



HAL
open science

Synthèse de nouveaux équivalents homoénolates de cétones en série énephosphoramide : application à la synthèse de dérivés dicétoniques

Antoine Thomas

► **To cite this version:**

Antoine Thomas. Synthèse de nouveaux équivalents homoénolates de cétones en série énephosphoramide : application à la synthèse de dérivés dicétoniques. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2002. Français. NNT : 2002NAN10008 . tel-01754429

HAL Id: tel-01754429

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754429>

Submitted on 30 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



U.F.R. S.T.M.P.

Ecole Doctorale S.E.S.A.M.E.S.

THESE

De Doctorat de l'Université Henri Poincaré, NANCY I

en Chimie et Physicochimie Moléculaires et Théoriques

présentée par

Antoine THOMAS

*Synthèse de nouveaux équivalents homoénolates de cétones
en série énephosphoramide.
Application à la synthèse de dérivés dicétoniques.*

Soutenue publiquement et devant la commission d'examen le 26 Février 2002.

Membres du Jury :

Rapporteurs :	Monsieur H. J. CRISTAU	Professeur à l'ENSC de Montpellier
	Monsieur G. PLE	Professeur à l'Université de Rouen
Examineurs :	Monsieur G. KIRSCH	Professeur à l'Université de Metz
	Madame C. GRISON	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy I
	Monsieur Ph. COUTROT	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy I

"En essayant continuellement
On finit par réussir. Donc :
Plus ça rate, plus on a de chance
que ça marche."

Les Shadoks.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique Biomoléculaire de l'Université Henri Poincaré Nancy I (UMR CNRS 7565) sous la direction de Monsieur le **Professeur Philippe COUTROT** et de Madame le **Professeur Claude GRISON**.

Je les remercie très chaleureusement pour l'honneur qu'ils m'ont fait de m'accepter au sein de leur équipe et pour la confiance dont ils ont fait preuve en me donnant ce sujet de recherche.

Leur rigueur scientifique, les précieux conseils ainsi que leurs efforts sans cesse renouvelés pour équiper au mieux le laboratoire m'ont permis d'effectuer ce travail dans les meilleures conditions.

Je voulais également leur témoigner mes profondes reconnaissance et estime pour leur qualité d'enseignants. J'ai eu en effet la chance d'être leur élève durant mon cursus universitaire, et j'ai pu apprécier la valeur de leur enseignement et bénéficier de leur remarquable pédagogie. Qu'ils sachent qu'ils resteront toujours pour moi une référence en la matière.

J'ai également beaucoup apprécié les discussions (parfois longues et tardives !) que j'ai eues avec le **Professeur Philippe COUTROT**, qu'elles aient été scientifiques ou non et qui témoignent d'une qualité humaine certaine. Cela est assez rare de nos jours pour que je me permette de le souligner.

Je suis très sensible à l'honneur que me font **Monsieur Henri-Jean CRISTAU**, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, **Monsieur Gérard PLE**, Professeur à l'Université de Rouen (I.R.C.O.F) et **Monsieur Gilbert KIRSCH**, Professeur à l'Université de Metz d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également mes collègues du laboratoire et des laboratoires voisins pour m'avoir "supporté" durant ces années.

Mes pensées vont également à tous mes amis en témoignage d'affection.

Enfin, je n'oublie pas mes parents qui ont fait en sorte que je sache lire, écrire et compter avant de m'envoyer à l'Université. Je vous aime.

Ce mémoire comporte deux types de typographie :

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54501 VILLETIS-LES-NANCY Cédex

Les paragraphes qui concernent certains aspects bibliographiques sont dactylographiés en caractères italiques.

Les paragraphes en caractères "classiques" constituent le texte principal.

Le choix de ces deux types de caractères a été fait pour améliorer la présentation et la clarté de l'exposé. Il est également destiné à faciliter la tâche du lecteur pressé qui pourra ainsi aller à l'essentiel et se dispenser en première lecture des paragraphes en italique.

Tout au long de ce texte, nous utiliserons, pour plus de simplicité, les abréviations et notations suivantes :

-Ac	: acétyle	-mCPBA	: acide métachloroperbenzoïque
-AcOEt	: acétate d'éthyle	-Me	: méthyle
-APTS	: acide paratoluène sulfonique	-Ms	: mésyle
-Bn	: benzyle	-n-BuLi	: butyllithium linéaire
-DME	: 1,2-diméthoxyéthane	-Nu	: nucléophile
-DMF	: diméthylformamide	-Pr	: propyle
-DMAP	: diméthylaminopyridine	-Pe	: pentyle
-DMPU	: N,N'-diméthylpropylèneurée	-Ph	: phényle
-DMSO	: diméthylsulfoxyde	-PCC	: chlorochromate de pyridinium
-Δ	: chauffage	-ppm	: partie par million
-équiv.	: équivalent	-Rdt	: rendement
-E	: électrophile	-RMN	: résonance magnétique nucléaire
-Et	: éthyle	-tBu	: terbutyle
-HMPT	: hexaméthylphosphotriamide	-THF	: tétrahydrofurane
-iPr	: isopropyle	-TMS	: tétraméthylsilane
-I.R.	: infrarouge	-X	: halogène
-LDA	: diisopropylamidure de lithium		

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE

Les anions homoénolates et leurs équivalents synthétiques

1. Rappel bibliographique :	2
1.1. L'approche dite « directe » :	3
1.2. L'approche acétal ou dite « défensive » :	7
1.3. Les systèmes allyliques hétérosubstitués : l'approche « offensive » :	13
1.3.1. Les phosphoramides éthyléniques :	17
1.3.2. Travaux réalisés au laboratoire :	18
2. Notre objectif :	20

CHAPITRE I

Synthèse des nouveaux phosphoramides éthyléniques α -substitués

1. Premières tentatives de synthèse réalisées antérieurement au laboratoire :	24
2. Premiers essais réalisés à partir d'amines allyliques secondaires :	25
2.1. Choix des amines :	25
2.2. Synthèse des amines \underline{x} et \underline{y} :	25
2.3. Tentatives de réaction entre les amidures dérivés des amines secondaires et le chlorure bisdiméthylaminophosphorique :	26
2.4. Autre tentatives utilisant les amines allyliques secondaires :	28
2.5. Conclusion :	31
3. Synthèse du phosphoramide <u>16a</u> à partir d'une allylamine primaire :	32
3.1. Stratégies envisagées :	32
3.2. Choix et synthèse de l'amine allylique primaire :	32
3.2.1. Synthèses des amines primaires allyliques. Rappel bibliographique :	33
3.2.1.1. A partir de dérivés halogénés allyliques :	33
3.2.1.2. A partir d'alcools allyliques :	34
3.2.1.3. A partir d'azotures allyliques :	36

3.2.1.4. A partir d'oléfines :	36
3.2.1.5. Autres méthodes :	37
3.2.2. Synthèse de la 1-phénylprop-2-én-1-ylamine <u>a</u> :	39
3.3. Synthèse du phosphoramide intermédiaire <u>24</u> :	40
3.3.1. Par action directe de l'amine <u>a</u> sur le chlorure bisdiméthylaminophosphorique : Voie A :	40
3.3.2. A partir du trichlorure phosphorique : Voie B :	42
3.4. Méthylation de <u>24a</u> : préparation du phosphoramide <u>16a</u> :	43
4. Généralisation de la méthode à la synthèse de deux nouvelles structures α -méthylée et α -propylée	46
4.1. Résultats :	46
4.2. Conclusion :	49

CHAPITRE II

Formation et stabilité des carbanions dérivés des phosphoramides 16

1. Caractéristiques RMN ^1H et ^{31}P des précurseurs <u>16</u> et de leur produit transposés <u>37</u> :	51
1.1. Formation et hydrolyse des carbanions [<u>16'</u>] :	51
1.2. Caractéristiques RMN ^1H et ^{31}P des produits <u>16</u> et <u>37</u> :	52
2. Etude des conditions de formation et de stabilité des carbanions [<u>16'</u>] :	54
2.1. Méthodologie utilisée :	54
2.2. Carbanions [<u>16'a</u>] dérivé de la structure phényle <u>16a</u> :	55
2.3. Carbanion [<u>16'b</u>] dérivé de la structure méthyle <u>16b</u> :	59
2.4. Carbanion [<u>16'c</u>] dérivé de la structure propyle <u>16c</u> :	62
2.5. Conclusion :	66

CHAPITRE III

Réactivité des carbanions [16'] Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide

1. Réaction avec les électrophiles :	69
--------------------------------------	----

2. Réaction avec les dérivés carbonylés. Exemple de l'isobutyraldéhyde et de la cyclohexènone :	71
3. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide. Préparation des cétones <u>40</u> :	73
4. Conclusion :	75

CHAPITRE IV

Application des ènephosphoramides à la synthèse de composés dicétoniques

1. Introduction, rappel bibliographique :	78
1.1. Les dérivés dicarboxylés 1,3 :	80
1.2. Les dérivés dicarboxylés 1,4 :	82
1.2.1. Approche 1,2 par alkylation d'anions homoénolates :	83
1.2.2. Création de la liaison 1,2 par addition conjuguée d'anions acyles sur des dérivés carbonylés insaturés :	84
1.2.3. Approche 2-3	86
1.3. Les dérivés dicarboxylés 1,5 et 1,6 :	87
2. Méthodologie envisagée à partir des ènephosphoramides :	90
3. Synthèse des phosphoramides dithiocétals. Application à la synthèse de dérivés dicarboxylés 1,3 :	91
3.1. Réaction des carbanions [16'] avec le diméthylsulfure et le méthaneéthiosulfonate de méthyle :	91
3.2. Application à la synthèse du phosphoramide dithiocétal <u>42</u> :	94
3.3. Hydrolyse des phosphoramides soufrés. Synthèse des dérivés dicarboxylés 1,3 monoprotégés :	99
4. Synthèse des phosphoramides acétals <u>51</u> . Application à la synthèse de dicétones (1,5) et (1,n) :	105
4.1. Notations utilisées :	105
4.2. Rappel des travaux antérieurs :	106
4.3. Détermination du pH d'hydrolyse des phosphoramides <u>37b</u> et <u>37c</u> :	108
4.4. Synthèse des acétals halogénés <u>50</u> (Y ^m , n, X) :	109

4.4.1. Synthèse du premier terme ($n = 1$) :	110
4.4.2. Synthèse du deuxième terme ($Y^2, 2, I$) :	111
4.4.3. Synthèse des acétals de troisième rang <u>50</u> ($Y^m, 3, I$) :	112
4.4.3.1. Synthèse de <u>50</u> ($Y^4, 3, I$) et de <u>50</u> ($Y^2, 3, I$) :	112
4.4.3.2. Tentatives de synthèse de <u>50</u> ($Y^3, 3, I$) :	113
4.5. Etude de la réaction des carbanions ènephosporamides [<u>16'</u>] avec les acétals halogénés <u>50</u> (Y^m, n, X) :	114
4.6. Hydrolyse chimiosélective de la fonction acétal :	116
4.7. Hydrolyse totale et directe des ènephosporamides <u>51</u> (Y^m, n) :	117
5. Synthèse des dérivés monoprotégés de la nonan-2,4,8-trione :	119
6. Conclusion :	121

CHAPITRE V

Contribution à la synthèse de la (R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one

1. Introduction :	123
2. Stratégie de la synthèse :	124
3. Synthèse de la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one <u>62</u> :	127
3.1. Préparation de la lactone alcool intermédiaire <u>68</u> :	127
3.2. Préparation de la lactone insaturée <u>62</u> :	128
4. Tentatives de substitutions de la fonction hydroxyle de <u>62</u> par [<u>16'b</u>] :	130
4.1. Synthèse et tentative de substitution du dérivé mésylé <u>72</u> :	130
4.2. Synthèse et tentative de substitution du dérivé triflé <u>74</u> :	132
5. Tentative de substitution de la fonction hydroxyle de <u>68</u> :	133
6. Conclusion :	133
CONCLUSION GENERALE	135

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales	140
-----------------------	-----

CHAPITRE I

Synthèse des nouveaux phosphoramides éthyléniques α substitués

1. Synthèse des amines <u>x</u> , <u>y</u> , <u>a</u> , <u>b</u> et <u>c</u> :	143
1.1. Préparation de l' α -éthényl- <i>N</i> -méthylbenzèneméthanamine <u>x</u> :	143
1.2. Préparation de la <i>N</i> -méthyl- α -(prop-1-én-1-yl)benzèneméthanamine <u>y</u> :	144
2. Tentatives de synthèse du phosphoramide <u>16y</u> à partir de l'amine <u>y</u> :	145
2.1. Synthèse du dichloro- <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphoramide <u>18y</u> :	145
2.2. Synthèse du Chloro- <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-2-én-1-yl)diméthylaminophosphoramide <u>19y</u> :	145
3. Synthèse des phosphates issus des tentatives utilisant l'amine allylique secondaire <u>y</u> :	146
3.1. Synthèse du <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphate de diéthyle <u>20y</u> :	146
3.2. Synthèse du chloro- <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphate d'éthyle <u>21y</u> :	147
3.3. Synthèse du <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-2-én-1-yl)diméthylaminophosphate d'éthyle <u>22y</u> :	148
4. Synthèse des phosphoramides <u>16</u> à partir des amines allyliques primaires <u>a</u> , <u>b</u> et <u>c</u> :	149
4.1. Préparation des amines primaires allyliques <u>a</u> , <u>b</u> et <u>c</u> :	149
4.1.1. Synthèse des trichloroacétimides <u>33</u> :	149
4.1.1.1. 2,2,2-trichloroéthanimidoate de cinnamyle <u>33a</u> :	149
4.1.1.2. 2,2,2-trichloroéthanimidoate de crotyle <u>33b</u> :	150
4.1.1.3. 2,2,2-trichloroéthanimidoate d'hex-2-én-1-yle <u>33c</u> :	150

4.1.2. Synthèse des trichloroacétamides <u>34</u> :	151
4.1.2.1. <i>N</i> -(1-phénylprop-2-én-1-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide <u>34a</u> :	151
4.1.2.2. <i>N</i> -(but-3-én-2-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide <u>34b</u> :	152
4.1.2.3. <i>N</i> -(hex-1-én-3-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide <u>34c</u> :	152
4.1.3. Préparation des amines <u>i</u> :	153
4.1.3.1. 1-phénylprop-2-én-1-amine <u>a</u> :	153
4.1.3.2. Chlorure de but-3-én-2-ammonium <u>b</u> :	153
4.1.3.3. Hex-1-én-3-amine <u>c</u> :	154
4.2. Préparation des dichlorophosphoramides <u>36</u> :	154
4.2.1. Dichloro- <i>N</i> -(1-phénylprop-2-én-1-yl)aminophosphoramide <u>36a</u> :	154
4.2.2. Dichloro- <i>N</i> -(but-3-én-1-yl)aminophosphoramide <u>36b</u> :	155
4.2.3. Dichloro- <i>N</i> -(hex-1-én-3-yl)aminophosphoramide <u>36c</u> :	155
4.3. Préparation des phosphoramides intermédiaires <u>24</u> :	156
4.3.1. <i>N</i> -(1-phénylprop-2-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>24a</u> :	156
4.3.2. <i>N</i> -(but-3-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>24b</u> :	157
4.3.3. <i>N</i> -(hex-1-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>24c</u> :	157
4.4. Préparation des phosphoramides <u>16</u> :	158
4.4.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylprop-2-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>16a</u> :	158
4.4.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(but-3-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>16b</u> :	159
4.4.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(hex-1-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>16c</u> :	159

CHAPITRE III

Réactivité des carbanions [16']

Hydrolyse de la fonction énephosphoramide

1. Réaction avec les électrophiles :	162
1.1. Préparation des phosphoramides transposés <u>37</u> :	162
1.1.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>37a</u> :	162
1.1.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(but-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>37b</u> :	163
1.1.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(hex-2-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>37c</u> :	163
1.2. Préparation des phosphoramides deutérés <u>39ia</u> :	164
1.2.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(3-deutério-1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>39aa</u> :	164

1.2.2. <i>N</i>-méthyl-<i>N</i>-(4-deutériobut-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	165
<u>39ba</u> :	
1.2.3. <i>N</i>-méthyl-<i>N</i>-(1-deutériohex-2-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	165
<u>39ca</u> :	
1.3. Préparation des phosphoramides alkylés <u>39</u> :	166
1.3.1. Réaction avec le iodométhane et le diméthylsulfate :	166
1.3.1.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	166
<u>39ab</u> :	
1.3.1.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(pent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>39bb</u> :	167
1.3.1.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(hept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>39cb</u> :	168
1.3.2. Réaction avec le chloropentane et le iodopentane :	168
1.3.2.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phényloct-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	168
<u>39ac</u> :	
1.3.2.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(non-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>39bc</u> :	169
1.3.2.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(undec-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>39cc</u> :	170
1.3.3. Réaction avec le chlorure de benzyle :	171
1.3.3.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1,4-diphénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide <u>39ad</u> :	171
1.3.3.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(5-phénylpent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	171
<u>39bd</u> :	
1.3.3.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylhept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	172
<u>39cd</u> :	
1.3.4. Réaction avec le iodure d'isopropyle :	173
1.3.4.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4-méthyl-1-phénylpent-1-én-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide <u>39ae</u> :	173
1.3.4.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(5-méthylhex-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	174
<u>39be</u> :	
1.3.4.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(7-méthyloct-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	175
<u>39ce</u> :	
1.3.5. Réaction avec le chlorométhoxyméthane :	175
1.3.5.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4-méthoxy-1-phénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide <u>39af</u> :	175
1.3.5.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(5-méthoxypent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	176
<u>39bf</u> :	
1.3.5.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-méthoxyhept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide	177
<u>39cf</u> :	
1.3.6. Réaction avec le bromure d'allyle :	178
1.3.6.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(1-phénylhex-1,5-diène-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide <u>39ag</u> :	178

1.3.6.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(hepta-2,6-dièn-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39bg :	178
1.3.6.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(nona-4,8-dièn-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39cg :	179
1.4. Réaction avec les dérivés carbonylés :	180
1.4.1. Réaction avec l'isobutyraldéhyde :	180
1.4.1.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4-hydroxy-5-méthyl-1-phénylhex-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39ah :	180
1.4.1.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(5-hydroxy-6-méthylhept-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39bh :	181
1.4.1.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(7-hydroxy-8-méthylnon-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39ch :	182
1.4.2. Réaction avec la cyclohexénone :	183
1.4.2.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[3-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)-1-phénylprop-1-én-1-yl]bisdiméthylaminophosphoramide 39aj :	183
1.4.2.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[4-(3-oxocyclohex-1-yl)but-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide 39bi (Attaque 1,4) :	184
1.4.2.3. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[4-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)but-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide 39bj (Attaque 1,2) :	184
1.4.2.4. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[1-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)hex-2-én-3-yl]bisdiméthylaminophosphoramide 39cj (Attaque 1,2) :	185
2. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide. Obtention des cétones 40 :	186
2.1. Préparation des cétones 40ai dérivées de la structure phényle :	186
2.1.1. 1-phénylpropan-1-one 40a :	186
2.1.2. 3-deutério-1-phénylpropan-1-one 40aa :	187
2.1.3. 1-phénylbutan-1-one 40ab :	187
2.1.4. 1-phényloctan-1-one 40ac :	188
2.1.5. 1,4-diphénylbutan-1-one 40ad :	188
2.1.6. 4-méthyl-1-phénylpentan-1-one 40ae :	189
2.1.7. 4-méthoxy-1-phénylbutan-1-one 40af :	189
2.1.8. 1-phénylhex-5-én-1-one 40ag :	190
2.2. Préparation des cétones 40bi et 40ci dérivées des structures méthyle et propyle :	190
2.2.1. butanone 40b :	191
2.2.2. hexan-3-one 40c :	191
2.2.3. 4-deutériobutan-2-one 40ba :	192
2.2.4. 1-deutériohexan-3-one 40ca :	192

2.2.5. <i>Pentan-2-one</i> 40bb :	192
2.2.6. <i>Heptan-4-one</i> 40cb :	193
2.2.7. <i>Nonan-2-one</i> 40bc :	193
2.2.8. <i>Undécan-4-one</i> 40cc :	194
2.2.9. <i>1-phénylpentan-4-one</i> 40bd :	194
2.2.10. <i>1-phénylheptan-4-one</i> 40cd :	195
2.2.11. <i>5-méthylhexan-2-one</i> 40be :	195
2.2.12. <i>2-méthyl octan-5-one</i> 40ce :	196
2.2.13. <i>5-méthoxy pentan-2-one</i> 40bf :	196
2.2.14. <i>1-méthoxyheptan-4-one</i> 40cf :	197
2.2.15. <i>Hept-6-én-2-one</i> 40bg :	197
2.2.16. <i>Non-8-én-4-one</i> 40cg :	198

CHAPITRE IV

Application des ènephosphoramides à la synthèse de composés dicétoniques

1. Sulfuration des phosphoramides <u>16</u>, accès aux composés dicarbonylés <u>1,3</u> :	200
1.1. Préparation des phosphoramides mono et polysoufrés :	200
1.1.1. Préparation des phosphoramides monosoufrés <u>41</u> :	200
1.1.1.1. <i>N-méthyl-N-(3-méthylthio-1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 41a :	200
1.1.1.2. <i>N-méthyl-N-(4-méthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 41b :	201
1.1.1.3. <i>N-méthyl-N-(1-méthylthiohex-2-én-3-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 41c :	202
1.1.2. Préparation des phosphoramides dithiocétals <u>42</u> :	202
1.1.2.1. <i>N-méthyl-N-(4,4-diméthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 42b :	203
1.1.2.2. <i>N-méthyl-N-(1,1-diméthylthiohex-2-én-3-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 42c :	204
1.1.3. Préparation du phosphoramide trisoufré <u>43b</u> :	204
1.1.3.1. <i>N-méthyl-N-(4,4,4-triméthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide</i> 43b :	205

