

This article was downloaded by:

On: 28 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>

NOUVELLES PETITES MOLÉCULES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES : PRÉPARATION D'ÉPOXYPHOSPHONATES α -CHLORÉS. ÉTUDE DE LEUR TRANSFORMATION EN α -CÉTOPHOSPHONATES β -HALOGÉNÉS

Ph. Coutrot^a; C. Grison^a; M. Lecouvey^a; A. Kribii^b; A. El Gadi^{ab}

^a Institut Nancéien de Chimie Moléculaire, FR CNRS 1742, Laboratoire de Chimie Organique II, UMR CNRS 7565, Université Henri, Vundoeuvre-lés-Nancy, Cédex, France ^b Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc

To cite this Article Coutrot, Ph. , Grison, C. , Lecouvey, M. , Kribii, A. and Gadi, A. El(1998) 'NOUVELLES PETITES MOLÉCULES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES : PRÉPARATION D'ÉPOXYPHOSPHONATES α -CHLORÉS. ÉTUDE DE LEUR TRANSFORMATION EN α -CÉTOPHOSPHONATES β -HALOGÉNÉS', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 133: 1, 167 — 193

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509808032463

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509808032463>

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.

NOUVELLES PETITES MOLÉCULES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES : PRÉPARATION D'ÉPOXYPHOSPHONATES α -CHLORÉS. ÉTUDE DE LEUR TRANSFORMATION EN α -CÉTOPHOSPHONATES β -HALOGÉNÉS

PH. COUTROT^{a*}, C. GRISON^a, M. LECOUEVEY^a, A. KRIBI^b and
A. EL GADI^{ab}

^a*Institut Nancéien de Chimie Moléculaire, FR CNRS 1742, Laboratoire de Chimie
Organique II, UMR CNRS 7565, Université Henri Poincaré – Nancy I, BP 239,
54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cédex, France and* ^b*Université Ibn
Tofaïl, Faculté des Sciences, BP 133, Kenitra, Maroc*

(Received 3 July, 1997 ; In final form 22 September, 1997)

A range of α -chlorinated epoxyphosphonates has been prepared by epoxidation of α -halogenated vinylphosphonates with an excess of MCPBA. The thermal rearrangement and the reactions of these new phosphonates with magnesium halides that lead to β -halogeno α -ketophosphonates are described.

Keywords: α -halogenated epoxyphosphonates; β -halogenated α -ketophosphonates; epoxidation; thermal rearrangement; magnesium halides

INTRODUCTION

Les phosphonates α -substitués par un motif époxydique ou cétonique manifestent fréquemment des propriétés particulières qui sont dues à la proximité de deux groupes fonctionnels dont la réactivité se trouve modifiée et souvent exaltée. Ce comportement singulier confère à ces dérivés phosphorés des intérêts divers. Ils possèdent en particulier des propriétés biologiques qui sont exploitées dans le domaine de l'antibiothérapie et de

* Corresponding Author.

la chimiothérapie antivirale : l'acide L-*cis*-1,2-époxypropylphosphonique, ou fosfomycine, est le chef de file d'une famille d'antibiotiques à large spectre dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la pyruvyltransférase¹ ; le phosphonoformate, ou foscarnet, est actuellement le seul agent antiviral commercialisé capable d'agir par inhibition directe de l'ADN-polymérase, sans phosphorylation préalable² ; les α -cétophosphonates possèdent des propriétés chélatantes vis à vis des cations divalents³. Ces derniers sont également des auxiliaires de synthèse très intéressants, souvent utilisés dans la préparation d' α -aminophosphonates⁴, d' α -hydroxyphosphonates⁵, de β -cétophosphonates⁶, de difluorophosphonates⁷, d'imino-phosphonates⁸, d' α -hydroxyméthylène-diphosphonates⁹ et d'hétérocycles phosphorylés^{8a,10}. La proximité des fonctions phosphonique et cétonique fragilise cependant considérablement la liaison C-P. Cette propriété a été exploitée dans l'utilisation du groupe phosphoryle comme motif activant la fonction acide carboxylique¹¹. Les α -acylphosphonates ont également été utilisés comme agents de contrôle de la stéréochimie de certaines condensations aldoliques¹².

Les synthèses d'époxyphosphonates α -halogénés et d' α -cétophosphonates β -halogénés représentent encore un domaine peu exploré¹³. Analogues phosphorylés des esters glycidiques α -halogénés et des α -cétoesters β -halogénés, ils pourraient constituer des précurseurs synthétiques d'inhibiteurs enzymatiques des processus biologiques mettant en jeu le motif pyruvique. C'est en fait cette dernière motivation qui est à l'origine de cette étude puisqu'une préparation de l'analogue phosphonique¹⁴ de l'acide 3-déoxy-D-*manno*-2-octulosonique (KDO), dont nous avons décrit par ailleurs une voie originale d'accès¹⁵, est conçue à partir d'un α -cétophosphonate précurseur préparé par une méthode relativement sophistiquée¹⁴ susceptible d'alternative.

Le présent article présente donc l'étude d'une voie d'accès nouvelle à des α -cétophosphonates par une séquence réactionnelle permettant d'introduire le motif $-\text{CO}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ à partir d'un dérivé carbonylé avec augmentation d'un carbone de la chaîne carbonée initiale, alors que la méthode classique consiste à faire agir un phosphite de trialkyle sur un chlorure d'acide sans changement de la chaîne carbonée initiale¹³. Par analogie avec les travaux que nous avons développés en série α -cétoester^{15,16}, la construction d'un groupe α -cétophosphonate peut en effet être imaginée en deux séquences : préparation d'un époxyphosphonate α -halogéné, puis transformation de ce dernier par le diiodure de mag-

nésium en α -cétophosphonate β -iodé. La réduction ultérieure de la liaison carbone-iodé par une solution d'hydrogénosulfite de sodium doit alors conduire à un α -cétophosphonate (Schéma 1).

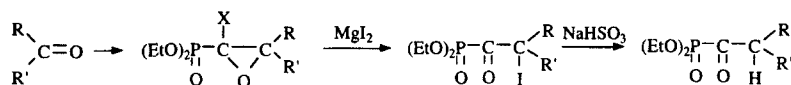


SCHÉMA 1

Plus précisément, nous décrivons ici pour la première fois, l'accès aux époxyphosphonates α -chlorés et leur transformation en α -cétophosphonates β -chlorés par isomérisation thermique, ainsi que leur comportement vis à vis des halogénures de magnésium.

RESULTATS ET DISCUSSION

Préparation des époxyphosphonates α -halogénés

Il a été montré précédemment que les esters glycidiques α -halogénés étaient aisément accessibles par réaction des carbanions-énolates dérivés des dihalogénoacétates d'isopropyle, obtenus par action de l'isopropylate de potassium en milieu isopropanol, sur les dérivés carbonylés^{15,16}. Cette méthode ne permet pas l'accès aux structures analogues phosphorylées. En effet, les réactions de l'anion lithié dérivé du dichlorométhylphosphonate de diéthyle sur les dérivés carbonylés n'évoluent pas vers l'époxydation de Darzens, mais vers l'oléfination concurrente de Horner. La diminution de l'électrophilie du phosphore réalisée avec les carbanions dichlorés issus de phosphonamide ou d'oxyde de phosphine n'est pas non plus suffisante pour ralentir l'attaque de l'alcoolate intermédiaire sur le centre phosphoré dans la réaction de Horner ; la formation de la *gem*-dihalogénooléfine est inévitable¹⁷ (Schéma 2).

Une deuxième voie d'approche à ces structures peut être conçue sur la capacité d' α -halogénéation d'un carbanion phosphonate dérivé d'un époxyphosphonate en supposant qu'il soit possible de réaliser la préparation de ce carbanion. Des travaux antérieurs réalisés par notre équipe ont en effet

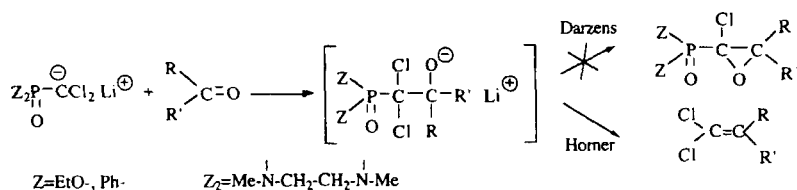


SCHÉMA 2

montré qu'il était possible d'introduire un atome de chlore sur le carbone α d'un phosphonate, par réaction avec CCl_4 des anions lithiens dérivés d'aziridines phosphonates¹⁸, de chloro-¹⁹ ou de bromométhylphosphonates²⁰, de benzyl-²¹, d'aryliothiométhyl-²² ou d'aryl sélénométhylphosphonates²³. Cependant, dans le cas des époxyphosphonates, l'halogénéation directe par voie organolithienne est inopérante¹⁷. La même transformation est impossible par voie radicalaire¹⁷ (Schéma 3).

