

UNE METHODE SIMPLE DE SYNTHÈSE DES  
 PHOSPHATES TERPÉNIQUES ALLYLIQUES PRIMAIRE ET TERTIAIRES.

M. Julia\*, H. Mestdagh et C. Rolando.

(Received for publication 30 May 1986)

Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond 75231 PARIS CEDEX 05 - FRANCE.

**Abstract :** Alkylation of tetrabutylammonium dihydrogenophosphate by terpenic allylic sulphonium salts give the corresponding primary terpenic allylic phosphates in fair to moderate yields, without complex procedures of purification. The catalysis of the reaction by cuprous ion leads to the isolation of tertiary allylic phosphates.

Les étapes fondamentales de la biosynthèse des terpènes (1), isomérisation du pyrophosphate d'isopentényle en pyrophosphate de prényle et accrochage du dérivé prénylique au dérivé isopenténylique pour conduire au pyrophosphate de géranyle, mettent en jeu des résidus pyrophosphates. La mise au point de modèles in vitro de ces réactions pour étudier en particulier le rôle du résidu phosphate (2) nous a conduits à mettre au point une synthèse simple de phosphates terpéniques allyliques de grande pureté sur une échelle de quelques grammes.

Tableau I : Phosphates terpéniques allyliques isolés.

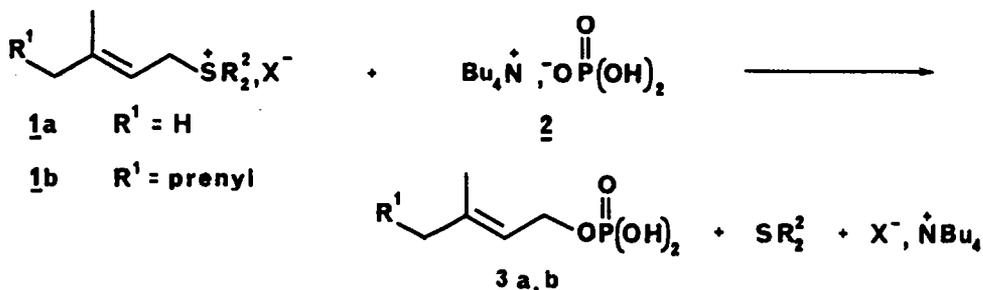
	Produit		échelle (mmol)	rendement isolé %
<u>3a</u>	(méthyl-3 butène-2 yl-1) phosphate de bis (cyclohexylammonium)		5	60 <sup>a</sup>
<u>3b</u>	(diméthyl-3,7 octadiène-2,6 yl-1) phosphate de bis (cyclohexylammonium)		2	26 <sup>a</sup>
<u>5</u>	méthyl (diméthyl-3,7 octadiène-2,6 yl-1)phosphate de tétrabutylammonium		6	44 <sup>a</sup>
<u>7</u>	(méthyl-2 butène-3 yl-2) phosphate de potassium		5	17 <sup>b</sup>

a. Solvant : chlorure de méthylène, 1 équivalent de sel de sulfonium, 2 équivalents de phosphate, 96h à température ambiante.

b. Solvant : chlorure de méthylène, 1 équivalent de sel de sulfonium, 2 équivalents de phosphate, 0,1 équivalent de bromure cuivreux, 1h à température ambiante.

La synthèse de ces phosphates est rendue difficile par l'extrême sensibilité de ces produits à la solvolysse dès que le résidu phosphate ne possède plus une densité de charge suffisante (3). Ceci complique énormément l'isolement d'un phosphate terpénique allylique d'un mélange de phosphate et de pyrophosphates inorganiques et interdit pratiquement l'emploi des groupements protecteurs existants du résidu phosphate. Les méthodes de synthèse employées sont donc essentiellement des méthodes par activation du groupement phosphate, soit la méthode de F. Cramer, phosphate inorganique et trichloroacétonitrile (4,5,6), soit la méthode de A. Kirby, acide phosphoreux en présence d'iode (3,4,7) ou une méthode dérivée (4,8,9). Ces méthodes conduisent à des mélanges complexes difficiles à séparer (9,10). Récemment la procédure inverse, à savoir l'activation de l'alcool par transformation en bromure, puis la substitution par le monohydrogénopyrophosphate de tris-tétrabutylammonium a été décrite pour l'accès aux pyrophosphates allyliques primaires (10). De telles méthodes de transfert de phase utilisant comme alkylant un halogénure ont été également utilisées pour la synthèse de diesters mixtes de l'acide phosphorique (11) ou de triesters (12,13).