1.1.4. Préparation des phosphoramides dithiocétals <u>44</u> :	205
1.1.4.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4,4-diméthylthiopent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>44b</u> :	206
1.1.4.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(2,2-diméthylthiohept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>44c</u> :	206
1.2. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide ; préparation des dérivés dicarboxylés 1,3 monoprotégés :	207
1.2.1. Préparation de la cétone monosoufrée <u>45a</u> :	207
1.2.1.1. 3-méthylthio-1-phénylpropan-2-one <u>45a</u> :	207
1.2.2. Préparation des dérivés dicarboxylés <u>45</u>, <u>46</u>, <u>47</u>, <u>48</u> et <u>49</u> :	207
1.2.2.1. 4-méthylthiobutan-2-one <u>45b</u> :	208
1.2.2.2. 1-méthylthiohexan-3-one <u>45c</u> :	208
1.2.2.3. 4,4-diméthylthiobutan-2-one <u>46b</u> :	209
1.2.2.4. 1,1-diméthylthiohexan-3-one <u>46c</u> :	209
1.2.2.5. 4,4-diméthylthiobut-3-én-2-one <u>47b</u> :	210
1.2.2.6. 1-méthylthiohex-1-én-3-one <u>47c</u> :	210
1.2.2.7. 4,4-diméthylthiobut-3-én-2-one <u>48b</u> :	211
1.2.2.8. 1,1-diméthylthiohex-1-én-3-one <u>48c</u> :	211
1.2.2.9. 4-méthylthiopent-3-én-2-one <u>49b</u> :	212
1.2.2.10. 2-méthylthiohept-2-én-4-one <u>49c</u> :	212
2. Synthèse des phosphoramides acétals <u>51</u>, accès aux dicétones (1,5), (1,6) et (1,7) :	213
2.1. Préparation des acétals halogénés <u>50</u>(Y^m, n, X) :	213
2.1.1. Préparation du deuxième terme iodé <u>50</u>(Y², 2, I) :	213
2.1.1.1. Protection par le dioxolanne :	213
2.1.1.2. Réduction en alcool par LiAlH ₄ :	214
2.1.1.3. Bromation par PBr ₃ :	215
2.1.1.4. Echange d'halogène :	215
2.1.2. Préparation des acétals du troisième terme <u>50</u>(Y^m, 3, X) :	216
2.1.2.1. Préparation de l'acétal dioxanne chloré <u>50</u> (Y ³ , 3, Cl) :	216
2.1.2.2. Préparation de la 5-iodopentan-2-one <u>50</u> (Y ¹ , 3, I) :	217
2.1.2.3. Préparation du dioxolanne iodé <u>50</u> (Y ² , 3, I) :	218
2.1.2.4. Préparation de l'acétal iodé diéthylique <u>50</u> (Y ⁴ , 3, I) :	219
2.2. Réaction des carbanions ènephosphoramides [16'b] et [16'c] avec les acétals halogénés <u>50</u> (Y^m, n, X), préparation des ènephosphoramides de type <u>51</u> (Y^m, n) :	219

2.2.1. Réaction avec le dioxane chloré de troisième terme $\underline{50}(Y^3, 3, Cl)$:	220
2.2.1.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[7-(2-méthyl-1,3-dioxan-2-yl)hept-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^3, 3$) :	220
2.2.1.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[9-(2-méthyl-1,3-dioxan-2-yl)non-4-én-4-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^3, 3$) :	221
2.2.2. Réaction avec le dioxolanne iodé de troisième terme $\underline{50}(Y^2, 3, I)$:	222
2.2.2.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[7-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)hept-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^2, 3$) :	222
2.2.2.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[9-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)non-4-én-4-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^2, 3$) :	222
2.2.3. Réaction avec l'acétal iodé diéthylique de troisième terme $\underline{50}(Y^4, 3, I)$:	223
2.2.3.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(8,8-diéthoxynon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^4, 3$) :	223
2.2.3.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(10,10-diéthoxyundec-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^4, 3$) :	224
2.2.4. Réaction avec le dioxolanne iodé de deuxième terme $\underline{50}(Y^2, 2, I)$:	225
2.2.4.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[6-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)hex-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^2, 2$) :	225
2.2.4.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[8-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)oct-4-én-4-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^2, 2$) :	225
2.2.5. Réaction avec l'acétal méthylique bromé de premier terme $\underline{50}(Y^5, 1, Br)$:	226
2.2.5.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[6,6-diméthoxyhept-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^5, 1$) :	226
2.2.5.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -[8,8-diméthoxynon-4-én-4-yl]bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^5, 1$) :	227
2.3. Hydrolyse chimiosélective de la fonction cétal des ènephosphoramides $\underline{51}(Y^4, 3)$ et $\underline{51}(Y^5, 1)$:	228
2.3.1. Hydrolyse de la fonction cétal diéthylique (Y^4) :	228
2.3.1.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(8-oxonon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^4, 3$) :	228
2.3.1.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(10-oxoundec-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^4, 3$) :	229
2.3.2. Hydrolyse de la fonction cétal diméthylique (Y^5) :	229
2.3.2.1. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(6-oxohept-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51b</u> ($Y^5, 1$) :	230
2.3.2.2. <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(8-oxonon-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide <u>51c</u> ($Y^5, 1$) :	230
2.4. Hydrolyse totale des ènephosphoramides $\underline{51}(Y^m, n)$, préparation des dicétones $\underline{53}(Y^1, n)$:	231
2.4.1. Hydrolyse des phosphoramides $\underline{51b}(Y^m, n)$ à structure méthyle :	231

2.4.1.1. <i>Nona-2,8-dione</i> 53b (Y^1 , 3) :	231
2.4.1.2. <i>Octa-2,7-dione</i> 53b (Y^1 , 2) :	232
2.4.1.3. <i>Hepta-2,6-dione</i> 53b (Y^1 , 1) :	232
2.4.2. <i>Hydrolyse des phosphoramides</i> 51c (Y^m , n) à structure propyle :	233
2.4.2.1. <i>Undeca-2,8-dione</i> 53c (Y^1 , 3) :	233
2.4.2.2. <i>Deca-2,7-dione</i> 53c (Y^1 , 2) :	233
2.4.2.3. <i>Nona-2,6-dione</i> 53c (Y^1 , 1) :	234
3. Préparation de la nonan-2,4,8-trione 55 et de ses dérivés monoprotégés 56 et 57 :	234
3.1. Préparation du <i>ènephosphoramide</i> 54b :	234
3.1.1. <i>N-méthyl-N-(8,8-diéthoxy-4,4-diméthylthionon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide</i> 54b :	235
3.2. Hydrolyse acide du phosphoramide 54b , préparation de la tricétone 55 et de ses dérivés 56 et 57 :	235
3.2.1. <i>Nona-2,4,8-trione</i> 55 :	236
3.2.2. <i>4-méthylthionon-3-én-2,8-dione</i> 56 :	236
3.2.3. <i>4,4-diméthylthionon-2,8-dione</i> 57 :	237

CHAPITRE V

Contribution à la synthèse de la **(R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one**

1. Synthèse de la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 62 :	239
1.1. Préparation de la lactone alcool intermédiaire 68 :	239
1.1.1. Préparation de l' <i>allylphosphoramide</i> 64 précurseur de l'anion homoénolate d'aldéhyde [64'] :	239
1.1.1.1. <i>N-méthyl-N-allylbisdiméthylaminophosphoramide</i> 64 :	239
1.1.2. Préparation du triflate 63 dérivé du (S)-isopropylidène glycérol :	239
1.1.2.1. Trifluorométhanesulfonate de [(S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle 63 :	240
1.1.3. Préparation du <i>ènephosphoramide dioxolane</i> 65 :	240
1.1.3.1. (S)- <i>N-méthyl-N-[4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-1-én-1-yl]bisdiméthylaminophosphoramide</i> 65 :	241

1.1.4. Hydrolyse chimiosélective de la fonction ènephosphoramide. Préparation de l'aldéhyde dioxolane <u>66</u> :	242
1.1.4.1. (S)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)butanal <u>66</u> :	242
1.1.5. Oxydation de la fonction aldéhyde. Préparation de l'acide dioxolane <u>67</u> :	242
1.1.5.1. Acide (S)-4-(2,2-diméthyl-1,3dioxolan-4-yl)butanoïque <u>67</u> :	243
1.1.6. Lactonisation de l'acide <u>67</u>. Préparation de la lactone alcool <u>68</u> :	243
1.1.6.1. (S)-6-hydroxyméthyl- δ -lactone <u>68</u> :	243
1.2. Synthèse de lactone insaturée <u>62</u> :	243
1.2.1. Protection de la fonction hydroxyle de <u>68</u> :	244
1.2.1.1. (S)-6-(terbutyldiphénylesiloxyméthyl)- δ -lactone <u>69</u> :	245
1.2.2. Sélénylation de la lactone alcool <u>69</u> :	245
1.2.2.1. (S,S) et (R,S)-6-(terbutyldiphénylesiloxyméthyl)-3-phénylsélényl- δ -lactone <u>70</u> :	246
1.2.3. Oxydation, élimination. Préparation de la lactone insaturée <u>71</u> :	246
1.2.3.1. (S)-6-terbutyldiphénylesiloxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one <u>71</u> :	247
1.2.4. Déprotection de la fonction hydroxyle. Préparation de la lactone <u>62</u> :	247
1.2.4.1. (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one <u>62</u> :	248
1.3. Tentatives de substitution de la fonction hydroxyle de <u>62</u> :	248
1.3.1. Synthèse du dérivé mésylé <u>72</u> :	248
1.3.1.1. (S)-6-(méthylméthanesulfonate)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one <u>72</u> :	249
1.3.2. Synthèse du dérivé triflé <u>74</u> :	249
1.3.2.1. (S)-6-(méthyltrifluorométhanesulfonate)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one <u>74</u> :	250
1.4. Tentative de substitution de la fonction hydroxyle de la lactone alcool <u>68</u> :	250
1.4.1. Préparation du dérivé mésylé <u>75</u> :	250
1.4.1.1. (S)-6-(méthylméthanesulfonate)- δ -lactone <u>75</u> :	251

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	252
------------------------------------	------------

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

INTRODUCTION GENERALE

Les anions homoénolates et leurs équivalents synthétiques

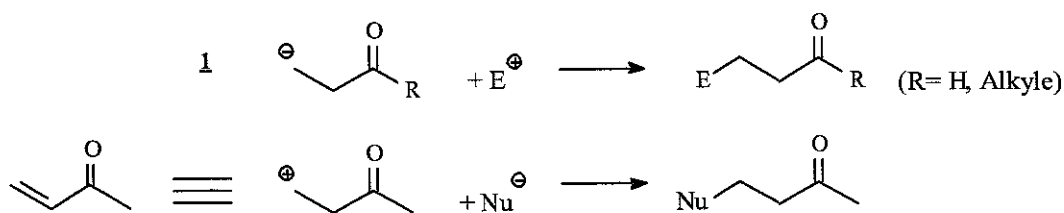
1. Rappel bibliographique :

La recherche d'équivalents synthétiques d'anions non directement ou très difficilement accessibles, renfermant une fonction carbonyle constitue un large domaine de la méthodologie en synthèse organique.

C'est dans ce contexte que le concept « *umpolung* »^[1] (ou inversion de polarité) a reçu un très vif intérêt ces dernières décennies et continue à être d'actualité comme peuvent en témoigner de récentes revues^[2, 3, 4, 5].

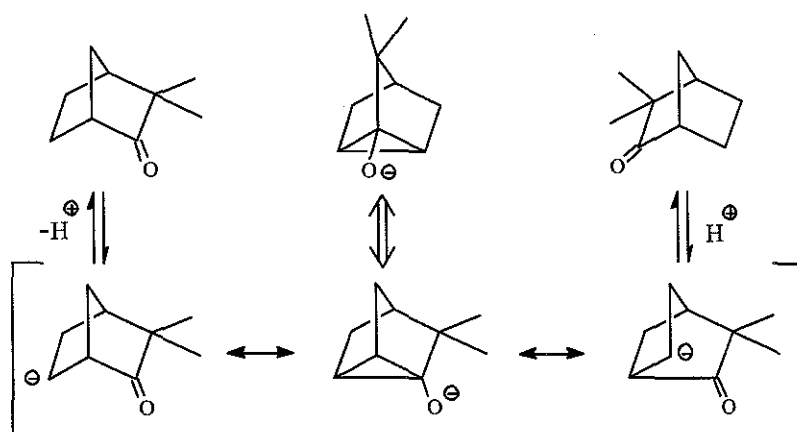
De très nombreux travaux ont en effet été menés de manière à trouver une méthode d'accès directe ou indirecte au synthon de type **1**. Ce carbanion dit « homoénolate » permet l'introduction d'un électrophile en position β d'un composé carbonylé en principe uniquement accessible aux réactifs nucléophiles. Ainsi il présente une inversion de polarité en cette position comparé à la méthyl vinyl cétone et élargit grandement les possibilités synthétiques de ce type de motif (schéma 1).

Schéma 1 :



Nickon et Lambert^[6, 7, 8] sont les pionniers de cette chimie et réalisent dès 1962 l'homoénolisation directe de la 3,3-diméthylbicyclo-[2.2.1]-heptan-2-one optiquement pure par action du terbutylate de potassium (schéma 2).

Schéma 2 :



La formation de l'anion est alors mise en évidence par deutérololyse et par détermination du taux de racémisation, et les conditions de sa formation sont étudiées en fonction de la

température et de la concentration de la base. Ainsi dans cet exemple, le racémisation est totale avec un équivalent de base à 250°C.

D'autres tentatives d'homoénolisation directe de cétones cycliques **non énolesables**, ou d'ouverture de cyclopropanolates ont permis de mettre en évidence avec plus ou moins de succès l'existence de l'anion homoénolate. Cependant les faibles quantités obtenues et la très grande instabilité de ce type de carbanion confèrent à ces méthodes un intérêt synthétique très limité.

En effet contrairement aux anions énoles possédant une structure résonnante qui stabilise la charge négative et qui protège la fonction carbonyle contre toute attaque nucléophile, aucune forme de mésomérie ne peut être écrite dans 1. Ainsi, même s'il était possible de générer un anion homoénolate autrement que par déprotonation (échange halogène-métal par exemple), la fonction carbonyle et les hydrogènes voisins conduiraient inéluctablement à des réactions de transprotonation (de manière à former l'anion énoles plus stable) ou à des attaques nucléophiles incontrôlées.

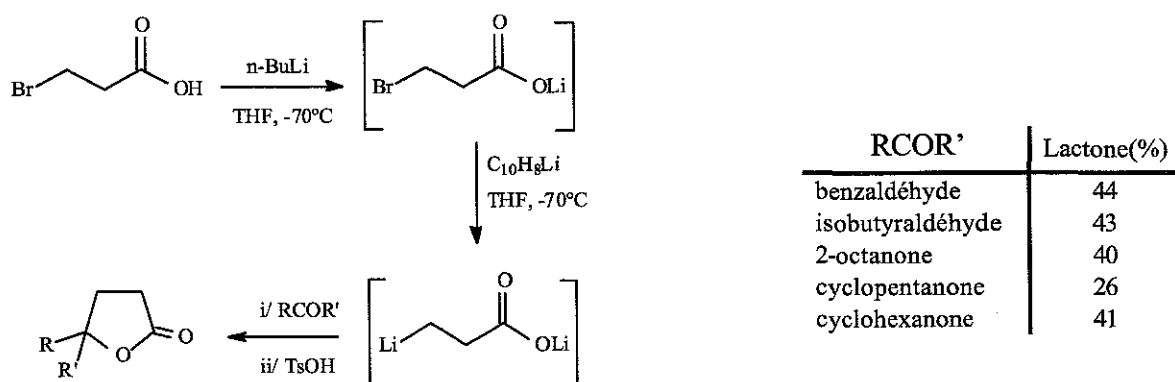
De très nombreuses recherches ont été mises en œuvre pour contourner ces problèmes et je propose de faire ici un résumé des solutions trouvées par différentes équipes pour atteindre l'anion de type 1.

1.1. L'approche dite « directe » :

Une première méthode consiste à abaisser la réactivité de la fonction carbonyle et/ou du centre nucléophile de manière à prévenir toute réaction secondaire intra ou intermoléculaire. Ceci peut être réalisé en utilisant des contre-ions métalliques tels que le zinc ou le titane et/ou en utilisant en tant que fonction carbonyle, un carboxylate, des esters encombrés ou encore des amides encombrés.

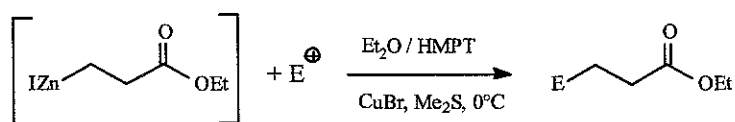
Ainsi Caine et Frobese ^[9] ont montré que la fonction acide était suffisamment protégée si elle se trouvait sous forme de carboxylate. Le traitement de l'acide 3-bromopropanoïque par le *n*-butyllithium puis par une solution de naphthalène de lithium permet d'obtenir le O, β bisanion qui peut être utilisé pour la synthèse de lactones par réaction sur des aldéhydes ou des cétones. (schéma 3 page suivante).

Schéma 3 :



L'homoénolate zincique dérivé du propanoate d'éthyle a été préparé directement par réaction de l'ester β-iodé sur du zinc activé dans le benzène en présence de DMA (N, N diméthylacétamide) ^[10, 11]. Il réagit sur divers électrophiles après activation au bromure de cuivre ou au palladium. (schéma 4).

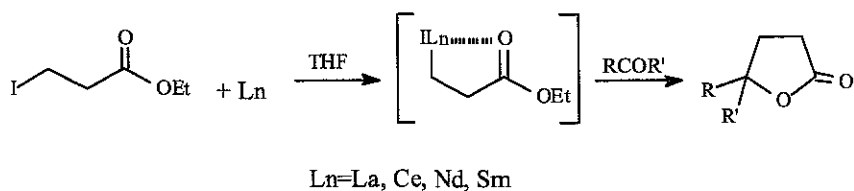
Schéma 4 :



Une variante de cette méthode consiste en la préparation des esters lanthanoïques par réaction directe de l'ester iodé commercial sur des lanthanides. Les organolanthanides sont en effet de très bons oxophiles et nucléophiles sans être excessivement réactifs vis à vis des hydrogènes situés en α d'une fonction carbonyle.

Ainsi les dérivés du lanthane, du cérium, du néodyme ou encore du samarium ont été préparés par Fukuzawa et ses collaborateurs ^[12] puis condensés sur diverses cétones. Aucun résultat n'est cependant obtenu avec les aldéhydes. (schéma 5).

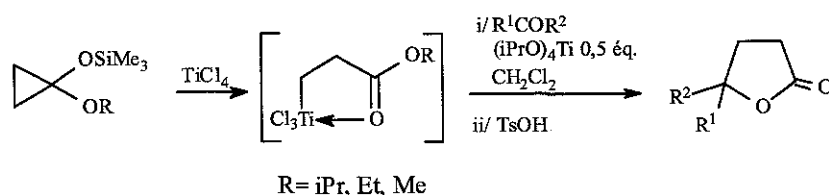
Schéma 5 :



Nakamura ^[13, 14] a montré que l'ouverture d'alkoxysiloxypropanes par le tétrachlorure de titane permet également d'obtenir des équivalents homoénolates d'esters. Le cristal résultant de l'ouverture de cycle peut être isolé et conservé plusieurs mois sous atmosphère inerte à température ambiante. Il est ainsi le premier homoénolate vrai, isolable et analysable.

La réaction de cet anion avec les aldéhydes ou les cétones en présence d'un demi équivalent de tétraisopropylate de titane permet d'obtenir respectivement des γ -hydroxyesters ou des γ -lactones. (schéma 6).

Schéma 6 :

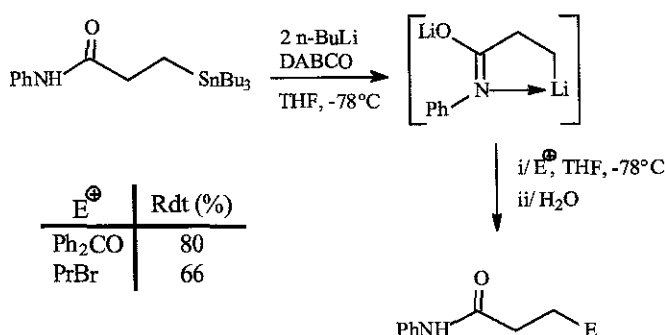


R ¹ COR ²	Lactone (%)
acétophénone	93
3-pentanone	82
benzophénone	49
cyclohexanone	91
5-nonanone	84

Les amides peuvent être également utilisés. Ainsi Goswami et Cocoran ^[15] ont préparé le dérivé bisanionique du phénylpropanamide par échange lithium-étain et déprotonation.

L'addition sur les dérivés halogénés ou les cétones s'effectue avec de bons rendements. (schéma 7).

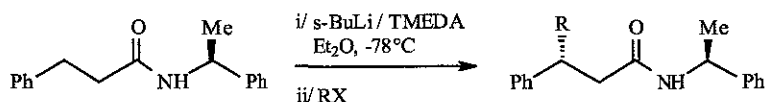
Schéma 7 :



Cette méthode a par la suite été utilisée en synthèse asymétrique par l'utilisation d'un amide chiral ^[16]. Ainsi, le traitement du (S)-N-(1-phényléthyl)-3-phénylpropanamide avec

deux équivalents du butyllithium secondaire en présence de TMEDA suivi d'une substitution électrophile fournit les amides avec des rendements chimiques moyens, mais avec de bons rendements optiques. (schéma 8).

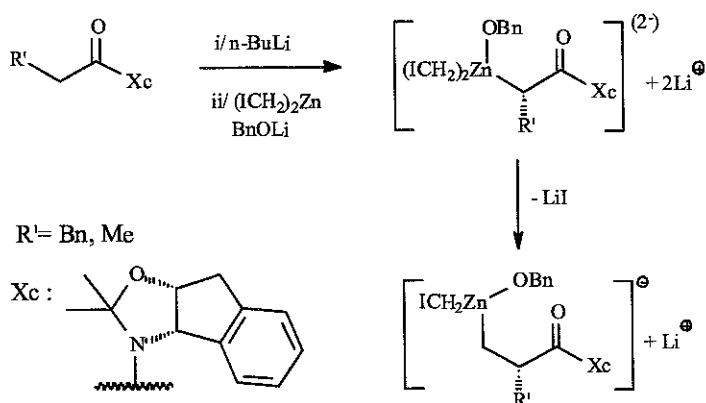
Schéma 8 :



R	Rdt (%)	dr
CH ₃	50	91 : 9
Bn	55	90 : 10
SiMe ₃	46	94 : 6
n-Bu	55	88 : 12

Enfin, plus récemment, Armstrong III ^[17, 18] a élaboré une méthode permettant d'obtenir des équivalents homoénolates d'amides à partir d'anions énoles. (schéma 9).

Schéma 9 :



L'addition d'aldéhydes permet alors d'obtenir les produits d'homoaldolisation avec des rendements chimiques et optiques moyens.

Ces méthodes dites « directes » ne permettent cependant pas d'utiliser directement des aldéhydes ou des cétones comme produits de départ et nécessitent le cas échéant des transformations ultérieures pour obtenir les composés cétoniques ou aldéhydiques.

De plus, elles ne permettent que très rarement une substitution sur la chaîne carbonée principale et ne restent donc applicables que dans quelques cas bien particuliers.

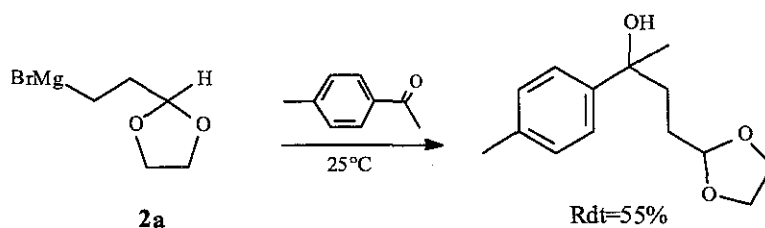
1.2. L'approche acétal ou dite « défensive » :

Une seconde approche dite « défensive » consiste dans le masquage de la fonction carbonyle, le plus souvent sous forme d'un cétal.

Du fait de la trop faible acidité des hydrogènes situés en position β par rapport au motif acétal, la génération de la charge négative en cette position est impossible à effectuer directement. L'emploi d'organométalliques synthétisés à partir d'acétals β -halogénés est alors le seul moyen efficace d'y parvenir.