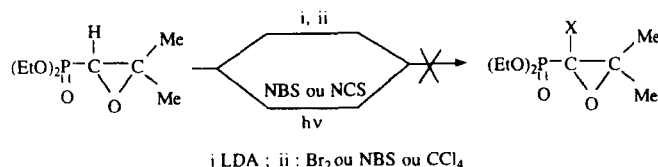


SCHÉMA 3

L'approche synthétique que nous proposons ici repose sur une époxydation classique des phosphonates vinyliques α -chlorés **1** (Schéma 4) :

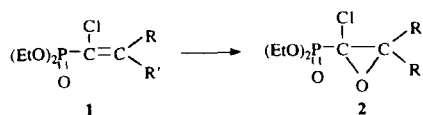


SCHÉMA 4

Aucune synthèse de ce type, dans cette famille de composés, ne semble encore décrite. A notre connaissance, un exemple d'époxydation d'un

vinylphosphonate α,β -dichloré²⁴ et quelques essais d'époxydation de vinylphosphonates non halogénés en α sont seulement connus²⁵.

Les phosphonates vinyliques α -chlorés précurseurs, **1**, sont obtenus par réaction de Horner à l'aide de l'anion lithié du chlorométhylènediphosphonate de tétraéthyle, généré *in situ* dans la phosphonométhylénation du chlorophosphate de diéthyle par le carbanion lithien issu du méthyl phosphonate de diéthyle. Les oléfines sont obtenues majoritairement sous la configuration Z (73 à 90%)²⁶.

Les phosphonates vinyliques **1** ont alors été soumis à l'action de deux types d'agents d'époxydation, le MCPBA et *t*-BuOOLi. L'utilisation du *tert*-butylperoxydate de lithium s'accompagne d'une isomérisation des époxyphosphonates formés **2** en acylphosphonates **3**, qui subissent, *in situ*, une dégradation importante résultant de la coupure de la liaison C-P (Schéma 5).

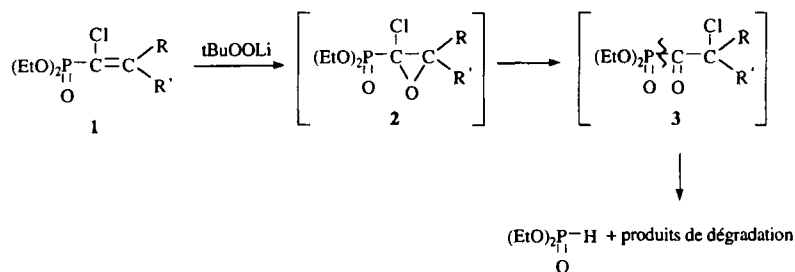


SCHÉMA 5

Bien qu'on observe le même type d'évolution du milieu réactionnel avec l'acide *métachloroperbenzoïque*, celui-ci offre des conditions plus favorables à l'obtention de ces molécules relativement fragiles **2** dans la mesure où leur isomérisation *in situ* en **3**, est alors plus limitée. Cependant, la présence simultanée du motif phosphonate et de l'atome de chlore désactive fortement la double liaison éthylénique et la réaction nécessite l'utilisation d'un large excès de MCPBA à reflux du dichlorométhane et une durée de réaction très longue. Quatre équivalents de peracide sont nécessaires pour permettre la conversion totale des vinylphosphonates **1** en époxyphosphonates **2** après 240 heures de réaction. Dans le but d'optimiser les conditions d'oxydation, différents essais ont été réalisés avec du

MCPBA en solution aqueuse à différentes concentrations (50% à pur). Le meilleur compromis entre une bonne efficacité de l'agent époxydant et une bonne stabilité de ce dernier dans les conditions de réaction, est réalisé avec une solution aqueuse commerciale à 70–75%. L'ensemble des structures étudiées et les résultats obtenus dans ces conditions réactionnelles sont présentés dans le tableau I.

TABLEAU I Epoxydation des vinylphosphonates α -chlorés 1

Essai	R	R'	I: Z/E	% 2 ^a (cis/trans)	% 3 ^a	% 2 ^b
1	iPr	H	80/20	98 (80/20)	0	88
2	CH ₃	H	90/10	70 (77/23)	27	53
3	C ₂ H ₅	H	85/15	78 (78/22)	22	70
4	Pr	H	85/15	80(83/17)	14	70
5	iBu	H	85/15	87 (67/33)	13	81
6	PhCH ₂ CH ₂	H	90/10	84 (68/32)	16	78
7	Ph-CH-CH ₃	H	90/10	99 (90/10)	0	89
8	C ₂ H ₅ -CH-CH ₃	H	80/20	97 (80/20)	0	87
9	Ph	H	85/15	5	95	0
10	Et	Me	60/40	10	90	0

a : proportions relatives en 2 et 3 évaluées par RMN ³¹P avant traitement du milieu réactionnel.

b : rendement en produit purifié après chromatographie sur colonne de silice.

L'évolution du milieu réactionnel peut être suivie par RMN ³¹P. Les époxyphosphonates 2 sont identifiés par deux signaux fins situés entre 7,1 et 8,2 ppm correspondants respectivement à chaque isomère géométrique trans et cis (l'isomère trans est celui qui présente le groupe R et le chlore en position trans sur l'époxyde, l'isomère cis est celui qui présente le groupe R et le chlore en position cis sur l'époxyde). Les signaux des vinylphosphonates 1 résonnent à champ légèrement plus fort (entre 5,6 et 7,6 ppm). Le dérivé oléfinique 1E est époxydé beaucoup plus rapidement que son isomère 1Z. La paresse du vinylphosphonate 1Z à l'oxydation allonge considérablement la durée de réaction et entraîne l'isomérisation thermique partielle des époxyphosphonates les plus fragiles en acylphosphonates 3. Les époxyphosphonates 2 qui subissent *in situ* une isomérisation partielle

sont les composés pour lesquels $R=\text{alkyle}$, $R'=\text{H}$ avec **R** ne possédant aucune ramification en position C3 (essais 2,3,4,5,6,10). Les époxyphosphonates **2** qui possèdent les motifs $R=\text{Ph}$, $R'=\text{H}$ (essai 9) ou $R=\text{Et}$, $R'=\text{Me}$ (essai 10) sont beaucoup plus fragiles et sont pratiquement totalement isomérisés *in situ* en α -cétophosphonates β -chlorés **3**. Les acylphosphonates **3** ainsi formés sont facilement repérés à champ fort entre $-6,4$ et $-7,0$ ppm. Ce comportement des époxyphosphonates est tout à fait comparable à celui des esters glycidiques α -chlorés ayant un substituant aromatique ou deux substituants alkyles en position 3, qui sont difficilement isolables, car ils s'isomérisent très facilement en α -cétoesters β -chlorés²⁷. Les acylphosphonates **3** sont séparés des époxyphosphonates **2** par lavage au moyen d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Une chromatographie sur colonne de silice est nécessaire pour séparer les époxyphosphonates **2** des dernières traces d'acides métachlorobenzoïque et métachloroperbenzoïque, et éventuellement du vinylphosphonate n'ayant pas réagi. Les rendements obtenus en produits **2**, évalués avant traitement ou après purification, reflètent leur fragilité thermique : les meilleurs résultats sont obtenus avec les structures ramifiées sur le carbone 3. Dans le cas des essais 9 et 10 où l'isomérisation est prépondérante, des essais de chromatographie sur colonne de silice du brut réactionnel n'ont pas permis d'isoler les α -cétophosphonates **3** purs car ils se dégradent sur la colonne.

Les rapports *cis/trans* des époxydes **2** porteurs de structures ramifiées en C3, qui ne subissent pas d'isomérisation en α -cétoesters β -chlorés lors de leur formation (essais 1,7 et 8), sont identiques aux rapports *Z/E* des vinylphosphonates correspondants **1** de départ. La réaction d'époxydation est donc stéréospécifique. Cette observation permet l'attribution des configurations *cis/trans* des époxydes **2**. D'une façon générale, les époxyphosphonates **2-cis** se distinguent facilement par RMN ^{31}P et ^{13}C des époxyphosphonates **2-trans**, par un déblindage de certains de leurs signaux. En RMN ^{31}P , les époxyphosphonates **2-cis** présentent un signal à champ plus faible entre 7,9 et 8,2 ppm tandis que les isomères *trans* résonnent entre 7,1 et 7,6 ppm ; en RMN ^{13}C , les époxyphosphonates **2-cis** se caractérisent par un déblindage du signal du carbone C1 du pont époxydique dans une zone située entre 73,0 et 75,0 ppm tandis que pour les isomères *trans* ce signal se situe entre 72,0 et 74,2 ppm.

En revanche pour les autres cas à motif **R** linéaire ou aromatique, les rapports *cis/trans* en époxydes **2** sont inférieurs aux rapports *Z/E* des olé-

finer **1** de départ. Ces résultats peuvent être interprétés par la plus grande facilité d'isomérisation des époxydes **2**-cis en α -cétophosphonates **3** par rapport à celle des époxydes **2**-trans.

Dans les cas où les motifs R sont linéaires (essais 2,3,4,5 et 6), l'importance de l'isomérisation observée en cours de réaction pouvait laisser espérer la conversion totale des époxydes **2** en acylphosphonates chlorés **3** par prolongement du chauffage du milieu réactionnel. Cependant cette voie d'accès direct aux α -cétophosphonates **3** s'accompagne aussi de dégradation; des conditions d'isomérisation plus douces et généralisables à l'ensemble des époxyphosphonates **2** ont alors été recherchées dans le but d'obtenir ces α -cétophosphonates **3** de façon plus efficace.