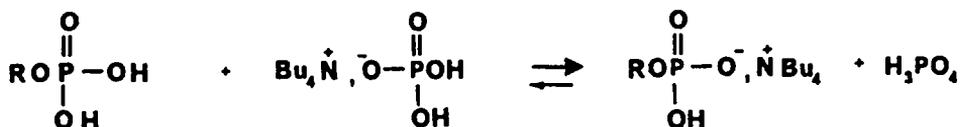
Les sels de sulfonium rendus d'un accès aisé par les méthodes mises au point au laboratoire (14) sont en général de meilleurs alkylants que les halogénures (15) et de plus en série terpénique la catalyse de la substitution par les ions cuivreux permet d'accéder aux dérivés terpéniques tertiaires (16). Nous avons donc étendu aux monoesters phosphoriques terpéniques les méthodes déjà utilisées pour synthétiser les triesters à partir des sels de sulfonium (17), en utilisant comme réactif le dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium :



Le traitement du perchlorate de dilaurylprénylsulfonium (1a,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{nC}_{12}\text{H}_{23}$ ,  $\text{X}^- = \text{ClO}_4^-$ ) par le dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium permet d'isoler sans chromatographie le prénylphosphate de biscyclohexylammonium avec un rendement de 60 % sur une échelle de 5 mmol. La même réaction à partir de méthanesulfonate de dihexylgéranylsulfonium (1b,  $\text{R}^1 = \text{prényl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{nC}_6\text{H}_{13}$ ,  $\text{X}^- = \text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) conduit à isoler le géranylphosphate de biscyclohexylammonium avec un rendement de 26 % (Tableau 1).

L'étude par RMN de la réaction du dilaurylprénylsulfonium montre qu'avec un équivalent de dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium la réaction atteint 35 % de rendement en 20 h puis finit par se bloquer vers 50 % et qu'en présence de deux équivalents la réaction se bloque vers 80 %. Dans les deux cas, il se forme des di- et triesters phosphoriques en fin de réaction.

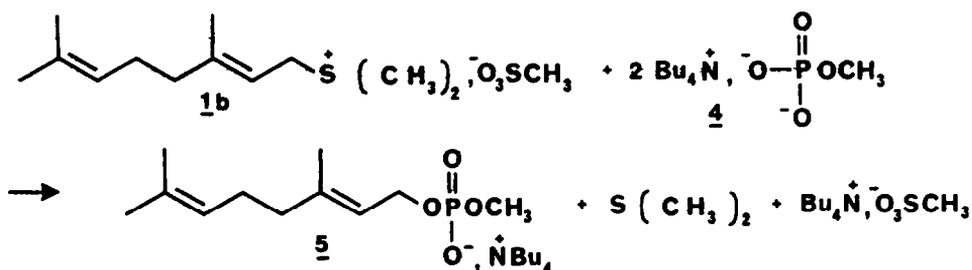
Ce comportement peut s'expliquer par un équilibre acido-basique entre le monoester phosphorique formé et le phosphate inorganique de départ :



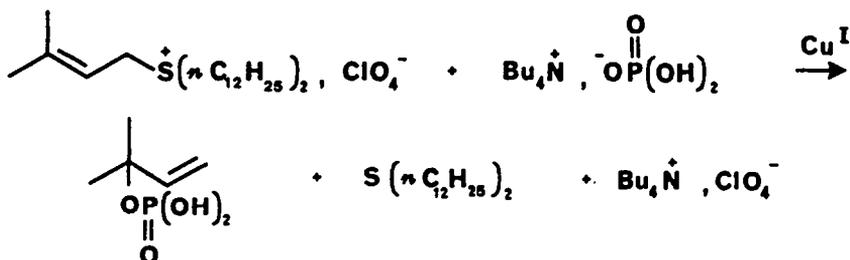
Le déplacement de cet équilibre vers la formation de l'anion du monoester est en accord avec les acidités connues des esters phosphoriques (18,19).

A température ambiante on n'observe pas de formation d'isoprène par élimination. Mais si on chauffe quelques heures à 40°C on observe l'apparition d'isoprène qui se forme à partir du phosphate formé et non à partir du sulfonium de départ.

Cette réaction peut être étendue sans difficulté à la synthèse de diesters mixtes comme le montre la synthèse du méthylgéranylphosphate de tétrabutylammonium avec un rendement de 44 % (Tableau 1).