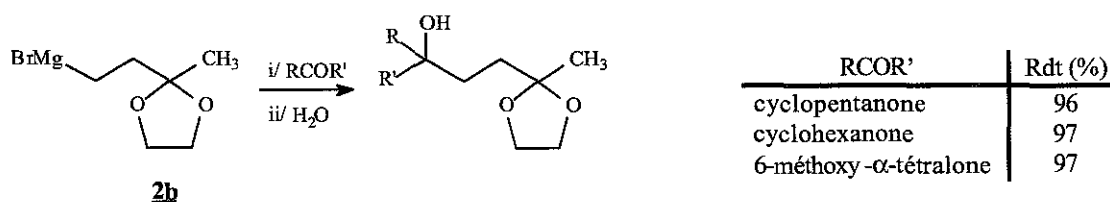
En 1969 Büchi et Wüest^[19] utilisent pour la première fois cette stratégie et condensent le magnésien bromé **2a** avec la 4-méthylacétophénone en vue de la synthèse du (\pm)-nuciferal. (schéma 10).

Schéma 10 :



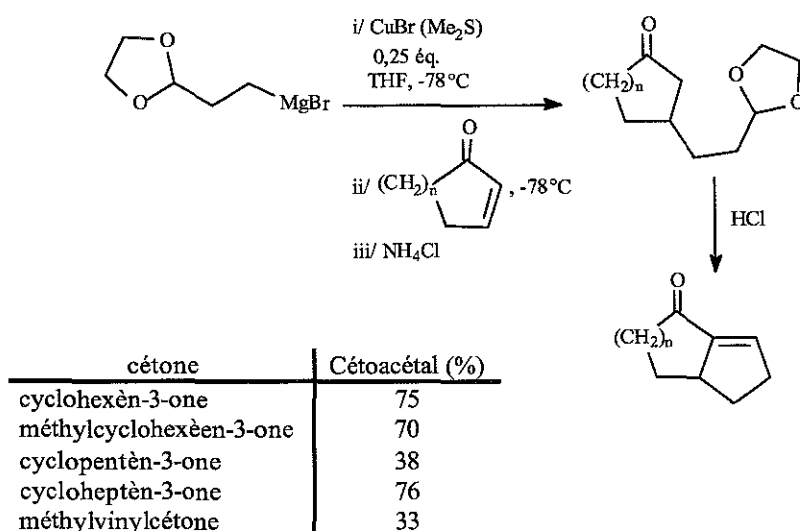
Ponaras en 1976 puis Collins et James^[20, 21] utilisent l'acétal **2b** en tant qu'équivalent homoénolate de cétone. Ils rencontrent quelques difficultés lors de la synthèse du magnésien qui se décompose à une température supérieure à 25°C. Mais bien que la réactivité soit ralentie par solvation interne du magnésium par le cycle dioxolane, ils observent de très bons rendements d'addition sur les cétones. (schéma 11).

Schéma 11 :



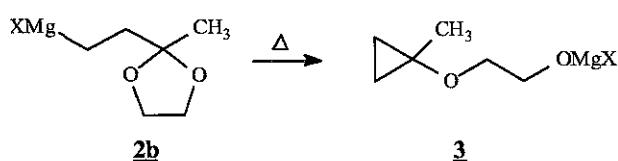
Marfat et Helquist puis Tsunoda, Kodam et Itô^[22, 23, 24] réalisent des additions de type Michaël du magnésien **2a** en présence de sels de cuivre sur quelques cétones insaturées cycliques. Les produits de condensation sont néanmoins toujours accompagnés de produits issus de couplage de type Wurtz (de 15 à 30%). Le traitement ultérieur des cétoacétals à l'acide chlorhydrique permet l'obtention des produits d'annélation avec de bons rendements (schéma 12 page suivante).

Schéma 12 :



La méthode défensive apparaît donc limitée à quelques structures car très rares sont les travaux qui mentionnent des ramifications sur la chaîne carbonée. Feugeas ^[25] a mis en évidence la formation du cyclopropyléther **3** par cycloélimination 1-3 de **2**. Cette tendance à la dégradation semble s'accroître avec le degré de substitution de l'acétal. Enfin, l'instabilité du magnésien est également accentuée par les motifs acétals à structure non cyclique (schéma 13).

Schéma 13 :



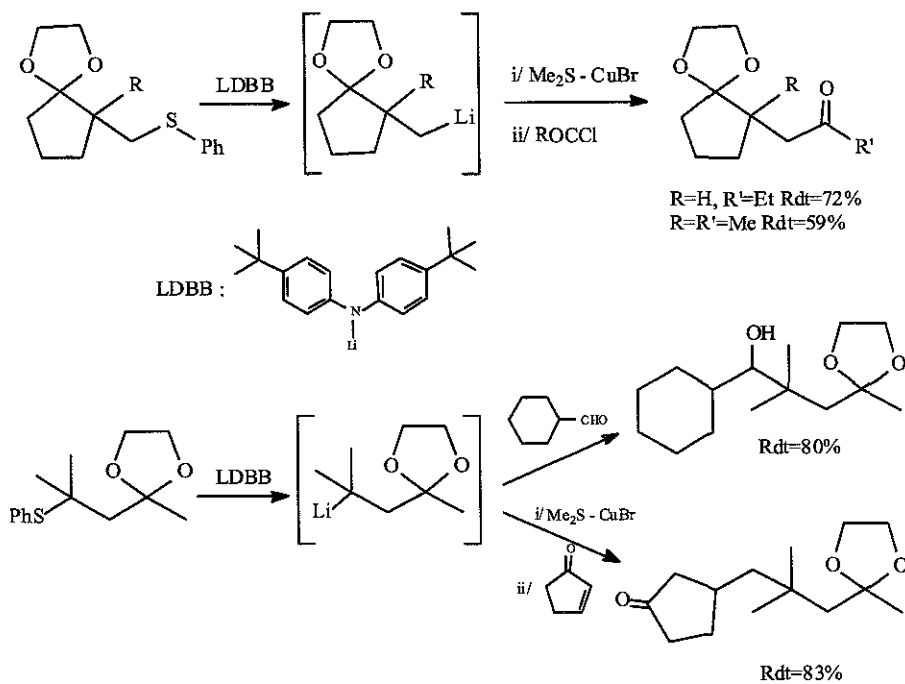
A ce jour, seuls Cherkauskas et Cohen ^[26] ont synthétisé et utilisé le réactif lithien comportant des substitutions sur la chaîne carbonée en α ou en β du motif acétal.

La lithiation réductive des thioéthers (synthétisés par addition 1-4 du thiophénol sur les cétones ou les aldéhydes α, β éthyléniques ou par alkylation des éthers d'énol silylés de cétone par le chlorure du phénylthioéther de méthyle) par le 4,4'-ditertiobutylbiphénylamidure de lithium (LDBB) permet d'obtenir les anions homoénolates correspondants.

Les organolithiens primaires, secondaires et tertiaires ainsi préparés peuvent s'additionner en 1-2 sur les aldéhydes, les cétones ou la diméthylformamide.

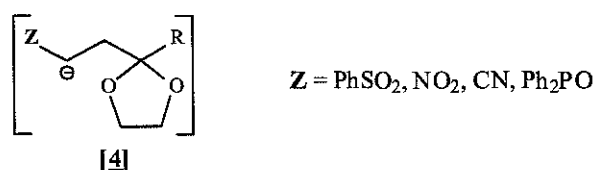
L'addition *in situ* de sels de cuivre génère les cuprates capables d'addition conjuguées sur les énones ou d'acylation par les chlorures d'acides (schéma 14).

Schéma 14 :



Alors que la génération directe par une base d'une charge négative en β du motif acétal est impossible, l'anion homoénolate [4] est par contre directement accessible par déprotonation à condition qu'un groupement Z capable de stabiliser une charge négative soit présent en position 3. Z peut être un groupement sulfonyle, nitré, nitrile ou encore diphénylphosphoryle (schéma 15).

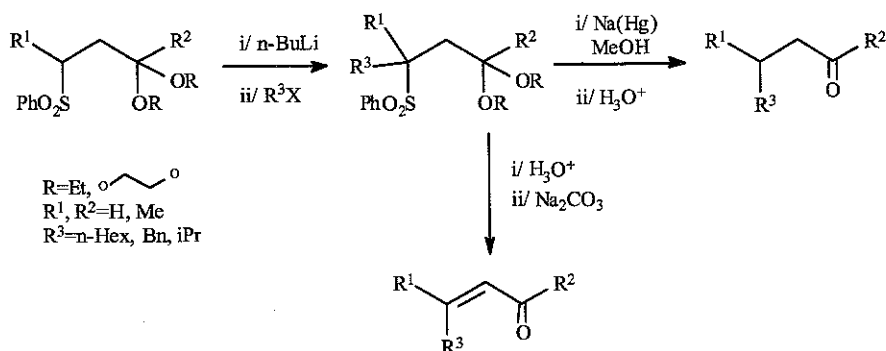
Schéma 15 :



Cette facilité accrue lors de la formation de l'anion n'est cependant pas gratuite puisqu'elle introduit des contraintes supplémentaires au niveau de la préparation des précurseurs et de la suppression finale du groupement activant.

Julia et Badet ^[27] ont décrit la synthèse de divers aldéhydes et cétones par alkylation de carbanions β -carbonylés, saturés ou éthyléniques, stabilisés en α par un groupement sulfonyle (schéma 16).

Schéma 16 :



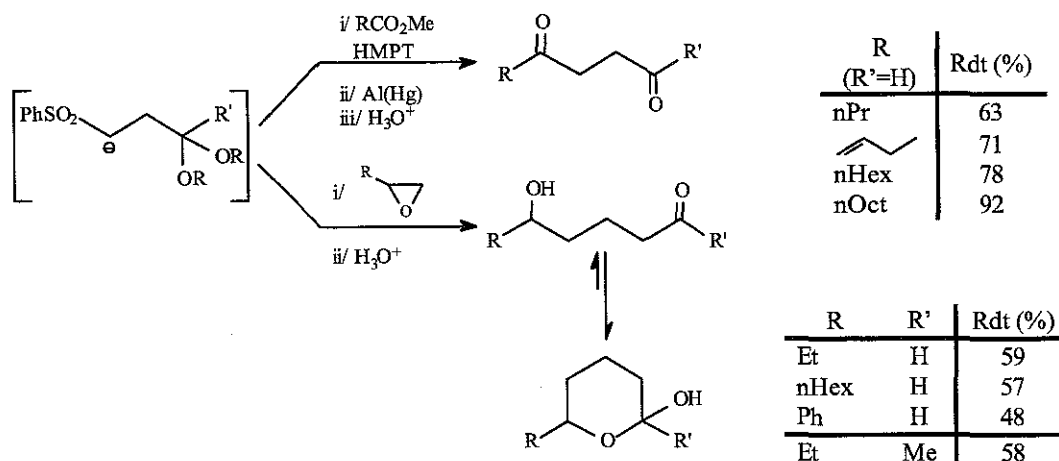
Ainsi les acétals β -sulfonés sont facilement déprotonnés au butyllithium. L'alkylation avec les dérivés halogénés fournit avec de bons rendements (de 42 à 90%) les nouvelles sulfones acétal qui offrent alors deux possibilités synthétiques ;

L'hydrogénolyse à l'amalgame de sodium du groupe sulfone suivie de l'hydrolyse acide de l'acétal fournit les aldéhydes ou cétones β -substitués saturés avec des rendements situés entre 78 et 100%.

D'autre part l'hydrolyse de la fonction acétal suivie de l'élimination du groupement phénylsulfonyle par le carbonate de sodium conduit aux composés carbonylés α, β insaturés substitués en position 3 (de 30 à 100%).

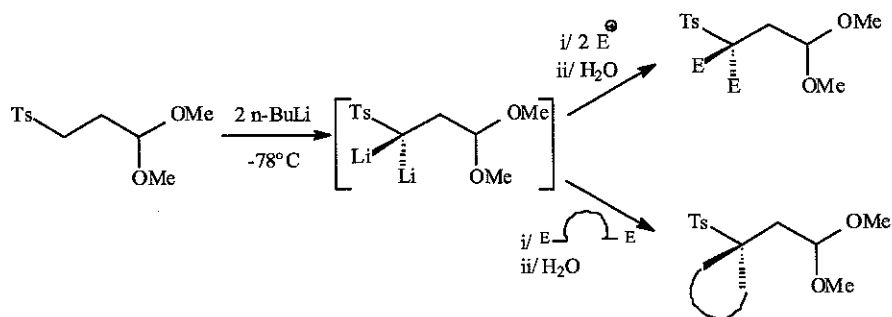
Par la suite Kondo et Tunemoto [28, 29, 30] ont complété l'étude de ce même carbanion homoénolate avec les esters pour la synthèse de dérivés dicarbonylés 1-4 et avec les époxydes pour la synthèse de δ -lactols (schéma 17).

Schéma 17 :



Enfin, plus récemment, Bonete et Nájera [31] ont étudié la réactivité du dérivé bisanionique du 3-tosyl-diéthoxypropanal avec les mono ou bisélectrophiles (schéma 18).

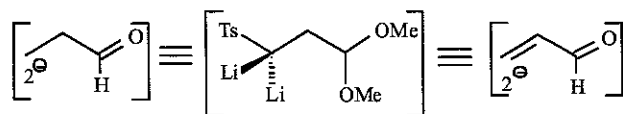
Schéma 18 :



Ainsi ils obtiennent respectivement les produits bisalkylés ou carbocycliques avec de très bons rendements. Ces produits sont tout de même accompagnés par quelques traces (<9%) de produit de monoalkylation facilement séparable par chromatographie. L'hydrogènyse à l'amalgame de sodium ou l'élimination du groupement tosyle par le DBU fournit alors respectivement les aldéhydes saturés ou insaturés.

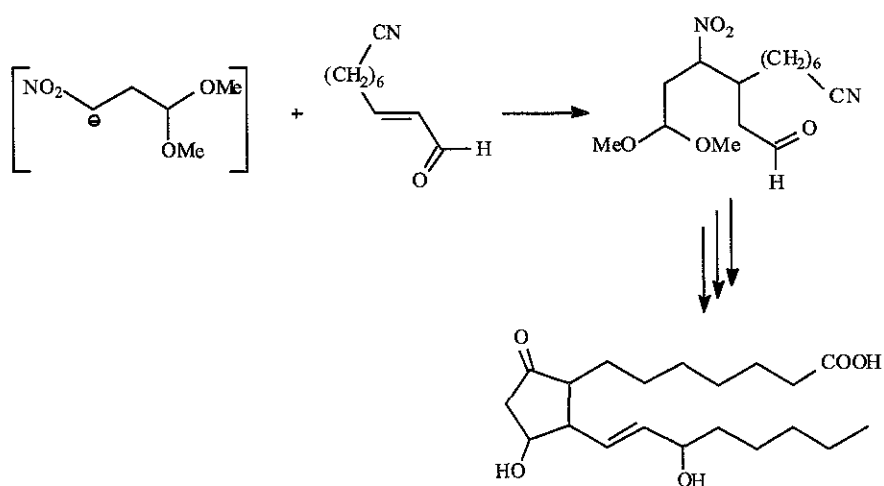
Ces propriétés concèdent alors au dérivé bilitié les caractéristiques d'équivalent synthétique de bisanion homoénolate du propanal ou de l'acroleïne (schéma 19).

Schéma 19 :



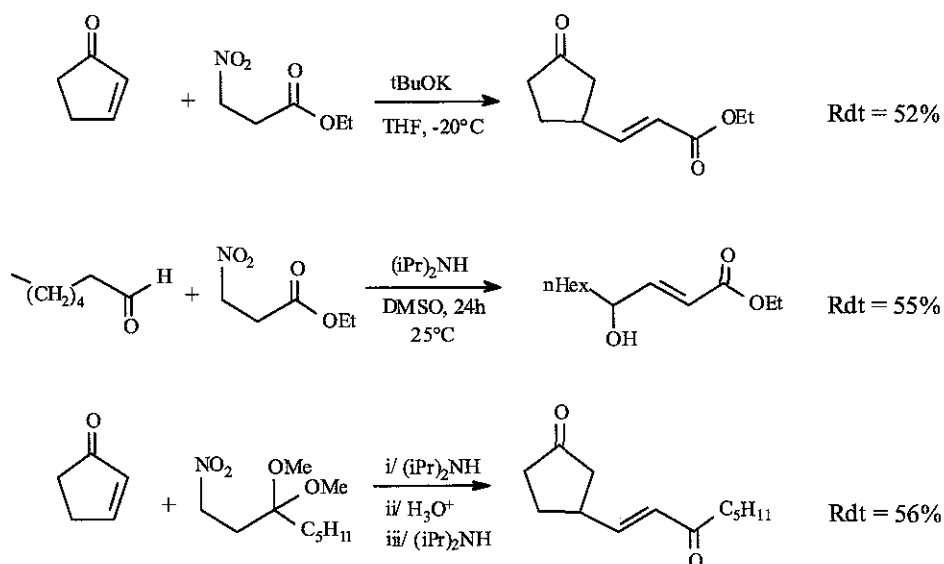
En 1968 pour la première fois, Corey ^[32] et ses collaborateurs utilisent l'anion dérivé du diméthoxy-3-nitropropane comme homoénolate d'aldéhyde pour la synthèse de prostaglandines des séries E₁ et F₁ (schéma 20).

Schéma 20 :

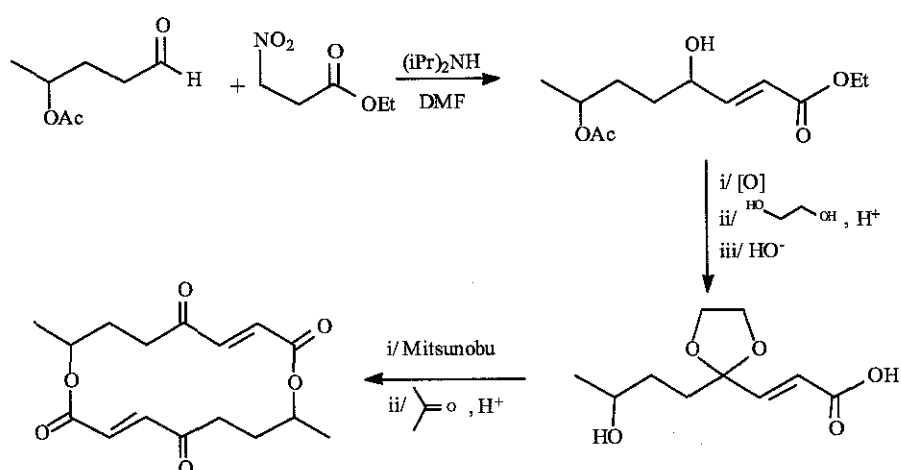


Plus tard Bakuzis ^[33] et son équipe développent un nouvel équivalent β -anionique d'ester ou de cétone α, β éthylénique respectivement à partir de β -nitro esters ou de β -nitroacétals et mettent à profit leur recherche pour la synthèse d'un antibiotique : La pyrènochorine (schéma 21).

Schéma 21 :

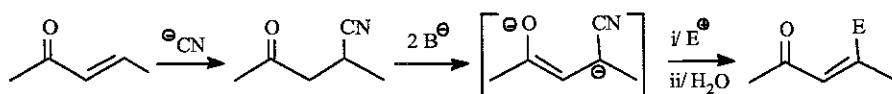


Synthèse de la pyrènochorine :



Le pouvoir stabilisant de la fonction nitrile vis à vis d'une charge négative située en α a été mis à profit par Debal, Cuvigny et Larcheveque ^[34]. Ce groupe activant est facilement introduit par addition 1-4 de l'ion cyanure sur les cétones α, β insaturées (schéma 22).

Schéma 22 :

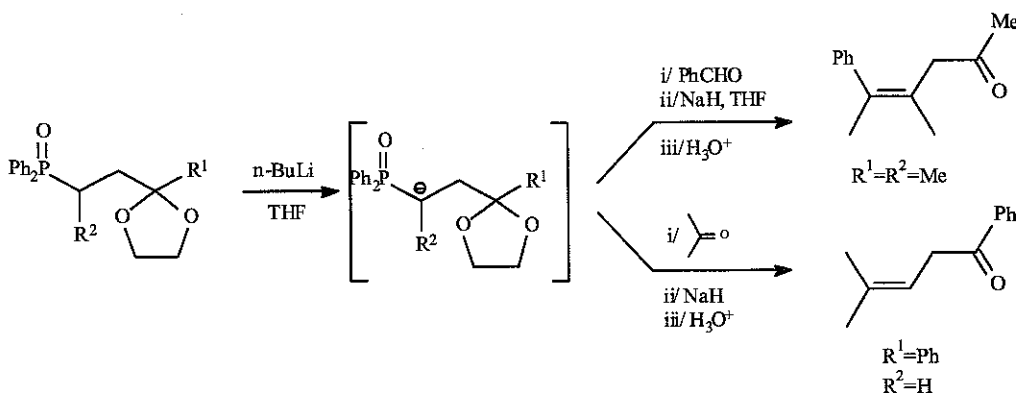


Ces β-cyanocétone ainsi obtenues, traitées par deux équivalents de LDA fournissent les bisanions correspondants qui sont régiosélectivement alkylés par les dérivés halogénés en β de la fonction carbonyle. L'élimination de HCN fournit alors les cétones insaturées correspondantes. (rendements de 70 à 80%).

De plus, il n'est pas nécessaire de protéger la fonction carbonyle durant ces opérations car l'agent d'alkylation réagit avec le carbanion le plus réactif.

Enfin, une série d'anions homoénolates de cétone stabilisés par un groupement diphenylphosphoryle a été étudié par Warren et ses collaborateurs [35]. L'addition de ce type d'anion sur l'acétone ou le benzaldéhyde fournit par réaction de type Wittig-Horner les cétones β, γ insaturées correspondantes (schéma 23).

Schéma 23 :



Ces différentes méthodes dites « défensives », bien que souvent très efficaces, offrent cependant peu de libertés structurales et ne sont donc généralement applicables que pour certains cas particuliers.

Une troisième méthode utilisant comme entité réactive des anions allyliques a été développée et s'est révélée être une stratégie beaucoup plus générale.

1.3. Les systèmes allyliques hétérosubstitués : l'approche « offensive » :

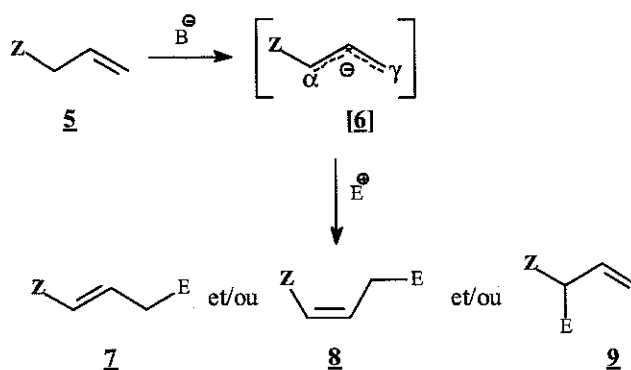
Cette méthode dite « offensive » a été utilisée pour la première fois par Biellmann [36, 37, 38] puis par Corey [68] cependant pour un tout autre objectif, puis développée dès 1973 par

Ahlbrecht et ses collaborateurs ^[54] en tant que précurseur d'anions homoénolates. Elle a été l'objet par la suite de très nombreux travaux qui ont engendré nombre de publications et revues.

