

SYNTHESE ASSISTEE PAR ORDINATEUR DE LA PHOSPHACARNEGINE-II

EXPERIMENTATION DU PLAN DE SYNTHESE ETABLI AVEC L'AIDE DE PASCOP

C. LAURENCO, L. VILLIEN et G. KAUFMANN*

Laboratoire de Modèles Informatiques Appliqués à la Synthèse, E.R.A. 671 du CNRS, Université
Louis Pasteur, 4, rue Blake Pascal, 67008 Strasbourg Cedex, France

(Received in France 5 May 1983)

Résumé—Le plan de synthèse établi avec l'aide de PASCOP pour la phosphacarnégine 1 a été expérimenté. Deux voies ont conduit avec succès à 1 (Rdt 15 et 4.5%) tandis que d'autres chemins ont dû être abandonnés. Les limites de PASCOP sont discutées.

Abstract—Synthesis planned for phosphacarnégine 1 by the PASCOP procedure was executed. Although some pathways were not appropriate, two successful routes giving 1 in a yield of 15 and 4.5% respectively are described. Limitations of PASCOP are discussed.

Dans la première partie de ce travail nous avons établi, avec l'aide de PASCOP,² un plan pour la synthèse de la phosphacarnégine 1. Nous exposons ici les résultats obtenus dans l'expérimentation de ce plan.

La première voie de synthèse que nous avons suivie est représentée à la fig. 2. Selon cette voie, la structure bicyclique est formée en créant la liaison C₄—C_{4a} par acylation intramoléculaire de l'acide phosphinyl a-tique 8 dont nous avons précédemment étudié la synthèse.³ Rappelons que l'ester 7 précurseur de l'acide 8 n'a pu être obtenu convenablement, à partir de l'oxyde de phosphine secondaire 5, par la réaction de Michaelis-Becker proposée par PASCOP. Nous l'avons préparé avec un bon rendement en faisant réagir un haloacétate avec le phosphinate de triméthylsilyle 6, lui-même formé par O-silylation de 5. L'acide 8, obtenu par saponification (R=Et) ou hydrogénolyse (R=CH₂Φ) de 7, est cyclisé sous l'action de l'acide polyphosphorique. Lorsque la réaction est effectuée dans les conditions d'rites par Henning pour préparer des isophosphinolones analogues à 9,⁴ les rendements en produit cyclique sont médiocres et peu reproduisables (30 à 55%) probablement en raison des difficultés rencontrées pour disperser 8 dans l'acide polyphosphorique. Par contre, en adoptant la méthode de Guy et al.⁵ préconisant l'utilisation de l'acide polyphosphorique en présence d'un cosol-

vant tel que le xyltne, nous avons préparé l'isophosphinolone 9 avec 79% de rendement. Par chromatographie de ce composé sur colonne de gel de silice nous avons séparé les deux formes diastéromères 9a et 9b.

Quin et Lee ont montré que dans les diméthyl-1,3 et -1,4 phosphorinanes et les oxydes et sulfures correspondants, le groupe Me-C occupe préférentiellement une position équatoriale et contrôle ainsi la position du groupe Me-P.⁶ Une observation analogue a été faite par Arbusov et al. dans le cas de la phénol-5 triméthyl-2,4,6 dioxaphosphorinane-1,3,5 et de ses dérivés tétracoordinés.⁷ En admettant que le groupe Me-C occupe également une position (pseudo) équatoriale dans le composé 9, la conformation de l'isomère trans 9a dans laquelle le groupe Me-P est en position équatoriale et celle de l'isomère cis 9b dans laquelle il est en position axiale devraient être prépondérantes. Aussi nous avons attribué la structure 9b à l'isomère présentant en RMN ¹³C le signal de Me-P le plus blindé (tableau 1), c'est-à-dire indiquant une position axiale du méthyle.⁶ Pour ce mème isomère nous observons également un blindage du signal de Me-C devant résulter de l'effet γ, toutefois ce blindage n'est pas toujours considéré comme un critère très sûr pour l'attribution de la géométrie cis dans le cas des dérivés du phosphore tétracoordiné.^{8c} En RMN ¹H, le signal des protons portés par les carbones du cycle directement liés au phosphore est un bon indicateur de l'isomérisation cis-trans. Il est admis que le plus fort couplage ²JHCP est associé à une disposition cis du proton par rapport au phosphoryle,⁸ cette attribution a cependant été contredite par les résultats d'Arbusov et al.⁷ L'isomère auquel nous avons précédemment assigné la structure cis 9b possède le signal ayant le plus fort couplage ²JHCP (tableau 2).

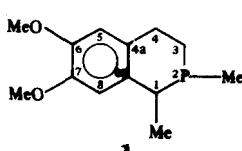


Fig. 1.

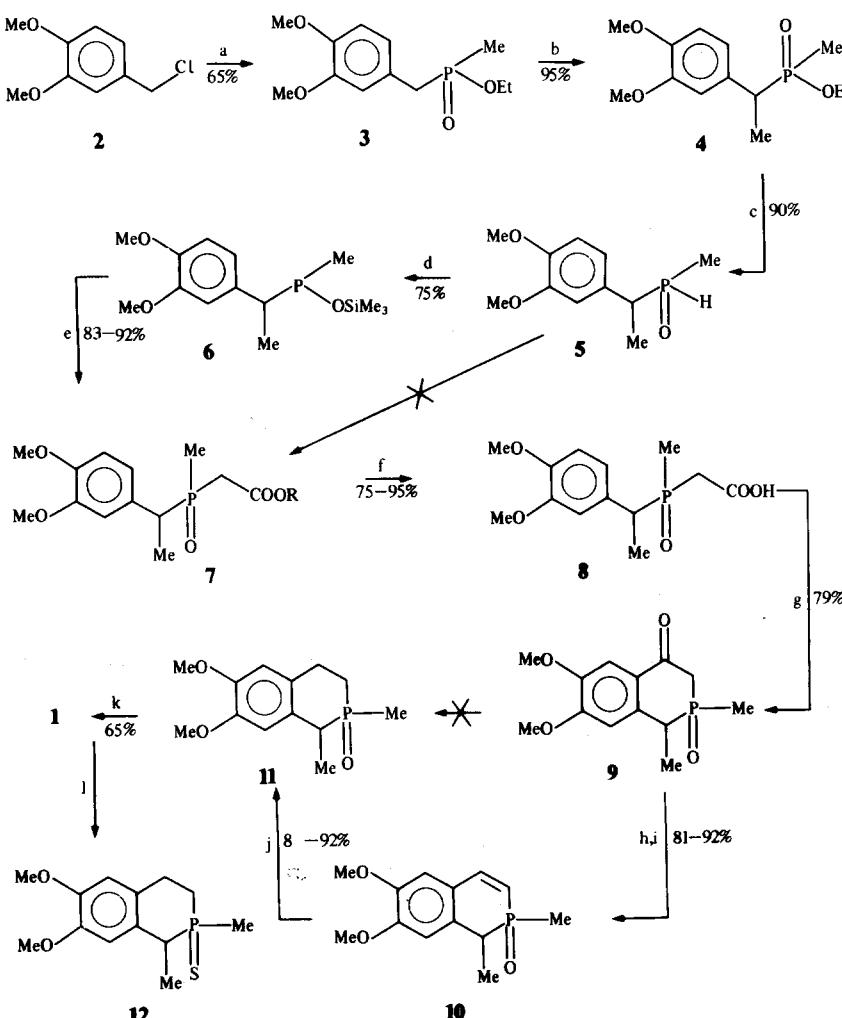


Fig. 2. (a) $\text{MeP}(\text{OEt})_2$, benzène, reflux ou $\text{MePH}(\text{O})\text{OEt}$, NaH , THF, reflux. (b) $n\text{BuLi}$, MeI , THF, -60° . (c) $(\text{Et}_2\text{AlH}_2)\text{Na}$, toluène, THF. (d) Me_3SiCl , Et_3N , benzène ou $\text{Me}_3\text{SiNMe}_2$, 80° . (e) BrCH_2COOR ($\text{R}=\text{Et}$ ou $\text{CH}_2\phi$), benzène. (f) $\text{R}=\text{Et}$, KOH , EtOH , reflux ou $\text{R}=\text{CH}_2\phi$, H_2 , Pd-C , EtOH . (g) PPA , Xylène , CHCl_3 , 100° . (h) NaBH_4 , EtOH . (i) H_2SO_4 10%, reflux. (j) H_2 , Pd-C , EtOH . (k) ϕSiH_3 , benzène, reflux. (l) S , benzène, reflux.

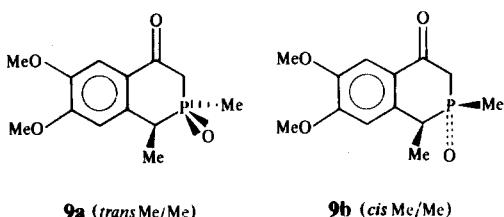


Fig. 3.

Enfin, en RMN³¹P, ce même isomère fournit le signal le plus déblindé (tableau 2), conformément à ce qui est généralement observé pour les isomères cis lorsque la stéréoisométrie est due à la présence d'un groupe alkyle extracyclique en β du phosphore.^{8a}

La réduction complète de la fonction cétone de **9** s'est révélée difficile puisque l'hydrogénéation catalytique (H_2 5 bars, Pd/C), l'action de AlH_3 , la réduction de la tosylhydrazone correspondante et la réac-

tion de Wolf-Kishner ont été inefficaces. Nous avons finalement obtenu les deux diastéréoisomères de l'oxyde de phosphacarnégine **11a** et **11b** par action de NaBH_4 sur **9a** et **9b**, déshydratation des alcools formés puis hydrogénéation des oléfines **10a** et **10b**, à pression normale.