Le tableau 2 montre l'influence des ions cuivreux sur la réaction de substitution du perchlorate de dilaurylprénylsulfonium par l'hydrogénophosphate de tétrabutylammonium :



L'utilisation des meilleures conditions (tableau 2, entrée 5) permet d'isoler le sel de potassium de l'a, a' diméthylallylphosphate avec un rendement de 17 % (Tableau 1), comparable à celui obtenu par la méthode de C. Reese (20).

Dans les réactions catalysées au cuivre la formation d'isoprène devient pratiquement instantanée à température ambiante ce qui oblige à refroidir le milieu. La réaction est peu sensible aux ligands ajoutés (bipyridyl, acétylacétonate) ce qui laisse supposer que le cuivre est déjà fortement ligandé par les réactifs.

Le tableau 3 montre que placés dans leurs conditions optimales respectives le bromure de prényle (bromo-1 méthyl-3 butène-2) et le perchlorate de dilaurylprénylsulfonium ont des réactivités comparables (15) aussi bien pour la réaction non catalysée (entrées 2,4 et 3) qu'en présence de sel cuivreux (entrées 9 et 10).

Tableau 2

Influence des sels cuivreux sur la réaction d'alkylation du dihydrogénophosphate de tétrabutyl ammonium 2 par le perchlorate de dilaurylprénylsulfonium 1a.

Essai <sup>a</sup>	Solvant (ml)	Catalyseur(%)	(°C)	durée (h)	Dilauryl sulfure (%)	Rendement monophosphates % <u>3a+7</u>	Proportions %	
							( <u>3a</u> ) primaire	( <u>7</u> ) tertiaire
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)	--	20	96	80	50	100	0
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)	CuBr (5)	20	1,5	100	27	30	70
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBr (10)	20	1	100	28	12	88
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBr (10)	0	4	95	24	9	91
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBr (10)	-60 +15	4	95	20	5	95
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBr (10) bipyridyl(10)	0	0,5	81	13	8	92
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBr (10) acac (10)	0	0,5	56	11	11	89
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CuBF <sub>4</sub> , 4CH <sub>3</sub> CN (10)	0	1,5	39	4	15	85
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	CuBr (10)	0	4	100	24	8	92
10	CH <sub>3</sub> CN (10)	CuBr (10)	20	6	100	20	33	67
11	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (10)	CuBr (10)	20	6	100	21	24	76

<sup>a</sup> Les réactions sont conduites sur 2 mmol . L'extraction et le dosage par RMN sont décrits dans la partie expérimentale.

Tableau 3

Comparaison du perchlorate de dilaurylprénylsulfonium 1a et du bromure de prényle 6 dans l'alkylation du dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium dans les réactions catalysées au bromure cuivreux <sup>a</sup>.

essai	Solvant (ml)	nb équivalents H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , NBu <sub>4</sub> <sup>+</sup>	CuBr (%)	durée (h)	Substrats sulfonium <u>1a</u> bromure <u>6</u>	Rendement monophosphates (%) ( <u>3a</u> + <u>7</u> )	Proportion % ( <u>3a</u> ), ( <u>7</u> ) primaire tertiaire	
1	CH <sub>3</sub> CN (12) <sup>b</sup>	1,5	--	24	S <sup>+</sup> ( <u>1a</u> )	<sup>c</sup>	100	0
2	CH <sub>3</sub> CN (12) <sup>b</sup>	1,5	--	24	Br( <u>6</u> )	40	100	0
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)	2	--	96	S <sup>+</sup> ( <u>1a</u> )	50	100	0
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)	2	--	96	Br( <u>6</u> )	43	100	0
5	CH <sub>3</sub> CN (12)	2	10	6	S <sup>+</sup> ( <u>1a</u> )	20	33	67
6	CH <sub>3</sub> CN (10)	1,5	5	24	Br( <u>6</u> )	5	100	0
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (4)	2	5	1,5	S <sup>+</sup> ( <u>1a</u> )	27	30	70
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (4)	2	5	1,5	Br( <u>6</u> )	5	majori- taire	
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10) <sup>d</sup>	2	10	5	S <sup>+</sup> ( <u>1a</u> )	20	10	90
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10) <sup>d</sup>	2	10	5	Br( <u>6</u> )	24	12	88

<sup>a</sup> Les réactions sont conduites sur 2 mmol à température ambiante, sauf indication contraire. L'extraction et le dosage par RMN sont les mêmes que pour le tableau précédent.

