

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>

LES REACTIFS TRICOORDINES DE PHOSPHONYLATION. I. SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE NOUVEAUX COMPOSÉS DU PHOSPHORE TRI ET PENTACOORDINÉ CONTENANT LE MOTIF P-O-N

Théodorine Bailly^a; Ramon Burgada^a

^a Laboratoire de Chimie des Organoéléments, associé au CNRS, Université P. et M. Curie, Paris Cedex 05, France

To cite this Article Bailly, Théodorine and Burgada, Ramon(1991) 'LES REACTIFS TRICOORDINES DE PHOSPHONYLATION. I. SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE NOUVEAUX COMPOSÉS DU PHOSPHORE TRI ET PENTACOORDINÉ CONTENANT LE MOTIF P-O-N', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 63: 1, 33 – 43

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509108029424

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108029424>

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.

LES REACTIFS TRICOORDINES DE PHOSPHONYLATION. I. SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE NOUVEAUX COMPOSÉS DU PHOSPHORE TRI ET PENTACOORDINE CONTENANT LE MOTIF P-O-N

THÉODORINE BAILLY et RAMON BURGADA

Laboratoire de Chimie des Organoéléments, associé au CNRS, Université P. et M. Curie, 4 Place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05, France

(Received April 9, 1991; in final form June 10, 1991)

The new phosphites 2a, 2b, 2c, 5a, 5b, 7b, 8b and spirophosphorans 3a, 3b, 4a, 3bx1 have been synthesized as specific new reagents of hydroxy functions. The phosphoran's formation mechanism is discussed and some observations concerning the isomerization PIII-PIV are presented.

Key words: Phosphonylation; spirophosphorans; phosphites; PO(N) bond; isomerization PIII-PIV.

INTRODUCTION

Les réactions de phosphonylation des dérivés de l'hydroxylamine ou des oximes à partir de composés du phosphore tricoordiné contenant une liaison P—Cl ont été étudiées antérieurement.¹⁻³ Des réactions du même type ont également été étudiées à partir de composés du phosphore tricoordiné⁴⁻⁶ contenant une liaison P—N avec des résultats similaires. L'ensemble de ces études peut être résumé dans l'équation suivante:

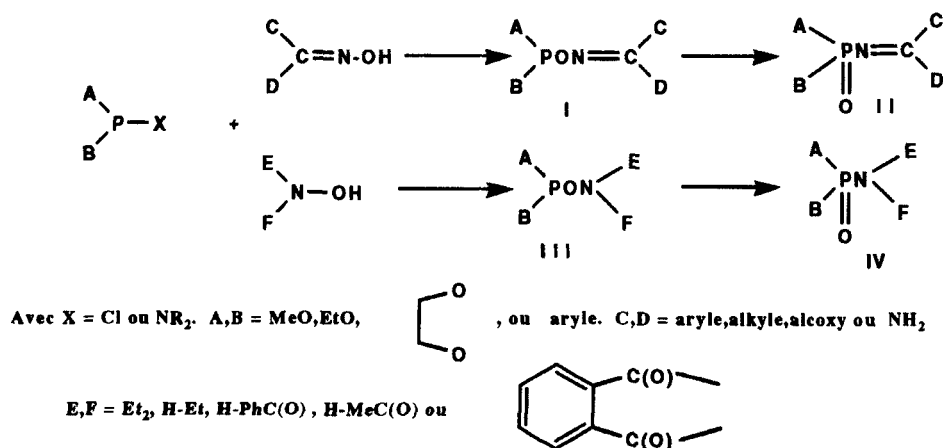


SCHÉMA 1

Les composés tricoordinés **I** et **III** obtenus dans un premier stade s'isomérisent plus ou moins rapidement entre -10 et $+20^{\circ}\text{C}$ en dérivés tétracoordinés **II** et **IV**. Certaines réactions paraissent spécifiques des aminophosphines⁶:

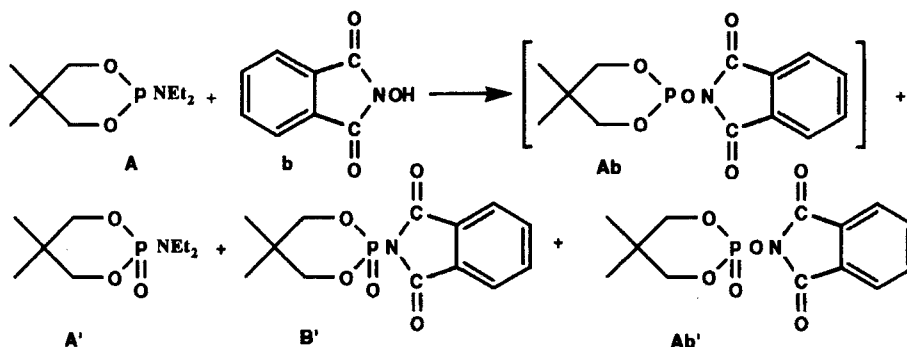


SCHÉMA 2

Ainsi dans la réaction de l'aminophosphine **A** avec l'hydroxyphthalimide **b** le composé tricoordiné **Ab** n'est pas décelé bien que certainement formé intermediairement **B'** résulte de l'isomérisation de **Ab**, **Ab'** résulte de l'oxydation de **Ab** et **A'** résulte de l'oxydation de **A**. Le réactif d'oxydation étant⁶ la *N* hydroxyphthalimide **b**. Il ressort de ces travaux que la liaison $\text{PO}(\text{N})$ est relativement instable donc susceptible d'intervenir efficacement dans les réactions de phosphorylation. Par analogie citons les dérivés des *O*-acylhydroxylamines⁷ qui interviennent dans l'activation des acides carboxyliques comme par exemple les acylhydroxyphthalimides introduits par Neffkens et Tesser en synthèse peptidique.⁸

RÉSULTATS

Nous décrivons ici nos résultats sur des composés qui présentent l'enchaînement $\text{P}-\text{O}-\text{N}$ obtenus à partir de l'hydroxysuccinimide **a**, de l'hydroxyphthalimide **b** et de l'hydroxypyridone **c**.