Aucun élément infirmant notre attribution de la géométrie cis ou trans n'est relevé dans les différents spectres de RMN des composés **10a**, **10b**, **11a** et **11b** (Tableaux 1 et 2). Il faut noter que le couplage ⁴J_{HCPCH} (1,5 Hz) décelé dans le spectre RMN ¹H à 200 MHz de l'isomère trans **10a** ne semble pas être associé à une disposition en "W" des atomes concernés ainsi que le montre l'examen d'un modèle moléculaire de **10a**.

Marsi a observé que le phénylsilane réduit le phosphoryle des oxydes de phosphines avec rétention de configuration de l'atome de phosphore.⁹ Nous avons utilisé cet agent réducteur pour tenter de préparer stéréospécifiquement les deux diastéréoisomères de la phosphacarnégine **1a** et **1b** à

Tableau 1. Données spectrales de RMN ^{13}C des composés 9, 10, 11, 1 et 12

Composés	CH ₃ -P	CH ₃ -C	C ₁	C ₃	C ₄	CH ₃ -O	C ₅ , C ₈ a)	C _{4a} , C _{8a} b)	C ₆ , C ₇ c)
<u>9a</u>	12,9(70,6)	16,9	37,0(66,2)	38,9(51,5)	189,6	56,1 55,8	110,2 112,1(13,2)	139,0 148,6	152,9 154,4
<u>9b</u>	9,6(67,7)	12,5	35,7(66,2)	42,1(54,4)	188,9	55,7 55,5	110,1 109,8(13,3)	125,5 134,7	147,9 154,0
<u>10a</u>	14,2(72,1)	14,1	35,9(72,1)	117,5(89,7)	143,8	56,0	113,4 112,4(10,3)	123,5(17,6) 131,1(4,4)	147,9 149,6
<u>10b</u>	10,7(70,6)	13,4	35,3(72,1)	116,4(91,2)	143,7	55,8	113,3 111,7(6,8)	123,8(16,2) 129,8(4,4)	147,6 149,6
<u>11a</u>	14,6(67,6)	13,8(2,9)	35,7(64,7)	25,2(67,6)	27,3(4,4)	56,0	112,2 112,4(5,8)	128,0 128,9	147,7 148,2
<u>11b</u>	11,9(66,2)	9,6	34,9(63,2)	26,5(72,1)	27,2(5,9)	56,2	112,1 109,7(4,4)	d)	d)
<u>1a</u>	12,5(19,1)	19,4(26,5)	34,6(11,8)	23,6(16,2)	27,5	57,3 110,8	112,3	113,4 132,8(16,2)	148,2 148,8
<u>1b</u>	7,0(19,1)	13,1(13,2)	27,6(14,7)	23,4(16,2)	27,2	55,4	111,2 108,7	d)	d)
<u>12a</u>	19,2(52,9)	14,5	36,5(48,5)	30,1(54,4)	27,1(5,5)	56,0	112,3 112,1(8,8)	127,8(11,8) 128,2(5,9)	148,1
<u>12b</u>	16,4(52,9)	9,8	38,0(47,1)	32,0(58,8)	27,0(5,9)	56,1	109,6(5,9) 112,0(2,9)	127,7(5,9) 130,4(10,3)	147,9 148,2

Dans CDCl_3 , δ ppm (J_{PC} Hz). a) signaux pouvant être inverses. b) idem. c) idem. d) signaux non observés

partir des oxydes **11a** et **11b**. En fait, par chauffage au reflux pendant une nuit avec le phénylsilane en solution benzénique, chaque diastéréoisomère de **11** a conduit à un mélange des deux diastéréoisomères de la phosphacarnégine, lesquels n'ont pu être parfaitement séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Pour déterminer le pourcentage d'épimérisation, nous avons reproduit les essais précédents puis sulfuré *in situ* les mélanges bruts de réaction à l'aide de soufre élémentaire. Ainsi nous avons obtenu les mélanges correspondants des sulfures **12a** et **12b**, dérivés dont les signaux en RMN ^{31}P sont plus distincts ($\Delta\delta = 4.5$ ppm) que ceux des phosphines ($AS = 0.16$ ppm) et nous avons constaté que chaque oxyde **11a** et **11b** conduit à un mélange composé d'environ 88% du sulfure ayant la même géométrie que l'isomère de départ et 12% du sulfure ayant la géométrie inverse. La sulfuration des phosphines s'effectuant stéréospécifiquement avec r&ent;ention de configuration de l'atome de phosphore^{10,11}

nous pouvons affirmer qu'au cours de la réduction des diastéréoisomères **11a** et **11b** par le phénylsilane, dans les conditions où nous avons opéré, il se produit l'inversion de configuration d'environ 12% des atomes de phosphore. Nous n'avons malheureusement pas pu vérifier s'il en était de même dans les conditions décrites par Marsi, c'est-à-dire lorsque la réduction s'effectue en l'absence de solvant et durant un temps de chauffage beaucoup plus court.

L'attribution de la géométrie des phosphines **1a** et **1b** ainsi que des sulfures correspondants **12a** et **12b** a été effectuée de façon analogue à celle des oxydes de phosphines **9a** et **9b**, **10a** et **10b**, **11a** et **11b**. Nous avons assigné la géométrie cis à l'isomère ayant le signal le plus déblindé en RMN ^{31}P , les signaux de **MeC** et **MeP** les plus blindés en RMN ^{13}C ^{8d,12} et le signal du signal du proton **MeCHP** présentant le plus fort couplage $^2\text{J}_{\text{HCP}}$ ^{8d,12} (Tableaux 1 et 2). De plus, en ce qui concerne la phosphacarnégine, l'isomère auquel nous avons attribué la structure cis **1b** possède

Tableau 2. Données spectrales de RMN ^1H et ^{31}P et points de fusion des composés 9, 10, 11, et 12

Composés	RMN ^1H (C_6D_6 sauf a) CDCl_3) δ ppm, Hz	RMN ^{31}P (CDCl_3) δ ppm	°C
9a	7.80 (<u>s</u> , 1H, HC_5), 6,18 (<u>s</u> , 1H, HC_8), 3.40 et 3.32 ($2s$, 6H, CH_3O), 3,22-3,11 (<u>m</u> , 2H, CH_2P), 2,70 (dq , 1H, ^2J HCP 15,5, ^3J HCHC 7,5, CHP), 1,49 (dd , 3H, $^3\text{JHCCP}$ 14,3, ^3J HCHC 7,5, CH_3CP), 1,05 (<u>d</u> , 3H, ^2J HCP 12,8, CH_3P)	40,7	179
9b	7,86 (<u>s</u> , 1H, HC_5), 6,43 (<u>s</u> , 1H, HC_8), 3,43 et 3.38 ($2s$, 6H, CH_3O), 3,17 (δ A) et 3,06 (δ B) (ABX, 2H, ^2J AX 11,8, ^2J BX 18,6, ^2J AB 1 CH_2P), 3,0 (dq , 1H, $^2\text{JHCP}$ HCHC 7,3, CHP), 1,33 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^3\text{JHCCP}$ 15,3, CH_3CP), 0,93 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,5, CH_3P)	44,6	169
10a	a) 7,04 (dd , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 12,5, $^3\text{JHCCP}$ 34,1, CHP), 6,75 et 6,70 ($2s$, 2H, ArH), 6,00 (ddd , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 12,5, $^2\text{JHCP}$ 11,2, $^4\text{JHCPCH}$ 1,5, C=CHP), 3,94 et 3,88 ($2s$, 6H, CH_3O), 2,89 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,4, $^2\text{JHCP}$ 13,6, $^4\text{JHCPCH}$ 1,5, CHP), 1,54 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,4, $^3\text{JHCCP}$ 14,9, CH_3CP), 1,53 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,9, CH_3P).	32,0	143
10b	a) 7,17 (dd , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 12,5, $^3\text{JHCCP}$ 33,4, C=CHP), 6,88 et 6,79 ($2s$, 2H, ArH), 6,18 (dd , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 12,5, $^3\text{JHCP}$ 13,3, C=CHP), 3,98 et ($2s$, 6H, CH_3O), 4,00 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,4, $^2\text{JHCP}$ 22,2, CHP), 1,55 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,9, CH_3P), 1,50 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,4, $^3\text{JHCCP}$ 16,1, CH_3CP).	32,3	106
11a	6,59 et 6,46 ($2s$, 2H, ArH), 3,55 et 3,53 ($2s$, 6H, CH_3O), 2,82-2,67 et 2,49-2,25 ($2m$, 2H, CH_2CP), 2,57 7,4, $^2\text{JHCP}$ 12,9, CHP), 1H, ^2J , 10-1,85 et 1,76-1,56 ($2m$, 2H, CH_2P), 1,64 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,4, $^3\text{JHCCP}$ 14,0, CH_3CP), 1,18 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,3, CH_3P).	43,9	118
11b	6,63 et 6,48 ($2s$, 2H, ArH), 3,57 et 3,54 ($2s$, 6H, CH_3O), 3,10 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^2\text{JHCP}$ 23,2, CHP), 2,99-2,79 ($2m$, 2H, CH_2CP), 2,31 2,21-1,99 et ($2m$, 2H, CH_2P), 1,53 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^3\text{JHCCP}$ 14,7, CH_3CP), 0,88 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,3, CH_3P).	49,0	84
1a	6,80 et 6,66 ($2s$, 2H, ArH), 3,60 (s , 6H, CH_3O), 2,77-2,51 (m , 2H, CH_2CP), 2,42 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^2\text{JHCP}$ 2,8, CHP), 2,00-1,73 et 1,48-1,27 ($2m$, 2H, CH_2P), 1,57 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^3\text{JHCCP}$ 17,4, CH_3CP), 0,97 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 3,7, CH_3P).	-44,1	-
1b	6,82 et 6,72 ($2s$, 2H, ArH), 3,66 et 3,61 ($2s$, 6H, CH_3O), 2,84-2,65, 2,42-2,10 et 0,99-0,78 ($3m$, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2,60 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,2, $^2\text{JHCP}$ 7,3, CHP), 1,50 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,2, $^3\text{JHCCP}$ 15,6, CH_3CP), 0,48 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 3,9, CH_3P).	-43,9	-
12a	6,56 et 6,42 ($2s$, 2H, ArH), 3,54 et 3,51 ($2s$, 6H, CH_3O), 2,56 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,3, $^2\text{JHCP}$ 12,1, CHP), (<u>m</u> , 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1,65 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,17, $^4\text{CH}_3\text{CP}$), 0,34 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,3, CH_3P).	40,7	113 b)
12b	6,62 et 6,44 ($2s$, 2H, ArH), 3,56 et 3,54 ($2s$, 6H, CH_3O), 3,00 (dq , 1H, $^3\text{JHCCH}$ 7,2, $^2\text{JHCP}$ 19,5, CHP), 2,90-2,23 et ($2m$, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 0,9 (dd , 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7,2, $^3\text{JHCCP}$ 17,3, CH_3CP), 1,00 (<u>d</u> , 3H, $^2\text{JHCP}$ 12,3, CH_3P).	44,2	98 b)