<sup>b</sup> Ces conditions correspondent à celle de C.D. Poulter (10) pour la synthèse des pyrophosphates.

<sup>c</sup> Le sulfonium est quasiment insoluble dans ces conditions.

<sup>d</sup> Température initiale -60°C, puis remontée à 10°C en 5 heures.

#### CONCLUSION :

L'utilisation des sels de sulfonium permet d'obtenir avec un rendement acceptable, sans nécessité de séparation complexe les phosphates terpéniques allyliques primaire et tertiaire. L'utilisation comme réactif du dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium conduit cependant à des polyalkylations par suite des équilibres complexes mis en jeu. La mise au point

d'un groupement protecteur du résidu phosphate compatible avec les substrats prényliques apporterait une amélioration considérable aux méthodes par activation de l'alcool, en permettant d'utiliser les méthodes de synthèse des triesters mixtes de l'acide phosphorique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés soit sur un appareil VARIAN EM 390 (90 MHz), soit sur un appareil CAMECA (250 MHz) opérant en mode transformée de Fourier. Le TMS est utilisé comme référence interne pour les spectres dans  $\text{CDCl}_3$  et  $\text{CD}_3\text{OD}$  le DSS pour les spectres dans  $\text{D}_2\text{O}$ . Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker WH 90 (90 MHz). Les spectres phosphore sont totalement découplés ; la référence est  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85 %) externe (non corrigé) ; les déplacements chimiques sont comptés positivement à haut champ par rapport à la référence (21). Les microanalyses ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Tous les solvants sont distillés sur le réactif appropriés (THF : benzophénone/sodium, dichlorométhane : hydrure de calcium). L'eau est désionisée. Les manipulations sont conduites sous atmosphère inerte d'argon.

### Dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium (2)

Une solution aqueuse, environ 0,4 N d'hydroxyde de tétrabutylammonium (Aldrich) est ajoutée à une solution de 6,8 ml (0,1 mol) d'acide phosphorique à 85 % (Prolabo) dissous dans quelques millilitres d'eau jusqu'à pH = 5. Après évaporation de l'eau à l'évaporateur rotatif puis à la pompe à palette, on obtient un résidu solide. Ce résidu est repris par le dichlorométhane et filtré pour éliminer les impuretés minérales. Après évaporation du dichlorométhane, par addition d'environ 300 ml de THF le monohydrate de l'hydrogénophosphate de tétrabutylammonium cristallise en petites aiguilles. On obtient 29 g (81 %) de cristaux blancs faiblement hygroscopiques.

F = 145°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - THF - éther, 1 - 1 - 1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{P}$  (calculé C : 53,78, H : 11,20, N : 3,92, O : 22,41, P : 8,69 ; trouvé C : 53,67, H : 11,37, N : 3,85, O : 22,31).

RMN  $^1\text{H}$  250 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,98(t,7Hz,12H), 1,47(hex, 7Hz,8H), 1,67(m,8H), 3,33(m,8H), 6,73(s large, 4H).

### (Méthyl-3 butène-2 yl-1) phosphate de biscyclohexylammonium (3a)

Une solution de 2,7 g (5 mmol) de perchlorate de dilaurylprénylsulfonium 1a (22) et de 5,0 g (14,0 mmol) de dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium 2 dans 15 ml de dichlorométhane est agitée 80 heures à température ambiante. La solution est refroidie par un bain de glace puis versée dans 29 ml d'une solution aqueuse de potasse 1N. La phase aqueuse est lavée au dichlorométhane et la phase organique réextraite avec quelques ml d'eau. On ajoute à la phase aqueuse 2 g de tétrafluoroborate de potassium et la solution est agitée énergiquement avec du dichlorométhane pour extraire le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium. La phase aqueuse est lavée encore deux fois au dichlorométhane puis évaporée à température ambiante. Le résidu solide est agité avec du méthanol jusqu'à l'obtention d'une suspension pulvérulente de phosphate inorganique. Cette solution est filtrée. Le filtrat est évaporé, et fournit un résidu constitué principalement de prénylphosphate de potassium souillé par des traces de phosphate inorganique. On ajoute à ce résidu une solution de chlorure de cyclohexylammonium préparée à partir de 1,3 g (13,4 mmol) de cyclohexylamine et de 12,5 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique. Après concentration de la solution et refroidissement le prénylphosphate de biscyclohexylammonium cristallise sous forme d'aiguilles incolores. On obtient 1,07 g (rendement 60 %) après deux recristallisations dans les eaux-mères.