Une revue récente ^[39] et très complète est entièrement consacrée à ces systèmes allyliques et le lecteur intéressé pourra utilement s'y reporter.

Ces systèmes allyliques tels que **5**, où **Z** est généralement de type OR ^[40-49], SR ^[36-38, 50-53], NR₂ ^[54-62], SiR₃ ^[63-67] ou P(O)R₂ ^[68-73], peuvent être déprotonnés de manière à former l'anion mésomère **[6]** (schéma 24).

Schéma 24 :



Comme le montre ce schéma, la réaction ultérieure de cet anion avec un électrophile peut engendrer trois produits : les produits **7** et **8** sont issus d'une γ -alkylation alors que **9** résulte d'une α -alkylation.

A l'inverse du produit **9** qui est stable en milieu acide aqueux, les produits **7** et **8** qui sont des éthers d'énol, des thioéthers d'énol, des énamines ou encore de ènephosphoramides peuvent être hydrolysés en dérivés carbonylés. Cette propriété confère donc au carbanion mésomère **[6]** le caractère d'équivalent synthétique de carbanion homoénolate.

Différentes études ont été menées en vue d'orienter au maximum la réactivité des carbanions de type **[6]** vers la position γ .

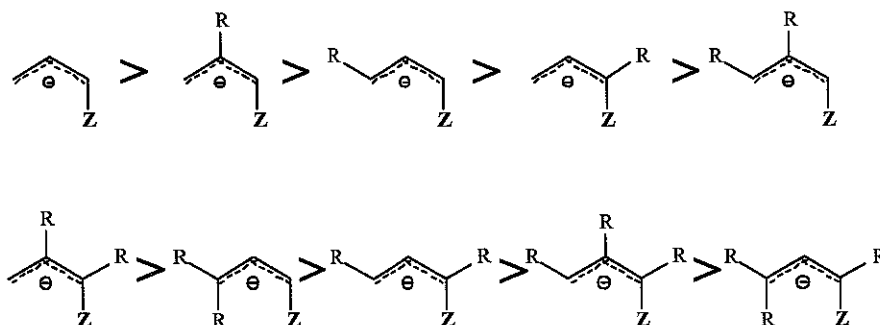
L'accessibilité et la régiosélectivité de l'anion mésomère dépendent de plusieurs paramètres ;

- Stabilité des anions :

La stabilité de ces anions est fortement réduite par la présence de groupements alkyles et plus particulièrement si ceux-ci sont placés sur les positions en α et en γ de l'hétéroatome **Z**. La formation de l'anion par déprotonation est en effet d'autant plus difficile que le degré d'alkylation du système allylique est important, notamment en ces positions, et devient alors plus sensible à la dégradation ^[3] (schéma 25).

Schéma 25 :

Facilité de formation et stabilité du système anionique en fonction du degré d'alkylation ;



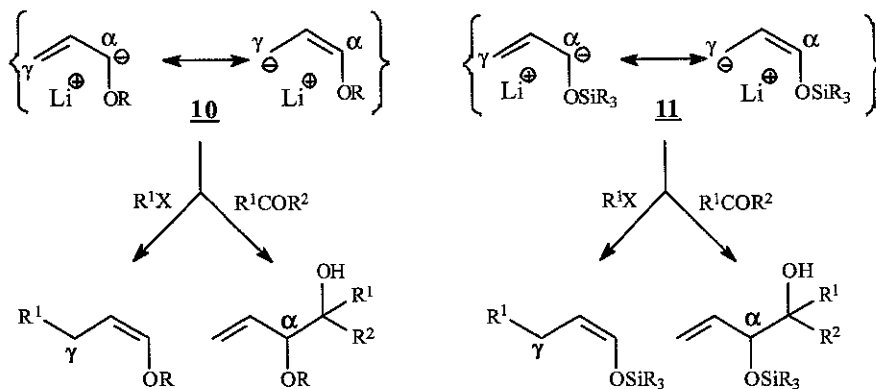
Inversement, le remplacement des groupements alkyles par des groupements accepteurs d'électrons contribue à stabiliser la charge négative. C'est la raison pour laquelle de nombreux réactifs homoénolates basés sur ces systèmes allyliques sont substitués par un groupement phényle, vinyle ou encore carbonyle.

• **Régiosélectivité :**

L'orientation α ou γ dépend de bon nombre de paramètres dont les plus importants sont la nature de l'électrophile, du contre ion métallique et de l'hétéroatome Z.

*Dans la plupart des cas, et pour un hétéroatome Z fixé, la régiosélectivité observée dans les réactions d'alkylations avec les dérivés halogénés est inversée lors des réactions avec les dérivés carbonylés. Par exemple les dérivés lithiés **10** ou **11** sont sélectivement alkylés en γ par les dérivés halogénés tandis que les dérivés carbonylés s'additionnent préférentiellement en α (schéma 26).*

Schéma 26 :

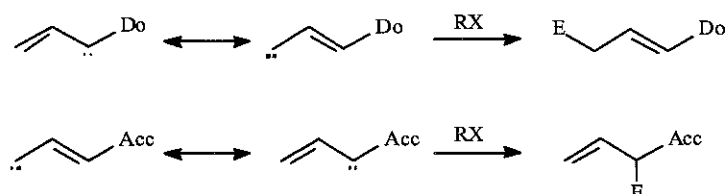


Cette régiosélectivité est renforcée si le lithium est remplacé par un métal moins électropositif^[67] tel que le baryum^[44], le cuivre^[50] le zinc^[40] ou encore le titane^[45, 46].

La nature de l'hétéroatome **Z** joue également un rôle très important. Les résultats exposés ci-dessus et obtenus avec les éthers allyliques (schéma 26) sont en effet complètement inversés avec les anions dérivés des thioéthers allyliques pour lesquels les électrophiles halogénés s'additionnent plutôt en α et les dérivés carbonylés préférentiellement en γ .

En règle générale, pour une structure, un solvant et un métal fixés, un motif **Z** donneur d'électrons (**Do**) conduit les réactions d'alkylation plutôt vers la position γ , alors qu'un motif **Z** accepteur d'électrons (**Acc**) a pour effet d'augmenter la sélectivité en α . (ces effets étant totalement inversés lors des réactions d'homoaldolisation avec les dérivés carbonylés)^[3] (schéma 27).

Schéma 27 :



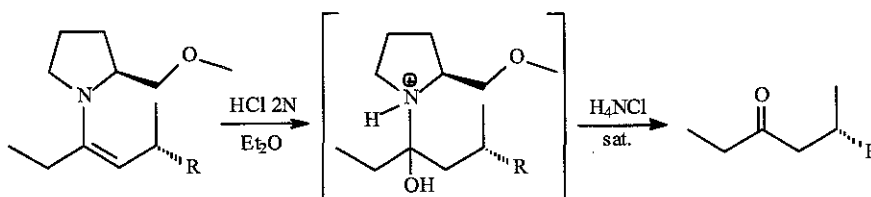
Ainsi, un groupement donneur par effet induit ou par effet mésomère (**Z** = O, N) aura tendance à repousser la charge négative du système allylique de manière à limiter les répulsions électrostatiques. Le pôle γ aura alors une densité de charge bien supérieure à celle du pôle α et sera donc plus réactif vis à vis des électrophiles.

Inversement, un groupement accepteur d'électrons (**Z** = S, P, Si) qui stabilise une charge négative proche, aura pour effet d'augmenter la densité de charge au pôle α et de le rendre alors plus réactif.

- déblocage de la fonction carbonyle :

Les éthers d'énols, les thioéthers d'énols et les énamines obtenus après γ alkylation des systèmes allyliques où **Z** = O, S, N sont généralement hydrolysés en dérivés carbonylés par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Cependant certaines difficultés ont été rencontrées lors de l'hydrolyse de composés ramifiés ; Ahlbrecht et ses collaborateurs ont en effet mis en évidence l'existence d'un intermédiaire cationique soluble en phase aqueuse lors de l'hydrolyse de certaines énamines secondaires dérivées de la 2-méthoxyméthylpyrrolidine (SMP)^[60] (schéma 28).

Schéma 28 :



Cet intermédiaire, stable plusieurs heures en phase aqueuse, ralentit considérablement la réaction d'hydrolyse, et les rendements obtenus sont alors très faibles. Une hydrolyse beaucoup plus efficace a néanmoins été obtenue en supprimant le milieu acide fort et en utilisant la seule solution saturée de chlorure d'ammonium.

Enfin, lorsque $Z = Si$, une étape supplémentaire d'époxydation des vinylsilanes est indispensable avant l'hydrolyse en dérivés carbonylés [63-67]. Cette oxydation généralement effectuée par l'acide peracétique doit être compatible avec les autres fonctions de la molécule, et peut être alors parfois inutilisable.

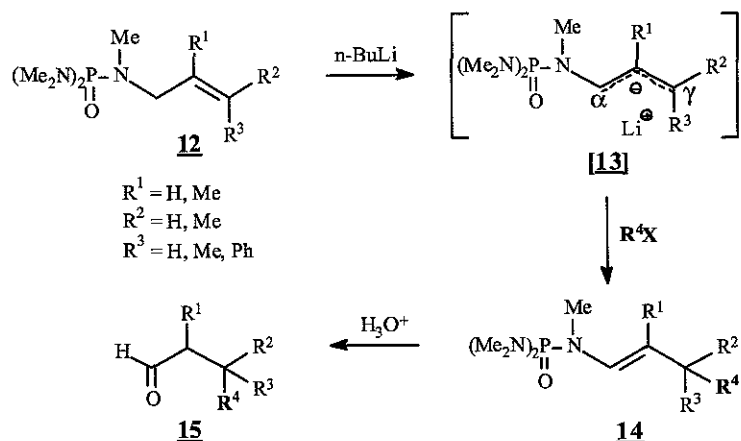
Ainsi, compte tenu des différents paramètres et propriétés énumérés ci-dessus, le système allylique hétérosubstitué idéal en tant qu'équivalent homoénolate doit répondre aux critères suivants ;

- * Il doit être facilement disponible
- * Il doit avoir une très grande γ régiosélectivité quels que soient les substituants ou l'électrophile utilisés.
- * Enfin, il doit être facilement et sélectivement hydrolysé en dérivé carbonylé.

1.3.1. Les phosphoramides éthyléniques :

C'est donc dans cet objectif que des travaux de Coutrot, Savignac et Leroux [76] ont été publiés dès 1974 sur les carbanions lithiés [13] dérivés de phosphoramides éthyléniques 12 (schéma 29).

Schéma 29 :



Ils ont montré que les effets stéréoélectroniques s'exerçant au niveau du phosphore favorisent l'arrachement du proton allylique tout en orientant régiosélectivement la réaction en γ . D'autre part, le bon recouvrement p-d de la liaison P-N qui tend à se conjuguer avec la liaison éthylénique favorise également l'alkylation en γ [74-77].

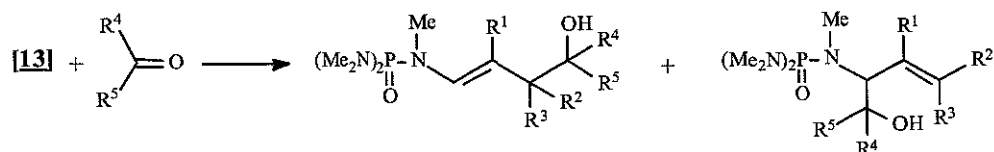
Ainsi la réaction avec les dérivés halogénés conduit à 100% de γ -alkylation tandis que la réaction avec les disulfures qui est fonction non seulement des effets stéréoélectroniques au niveau du phosphore mais également de la dureté et de la mollesse relative des pôles α ou γ est légèrement moins régiosélective.

L'hydrolyse acide ultérieure très facile de la fonction énephosphoramide fournit des aldéhydes présentant un allongement de chaîne de trois carbones par rapport au dérivé halogéné de départ.

1.3.2. Travaux réalisés au laboratoire :

Par la suite, au laboratoire, Coutrot, Dormoy et Moukimou ont étudié la réaction de ces carbanions sur les dérivés carbonylés en mettant l'accent sur les problèmes de régiosélectivité rencontrés [78-79] (schéma 30).

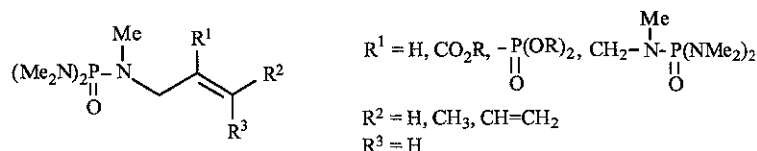
Schéma 30 :



Dans le cas de cétones encombrées telles que la benzophénone, il a été possible d'orienter régiosélectivement l'hydroxyalkylation en γ pour obtenir, après hydrolyse acide, des hydroxyaldéhydes et des lactols.

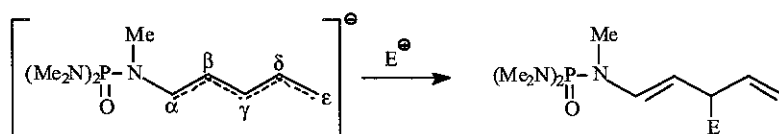
Coutrot et Youssefi se sont penchés sur les systèmes ènephosphoramides fonctionnalisés en étudiant le greffage dans la chaîne de motifs de type vinyle, propényle, ester, phosphonate ou encore méthylphosphoramide^[80] (schéma 31).

Schéma 31 :



Ils se sont également intéressés à la synthèse de motifs diényles et ont étudié la réactivité du carbanion dérivé du pentadiénylphosphoramide. La condensation de différents électrophiles a permis de fournir des aldéhydes insaturés avec des alkylations majoritaires en position γ (schéma 32).

Schéma 32 :



Enfin, plus récemment Coutrot, Grison et Bômont ont proposé de nouvelles applications synthétiques des carbanions ènephosphoramides d'une part pour la préparation de synthons chiraux à motifs δ -lactoniques (équation 1) importants dans la synthèse de leucotriènes, et d'autre part, pour la conception d'une méthode très générale de préparation de dérivés (1, n) cétaldéhydiques (équation 2) et (1, n) hydroxycarbonylés (équation 3) jusque là inexistante^[80-84] (schéma 33).

Schéma 33 :

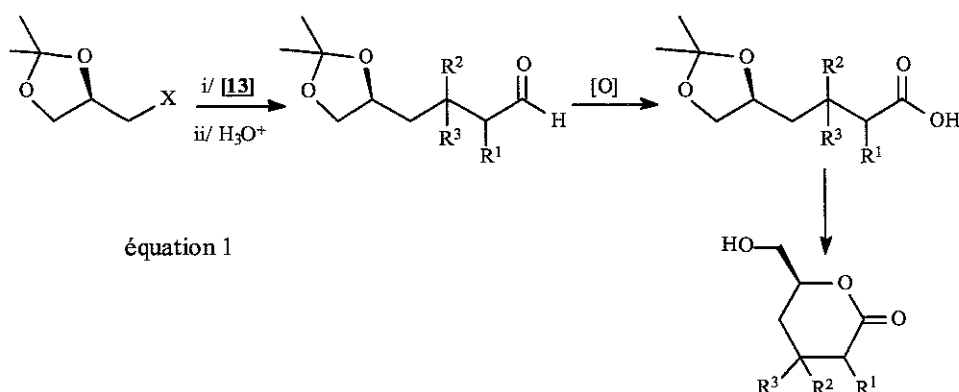
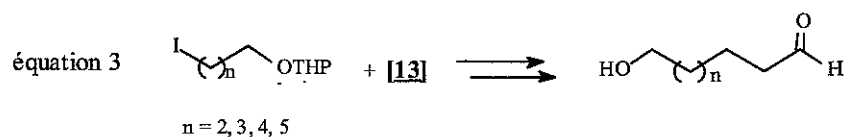
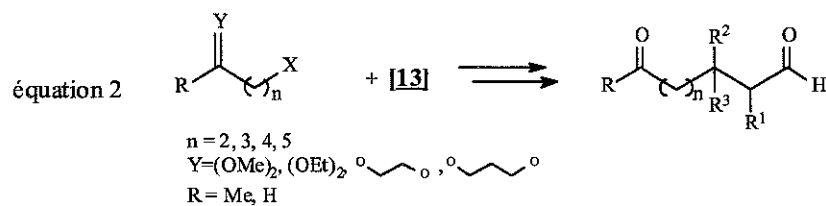


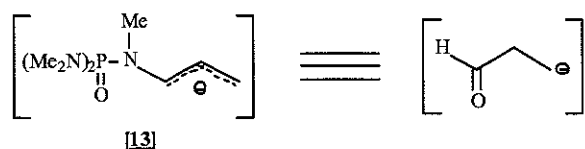
Schéma 33 (suite) :



2. Notre objectif :

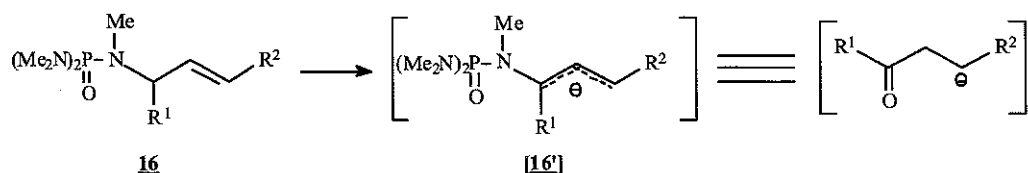
Cette méthode impliquant ces ènephosphoramides éthyléniques présente néanmoins une certaine limitation dans la mesure où **les seules structures décrites à ce jour ne présentent aucune substitution sur le carbone en α de l'azote**. Ainsi l'hydrolyse acide de ces ènephosphoramides n'a encore fourni que des aldéhydes et **les anions lithiens dérivés de ces structures n'ont donc conduit qu'à des équivalents homoénolates d'aldéhydes** (schéma 34).

Schéma 34 :



Ils nous a donc paru intéressant d'étudier la possibilité d'accéder à des équivalents homoénolates de cétones à partir d'allylphosphoramides de type 16, substitués sur le carbone α (schéma 35).

Schéma 35 :



En effet, quelle que soit la méthode utilisée (directe, défensive ou offensive) énormément de travaux ont été consacrés à la mise au point d'équivalents d'anions homoénolates d'aldéhydes ou d'acides, mais beaucoup moins pour celle des anions homoénolates de cétones. Ceci probablement parce que les précurseurs nécessaires à leur synthèse sont plus difficilement accessibles.

Ainsi, la méthode aux ènephosphoramides, si elle se révèle par la suite efficace, figurerait parmi les premières méthodes générales permettant d'accéder au choix à des anions homoénolates d'aldéhydes ou de cétones.

Cependant, les précurseurs nécessaires "allylphosphoramides" de type **16**, substitués sur le carbone α sont inconnus. **Le premier objectif que nous nous sommes fixés a donc été de mettre au point une synthèse efficace permettant d'obtenir les composés **16** qui conditionnent la suite de notre étude.** (Ce type de composé phosphorylé étant très difficilement purifiable aussi bien par chromatographie que par distillation, le challenge est alors d'obtenir des phosphoramides α -substitués avec des rendements quasi-quantitatifs de manière à éviter toute purification difficile.).

La réussite suppose ensuite ;

- Que la formation du nouveau carbanion [**16'**] par déprotonation du carbone α de **16** reste encore possible malgré le plus grand encombrement
- Que le carbanion ambident formé [**16'**] soit encore suffisamment réactif vis à vis des électrophiles.
- Que la γ régiosélectivité de la réaction soit conservée.
- Enfin, que l'hydrolyse acide finale se fasse tout aussi facilement malgré le plus grand encombrement au niveau du carbone α .

En première partie de ce mémoire nous exposerons les différents essais de synthèse qui ont été réalisés en vue de la préparation des phosphoramides éthyléniques **16**. L'inefficacité de la stratégie habituellement utilisée pour la préparation des phosphoramides non substitués en α , nous a en effet conduit à étudier diverses voies de synthèse incluant l'utilisation de dérivés phosphoriques chlorés ainsi que l'utilisation d'amines allyliques primaires et secondaires.

La deuxième grande partie de ce travail est consacrée à l'étude des anions dérivés des ènephosphoramides **16** en tant qu'équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones. Cette partie fait l'objet de deux chapitres dont le premier concerne l'étude approfondie en RMN ^{31}P haut champ des conditions de formation et de stabilité des carbanions mésomères [**16'**]. Cette étude préalable a permis de mieux appréhender la réactivité de ces anions vis à vis des électrophiles. La réaction fournit alors de nouveaux ènephosphoramides dont l'hydrolyse acide conduit à la formation des cétones correspondantes. Ces deux étapes font l'objet du second chapitre.

INTRODUCTION GENERALE
Les anions homoénolates et leurs équivalents synthétiques

Enfin, la dernière partie de ce mémoire présente deux applications de ces nouveaux carbanions homoénolates de cétones : l'une concerne la synthèse de composés dicarbonylés et complète la voie décrite par C. Bômont ^[81] ; l'autre est une approche de la synthèse totale de la (R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one qui est un produit naturel récemment isolé dont la structure vient d'être décrite ^[171] et dont la synthèse n'a pas encore été réalisée.

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

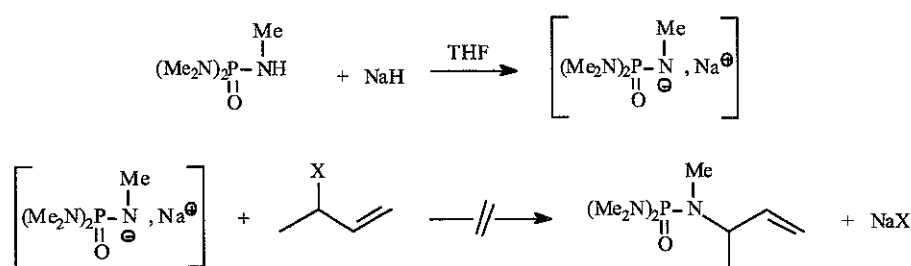
CHAPITRE I

Synthèse des nouveaux phosphoramides éthyléniques α substitués

1. Premières tentatives de synthèse réalisées antérieurement au laboratoire :

Plusieurs tentatives de synthèse d'ènéphosphoramides substitués en α avaient déjà été essayées antérieurement au laboratoire à partir de dérivés halogénés secondaires allyliques selon le schéma réactionnel habituellement utilisé pour la synthèse des ènéphosphoramides allyliques non substitués en α à partir de dérivés halogénés allyliques primaires ^[80] (schéma 36).

Schéma 36 :



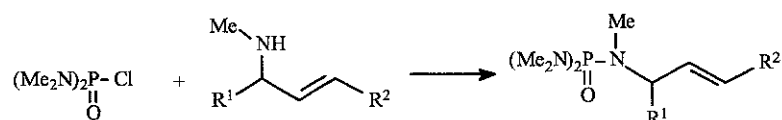
Cependant, contrairement aux résultats obtenus avec les dérivés primaires allyliques qui permettaient d'obtenir les ènéphosphoramides de type **12** avec des rendements variant selon les structures de 44 à 90%, ceux obtenus à partir de dérivés secondaires étaient peu encourageants ^[81].