b) mélange des 2 diastéréoisomères.

en RMN ^{13}C le signal de C_1 le plus blindé et le plus fort couplage $^3\text{JPC}_1$ tandis que son couplage $^2\text{JPCCH}_3$ est plus faible que celui de l'isomère trans la (Tableau 1). Ces observations sont semblables à celles faites par Hammond et Hall dans l'étude du triméthyl-1,2,5 phospholène-3 ^{13}C ce qui tend à confirmer notre attribution de structure.

Selon cette première voie de synthèse, la phacarnéagine a été obtenue avec un rendement total

de l'ordre de 15% par rapport au chlorure de vératryle 2. D'autres voies de synthèse ayant également comme étape clé la formation de la liaison C_4-C_{4a} du squelette bicyclique ont été proposées par PASCOP.¹ Les échecs enregistrés précédemment dans la préparation de molécules analogues aux intermédiaires 13, 14 et 15 par lesquels passent ces différentes voies ou de certains de leurs précurseurs³ nous ont incité à les abandonner.

La voie par laquelle nous avons poursuivi l'expérimentation de notre plan de synthèse forme le squelette tétrahydroisophosphinoline par création de la liaison P-C. Elle est représentée à la Fig. 5.

Le dichlorure 19 a été décrit par Rastogi et al.¹⁴ mais nous l'avons préparé de façon sensiblement différente. En suivant la méthode de synthèse des acides homophthaliques de Bruggink et Mckillop,¹⁵ nous avons obtenu le diacide 17 à partir de l'acide vératrique 16. L'estérification de 17 par le méthanol conduit au diester méthylique¹⁶ qui est réduit par LiAlH₄ pour donner le diol 18.¹⁷ Celui-ci réagit avec le chlorure de thionyle en présence de pyridine pour former quantitativement le dichlorure 19. La réaction d'Arbusov de 19 avec le méthylphosphonite de diéthyle conduit au phosphinate 20 qui, traité selon la méthode de Wetzel et Kenyon,¹⁸ fournit l'oxyde de phosphine tertiaire cyclique 21. Ce composé est obtenu avec un rendement de 7% par rapport à 16. Nous l'avons également préparé, avec un rendement supérieur à 10%, en partant du chlorure de vératriyle 2 et en suivant un chemin de synthèse (Fig. 6) qui, mis à part l'étape d'alkylation sur le carbone en α du phosphore, comporte les mêmes étapes que le chemin de la Fig. 2 menant à l'oxyde de phosphacarnégine 11.

Après métallation de 21 par nBuli-TMEDA dans le THF à -60° , l'addition d'un équivalent d'iodure de méthyle conduit à un mélange dans lequel nous avons identifié, par RMN ¹H et ³¹P et spectrométrie de masse, les 2 diastéréoisomères de l'oxyde de phos-

phacarnégine attendus 11a (85%) et 11b (7%) et le composé **gem**-diméthylé 22 (8%) (Fig. 5). Le rendement en oxyde de phosphacarnégine 11 purifié par chromatographie est de 65% dans cette étape d'alkylation qui est stéréosélective en faveur de l'isomère *trans* 11a. Pour confirmer la structure du composé **gem**-diméthylé 22 nous avons essayé de préparer celui-ci par méthylation de 11. En fait, à partir de l'isomère *trans* 11a stéréochimiquement pur, nous avons obtenu un mélange de 22 et du produit de bis-alkylation 29 (Fig. 7). D'autres produits, minoritaires, n'ont pas pu être identifiés.

L'étape de réduction de l'oxyde de phosphacarnégine 11 ayant été effectuée précédemment avec un rendement de 65%, la voie représentée à la Fig. 5 a donc fourni la phosphacarnégine avec un rendement total de 4.5% par rapport à l'acide vératrique 16.

DISCUSSION

Avec ce travail nous avons essayé d'initier les chimistes à la technique de la synthèse assistée par ordinateur. Dans une première partie nous avons exposé les différents modes d'utilisation de PASCOP et montré comment, en combinant ces modes, nous pouvions développer un arbre de synthèse à partir d'une molécule-cible telle que la phosphacarnégine. Dans la seconde partie, l'expérimentation du plan de synthèse établi pour la phosphacarnégine nous a permis d'en montrer la validité puisque deux voies ont conduit à l'obtention de cette phosphine avec des rendements de l'ordre de 15 et 4.5% en une dizaine d'étapes. Cependant, plusieurs de ces étapes ont présenté des obstacles que nous n'avons pu franchir sans modifier les propositions initiales de PASCOP tandis que d'autres voies n'ont pas abouti et ont dû être abandonnées. Ces constatations nous amènent à discuter des limites de PASCOP et plus généralement de la synthèse assistée par ordinateur.

Deux approches opposées peuvent être utilisées

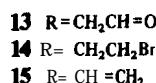
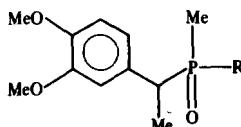


Fig. 4.

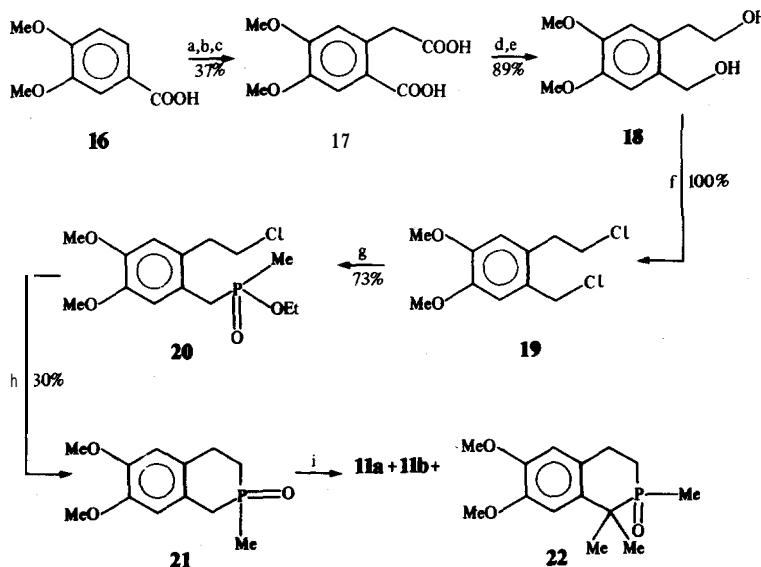


Fig. 5. (a) AcOH, H₂O, Br₂. (b) NaH, CuBr, MeCOCH₂COOEt. (c) NaOH 2N. (d) H₂SO₄, MeOH reflux. (e) LiAlH₄, Et₂O. (f) SOCl₂, pyridine, benzene. (g) MeP(OEt)₂, CH₃CN reflux. (h) (Et₂AlH)₂, Na, toluène, THF. (i) nBuli, TMEDA, THF, MeI, -60° .