F = 195°C (litt. F = 170 - 173°C (23)).

RMN  $^1\text{H}$  250 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,10 à 1,44(m,10H), 1,54 à 1,80(m,12H) dont 1,64 (s,3H) et 1,70(s,3H), 2,05(d,large,4H), 2,83(m,2H), 4,36(t,J=6Hz,2H), 5,58(t,J=6Hz,1H), 5,8 à 6,3(s large, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 16,29( $\text{CH}_2$ ), 23,80( $\text{CH}_2$ ), 24,06( $\text{CH}_2$ ), 24,25( $\text{CH}_2$ ), 30,72 ( $\text{CH}_2$ ), 49,27(CH-N), 60,27(d, J=4,4Hz, $\text{CH}_2$ ), 122,15(d,J=8,8Hz,CH=), 132,93(C=).

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : - 3,29(large).

### Prénylphosphate de potassium

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 17,43( $\text{CH}_3$ ), 25,14( $\text{CH}_3$ ), 60,83 (d, $^2\text{J}$ =4,3Hz, $\text{CH}_2$ ), 120,87 (d, $^3\text{J}$ =8,8Hz, CH=), 137,8(C=).

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : - 4,34.

Méthanesulfonate de géranyldihexylsulfonium (1b)

Une solution de 6,16 g (40 mmol) de géraniol (Fluka) et de 30,1 g (149 mmol, 3,72 équivalents) de dihexylsulfure dans 7 ml de dichlorométhane est refroidie entre -40 et -50°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 6,5 g (1,68 mmol, 1,7 équivalents) d'acide méthanesulfonique anhydre dissous dans 33 ml de dichlorométhane en environ 45 minutes. Après la fin de l'addition on laisse remonter lentement la température jusqu'à 5°C et on laisse 20 h la solution à cette température. Après évaporation du dichlorométhane on obtient deux phases ; la phase supérieure est constituée principalement du sulfure en excès. La phase inférieure est lavée trois fois à l'éther puis dissoute dans le dichlorométhane et agitée 2h 30 à 0°C avec 10 g de  $K_2CO_3$  pour éliminer l'acide méthanesulfonique. Après filtration le dichlorométhane est évaporé pour donner 9,02 g (52 %) d'une huile jaune pâle.

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz ( $CDCl_3$ ) : 0,91(t large, J=7Hz,6H), 1,32(m,8H), 1,49(m,4H), 1,62(s,3H), 1,69(s,3H), 1,81(quint, J=3Hz,4H), 1,87(s,3H), 2,16(s large,4H), 2,77(s,3H), 3,55(t, J=8Hz,4H), 4,39(d, J=8Hz,2H), 5,05(d, J=8Hz,1H), 5,31(t, J=8Hz,1H).

RMN<sup>13</sup>C ( $CDCl_3$ ) : 13,47(2CH<sub>3</sub>), 16,80(CH<sub>3</sub>), 17,32(CH<sub>3</sub>), 21,88(2CH<sub>2</sub>), 24,60 (2CH<sub>2</sub>), 25,22(CH<sub>3</sub>), 25,67(CH<sub>2</sub>), 27,74(2CH<sub>2</sub>), 30,62(2CH<sub>2</sub>), 38,55(CH<sub>2</sub>), 39,10(3CH<sub>2</sub>), 39,26(CH<sub>3</sub>), 109,40(CH=), 122,34 (CH=), 131,50 (C=), 149,34(C=).

Géranylphosphate de biscyclohexylammonium (3b)

A partir de 868 mg (2 mmol) de méthanesulfonate de géranyldihexylsulfonium et 2,0 g (5,6 mmol, 2,8 équivalents) de dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium dans 6 ml de dichlorométhane on utilise le même mode opératoire que pour le prénylphosphate 3a (3,5 jours d'agitation, extraction avec une solution de potasse 1N, lavage au dichlorométhane en présence de  $KBF_4$  solide) jusqu'à l'obtention d'une solution aqueuse contenant principalement du géranylphosphate et du phosphate inorganique. Cette solution est mélangée à une solution de chlorure de cyclohexylammonium préparée à partir de 1,26 g (13 mmol) de cyclohexylamine et de 12 ml de solution 1N d'acide chlorhydrique. La solution est évaporée à température ambiante. Le résidu est agité avec 50 ml de dichlorométhane. Après filtration le dichlorométhane est évaporé et le résidu est recristallisé dans l'eau (environ 5 ml additionnés d'une goutte de cyclohexylamine). On obtient 239 mg (26 %) d'aiguilles incolores de biscyclohexylammonium phosphate dihydrate.