En effet, malgré différentes tentatives d'optimisation, la réaction a toujours conduit à un mélange de produits issus de processus SN_2 et SN_2' accompagnés de produit de départ et de produits de dégradation non identifiés.

Les ènéphosphoramides étant par ailleurs des composés très difficilement purifiables par les techniques usuelles, cette voie de synthèse se révélait donc dans la pratique inutilisable.

Nous avons alors choisi d'étudier une voie de synthèse en principe assez directe consistant à faire réagir une amine secondaire allylique de type *N*-méthyl-*N*-alcénylamine sur le chlorure bisdiméthylaminophosphorique (schéma 37).

Schéma 37 :



2. Premiers essais réalisés à partir d'amines allyliques secondaires :

2.1. Choix des amines :

Notre choix s'est porté sur la *N*-méthyl-*N*-(1-phénylprop-2-ényl)amine **x** et sur la *N*-méthyl-*N*-(1-phénylbut-2-ényl)amine **y** ;



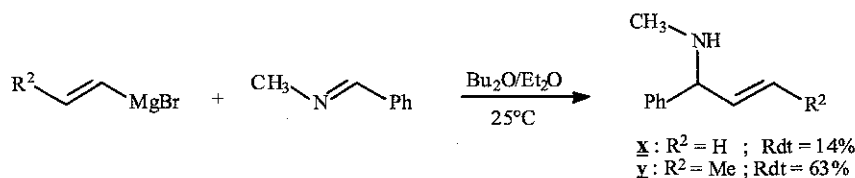
Les conditions de formation des carbanions [**16'**] et ultérieurement leurs conditions d'alkylation n'étant pas connues, on pouvait espérer que le groupement phényle favorise la déprotonation de **16** tout en orientant l'alkylation sur le pôle γ par effet de conjugaison. De plus, le très grand encombrement du pôle α des anions [**16'**] de ces motifs, comparé à celui du pôle γ devait être également un facteur favorable à la régiosélectivité γ avec les électrophiles.

Enfin, comme nous le verrons au chapitre 2, la présence du groupe méthyle sur l'azote est d'une très grande utilité lors de la détermination des proportions des produits obtenus **16** ou de leur forme transposée **17** par son déplacement chimique caractéristique en RMN ^1H .

2.2. Synthèse des amines **x** et **y** :

Les allylamines secondaires ont été préparées par action de vinylmagnésiens sur la *N*-benzylidène méthylamine selon le mode opératoire décrit par Ficini et Normant ^[85] (schéma 38).

Schéma 38 :



Selon ces auteurs, les rendements de cette addition varient beaucoup selon le solvant utilisé dans cette étape : THF ou éther. Ainsi, l'utilisation du mélange diisobutyléther / éther est recommandée pour les structures du type de la base de Schiff utilisée ici. Comme le magnésien vinylique (R = H) est commercialisé en solution dans le THF, il faut préalablement évaporer le THF sous pression réduite et redissoudre le solide magnésien pâteux par le nouveau solvant avant d'introduire la base de Schiff.

Cette opération s'est révélée délicate, le magnésien prenant en masse malgré l'agitation et ne pouvant être convenablement resolubilisé par le mélange diisobutyléther / éther, la condensation avec la base de Schiff a été obtenue avec un faible rendement.

Le deuxième magnésien (R = Me) a quant à lui été préparé à partir du 1-bromoprop-1-ène commercial en présence de magnésium en poudre activé par quelques gouttes de dibromoéthane dans le THF. Une fois la réaction bien amorcée, le THF a été alors siphonné et remplacé par le mélange étheré. Cette technique a conduit à un résultat nettement meilleur dans l'obtention de l'amine souhaitée.

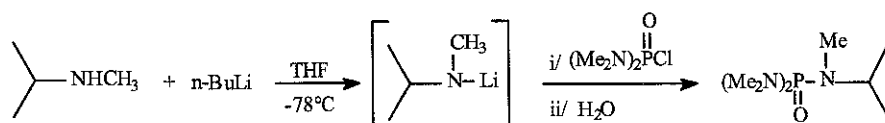
2.3. Tentatives de réaction entre les amidures dérivés des amines secondaires et le chlorure bisdiméthylaminophosphorique :

Compte tenu de leur difficulté d'accès et de manière à se placer dans les meilleures conditions opératoires pour l'addition des amines secondaires allyliques sur $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, des essais préalables ont été réalisés avec la *N*-méthylisopropylamine prise comme modèle.

Les premiers essais ont été réalisés dans des conditions douces consistant à additionner l'amine directement sur $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ en présence de triéthylamine. Cependant ils échouent dans l'éther à reflux, ou se révèlent peu efficaces dans le THF à reflux puisqu'ils fournissent dans ce dernier cas le phosphoramide attendu avec un rendement ne dépassant pas 30%.

En revanche, l'addition à basse température de l'amidure (obtenu par action du butyllithium sur la *N*-méthylisopropylamine) sur le chlorure bisdiméthylaminophosphorique conduit après hydrolyse au phosphoramide attendu avec un rendement quantitatif (schéma 39).

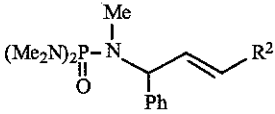
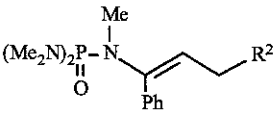
Schéma 39 :



Ainsi, la méthode aux amidures a été retenue et appliquée aux amines x et y.

Les amidures lithiés respectifs dérivés de x et y sont alors additionnés à une solution de $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ dans le THF à -40°C . A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante puis hydrolysé (tableau 1).

Tableau 1 :

	 Rdt (%)	 Rdt (%)	Rdt total (%)
$R^2 = H$	<u>16x</u> : 26	<u>17x</u> : 24	50
$R^2 = Me$	<u>16y</u> : 41	<u>17y</u> : 37	78

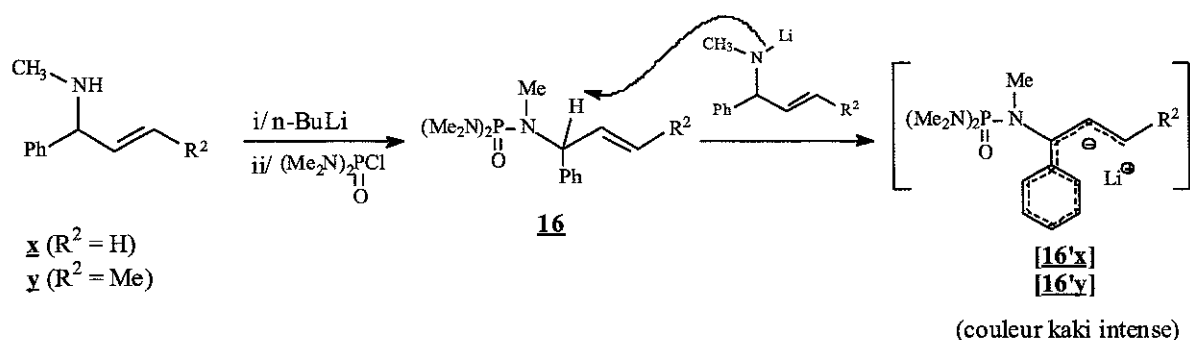
Aussi bien pour l'amine x ($R^2 = H$) que pour l'amine y ($R^2 = Me$), la réaction engendre des produits secondaires qui n'ont pu être identifiés. L'aspect semi-solide et la faible quantité de produit obtenu ne permettent pas de distillation et aucune technique de purification chromatographique de ce type de composé n'est efficace.

Néanmoins deux produits ont pu être identifiés grâce à une analyse fine des spectres RMN des bruts obtenus, et les rendements donnés ici sont déterminés à partir des rapports d'intégration des différents signaux en RMN ^{31}P et RMN 1H .

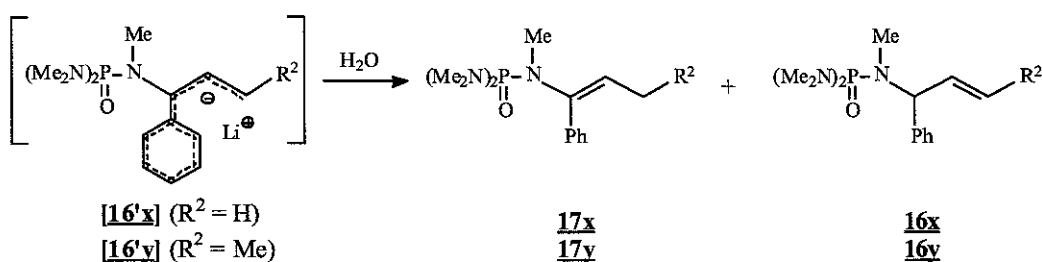
On observe que pour les deux amines x et y, l'ènephosphoramide **16x** (**16y**) est obtenu avec son produit de transposition **17x** (**17y**) en quantité sensiblement équivalente.

Il semblerait qu'une partie de l'amidure réagisse sur le phosphoramide déjà formé **16x** ou **16y** pour donner le carbanion **[16'x]** ou **[16'y]** (schéma 40).

Schéma 40 :



Cette hypothèse vient de l'observation de la couleur kaki très intense que prend alors le milieu réactionnel lors de l'addition de l'amidure indiquant la délocalisation de la charge négative sur neuf carbones dans **[16'x]** ou **[16'y]**. L'hydrolyse des carbanions **[16'x-y]** ainsi formés conduirait alors aux produits attendus **16x-y** et à leur produit de transposition **17x-y** en accord avec la forte tendance à la conjugaison du phényle avec la double liaison dans les produits **17x-y** ;



Afin de s'assurer que la transposition de la double liaison ne provienne pas de l'étape de formation de l'amidure, nous avons fait réagir dans les mêmes conditions l'amine **y** avec un équivalent de n-butyllithium suivi d'une hydrolyse. Toute l'amine de départ est alors récupérée sans transposition de la double liaison.

Ces résultats donnent comme première indication que ce sont les effets stéréoélectroniques du motif phosphorylé qui favorisent l'arrachement de l'hydrogène allylique.

Ces effets ajoutés à celui du groupement phényle occasionnerait la reprotonation γ à l'hydrolyse donnant le produit conjugué **17**, en proportions variables selon les structures.

Cependant ces mécanismes, partiellement élucidés à ce stade de l'étude, sont certainement plus complexes. En effet d'autres équilibres entre le carbanion **[16']** et le produit dont il est issu **16** seront mis en évidence au second chapitre de ce mémoire lors de l'étude de la formation et de la stabilité de ces carbanions.

Nous sommes donc à ce stade confrontés à **deux problèmes** :

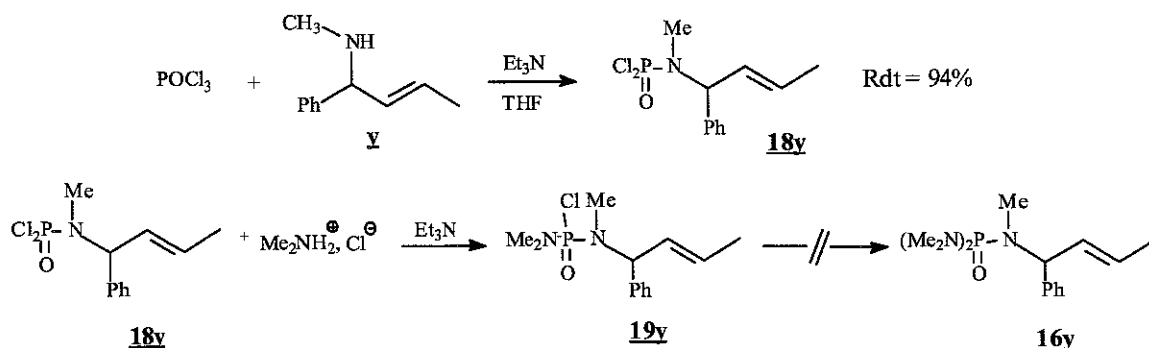
- d'une part la **faible électrophilie de (Me₂N)₂P(O)Cl** impose l'utilisation des **amidures** dérivés des amines secondaires pour substituer le chlore,
- d'autre part l'**acidité de l'hydrogène allylique** dans **16**, accrue par les effets stéréoélectroniques du phosphore et du groupement phényle, **conduit en présence d'amidure à un mélange de produits transposé et non transposé** difficilement utilisables pour notre objectif.

2.4. Autres tentatives utilisant les amines allyliques secondaires :

Afin de s'affranchir du problème lié à la présence d'amidure dans le milieu réactionnel, une deuxième voie de synthèse utilisant l'amine **y** et le trichlorure phosphorique a été étudiée. Ce dernier devrait être plus réactif et devrait compenser la moindre activité de l'amine par rapport à son amidure. Effectivement, l'addition de l'allylamine **y** en présence d'un équivalent de triéthylamine sur le trichlorure phosphorique donne après 4 heures à température ambiante dans le THF le dichloroaminophosphoramide **18y** avec 94% de rendement.

Cependant l'addition d'un large excès de chlorure de diméthylammonium et de triéthylamine sur **18y** fournit **19y** mais ne permet pas d'aller plus loin que la mono substitution d'un seul atome de chlore de **18y** (schéma 41).

Schéma 41 :

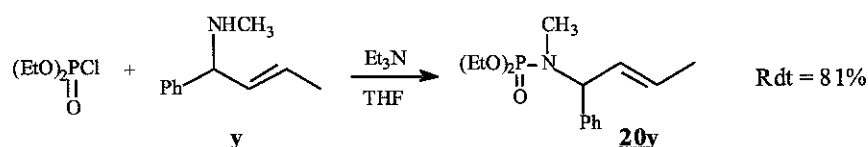


Ce résultat confirme la faible électrophilie de l'atome de phosphore lorsqu'il est engagé dans un motif bisaminophosphoramide tel que **19y** qui va sans doute de pair avec un encombrement stérique important.

Ce comportement a déjà été mis en évidence avec (Me₂N)₂P(O)Cl dont le chlore pouvait être substitué seulement par un amidure et non par une amine (cf. paragraphe 2.3).

A titre de comparaison, et parce que nous pouvions avoir accès à un autre précurseur éventuel de carbanion intéressant, nous avons étudié la réactivité du chlorophosphate de diéthyle vis à vis de l'amine **y** (schéma 42).

Schéma 42 :



L'addition d'un équivalent d'amine **y** sur le chlorophosphate de diéthyle en présence d'un équivalent de triéthylamine conduit au produit attendu **20y** avec un très bon rendement de 81%.

Ce résultat montre très clairement la différence d'électrophilie de l'atome de phosphore entre un motif chlorophosphate et un motif chlorophosphoramide puisque pour ce dernier les mêmes conditions opératoires ne permettent que partiellement la substitution de l'atome de chlore. Ainsi, la plus grande électronégativité de l'atome d'oxygène comparé à celle de l'atome d'azote rend le phosphore suffisamment électrophile pour permettre l'attaque nucléophile de l'amine.

Puisque nous disposions ainsi d'un précurseur intéressant, une tentative de formation de carbanion a été réalisée par action du n-butyllithium à basse température sur **20y**. Cependant l'hydrolyse du milieu réactionnel donne après extraction de la phase aqueuse, un mélange de nombreux produits non identifiés, et l'hydrolyse acide de ce mélange ne conduit à

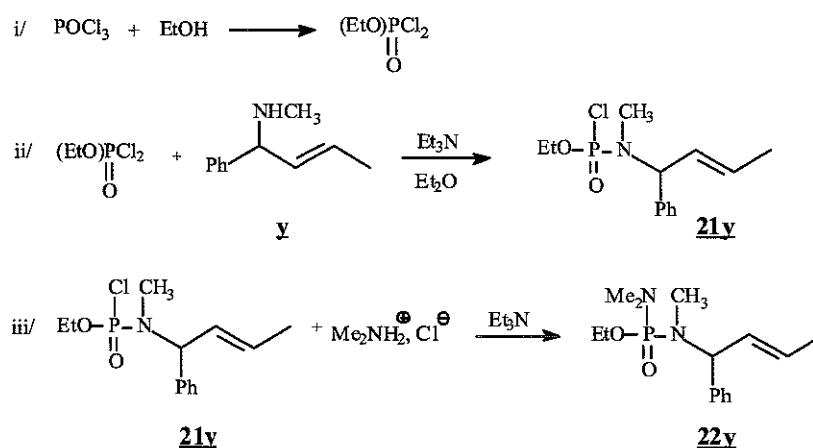
aucune trace de phénylpropylcétone. Le motif $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{NMe}$ ne permet donc pas d'atteindre l'objectif souhaité.

Nous avons alors pensé qu'un motif «mixte» de type $(\text{EtO})(\text{Me}_2\text{N})\text{P}(\text{O})\text{NMe}$ méritait d'être exploré.

En effet, d'une part la présence du groupe éthoxy pouvait permettre de garder une certaine électrophilie à l'atome de phosphore de manière à être suffisamment réactif lors de l'addition de l'amine pour obtenir un précurseur valable, et d'autre part, celle du groupe diméthylamino pouvait apporter la stabilité nécessaire au carbanion recherché.

La synthèse du phosphoramide «mixte» a été réalisée en trois étapes selon le schéma 43 suivant ;

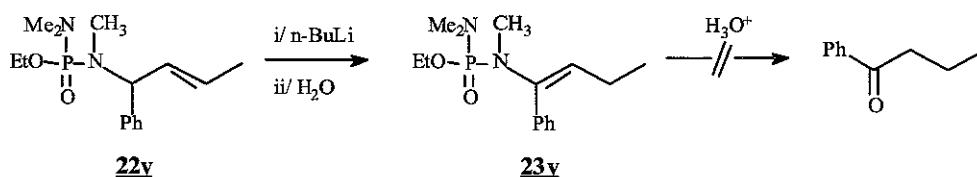
Schéma 43 :



Le composé **22y** est ainsi obtenu avec un rendement de 60% par rapport à la quantité d'amine allylique **y** mise en jeu lors de la deuxième étape.

Nous avons alors tenté, dans les mêmes conditions qu'avec les motifs diméthylaminophosphoramide et allylaminodiéthylphosphate la formation du carbanion dérivé de **22y**. Après hydrolyse du milieu réactionnel et extraction de la phase aqueuse, l'analyse des spectres de RMN ^{31}P et ^1H indique la présence de nombreux produits, mais là encore, l'hydrolyse acide ne permet pas d'obtenir la phénylpropylcétone attendue (schéma 44).

Schéma 44 :



2.5. Conclusion :

Les synthèses mettant en jeu une allylamine secondaire semblent peu avantageuses pour la préparation des phosphoramides 16x et 16y.

En effet, la faible électrophilie de l'atome de phosphore dans le chlorure bisdiméthylaminophosphorique contraint à l'utilisation d'amidure pour substituer le chlore. Cependant l'usage d'amidure donne un mélange de produits transposé et non transposé accompagnés d'autres produits non identifiés.

Dans la variante qui permet de s'affranchir de l'amidure en additionnant sur le trichlorure phosphorique l'allylamine en premier lieu suivi ensuite de l'addition de deux équivalents de diméthylamine, nous avons là aussi rencontré un problème d'électrophilie et d'encombrement de l'atome de phosphore puisqu'il a été impossible de substituer le dernier chlore.

Il n'est donc pas non plus possible d'atteindre 16x ou 16y par cette voie.

La présence du motif bisdiméthylaminophosphoramide semble être par ailleurs indispensable lors de l'étape de formation du carbanion puisque le motif diéthoxyphosphoryle et éthoxydiméthylaminophosphoryle conduisent tous deux à des produits de dégradation. L'obtention de précurseurs de type 16x ou 16y est donc absolument nécessaire à la réalisation de notre objectif.

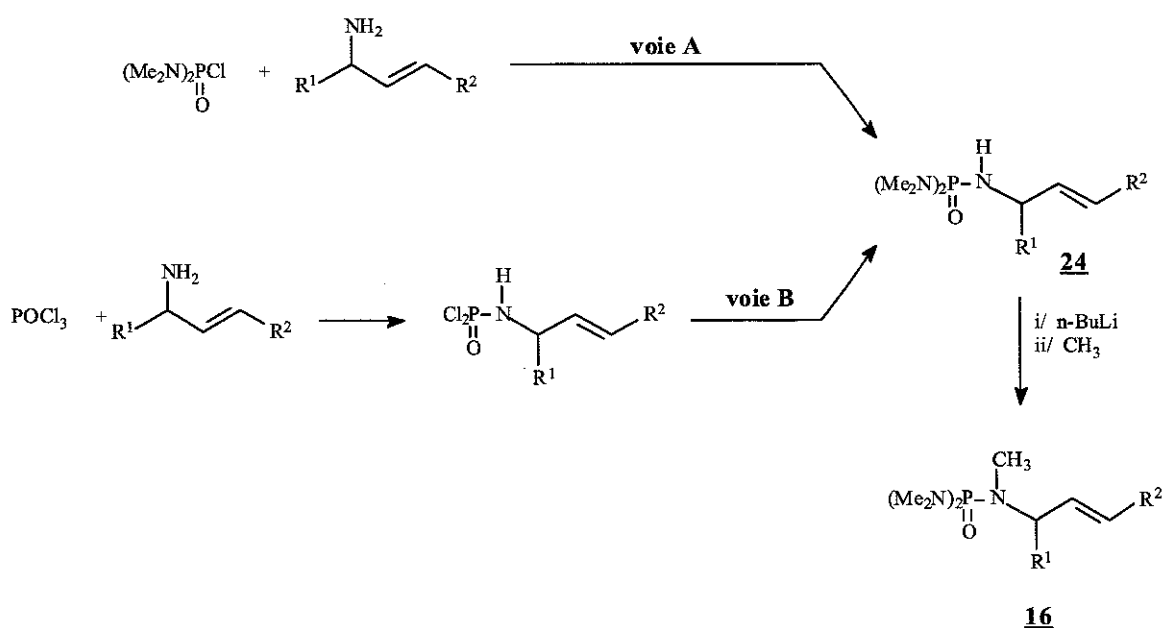
Aussi, dans la partie suivante, nous nous sommes efforcés de mettre au point la synthèse de ce type de phosphoramide 16x ou 16y à partir d'une amine allylique primaire. L'utilisation de l'amidure étant à proscrire, nous avons pensé que l'usage d'une amine primaire limiterait au moins les problèmes liés à l'encombrement stérique lors de son addition sur $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{POCl}$.

3. Synthèse du phosphoramide **16a** à partir d'une allylamine primaire :

3.1. Stratégies envisagées :

Les nouvelles stratégies reposent sur la disponibilité du composé intermédiaire **24** qui devrait être plus facilement accessible, compte tenu du moindre encombrement de l'amine primaire au départ comparée à son analogue secondaire *N*-méthylé. Ces stratégies comportent néanmoins une étape supplémentaire qui consiste à méthyler l'azote secondaire de **24** (schéma 45).

Schéma 45 :



Deux voies d'accès au composé **24** peuvent être envisagées ;

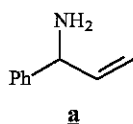
La première consiste à additionner directement l'amine primaire sur le chlorure bisdiméthylaminophosphorique (voie A).

