

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 phosphacamegine 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 α-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. Lors que la réaction est effectuée dans les conditions drites par Henning pour préparer des isophosphinolones analogues à 9,⁴ les rendements en produit cyclique sont médiocres et peu reproductibles (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.* 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 diastéréoisomères 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 phényl-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 même 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'isomérisme cis-trans. Il est admis que le plus fort couplage ²JHCP est associé à une disposition cis du proton par rapport au phosphoryle,^{8c} 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).

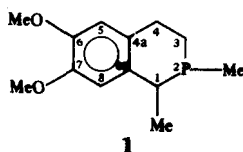


Fig. 1.

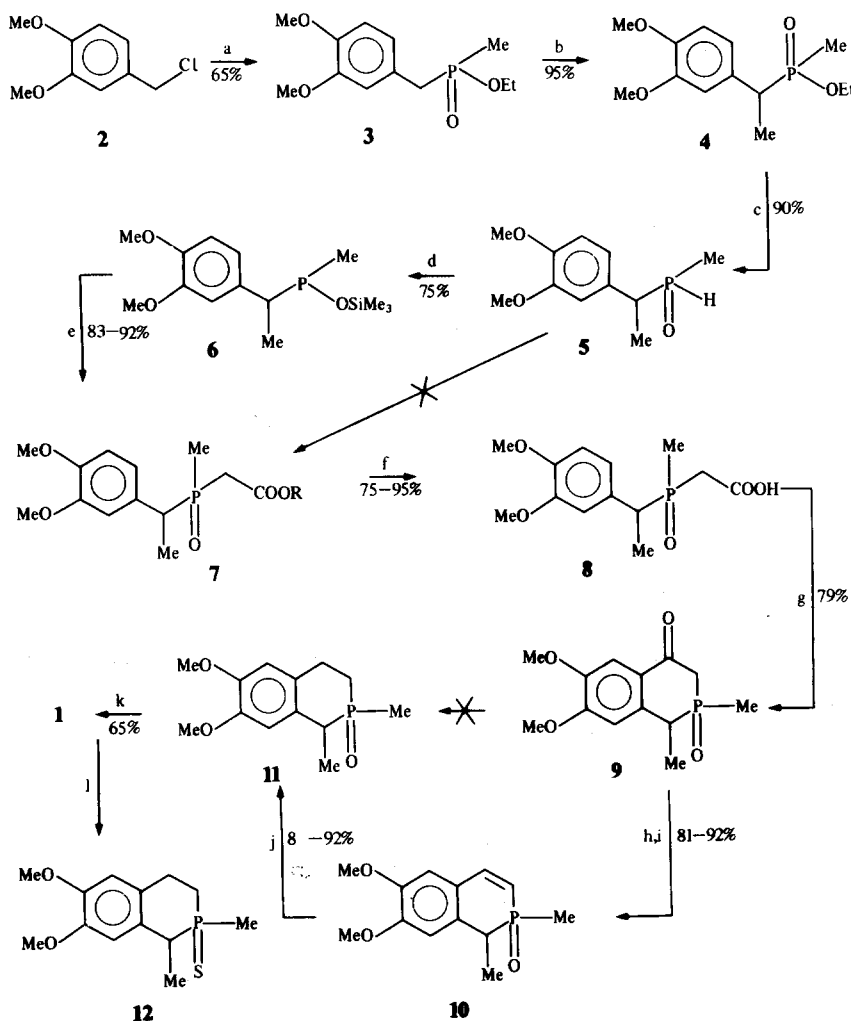


Fig. 2. (a) $\text{MeP}(\text{OEt})_2$, benzène, reflux ou $\text{MePH}(\text{O})\text{OEt}$, NaH , THF, reflux. (b) $n\text{Buli}$, MeI , THF, -60° . (c) $(\text{Et}_2\text{AlH}_2)\text{Na}$, toluène, THF. (d) Me_2SiCl , Et_3N , benzène ou $\text{Me}_2\text{SiNMe}_3$, 80° . (e) BrCH_2COOR ($\text{R}=\text{Et}$ 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.