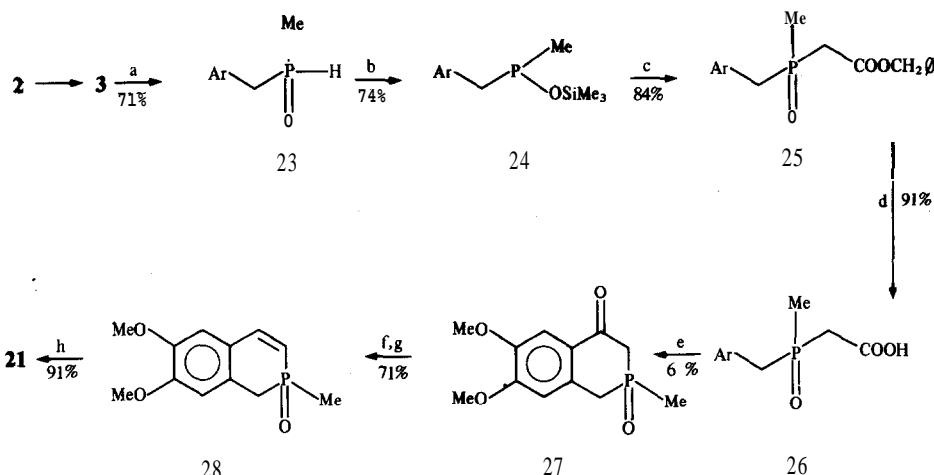


Fig. 6. (a) $(Et\&H)_2$ Na, toluène, THF. (b) Me_3SiCl , Et_3N , benzène ou Me_3SiNMe_2 , 80°. (c) $BrCH_2COOCH_2\phi$, benzène. (d) H_2 , Pd-C, EtOH. (e) PPA, xylène, $CHCl_3$, 100°. (f) $NaBH_4$, EtOH. (g) H_2SO_4 10%, reflux. (h) H_2 , Pd-C, EtOH.

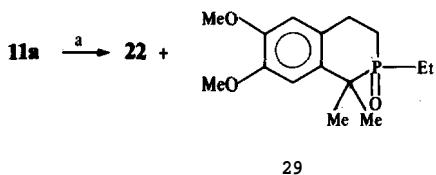


Fig. 7. (a) nBuli, TMEDA, THF, MeI , -60° .

dans la conception **d'un système** de synthèse assistée par ordinateur. Dans une première approche on tente de simuler la **réactivité** chimique à l'aide d'un formalisme mathématique. **Malgré** les progrès importants enregistrés au cours des dernières décennies dans le domaine de la théorie chimique, la chimie organique reste une science largement **expérimentale**, les lois qui la régissent sont encore loin d'être toutes connues et par conséquent la prévision du résultat d'une réaction est souvent incertaine. Néanmoins Ugi, Gasteiger *et al.*¹⁹ ont montré que des systèmes réalistes selon cette approche donnent des résultats intéressants, particulièrement dans la recherche de nouvelles réactions. La **réactivité** chimique n'est cependant qu'un des éléments à prendre en compte lors de l'établissement d'un plan de synthèse pour une molécule organique car si ce plan est constitué d'étapes chimiques distinctes, celles-ci ne sont pas indépendantes et c'est leur arrangement logique sous forme de chemin de synthèse qui doit finalement être évalué. Trop de facteurs divers et complexes d'ordre chimique, économique ou humain interviennent dans cette évaluation pour que l'on puisse en établir un modèle mathématique convenable, c'est pourquoi la seconde approche tente de résoudre les problèmes de la synthèse organique par des méthodes plus empiriques, en simulant la démarche intellectuelle du chimiste confronté à de tels problèmes. La majorité des programmes de synthèse assistée par ordinateur connus, dont PASCOP, a été conçue selon cette approche.²⁰ Comme le chimiste, ces systèmes ont en mémoire des informations sur les propriétés associées aux sous-structures, groupes fonctionnels ou sites

réactionnels qu'ils distinguent dans les graphes représentant les molécules **analysées** et leurs limites sont en grande partie fixées par le nombre et la **qualité** de ces informations. Pour constituer la banque de données de PASCOP, on a décrit sous forme de transformations **rétrôsynthétiques** la plupart des grandes réactions de la synthèse organique, quelques réactions plus spécifiques, des réactions permettant l'introduction et l'échange rétrôsynthétique des différents groupes fonctionnels rennus par PASCOP ainsi que les réactions les plus fréquemment utilisées en synthèse des composés organophosphorés. Cette sélection d'environ 700 transformations fournit habituellement des résultats acceptables mais entraîne certaines lacunes dans les "connaissances chimiques" du **système**. Ainsi, la réaction de Issleib et Walther qui nous a permis de franchir l'étape 5 → 7 (Fig. 2) était absente de la banque car, lors de la constitution de celle-ci, nous n'avions pas reconnu l'utilité synthétique de cette réaction. Pour remédier à cet inconvénient, nous pourrions envisager de constituer une banque de transformations exhaustives mais nous savons qu'une telle réalisation demanderait des moyens hors de portée d'une petite équipe de recherche pour collecter, ordonner et coder les réactions, puis assurer la mise à jour continue.²¹ De plus, à moins d'admettre un fonctionnement très alourdi du **système** en une exploitation des nombreux résultats obtenus très fastidieuse pour le chimiste, cette banque comportant plusieurs milliers de transformations ne sauverait Ctre gérée efficacement sans l'introduction de procédures de **stratégie** visant à restreindre le nombre des transformations mises en ligne simultanément. (Ainsi, par exemple, dans l'analyse d'une molécule appartenant à la famille des stéroïdes, le programme ne devrait avoir accès qu'aux transformations décrivant les réactions générales de la synthèse organique et les réactions spécifiques utilisées dans la synthèse des stéroïdes.) A l'opposé, nous pourrions réduire les connaissances chimiques du **système** à un petit nombre de schémas généraux en nous appuyant sur le principe des mécanismes réactionnels. Les

programmes conçus selon cette idée sont effectivement affranchis de la plupart des contraintes liées à la constitution et à la mise à jour de la banque de **transformations**^{22,23}. Cependant n'ayant que des connaissances **générales**, ils ne peuvent fournir que des **résultats de même niveau**. **Ceci** conduit à nous interroger sur la **précision avec** laquelle doivent être **décris les réactions**. Bien que la **réponse** ne soit pas **simple**,^{21,22,24} trois facteurs qui la conditionnent peuvent être dégagés: l'état des connaissances acquises sur les ractions **concernées**, les limites du **langage** utilisé pour le **codage** des informations et finalement l'usage que le chimiste souhaite faire du programme. Quoiqu'il en soit, pour un **problème posé, avec** peu de **détails** on obtiendra des solutions nombreuses dont la plupart **seront peu réalistes**, tandis qu'avec une description **très détaillée** on obtiendra un petit nombre de solutions **spécifiques**. Si dans le premier cas les chances de trouver une solution non conventionnelle **seront augmentées**, l'effort que **devra** fournir le chimiste pour la **sélectionner** sera aussi très grand. A l'inverse, si les **réactions** sont **décris in extenso**, dans les limites des faits **expérimentaux connus**, le programme se comportera comme un **système** de documentation, il ne servira qu'à retrouver les solutions **connues aux problèmes précédemment résolus** et son **caractère créatif** sera **hibité**. Il nous semble **préférable** d'adopter une description **intermédiaire** permettant d'appliquer une transformation chaque fois que n'a pas été reconnu dans la littérature un **contexte**, analogue à celui du **problème posé**, dans lequel la **réaction correspondante a échoué**. Le **langage ALCHEM**²⁵ que nous employons dans PASCOP permet ce type de description. Il permet aussi d'indiquer les **contextes très favorables ou peu favorables à l'application d'une transformation**, par contre il n'autorise qu'une prise en **compte très sommaire** des conditions **réactionnelles** (solvants, catalyseurs, **réactifs secondaires** etc.) et est parfois incapable de traduire certains faits chimiques. La banque actuelle de PASCOP pourrait être notablement **améliorée** par l'introduction de nouvelles transformations ainsi que par la correction des transformations **déjà implantées** lorsque des omissions ou des erreurs apparaissent au cours de leur application. Nous pensons qu'à ce stade de développement du système ce travail ne sera efficace que s'il est effectué par ou avec les chimistes **organiciens** (futurs) utilisateurs de PASCOP qui pourront ainsi modeller la banque selon leurs besoins, tout en faisant **améliorer** le programme de leur **expérience** et de leurs connaissances.

La **principale** limite de PASCOP est toutefois indépendante du **contenu** de la banque. Elle résulte du fait que la **démarche intellectuelle** du chimiste est **beaucoup plus complexe** que la simulation qui en est faite par le programme. En effet, face à un **problème de synthèse**, PASCOP ne dispose que des **informations chimiques et topologiques présents** dans le graphe de la **molécule cible** et d'une seule **méthode de résolution basée sur le principe** de l'analyse **rétrôsynthétique** et exploitant les informations **contenues** dans la banque. Par contre, le chimiste peut raisonner indifféremment dans le sens **synthétique** ou **rétrôsynthétique** et combiner, parfois inconsciemment, différentes méthodes **déductives** ou inductives faisant appel à ses connaissances, son **expérience**, son **imagination**, sa logique ou son intuition. Ces **méthodes** sont encore souvent **mal définies** et nous pensons que tout effort visant à leur formalisation, une continuation du travail de **Corey**,²⁶ devrait contribuer au **développement futur** de la **synthèse assistée** par ordinateur.