La deuxième quant à elle comporte deux étapes supplémentaires et consiste d'abord à additionner l'allylamine sur POCl_3 puis à additionner ensuite un excès de diméthylamine (voie B).

Ces deux voies d'accès ont été étudiées et font l'objet du paragraphe 3.3.

3.2. Choix et synthèse de l'amine allylique primaire :

Notre choix concernant l'allylamine primaire s'est naturellement porté sur la 1-phénylprop-2-èn-1-amine **a** en raison de son analogie structurale avec les amines secondaires **x** et **y** précédemment utilisées dans l'optique de la comparaison des réactivités vis à vis des différents électrophiles phosphorylés utilisés.



S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

Alors que les amines allyliques secondaires sont facilement accessibles (par action d'un magnésien vinylique sur une base de Schiff notamment), il n'existe pas de méthode générale de préparation d'amines allyliques primaires [88]. Cependant, leur très grande utilité comme intermédiaire en synthèse organique, leurs propriétés physiologiques et leur présence dans de nombreux composés naturels [86-87] ont engendré ces derniers temps l'élaboration de nouvelles méthodes d'accès. Je propose d'en faire ici un bref résumé bibliographique.

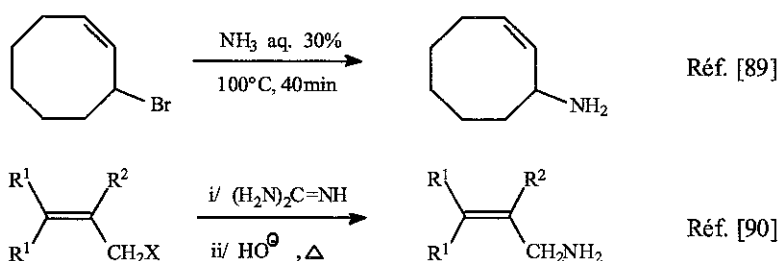
3.2.1. Synthèses des amines primaires allyliques. Rappel bibliographique :

Les différentes méthodes de préparation peuvent être classées en plusieurs groupes selon la fonction des composés de départ ;

3.2.1.1. A partir de dérivés halogénés allyliques :

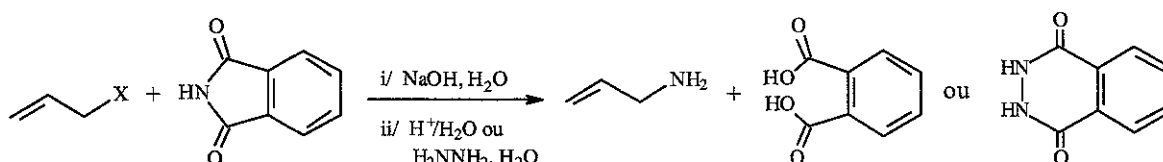
La condensation directe d'halogénures allyliques en amine primaire correspondante a été réalisée uniquement dans quelques cas particuliers par l'utilisation d'ammoniaque [89] ou de guanidine en tant qu'agent d'amination (schéma 46).

Schéma 46 :



La synthèse de Gabriel est par contre beaucoup plus générale et a été pendant longtemps la méthode la plus efficace pour accéder aux amines primaires allyliques (schéma 47).

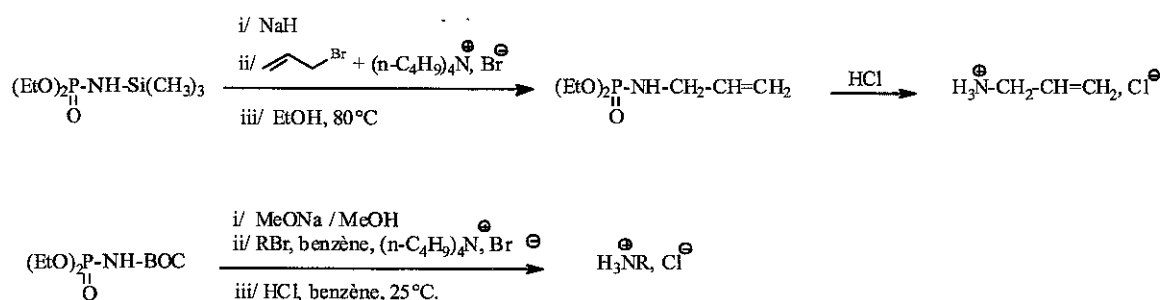
Schéma 47 :



Cependant, dans certains cas, l'enlèvement du groupe phtaloyle peut constituer un sérieux problème ^[91].

Le groupe phtalimide est alors avantageusement remplacé par un groupement de type aminophosphate de diéthyle qui est plus facilement hydrolysable en fin de synthèse. Néanmoins, dans ce dernier cas et afin d'éviter la formation de mélange en égale quantité de dérivés mono ou bisalkylés, le groupement aminé doit être protégé avant l'alkylation sous forme de dérivé triméthysilylé ou *N*-tertbutoxycarbonylé ^[92] (schéma 48).

Schéma 48 :



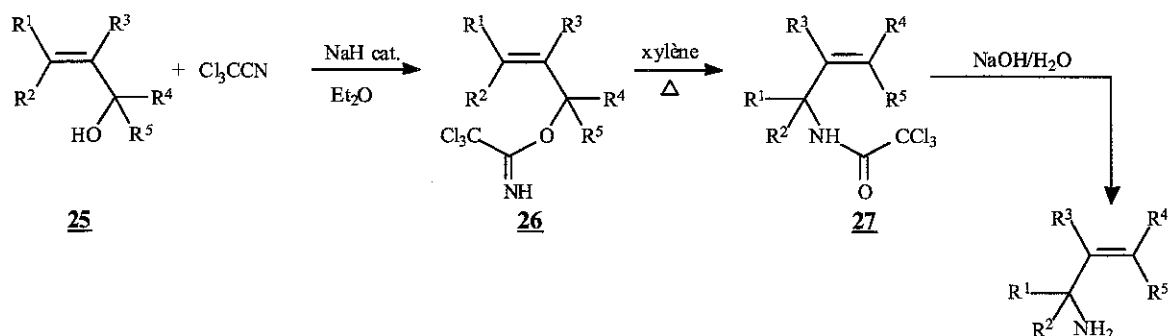
Le dernier aminophosphate, bien qu'étant plus difficile à préparer que son analogue silylé, présente une bien meilleure réactivité vis à vis de dérivés halogénés primaires et réagit régiosélectivement avec les bromures bifonctionnels tels que la bromoacétone ou le bromoacétate d'éthyle.

3.2.1.2. A partir d'alcools allyliques :

Grâce à leur très grande disponibilité (bon nombre d'alcools allyliques sont commerciaux), ce type de composé est devenu un précurseur de choix pour la synthèse d'amines allyliques primaires.

La méthode la plus efficace est basée sur le réarrangement sigmatropique [3, 3] de trichloroacétimides allyliques ^[93-98] (schéma 49).

Schéma 49 :

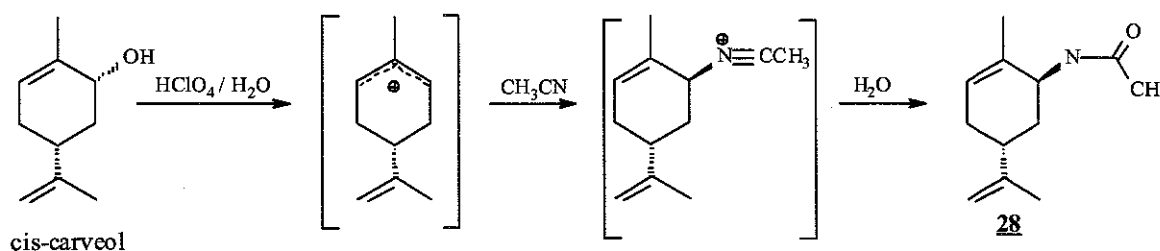


L'addition du trichloroacétonitrile sur l'alcool allylique **25**, en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium permet l'obtention du trichloroacétimide **26** qui subit à reflux de xylène (ou de benzène selon les structures) un réarrangement de type aza-Claisen pour former le trichloroacétamide correspondant **27**. L'hydrolyse alcaline de ce composé permet d'obtenir l'allyle amine primaire attendue.

La transposition **26** \rightarrow **27** peut également dans certains cas s'effectuer à température ambiante par catalyse aux sels de mercure ^[93, 94, 97].

La réaction de Ritter a été utilisée avec succès dans la conversion du cis-carveol en trans-amide **28** ^[99, 100] (schéma 50).

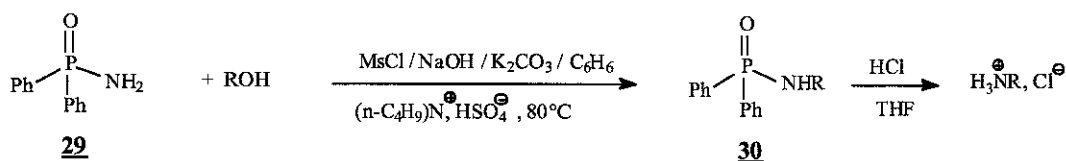
Schéma 50 :



Cette méthode est néanmoins d'intérêt limité car l'intermédiaire carbocationique est sujet à des réarrangements qui forment de nombreux produits secondaires. De plus, des conditions dures sont nécessaires pour l'hydrolyse de l'amide en amine.

En 1981 Zwierzak ^[100] a réalisé la conversion « one-pot » d'alcools allyliques en amines primaires par l'utilisation de diphenylphosphinamide **29** (schéma 51).

Schéma 51 :

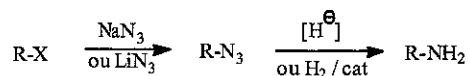


La N-alkylation de ce composé s'effectue en transfert de phase par attaque nucléophile de l'alcool sur le mésylate généré in-situ avec des rendements de l'ordre de 50%. L'hydrolyse acide du dérivé N-alkylé **30** permet ensuite d'obtenir le chlorhydrate de l'amine dans de très bonnes conditions.

3.2.1.3. A partir d'azotures allyliques :

La réduction sélective de la fonction azoture peut être réalisée soit par les hydrures métalliques ^[102], par hydrogénation catalytique sur support empoisonné ^[101] ou encore par Ph_3P ^[103] (schéma 52).

Schéma 52 :

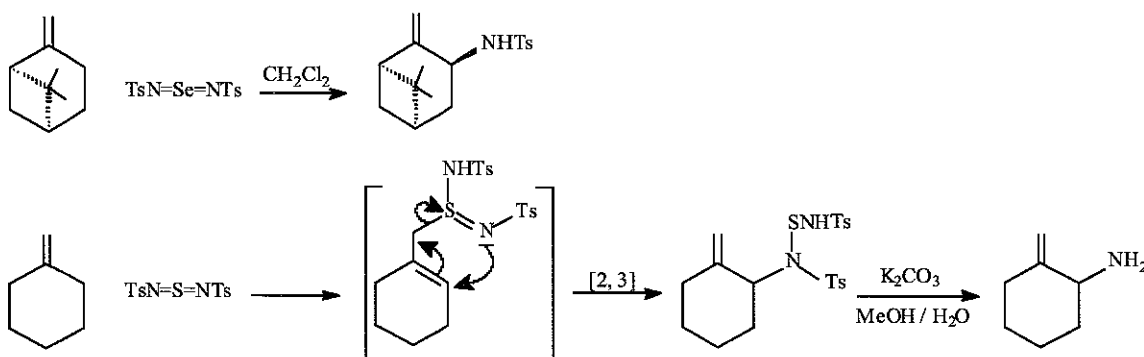


Cependant, l'inconvénient majeur de cette stratégie est la préparation de l'azoture lui-même car la substitution d'halogénures allyliques ou de dérivés d'alcools allyliques par l'azoture de sodium donne lieu très souvent à des transpositions allyliques générant des mélanges de produits.

3.2.1.4. A partir d'oléfines :

L'amination d'oléfines allyliques peut être réalisée par utilisation de dérivés sélénés ^[104-108] ou soufrés ^[109] d'imines (schéma 53).

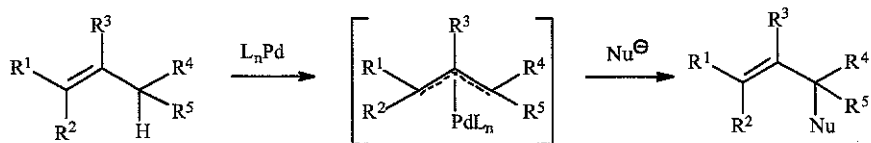
Schéma 53 :



Cependant, la grande toxicité des dérivés sélénés, la difficulté de préparation des dérivés soufrés et l'étape supplémentaire nécessaire pour l'hydrolyse de la fonction sulfonamide en font une méthode difficile d'utilisation.

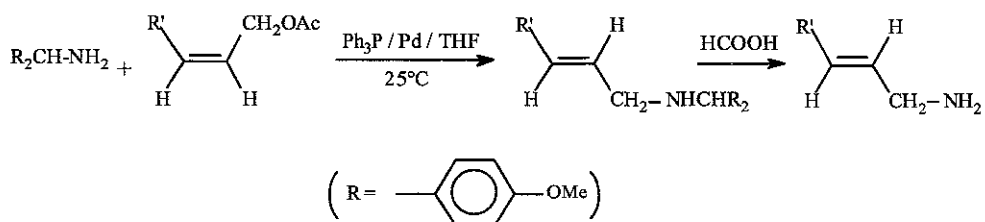
Il est bien connu que les complexes π -allyliques au palladium réagissent avec les nucléophiles pour former une grande variété de composés fonctionnalisés en position allylique ^[110-112] (schéma 54).

Schéma 54 :



Cette méthode, employée pour la préparation d'amines allyliques donne d'excellents résultats avec les amines primaires ou secondaires mais rien n'est décrit avec l'ammoniac. Ainsi la préparation d'allylamines primaires par cette méthode nécessite l'utilisation de la 4,4'-diméthoxybenzylamine en tant que nucléophile. Le produit d'alkylation résultant peut être alors transformé en amine primaire par hydrogénéolyse avec une solution d'acide formique ^[113-114] (schéma 55).

Schéma 55 :



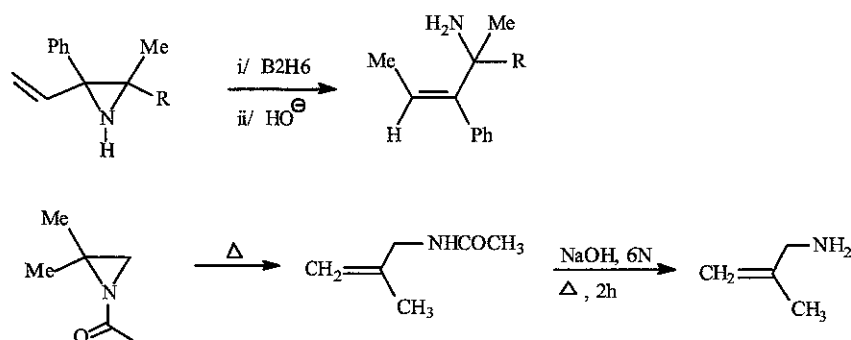
La stœchiométrie des réactifs doit être dans ce cas rigoureusement respectée sinon la réaction engendre des produits d'isomérisation et de bisalkylation.

3.2.1.5. Autres méthodes :

D'autres méthodes encore moins générales ont été employées avec plus ou moins de succès.

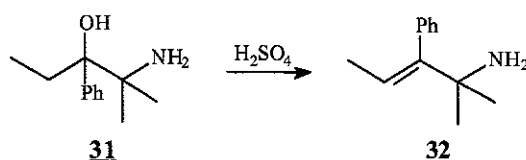
Citons parmi les plus efficaces l'hydroboration d'aziridines vinyliques ^[115-118] ou encore la pyrolyse de N-acétyl ou N-benzoylaziridines qui permettent selon les structures d'obtenir les amines primaires avec de bons rendements (de 51 à 93%) (schéma 56).

Schéma 56 :



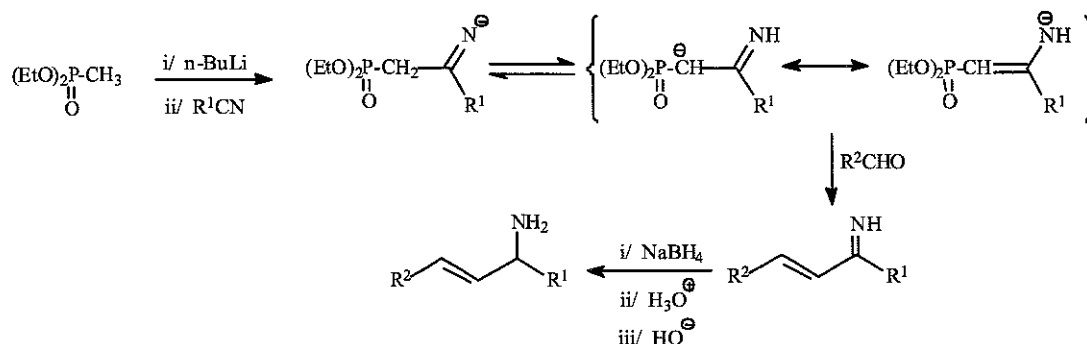
Les alcools α -aminés peuvent être dans certains cas des précurseurs intéressants. Ainsi, l'alcool **31** traité à l'acide sulfurique concentré donne l'amine primaire **32** avec un rendement de 85%^[116] (schéma 57).

Schéma 57 :



Une synthèse « one-pot » a récemment été développée par Oh^[119] à partir du méthylphosphonate de diéthyle lithié selon le schéma réactionnel 58 suivant ;

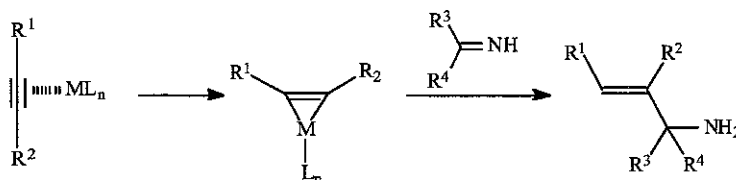
Schéma 58 :



Cette méthode permet d'obtenir des amines primaires allyliques de structures variées avec des rendements de 58 à 85%.

Enfin, l'utilisation récente de complexes au zirconium ^[120-121], au tantale ^[122] ou au titane ^[123] permet le couplage entre une imine et un alcyne et constitue un méthode efficace de synthèse d'allylamines primaires (schéma 59).

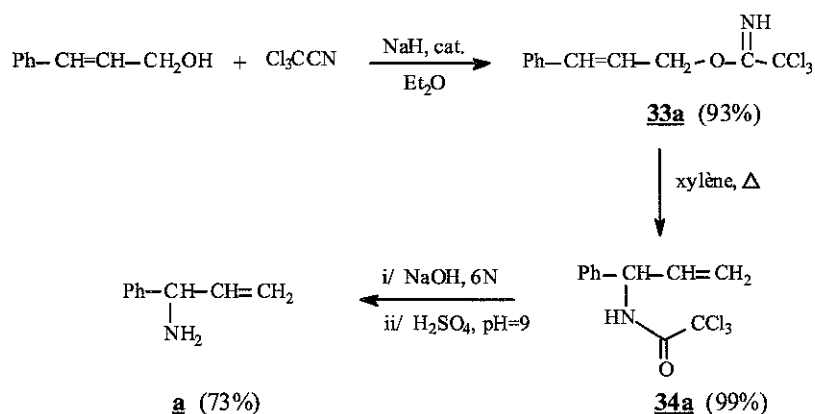
Schéma 59 :



3.2.2. Synthèse de la 1-phénylprop-2-én-1-ylamine **a** :

Compte tenu des résultats de ces différentes méthodes et de la disponibilité commerciale de la matière première, nous avons choisi de synthétiser l'amine **a** à partir de l'alcool allylique adéquate via le réarrangement [3,3] du trichloroacétimide correspondant selon le schéma réactionnel 60 suivant

Schéma 60 :



Ainsi l'alcool cinnamique, en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium réagit sur le trichloroacétonitrile et forme l'acétimide **33a** avec un rendement de 93%. Ce composé subit à reflux de xylène un réarrangement sigmatropique [3,3] de manière à former quantitativement le trichloroacétamide **34a** qui est aisément purifié par recristallisation dans l'hexane.

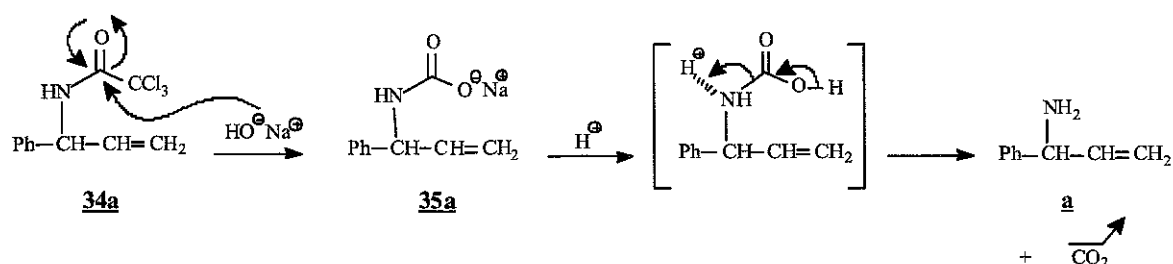
Des difficultés ont cependant été rencontrées lors de l'hydrolyse à la soude de **34a**. En effet, les premiers essais d'hydrolyse n'ont fourni **a** qu'avec de très faibles rendements.

Cette étape s'effectue dans un mélange éthanol-eau de manière à favoriser à la fois la solubilité de la soude et celle du composé organique. Mais l'éthanol, qui est miscible totalement à l'eau y entraîne une quantité importante d'amine qui est alors impossible d'extraire quantitativement malgré les extractions successives à l'éther de la phase aqueuse.

Enfin, un dégagement gazeux est observé lorsque le milieu réactionnel est acidifié.

Ces quelques observations indiquent le mécanisme probable d'hydrolyse du trichloroacétamide **34a** (schéma 61).

Schéma 61 :



L'attaque de l'anion hydroxyde sur **34a** conduit, par mécanisme d'addition-élimination, à la formation du carbamate de sodium **35a**. Ce sel stable et très soluble dans la phase aqueuse basique, ne se décomposerait que partiellement en amine et serait donc la cause des faibles quantités extraites de **a** à ce stade.

La neutralisation du milieu réactionnel conduit alors à la formation de l'acide carbamique correspondant. Ce composé, instable, se décompose immédiatement en amine avec dégagement de dioxyde de carbone.

L'étape d'hydrolyse a donc été réalisée selon le mode opératoire général suivant ;

L'acétamide **34a** dilué dans un minimum d'éthanol est agité vigoureusement une nuit en présence d'une solution de soude 6N. On acidifie ensuite jusqu'à pH 2 le mélange qui est ensuite concentré. L'amine **a** est alors relarguée par une solution de soude 6 N puis extraite de la phase aqueuse à l'éther. Le résidu huileux ainsi obtenu est distillé et fournit l'amine allylique primaire avec un rendement de 73% par rapport à l'acétamide mis en jeu.