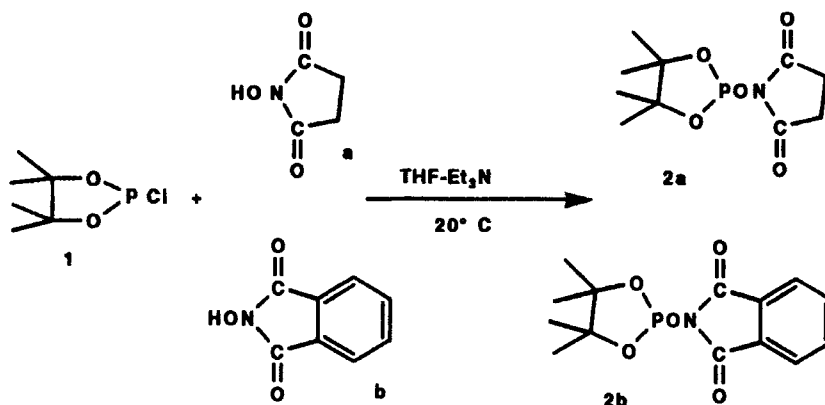


SCHÉMA 3

Le tétraméthyle dioxaphospholane 1 a été choisi comme modèle de départ pour ses propriétés de stabilité. Les composés obtenus 2a et 2b sont isolables à l'état cristallisé sans isomérisation en dérivé tétracoordinés correspondant.

Les composés phosphorés dérivant de l'hydroxypyridone c sont préparés d'une manière similaire, toutefois compte tenu de l'équilibre tautomère $c \rightleftharpoons c1$ il est possible de s'attendre à la formation de deux isomères tels que 2c et 2c1. L'isomère 2c est très largement majoritaire. De plus si la synthèse de 2c est réalisée à partir de l'aminophosphine 4 et non à partir du chlorodioxaphospholane 1 on observe, en milieu basique, une réaction d'isomérisation de 2c en dérivé tétracoordiné 2c'.

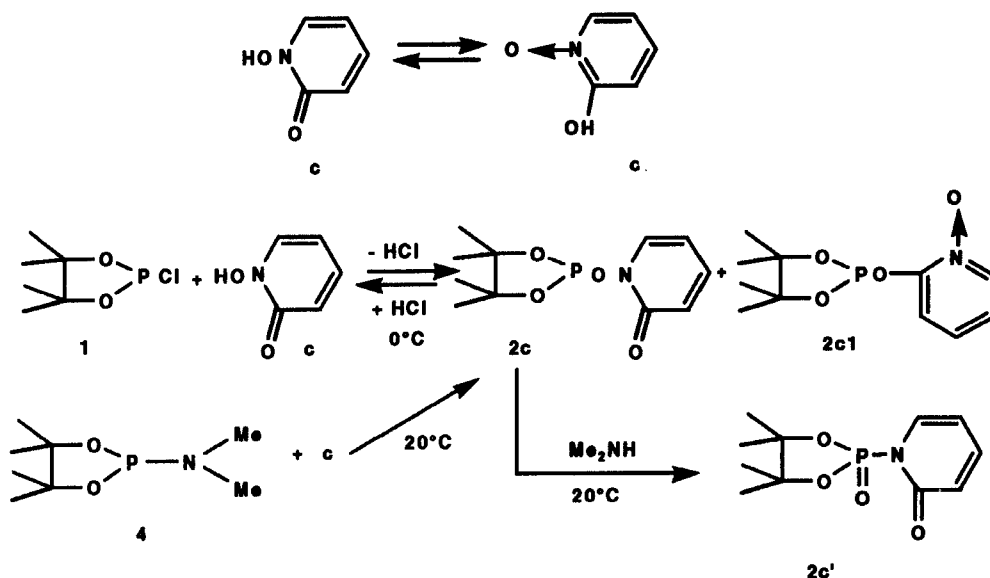


SCHÉMA 4

Les composés 2a et 2b réagissent avec la diméthylamine pour conduire aux spiroposphoranes 3a et 3b. En outre le tétraméthyle diméthylamino dioxaphospholane 4 réagissant avec a et b conduit aux mêmes spiroposphoranes:

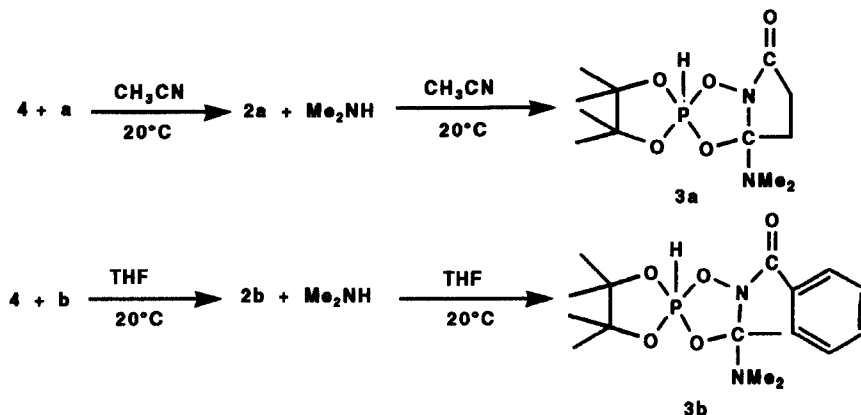


SCHÉMA 5

Dans ce dernier cas il y a formation intermédiaire de **2a** et **2b** (observé expérimentalement) avec mise en liberté de diméthylamine qui attaque au fur et à mesure de sa formation l'un des groupes carbonyl amidique. L'entité chargée qui en résulte se cyclise ensuite en spirophosphorane **3a** et **3b**. La vitesse de ces dernières réactions est largement contrôlée par la nature du solvant, par exemple dans le THF **4** + **b** donne **3b** en quelques heures à 20°C tandis que dans le diméthylacétamide (DMAA) **3b** est formé en quelques minutes et pratiquement quantitativement. Dans des conditions identiques la formation de **3a** est plus lente encore que celle de **3b**. Le DMAA étant difficile à éliminer sous vide à température ordinaire en fin de réaction; nous avons utilisé l'acétonitrile qui permet d'obtenir **3a** quantitativement en 12 heures à 20°C. Nous avons vérifié que **2a** pouvait être attaqué par une autre amine basique que la diméthylamine, par exemple la pyrrolidine pour conduire à un spirophosphorane analogue **4a**.

