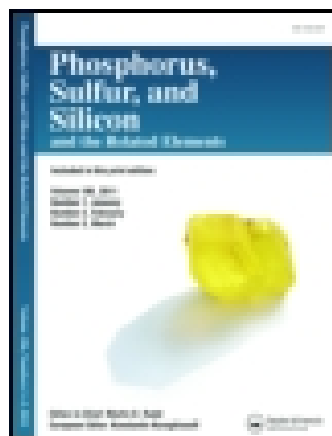




Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES

J. M. Bénech^a, D. El Manouni^a & Y. Leroux^a

^a Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire (URA au C.N.R.S. 1430), Université Paris-Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93012, Bobigny, France

Published online: 04 Oct 2006.

To cite this article: J. M. Bénech, D. El Manouni & Y. Leroux (1996) NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 113:1-4, 295-298, DOI: [10.1080/10426509608046401](https://doi.org/10.1080/10426509608046401)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509608046401>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Communication

NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION D'ESTERS HYDROXY BISPHOSPHONIQUES SYMÉTRIQUES

J. M. BÉNECH,* D. EL MANOUNI et Y. LEROUX

Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire (URA au C.N.R.S. 1430),
 Université Paris-Nord, 74 rue Marcel Cachin, 93012 Bobigny, France

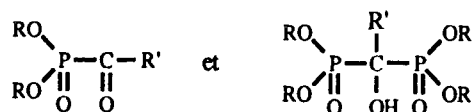
Cette communication est dédiée au Dr. R. Burgada à l'occasion de son 65^{ème} anniversaire

(Received November 14, 1995; in final form January 3, 1996)

A one pot synthesis of symmetric methyl, benzyl hydroxy bisphosphonic esters can be obtained, without the use of a dialkylphosphite by introducing a protic reagent which removes the usual α -ketophosphonate step.

Key words: α -ketophosphonate, dialkylphosphite, one pot synthesis, symmetric bisphosphonic esters.

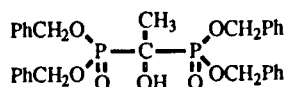
Plusieurs travaux précédents¹⁻⁶ ont décrit la synthèse, la structure et quelques réactions d'hydroxy bisphosphonates et d' α -cétophosphonates de structure:



Dans une première étape, les α -cétophosphonates sont couramment préparés suivant la réaction de Michaelis-Arbuzov, à partir d'un phosphite P(OR)_3 et d'un chlorure d'acide RCOCl . L'ester hydroxy bisphosphonique est ensuite obtenu dans une seconde étape par une réaction d'addition d'un dialkylphosphite HOP(OR)_2 sur l' α -cétophosphonate.

Dans le travail présenté ici, nous décrivons une nouvelle méthode d'obtention en une seule étape des esters hydroxy bisphosphoniques symétriques.

Lors d'une première expérience, faisant intervenir CH_3COCl sur $\text{P(OCH}_2\text{Ph)}_3$, nous avons observé en RMN ^{31}P , outre l' α -cétophosphonate attendu à $-4,8$ ppm, la présence d'un pic à $\delta^{31}\text{P} = 19,1$ ppm en proportion non négligeable (40%). Après élucidation de sa structure, ce produit correspond à l'hydroxy bisphosphonate suivant:



La structure fine en RMN du ^{31}P est un multiplet complexe. Ceci provient de la

stéréochimie du système. En effet, les deux groupements $\text{OP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ sont énantiotopes, les groupes CH_2 sont donc entre eux diastéréotopes et chaque proton du groupe est lui-même diastéréotope du proton géminé. Pour essayer de simplifier les signaux, nous avons utilisé la méthode du découplage sélectif hétéronucléaire. Après irradiation des huit protons des groupements benzyles, la RMN du ^{31}P montre un quadruplet résultant du couplage de l'atome de phosphore avec les trois protons du groupement méthyle ($^3J_{\text{PCH}} = 18 \text{ Hz}$). A l'inverse, l'irradiation des trois protons du groupement méthyle ne permet pas de simplifier suffisamment le spectre du ^{31}P et l'on n'observe qu'un vague quintuplet du fait de l'inéquivalence des protons des groupes benzyles.