F = 190-192°C (litt. F = 190-192°C (24)).

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz ( $CD_3OD$ ) : 1,2 à 1,4(m,10H), 1,60(s,3H,CH<sub>3</sub>), 1,62 à 1,86(m,12H) dont 1,67(s,2CH<sub>3</sub>), 1,96 à 2,14(m,8H), 2,98(m,2H), 4,40(t,6Hz,2H), 5,13 (t complexe,1H), 5,43(t,6Hz,1H).

RMN<sup>13</sup>C ( $CD_3OD$ ) : 16,23(CH<sub>3</sub>), 19,39(CH<sub>2</sub>), 24,18(CH<sub>3</sub>), 24,45(CH<sub>3</sub>), 24,64(CH<sub>2</sub>), 26,12(CH<sub>3</sub>), 31,21 (CH<sub>2</sub>), 39,39(CH<sub>2</sub>), 49,93(CH), 61,33(d, J=4Hz,CH<sub>2</sub>), 123,93 (d, J=9Hz,CH=), 124,8(CH=), 132,04 (C=), 138,15(C=).

RMN<sup>31</sup>P ( $CD_3OD$ ) : -3,02(s large).

Géranylphosphate de sodium

Obtenu par addition de 2 équivalents de soude aqueuse au géranylphosphate de biscyclohexylammonium et lavage au dichlorométhane pour éliminer la cyclohexylamine.

RMN<sup>13</sup>C ( $D_2O$ ) : 15,72(CH<sub>3</sub>), 17,21(CH<sub>3</sub>), 25,07(CH<sub>3</sub>), 25,95(CH<sub>2</sub>), 38,99(CH<sub>2</sub>), 60,87(d, J=4,4Hz, CH<sub>2</sub>), 120,92(d, J=8Hz,CH=), 123,92(CH=), 132,72(C=), 140,92(C=).

RMN<sup>31</sup>P ( $D_2O$ ) : -4,40.

Méthylphosphate de biscyclohexylammonium

Synthétisé selon la méthode de A.J. Kirby (7) : à une solution de 10 ml (0,07 mol) de triéthylamine dans 40 ml de méthanol on ajoute 1,64 g (0,02 mol) d'acide phosphoreux (Fluka) puis progressivement 7,6 g d'iode (0,03 mol) en 1 heure. Après 1h d'agitation la solution est versée dans 400 ml d'acétone et on ajoute 20 ml de cyclohexylamine. On observe la décoloration de la solution et la précipitation du sel de cyclohexylammonium. Après filtration et lavage à l'acétone on obtient 5,82 g (94 %) d'un solide blanc (F=199°C, acétone-eau, cristallisé sous forme de petites aiguilles). Le produit est caractérisé par son sel d'anilinium (9).

F=166-168°C (litt. F = 167-168°C (9)).

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz ( $CD_3OD$ ) : 1,1 à 1,5(m,10H), 1,69(d,2H), 1,82(m,4H), 2,05 (m,4H), 3,01(m,2H), 3,55(d, J=10Hz,3H).

RMN<sup>13</sup>C ( $D_2O$ ) : 23,88(4CH<sub>2</sub>), 24,39(2CH<sub>2</sub>), 30,45(4CH<sub>2</sub>), 50,25(2CH), 51,29 (d, J=5,9Hz,CH<sub>3</sub>).

RMN<sup>31</sup>P ( $CD_3OD$ ) : -4,02.

Méthylphosphate de bistétrabutylammonium (4)

A 1,55 g (5 mmol) de méthylphosphate de biscyclohexylammonium on ajoute deux équivalents d'hydroxyde de tétrabutylammonium en solution aqueuse (Aldrich). La solution obtenue est lavée à l'éther (3 fois 30 ml) pour éliminer la cyclohexylamine puis l'eau est évaporée à température ambiante. On observe la formation transitoire d'un solide blanc qui redonne une huile lorsqu'on poursuit l'évaporation. Le résidu obtenu très sirupeux, hygroscopique est utilisé tel quel pour l'étape suivante. D'après la RMN<sup>1</sup>H il contient six équivalents d'eau par équivalent de méthylphosphate.