Isomérisation des époxyphosphonates α -chlorés **2**

Les meilleures conditions opératoires pour l'isomérisation thermique ont tout d'abord été recherchées sur deux époxyphosphonates modèles **2**, différant par leur degré de ramification ($R=iPr$, $R'=H$ et $PhCH_2CH_2-$, $R'=H$) et donc par leur sensibilité à l'isomérisation. Afin de ne pas être limité par un point d'ébullition trop bas du solvant, les dérivés époxydiques ont été dilués dans le toluène, puis chauffés à reflux (méthode A, tableau II).

TABLEAU II Isomérisation thermique des époxyphosphonates α -chlorés **2**

Essai	R	R'	méthode	Durée de réaction (h)	% 2	% 3	% $(EtO)_2P(O)H$
1	iPr	H	A	48	48	27	14*
2	iPr	H	B	24	15	80	5
3	$PhCH_2CH_2$	H	A	24	65	33	2
4	$PhCH_2CH_2$	H	B	2	8	90	0
5	Et	H	B	2	10	80	5*
6	Pr	H	B	2	10	80	10
7	iBu	H	B	2	10	83	7
8	$Ph-CH-Me$	H	B	24	15	71	10*
9	$Et-CH-Me$	H	B	24	5	81	5*

* Un épaulement sur le signal du phosphite de diéthyle est observé en RMN ^{31}P , il correspond au complément à 100% établi à partir de la somme des intégrales $2+3+(EtO)_2POH$ +épaulement.

Le réarrangement thermique reste lent à cette température, est incomplet et s'accompagne d'un début de coupure de la liaison C-P, comme en témoigne la présence de phosphite de diéthyle (essais 1 et 3).

Les esters glycidiques α -chlorés, analogues carbonés des époxyphosphonates α -chlorés, s'isomérisent plus au moins facilement en chloropyruvates selon leur structure. Dans les cas les plus difficiles, la présence d'une quantité catalytique de pyridine facilite l'ouverture de l'époxyde et sa transformation en chlorocétoester²⁷. Ces conditions particulières ont été adaptées à la transposition des époxyphosphonates α -chlorés **2** en leurs isomères cétoniques **3** (méthode B). La comparaison des résultats est particulièrement significative (essais 2 et 4). On observe une nette accélération de l'isomérisation en présence de pyridine pour les deux structures étudiées. Ainsi, pour R=iPr, R'=H un reflux de 24 heures en présence d'une goutte de pyridine entraîne un taux de conversion en α -cétophosphonate chloré de 80%. A ce stade de la réaction, il est préférable de ne pas poursuivre l'isomérisation, car les premiers signes de coupure de la liaison C-P apparaissent. Ces conditions représentent le meilleur compromis entre un bon avancement de la réaction et un minimum de dégradation. Dans le cas de l'essai 4, le taux de conversion atteint 90% après deux heures de chauffage et aucune trace de phosphite de diéthyle n'est détectée en RMN ³¹P. La réaction s'effectue donc proprement et efficacement dans ces conditions opératoires. Elle a été reproduite dans les mêmes conditions avec les autres époxydes **2**. L'isomérisation terminée, les sels de pyridinium sont éliminés, après évaporation du toluène, par précipitation à l'aide d'éther diéthylique et filtration. L'instabilité des acylphosphonates chlorés **3** ne permet cependant pas de les séparer des époxyphosphonates résiduels **2** et des traces de phosphite de diéthyle éventuelles. Le tableau II regroupe les taux de conversion des époxyphosphonates α -chlorés **2** en cétophosphonates **3** évalués par RMN ³¹P sur le brut réactionnel, et non pas les rendements des structures **3** isolées pures. Les écarts entre les déplacements chimiques de l'hydrogène porté par le carbone 2 en RMN ¹H ($\Delta\delta\approx 1,7\text{ppm}$), ceux de l'atome de phosphore en RMN ³¹P ($\Delta\delta\approx 13\text{ppm}$) et ceux du carbone directement lié au phosphore en RMN ¹³C ($\Delta\delta\approx 130\text{ppm}$) sont suffisamment importants dans les structures époxydiques **2**, et cétoniques **3**, pour permettre une identification non ambiguë de ces structures à partir des spectres de leurs mélanges.

Il est clair que le degré de substitution du carbone 3 influe directement sur la facilité d'isomérisation. Les structures **2** qui présentent un groupe

méthylène dans cette position subissent une transposition plus aisée. Elle est quasi totale après 2 heures de réaction (essai 7) au lieu de 24 heures pour un motif méthine (essai 2). Il est à noter que ces conditions (méthode B) constituent une méthode générale d'isomérisation thermique d'époxyphosphonates α -chlorés **2** en α -cétophosphonates β -chlorés **3**, limitant de façon importante le mode principal de dégradation de ces derniers par coupure de la liaison C-P. Tous les époxyphosphonates α -chlorés étudiés **2** se réarrangent par migration de l'halogène et non par celui du motif phosphorylé. Jusqu'à présent seuls les motifs aryles avaient une aptitude migratrice plus grande qu'un groupe phosphonate dans ce type de réarrangement concernant des époxyphosphonates non halogénés^{25,28}. L'aptitude migratrice dans les transpositions d'époxyphosphonates est ainsi complétée et la sequence devient : Ph,Cl>(EtO)₂P(O)>H>alkyle.

Malgré leur grande fragilité, les α -cétophosphonates β -chlorés **3** peuvent être conservés à température ambiante pendant environ trois jours pour les structures les plus sensibles (R=Et, Pr, PhCH₂CH₂, R'=H) et environ sept jours pour les composés ramifiés (R=iPr, Et-CH-Me, Ph-CH-Me, R'=H) sans qu'il apparaisse de sous-produits de dégradation. Un stockage à -15°C permet de prolonger leur stabilité jusqu'à un mois pour les motifs R linéaires et trois mois pour les motifs ramifiés.

Transformation des époxyphosphonates α -chlorés **2** en α -cétophosphonates β -halogénés **3** par les halogénures de magnésium

Des essais comparatifs ont été réalisés avec les trois halogénures de magnésium MgCl₂, MgBr₂ et MgI₂ sur l'époxyphosphonate α -chloré **2** porteur d'un motif isopropyle qui a servi de modèle à cette étude, puis les conditions du meilleur essai ont été appliquées à l'ensemble des époxyphosphonates **2** précédemment préparés (Schéma 6).

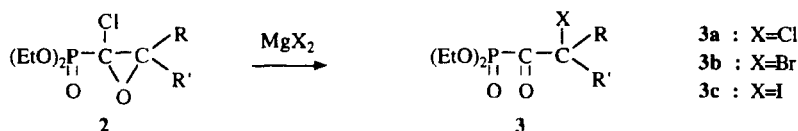


SCHÉMA 6

Le dibromure de magnésium est préparé par action du 1,2-dibromoéthane sur du magnésium dans l'éther anhydre. Le chlorure de magné-

sium peut être obtenu selon le même principe à condition d'opérer dans le THF. MgI_2 est préparé par action directe du magnésium métal sur le diiode dans l'éther anhydre. Le tableau III résume les résultats obtenus.

TABLEAU III Transformation des époxyphosphonates α -chlorés par les dihalogénures de magnésium

Essai	R	R'	n MgX_2	durée (h)	% $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$	% 2	% 3
1	iPr	H	4 MgCl_2	52	0	95	5
2	iPr	H	2 MgBr_2	28	5	50	45
3	iPr	H	4 MgBr_2	24	0	10	90
4	PhCH_2CH_2	H	4 MgBr_2	2	0	15	85
5	Et	H	4 MgBr_2	2	0	5	95
6	Pr	H	4 MgBr_2	24	5	5	90
7	iBu	H	4 MgBr_2	2	10	20	70
8	Ph-CH-Me	H	4 MgBr_2	24	5	15	80
9	Et-CH-Me	H	4 MgBr_2	24	20	10	70
10	iPr	H	2 MgI_2	5	10	0	90

Le chlorure de magnésium conduit aux α -cétophosphonates chlorés **3a**, le bromure de magnésium aux bromocétophosphonates **3b** et l'iodure de magnésium au dérivé iodé **3c** correspondants. La réaction se fait donc avec échange d'halogène. Il y a une analogie totale avec le comportement des esters glycidiques chlorés dans les mêmes réactions. Dans ces derniers cas, il a été montré que le mécanisme d'ouverture du pont époxydique était totalement concerté avec échange d'halogène^{16b,29}.

La réaction des époxyphosphonates chlorés avec MgCl_2 est extrêmement difficile ; le milieu réactionnel n'évolue que très lentement, puisque seuls 5% d' α -cétophosphonate β -chloré **3a** sont obtenus après 52 heures de réaction (essai 1). Ces difficultés sont certainement dues à un manque de réactivité du dichlorure de magnésium qui est solvate par le tétrahydrofurane. La meilleure voie d'accès aux α -cétophosphonates β -chlorés est sans conteste l'isomérisation thermique des époxyphosphonates **2**.