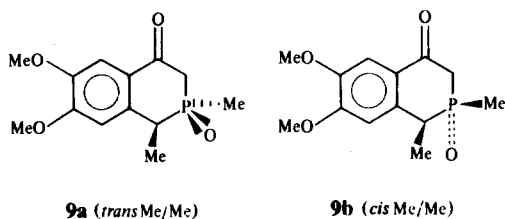


Fig. 3.

Enfin, en RMN^{31}P , 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'hydrogénation 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, dehydration des alcools formés puis hydrogénation 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 $^1\text{J}_{\text{HCPCH}}$ (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	$\text{CH}_3\text{-P}$	$\text{CH}_3\text{-C}$	C_1	C_3	C_4	$\text{CH}_3\text{-O}$	C_5, C_8 a)	$\text{C}_{4a}, \text{C}_{8a}$ 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	112,3 132,8(16,2)	113,4	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 , δppm ($J_{\text{PC}}\text{Hz}$). 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 ($\Delta S = 0.16$ 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 rétention 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 ,^{8a} les signaux de MeC et MeP les plus blindés en RMN ^{13}C ^{8b,c} et le signal du proton MeCHP présentant le plus fort couplage $^2\text{JHCP}$ ^{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 ³¹P et points de fusion des composés 9, 10, 11, et 12