Ces résultats sont très différents de ceux obtenus en utilisant comme aminophosphine le dioxaphosphorinane A cité dans l'introduction, notamment en ce qui concerne l'évolution univoque vers une structure pentacoordinée nous pensons que ceci est lié aux propriétés spécifiques du cycle tétraméthyle dioxaphospholane.¹⁰

Pour les composés pentacoordinés les deux structures qui nous paraissent les plus vraisemblables selon le mécanisme proposé sont **3b** et **3bx**.

Structure des spirophosphoranes:

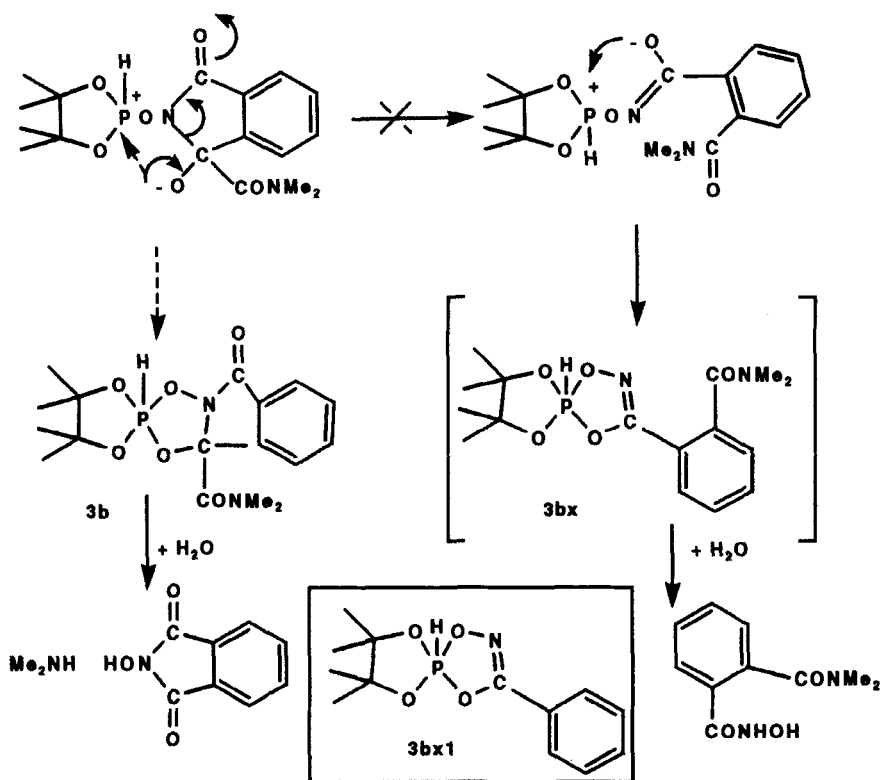


SCHÉMA 5'

Le déplacement chimique observé en ^{31}P -27 ppm. se situe bien dans la gamme des spirophosphoranes comportant une liaison $\text{P}-\text{H}$ et quatre atomes d'oxygène formant avec le phosphore deux cycles pentaatomiques. Par ailleurs la valeur du couplage $\text{P}-\text{H}$, 856 Hz relativement grande pour un spirophosphorane comportant un cycle "pinacolique" semble indiquer que l'autre cycle de la même molécule possède un certain caractère d'insaturation. A titre de comparaison nous avons préparé le nouveau spirophosphorane **3bx1** qui ne diffère de **3bx** que par l'absence du groupe CONMe_2 fixé sur le noyau aromatique. Ceci par réaction de **4** sur l'acide benzhydroxamique.¹⁸ **3bx1** présente pratiquement en ^{31}P les mêmes paramètres que **3b**, en particulier un J_{PH} de 859 Hz; il existe toutefois une différence dans le déplacement chimique en ^1H de $\text{H}-(\text{P})$ entre **3b** 7,86 ppm et **3bx1** 7,91 ppm (voir partie exp.)

La structure **3b** qui comporte un atome de carbone chiral doit exister sous forme de deux diastéréoisomères; ceci explique bien la présence de deux signaux en ^1H et ^{13}C pour le groupe NMe_2 . Un groupe PhCONMe_2 comme dans **3bx** ne donne à 20°C qu'un seul signal. Par contre nous n'observons qu'un seul pic en ^{31}P sur les deux attendus, ce qui n'est pas exceptionnel.

Le choix entre **3b** et **3bx**, sur la seule base des arguments spectrographiques, n'étant pas décisif nous avons procédé à une dégradation ménagée du produit par alcoolyse et hydrolyse. Ces deux réactions ont conduit à l'obtention d'hydroxyphthalimide et de diméthylamine produits normalement attendus à partir de la structure originale **3b**; tandis que **3bx** aurait conduit à la formation d'acide benzhydroxamique substitué en ortho par un groupe diméthylamide. Par ailleurs **3bx1** homologue de **3bx** réagit avec le méthanol légèrement plus rapidement que **3b**; mais en fait la réaction d'alcoolyse de **3b** s'effectue en milieu basique puisqu'il y a libération de diméthylamine. Or si nous ajoutons de la diméthylamine au mélange **3bx1** + méthanol l'alcoolyse est pratiquement instantanée sans détection possible d'intermédiaire. Inversement l'alcoolyse de **3b** est relativement lente avec formation observable de l'intermédiaire pentacoordiné **10**.

Ceci nous a incités à étudier le comportement d'autres structures cycliques tri-coordinées en particulier les dérivés des composés **5**, **6**, **7** et **8** avec **a** et **b**. Le chlorophosphite **5** donne des résultats analogues à ceux obtenus avec le chlorophosphite **1** dans les mêmes conditions de réaction, ainsi **5a** et **5b** ont été isolés. La réaction dans le DMAA est très lente avec l'hydroxyphthalimide **b**, il y a formation de **5b** et du produit d'isomérisation **5b'** (analogue du composé B' schéma 2) d'autres produits secondaires non identifiés sont également formés en petites quantités. De plus l'aminophosphine **6** ne conduit pas comme l'aminophosphine **4** à la formation d'un spirophosphorane.