La réaction avec MgBr_2 (essais 2,3) permet la transformation en α -cétophosphonate β -bromé **3b** avec un bon taux de conversion si l'on opère avec un excès de bromure de magnésium (4 équivalents) et un chauffage prolongé (24 heures). La réaction s'avère donc nettement plus difficile qu'avec les esters glycidiques α -chlorés où la transformation de ces derniers en α -cétoesters β -bromés était totale après 1h30 d'agitation et en présence de deux équivalents de bromure de magnésium^{16b}. Les résultats obtenus dans les réactions entre les époxyposphonates **2** et MgBr_2 sont à rapprocher de ceux qui ont été décrits dans le cas de l'isomérisation thermique de ces composés **2** : la plus grande facilité de transformation de **2** en **3b** est observée avec les structures à motif R linéaire. Les α -cétophosphonates β -bromés **3b** sont au moins aussi fragiles que leurs analogues chlorés, ce qui exclut toute purification ultérieure. Un lavage à l'eau du milieu réactionnel accentue le taux de coupure de la liaison C-P (5 à 20% selon les essais). Les taux de conversion des époxydes **2** en α -cétophosphonates **3b** sont donnés avant traitement. Une précipitation des sels de magnésium en fin de réaction par addition de dioxane, suivie de filtration, ne permet même pas d'éviter la coupure de la liaison C-P. La présence de phosphite de diéthyle et d'époxyposphonate résiduels ne gêne pas la caractérisation des α -cétophosphonates formés. Les espèces époxydiques **2** se différencient en effet nettement des α -cétophosphonates halogénés **3**, en RMN ^1H , ^{31}P et ^{13}C . Les déplacements chimiques de **3** sont également très sensibles à la nature de l'halogène, en particulier en RMN ^{13}C . Le carbone 2 de **3** subit un blindage d'environ 9 ppm quand on passe d'un atome de chlore (**3a**) à un atome de brome (**3b**) ($\text{R} = \text{iPr}$). Le blindage est encore plus accentué quand on passe du dérivé bromé **3b** au dérivé iodé **3c** (18 ppm pour $\text{R} = \text{iPr}$). Un seul essai est décrit avec MgI_2 (essai 11), car l'introduction d'un atome d'iode augmente encore plus la fragilité de la molécule phosphorée **3c** comparativement à **3a** et **3b**. La dégradation en cours de réaction de **3c** a été en effet souvent observée.

D'une façon générale on peut donc dire que la présence du chlore désactive les époxyposphonates α -chlorés **2** vis-à-vis des acides de Lewis ; les époxyposphonates non halogénés sont en effet isomérisables à température ambiante en présence de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ entre 10 minutes et 24 heures de réaction selon les substituants²⁵. Le comportement des époxyposphonates α -chlorés **2** dans ces réactions avec les acides de Lewis est très voisin de celui des esters glycidiques α -chlorés¹⁶, bien que la réaction soit ici plus difficile et que les α -cétophosphonates halogénés produits **3** soient beaucoup plus fragiles que leurs analogues α -cétoesters halogénés.

CONCLUSION

L'époxydation des vinylphosphonates α -chlorés a permis la préparation d'une nouvelle famille de phosphonates, les époxyphosphonates α -chlorés **2**. Le comportement thermique de ces derniers et leur comportement vis à vis des acides de Lewis présentent des analogies certaines avec les esters glycidiques α -halogénés, permettant notamment leur transformation en α -cétophosphonates β -halogénés **3**.

En revanche, ces α -cétophosphonates β -halogénés **3** sont nettement plus fragiles que leurs analogues α -cétoesters β -halogénés ou que les α -cétophosphonates non halogénés. Cet aspect limite probablement l'utilisation en synthèse de cette transformation en deux étapes décrite ici permettant l'introduction d'un motif α -cétophosphonate à partir d'un dérivé carbonylé avec homologation d'un carbone de la chaîne carbonée, et rend problématique son utilisation pour un accès à l'analogue phosphonique du KDO.¹⁴ Il est possible de supposer, en revanche, une utilisation intéressante de ces molécules en tant que forme activée d'acides α -halogénés. Cet aspect reste à étudier.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les purifications par chromatographie sont réalisées sur colonne de silice Merck 9385 Kieselgel 60. Les solvants sont séchés et distillés avant toute utilisation et toutes les réactions conduisant aux α -cétophosphonates β -halogénés sont faites sous atmosphère d'azote. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR.

Les spectres ^1H , ^{13}C et ^{31}P sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250. Les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C sont donnés par rapport au tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques ^{31}P sont donnés par rapport à l'acide phosphorique.

Les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; m : multiplet ; pq : pseudoquintuplet.

Préparation des vinylphosphonates α -chlorés **1**

Les vinylphosphonates α -chlorés sont préparés par réaction de Horner à l'aide de l'anion lithié du chlorométhylènediphosphonate de tétraéthyle¹⁷.

Méthode générale de préparation des époxyposphonates α -chlorés 2

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule isobare, on introduit 8 mmol (1,8 g) de MCPBA (70–75 %, commercialisé par ACROS), diluées dans 15 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite 2 mmol d' α -chlorovinylphosphonate de diéthyle **1** diluées dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est ensuite porté à reflux dix jours avant d'être traité par 3×30 ml d'une solution saturée de sulfite de sodium, puis par 3×30 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

1-chloro-1,2-époxy-3-méthylbutylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1260 cm^{-1} .

Isomère trans : 20%. Rf = 0,52 (éther de pétrole/acétate d'éthyle: 3/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,07 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 6,7 Hz, H4 ; 1,08 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 6,7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$; 1,38 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 1,39 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 2,09–2,20 (m, 1 H) H3 ; 3,01 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,3 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,7 Hz, H2 ; 4,20–4,40 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, 16,6 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 17,9 (s) (C4) ; 19,8 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 27,3 (s) (C3) ; 64,1 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 72,4 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 4,5 Hz, (C2) ; 74,0 (d) $J(\text{C}_1\text{-P})$ 235,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 7,5.

Isomère cis : 80%. Rf = 0,48 (éther de pétrole/acétate d'éthyle: 3/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,04 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 6,8 Hz, H4 ; 1,15 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 6,7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$; 1,37 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,1 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 1,38 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,1 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 1,80–1,89 (m, 1 H) H3 ; 3,04 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,5 Hz, H2 ; 4,19–4,30 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,8 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, 16,9 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 18,2 (s) (C4) ; 20,1 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 27,5 (s) (C3) ; 65,1 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 66,5 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 3 Hz, (C2) ; 74,5 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 235,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 8,0.

1-chloro-1,2-époxypropylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1255 cm^{-1} .

Isomère trans : 23%. Rf = 0,50 (éther de pétrole/éther: 4/5). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,2. Isomère cis : 77%. Rf = 0,45 (éther de pétrole/éther: 4/5). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 1,48 (dd, 3 H) $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$ 5,5 Hz, $^4J(\text{H}_3-\text{P})$ 1 Hz, H3; 3,42 (dq, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{P})$ 5,5 Hz, $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 10,5 Hz, H2; 4,20–4,40 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,9.

1-chloro-1,2-époxybutylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR : ν ($\text{P}=\text{O}$) 1260 cm^{-1} .

Isomère trans : 22%. Rf = 0,45 (éther de pétrole/éther: 3/5). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$ 7,0 Hz, H4; 1,36 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 2,25–2,32 (m, 2 H) H3; 3,71 (t large, 1 H), $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 6,1 Hz, H2; 4,18–4,40 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 10,5 (s) (C4); 16,5 (s) (OCH_2CH_3); 16,6 (s) (OCH_2CH_3); 26,0 (s) (C3); 63,7 (s) (C2); 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz (OCH_2CH_3); 64,8 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, (OCH_2CH_3). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,5

Isomère cis : 78%. Rf = 0,42 (éther de pétrole/éther: 3/5). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$ 7,0 Hz, H4; 1,36 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz (OCH_2CH_3); 1,70–1,90 (m, 2 H) H3; 3,31 (dt, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 6,2 Hz, H2; 4,10–4,35 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 9,9 (s) (C4); 16,5 (s) (OCH_2CH_3); 16,6 (s) (OCH_2CH_3); 21,5 (s) (C3); 62,4 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 4,5 Hz, (C2); 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz (OCH_2CH_3); 64,8 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz (OCH_2CH_3); 74,2 (d) $^1J(\text{C-P})$ 237,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 8,0

1-chloro-1,2-époxyptylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR : ν ($\text{P}=\text{O}$) 1260 cm^{-1} .

Isomère trans : 17%. Rf = 0,55 (hexane/éther: 1/2). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,3.

Isomère cis : 83%. Rf = 0,50 (hexane/éther: 1/2). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5-\text{H}_4)$ 7,5 Hz, H5; 1,39 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, (OCH_2CH_3); 1,40 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, (OCH_2CH_3); 1,50–1,65 (m, 2 H) H4; 1,70–1,80 (m, 2 H), H3; 3,39 (dt, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 6,0 Hz, H2; 4,20–4,40 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,7 (s) (C5); 16,3 (s) (OCH_2CH_3); 16,4 (s)

(OCH₂CH₃) ; 19,2 (s) (C4) ; 29,3 (s) (C3) ; 61,5 (d), ²J(C₂-P) 4 Hz, (C2) ; 64,7 (d) ²J(C-P) 6,5 Hz (OCH₂CH₃) ; 64,8 (d) ²J(C-P) 6,5 Hz (OCH₂CH₃) ; 73,8 (d) ¹J(C₃-P) 239,4 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): 8,1.

1-chloro-1,2-époxy-4-méthylpentylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1265 cm⁻¹.