Nous espérons avoir montré que les programmes de **synthèse assistée** par ordinateur n'ont pas la **prétention de se substituer** aux organiciens dans la conception des plans de **synthèse**, mais qu'ils sont des outils "intelligents" ayant pour but de stimuler la **créativité** des chimistes et les aider en augmentant leur **capacité à résoudre** leurs **problèmes**. Pour atteindre ce but, un **système** tel que PASCOP dispose d'une **mémoire** infaillible et extensible, une perception de la structure **moléculaire indépendante** de la **subjectivité** de la vision humaine et une **approche des problèmes de synthèse** logique et **systématique**. De plus sa nature interactive permet à l'utilisateur de contrôler chaque stade du développement de l'arbre de **synthèse**, soit par le **choix des cibles intermédiaires** soit par la **definition d'objectifs stratégiques** à atteindre prioritairement. S'il n'est pas conçu pour proposer des **réactions** nouvelles il est par contre capable de **suggérer** des applications nouvelles à une **réaction connue**. De même il est plus apte à indiquer des voies **générales de synthèse** en extrapolant des **résultats** issus de la littérature qu'à fournir des conditions **réactionnelles précises et appropriées** au franchissement d'une étape donnée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés sur des spectromètres Varian A60 et Varian EM360A (60 MHz), Brucker MP200 (200 MHz) et Caméca 250 (250 MHz). Les spectres de RMN ³¹P ont été enregistrés sur un appareil Brucker WH90 (36,4 MHz) fonctionnant avec ou sans dé-couplage proton large bande, tandis que les spectres de RMN ¹³C l'ont été sur des appareils Brucker WH90 (22,63 MHz) et Brucker MP200 (50 MHz) fonctionnant avec dé-couplage proton large bande et en utilisant, pour certaines interprétations, le programme "J-modulate-spin-echo". Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (¹H et ¹³C: TMS référence interne, ³¹P: H₃PO₄ à 85% référence externe) et les couplages (J) en Hz. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman IR12. Les spectres de masse ont été obtenus par le laboratoire de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie de Strasbourg sur un appareil LKB9000S.

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler. Les chromatographies préparatives ont été faites sur colonne de gel de silice Merck (Kieselgel 70-230 mesh ASTM). Les solvants utilisés ont été séchés par les méthodes habituelles. Les microanalyses ont été réalisées par les Analytische Laboratoriën Elbach (RFA). Pour les composés 4, 7, 8 et 11 le pourcentage de carbone trouvé est très inférieur à la valeur calculée (défaut de 1,35% à 2,75%). Une première analyse du carbone de 9 a également montré un défaut de 1,10% mais une deuxième mesure effectuée juste après un séchage à 80° sous 2 mmHg a fourni une valeur correcte (calc 58,21; tr 58,04%). Ces résultats semblent indiquer une hydratation partielle de ces composés imputable à leur nature hygroscopique.

Les composés 3, 4, 5, 6, 7 (R=Et), 8, 23 et 24 ont été obtenus dans des conditions comparables à celles décrites précédemment pour leurs analogues comportant un groupe méthylénedioxy au lieu des deux groupes méthoxy portés par les carbones 3 et 4 du noyau aromatique.³

(Diméthoxy-3,4 benzyl) méthylphosphinate d'éthyle 3
Rdt 65%. E_{0,1} 167" RMN ³¹P (CDCl₃) δ 51.1. RMN ¹H

(CDCl₃). δ (6.81 *m*, 3H, ArH), 4.05 (*dq*, 2H, ³JHCCH₇, ³JHCOP₇, CH₂OP), 3.88 et 3.87 (2*s*, 6H, CH₃O), 3.08 (*d*, 2H, ²JHCP 17, CH₂P), 1.37 (*d*, 3H, ²JHCP 12.5, CH₃P), 1.27 (*t*, 3H, ³JHCCH₇, CH₃CH₂O). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 149.1 et 148.2 (2*s*, C_{3,4}), 124.6 (*d*, ²JCCP 7.4, C₁), 121.9 et 113.1 (2*d*, ³JCCCP 7.4 et 4.4, C_{2,3}), 111.6 (*s*, C₅), 60.4 (*d*, ²JCCP 7.4, CH₂O), 55.9 (*s*, CH₃O), 37.3 (*d*, ¹JCP 89.7, CH₂P), 16.6 (*s*, CH₃C), 13.2 (*d*, ¹JCP 94.1, CH₃P). Trouvé: C 55.46; H 7.25; P 11.83; calc pour C₁₂H₁₉O₄P: C 55.81; H 7.41; P 11.99%.

[(Diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphinate d'éthyle 4

Rdt 95%. E_{0,05} 161°. RMN ³¹P (CDCl₃) δ 54.2 et 54.4. RMN ¹H (C₆D₆) δ 7.15–6.60 (*m*, 3H, ArH), 4.03–3.83 (*m*, 2H, CH₂O), 3.63, 3.57, 3.44 et 3.43 (4*s*, 6H, CH₃O), 3.25 et 2.93 (2 *dq*, 1H, ³JHCCH₇ 7.6, ²JHCP 16.7 et 16.3, CHP), 1.58 et 1.54 (2*dd*, 3H, ³JHCCH₇ 7.6, ³JHCP 16.5, CH₃CP), 1.28 et 1.12 (2*d*, 3H, ²JHCP 13.2, CH₃P), 1.10 et 1.02 (2*t*, 3H, ³JHCCH₇, CH₃CH₂O). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 149.1 et 148.4 (2*s*, C_{3,4}), 131.0 (*s*, C₁), 120.7 et 112.2 (*d*, ³JCCP 5.8 et 2*s* ou ^d ³JCCP 11.8, C_{2,3}), 111.5 (*s*, C₅), 60.6 et 60.5 (2*d*, ²JCCP 7.3 et 7.0, CH₂O), 56.0 (*s*, CH₃O), 41.5 et 41.2 (2*d*, ¹JCP 89.7 et 91.8, CHP), 16.7 (*m*, CH₃CH₂O), 14.8 et 14.7 (2*d*, ²JCCP 2.7 et 3.7 CH₃CP), 12.2 et 12.1 (2*d*, ¹JCP 91.1 et 91.0, CH₃P). Trouvé: C 57.19; H 7.60; P 11.55, calc pour C₁₃H₂₁O₄P: C 57.35; H 7.77; P 11.40%.

Oxyde de [(diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphine 5

Rdt 90%. RMN ³¹P (CDCl₃) δ 37.8 et 35.0 (¹JHP 457 et 445). RMN ¹H (C₆D₆) δ 6.71 et 6.61 (*dm* et *dq*, 1H, ¹JHP 454, ³JHPC 3.4, HP), 6.76–6.55 (*m*, 3H, ArH), 3.50, 3.48, 3.41 et 3.40 (4*s*, 6H, CH₃O), 2.78 et 2.61 (*m* et *dq*, 1H, ³JHCCH₇ 7.3, ²JHCP 16.9, CHP), 1.43 (*dd*, 3H, ³JHCCH₇ 7.3, ³JHCCP 16.7, CH₃CP), 0.92 et 0.86 (2*dd*, 3H, ²JHCP 13.3 et 12.9, ³JHCPH 3.8 et 3.4, CH₃P). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 149.3 et 148.6 (2*s*, C_{3,4}), 129.9 et 120, 3 (*m*, C_{1,2,6}), 111.7 (*s*, C₅), 55.9 (*s*, CH₃O), 40.6 et 40.3 (2*d*, ¹JCP 64.7 et 63.2, CHP), 14.2 et 13.6 (2*s*, CH₃CP), 12.0 et 11.0 (2*d*, ¹JCP 72.1 et 67.6, CH₃P). IR (pur) 2321 cm⁻¹ (P–H). Trouvé: C 56.03; H 7.33; P 13.09, calc pour C₁₁H₁₇O₃P: C 57.89; H 7.51; P 13.57, calc pour C₁₁H₁₇O₃P·1/2 H₂O: C 55.93; H 7.25; P 13.11%.

[(Diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphinite de triméthylsilyle 6

Rdt 75%. E_{0,05} 115°. RMN ³¹P δ 113.3 et 112.6. RMN ¹H (C₆D₆) δ 6.78–6.62 (*m*, 3H, ArH), 3.52, 3.44, 3.41 et 3.39 (4*s*, 6H, CH₃O), 2.75–2.63 (*m*, 1H, CHP), 1.57 et 1.33 (2*dd*, 3H, ³JHCCP 13.6 et 14.2, ³JHCCH₇ 7.2 et 7.4, CH₃CP), 1.15 et 1.09 (2*d*, 3H, ²JHCP 6.4 et 5.7 CH₂P), 0.20 et 0.03, (2*s*, 9H, (CH₃)₃Si) RMN ¹³C (CDCl₃) δ 148.2 et 146.9 (2*s*, C_{3,4}), 119.8–119.3 et 111.3–110.7 (*m*, C_{1,2,5,6}), 55.2 (*s*, CH₃O), 46.0 et 45.2 (2*d*, ¹JCP 17.6 et 19.1, CHP), 19.0 et 17.7 (2*s*, CH₃CP), 16.4 et 14.5 (2*d*, ¹JCP 19.1 et 22.1, CH₃P), 0.5 et 0.1 (2*s*, (CH₃)₃Si). Trouvé C 55.75; H 8.28; P 10.40, calc pour C₁₄H₂₅O₃PSi: C 55.97; H 8.33; P 10.31%.