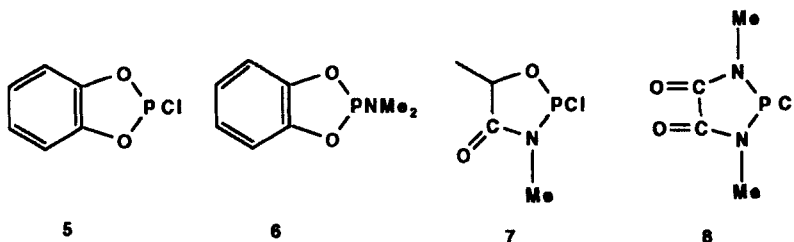


SCHÉMA 6

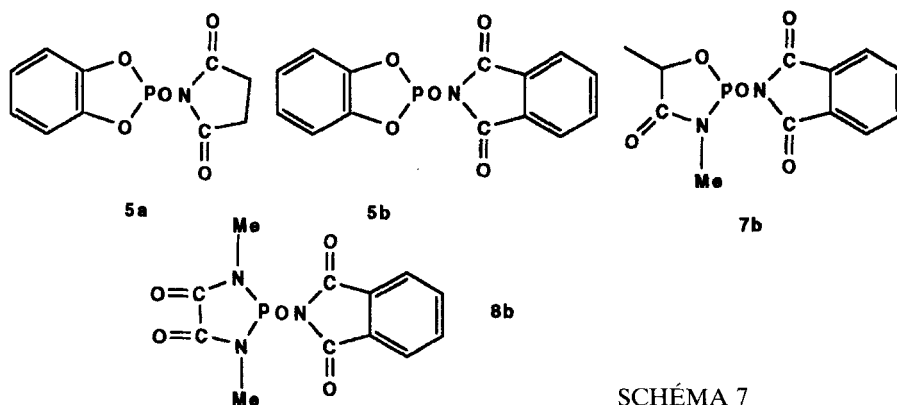


SCHÉMA 7

Le composé **8** dérivant de l'oxalamide¹¹ dans les mêmes conditions de réaction conduit bien avec **b**, à l'aminophosphine **8b**. (30%) mais celle-ci est accompagnée de composés tétracoordinés du phosphore à 14 et 0,6 ppm (60%) qui sont probablement des produits d'isomérisation et d'oxydation de **8b**. Nous pensons que l'instabilité de **8b** est due à la présence de deux atomes d'azote liés au phosphore bien que leurs effets électroniques soient fortement atténués par les groupes carbonyle; cette hypothèse est soutenue par les résultats de la réaction du composé **9** qui dans le THF même à -20°C conduit uniquement à la formation du composé d'isomérisation **9b'**.

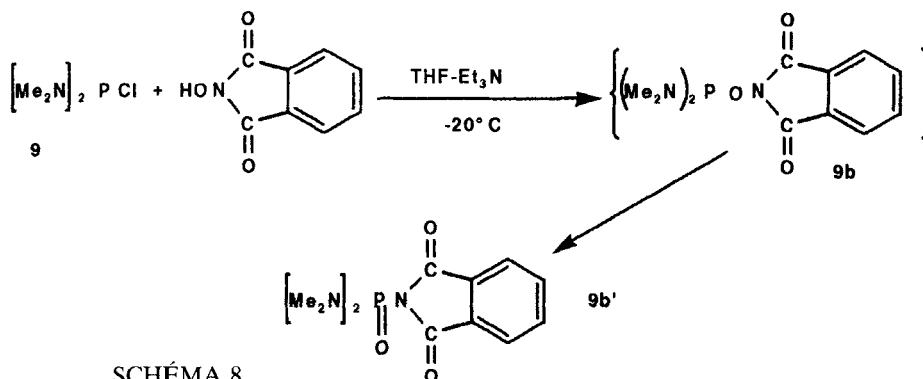


SCHÉMA 8

La réaction du schéma 8 peut être appliquée au cas de l'hydroxysuccinimide avec un résultat identique.

La réaction du composé **7** est intermédiaire entre celle de **8** et de **5** (ou de **1**) c'est à dire que **7b** est formé avec un rendement de l'ordre de 70%.

Les dérivés phosphorés tricoordinés de **a**, **b** et **c** sont décomposés par le chlorhydrate de triéthylamine formé au cours de la réaction de synthèse d'où la nécessité d'éliminer celui-ci le plus rapidement possible en fin de réaction. Pour remédier à cet inconvénient nous avons synthétisé les dérivés triméthylsilylés de **a** et **c** qui remplacent avantageusement ces derniers dans les réactions avec les chlorophosphites. En effet la formation de triméthylchlorosilane volatil simplifie les opérations de purification, évite l'interaction néfaste du chlorhydrate de triéthylamine et permet l'obtention d'un produit brut exempt d'impuretés.

RÉACTIVITÉ

La liaison PO(N) des composés du phosphore pentacoordiné comme **3b** et la liaison PO(N) des composés du phosphore tricoordiné comme **2b** est alcoolysée par le méthanol à 20°C:

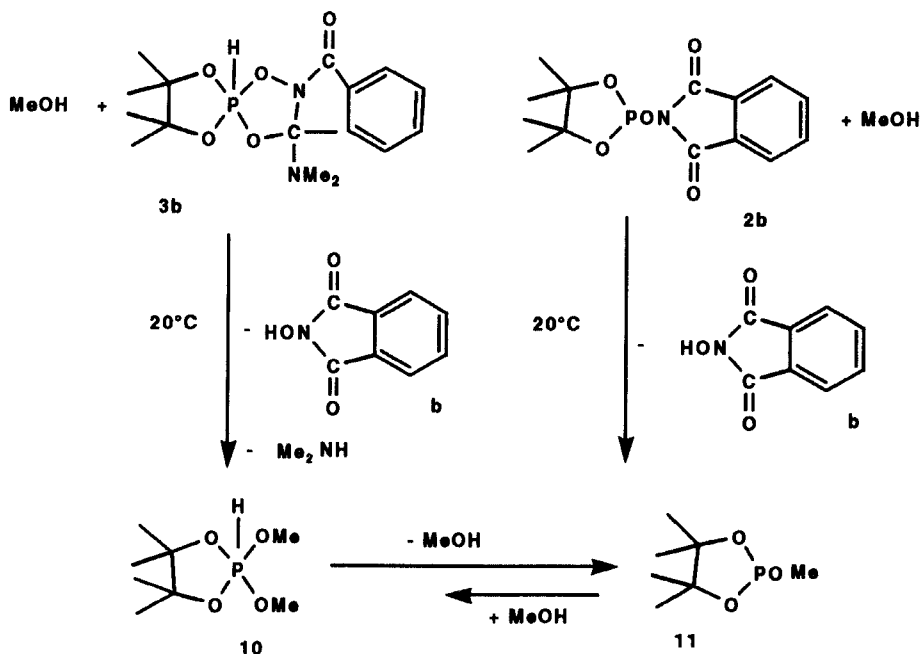


SCHÉMA 9

Dans le cas des spirophosphoranes on observe en RMN du phosphore la diminution d'intensité du doublet correspondant à **3b** tandis que l'on observe simultanément l'apparition du doublet d'heptuplet correspondant à la formation de **10** ($\delta^{31\text{P}}$ -27,7 ppm; J_{PH} 686 Hz, J_{PCH} 20 Hz) ensuite ce dernier élimine du méthanol pour conduire au phosphite **11** ($\delta^{31\text{P}}$ 145 ppm, J_{PCH} 12,2 Hz).¹⁹ Cette dernière réaction est équilibrée, l'équilibre étant fortement déplacé vers **11**.

Les phosphites **5a** et **5b** beaucoup plus réactifs que **2a** et **2b** sont alcoolysés par le méthanol quasi instantanément et quantitativement à 20°C avec élimination d'une molécule d'hydroxyphthalimide ou d'hydroxysuccinimide et formation du méthoxyphosphite correspondant. Même en présence d'un excès de méthanol le cycle aromatique n'est attaqué que très lentement, ainsi au bout de 24 h. il y a formation d'environ 10% de triméthylphosphite. Le composé intermédiaire présumé comportant deux substituants méthoxy avec ouverture du cycle n'est décelé à aucun moment de l'évolution qui se poursuit jusqu'à transformation complète en triméthylphosphite (environ cinq jours).

Le composé **7b** (accompagné de ses impuretés) réagit également très rapidement avec le méthanol. Toutes ces réactions d'alcoolyse ont été effectuées sur des produits synthétisés en présence de Et_3N donc susceptibles de contenir des traces de chlor-

hydrate il y a donc un effet de "catalyse" à prendre en compte. Nous attribuons celui ci à l'existence d'une réaction d'équilibre de la forme:

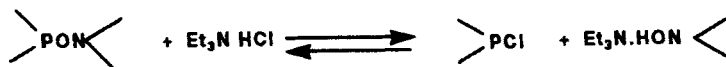


SCHÉMA 10

Cet équilibre est comparable à celui qui a été mis en évidence par Pudovik et coll.¹² dans le cas de la liaison $\text{P}_{\text{III}}\text{N}$ avec le chorhydrate de triéthylamine; il est également comparable à celui que nous avons décrit dans le cas de la liaison $\text{P}_{\text{III}}\text{N}$ avec les acides carboxyliques.¹³

Du fait de l'équilibre proposé schéma 10 la vitesse de réaction observée est celle de la fonction PCL avec le méthanol et non celle de la fonction PON.

En effet le phosphite **5a**, par exemple, préparé avec le dérivé silylé de **a** donc exempt de chlorhydrate de triéthylamine présente avec le méthanol des temps de réaction beaucoup plus importants.: Seulement 36% de transformation en POME au bout de 15 minutes à 20°C contre 100% en moins d'une minute dans les cas cités plus haut. Au bout de 24 heures le degré d'évolution est identique dans les deux cas soit 90% de méthoxy phosphite et 10% de triméthylphosphite.

CONCLUSION

L'enchainement PON est très facilement coupée par alcoolyse et non par aminolyse de telle sorte que cette propriété pourrait être exploitée dans les réactions de phosphorylation sélectives de substrats contenant à la fois des groupements alcools et amines. Par ailleurs la réactivité de PON est plus grande que celle de PN toutes choses égales par ailleurs.

A partir d'un modèle de liaison $\text{P}_{\text{III}}\text{ON}$ comme $(\text{RO})_2\text{PONR}'_2$, les présents résultats et ceux publiés antérieurement permettent de dégager quelques observations sur la stabilité de cette structure en ce qui concerne l'isomérisation $\text{P}_{\text{III}}\text{-P}_{\text{IV}}$, pour un même radical R'_2 .

Le remplacement de $(\text{RO})_2$ par un "cycle pinacol" ou un "cycle pyrocatechol" stabilise la forme P_{III} . Cette propriété est spécifique des cycles pentaatomiques.

De même le remplacement de RO par NR_2 déstabilise la forme P_{III} au profit de la forme P_{IV} .

Enfin si le groupement NR_2 est introduit de manière à former un cycle pentaatomique avec le phosphore comme dans les composés **7b** et **8b** on observe des résultats intermédiaires dûs à l'effet de stabilisation du cycle et à l'effet de déstabilisation du substituant azoté.

Une fois encore nous avons observé les propriétés exceptionnelles du cycle tétraméthyldioxaphospholane dans la formation de structures pentacoordinées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN de ^{31}P sont enregistrés sur un appareil Jeol FX90Q avec l'acide phosphorique à 85% comme référence externe et le TMS comme référence interne. Les spectres RMN de ^1H ont été enregistrés sur un appareil Jeol GSK400 avec le TMS comme référence interne. Les spectres de ^{13}C

ont été enregistrés soit sur FX90Q soit sur GSK 400 avec le TMS comme référence interne. Le solvant utilisé est CDCl_3 . Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler. Tous les solvants utilisés dans les synthèses sont rendus rigoureusement anhydres par les techniques habituelles.