Isomère trans: 33%. R_f = 0,40 (éther de pétrole/éther: 3/4). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (d, 3 H) ³J(H-H₄) 6,5 Hz, CH(CH₃) ; 0,96 (d, 3 H) ³J(H₅-H₄) 6,5 Hz, H₅ ; 1,32 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz (OCH₂CH₃) 1,33 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,60–1,70 (m, 2 H) H₃ ; 1,71–1,91 (m, 1 H) H₄ ; 3,34 (dt, 1 H) ³J(H₂-P) 2,5 Hz, ³J(H₂-H₃) 5,8 Hz, H₂ ; 4,10–4,30 (m, 4 H) (OCH₂CH₃)₂. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 16,6 (s) (OCH₂CH₃)₂ ; 22,6 (s) (CH(CH₃)) ; 26,5 (s) (C₅) ; 28,5 (s) (C₄) ; 36,5 (s) (C₃) ; 64,9 (d) ²J(C-P) 4,5 Hz (OCH₂CH₃) ; 65,0 (d) ²J(C-P) 4,5 Hz (OCH₂CH₃) ; 72,0 (d) ¹J(C₁-P) 250 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): 7,5.

Isomère cis: 67%. R_f = 0,36 (éther de pétrole/éther: 3/4). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,01 (d, 3 H) ³J(H-H₄) 7,0 Hz, (CH(CH₃)) ; 1,02 (d, 3 H) ³J(H₅-H₄) 7,0 Hz, H₅ ; 1,39 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz (OCH₂CH₃) ; 1,40 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,60–1,70 (m, 2 H) H₃ ; 1,70–1,91 (m, 1 H) H₄ ; 3,40 (dt, 1 H) ³J(H₂-P) 2,5 Hz, ³J(H₂-H₃) 6,2 Hz, H₂ ; 4,20–4,40 (m, 4 H) (OCH₂CH₃)₂. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 16,2 (s) (OCH₂CH₃)₂ ; 22,4 (s) (CH(CH₃)) ; 27,5 (s) (C₄) ; 37,7 (s) (C₃) ; 62,3 (d) (C₂) ; 65,0 (d) ²J(C-P) 5,5 Hz (OCH₂CH₃)₂ ; 73,0 (d) ¹J(C₁-P) 254 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): 8,1.

1-chloro-1, 2-époxy-4-phénylbutyl phosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1260 cm⁻¹.

Isomère trans: 32%. R_f = 0,40 (éther de pétrole/éther: 3/4). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm) : 7,1.

Isomère cis: 68%. R_f = 0,37 (éther de pétrole/éther: 3/4). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,28 (t, 3 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 2,07 (dt, 2 H), ³J(H₃-H₂) 7,6 Hz, ³J(H₃-H₄) 7,6 Hz, H₃ ; 2,77 (t, 1 H) ³J(H₄-H₃) 7,6 Hz, H₄ ; 2,79 (t, 1 H) ³J(H₄-H₃) 7,6 Hz, H₄ ; 3,20 (dt, 1 H) ³J(H₂-P) 2,5 Hz, ³J(H₂-H₃) 6,0 Hz, H₂ ; 4,01–

4,20 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂; 7,1–7,42 (m, 5 H) (C_6H_5). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (s) (OCH_2CH_3); 16,7 (s) (OCH_2CH_3); 29,9 (s) (C3); 32,1 (s) (C4); 60,8 (d) $^3J(\text{C}_2\text{-P})$ 4,5 Hz, (C2); 64,8 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz (OCH_2CH_3); 65,0 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz (OCH_2CH_3); 74,1 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 238 Hz, (C1); 126,6 (s) (C4'); 128,7(s) (C3'); 128,9 (s) (C2'); 140,4 (s) (C1'). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 8,2.

1-chloro-1,2-époxy-3-phénylbutylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1265 cm^{-1} .

Isomère trans: 10%. Rf = 0,53 (hexane/éther: 1/2). Les diastéréomères (*R*)(trans) et (*S*)(trans) ne sont pas distingués sur le seul signal exploitable en RMN ^1H et en RMN ^{31}P .

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,44 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,3 Hz, H2. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 7,6.

Isomère cis: 90%. Rf = 0,50 (hexane/éther: 1/2). Les diastéréomères (*R*)(cis) et (*S*)(cis) ne sont pas distingués sur les signaux exploitables en RMN ^1H et en RMN ^{31}P . Ils se distinguent en RMN ^{13}C par un dédoublement des signaux des méthyles des groupes éthoxy substituants du phosphore.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3); 1,35 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3); 1,55 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 7,3 Hz, H4; 3,00–3,20 (m, 1 H) H3; 3,46 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,4 Hz, H2; 4,13–4,40 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂; 7,1–7,5 (m, 5 H) (C_6H_5). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,20 (s) (OCH_2CH_3); 16,45 (s) (OCH_2CH_3) (pour un diastéréomère); 16,25 (s) (OCH_2CH_3); 16,55 (s) (OCH_2CH_3) (pour l'autre diastéréomère); 18,4 (s) (C4); 38,1 (s) (C3); 64,4 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, (OCH_2CH_3); 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, (OCH_2CH_3); 65,5 (d), (C2); 74,7 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 235 Hz, (C1); 127,5 (C4'); 129,0 (C2', 3'); 140,5 (C1'). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 7,9.

1-chloro-1,2-époxy-3-méthylpentylphosphonate de diéthyle

Huile jaune. IR: ν (P=O) 1260 cm^{-1} .

Isomère trans: 20%. Rf = 0,43 (hexane/éther: 1/2). 1er Diastéréoisomère: RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,94 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 7,3 Hz, H5; 1,05 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz, ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 1,3–1,45 (m, 6 H) (OCH_2CH_3)₂; 1,48–1,80 (m, 2 H) H4; 1,8–2,1 (m, 1 H) H3; 3,03 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz,

$^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,4 Hz, H2 ; 4,1–4,4 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 11,3 (s) (C5) ; 16,4 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 16,9 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 26,6 (s) (C4) ; 33,1 (s) (C3) ; 64,6 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 71,8 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 5,0 Hz, (C2) ; 74,2 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 238 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,2 . 2e Diastéréoisomère: RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,97 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 7,7,0 Hz, H5 ; 1,06 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 1,3–1,45 (m, 6 H), $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 1,48–1,80 (m, 2 H) H4 ; 1,8–2,1 (m, 1 H) H3 ; 3,06 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,4 Hz, H2 ; 4,1–4,4 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 11,0 (s) (C5) ; 15,7 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 16,5 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 27,6 (s) (C4) ; 33,3 (s) (C3) ; 64,5 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,0 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 71,4 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 4,5 Hz, (C2) ; 73,1 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 238 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 7,4.

Isomère cis: 80%. Rf = 0,34 (hexane/éther: 1/2). 1er Diastéréoisomère: RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,95 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 7,3 Hz, H5 ; 1,11 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 7,0 Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 1,37 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 1,30–1,55 (m, 2 H) H4 ; 1,55–1,80 (m, 1 H) H3 ; 3,05 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 9,4 Hz, H2 ; 4,1–4,4 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 11,3 (s) (C5) ; 16,6 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 17,2 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 26,7 (s) (C4) ; 33,7 (s) (C3) ; 64,7 (s large), $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 65,9 (s large), (C2) ; 75,0 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 236,8 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 8,0. 2e Diastéréoisomère: RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,97 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 7,3 Hz, H5 ; 1,01 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 7,0 Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 1,36 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; 1,30–1,55 (m, 2 H), H4 ; 1,55–1,80 (m, 1 H) H3 ; 3,07 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-P})$ 2,5 Hz, $J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 8,5 Hz, H2 ; 4,1–4,4 (m, 4 H) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 11,4 (s) (C5) ; 15,2 (s) $(\text{CH}(\text{CH}_3))$; 16,7 (s) $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 27,7 (s) (C4) ; 34,5 (s) (C3) ; 64,8 (s large), $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$; 65,4 (s large), (C2) ; 73,4 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 236 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): 8,2.

Préparation des α -cétophosphonates β -chlorés 3a

Dans un bicol de 50 ml muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 2 mmol d'époxyphosphonate α -chloré **2** et une goutte de pyridine sont diluées dans 15 ml de toluène anhydre, puis chauffées à reflux pendant 2 heures (R=Me, Et, Pr, iBu, Et) ou 24 heures (R=iPr, Ph-CH-Me, Et-CH-Me). L'évolution de la réaction est suivie par RMN ^{31}P . Le toluène est éliminé sous pression réduite, et le résidu est dilué dans 15 ml d'éther anhydre afin

de précipiter les sels de pyridinium ; la solution est filtrée, puis l'éther est éliminé par évaporation sous pression réduite.

2-chloro-3-méthyl-1-oxobutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1734, 1700 ; ν (P=O) 1257 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 6,7,0 Hz, H4; 1,05 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 6,8 Hz, (CH(CH₃)); 1,38 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, (OCH₂CH₃)₂; 2,56–2,62 (m, 1 H) H3; 4,25 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,0 Hz (OCH₂CH₃); 4,26 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,0 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,0 Hz (OCH₂CH₃); 4,70 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 7,5 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,1 (s) (OCH₂CH₃); 16,2 (s) (OCH₂CH₃); 20,1 (s) (C4); 20,9 (s) (CH(CH₃)); 29,8 (s) (C3); 64,1 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃); 64,4 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃); 69,5 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 67,1 Hz, (C2); 203,5 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 173,3 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –6,5.