3.3. Synthèse du phosphoramide intermédiaire **24** :

3.3.1. Par action directe de l'amine **a** sur le chlorure bisdiméthylaminophosphorique : Voie A :

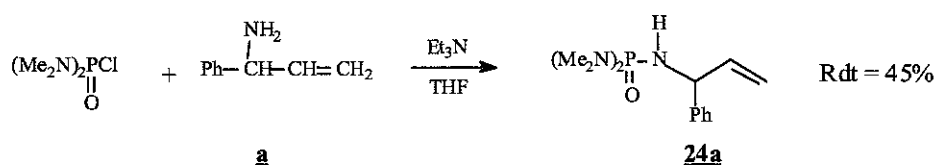
Nous savons que l'addition d'une amine primaire, telle que la méthylamine sur $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P(O)Cl}$ s'effectue de manière quantitative pour former le *N*-méthylbisdiméthylaminophosphoramide utilisé comme matière première pour la synthèse des phosphoramides non substitués en α ^[80] (schéma 62).

Schéma 62 :



Aussi une substitution du chlore par l'amine primaire **a** était donc envisageable (schéma 63). Son plus faible encombrement comparé à celui des amines **x** et **y** devait être un facteur plus favorable à ce type de réaction (cf. paragraphe 2.3).

Schéma 63 :



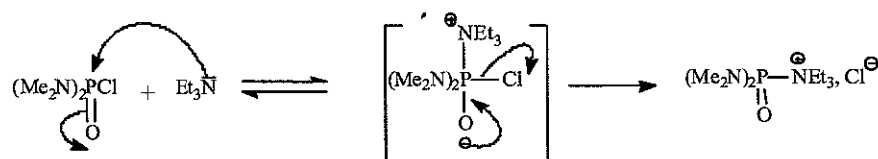
L'avancement de la réaction qui est réalisée dans le THF en présence d'un équivalent de triéthylamine est suivi par RMN ^{31}P .

Après 5 heures d'agitation à température ambiante, aucun changement n'est observé et seul le signal correspondant au chlorure phosphorique de départ est visible sur les spectres de RMN.

Le mélange est alors porté à reflux. Après 40 heures, un léger précipité blanc trouble la solution et un nouveau spectre de RMN ^{31}P indique l'apparition de deux signaux supplémentaires. En effet le spectre présente un signal à 28.35 ppm correspondant au chlorure phosphorique de départ et deux autres signaux à 18.75 ppm et 8.75 ppm intégrant dans des proportions respectives de 29, 52 et 19%.

Le mélange est alors filtré puis concentré. Les rapports d'intégration des différents signaux sur le spectre RMN ^1H semblent indiquer que le signal à 18.75 ppm en RMN ^{31}P correspondrait à celui du produit **24a**, tandis que celui situé à 8.75 ppm correspondrait au produit intermédiaire issu de l'attaque nucléophile de la triéthylamine sur le dérivé chloré (schéma 64).

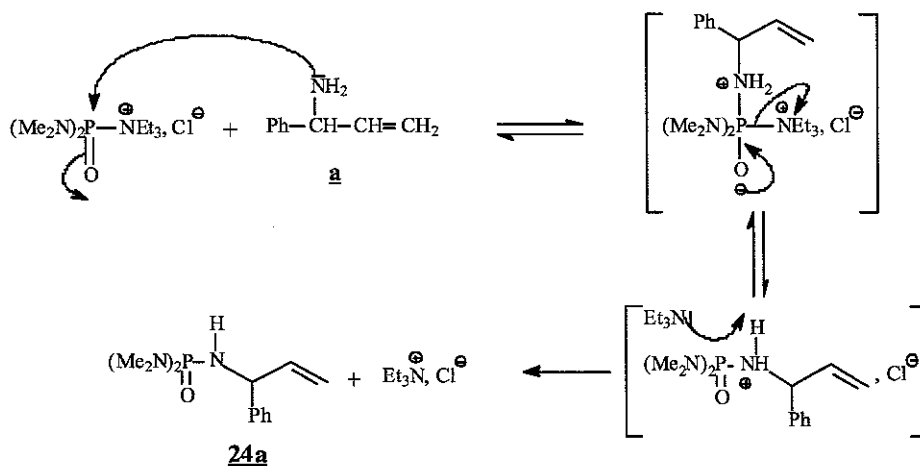
Schéma 64 :



Cet intermédiaire et le dérivé chloré de départ sont éliminés par lavage de la phase organique avec une solution de carbonate de sodium. Le phosphoramide **24a** est alors isolé avec un rendement de 45% par rapport à la quantité d'allylamine engagée.

Il apparaît donc, et cela pour les mêmes raisons que celles rencontrées avec les allylamines secondaires, que la réaction de substitution du chlore sur cet électrophile phosphorylé par une amine primaire reste néanmoins difficile. Il y a des raisons de penser que l'étape limitante de cette réaction est la substitution du motif triéthylamino par a puisque nous retrouvons du produit intermédiaire (schéma 65).

Schéma 65 :



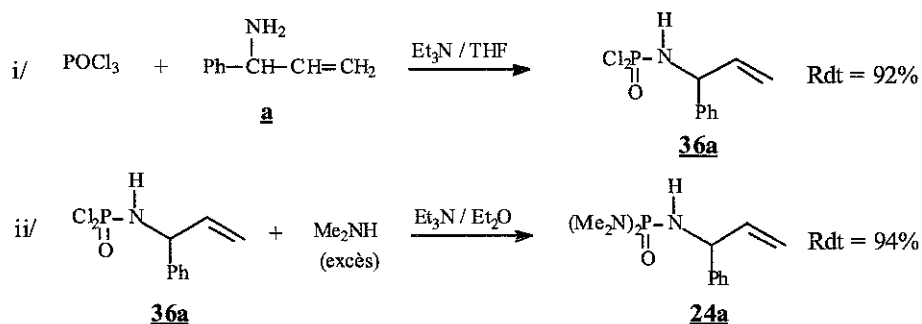
Afin d'améliorer le rendement de cette réaction, une étude sur l'influence des quantités d'amine mises en jeu, du solvant, ou du temps de réaction aurait pu être envisagée. Cependant compte tenu de la difficulté de préparation de l'amine allylique, nous avons préféré abandonner provisoirement cette voie de synthèse et adopter une stratégie différente.

3.3.2. A partir du trichlorure phosphorique : Voie B :

Comme nous l'avons déjà remarqué (cf. paragraphe 2.4) l'addition de l'amine secondaire allylique y sur POCl_3 suivie de l'addition de diméthylamine n'avait pu conduire au produit désiré 16y.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier cette même voie de synthèse en utilisant l'allylamine a, moins encombrée puisque primaire, et donc plus favorable à la production de 24a (schéma 66).

Schéma 66 :



Différents essais ont été réalisés à l'occasion de la première étape. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (tableau 2).

Tableau 2 :

essais	<u>a</u> / Et ₃ N	température de l'addition (C°)	température et temps d'agitation	36a Rdt brut (%)
1	1	+5	25°C, 18h	68
2	1	-20	-10°C, 4h	66
3	1	-5	25°C, 3h	92

Nous observons que la réaction d'addition de l'amine primaire sur le trichlorure phosphorique est très sensible aux conditions opératoires. En effet, la température de l'addition influe fortement sur les rendements de la réaction. De plus, POCl₃ est un composé très hygroscopique et il est essentiel de s'affranchir de toute trace d'eau et plus particulièrement d'utiliser du THF fraîchement distillé.

Le dérivé dichloré **36a** est finalement obtenu avec un excellent rendement (essai 3) après addition d'un équivalent de triéthylamine à -5°C puis agitation 3h à température ambiante.

Enfin, l'addition d'un excès de diméthylamine gazeuse en présence de triéthylamine sur le dérivé dichloré **36a** permet cette fois la substitution des deux atomes de chlore.

Cette réaction suivie par RMN ³¹P est également très rapide puisque 1h30 suffisent à l'ambiante pour obtenir le phosphoramide **24a** avec un rendement de 94%.

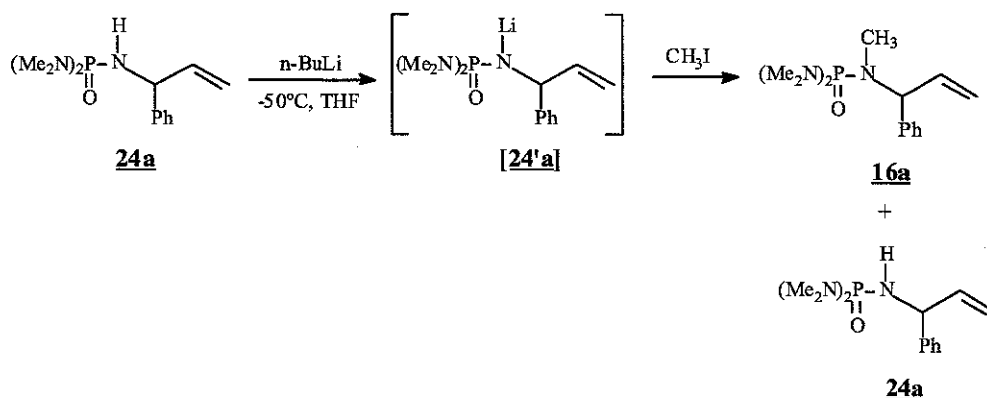
Ce résultat montre sans ambiguïté que le remplacement du groupement méthyle par un hydrogène sur l'azote tend à limiter les problèmes liés à l'électrophilie et à l'encombrement stérique au niveau du phosphore que nous avons rencontrés avec les amines secondaires.

Aussi, la voie B peut être avantageusement comparée à la voie A puisqu'elle permet d'obtenir le dérivé **24a** avec un rendement global de 86% contre 45% à partir de la même amine bien que la voie B comporte une étape supplémentaire.

3.4. Méthylation de **24a** : préparation du phosphoramide **16a** :

L'alkylation du *N*-(1-phénylprop-2-ényl)bisdiméthylaminophosphoramide **24a** par l'iodométhane s'effectue aisément par l'intermédiaire du phosphoramidure lithié [**24'a**] obtenu par addition du *n*-butyllithium sur le dérivé **24a** à -50°C (schéma 67).

Schéma 67 :



Cependant le rendement en produit d'alkylation dépend très fortement du mode opératoire adopté (tableau 3).

Tableau 3 :

essais	n-BuLi (éq.)	CH ₃ I (éq.)	H ₂ O (ml)	24a (%)	16a (%)
1	1	2	15	44	56 ^(a)
2	1	1	15	0	100 ^(b)

(a) lors de cet essai, le n-BuLi est additionné à -50°C puis le mélange est agité 15 minutes à cette température et 20 minutes à l'ambiante. CH₃I est alors additionné à -50°C puis le mélange agité 2h30 à température ambiante. 15 ml d'eau sont rapidement additionnés.

(b) Le n-BuLi est additionné à -50°C puis le mélange est agité 10 minutes à cette température. L'iodométhane est alors additionné et le mélange est agité 2h à -50°C . 15 ml d'eau sont rapidement additionnés.

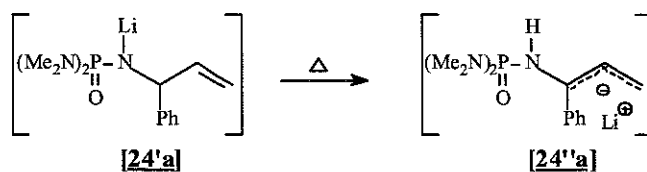
Ces résultats et certaines observations faites lors de la métallation laissent supposer que l'acidité de l'hydrogène situé sur l'azote est proche de celle de l'hydrogène allylique.

En effet dans les deux cas, l'addition à froid du butyllithium sur le composé **24a** provoque une coloration kaki très intense qui apparaît au point de chute de la goutte et qui disparaît avec l'agitation. A froid et après addition du butyllithium, le mélange réactionnel est orange.

Cependant lorsque le milieu réactionnel constitué du phosphoramidure [**24'a**] est réchauffé à température ambiante (essai 1) la coloration kaki réapparaît et persiste si on redescend à -50°C .

Ces observations conduisent à penser que le carbanion [**24''a**] est peut être formé via le phosphoramidure [**24'a**] quand la température passe de -50°C à 20°C (schéma 68).

Schéma 68 :



En effet, et bien qu'il ne s'agisse pas du même anion, cette coloration très intense avait déjà été rencontrée lors de tentatives d'addition des amidures secondaires allyliques sur $(\text{Me}_2\text{N})\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ (cf. paragraphe 2.3).

Toutefois, l'hydrolyse du premier essai conduit à un mélange de produit de départ et de produit de *N*-alkylation sans transposition de la double liaison, ce qui tendrait à prouver que la reprotonation s'effectue régiosélectivement en α à l'hydrolyse. Ceci montre aussi que **[24''a]** ne donne pas de C-alkylation en α ou en γ .

L'hypothèse d'un défaut de formation de **[24'a]** qui aurait pu être le résultat d'une erreur expérimentale a été écartée puisque cette expérience se révèle parfaitement reproductible.

Le phosphoramide **16a** est finalement obtenu quantitativement lors de cette dernière étape à partir de **24a** par addition successive de butyllithium puis de iodométhane à -50°C .

Ceci montre également que la transformation **[24'a]** en **[24''a]** ne se fait pas à -50°C .

4. Généralisation de la méthode à la synthèse de deux nouvelles structures α -méthyle et α -propyle :

La méthode qui vient d'être développée permet d'obtenir de façon très efficace le phosphoramide **16a**. Ce composé qui n'avait alors jamais été synthétisé est obtenu avec un très bon rendement de 45% à l'issue de 6 étapes à partir de l'alcool cinnamique.

L'efficacité de cette synthèse repose non seulement sur la bonne disponibilité des produits de départ, mais également parce que les produits intermédiaires phosphorylés sont obtenus très purs et donc sans produits secondaires. Ceci permet d'éviter les purifications très difficiles qui font chuter les rendements de ce type de composé.

De manière à vérifier que cette voie d'accès peut être généralisable à d'autres structures deux nouveaux composés ont été synthétisés ; le *N*-méthyl-*N*-(but-3-én-2-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide **16b** et le *N*-méthyl-*N*-(hex-1-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **16c** (schéma 69).

Schéma 69 :

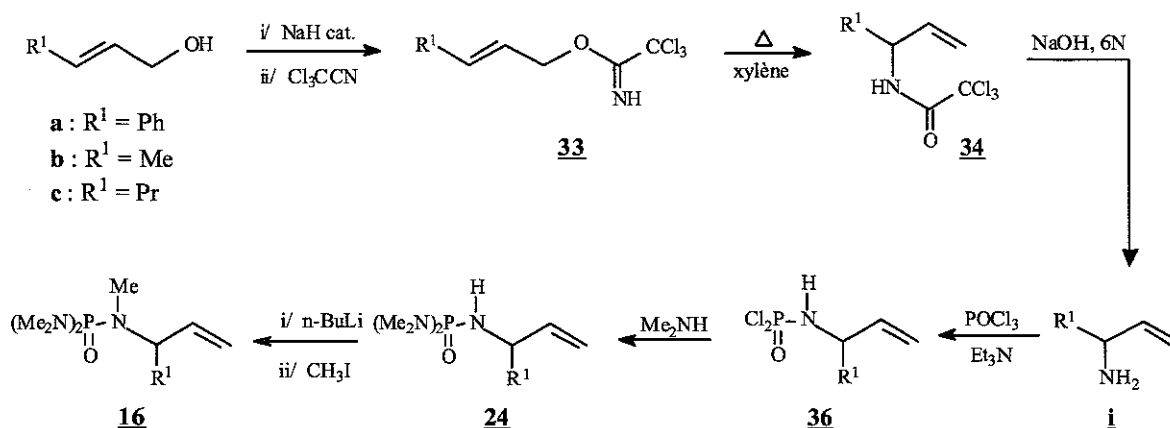


Ces composés ajoutés à **16a** permettront par la suite de mieux cerner le champ d'application de la méthode et d'affirmer, ou d'infirmer, que l'utilisation des phosphoramides éthyléniques est une méthode de choix pour obtenir facilement et avec des structures variées des équivalents homoénolates de cétones.

4.1. Résultats :

Les deux composés **16b** et **16c** ont été synthétisés selon le mode opératoire élaboré au paragraphe 3 à partir de l'alcool crotylique et du hex-2-én-1-ol respectivement (schéma 70).

Schéma 70 :



Les rendements obtenus lors des différentes étapes sont rassemblés dans le tableau 4 suivant

Tableau 4 :

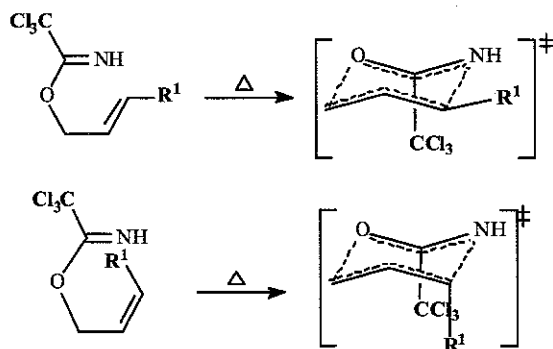
entrée	R^1	Rendements						
		<u>33</u> %	<u>34</u> %	<u>i</u> %	<u>36</u> %	<u>24</u> %	<u>16</u> %	<u>16</u> % ^(d)
1	Ph	<u>33a</u> 93	<u>34a</u> 99	<u>a</u> 73	<u>36a</u> 92	<u>24a</u> 94	<u>16a</u> 92 ^(b)	<u>16a</u> 53 ^(b)
2	Me	<u>33b</u> 95	<u>34b</u> 90	<u>b</u> 89 ^(a)	<u>36b</u> 95	<u>24b</u> 75	<u>16b</u> 91 ^(c)	<u>16b</u> 50 ^(c)
3	Pr	<u>33c</u> 96	<u>34c</u> 99	<u>c</u> 68	<u>36c</u> 90	<u>24c</u> 94	<u>16c</u> 83 ^(c)	<u>16c</u> 46 ^(c)

(a) amine obtenue sous forme de chlorhydrate
 (b) rendement du produit brut
 (c) rendements après distillation sous pression réduite
 (d) rendements globaux à l'issue des 6 étapes

Alors que la transposition des acétimides 33 en acétamides 34 s'effectue quantitativement pour $R^1 = \text{Ph}$ et $R^1 = \text{Pr}$, nous observons un rendement légèrement inférieur pour $R^1 = \text{Me}$ (entrée 2). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'origine des alcools allyliques utilisés.

En effet, nous savons que les réarrangements de type Claisen d'éthers allyliques s'effectuent préférentiellement via un état de transition de forme chaise qui est favorisé de près de 2,5 kcal/mol par rapport à la forme bateau (schéma 71).

Schéma 71 :



Ainsi comme le montre clairement ce schéma, on observe que l'état de transition de la transposition de l'éther de conformation E est plus stable thermodynamiquement que celui de l'éther Z pour lequel il existe une interaction 1,3 diaxiale entre les substituants trichlorométhyle et R^1 . La transposition du composé Z doit être alors moins rapide que celle du composé E.

Comme c'est un simple système allylique qui nous intéressait pour la suite de notre étude, aucune attention n'a été apportée sur la conformation Z ou E de la double liaison des alcools de départ. Aussi, ce sont les moins onéreux qui ont été utilisés, c'est à dire le trans-hex-2-én-1-ol ($R^1 = Pr$) et un mélange d'isomères Z et E pour l'alcool cinnamique ($R^1 = Ph$) et l'alcool crotylique ($R^1 = Me$).

La proportion d'isomère Z de l'alcool cinnamique commercial est négligeable et n'altère en rien la vitesse de transposition de son dérivé **33a**. Ce n'est par contre plus le cas pour le dérivé de l'alcool crotylique **33b** qui voit sa vitesse de transposition ralentie par la quantité d'isomère Z présent dans l'échantillon commercial.

Enfin, le prolongement de la durée de la réaction n'améliore pas le rendement de la transposition de **33b** qui finit par se dégrader à cette température.

Ainsi, après 12 heures à reflux de xylène, 99% de rendement sont observés pour $R^1 = Ph$ ou Pr et 90% pour $R^1 = Me$.

On observe également une différence de près de 20% entre les rendements de **24a** et **24c** et celui obtenu pour **24b**. Cette variation n'est pas due à une différence de réactivité des composés **36** vis à vis de la diméthylamine puisque les rendements bruts déterminés par RMN ^{31}P sont tous identiques, mais plutôt à une différence de solubilité des composés dans la phase aqueuse.

En effet, de manière à éliminer les traces de phosphates formés lors de l'hydrolyse des composés **36** résiduels, les composés **24**, dilués préalablement dans le dichlorométhane, sont traités avec une solution saturée de carbonate de sodium. Alors que les composés **24a** et **24c** sont récupérés totalement, une partie de **24b** est solubilisée en phase aqueuse et ne peut être extraite en sa totalité.

Ainsi le caractère lipophile ou hydrophile de ce genre de composé varie fortement en fonction de la taille du substituant situé sur le carbone α et une différence de seulement 2 carbones suffit pour modifier la solubilité dans l'eau.

Le traitement final de **24** par le butyllithium puis par l'iodométhane permet d'obtenir les phosphoramides **16** avec de très bons rendements. Contrairement à **16a** qui ne peut être distillé sans dégradation importante, les phosphoramides **16b** et **16c** sont facilement purifiables par distillation sous pression réduite.

Finalement, les phosphoramides **16a**, **16b**, **16c** sont obtenus à partir des alcools allyliques commerciaux et à l'issue de 6 étapes avec des rendements respectifs de 45, 50 et 46%.

4.2. Conclusion :

Nous venons de mettre au point une méthode de synthèse permettant d'obtenir pour la première fois des phosphoramides éthyléniques α -substitués.

Les différents problèmes rencontrés dans cette partie du travail ont conduit à effectuer une étude précise de l'influence des substituants azotés et oxygénés sur l'électrophilie du phosphore, et de tenir compte également des paramètres stériques pour déterminer l'ordre d'introduction des différents substituants sur POCl_3 .

La nature du groupement R^1 a très peu d'influence sur le rendement global puisque pour les trois structures les rendements sont semblables après les 6 étapes que comporte cette synthèse.

Enfin, la très bonne disponibilité des composés de départ et leur faible coût font de cette synthèse une méthode efficace et générale permettant d'obtenir des phosphoramides éthyléniques α -substitués avec des ramifications variables.

La suite de ce travail sera consacré dans un premier temps à l'étude de la formation et de la stabilité des carbanions mésomères dérivés de ces trois structures, puis à la validation de la méthode.

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

CHAPITRE II

Formation et stabilité des carbanions dérivés des phosphoramides 16

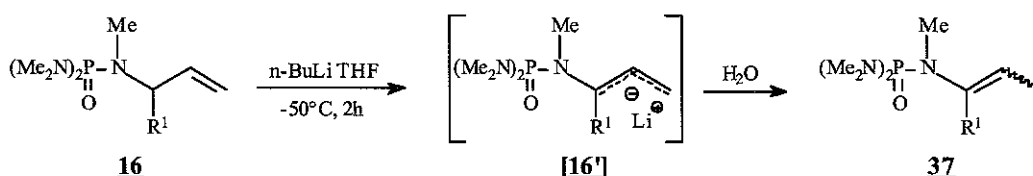
1. Caractéristiques RMN ^1H et ^{31}P des précurseurs **16** et de leurs produits transposés **37** :

1.1. Formation et hydrolyse des carbanions **[16']** :

En premier lieu, nous nous sommes placés dans les conditions décrites par Coutrot et Savignac ^[74-76] pour la préparation des carbanions dérivés des phosphoramides aliphatiques non substitués en α pour former les carbanions **[16']** à partir des produits de départ **16**.