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>) : 1,01(t, J=7Hz, 24H), 1,47(hex., J=7Hz, 16H), 1,68(m, 16H), 3,39(t, large, 16H), 3,56(d, J=11Hz, 3H), 7,3(s, 12H par échange CDCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O).

RMN<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) : 13,39(8 CH<sub>3</sub>), 19,47(8CH<sub>2</sub>), 23,49(8CH<sub>2</sub>), 52,21(d, <sup>2</sup>J=5,1Hz, CH<sub>3</sub>), 58,18(8CH<sub>2</sub>).

RMN<sup>31</sup>P (CD<sub>3</sub>OD) : -2,47.

Méthylgéranylphosphate de tétrabutylammonium (5)

1,7 g (6 mmol) de tétrafluoroborate de diméthylgéranylsulfonium (22) et 6,3g (environ 9 mmol, 1,5 équivalents) de méthylphosphate de bistétrabutylammonium hydraté 4 sont agités quatre jours à température ambiante. Après lavage par une solution aqueuse de carbonate de sodium, la phase organique est séchée sur carbonate de potassium. Le résidu obtenu après évaporation du solvant à température ambiante (6,58 g) est agité avec de l'éther (5 X 50 ml) ou le tétrafluoroborate de tétrabutylammonium est insoluble. La solution étherée est évaporée et le résidu lavé au pentane (50 ml) pour éliminer le géranyldiméthylphosphate et le sulfure de transposition. Après évaporation on obtient 1,30 g (44 %) de méthylgéranylphosphate de tétrabutylammonium (huile jaune pâle).

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>) : 1,02(t, J=7Hz, 12H), 1,26(hex., J=7Hz, 8H), 1,58 à 1,75(m, 17H) dont 1,61 (s, CH<sub>3</sub>), 1,66(s, CH<sub>3</sub>), 1,69(s, CH<sub>3</sub>), 1,96 à 2,17(m, 4H), 3,35(t déformé, 8H), 3,58(d, J=10Hz, 3H), 4,43(ċ, J=8,5Hz, 2H), 5,14(t déformé, 1H), 5,46(t, J=6,5Hz, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : 13,14(4CH<sub>3</sub>), 15,76(CH<sub>3</sub>), 17,06(CH<sub>3</sub>), 19,16(4CH<sub>2</sub>), 23,47 (4CH<sub>2</sub>), 25,05(CH<sub>3</sub>), 25,93(CH<sub>2</sub>), 38,97(CH<sub>2</sub>), 51,46(d, J=5,9Hz, CH<sub>3</sub>), 57,90<sup>3</sup>(4CH<sub>2</sub>), 61,13<sup>2</sup>(d, <sup>2</sup>J=5,1Hz, CH<sub>2</sub>), 121,95(d, <sup>2</sup>J=8,8Hz, CH), 123,18(CH=), 130,37(C=), 136,26(C=).

RMN<sup>31</sup>P (CD<sub>3</sub>OD) : -0,47.

(Méthyl-2 butène-3 yl-2) phosphate de potassium (7)

A une solution de 3,4 g (9,5 mmol, environ 2 équivalents) de dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium 2 dans 15 ml de dichlorométhane à 0°C on ajoute 2,7 g (5 mmol) de perchlorate de dilaurylprénylsulfonium (22) et 72 mg (10 %) de bromure cuivreux. Après 1h d'agitation un traitement identique à celui utilisé pour le prénylphosphate, excepté une filtration supplémentaire de la phase aqueuse pour éliminer les sels de cuivre permet d'obtenir après évaporation du méthanol 648 mg d'un solide blanc composé de phosphate inorganique et d'un mélange 90/10 des phosphates tertiaire et primaire. Le résidu précédent est repris à l'éthanol pour éliminer le phosphate inorganique. Par addition d'éther au filtrat et refroidissement on fait précipiter le (méthyl-2 butène-3 yl-2) phosphate de potassium sous forme de paillettes blanches extrêmement hygroscopiques. Les cristaux sont lavés à l'éther. On obtient 148 mg de solide. Un deuxième jet permet d'isoler 54 mg soit 17 % au total.

RMN<sup>1</sup>H 250 MHz (D<sub>2</sub>O) : 1,41(s, 6H), 4,98(dd, J=10,5Hz, J=1,5Hz, 1H), 5,18(dd, J=17,5Hz, J=1,5Hz, 1H), 6,18(dd, J=17,5Hz, J=10,5Hz, 1H) en accord avec (20).