2-chloro-1-oxo-4-phénylbutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1734, 1703 ; ν (P=O) 1265 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃); 1,26 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃); 2,00–2,20 (m, 1 H) H3a; 2,22–2,45 (m, 1 H) H3b; 2,60–2,90 (m, 2 H), H3; 4,13 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH₂CH₃); 4,15 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH₂CH₃); 4,65 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3a})$ 8,9 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3b})$ 9,4 Hz, H2; 7,00–7,30 (m, 5 H) (C₆H₅). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (s) (OCH₂CH₃); 16,6 (s) (OCH₂CH₃); 32,0 (s) (C3); 34,1 (s) (C4); 62,0 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 65,9 Hz, (C2); 64,5 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,1 Hz, (OCH₂CH₃); 64,8 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,1 Hz, (OCH₂CH₃); 126,7 (s) (C4'), 128,8 (s) (C2', 3'); 139,9 (s) (C1'); 203,9 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 175,8 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –6,5.

2-chloro-1-oxobutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1734, 1700 ; ν (P=O) 1257 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 7,3 Hz, H4; 1,28 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃)₂; 1,78–2,05 (m, 1 H) H3a; 2,05–2,18 (m, 1 H) H3b; 4,19 (pq, 4 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH₂CH₃)₂; 4,69 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3a})$ 7,7,0 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3b})$ 7,7,0 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ

(ppm): 10,5 (s) (C4) ; 16,4 (s) (OCH₂CH₃) ; 16,5 (s) (OCH₂CH₃) ; 25,9 (s) (C3) ; 64,1 (d) ²J(C₂-P) 65,9 Hz, (C2) ; 64,5–64,8 (m) (OCH₂CH₃)₂ ; 203,8 (d) ¹J(C₁-P) 174,5 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): –6,4.

2-chloro-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1741, 1703 ; ν (P=O) 1258 ; RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 3 H) ³J(H₅-H₄) 7,7,0 Hz, H5 ; 1,30 (t, 6 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, (OCH₂CH₃)₂ ; 1,35–1,60 (m, 2 H) H4 ; 1,72–1,84 (m, 1 H) H3a ; 1,85–2,10 (m, 1 H) H3b ; 4,18 (pq, 4 H) ³J(H-H) 7,0 Hz, ³J(H-P) 7,0 Hz (OCH₂CH₃)₂ ; 4,73 (dd, 1 H) ³J(H₂-H_{3a}) 8,5 Hz, ³J(H₂-H_{3b}) 8,5 Hz, H2. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,5 (s) (C5) ; 16,4 (s) (OCH₂CH₃) ; 16,5 (s) (OCH₂CH₃) ; 19,3 (s) (C4) ; 34,2 (s) (C3) ; 62,3 (d) ²J(C₂-P) 65,9 Hz, (C2) ; 64,4 (d) ²J(C-P) 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 64,6 (d) ²J(C-P) 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 203,9 (d) ¹J(C₁-P) 175,8 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): –6,4.

2-chloro-4-méthyl-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1735, 1701 ; ν (P=O) 1256 ; RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,96 (d, 3 H) ³J(H₅-H₄) 6,4 Hz, H5 ; 0,98 (d, 3 H) ³J(H-H₄) 6,4 Hz (CH-(CH₃)) ; 1,39 (t, 6 H) ³J(H-H) 7,3 Hz, (OCH₂CH₃)₂ ; 1,68–2,13 (m, 3 H) H4, H3 ; 4,27 (pq, 4 H) ³J(H-H) 7,3 Hz, ³J(H-P) 7,3 Hz (OCH₂CH₃)₂ ; 4,83 (dd, 1 H) ³J(H₂-H_{3a}) 9,4 Hz, ³J(H₂-H_{3b}) 9,4 Hz, H2. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 16,4 (s) (OCH₂CH₃) ; 16,5 (s) (OCH₂CH₃) ; 21,6 (s) (C5) ; 21,8 (s) (CH(CH₃)) ; 25,4 (s) (C4) ; 29,6 (s) (C3) ; 61,2 (d) ²J(C₂-P) 64,7,0 Hz, (C2) ; 64,5 (d) ²J(C-P) 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 64,8 (d) ²J(C-P) 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 202,8 (d) ¹J(C-P) 178,0 Hz, (C1). RMN ³¹P (CDCl₃) δ (ppm): –6,4.

2-chloro-1-oxo-3-phénylbutylphosphonate de diéthyle

IR : ν (C=O) 1730, 1701 ; ν (P=O) 1270

1er diastéréoisomère : 75% , RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (t, 3 H) ³J(H-H) 6,8 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,30 (t, 3 H) ³J(H-H) 6,8 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,43 (d, 3 H) ³J(H₄-H₃) 7,2 Hz, H4 ; 3,65–3,80 (m, 1 H) H3 ; 3,90–4,40 (m, 4 H) (OCH₂CH₃)₂ ; 4,98 (dd, 1 H) ³J(H₂-H₃) 8,1 Hz, ³J(H₂-P) 2,1 Hz,

H2 ; 7,10–7,45 (m, 5 H) (C_6H_5). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 16,3–16,5 (m) (OCH_2CH_3)₂; 17,6 (s) (C4) ; 41,0 (s) (C3) ; 64,4 (d) $^2J(C-P)$ 6,3 Hz (OCH_2CH_3)₂ ; 67,2 (d) $^2J(C_2-P)$ 63 Hz (C2) ; 127,7 (s) (C4') ; 128,1 (s) (C3') ; 128,9 (s) (C2') ; 141,8 (s) (C1') ; 204,0 (d) $^1J(C,-P)$ 173 Hz, (C1). RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) : –7,0.

2e diastéréoisomère: 25% , RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, 3 H) $^3J(H-H)$ 7,2 Hz (OCH_2CH_3) ; 1,27 (t, 3 H) $^3J(H-H)$ 7,2 Hz (OCH_2CH_3) 1,38 (d, 3 H) $^3J(H_4-H_3)$ 7,2 Hz, H4 ; 3,57–3,70 (m, 1 H) H3 ; 3,90–4,4 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂ ; 4,86 (dd, 1 H) $^3J(H_2-H_3)$ 9,4 Hz, $^3J(H_2-P)$ 1,3 Hz, H2; 7,10–7,45 (m, 5H) (C_6H_5). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 16,3–16,5 (m) (OCH_2CH_3)₂ ; 18,5 (s) (C4) ; 41,9 (s) (C3) ; 64,5 (s large) C2 ; 64,6 (d) $^2J(C-P)$ 6,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 64,7 (d) $^2J(C-P)$ 6,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 66,0 (d) $^2J(C_2-P)$ 63 Hz, (C2) ; 127,5 (s) (C4') ; 128,1 (s) (C3') ; 128,6 (s) (C2') ; 141,2 (s) (C1') ; 204,0 (d) $^1J(C,-P)$ 173 Hz, (C1). RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm): –6,8.

2-chloro-3-méthyl-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR : ν (C=O) 1745, 1700 ; ν (P=O) 1265

1er diastéréoisomère : 60% , RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0,90 (d, 3 H) $^3J(H-H_3)$ 6,8 Hz, ($CH(CH_3)$) ; 0,98 (t, 3 H) $^3J(H_5-H_4)$ 7,3 Hz, H5 ; 1,39 (t, 6 H) $^3J(H-H)$ 6,8 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 1,40–1,62 (m, 2 H) H4 ; 2,32–2,54 (m, 1 H) H3 ; 4,12–4,36 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂ ; 4,96 (dd, 1 H) $^3J(H_2-H_3)$ 5,5 Hz, $^3J(H_2-P)$ 1,3 Hz, H2. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 11,5 (s) (C5) ; 14,2 (s) ($CH(CH_3)$) ; 16,3 (s) (OCH_2CH_3) ; 16,4 (s) (OCH_2CH_3) ; 27,3 (s) (C4) ; 36,1 (s) (C3) ; 64,8 (pt) $^2J(C-P)$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 69,1 (d) $^2J(C_2-P)$ 69,6,0 Hz, (C2) ; 204,4 (d) $^1J(C,-P)$ 173,3 Hz, (C1). RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) : –6,5.

2e diastéréoisomère : 40% ; RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0,91 (t, 3 H) $^3J(H_5-H_4)$ 7,3 Hz, H5 ; 1,05 (d, 3 H) $^3J(H-H_3)$ 6,8 Hz, ($CH(CH_3)$) ; 1,38 (t, 6 H) $^3J(H-H)$ 6,8 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 1,40–1,62 (m, 2 H) H4 ; 2,32–2,54 (m, 1 H) H3 ; 4,12–4,36 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂ ; 4,69 (d, 1 H) $^3J(H_2-H_3)$ 6,4 Hz, H2. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 10,9 (s) (C5) ; 15,1 (s) ($CH(CH_3)$) ; 16,4 (s) (OCH_2CH_3) ; 16,6 (s) (OCH_2CH_3) ; 24,4 (s) (C4) ; 36,2 (s) (C3) ; 64,3 (pt) $^2J(C-P)$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 68,8 (d) $^2J(C_2-P)$ 65,9 Hz, (C2) ; 204,2 (d) $^1J(C_1-P)$ 173,3 Hz, (C1). RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm) : –6,4.