Produits de départ: L'hydroxysuccinimide l'hydroxyphtalimide et l'acide benzhydroxamique sont commerciaux (Fluka et Lancaster); avant emploi ils sont déshydratés par entraînement azéotropique au benzène avec un appareil Dean Stark. La N hydroxy 2 pyridone a été préparée selon Shaw et coll.¹⁴ Les dérivés halogénés du phosphore utilisés comme produits de départ ont été préparés par des méthodes déjà décrites: **1**,¹⁵ **5**,¹⁶ **7**,¹⁷ et **8**.¹¹

Silylhydroxysuccinimide: A 11,5 g d'hydroxysuccinimide (0,1 mole) dans 30 ml de THF on ajoute sous agitation 10 g (0,1 mole) de triéthylamine il y a formation légèrement exothermique du sel qui précipite; on ajoute alors goutte à goutte à la suspension, en atmosphère inerte, 10,8 g (0,1 mole) de triméthylchlorosilane en solution dans 20 ml de THF en maintenant une bonne agitation. La réaction est exothermique. On maintient l'agitation 1 heure après la fin de l'addition et filtre le chlorhydrate d'amine (13,5 g) qui est lavé sur filtre avec trois fois 10 ml de THF. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu distillé $E_{0,2}$ 110°C (cristallise) 16,2 g. Rdt. 86,6%.

δ ¹H 0,3 s (9H); 2,72 s (4 H). δ ¹³C -0,47 (Me₃Si); 25,29 (CH₂); 171,53 (CO).

Silylhydroxypyridone: Même technique que ci dessus, E_{18} 130°C (cristallise) Rdt. 70% F. 84°C. δ ¹H 0,3 s (9H); 6,14; 6,6–6,7; 7,2–7,5 m (4H). δ ¹³C 0,29 (Me₃Si); 104,8; 121,17; 136,25; 137,5; 158,77.

Préparation de 2a: On dissout 1,15 g d'hydroxysuccinimide (0,1 mole) dans 25 ml. de THF; on ajoute 1 g de triéthylamine et par une ampoule à brome on introduit goutte à goutte, sous bonne agitation et en atmosphère inerte, 1,82 g de chlorodioxaphospholane **1** dissout dans 5 ml de THF. Lorsque l'addition est terminée on filtre le chlorhydrate et le filtrat est évaporé sous vide. On obtient un produit brut cristallisé qui est rapidement lavé avec 10 ml d'éther (pour éliminer une petite quantité d'hydroxy tétraméthyle dioxaphospholane formée comme impureté. Ceci entraîne une perte en produit principal). On obtient 1,7 g de **2a** pur F. 110°C. Rdt. 65%.

2a: δ ³¹P 149,7. δ ¹H 1,3; 1,47; 1,52 (3 s, 12H) 2,77 (s, 4H). δ ¹³C 24,55; 24,93; 25,05; 25,38 (CH₃, CH₂) 86,49; 86,82; (COP); 171 (CO).

Préparation de 2b: On utilise la même technique que ci-dessus. L'addition de Et₃N dans la solution d'hydroxyphtalimide provoque une intense coloration rouge. Le milieu se décolore au fur et à mesure de l'addition de chlorodioxaphospholane **1** pour devenir incolore à la fin de celle ci. Le solide obtenu en chassant le solvant est utilisé telquel. F. 52°C. Rdt. 96%.

2b: δ ³¹P 150. δ ¹H 1,34; 1,47; 1,55; 1,61 (4s, 12H); 7,74–7,76; 7,82–7,85; 7,86–7,95 (3 m, 4H). δ ¹³C 24,75; 25,26; 25,56 (CH₃); 86,67; 87 (COP) 123,41; 128,86; 134,55 (arom.); 163 (CO).

Préparation de 2c: Le produit **2c** a été préparé soit à partir de la silylhydroxypyridone soit à partir de l'hydroxypyridone réagissant sur le dérivé chloré **1** (selon les techniques utilisées pour **2a** et **5a**). Le produit brut formé dans ces conditions contient 80% de **2c** δ ³¹P 140,7 ppm (unique espèce décelable dans la zone PIII du spectre de ³¹P) les 20% d'impuretés apparaissent à 14,2 ppm à 10,4 ppm et 4 ppm ceci pour une réaction effectuée à partir de silylhydroxypyridone dans le chloroforme. La même réaction effectuée à partir d'hydroxypyridone dans le DMAA donne un résultat voisin à ceci près qu'il apparait en plus dans la zone PIII du spectre de ³¹P un signal (5%) à 136 ppm qui pourrait être attribué à la structure **2c1**.

Enfin la réaction de l'aminophosphite **4** avec l'hydroxypyridone dans le DMAA à 50–60°C permet d'observer l'évolution suivante: Au bout de quelques minutes le spectre de ³¹P permet d'observer un signal à 149,7 ppm attribuable à **2c**, un signal à 142 ppm très largement majoritaire dû à **4** et un signal à 20 ppm faible. On observe ensuite rapidement au cours du temps la disparition du signal à 151,7 ppm la diminution d'intensité du signal de **4**, l'apparition d'un petit pic à 136,2 ppm (**2c1**?) tandis que le signal à 20 ppm, que nous avons attribué à la formation de **2c'** devient très largement majoritaire.

Si l'on fait passer dans la solution mère de **2c** à 0°C un léger courant d'HCl sec on observe la régénération instantanée du phosphite chloré de départ à 173 ppm.

Toutes les tentatives de recristallisation et d'isolement de **2c** ont échoué.

Préparation de 3a: A 1,1 g d'hydroxysuccinimide dissoute dans 5 ml d'acétonitrile on ajoute 1,9 g d'aminophosphite **4** sous agitation en atmosphère inerte au bout de quelques minutes le milieu précipite. L'agitation est poursuivie pendant 48 heures. Au bout de ce temps le milieu est devenu homogène. Le solvant chassé sous vide laisse une huile incolore contenant 90% de **3a** et 10% d'hydroxytétraméthyl-dioxaphospholane.

3a: δ ³¹P-28,4; J_{PH} 845 Hz. δ ¹H entre 1,27 et 1,34 (m, 12H); 2,61–2,67 (m, 4H); 2,94; 3,01 (2 s, 6H); 7,75 J_{HP} 852,5 Hz (d, 1H). δ ¹³C 22,99–24,76 (m); 27,82; 35,45 et 37,04 (Me de NMe₂); 80; 85,06; 166,79; 170,68. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} $\nu_{\text{CN(N,O)}}$ 1650 cm^{-1} ν_{PH} 2420 cm^{-1} Huile.