[(Diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphinylacétate d'éthyle 7 (R=Et)

Rdt 83%. RMN ³¹P (CDCl₃) δ 44.7. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6.90 (*m*, 3H, ArH), 4.22 et 4.17 (2*q*, 2H, ³JHCCH₇, CH₂O), 3.87 (*s*, 6H, CH₃O), 3.02 et 2.76 (2*d*, 2H, ²JCHP 15, CH₂P), 1.70 (*dd*, 3H, ³JHCCH₇, ³JHCCP 16.5, CH₃CP), 1.64 et 1.38 (2*d*, 3H, ²JHCP 12 et 13.5, CH₃P) 1.31 et 1.27 (2*t*, 3H, ³JHCC₇, CH₃CH₂O). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 167.2 (*s*, C=O), 149.1, 148.7, 146.9 et 146.0 (4*s*, C_{3,4}), 131.0–130.1 (*m*, C₁), 121.0–119.9, 115.0–115.4 et 111.8–110.9 (*m*, C_{2,5,6}), 61.5 (*s*, CH₃O), 56.0 (*s*, CH₃O), 40.4 (*d*, ¹JCP 66.2, CHP), 36.5 et 35.7 (2*d*, ¹JCP 52.9 et 58.8, CH₂P), 14.4 et 14.2 (2*s*, CH₃CH₂O et CH₃CH₂CP), 13.1 et 12.8 (2*d*, ¹JCP 60.3 et 63.2, CH₃P).

[(Diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphinylacétate de benzyle 7 (R=CH₂Ph)

Sous atmosphère d'azote, le phosphinite 6 (3.60 g; 0.012 mol) dilué par du benzène (5 ml) est placé dans un ballon équipé d'une ampoule à addition. On ajoute goutte à goutte une soln benzénique (5 ml) de bromoacétate de benzyle (3.02 g; 0.0132 mol). Après 1 h d'agitation à température normale on hydrolyse par quelques ml d'eau et on extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique séchée sur MgSO₄ est concentrée sous vide. Le résidu, purifié par chromatographie (éluant acétate d'éthyle-éthanol), fournit 4.16 g de 7 (92%) RMN ³¹P (CDCl₃) δ 44.4 RMN ¹H (CDCl₃), le diastéréoisomère δ 7.36 (*s*, 5H, *φ*), 6.90–6.68 (*m*, 3H, ArH), 5.14 (*s*, 2H, CH₂φ), 3.85 et 3.84 (2*s*, 6H, CH₃O), 3.05 (*dq*, 1H, ³JHCCH₇ 7.4, ²JHCP 16.5, CHP), 2.84 (*δ*A) et 2.71 (*δ*B) (*ABX*, 2H, JAX 15.9, JBX 13.3, JAB 14.6, CH₂P), 1.59 (*dd*, 3H, ³JHCCP 16.6, ³JHCCH₇ 4, CH₃CP), 1.57 (*d*, 3H, ²JHCP 12.4, CH₃P). 2e diastéréoisomère δ 7.39 (*s*, 5H, *φ*), 6.90–6.68 (*m*, 3H, ArH), 5.25 (*δ*A) et 5.17 (*δ*B) (*AB*, 2H, JAB 12.0, CH₂φ), 3.86 et 3.85 (2*s*, 6H, CH₃O), 3.04 (*d*, 2H, ²JHCP 15.4, CH₂P), 1.59 (*dd*, 3H, ³JHCP 16.3, ³JHCCH₇ 4, CH₃CP), 1.28 (*d*, 3H, ²JHCP 12.6, CH₃P). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 166.6 (*s*, C=O), 148.9 et 148.3 (2*s*, C_{3,4}), 134.9, 129.8, 128.4, 120.6 et 115.5 (C aromatiques), 67.5 (*s*, CH₃φ), 56.2 (*s*, CH₃O), 40.6 (*d*, ¹JCP 70.6, CHP), 36.8 et 36.0 (2*d*, ¹JCP 51.5 et 57.4, CH₂P), 14.6 (*s*, CH₃CP), 13.4 et 12.7 (2*d*, ²JCP 69.1 et 71.3, CH₃P) IR (pur) 1720 cm⁻¹ (C=O). Trouvé: C 61.07; H 6.48; P 7.96, calc pour C₂₀H₂₅O₅P: C 63.82; H 6.69; P 8.23, calc pour C₁₅H₂₅O₅P·H₂O: C 60.91; H 6.90; P 7.85.

Acide [(Diméthoxy-3,4 phényl)-1 éthyl] méthylphosphinylacétique 8

A une soln de 7 (4.5 g, 0.012 mol) dans l'éthanol (30 ml) on ajoute 200 mg de palladium activé sur charbon (10% de Pd). On agite magnétiquement pendant 1 nuit en atmosphère d'hydrogène à pression normale puis on filtre sur cérite. Après avoir chassé le solvant sous vide on recueille 3.26 g (95%) d'acide 8 cristallisé F162–164°. RMN ³¹P (CDCl₃) δ 49.8 et 49.5. RMN ¹H (DMSO d6) δ 6.92–6.72 (2*m*, 3H, ArH), 3.72 (*s*, 6H, CH₃O), 3.18 (*dq*, 1H, ³JHCCH₇ 7.2, ²JHCP 11.9, CHP), 2.90 et 2.58 (*ABX*, 2H, CH₂P), 1.46 et 1.44 (2*dd*, 3H, ³JHCCH₇ 2 et 7.1, ³JHCCP 16.5, CH₃CP), 1.49 et 1.25 (2*d*, 3H, ²JHCP 12.4 et 12.8, CH₃P). IR (KBr) 1713 cm⁻¹ (C=O). Trouvé C 53.20, H 6.61 P 10.29; calc pour C₁₃H₁₉O₃P: C 54.55H 6.69P 10.82; calc pour C₁₃H₁₉O₃P·1/3 H₂O: C 53.42·H C 7.8·P 10.60%.

Oxyde de 1H-dihydro-2,3 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinolinone 4-9

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agiteur mécanique, on place de l'acide polyphosphorique (22g), l'acide 8 (2.29 g, 0.008 mol) en solution dans la quantité minimale de chloroforme et 12 ml de xylène. Sous forte agitation on chauffe progressivement au bain d'huile jusqu'à 100°. Après 2h 30 on refroidit, on hydrolyse avec de la glace pilée puis on extrait avec du chlorure de méthylène (3 × 50 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. La chromatographie du résidu fournit au total 1.70 g de 9 (79%). Au cours de cette purification les deux diastéréoisomères 9a et 9b sont séparés. Le premier (0.89g) est obtenu par élution avec le mélange AcOEt-EtOH (75 : 25) et le second (0.81g) avec le mélange AcOEt-EtOH (70 : 30). IR (KBr) 1659 cm⁻¹ (C=O). Trouvé: C, 58.04; H, 6.25; P, 11.30; calc pour C₁₃H₁₇O₄P: C, 58.21; H, 6.39; P, 11.55.

Oxyde de dihydro-1,2 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline 10

A la cétone 9a ou 9b (1.07 g, 0.004 mol) dissoute dans l'éthanol (30 ml) on ajoute une soln de borohydride de sodium (1 g, 0.026 mol) dans l'éthanol (40 ml). On agite magnétiquement pendant 2h puis on concentre sous vide. Le

résidu est repris dans l'eau (30ml) et l'on extrait avec du chlorure de méthylène (2 x 40 ml). On acidifie la phase aqueuse avec HCl, on sature avec du chlorure de calcium et on extrait de nouveau avec du chlorure de méthylène (2 x 40 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Le résidu fournit les oxydes de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2-isophosphinolinol-4 bruts correspondants. A partir de 9a: F182°, RMN $^{31}P(D_2O)$ δ 51.6 et 51.5. A partir de 9b: F185°, RMN $^{31}P(D_2O)$ δ 55.9 et 55.3. Le produit brut obtenu est repris dans l'acide sulfurique à 10% (30 ml) et le mélange est porté au reflux pendant 90 mn. Après avoir refroidi, on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous vide. Par chromatographie du résidu (éluant ethanol) on obtient 0.90 g d'oléfine 10a (89%) ou 0.82 g d'oléfine 10 (81%). Trouvé: C, 61.63; H, 6.72; P, 12.30, calc pour $C_{13}H_{17}O_3P$; C, 61.90; H, 6.79; P12.79%.

Oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2-isophosphinoline 11

150 mg de palladium sur charbon (10% de Pd) sont ajoutés à une solution de 10a ou 10b (1.26 g, 0.005 mol) dans l'éthanol (30ml). En atmosphère d'hydrogène à pression normale on agite magnétiquement pendant 1 nuit. On filtre sur cérite et on concentre sous vide. La chromatographie du résidu (éluant ethanol) fournit 1.17 g de 11a (92%) ou 1.04 g de 11b (82%). Analyse trouvé: C, 60.09; H, 7.37; P, 11.76; calc pour $C_{13}H_{19}O_3P$; C, 61.41; H, 7.53; P, 12.18; calc pour $C_{13}H_{19}O_3/1/3H_2O$; C, 59.99; H, 7.62; P, 11.90%.

Tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline 1 (phosphacarnégine)

Sous azote, à l'oxyde de phosphine 11a ou 11b (0.76 g, 0.003 mol) en solution benzénique (3 ml) on additionne le phénylsilane (0.2 g, 0.002 mol) fralchement préparé.²⁷ On chauffe au reflux pendant 1 nuit puis on chasse sous vide l'excès de phénylsilane et le benzène. Le résidu est chromatographié sous azote avec un gel de silice et des solvants dégazés. Le mélange riche en isomère la issu de 11a est élue par le benzène tandis que celui riche en isomère 1b issu de 11b est Blue par le mélange benzene-acétate d'éthyle (95:5). Dans les deux cas le rendement en phosphacarnégine est de 65% (0.46 g).