Préparation des α -cétophosphonates β -bromés 3b

Dans un tétacol de 50 ml muni d'une agitation magnétique, d'une arrivée d'azote, d'un réfrigérant et d'une ampoule à introduction, on introduit 0,8 mmol de 1,2-dibromoéthane sur 0,8 mmol de magnésium recouvert de 3 ml d'éther anhydre. La solution est agitée 2h à 35°C jusqu'à disparition complète du métal. On ajoute alors, goutte à goutte, 0,4 mmol d'époxyphosphonate α -chloré diluées dans 15 ml d'éther anhydre ; l'évolution de la réaction est suivie par RMN ^{31}P . Le mélange réactionnel est hydrolysé par 15 ml d'eau, la phase aqueuse est extraite par 3×15 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

2-bromo-3-méthyl-1-oxobutylphosphonate de diéthyle

IR : ν (C=O) 1745, 1700 ; ν (P=O) 1265 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$ 7,0 Hz, H4 ; 1,05 (d, 3 H) $^3J(\text{H}-\text{H}_3)$ 7,0 Hz, (CH(CH₃)); 1,35 (t, 3 H) $^3J(\text{H}-\text{H})$ 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 1,36 (t, 3 H) $^3J(\text{H}-\text{H})$ 7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 2,30–2,55 (m, 1 H) H3 ; 4,20 (pq, 2 H) $^3J(\text{H}-\text{H})$ 7,0 Hz, $^3J(\text{H}-\text{P})$ 7,0 Hz (OCH₂CH₃) ; 4,21 (pq, 2 H) $^3J(\text{H}-\text{H})$ 7,0 Hz, $^3J(\text{H}-\text{P})$ 7,0 Hz (OCH₂CH₃) ; 4,63 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 7,5 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,4 (s) (OCH₂CH₃) ; 16,5 (s) (OCH₂CH₃) ; 19,8 (s) (C4) ; 20,7 (s) (CH(CH₃)) ; 29,9 (s) (C3) ; 60,6 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 64,7,0 Hz, (C2) ; 64,5 (d) $^2J(\text{C}-\text{P})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 64,6 (d) $^2J(\text{C}-\text{P})$ 9,7,0 Hz, (OCH₂CH₃) ; 202,9 (d) $^1J(\text{C},-\text{P})$ 176,3 Hz, C1. RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : -7,1.

2-bromo-1-oxo-4-phénylbutylphosphonate de diéthyle

IR : ν (C=O) 1701 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (t, 6 H) $^3J(\text{H}-\text{H})$ 7,4 Hz, (OCH₂CH₃)₂ ; 2,1–2,6 (m, 2 H) Hb ; 2,6–3 (m, 2 H) H4 ; 4,1–4,35 (m, 4 H) (OCH₂CH₃)₂ ; 4,76 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_{3a})$ 6,0 Hz, $^3J(\text{H}_2-\text{H}_{3b})$ 9 Hz, H2 ; 7,2–7,34 (m, 5 H) C₆H₅. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (OCH₂CH₃) ; 16,6 (OCH₂CH₃) ; 33,2 (C3) ; 33,7 (C4) ; 51,0 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 64,7,0 Hz, (C2) ; 64,7 (d) $^2J(\text{C}-\text{P})$ 7,3 Hz, (OCH₂CH₃) ; 64,9 (d) $^2J(\text{C}-\text{P})$ 7,3 Hz (OCH₂CH₃) ; 126,7 (C3') ; 128,9 (C2') ; 139,9 (C4') ; 202,6 (d) $^1J(\text{C}_1-\text{P})$ 177,2 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): -7,0.

2-bromo-1-oxobutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1735, 1701; ν (P=O) 1265 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,07 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 7,2 Hz, H4; 1,39 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,41 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,9 Hz, (OCH_2CH_3); 1,90–2,30 (m, 2 H) H3a, H3b; 4,27 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3); 4,29 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,9 Hz (OCH_2CH_3) ; 4,80 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3a})$ 6,0 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3b})$ 8,1 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 12,0 (s) (C4); 16,4 (s) (OCH_2CH_3); 16,5 (s) (OCH_2CH_3) ; 26,6 (s) (C3); 53,5 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 63,0 Hz, (C2); 64,5 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 64,6 (d) $^2J(\text{C-P})$ 8,5 Hz, (OCH_2CH_3) ; 202,8 (d) $^1J(\text{C-P})$ 157,7,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : -6,9.

2-bromo-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1734, 1700 ; ν (P=O) 1250 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,97 (t, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 7,2 Hz, H5; 1,38 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,2 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,39 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz, (OCH_2CH_3); 1,42–1,85 (m, 2 H) H4 ; 1,99–2,08 (m, 2 H) H3 ; 4,10–4,30 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂; 4,86 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3a})$ 6,0 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3b})$ 6,0 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,6 (s) (C5); 16,4 (s) (OCH_2CH_3) ; 16,7 (s) (OCH_2CH_3) ; 20,5 (s) (C4); 34,0 (s) (C3) ; 51,6 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 64,7,0 Hz, (C2) ; 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 64,8 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 202,7 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 178,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : -6,8.

2-bromo-4-méthyl-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1734, 1700 ; ν (P=O) 1265 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,91 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 6,4 Hz, H5; 0,93 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_4)$ 6,4 Hz, ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 1,34 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,36 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,70–2,12 (m, 1 H) H4; 2,70 (dd, 2 H) $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$ 6,4 Hz, $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$ 7,2 Hz H3 ; 4,18 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz , $^3J(\text{H-P})$ 6,8 Hz (OCH_2CH_3); 4,20 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,8 Hz , $^3J(\text{H-P})$ 6,8 Hz (OCH_2CH_3) ; 4,86 (t, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_{3a})$ 7,2 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (s) (OCH_2CH_3); 16,6 (s) (OCH_2CH_3) ; 21,7 (s) (C5); 22,8 (s) ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 26,4 (s) (C4); 29,9 (s) (C3); 50,2 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 63,5 Hz, (C2) ; 64,5 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3); 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,1 Hz, (OCH_2CH_3) ; 202,8 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 177,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): -6,8.

2-bromo-1-oxo-3-phénylbutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1730, 1700 ; ν (P=O) 1265

1er diastéréoisomère: 35% ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3); 1,27 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,35 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$ 8,0 Hz, H4 ; 3,48–3,68 (m, 1 H) H3 ; 4,06 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 4,08 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 4,95 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 10,2 Hz, $^3J(\text{H}_2-\text{P})$ 0,9 Hz, H2 ; 7,20–7,50 (m, 5 H) C_6H_5 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,2–16,6 (m) (OCH_2CH_3)₂; 20,3 (s) (C4) ; 41,7 (s) (C3) ; 56,2 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 62,4 Hz, (C2) ; 64,6 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 64,7 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 127,5 (s) (C4') ; 127,8 (s) (C3') ; 128,7 (s) (C2') ; 142,3 (s) (C1') ; 202,9 (d) $^1J(\text{C}_1-\text{P})$ 179,5 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –7,5.

2e diastéréoisomère: 65% , RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,37 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3); 1,40 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,52 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$ 7,3 Hz H4 ; 3,70–3,95 (m, 1 H) H3 ; 4,27 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 4,29 (pq, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3) ; 5,11 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 10,2 Hz, H2 ; 7,20–7,50 (m, 5 H) C_6H_5 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 16,2–16,6 (m) (OCH_2CH_3)₂ ; 20,3 (s) (C4) ; 40,9 (s) (C3) ; 57,2 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 62,4 Hz, (C2) ; 64,2 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 64,4 (d) $^2J(\text{C-P})$ 6,3 Hz, (OCH_2CH_3) 127,5 (s) (C4') ; 128,1 (s) (C3') ; 128,9 (s) (C2') ; 141,6 (s) (C1') ; 202,8 (d) $^1J(\text{C}_1-\text{P})$ 179,5 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –6,9.

2-bromo-3-méthyl-1-oxopentylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1739, 1700 ; ν (P=O) 1261

1er diastéréoisomère : 57% RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,80–1,10 (m, 6 H), H5, ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 1,37 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3)₂; 1,55–1,80 (m, 2 H) H4 ; 2,10–2,35 (m, 1 H) H3 ; 4,25 (pq, 4 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz (OCH_2CH_3)₂ ; 4,73 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 8 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 11,6 (s) (C5) ; 14,2 (s) ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 16,5 (s) (OCH_2CH_3) ; 16,6 (OCH_2CH_3) ; 27,9 (s) (C4) ; 35,8 (d) $^3J(\text{C}_3-\text{P})$ 12 Hz, C3 ; 59,0 (d) $^2J(\text{C}_2-\text{P})$ 63,5 Hz, (C2) ; 64,6–65,0 (m) (OCH_2CH_3)₂; 202,4 (d) $^1J(\text{C}_1-\text{P})$ 175,8 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : –7,1.