Pour examiner de façon plus générale le comportement de ce type de réaction, nous l'avons reproduit en faisant varier le chlorure d'acide utilisé. Nous avons obtenu pour $\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$, Ph , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 des résultats similaires quant à l'apparition dans des proportions de 20 à 45% de l'ester hydroxy bisphosphonique correspondant.

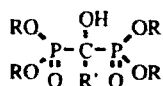
Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le trialkylphosphite $\text{P}(\text{OCH}_2\text{Ph})_3$ utilisé pour préparer l' α -cétophosphonate n'étant pas distillable, ce phosphite contient une quantité non négligeable d'alcool benzylique qui participerait alors à la formation de l'ester bisphosphonique. Le mécanisme proposé peut se décomposer en une réaction d'alcoolyse⁶ sur l' α -cétophosphonate qui conduit à un dialkylphosphite $\text{HOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. Celui-ci s'additionne ensuite sur une autre molécule d' α -cétophosphonate pour donner l'hydroxy bisphosphonate.

Pour vérifier si l'alcool résiduel pouvait être le responsable de ces observations nous avons étudié une réaction modèle à partir d'un trialkylphosphite commercial et distillable $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ exempt de traces d'alcool.

L'addition de CH_3COCl sur $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ en quantité équimoléculaire 1/1 conduit à la formation quantitative de l' α -cétophosphonate. Pour vérifier notre hypothèse, divers essais ont alors été effectués en ajoutant un réactif protique non phosphoré (acide acétique ou méthanol) au mélange de départ de la réaction d'Arbuzov [$\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ pur + $\text{R}'\text{COCl}$]. Nous avons utilisé à chaque fois un demi équivalent de réactif protique pour un équivalent de trialkylphosphite, en faisant varier le chlorure d'acide ($\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$, Ph , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3). Nous avons alors observé la formation quantitative en RMN ^{31}P de l'ester hydroxy bisphosphonique.

En transposant ce mode opératoire à la réaction du $\text{P}(\text{OCH}_2\text{Ph})_3$ sur divers chlorures d'acide, les résultats précédents ont été reproduits. A titre d'exemple, nous avons isolé et identifié les composés bisphosphoniques du Tableau I.

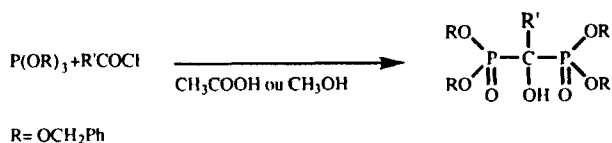
En conclusion, il ressort de ce travail que nous avons pu mettre au point une nouvelle méthode de synthèse "one-pot" des esters hydroxy bisphosphoniques du type:



où $\text{R} = \text{CH}_3$, CH_2Ph et $\text{R}' = \text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$, Ph , CH_2OCH_3 et ceci sans faire intervenir une étape de réaction avec un dialkylphosphite.

TABLEAU I

Esters hydroxy bisphosphoniques obtenus par la réaction:



N°	R'	solv	RMN ^{31}P δP (ppm)	RMN 1H		RMN ^{13}C δC (ppm)	PF (°C)
				δH (ppm)	J (Hz)		
1	CH ₃	CDCl ₃	19	$\delta = 1.8$ (t) $\delta = 2.7$ (s) $\delta = 5.1$ (m) $\delta = 7.3$ (s); 7.4 (s)	$^3J = 16.2$	$\delta = 20.8$ $\delta = 69.2$ $\delta = 72.3$ $\delta = 128.4; 128.5;$ 128.6	72
2	Ph	CDCl ₃	14.9	$\delta = 3.8$ (s) $\delta = 5$ (m) $\delta = 7.2$ (m) $\delta = 7.9$ (s)	-	$\delta = 69.9$ $\delta = 72$ $\delta = 126.3; 126.4;$ 126.5 $\delta = 127.9; 128.4;$ 128.8	90
3	(CH ₂) ₃ CH ₃	CDCl ₃	19.3	$\delta = 0.7$ (t) $\delta = 1.22$ (se) $\delta = 1.42$ (m) $\delta = 1.55$ (m) $\delta = 5.24$ (m) $\delta = 7.3$ (s); 7.5 (s)	$^3J = 7.5$ $^3J = 7.5$	$\delta = 13.8$ $\delta = 23.2$ $\delta = 25.0$ $\delta = 34.3$ $\delta = 68.8$ $\delta = 73.3$ $\delta = 128.5; 128.6;$ 128.7	73
4	CH ₂ OCH ₃	CDCl ₃	16,7	$\delta = 3.4$ (s) $\delta = 4.1$ (t) $\delta = 4.3$ (s) $\delta = 5.1$ (m) $\delta = 7.3$ (s); 7.4 (s)	$^3J = 20$	$\delta = 48$ $\delta = 60$ $\delta = 70,2$ $\delta = 73,8$ $\delta = 128,4; 128,6;$ $128,7$	75

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du trialkylphosphite $P(OCH_2Ph)_3$

Dans un ballon on introduit, en agitant sous un courant d'azote, 1 équivalent de $P(NMe_2)_3$ et 3 équivalents d'alcool. On chauffe ensuite à 100°C dans un bain d'huile pendant 2 heures. On évapore sous vide. La réaction est totale.

Synthèse des hydroxy bisphosphonates

A un équivalent de trialkylphosphite et 1/2 équivalent d'acide acétique ou de méthanol, on additionne goutte à goutte, en agitant, sous un courant d'azote, entre 0 et -10°C, un équivalent de chlorure d'acide. Après retour à la température ambiante, la solution est agitée pendant environ une heure. On évapore ensuite sous vide, on purifie par plusieurs lavages avec un mélange éther-éther de pétrole et on récupère l'hydroxy bisphosphonate sous forme liquide pour $R = CH_3$ et sous forme d'une poudre blanche pour $R = CH_2Ph$, Rdt = 95%.

Analyses centésimales pour $R = CH_2Ph$

Composé 1 (Calculé pour $C_{30}H_{32}O_7P_2$: C, 63.6; H, 5.65; O, 19.78; P, 10.95. Trouvé: C, 63.52; H, 5.97; O, 20.04; P, 11.05%).

Composé 2 (Calculé pour $C_{33}H_{34}O_7P_2$: C, 66.87; H, 5.41; O, 17.83; P, 9.87. Trouvé: C, 66.35; H, 5.24, O, 17.66; P, 9.75%).

Composé 3 (Calculé pour $C_{33}H_{38}O_7P_2$: C, 65.13; H, 6.25; O, 18.42; P, 10.19. Trouvé: C, 65.27; H, 6.31; O, 19.5; P, 9.89%).

Composé 4 (Calculé pour $C_{31}H_{34}O_8P_2$: C, 62.41; H, 5.86; O, 21.33; P, 10.40. Trouvé: C, 62.35; H, 5.29; O, 21.6; P, 10.75%).

BIBLIOGRAPHIE

1. D. A. Nicholson, W. A. Cilly et O. T. Quimby, *J. Org. Chem.*, **35**, 3149–3150 (1970).
2. R. L. McConnell et H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4453–4458 (1956).
3. A. Tromelin, D. El Manouni et R. Burgada, *Phosphorus and Sulfur*, **27**, 301–312 (1986).
4. A. N. Pudovik et R. N. Platonova, *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 507 (1959).
5. A. E. Arbuzov et A. A. Dunin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **46**, 295 (1914).
6. Thèse de M. Karim, Paris, p. 13, 1992.