Sulfure de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 isophosphinoline 12

Le résidu obtenu comme précédemment à partir de 11a ou 11b (0.63 g, 0.0025 mol) est repris dans du benzene (3 ml). On ajoute un excès de soufre élémentaire (0.15 g) et on porte au reflux du benzène. On refroidit puis on filtre sur papier et on concentre sous vide. Par RMN ^{31}P du résidu on constate que la transformation est complète et on mesure le pourcentage relatif des 2 diastéréoisomères 12a et 12b. Ceux-ci ne sont pas séparés au cours de la purification par chromatographie (éluant acétate d'éthyle) et le rendement en sulfure 12 à partir des oxydes 11a et 11b est respectivement de 84% (0.56 g) et 69% (0.46 g). Trouvé: C, 57.62; H, 6.98; P, 11.61; S, 11.82; calc pour $C_{13}H_{19}O_2PS$; C, 57.76; H, 7.08; P, 11.46; S, 11.86%.

(β -Chloroéthyl-2 diméthoxy-4,5 benzyl) méthylphosphinate d'éthyle 20

Dans un ballon équipé d'une ampoule à addition, on place le dichlorure 19 (1.24 g, 0.005 mol) en solution dans l'acetonitrile (5 ml). Sous agitation magnétique on ajoute goutte à goutte le méthyl phosphonite de diéthyle (0.68 g, 0.005 mol). L'ampoule est remplacée par un réfrigérant et le mélange est chauffé au reflux pendant 4h. Après refroidissement, le solvant est chassé sous vide et la chromatographie du résidu (éluant ethanol) fournit 1.11 g de phosphinate 20 purifié (73%). F 76°. RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 50.2. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6.82 (*d*, 1H, JHP 2.1, ArH), 6.71 (*s*, 1H, ArH), 4.00 (*dq*, 2H, 3JHCC 7, 3JHCP 7.2, CH_2O),

3.87 (*s*, 6H, CH_2O), 3.69 (*t*, 2H, 3JHCC 7.5, CH_2CH), 3.14 (*d*, 2H, 2JHCP 16.3, CH_2P), 3.10 (*t*, 2H, 3JHCC 7.5, CH_2CCl), 1.42 (*d*, 3H, 3JHCP 13.5, CH_2P), 1.28 (*t*, 3H, 3JHCC 7.0; CH_3CH_2O). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 148.1-147.8 (*m*, $C_{4,5}$), 129.0 et 122.2 (*2d*, J 5.9 et 7.3, $C_{1,2}$), 113.9 et 113.2 (*2d*, J 2.9 et 3.0, $C_{3,6}$), 60.4 (*d*, 2JCP 7.3, CH_2O), 55.9 (*s*, CH_3O), 44.5 (*s*, CH_2Cl), 35.8 (*s*, CH_2CCl), 34.4 (*d*, 1JCP 89.7, CH_2P), 16.6 (*d*, 2JCCP 5.9, CH_3CH_2O), 13.8 (*d*, 1JCP 92.7, CH_3P).

Oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 méthyl-2 isophosphinoline 21

Dans un ballon à 4 cols équipé avec un agitateur mécanique, une ampoule à addition, un thermomètre et un réfrigérant on place le phosphinate 20 (1, 1 g, 0.0035 mol) en solution dans le THF (10 ml). On ajoute goutte à goutte une solution 2M de diéthylaluminohydre de sodium dans le toluène (2.5 ml, 0.005 mol) en maintenant la température inférieure à 25° avec un bain d'eau froide. Après 4 h d'agitation à température normale on ajoute quelques ml d'eau jusqu'à ce que le fort dégagement gazeux ait cessé et que les sels d'aluminium aient floclés. La réaction est exothermique et la température est conservée inférieure à 25° par un bain d'eau glacée. Les sels d'aluminium sont dissous dans la quantité minimale d'HCl à 10%. La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. Par chromatographie du résidu (éluant ethanol) on obtient 0.25 g de 21 (30%). F 114°. RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 43.1. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6.68 et 6.66 (*2s*, 2H, ArH), 3.86 et 3.87 (*2s*, 6H, CH_2O), 3.26-2.73 (*m*, 4H, CH_2CP et $ArCH_2P$), 2.27-1.83 (*m*, 2H, CCH_2P), 1.46 (*d*, 3H, 3JHCP 12.7, CH_3P). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 149.1 (*s*, $C_{6,7}$), 130.7 et 124.5 (*d*, J 11.0 ets, $C_{2,4,5}$), 114.6 et 113.2 (*d*, J 8.9 et *s*, $C_{8,5}$), 57.2 (*s*, CH_3O), 34.6 (*d*, 1JCP 61.7, ArCP), 28.7 (*d*, 2JCCP 5.9, CH_2CP), 28.1 (*d*, 1JCP 70.6, CCH_2P), 17.0 (*d*, 1JCP 68.6, CH_3P).

Oxyde de (diméthoxy-3,4 benzyl) méthylphosphine 23

Rdt 71%. F 53°. RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 28.9 (1JHP 465. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7.04 (*dm*, 1H, JHP 464, HP), 6.87-6.73 (*m*, 3H, ArH), 3.89 et 3.87 (*2s*, 6H, CH_2O), 3.36-3.07 (*m*, 2H, CH_2P), 1.49 (*dd*, 3H, 3JHCP 3.7, 2JHCP 13.4 CH_3P). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 148.8 et 147.8 (*2s*, $C_{3,4}$), 122.8 et 121.2 (*2d*, J 7.4 et 5.8, $C_{1,2}$), 112.3 et 111.4 (*2d*, J 5.9 et 2.9 C_{1,2}), 55.4 (*s*, CH_3O), 36.4 (*d*, 1JCP 63.2, CH_2P), 12.6 (*d*, 1JCP 66.2, CH_3P).

(Diméthoxy-3,4 benzyl) méthylphosphinité de triméthylsilyle 24

Rdt 74%. E_{0.01} 113°. RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 108.7. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6.71 (*m*, 3H, ArH), 3.86 et 3.84 (*2s*, 6H, CH_2O), 2.82 (*m*, 2H, CH_2P), 1.21 (*d*, 3H, 2JHCP , 5.8, CH_3P), 0.06 (*s*, 9H, $(CH_3)_3Si$).

Oxyde de (diméthoxy-3,4 benzyl) méthylphosphinylacétate de benzyle 25

Mode opératoire identique à celui utilisé pour préparer 7 ($R=CH_2\phi$). Rdt 84%. F 73°. RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ 39.7. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7.40 (*s*, 5H, ϕ), 6.81 (*m*, 3H, ArH), 5.21 (*s*, 2H, $CH_2\phi$), 3.60 (*s*, 6H, CH_2O), 3.16 et 2.97 (*2d*, 4H, 2JHCP 14.3 et 15, CH_2PCH_2), 1.63 (*d*, 3H, 2JHCP 12.8, CH_3P). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 166.1 (*d*, 2JCCP 4.4, GO), 148.6 et 147.7 (set *d*, $J_{2,9}$, $C_{3,4}$), 134.6 et 128.0 (*2s*, ϕ), 123.0 et 121.3 (24 J 8.8 et 5.9, $C_{1,2}$), 112.6 et 111.1 (det *s*, $J_{4,4}$, $C_{2,3}$), 66.6 (*s*, $CH_2\phi$), 55.2 (*s*, CH_3O), 36.7 et 35.6 (*2d*, 1JCP 64.7 et 57.3, CH_2PCH_2), 13.4 (*d*, 1JCP 69.1, CH_3P). IR (KBr) 1720 cm^{-1} (C=O).

Acide (diméthoxy-3,4 benzyl) méthylphosphinyl acétique 26

Même mode opératoire que pour préparer 8 par hydrogénolyse de son ester benzylique 7. Rdt 91%. F 164° RMN ^{31}P (D_2O) δ 48.7. RMN 1H (D_2O) δ 6.94 (*m*, 3H, ArH), 3.85 (*s*, 6H, CH_2O), 3.50 et 3.09 (24 3JHCP 16 et 16.5,

CH_2PCH_2), 1.63 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.7, CH_3P). RMN ^{31}C (D_2O) δ 147.1, 125.3, 116.0 et 114.9 (C aromatiques), 58.4 (s, CH_3O), 38.7 et 38.6 (2d, ^1JCP 64.7 et 63.0, CH_2PCH_2) 15.4 (d, ^1JCP 72.1, CH_3P). IR (KBr) 1715 cm^{-1} (C=O).

Oxyde de 1H-dihydro-2,3 diméthoxy-6,7 méthyl-2 isophosphinolone-4 27

Même mode opératoire que pour préparer 9. Purification par chromatographie avec l'éthanol comme éluant. Rdt 62%. F 175". RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 38.9. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H, HC_3), 6.72 (s, 1H, HC_3), 3.98 et 3.94 (2s, 6H, CH_3O), 3.91-3.35 (m, 4H, CH_2PCH_2), 1.52 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 13.0, CH_3P). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 189.9 (s, C_4), 154.1 et 148.8 (2s, $\text{C}_{7,6}$), 129.5 et 126.2 (2s, $\text{C}_{8a,4a}$), 113.1 et 110.6 (d et s, J 6.7, $\text{C}_{8,5}$), 56.3 et 56.1 (2s, CH_3O), 44.1 (d, ^1JCP 54.5, C_3), 34.4 (d, ^2JCP 65, C₃), 13.3 (d, ^1JCP 70.0, CH_3P). IR (KBr) 1650 cm^{-1} (C=O).