Composés	RMN ¹ H (C ₆ D ₆ sauf a) CDCl ₃) δppm, JHz	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δppm	F °C
9a	7.80 (s, 1H, HC ₅), 6.18 (s, 1H, HC ₈), 3.40 et 3.32 (2s, 6H, CH ₃ O), 3.22-3.11 (m, 2H, CH ₂ P), 2.70 (dq, 1H, ² J HCP 15,5, ³ J HCCH 7.5, CHP), 1.49 (dd, 3H, ³ JHCCP 14,3, ³ J HCCH 7,5, CH ₃ CP), 1.05 (d, 3H, ² J HCP 12,8, CH ₃ P)	40,7	179
9b	7.86 (s, 1H, HC ₅), 6.43 (s, 1H, HC ₈), 3.43 et 3.38 (2s, 6H, CH ₃ O), 3.17 (δA) et 3.06 (δB) (ABX, 2H, ² J AX 11,8, ² J BX 18,6, ² J AB 1CH ₂ P), 3.0 (dq, 1H, ² JHCPJHCC 7,3, CHP), 1.33 (dd, 3H, ³ JHCC 7,3, ³ JHCCP 15,3, CH ₃ CP), 0.93 (d, 3H, ² JHCP 12,5, CH ₃ P)	44,6	169
10a	a) 7.04 (dd, 1H, ³ JHCC 12,5, ³ JHCCP 34.1, CH=CP), 6.75 et 6.70 (2s, 2H, ArH), 6.00 (ddd, 1H, ³ JHCC 12,5, ² JHCP 11,2, ⁴ JHCPCH 1,5, C=CHP), 3.94 et 3.88 (2s, 6H, CH ₃ O), 2.89 (ddq, 1H, ³ JHCC 7,4, ² JHCP 13,6, ⁴ JHCPCH 1,5, CHP), 1.54 (dd, 3H, ³ JHCC 7,4, ³ JHCCP 14,9, CH ₃ CP), 1.53 (d, 3H, ² JHCP 12,9, CH ₃ P).	32,0	143
10b	a) 7.17 (dd, 1H, ³ JHCC 12,5, ³ JHCCP 33,4, CH=CP), 6.88 et 6.79 (2s, 2H, ArH), 6.18 (dd, 1H, ³ JHCC 12,5, ³ JHCP 13,3, C=CHP), 3.98 et (2s, 6H, CH ₃ O), 4.0 (dq, 1H, ³ JHCC 7,4, ² JHCP 22,2, CHP), 1.55 (d, 3H, ² JHCP 12,9, CH ₃ P), 1.50 (dd, 3H, ³ JHCC 7,4, ³ JHCCP 16,1, CH ₃ CP).	32,3	106
11a	6.59 et 6.46 (2s, 2H, ArH), 3.55 et 3.53 (2s, 6H, CH ₃ O), 2.82-2.67 et 2.49-2.25 (2m, 2H, CH ₂ CP), 2.57 7.4, ² JHCP 12,9, CHP), 1H, ² , 10-1.85 et 1.76-1.56 (2m, 2H, CH ₂ P), 1.64 (dd, 3H, ³ JHCC 7,4, ³ JHCCP 14,0, CH ₃ CP), 1.18 (d, 3H, ² JHCP 12,3, CH ₃ P).	43,9	118
11b	6.63 et 6.48 (2s, 2H, ArH), 3.57 et 3.54 (2s, 6H, CH ₃ O), 3.10 (dq, 1H, ³ JHCC 7,3, ² JHCP 23,2, CHP), 2.99-2.79 (2m, 2H, CH ₂ CP), 2.31 2.21-1.99 et (2m, 2H, CH ₂ P), 1.53 (dd, 3H, ³ JHCC 7,3, ³ JHCCP 14,7, CH ₃ CP), 0.88 (d, 3H, ² JHCP 12,3, CH ₃ P).	49,0	84
1a	6.80 et 6.66 (2s, 2H, ArH), 3.60 (s, 6H, CH ₃ O), 2.77-2.51 (m, 2H, CH ₂ CP), 2.42 (dq, 1H, ³ JHCC 7,3, ² JHCP 2,8, CHP), 2.00-1.73 et 1.48-1.27 (2m, 2H, CH ₂ P), 1.57 (dd, 3H, ³ JHCC 7,3, ³ JHCCP 17,4, CH ₃ CP), 0.97 (d, 3H, ² JHCP 3,7, CH ₃ P).	-44,1	-
1b	6.82 et 6.72 (2s, 2H, ArH), 3.66 et 3.61 (2s, 6H, CH ₃ O), 2.84-2.65, 2.42-2.10 et 0.99-0.78 (3m, 4H, CH ₂ CH ₂ P) 2.60 (dq, 1H, ³ JHCC 7,2, ² JHCP 7,3, CHP), 1.50 (dd, 3H, ³ JHCC 7,2, ³ JHCCP 15,6, CH ₃ CP), 0.48 (d, 3H, ² JHCP 3,9, CH ₃ P).	-43,9	-
12a	6.56 et 6.42 (2s, 2H, ArH), 3.54 et 3.51 (2s, 6H, CH ₃ O), 2.56 (dq, 1H, ³ JHCC 7,3, ² JHCP 12.1, CHP), (m, 4H, CH ₂ CH ₂ P), 1.65 (dd, 3H, ³ JHCC 7,17,3, CH ₃ CP), 1.34 (d, 3H, ² JHCP 12,3, CH ₃ P).	40.7	113 b)
12b	6.62 et 6.44 (2s, 2H, ArH), 3.56 et 3.54 (2s, 6H, CH ₃ O), 3.00 (dq, 1H, ³ JHCC 7,2, ² JHCP 19,5, CHP), 2.90-2.23 et (2m, 4H, CH ₂ CH ₂ P), 1.9 (dd, 3H, ³ JHCC 7,2, ³ JHCCP 17,3, CH ₃ CP), 1.00 (d, 3H, ² JHCP 12,3, CH ₃ P).	44.2	98 b)

b) mélange des 2 diastéréoisomères.

en RMN ¹³C le signal de C₁ le plus blindé et le plus fort couplage ¹JPC₁ tandis que son couplage ²JPCCH₃ 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-3-¹³C ce qui tend à confirmer notre attribution de structure.

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

de l'ordre de 15% par rapport au chlorure de véraltryle 2. D'autres voies de synthèse ayant également comme étape clé la formation de la liaison C₄-C_{4a} du squelette bicyclique ont été proposées par PASCOP.' 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 précurseurs 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 LiAlH_4 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 vératryle 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 phosphacarnéine 11.