Préparation de 3b: A 3,26 g d'hydroxyphthalimide on additionne 40 ml de THF sous azote et bonne agitation, on observe une dissolution partielle. On ajoute ensuite en 5 minutes 3,82 g d'aminophosphite **4**. La réaction est légèrement exothermique et le milieu est maintenu entre 20 et 30°C par un bain d'eau froide. A la fin de l'addition le milieu de couleur orange est homogène. Après 12 heures d'agitation le solvant chassé sous vide laisse déposer un miel coloré en jaune qui en RMN du phosphore ne laisse voir que le composé **3b** et une faible quantité d'hydroxytétraméthyldioxaphospholane (2 à 3%).

3b: $\delta^{31}\text{P}$ -27; J_{PH} 862 Hz. $\delta^1\text{H}$ 1,28; 1,350; 1,357; 1,37 (4 s, 12H) 2,77; 3,1 (2 s, 6H) 7,32 (J_{HH} 7,39 d); 7,42 (J_{HH} 7,73 dd); 7,51 (J_{HH} 7,39 dd); 7,85 (J_{HH} 7,73 d). (4H); 7,86 J_{HP} 856 (1H d). $\delta^{13}\text{C}$ 23,1–24,7 (m.) 34,6 et 38,1 (Me de NMe₂); 80,2; 85; 127,1; 127,5; 128,5; 131,5; 136,3; 163,2; 163,8; 170. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm⁻¹ $\nu_{\text{CN(N,O)}}$ 1650 cm⁻¹ ν_{PH} 2400 cm⁻¹ Huile.

Dans le même spectre il est possible de distinguer les signaux appartenant à l'hydroxytétraméthyldioxaphospholane comme impureté. 1,39 et 1,49 (s) 7,6 J_{HP} 709,52 (d).

Le spiroposphorane **3b** peut également être préparé en faisant passer un courant de diméthylamine parfaitement anhydre dans une solution de **2b** dans le THF.

Note sur la synthèse de 3a et 3b: Des prélèvements effectués au cours de l'évolution des réactions montre la présence, aux temps intermédiaires, de **2a** et **2b**. La précipitation dans la synthèse de **3a** et la coloration dans la synthèse de **3b** semblent correspondre à la formation d'un sel entre la diméthylamine libérée et l'hydroxysuccinimide ou l'hydroxyphthalimide encore non transformées.

Méthanolyse de 3b: Sur un échantillon de **3b** dissout dans le THF on ajoute 10 équivalents de méthanol anhydre. Après trois jours de contact à 20°C un spectre de ^{31}P réalisé sur la solution montre que le phosphore se retrouve à 95% sous la forme de phosphite **11** (Schéma 9) ($\delta^{31}\text{P}$ 148,3 J_{PCH} 12,2 Hz q.) et 5% de phosphorane **10** ($\delta^{31}\text{P}$ -26,7 J_{PH} 686 Hz J_{PCH} 20 Hz dh); ce qui correspond à une transformation quantitative. Le mélange évaporé à sec sous vide laisse un résidu visqueux dont on extrait à l'éther le phosphite **11**. Le résidu est repris par le mélange THF-CHCl₃ (1–1) qui est acidifié par HCl 10N aqueux. On obtient une couche organique et une couche aqueuse. La couche aqueuse contient du chlorhydrate de diméthylamine et la couche organique évaporée à sec laisse un résidu solide qui lavé au chloroforme chaud fond à 252°C et est identifié comme de l'hydroxyphthalimide. L'évolution de la méthanolyse peut être suivie en RMN ^{31}P .

Hydrolyse de 3b: L'hydrolyse réalisée dans le THF avec une quantité stoechiométrique d'eau montre après 12 heures de contact que l'ensemble du phosphore se retrouve sous forme de tétraméthyl hydroxy dioxaphospholane $\delta^{31}\text{P}$ 14,5 J_{PH} 703 Hz. Ici encore il est possible d'isoler le chlorhydrate de diméthylamine et l'hydroxyphthalimide.

Préparation de 3bx1: A 1,37 g (0,1 mole) d'acide benzhydroxamique dans 20 ml d'acétonitrile on ajoute sous bonne agitation et en atmosphère inerte 1,01 g (0,1 mole) de triéthylamine. On introduit ensuite goutte à goutte 1,825 g (0,1 mole) de chlorodioxaphospholane **1** dissout dans 5 ml d'acétonitrile. Quelques minutes après la fin de l'addition le chlorhydrate d'amine est filtré et le filtrat évaporé sous vide. Il reste un sirop contenant encore du chlorhydrate il est repris par deux fois 5 ml d'éther et filtré. L'éther chassé sous vide il reste 2,5 g de **3bx1** sous forme d'huile. Rdt. 90%. $\delta^{31}\text{P}$ -26,85 J_{PH} 849,6 Hz. $\delta^1\text{H}$ 1,37–1,38 (12H m); 7,39–7,45 (3H m); 7,83–7,85 (2H d); 7,91 (1H d) J_{HP} 852,5 Hz. $\delta^{13}\text{C}$ 23,18–24,28 (m); 80,17; 85,25; 126,44; 128,43; 131,36; 164,20.

Préparation de 4a: A 0,25 g de phosphite **2a** dans 1 ml de THF on ajoute 0,071 g de pyrrolidine et 2 ml de chloroforme. Le mélange est légèrement chauffé à 50–60°C quelques minutes puis laissé au repos 12 heures. Au bout de ce temps on a une faible fraction cristallisée qui est éliminée (elle contient deux impuretés P^{IV} et une petite quantité de **4a**). Le solvant est évaporé sous vide, il reste une huile constituée de **4a** (85%) contenant encore 15% d'une impureté à $\delta^{31}\text{P}$ 19 ppm J_{PH} 659 Hz **4a** $\delta^{31}\text{P}$ -27,8 ppm J_{PH} 849,6 Hz. $\delta^1\text{H}$ 7,73 J_{HP} 848,6.