2e diastéréoisomère : 43% , RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,80–1,10 (m, 6H), H5, ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 1,20–1,55 (m, 2H) H4 ; 1,36 (t, 6 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 1,87–2,10 (m, 1 H) H3 ; 4,25 (pq, 4 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, $^3J(\text{H-P})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 4,91 (d, 1 H) $J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 5,5 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 10,6 (s) (C5) ; 15,1 (s) ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 16,4 (s) (OCH_2CH_3) ; 16,5 (s) (OCH_2CH_3) ; 26,4 (s) (C4) ; 38,4 (s) (C3) ; 60,8 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 67,1 Hz, (C2) ; 64,6–65,0 (m) (OCH_2CH_3)₂ ; 202,7 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 174,6,0 Hz, (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –7,3.

Préparation de l' α -cétophosphonate β -iodé 3c

Une solution de 1,56 mmol d'iodure de magnésium est préparée par addition à température ambiante de 1,56 mmol de diiode sur 1,56 mmol de magnésium dans 3 ml d'éther anhydre. Quand tout le métal a disparu, on ajoute à cette solution, sous agitation, 0,78 mmol de l'époxyphosphonate α -chloré 2 dilué dans 10 ml d'éther anhydre. L'évolution de la réaction est suivie par RMN ^{31}P . Au bout de 5h le mélange réactionnel est hydrolysé par 15 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 \times 15 ml). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium puis filtrées. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

2-iodo-3-méthyl-1-oxobutylphosphonate de diéthyle

IR: ν (C=O) 1706 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,06 (d, 3 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 6,5 Hz, H4 ; 1,18 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H}_3)$ 7,7,0 Hz, ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 1,25 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 6,5 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,34 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7,3 Hz, (OCH_2CH_3) ; 1,98–2,23 (m, 1 H) H3 ; 4,07–4,35 (m, 4 H) (OCH_2CH_3)₂ ; 4,93 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 6,3 Hz, H2. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,5 (OCH_2CH_3)₂ ; 20,2 (C4) ; 20,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$) ; 29,8 (C3) ; 42,5 (d) $^2J(\text{C}_2\text{-P})$ 62,9 Hz, (C2) ; 64,6 (d) $^2J(\text{C-P})$ 7,0 Hz, (OCH_2CH_3)₂ ; 200,6 (d) $^1J(\text{C}_1\text{-P})$ 176,4 Hz (C1). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): –7,8.

References

- [1] Y. Michel-Briand, Mécanismes moléculaires de l'action des antibiotiques, Ed. Masson, Paris, New York, Barcelone, Milan, Mexico, Sao Paulo, 118 (1986).
- [2] C. Carbon, J.J. Pocidalo et A.C. Crémieux, Les antiviraux, Journée de pharmacologie clinique, Ed. Arnette, Paris, 12 (1993).
- [3] C.M. Mikulski, W. Henry, L. Pytlewski, N.M. Karayannis, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 769 (1978).

- [4] (a) T. Gajda, *Tetrahedron : Asymmetry*, **5**, 1965 (1994) ; (b) R.S. Rogers, M.K. Stern, *Synlett*, 708 (1992) ; (c) E. Breuer, M. Safadi, M. Chorev, D. Gibson, *J. Org. Chem.*, **55**, 6147 (1990) ; (d) T. Oshikawa, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2728 (1990).
- [5] (a) C. Meier, W.H.G. Laux, *Tetrahedron*, **52**, 589 (1996) ; (b) C. Meier, W.H.G. Laux, *Tetrahedron : Asymmetry*, **7**, 89 (1996) ; (c) C. Meier, W.H.G. Laux, J.W. Bats, *Liebigs Ann.*, 1963 (1995) ; (d) C. Meier, W.H.G. Laux, *Tetrahedron : Asymmetry*, **6**, 1089 (1995) ; (e) T. Gajda, *Tetrahedron : Asymmetry*, **5**, 1965 (1994) ; (f) C. Yvan, S. Cui, G. Wang, H. Feng, D. Chen, C. Li, Y. Ding, L. Maier, *Synthesis*, 258 (1992).
- [6] (a) K. Hunger, *Ber.*, **101**, 3530 (1968) ; (b) B.A. Arbusov, V.S. Vinogradova, N.A. Polezhaeva, A.K. Shamsutdinova, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR, ser. khim.*, 675 (1963).
- [7] (a) J. Wrobel, A. Dietrich, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3543 (1993) ; (b) T.R. Jun. Burke, M.S. Smith, A. Otaka, P.P. Roller, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4125 (1993) ; (c) M.S. Smyth, H. Jun. Fond., T.R. Jun. Burke, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4137 (1992).
- [8] (a) R. Neidlein, H. Keller, R. Boese, *Heterocycles* **35**, 1185 (1993) ; (b) E. Breuer, M. Mahajna, *Heteroatom. Chem.*, **3**, 251 (1992) ; (c) L. Maier, P.J. Diel, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **62**, 15 (1991) ; (d) E. Breuer, M. Mahajna, L. Quin, G.S. Quin, *J. Org. Chem.*, **56**, 4791 (1991) ; (e) E. Breuer, M. Safadi, M. Chorev, D. Gibson, *J. Org. Chem.*, **55**, 6147 (1990).
- [9] (a) A.A. Prischchenko, S.V. Min'ko, M.V. Livantsov, V.S. Petrosyan, *Zh. Obshch. Khim.*, **62**, 2393 (1992) ; (b) M.B. Gazizov, R.A. Khairullin, V.V. Moskva, E.I. Savel'eva, L.P. Ostanina, V.G. Nikolaeva, *Zh. Obshch. Khim.*, **60**, 1766 (1990) ; (c) V.V. Ouchinnikov, *Zh. Obshch. Khim.*, **58**, 2066 (1988) ; (d) A.G. Schering, *UK Patent*, 2113688, 83-730729-B (1983), C.A. **99**, 1760071g (1983) ; (e) R.D. Moss, *US Patent* 3012054 (1961), C.A. **57**, 4698d (1962) ; (f) M. Kabachnik, P.A. Rossiskaya, *Izvest. Akad. Nauk, SSSR Otdel. Khim. Nauk.*, **48** (1957) ; (g) A.N. Pudovik, K.H. Platonova, *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 507 (1959) ; (h) B. Ackermann, T.A. Jordan, C.R. Eddy, O. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4444 (1956) ; (i) B.A. Arbusov, N.I. Rizpolozhenskii, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR Otdel. Khim. Nauk.*, **847** (1952) ; (j) M.I. Kabachnik, P.A. Rossiskaya, *Bull. Acad. Sci. SSSR Classe Sci. Chim.*, 364 (1940).
- [10] N. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrie, *Tetrahedron*, **43**, 1811 (1987).
- [11] M. Sekine, A. Kume, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3617 (1981) et références citées.
- [12] C.F. Longmire, S.A. Evans, J. Jun, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 922 (1990).
- [13] (a) M.P. Bowman, J.P.G. Senet, T. Malfroot, R.A. Olofson, *J. Org. Chem.*, **55**, 5982 (1990) ; (b) Yu.A. Zhdanov, L.A. Uzlova, Z.I. Glebova, *Russian Chemical Reviews*, **49**, 843 (1980) et références citées.
- [14] P. Coutrot, C. Grison, M. Lecouvey, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1595 (1996).
- [15] P. Coutrot, C. Grison, M. Tabyaoui, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5089 (1993).
- [16] (a) P. Coutrot, C. Grison, M. Tabyaoui, S. Czernecki, J.M. Valery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1515 (1988) ; (b) P. Coutrot, C. Legris, *Synthesis*, 118 (1975) ; (c) J. Villieras, P. Coutrot, J.C. Combret, *C. R. Acad. Sci.*, **270**, 1250 (1970).
- [17] M. Lecouvey, *These, Université Nancy 1* (1995).
- [18] P. Coutrot, A. El Gadi, C. Grison, *Heterocycles* **28**, 1179 (1989).
- [19] (a) P. Savignac, J. Petrova, M. Dreux, P. Coutrot, *Synthesis* 535 (1975) ; (b) P. Savignac, J. Petrova, M. Dreux, P. Coutrot, *J. Organomet. Chem.*, **91**, C45 (1975).
- [20] P. Savignac, P. Coutrot, *Synthesis* 197 (1976).
- [21] J. Petrova, P. Coutrot, M. Dreux, P. Savignac, *Synthesis* 658 (1975).
- [22] P. Coutrot, C. Laurenço, J. Petrova, P. Savignac, *Synthesis* 107 (1976).
- [23] P. Coutrot, C. Grison, M. Youssefi-Tabrizi, *Synthesis* 169 (1987).
- [24] J.M. Chemerda, M. Slettinger, *German Offen.* 1924172 (1970); C.A. **74**, 53514e (1971).
- [25] (a) D. Redmore, *Chem. Rev.* **71**, 315 (1971) et références citées ; (b) E. Ohler, M; El-Badawi, E. Zbiral, *Chem. Ber.* **118**, 4099 (1985) ; (c) J.N. Levy, C.E. Mc Kenna, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **85**, 1 (1993).

- [26] M.P. Teulade, P. Savignac, E.E. Aboujaoude, S. Lietge, N. Collignon, *J. Organomet. Chem.* **304**, 283 (1986).
- [27] J. Villieras, N. Ferracutti, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2699, (1970).
- [28] M. Sprecher, D. Kost, *Tetrahedron Lett.* 708(1969).
- [29] M. Tabyaoui, *Thèse, Université Nancy I* (1993).