Après métallation de 21 par $n\text{Bul}$ -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 ^{31}P et spectrométrie de masse, les 2 diastéréoisomères de l'oxyde de phos-

phacarnéine attendus 11a (85%) et 11b (7%) et le compose gem-diméthylé 22 (8%) (Fig. 5). Le rendement en oxyde de phosphacarnéine 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 phosphacarnéine 11 ayant été effectuée précédemment avec un rendement de 65%, la voie représentée à la Fig. 5 a donc fourni la phosphacarnéine 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 phosphacarnéine. Dans la seconde partie, l'expérimentation du plan de synthèse établi pour la phosphacarnéine 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

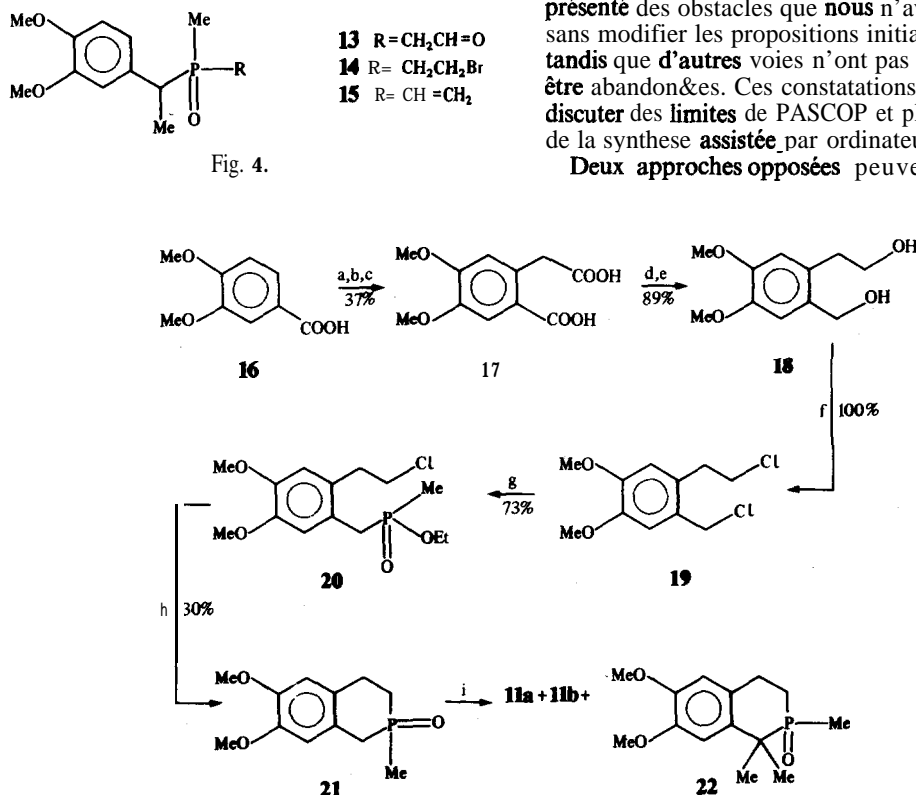


Fig. 5. (a) AcOH , H_2O , Br_2 . (b) NaH , CuBr , $\text{MeCOCH}_2\text{COOEt}$. (c) NaOH 2N. (d) H_2SO_4 , MeOH reflux. (e) LiAlH_4 , Et_2O . (f) SOCl_2 , benzène. (g) $\text{MeP}(\text{OEt})_2$, CH_3CN reflux. (h) $(\text{Et}_2\text{AlH}_2)_2\text{Na}$, toluène, THF. (i) $n\text{Bul}$, TMEDA, THF, MeI , -60° .

