4.4(m)	3.8(m)	(a) 2.1-1.68(m) (b) 1.66-1.1(m)

0.04 mole de triméthyle phosphite et 0.04 mole de diméthylphosphite sont mélangés dans un ballon à trois cols de 50 ml, on ajoute, goutte à goutte, 0.02 mole de dichlorure d'acide sous un courant d'azote avec agitation; On chauffe le mélange à 130°-135°C pendant 6 h pour les composés **4b** à **8b**. Tous ces composés sont liquides et indistillables; ils sont simplement purifiés en fin de réaction par élimination sous vide de 10<sup>-2</sup> des fractions volatiles (excès éventuel de P(OMe)<sub>3</sub>).

0.04 mole d'hydroxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1,3,2 et 0.04 mole de méthoxy 2 tétraméthyl 4,4,5,5 dioxaphospholane 1,3,2 sont mélangés dans un tricol, on ajoute goutte à goutte,

—(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	No.	<sup>31</sup> P**						
		<sup>31</sup> P* ppm		<sup>3</sup> J <sub>P-P</sub> Hz	P <sup>1</sup> (ddt)		P <sup>2</sup> (dd)	P.F.
		P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>		<sup>3</sup> J <sub>PCCH</sub>	<sup>2</sup> J <sub>PCH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>POCH</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>4'b</b>	40.9	10.5	24.4	14.6 Hz	10.3 Hz	10.9 Hz	—
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	<b>6'b</b>	33.4	12.3	22	14.6 Hz	10.3 Hz	10.9 Hz	118°
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	<b>7'b</b>	41.5	12.5	24.4	14.5 Hz	10.3 Hz	10.9 Hz	—
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	<b>8'b</b>	34.05	12.5	21.9	14.6 Hz	10.3 Hz	10.9 Hz	112°
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>5,5'b</b>	22.3	12.8	19.5	—	—	—	—
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	<b>6,6'b</b>	21.9	12.4	19.5	—	—	—	—

**\*\* Spectre sans découplage des H**

en agitant et sous un courant d'azote, 0.02 mole de dichlorure d'acide. On chauffe le mélange à 130°C pendant 2 h. Le produit est cristallisé dans l'éther, rdt: 95% après la cristallisation.

*Préparation des phosphates-phosphonates 4'b, 7'b, 8'b, 5,5'b et 6,6'b (Tableau VII)*

On dissout 3 g de tétraphosphonate 8'a dans 25 ml de chloroforme et on ajoute quelques gouttes (~10 gouttes) de triéthylamine, à température ambiante, après 2 h 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, 2.6 g du composé 8'b. On opère de la même manière pour l'obtention de 4'b et 7'b.

*Réactions d'hydrolyse*

On dissout 10 g de tétraphosphonate 4,4'a dans 20 ml de THF et on ajoute 5 ml d'eau; au bout de 3 jours à 20°, on observe par RMN la formation de l'intermédiaire 4,4'x. Si à ce moment l'eau est éliminée par distillation avec C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 4,4'x disparaît avec régénération de 4,4a. Par contre l'addition d'HCl fait évoluer 4,4'x vers le produit final 4,4'y en 24 h; par évaporation du solvant sous vide on obtient un résidu huileux dont on extrait le pinacol à l'éther; il reste 7 g de cristaux blancs de 4,4'y F 205°; rdt 93%. Par ébullition à reflux d'HCl concentré 4,4'y conduit à l'acide libre 4'a. On obtient de la même manière 6,6'y F 209°; rdt 94%.

*Hydrolyse de 8'b → 9 + 10 et 13*

On dissout 5 g de composé 8'b dans 20 ml d'acétone et ajoute 0.2 g d'eau. Après 2 h de contact on évapore le solvant sous vide; il reste comme résidu un solide blanc qui est constitué des produits 9 et 10. Cette poudre est extraite à l'éther. Le composé 9 insoluble dans l'éther est récupéré par filtration, on obtient 2.8 g F 162°C; rdt 92%. L'extrait éthéré est partiellement évaporé jusqu'à cristallisation; on récupère ainsi 1.9 g de composé 10 F 203° (F. litt. 191°)<sup>4</sup>; rdt 87%. 1.5 g du dihydroxydiphosphonate 9 sont dissous dans un mélange acétone 5 ml + eau 5 ml; on agite le mélange à 20°C pendant 2 jours; il se forme un solide blanc qui est filtré et lavé à l'éther puis séché; on obtient 0.95 g d'acide 13 F 147°C; rdt 95%.

L'hydrolyse de 8'b dans le THF à 20°C en présence d'un excès d'eau a également été suivie par RMN de <sup>31</sup>P (voir partie théorique).

*Hydrolyse du phosphate phosphonate dissymétrique 55'b → 15*

2.5 g de composé 5,5'b sont dissous dans 15 ml de CHCl<sub>3</sub>; on ajoute sous agitation 0.13 ml d'eau. après 24 h d'agitation à 20°C, le composé 15 est formé. Ce composé est stable en milieu aqueux dans les conditions de l'expérience. Les solvants sont chassés sous vide et le résidu est extrait à l'éther afin d'éliminer le phosphate de pinacol 10. Le résidu huileux est le composé 15 1.2 g; rdt 92.5%. L'évaporation de l'éther permet de récupérer 10 avec un rendement de 90%.

L'évolution de cette hydrolyse en milieu THF jusqu'à hydrolyse totale du phosphate de pinacol 10 a été suivie en RMN <sup>31</sup>P (voir partie théorique).

## BIBLIOGRAPHIE

1. A. Tromelin, D. El Manouni et R. Burgada, *Phosphorus and Sulfur*, **27**, 301 (1986).
2. D. V. Griffiths, H. A. R. Jamali et J. C. Tebby, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 95 (1981) et **25**, 173 (1985).
3. S. J. Fitch et K. Moedritzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1876 (1962). A. N. Pudovik et I. V. Kononova, *Doklad. Akad. Nauk. SSSR*, **143**, 875 (1962).
4. J. R. Cox et M. G. Newton, *J. Org. Chem.* 2600, **34** (1969).