Préparation de 5a: (1^{ère} méthode) A 1,74 g (0,01 mole) de benzo chlorodioxaphospholane **5** dans 20 ml de benzène on ajoute 1,87 g (0,01 mole) d'hydroxysuccinimide silylée. Le mélange est agité sous atmosphère d'azote sec et progressivement chauffé à 40–45°C pendant 15 minutes (un spectre de ^{31}P réalisé à ce moment montre que l'on a 50% de transformation), on continue le chauffage 15 minutes en portant la température à 80°C. **5a** commence à précipiter; on arrête le chauffage et chasse sous vide le triméthylchlorosilane formé et environ 10 ml de benzène. On filtre sous atmosphère inerte et obtient 2 g de cristaux de **5a** F. 130°C Rdt. 79%. Le produit est stable conservé en atmosphère rigoureusement anhydre. $\delta^{31}\text{P}$ 128,7. $\delta^1\text{H}$ 2,39 (s, 4H) 7–7,05 et 7,16–7,18 (m, 4H).

Préparation de 5b: (2^{ème} méthode) A 1,62 g (0,01 mole) d'hydroxyphthalimide dissoute dans 30 ml de THF on ajoute 1 g de triéthylamine, le mélange rougit et précipite partiellement; dans ce mélange

vigoureusement agité et maintenu à 20°C par un bain d'eau on ajoute goutte à goutte par une ampoule à brome 1,74 g (0,01 mole) de phosphite chloré **5** dans 5 ml de THF. A la fin de l'addition le mélange est incolore et la réaction terminée. On filtre et le filtrat est évaporé sous vide à 20°C. On obtient des cristaux blancs de **5b** 2,8 g 93% F 125°C. Le produit peut être cristallisé dans le benzène ou le chloroforme. $\delta^{31}\text{P}$ 132,8. $\delta^1\text{H}$ 6,8–6,9; 7–7,2; 7,6–7,8 (trois m).

5a peut être également préparé par cette méthode bien que la première méthode soit préférable pour l'obtention directe d'un produit pur.

Préparation de 7b et 8b (non isolés): Les composés **7b** et **8b** ont été préparés par réaction de leurs dérivés chlorés correspondants **7** et **8** sur l'hydroxyphthalimide en présence de Et_3N dans le THF comme décrit ci-dessus. Le filtrat examiné en RMN de ^{31}P permet par intégration des signaux d'évaluer le rendement brut de la réaction. Toute tentative d'isolement de **7b** et de **8b** a conduit à une rapide altération des produits.

7b $\delta^{31}\text{P}$ 146,5 et 154,5 ppm (deux diastéréoisomères) 70% impuretés: 15,2–12,3–7,2 et 1,2 ppm 30%.

8b $\delta^{31}\text{P}$ 112 ppm 30% impuretés: 14 et 20 ppm 60%.

Préparation de 9b': On emploie la même technique que pour **2a** à partir de la bis diméthylamino chloro phosphine **9** et d'hydroxyphthalimide. La réaction est très exothermique et le milieu est refroidi par un bain d'eau glacée. Le solide brut obtenu par évaporation du filtrat est lavé à l'éther F. 122°C Rdt. 84,7%. Le produit recristallisé dans le benzène fond à 132°C.

$\delta^{31}\text{P}$ 6,5. J_{PNCH} 10,2 Hz. $\delta^1\text{H}$ 2,81 (d) J_{HCNOP} 10,72 Hz; 7,82; 7,92. La réaction effectuée à –40°C conduit exactement au même résultat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Y. L. Kruglyak, M. A. Landau, G. A. Leibovskaya, I. V. Martinov, L. I. Saltykova and M. A. Sokolskii, *Zhur. Obsch. Khim.*, 215 (1969).
2. C. Brown, R. F. Hudson, A. Maron and K. A. F. Record, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 633 (1976); M. R. Banks and R. F. Hudson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 463 (1989).
3. A. R. Burilov, M. A. Pudovik and A. N. Pudovik, *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, 945 (1986).
4. L. Lopez et J. Barrans, *CR. Acad. Sci. Fr. (c)*, **271**, 472 (1970).
5. M. P. Osipova, R. V. Volkova and I. A. Zlobina, *Zhur. Obsch. Khim.*, **55**, 697 (1985).
6. M. K. Gachev and E. E. Nifant'ev, *Zhur. Obsch. Khim.*, **59**, 1729 (1989).
7. "Peptide Synthesis" (second Ed.), M. Bodansky, Y. S. Klausner and M. A. Ondetti, John Wiley & Sons 1976.
8. G. H. L. Nefkens and G. I. Tesser, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 1263 (1961).
9. E. N. Shaw, "Pyridine and its Derivatives" part II, E. Klingsberg, Ed., Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y., 1961, chapter IV.
10. R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 407 (1975).
11. M. Becke-Goehring and M. R. Wolf, *Ztsch. Anorg. Allg. Chem.*, **373**, 245 (1970).
12. V. N. Eliscenkov, A. N. Pudovik, S. G. Fattakov and N. A. Serkina, *Zhur. Obsch. Khim.*, **40**, 498 (1970); T. Kh. Gazizov, A. D. Pashinkin and A. N. Pudovik, *Zhur. Obsch. Khim.*, **40**, 2130 (1970).
13. R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4161 (1972).
14. E. Shaw, J. Bernstein, K. Loser and W. A. Lott, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 4362 (1950).
15. A. Zwierzak, *Can. J. Chem.*, **45**, 2501 (1967).
16. L. Anschütz, W. Brocker, R. Neher and Ohnheiser, *Chem. Ber.*, **76**, 218 (1943).
17. R. Burgada et C. Laureço, *J. Organomet. Chem.*, **66**, 255 (1974).
18. A. Munoz, M. Koenig, R. Wolf et F. Mathis, *CR. Acad. Sc. Paris (C)*, **277**, 121 (1973).
19. M. T. Boisdon, C. Malavaud, F. Mathis et J. Barrans, *Tetrahedron Letters*, **39**, 3501 (1977).
20. W. Schwarz, E. Fluck and M. Vargas, *Phosphorus and Sulfur*, **5**, 217 (1978).