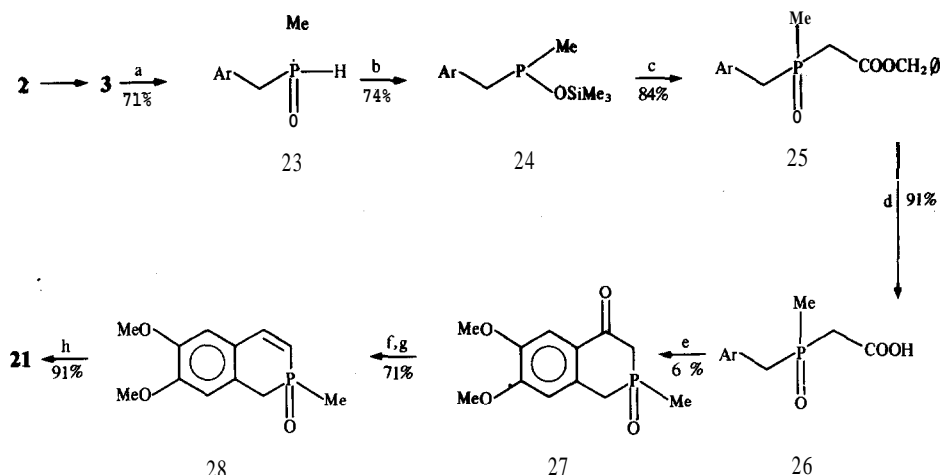


Fig. 6. (a) (Et&H.) Na, toluène, THF. (b) Me_3SiCl , Et_3N , benzène ou $\text{Me}_3\text{SiNMe}_2$, 80°. (c) $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_2\phi$, benzène. (d) H_2 , Pd-C, EtOH. (e) PPA, xylène, CHCl_3 , 100°. (f) NaBH_4 , EtOH. (g) H_2SO_4 , 10%, reflux. (h) H_2 , Pd-C, EtOH.

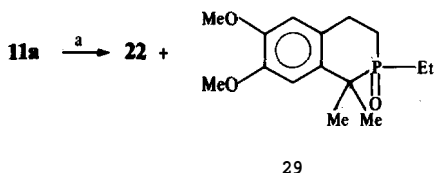


Fig. 7. (a) $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, MeI , -60°.

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 rétrosynthétiques la plupart des grandes réactions de la synthèse organique, quelques réactions plus spécifiques, des réactions permettant l'introduction et l'échange rétrosynthétique des différents groupes fonctionnels reconnus 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 exhaustive 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 saurait être 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.) À 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 décrites 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 réactions 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 décrites 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 inhibé. 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 laquelle la réaction correspondante a échoué. Le langage ALCHEM²⁵ 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 modeler la banque selon leurs besoins, tout en faisant bénéficier 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 rétrosynthétique et exploitant les informations contenues dans la banque. Par contre, le chimiste peut raisonner indifféremment dans le sens synthétique ou rétrosynthétique et combiner, parfois inconsciemment, différentes méthodes deductives ou inductives faisant appel à ses connaissances, son expérience, son imagi-

nation, 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 infailible 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 définition 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), Bruker MP200 (200 MHz) et Caméca 250 (250 MHz). Les spectres de RMN ³¹P ont été enregistrés sur un appareil Bruker WH90 (36,4 MHz) fonctionnant avec ou sans découplage proton large bande, tandis que les spectres de RMN ¹³C l'ont été sur des appareils Bruker WH90 (22,63 MHz) et Bruker MP200 (50 MHz) fonctionnant avec découplage 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 Laboratorien 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 2mmHg 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 méthylène-dioxy 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, ³JHCCCH7, ³JHCO7, CH₂OP), 3.88 et 3.87 (2*s*, 6H, CH₃O), 3.08 (*d*, 2H, ³JHCP 17, CH₂P), 1.37 (*d*, 3H, ³JHCP 12.5, CH₃P), 1.27 (*t*, 3H, ³JHCCCH 7, 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_{2,6}), 111.6 (*s*, C₃), 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, ³JHCCCH 7.6, ²JHCP 16.7 et 16.3, CHP), 1.58 et 1.54 (2*dd*, 3H, ³JHCCCH 7.6, ³JHCP 16.5, CH₃CP), 1.28 et 1.12 (2*d*, 3H, ³JHCP 13.2, CH₃P), 1.10 et 1.02 (2*t*, 3H, ³JHCCCH 7, 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* ³JCCCP 11.8, C_{2,6}), 111.5 (*s*, C₃), 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, ³JHPCH 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, ³JHCCCH 7.3, ²JHCP 16.9, CHP), 1.43 (*dd*, 3H, ³JHCCCH 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*, C₃), 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, ³JHCCCH 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, ³JHCCCH 7, CH₂O), 3.87 (*s*, 6H, CH₃O), 3.02 et 2.76 (2*d*, 2H, ²JHCP 15, CH₂P), 1.70 (*dd*, 3H, ³JHCCCH 7, 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, ³JHCCCH 7, 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*, CH₂O), 56.0 (*s*, CH₃O), 40.4 (*d*, ¹JCP 66.2, CHP), 36.5 et 35.7 (2*d*, ¹JCP 52.9 et 58.8, CH₃P), 14.4 et 14.2 (2*s*, CH₃CH₂O et CH₃CHP), 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=CH₂φ)