Oxyde de dihydro-1,2 diméthoxy-6,7 methyl-2 isophosphinoline 28

En suivant un mode opératoire identique à celui utilisé pour préparer 10 on obtient d'abord l'oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 méthyl-2 isophosphinolol-4 (RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 40.5. IR (KBr) 3260 cm^{-1} (C-OH)). La deshydratation de cet alcool fournit 28. Rdt 71%. F 174". RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 24.9. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.12 (dd, 1H, $^2\text{JHCC}$ 12.8, $^3\text{JHCC}$ 34.1 HC-CP), 6.73 et 6.72 (2s, 2H, ArH), 6.15 (dd, 1H, $^2\text{JHCC}$ 12.8, $^2\text{JHCP}$ 12.9, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.91 et 3.88 (2s, 6H, CH_3O), 3.43 (δA) et 3.02 (δB) (ABX, 2H, JAX 20.6, JBX 11.6, JAB 16.9, CH_3P). 1.60 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 1j.2, CH_3P). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 149.4 et 147.9 (2s, $\text{C}_{7,6}$), 144.1 (s, C_4), 124.0-123.3 (m, $\text{C}_{8a,4a}$), 118.4 (d, ^1JCP 92.6, C_3), 114.1 et 113.4 (d, J 10.3 et s, $\text{C}_{8,5}$), 56.0 (s, CH_3O), 32.8 (d, ^1JCP 70.6, C₃), 15.3 (d, ^2JCP 73.5, CH_3P). Par hydrogénéation de 28, selon le mode opératoire utilisé pour préparer 11, l'oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 méthyl-2 isophosphinoline 21 est obtenu avec 91% de rendement.

Méthylation de 21

Dans un ballon à 4 cols muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à addition, d'un thermomètre et d'un réfrigérant en place, sous atmosphère d'azote, une soin de tétraméthylène diamine (0.79 g, 0.0068 mol) dans le THP (15 ml). On refroidit à -10° puis on additionne lentement une solution 1.6 N de nbutyllithium dans l'hexane (3.9 ml). On abaisse la température à -16° et on ajoute goutte à goutte l'oxyde de phosphine 21 (1.36, 0.0056 ml) dilué par du THF (10 ml). Après 0.5 h d'agitation à -60°, on additionne une solution d'iode de méthyle (0.88, 0.0056 mol) dans le THF (5 ml) puis on laisse revenir à la température ambiante, on hydrolyse (10 ml H_2O) et on extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène (2 x 30 ml). Les fractions organiques réunies sont séchées avec MgSO_4 et les solvants sont chassés sous vide. Par RMN ^{31}P on détermine les proportions relatives des composés 11a, 11b et 22 dans le mélange brut de réaction. La chromatographie (éluant AcOEt-EtOH) n'a pas permis la séparation des divers composants mais à partir des spectres de RMN ^{31}P des différentes fractions recueillies nous avons estimé à 65% le rendement en produit 11. Les spectres de masse à 13 et 70 eV ont confirmé la présence de 11 ($M^+ = 254$) et de l'oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 triméthyl-1,1,2 isophosphinoline 22 ($M^+ = 268$). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ 46.3. RMN ^1H (C_6D_6) δ 6.78 et 6.37 (2s, 2H, ArH), 3.56 et 3.52 (2s, 6H, CH_3O), 3.13-2.83 et 2.66-2.38 (2m, 2H, CH_2CP), 2.28-2.01 et 1.96-1.66 (2m, 2H, CH_2P), 1.64 et 1.48 (2d, 6H, $^3\text{JHCC}$ 12.6 et 13.6, (CH_3)₂ CP), 1.11 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.1, CH_3P).

Méthylation de 11a

Mode opératoire analogue à celui utilisé pour méthylérer 21. Le spectre RMN ^{31}P du produit brut présente une quinzaine de signaux dont les plus importants 6 46.7 (18%) et δ 49.8 (31%) ont été attribués respectivement à 22 et 29. La chromatographie fournit des fractions enrichies en ces 2 composés dont la présence est confirmée par spectrométrie

de masse à 70 eV: m/e 282 (M + de 29), 268 (M + de 22) et par RMN ^1H .

Oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,1 ethyl-2 isophosphinoline 29. RMN ^1H (C_6D_6) δ 6.81 et 6.42 (2s, 2H, ArH), 3.58 et 3.55 (2s, 6H, CH_3O), 3.12-2.88 et 2.66-2.43 (2m, 2H, CH_2CP), 2.20-1.56 (m, 4H, CH_2PCH_2), 1.67 et 1.50 (2d, 6H, $^3\text{JHCC}$ 12.2 et 13.1, (CH_3)₂ CP), 1.19-1.05 (m, 3H, PCH_2CH_3).

Remerciements—Nous remercions les Drs R. Bender, C. Benezra, F. Brion, Ph. Savignac et A. Solladie pour leurs remarques ou leurs conseils judicieux.

REFERENCES

- 1C. Laurenço, L. Villien et G. Kaufmann, *Tetrahedron* 40, 2721 (1984).
- 2PASCOP: Programme d'Aide à la Synthèse des Composés Organiques et OrganoPhosphorés.
- 3C. Laurenço, L. Villien et G. Kaufmann, *J. Chem. Res. (S)* 12, (M) 232 (1982).
- 4H. G. Henning, *Z. Chem.* 5, 417 (1965).
- 5A. Guy, J. P. Guette et C. Lang, *Synthesis*, 222 (1980).
- 6L. D. Quin et S. O. Lee, *J. Org. Chem.* 43, 1424 (1978).
- 7B. A. Arbusov, O. A. Erastov, S. Sh. Khetagurova, T. A. Zyablikova et R. P. Arshinova, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* 27, 1682 (1978); ^bB. A. Arbusov, O. A. Erastov, S. Sh. Shetagurova, T. A. Zyablikova, R. A. Kadyrov et V. N. Smirnov, *Ibid.* 28, 2061 (1979).
- 8L. D. Quin, *The Heterocyclic chemistry of Phosphorus*. Wiley-Interscience, New York (1981). ^ap. 209, ^bp. 284, ^cp. 296; ^dp. 325; ^ep. 330.
- 9K. L. Marsi, *J. Org. Chem.* 39, 265 (1974).
- 10L. Homer, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentmp, H. Hoffmann et P. Beck, *Tetrahedron Letters* 161 (1961); ^bL. Homer et H. Winkler, *Ibid.* 175 (1964).
- 11D. P. Young, W. E. McEwen, D. C. Velez, J. W. Johson et C. A. Vanderwerf, *Tetrahedron Letters* 359 (1964).
- 12J. P. Albrand, D. Gagnaire, J. Martin et J. B. Robert, *Bull. Soc. Chim. France* 40 (1969).
- 13P. J. Hammond et C. D. Hall, *Phosphorus and Sulfur* 3, 351 (1977).
- 14S. N. Rastogi, J. S. Bindra et N. Anand, *Indian J. Chem.* 9, 1175 (1971).
- 15A. Bruggink et A. McKillop, *Tetrahedron* 31, 2607 (1975).
- 16A. Kamal, A. Robertson et E. Tittensor, *J. Chem. Soc.* 3375 (1950).
- 17I. N. Srivastava et D. N. Chaudhury, *J. Org. Chem.* 27, 4337 (1952).
- 18R. B. Wetzel et G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 1174 (1972); ^b*Ibid. J. Org. Chem.* 39, 1531 (1974).
- 19J. Gasteiger et C. Jochum, *Topics Curr.* 74, 93 (1978); ^bI. Ugi, J. Batter, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum et W. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 111 (1979).
- 20W. T. Wipke et W. J. Howe, [Ed.], *Computer-Assisted Organic Synthesis*, A. C. S. Symposium Series, Vol. 61, American Chemical Society, Washington D. C. (1977); ^bM. Bersohn et A. Esacks, *Chem. Rev.* 76, 269, (1976) T. Gund, *Ann. Reports Medicin. Chem.* (Edited by F. H. Clartxe Vol. 12, p. 288. Academic Press, New York (1977).
- 21M. Channon et R. Barone, *Encyclopédia Universalis*, supplément p. 1369, Paris (1979-80).
- 22P. Gund, E. J. J. Grabowski, D. R. Hoff, G. M. Smith, J. D. Andose, J. B. Rhodes et W. T. Wipke, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 20, 88, (1980).
- 23R. Barone et M. Chanon, *Nouv. J. Chim.* 3, 659 (1978).
- 24G. Moreau, *Nouv. J. Chim.* 2, 187 (1978).
- 25D. A. Pensak et E. J. Corey, Ref. 20^a, p. 1.
- 26W. T. Wipke, H. Braun, G. Smith, F. Choplin et W. Sieber, Ref. 20^a, p. 97. ^bW. T. Wipke, G. I. Ouchi et S. Krishman, *Artificial Intelligence* 11, 173, (1978).
- 27E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 14, 19 (1967).
- 28R. A. Benkeser, H. Landesman et D. J. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 648 (1952).