RMN<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) : 27,69(J=4,4Hz, 2CH<sub>3</sub>), 76,15(d, <sup>2</sup>J=10Hz, C), 110,77(CH<sub>2</sub>=), 145,66 (d, <sup>3</sup>J=5Hz, CH=).

Etudes de la réaction par RMN : mode opératoire général.

On utilise deux millimoles de bromure 6 ou de sulfonium 1a et 4 millimoles d'hydrogénophosphate de tétrabutylammonium 2 avec divers solvants et catalyseurs. L'extraction est la même que celle utilisée pour la préparation du (méthyl-2 butène-3 yl-2) phosphate de potassium jusqu'à l'étape d'évaporation du méthanol incluse. Le résidu est alors dissous dans D<sub>2</sub>O et on ajoute une quantité connue de benzoate de potassium (en général 10 %, soit 32 mg) comme étalon. Le rendement en monophosphate et la proportion α/γ sont alors déterminés par RMN<sup>1</sup>H 90MHz.

Le taux de transformation du sulfonium est donné par la composition de la phase organique qui contient le sulfonium de départ et le dilauryl sulfure formé et du perchlorate de tétrabutylammonium.

## REFERENCES

- 1 C.D. Poulter et H.C. Rilling in J.W. Porter and S.L. Spurgeon, Eds, Biosynthesis of isoprenoid compounds, Vol. 1, p. 161, Wiley, New-York, 1981.
- 2 L. Jacob, M. Julia, B. Pfeiffer et C. Rolando, Tetrahedron Letters, 1983, 4327.
- 3 B.K. Tidd, J. Chem. Soc. (B), 1967, 1168.
- 4 a) K. Sasse, in Houben-Weyl, Methoden der Organischen chemie, 4th Edn., Vol XII/2, E.

- Muller, Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
- b) R. Gallenkamp, W. Hofer, B.-V. Krüger, F. Maurer et T. Pfister in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4th Edn, Vol. E2, M. Regitz, Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982.
- 5 a) F. Cramer et W. Bohm, *Angew. Chem.*, 71, 775 (1959).  
b) F.L. Cramer et C. Weiman, *Chem. and Ind.*, 1960, 46.  
c) F. Cramer et W. Rittersdorf, *Tetrahedron*, 1967, 3015.
- 6 R.H. Cornforth et C. Popjak, *Methods Enzymol.*, 15, 359 (1969).
- 7 A.J. Kirby, *Chem. and Ind.*, 1963, 1877.
- 8 E.P. Brody et C.D. Gutsche, *Tetrahedron*, 33, 723 (1977).
- 9 T. Obata et T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.*, 32, 1063 (1967).
- 10 V.M. Dixit, F.M. Laskovics, W.I. Noall et C.D. Poulter, *J. Org. Chem.*, 46, 1967 (1981).
- 11 R.A. Bauman, *Synthesis*, 1974, 871.
- 12 J. Cheymol, P. Chabrier, M. Selim et P. Leduc, *Compt. Rendus*, 249, 2573 (1959).
- 13 M. Kluba et A. Zwierzak, *Synthesis*, 1978, 770.
- 14 B. Badet et M. Julia, *Tetrahedron Letters*, 1979, 1101.
- 15 B. Badet, M. Julia et M. Ramirez-Munoz, *Synthesis*, 1980, 926.
- 16 B. Badet, M. Julia, M. Ramirez-Munoz et C.A. Sarrazin, *Tetrahedron*, 39, 3111 (1983).
- 17 B. Badet, M. Julia et C. Rolando, *Synthesis*, 1982, 291.
- 18 A.J. Kirby et S.G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorus*, in *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*, vol. 5, C. Eaborn et N.B. Chapman Editeurs, Elsevier, Amsterdam, 1967.
- 19 M.I. Kabachnik, *Z. Chem.*, 2, 289 (1961).
- 20 T.A. Khwaja, C.B. Reese, J.C.M. Stewart, *J. Chem. Soc.*, 1970, 2092.
- 21 G. Marel in *Annual Reports on N.M.R. Spectroscopy* Vol. 5B, E.F. Mooney Edr, Academic Press London (1973).
- 22 B. Badet, M. Julia et C.-A. Sarrazin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1982, II-33.
- 23 H. Plieninger et H. Immel, *Chem. Ber.*, 98, 414 (1965).
- 24 F. Cramer, W. Rittersdorf et W. Böhm, *Liebigs. Ann. Chem.*, 564, 180 (1962).