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), 1er 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, ³JHCCCH 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, ³JHCCCH 7.4, 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, ²JHCP 16.3, ³JHCCCH 7.4, 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*, CH₂φ), 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 C₂₀H₂₅O₃P: C 63.82; H 6.69; P 8.23, calc pour C₁₅H₂₅O₃P.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 célite. 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 *d*₆) δ 6.92–6.72 (*m*, 3H, ArH), 3.72 (*s*, 6H, CH₃O), 3.18 (*dq*, 1H, ³JHCCCH 7.2, ²JHCP 11.9, CHP), 2.90 et 2.58 (ABX et *m*, 2H, CH₂P), 1.46 et 1.44 (2*dd*, 3H, ³JHCCCH 7.2 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 53.42H 6.78P 10.60%.

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

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur 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 borohydure 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 (30 ml) 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-iso-phosphinolinol-4 bruts correspondants. A partir de **9a**: $F 182^\circ$, RMN $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ 51.6 et 51.5. A partir de **9b**: $F 185^\circ$, RMN $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P}$: C, 61.90; H, 6.79; P, 12.79%.

Oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 iso-phosphinoline 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 (30 ml). En atmosphère d'hydrogène à pression normale on agite magnétiquement pendant 1 nuit. On filtre sur célite 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 trouvée: C, 60.09; H, 7.37; P, 11.76; calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$: C, 61.41; H, 7.53; P, 12.18; calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3, 1/3 \text{H}_2\text{O}$: C, 59.99; H, 7.62; P, 11.90%.

Tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 iso-phosphinoline 1 (phosphacarnéine)

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) fraîchement 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 élué par le benzène tandis que celui riche en isomère **lb** issu de **11b** est élué par le mélange benzène-acétate d'éthyle (95:5). Dans les deux cas le rendement en phosphacarnéine 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 benzène (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 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{PS}$: 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'acétonitrile (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 4 h. Après refroidissement, le solvant est chassé sous vide et la chromatographie du résidu (éluant ethanol) fournit 1.11 g de phosphinate **20** purifié (73%). $F 76^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3) \delta$ 50.2. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.82 (d, 1H, JHP 2.1, ArH), 6.71 (s, 1 H, ArH), 4.00 (dq, 2H, $^3\text{JHCCH}$ 7, $^3\text{JHCOP}$ 7.2, CH_2O),

3.87 (s, 6H, CH_3O), 3.69 (t, 2H, $^3\text{JHCCH}$ 7.5, CH_2Cl), 3.14 (d, 2H, $^2\text{JHCP}$ 16.3, CH_3P), 3.10 (t, 2H, $^3\text{JHCCH}$ 7.5, CH_2Cl), 1.42 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 13.5, CH_3P), 1.28 (t, 3H, $^3\text{JHCCH}$ 7.0: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$). RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3) \delta$ 148.1-147.8 (m, $\text{C}_{4,5}$), 129.0 et 122.2 (2d, J 5.9 et 7.3, $\text{C}_{1,2}$), 113.9 et 113.2 (2d, J 2.9 et 3.0, $\text{C}_{3,6}$), 60.4 (d, $^2\text{JOCOP}$ 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_3P), 16.6 (d, $^2\text{JCCOP}$ 5.9, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 13.8 (d, ^1JCP 92.7, CH_3P).

Oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 méthyl-2 iso-phosphinoline 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 diéthylaluminohydrure 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 flocculés. 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 de résidu (éluant ethanol) on obtient 0.25 g de **21** (30%). $F 114^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3) \delta$ 43.1. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.68 et 6.66 (2s, 2H, ArH), 3.86 et 3.87 (2s, 6H, CH_3O), 3.26-2.73 (m, 4H, CH_2CP et ArCH_2P), 2.27-1.83 (m, 2H, CCH_2P), 1.46 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.7, CH_3P). RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3) \delta$ 149.1 (s, $\text{C}_{6,7}$), 130.7 et 124.5 (d, J 11.0 et 5.9, $\text{C}_{3,4,5}$), 114.6 et 113.2 (d, J 8.9 et s, $\text{C}_{8,9}$), 57.2 (s, CH_3O), 34.6 (d, ^1JCP 61.7, ArCP), 28.7 (d, $^2\text{JCCP}$ 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%. $F 53^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3) \delta$ 28.9. ^1JHP 465. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.04 (dm, 1H, ^1JHP 464, HP), 6.87-6.73 (m, 3H, ArH), 3.89 et 3.87 (2s, 6H, CH_3O), 3.36-3.07 (m, 2H, CH_2P), 1.49 (dd, 3H, $^3\text{JHCPH}$ 3.7, $^2\text{JHCP}$ 13.4, CH_3P). RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3) \delta$ 148.8 et 147.8 (2s, $\text{C}_{3,4}$), 122.8 et 121.2 (2d, J 7.4 et 5.8, $\text{C}_{1,2}$), 112.3 et 111.4 (2d, J 5.9 et 2.9 C.), 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) méthylphosphinite de triméthylsilyle 24

Rdt 74%. $E_{0.01} 113^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3) \delta$ 108.7. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.71 (m, 3H, ArH), 3.86 et 3.84 (2s, 6H, CH_3O), 2.82 (m, 2H, CH_2P), 1.21 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 5.8, CH_3P), 0.06 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

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

Mode opératoire identique à celui utilisé pour préparer **7** ($\text{R}=\text{CH}_2\phi$). Rdt 84%. $F 73^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3) \delta$ 39.7. RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.40 (s, 5H, ϕ), 6.81 (m, 3H, ArH), 5.21 (s, 2H, $\text{CH}_2\phi$), 3.60 (s, 6H, CH_3O), 3.16 et 2.97 (2d, 4H, $^2\text{JHCP}$ 14.3 et 15, CH_2PCH_2), 1.63 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.8, CH_3P). RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3) \delta$ 166.1 (d, $^2\text{JCCP}$ 4.4, GO), 148.6 et 147.7 (set d, $\text{J}_{2,3}$, $\text{C}_{3,4}$), 134.6 et 128.0 (2s, ϕ), 123.0 et 121.3 (2d, J 8.8 et 5.9, $\text{C}_{1,2}$), 112.6 et 111.1 (det s, $\text{J}_{4,4}$, $\text{C}_{2,5}$), 66.6 (s, $\text{CH}_2\phi$), 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 hydrogénéolyse de son ester benzylque **7**. Rdt 91%. $F 164^\circ$. RMN $^{31}\text{P}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ 48.7. RMN $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ 6.94 (m, 3H, ArH), 3.85 (s, 6H, CH_3O), 3.50 et 3.09 (2d, $^2\text{JHCP}$ 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 isophosphinoline-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_2), 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, $\text{C}_{7,d}$), 129.5 et 126.2 (2s, $\text{C}_{8,a,b}$), 113.1 et 110.6 (d et s, J 6.7, $\text{C}_{8,s}$), 56.3 et 56.1 (2s, CH_3O), 44.1 (d, ^1JCP 54.5, C_3), 34.4 (d, ^1JCP 65, C_2), 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 methyl-2 isophosphinoline-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, $^3\text{JHCC}$ 12.8, $^3\text{JHCCP}$ 34.1 $\text{HC}=\text{CP}$), 6.73 et 6.72 (2s, 2H, ArH), 6.15 (dd, 1H, $^3\text{JHCC}$ 12.8, $^2\text{JHCP}$ 12.9, $\text{C}=\text{CHP}$), 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_2P), 1.60 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.2, CH_3P). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 149.4 et 147.9 (2s, $\text{C}_{7,d}$), 144.1 (s, C_4), 124.0-123.3 (m, $\text{C}_{8,a,b}$), 118.4 (d, ^1JCP 92.6, C_3), 114.1 et 113.4 (d, J 10.3 et s, $\text{C}_{8,s}$), 56.0 (s, CH_3O), 32.8 (d, ^1JCP 70.6, C_2), 15.3 (d, ^1JCP 73.5, CH_3P). Par hydrogenation de 28, selon le mode opératoire utilisé pour préparer 11, l'oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 methyl-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 on place, sous atmosphère d'azote, une soln de tétraméthylène diamine (0.79 g, 0.0068 mol) dans le THF (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 30ml). 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 ($\text{M}^+ = 254$) et de l'oxyde de tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 triméthyl-1,1,2 isophosphinoline 22 ($\text{M}^+ = 268$). 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, $^3\text{JHCCP}$ 12.6 et 13.6, $(\text{CH}_3)_2\text{CP}$), 1.11 (d, 3H, $^2\text{JHCP}$ 12.1, CH_3P).

Méthylation de 11a

Même mode opératoire analogue à celui utilisé pour méthyler 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 emichies en ces 2 composés dont la présence est confirmée par spectrométrie

de masse à 70 eV: m/e 282 ($\text{M} + \text{de } 29$), 268 ($\text{M} + \text{de } 22$) 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, $^3\text{JHCCP}$ 12.2 et 13.1, $(\text{CH}_3)_2\text{CP}$), 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. Laurencço, L. Villien et G. Kaufmann, *Tetrahedron* 40, 2721 (1984).
- ²PASCOP: Programme d'Aide à la Synthèse des Composés Organiques et OrganoPhosphorés.
- ³C. Laurencço, 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. Ziyablikova et R. P. Arshinova, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* 27, 1682 (1978); ⁸B. A. Arbusov, O. A. Erastov, S. Sh. Shetagurova, T. A. Ziyablikova, R. A. Kadyrov et V. N. Smimov, *Ibid.* 28, 2061 (1979).
- ⁹L. D. Quin, *The Heterocyclic chemistry of Phosphorus*. Wiley-Interscience, New York (1981). ^ap. 209; ^bp. 284; ^cp. 296; ^dp. 325; ^ep. 330.
- ¹⁰K. L. Marsi, *J. Org. Chem.* 39, 265 (1974).
- ^{11a}L. Homer, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentmp, H. Hoffmann et P. Beck, *Tetrahedron Letters* 161 (1961); ^{11b}L. Homer et H. Winkler, *Ibid.* 175 (1964).
- ¹²D. P. Young, W. E. McEwen, D. C. Velez, J. W. Johson et C. A. Vanderwerf, *Tetrahedron Letters* 359 (1964).
- ¹³J. P. Albrand, D. Gagnaire, J. Martin et J. B. Robert, *Bull. Soc. Chim. France* 40 (1969).
- ¹⁴P. J. Hammond et C. D. Hall, *Phosphorus and Sulfur* 3,351 (1977).
- ¹⁵S. N. Rastogi, J. S. Bindra et N. Anand, *Indian J. Chem.* 9, 1175 (1971).
- ¹⁶A. Bruggink et A. McKillop, *Tetrahedron* 31, 2607 (1975).
- ¹⁷A. Kamal, A. Robertson et E. Tittensor, *J. Chem. Soc.* 3375 (1950).
- ¹⁸L. N. Srivastava et D. N. Chaudhury, *J. Org. Chem.* 27, 4337 (1952).
- ¹⁹R. B. Wetzel et G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 1174 (1972); ²⁰*Ibid.*, *J. Org. Chem.* 39, 1531 (1974).
- ²¹J. Gasteiger et C. Jochum, *Topics Curr. Chem.* 74, 93 (1978); ²²J. Ugi, J. Batter, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum et W. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 111 (1979).
- ²³W. 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); ²⁴M. 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).
- ²⁵M. Channon et R. Barone, *Encyclopedia Universalis*, supplément p. 1369, Paris (1979-80).
- ²⁶P. 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).
- ²⁷R. Barone et M. Chanon, *Now. J. Chim.* 3, 659 (1978).
- ²⁸G. Moreau, *Now. J. Chim.* 2, 187 (1978).
- ²⁹D. A. Pensak et E. J. Corey, Ref. 20^a, p. 1.
- ³⁰W. T. Wipke, H. Braun, G. Smith, F. Choplin et W. Sieber, Ref. 20^a, p. 97. ³¹W. T. Wipke, G. I. Ouchi et S. Krishman, *Artificial Intelligence* 11, 173, (1978).
- ³²E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 14, 19 (1967).
- ³³R. A. Benkeser, H. Landesman et D. J. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 648 (1952).