Ainsi, l'action du butyllithium à -50°C dans le THF conduit après deux heures d'agitation à l'arrachement de l'hydrogène allylique et à la formation du carbanion mésomère correspondant. L'hydrolyse rapide à -50°C des carbanions **[16']** fournit exclusivement le composé transposé **37** (schéma 72).

Schéma 72 :



Ainsi, le bon recouvrement de la liaison P-N qui tend à se conjuguer avec la liaison éthylénique, ajouté aux effets stéréoélectroniques s'exerçant au niveau du phosphore favorisent l'arrachement du proton allylique et orientent régiosélectivement la reprotonation sur le pôle γ .

Ces anions mésomères **[16']** dérivés des structures où le carbone α est substitué par un groupement R^1 sont donc beaucoup plus régiosélectifs à l'hydrolyse que ceux dérivés des structures non substituées en α . En effet, l'hydrolyse rapide des anions dérivés de ces dernières structures conduit à un mélange de produits issus de reprotonation α et γ dont les rapports respectifs varient de 82/18 à 23/77 selon les structures ^[74-76].

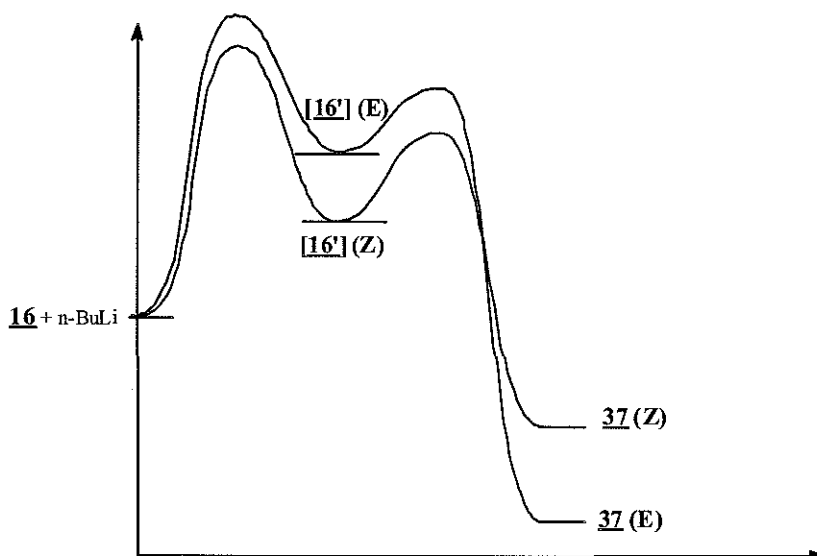
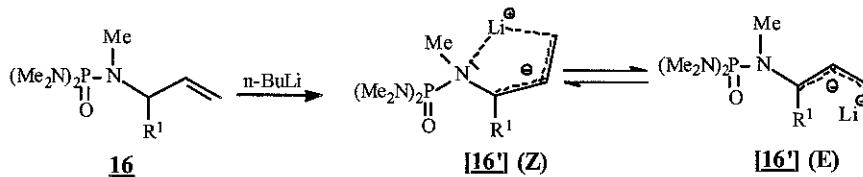
Nous remarquons également que la configuration de la double liaison des produits transposés **37b** et **37c** dépend de la température à laquelle l'hydrolyse est effectuée.

Ainsi, lorsque les carbanions mésomères **[16'b]** et **[16'c]** sont "quenchés" (hydrolysés rapidement) à basse température (-50°C), seuls les composés **37b** et **37c** de configuration Z sont obtenus. En revanche, si on remonte en température avant l'hydrolyse, un mélange variable d'isomères Z et E est obtenu.

Cette caractéristique n'est cependant pas observée pour la structure phényle ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) puisque l'hydrolyse du carbanion **[16'a]** conduit invariablement au composé transposé **37a** de configuration Z quelle que soit la température.

Ces résultats peuvent facilement s'expliquer par un diagramme énergétique (schéma 73).

Schéma 73 :



Aussi, à basse température, la chélation interne du lithium par le doublet de l'azote impose au carbanion **[16']** une stéréochimie Z qui est le carbanion le plus stable. L'hydrolyse rapide fournit alors l'oléfine de configuration Z (**37b-c (Z)**) qui est le produit cinétique.

L'augmentation de la température (ou l'ajout d'un complexant tel que le HMPT) déstabilise cette chélation et un équilibre s'établit entre les deux types d'anion Z et E. L'hydrolyse fournit alors un mélange de produits transposés cinétique **37 (Z)** et thermodynamique **37 (E)**.

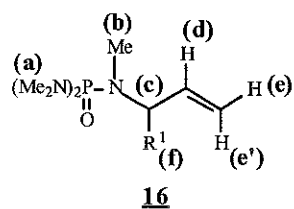
Enfin, l'encombrement beaucoup plus important du phényle comparé au méthyle ou au propyle impose à l'anion **[16'a]** la configuration Z qui est conservée lors de l'hydrolyse pour fournir le produit **37a (Z)** qui est le produit thermodynamiquement stable.

1.2. Caractéristiques RMN ^1H et ^{31}P des produits **16** et **37** :

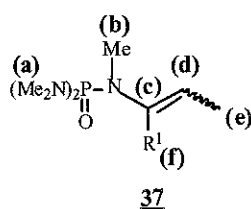
L'analyse RMN ^1H et ^{31}P à la fréquence de 250 MHz a permis de déterminer les déplacements chimiques et la multiplicité des différents signaux des composés **16** et **37**. (tableau 5 au verso).

Comme nous pouvons le voir, les spectres des RMN ^1H et ^{31}P des produits transposés et non transposés sont nettement différenciés.

Tableau 5 :



16i	R ¹	RMN ¹ H δ (ppm)									RMN ³¹ P δ (ppm)	
		(a)	(a')	(b)	(c)	(d)	(e)	(e')	(f _i)	(f ₂)		(f ₃)
16a	Ph	2.63 m	2.66 d	2.42 d	5.36 m	6.16 ddd	5.36 m		7.24-7.40 m			22.80
16b	Me	2.66 d		2.44 d	4.23 m	5.88 ddd	5.12 d	5.14 d	1.24 d	22.74
16c	Pr	2.63 d	2.64 d	2.46 d	4.00 m	5.86 ddd	5.15 m	1.54 m	1.33 m	0.94 t		22.68



37i	R ¹	RMN ¹ H δ (ppm)								configuration	RMN ³¹ P δ (ppm)
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f _i)	(f ₂)	(f ₃)		
37a	Ph	2.56 d	2.93 d	..	5.85 q	1.94 dd	7.19-7.51 m			Z	18.00
37b	Me	2.67 d	2.72 d	..	5.24 q	1.65 m	1.84 m	Z	18.19
		2.64 d	2.76 d	..	5.30 m	1.61 m	1.81 m	E	19.40
37c	Pr	2.67 d	2.76 d	..	5.21 q	1.68 ddt	2.15 m	1.50 tq	0.92 t	Z	18.13
		2.65 d	2.79 d	..	5.31 qd	1.63 dd	2.15 m	1.50 tq	0.94 t	E	19.57

D'une part, les signaux observés en RMN ^{31}P sont largement déplacés à champ fort par la transposition de la double liaison. Ainsi, alors que les composés de départ ont un déplacement chimique du phosphore situé vers 22.7 ppm, celui de leur produit transposé est déplacé à 18.1 ppm. Cette variation peut s'expliquer par l'effet mésomère de l'azote lui-même conjugué à la double liaison qui blinde l'atome de phosphore.

D'autre part, l'identification des ènephosphoramides **16** et **37** est facilitée par le déplacement du substituant méthyle (b) sur l'azote qui représente une «sonde de transposition». Ainsi, les hydrogènes de ce motif qui donnent un doublet entre 2.42 et 2.46 ppm pour le phosphoramide **16** subissent un déplacement à champ faible après transposition et ressortent en un nouveau doublet situé entre 2.72 et 2.93 ppm selon la structure.

Cette variation correspond à un effet d'anisotropie diamagnétique de la double liaison lorsqu'elle se conjugue à l'azote en se rapprochant de la même façon du groupe (b).

Cet effet anisotropique est par contre beaucoup moins perceptible pour les quatre autres substituants méthyles (a) qui ont un déplacement chimique presque constant. Ceci est dû à l'éloignement de ces hydrogènes vis à vis de la double liaison.

De plus, la configuration de la double liaison de produits transposés **37** peut être déterminée par RMN ^1H ou RMN ^{31}P .

A titre d'exemple, les spectres de RMN ^1H et ^{31}P des composés **16b**, **37b** et du produit **39bb** issu de l'alkylation de l'anion [**16'b**] par le iodométhane sont représentés au schéma 74.

Ainsi en RMN ^{31}P le signal du produit **37b** de configuration Z se situe à 18.19 ppm tandis que celui du composé de configuration E est légèrement plus déblindé et sort à 19.4 ppm.

L'observation du couplage ^4J allylique en RMN ^1H entre les deux massifs (d) et (f) est également caractéristique des composés **37** de configuration E.

En effet, le signal de l'hydrogène (d) du composé **37b** (Z) pur (deuxième spectre) se présente en un quadruplet qui correspond au couplage ^3J avec les protons (e). Celui du même hydrogène (d) du composé **37b** (E) (troisième spectre) se présente par contre en un multiplet correspondant non seulement au couplage ^3J mais également au couplage ^4J allylique avec les hydrogènes du massif (f). Cette observation est confirmée par l'apparition de nouveaux signaux pour les hydrogènes (f) et (e) attribuables à **37b** (E) (troisième spectre).

Mentionnons aussi dès à présent que le signal du proton vinylique (d), ajouté à la disparition de celui du proton allylique (c) seront aussi d'une grande utilité dans la suite du travail pour évaluer les taux d'alkylation du carbanion [**16'**] dans les bruts obtenus **39**.

En effet, bien que le déplacement chimique de (d) varie très peu entre le produit transposé **37** et le produit d'alkylation **39**, la multiplicité de ce signal est caractéristique du produit obtenu après réaction avec un électrophile.

Ainsi, s'il se présente sous forme d'un quadruplet (deuxième spectre), l'hydrogène (d) appartient au produit d'hydrolyse **37**. Par contre si ce signal est un triplet (quatrième spectre), alors il appartient au produit d'alkylation.

Enfin, le taux d'alkylation sera déterminé directement par l'intégration de ces différents signaux.

Schéma 74 :

Spectres RMN ^{31}P des composés 16b, 37b et du produit issu de l'alkylation au iodométhane
39bb :

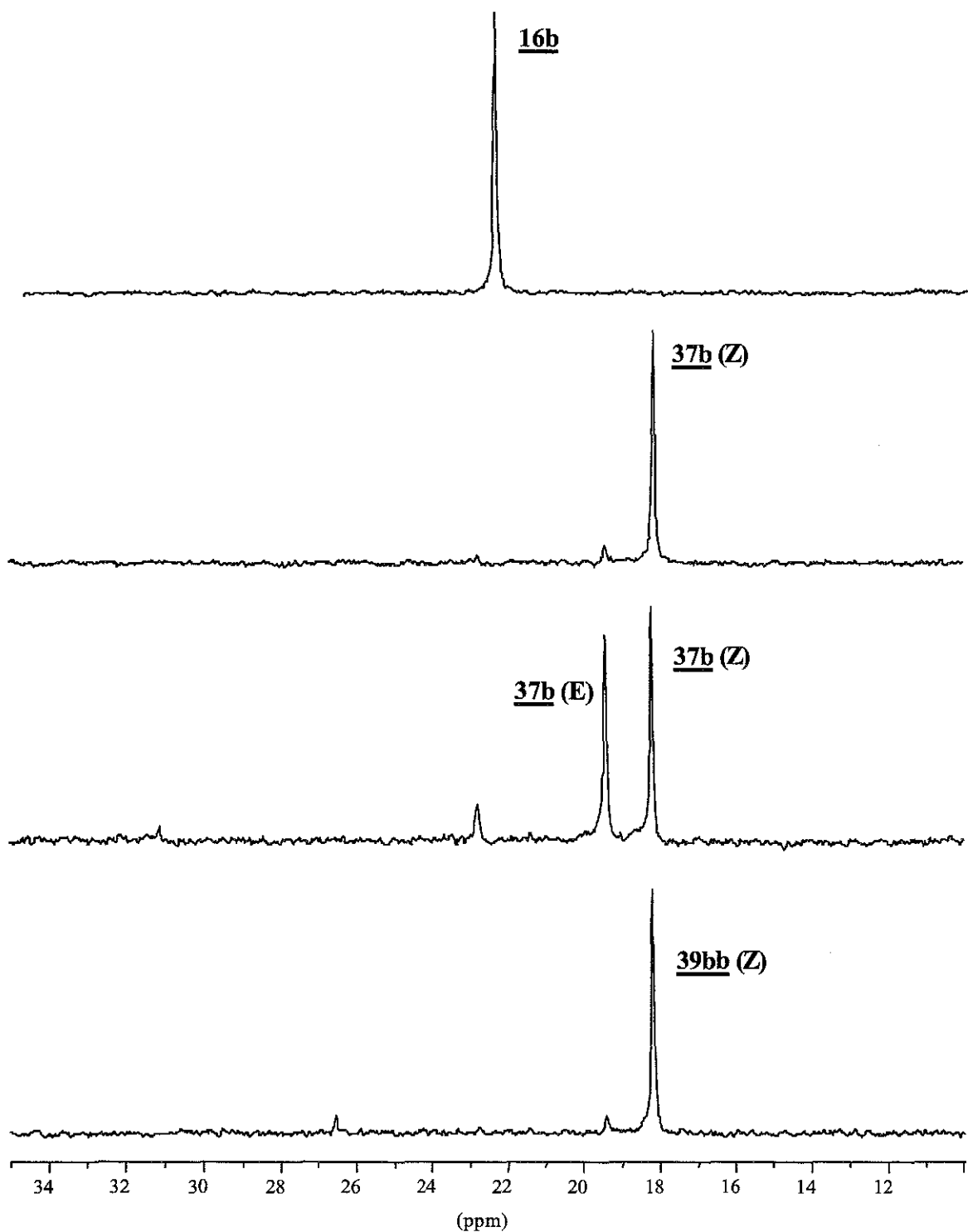
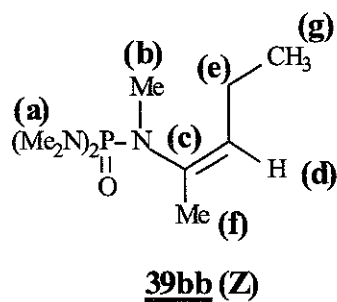
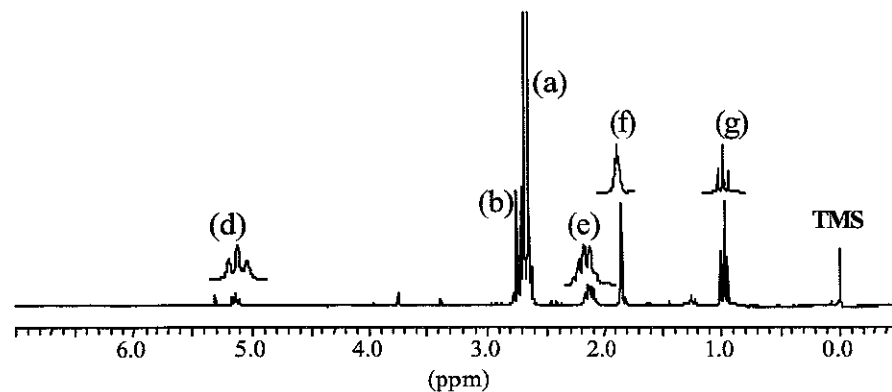
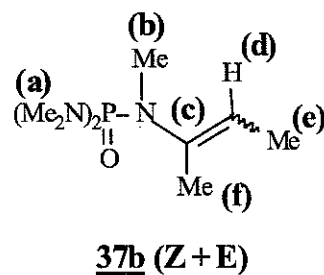
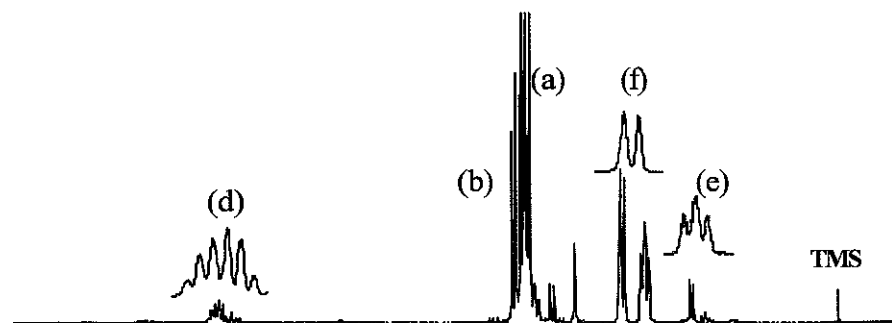
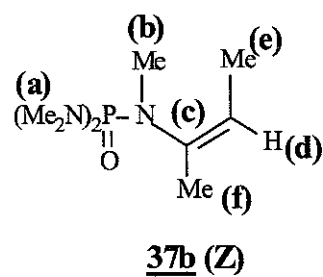
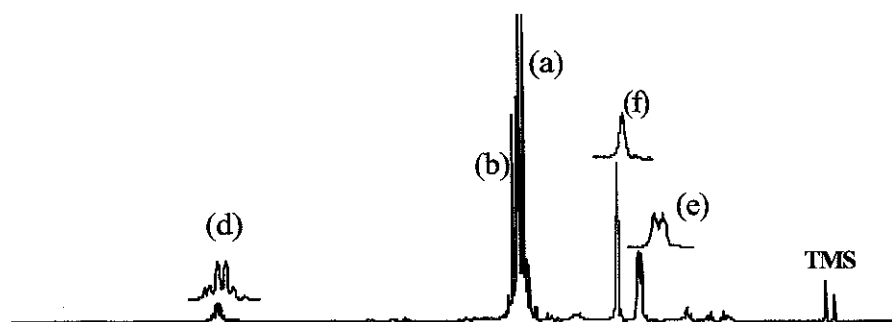
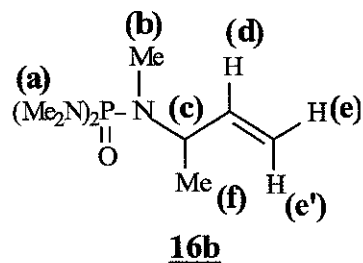
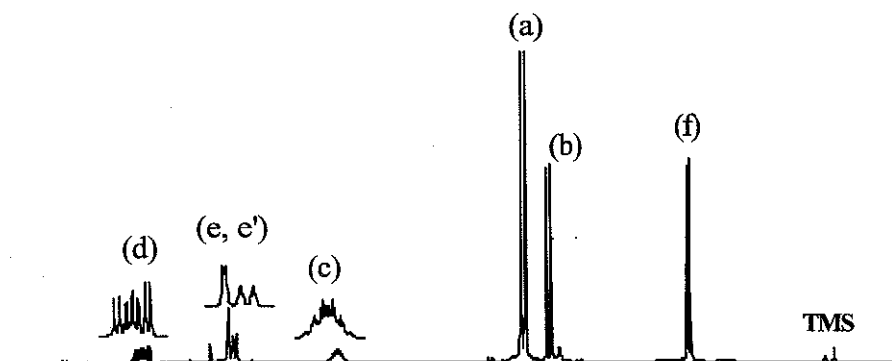


Schéma 74 :

Spectres RMN ^1H des composés **16b**, **37b** et du produit issu de l'alkylation au iodométhane
39bb :



2. Etude des conditions de formation et de stabilité des carbanions [16'] :

Certaines observations telles que l'apparition immédiate de la couleur attribuée à l'anion ou la génération en quantité anormale de produit transposé **37** quand on essaye d'obtenir une alkylation, nous ont conduit à faire une étude précise des conditions de formation et des limites de stabilité des anions [16'] en fonction de différents paramètres comme le temps, la température ou encore la quantité de base introduite.

2.1. Méthodologie utilisée :

Cette étude a été réalisée en suivant l'évolution en RMN ^{31}P « sweep-off » des signaux des différentes espèces en fonction des paramètres énumérés ci-dessus. Cette technique RMN dite « sweep-off » permet de faire le spectre d'un échantillon prélevé directement du milieu réactionnel sans faire un traitement préalable. Ainsi, de la même façon que la chromatographie sur couche mince, cette technique permet d'observer l'évolution des espèces au cours du temps avec l'avantage de pouvoir quantifier les différents produits.

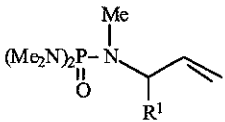
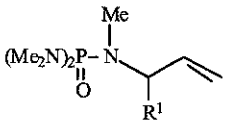
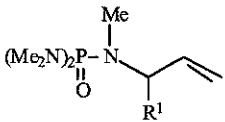
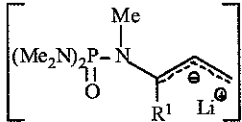
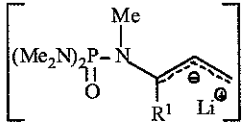
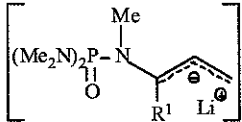
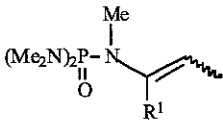
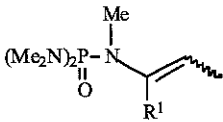
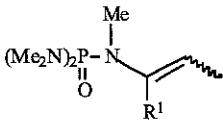
L'utilisation de cette méthode se fait assez facilement avec les molécules contenant du phosphore qui est un atome facilement observable en RMN.

Cependant, les déplacements chimiques observés au cours d'une expérience de RMN peuvent fluctuer en fonction du solvant utilisé, de la concentration de l'échantillon et de la température à laquelle sont effectuées les accumulations.

Aussi, un tube de référence de l'espèce de départ est préalablement préparé dans le même mélange de solvants et avec les mêmes conditions de dilution que celles du milieu réactionnel. Ce tube permettra alors d'attribuer un déplacement chimique de « sweep-off » à l'espèce de départ, et le déplacement des autres espèces générées lors de l'expérience sera déterminé par rapport à cette référence (tableau 6).

Tableau 6 :

Comparaison des déplacements chimiques de **16**, [16'] et **37** dans le CDCl_3 ou en sweep-off dans le THF en RMN ^{31}P :

										
	16a	16b	16c	[16'a]	[16'b]	[16'c]	37a	37b	37c	
CDCl_3	22.80	22.74	22.68	18.00	18.19	18.13	Z
							..	19.40	19.57	E
THF	20.90	21.00	21.00	22.7	21.9	22.6	16.50	16.50	16.35	Z
							17.40	17.00	17.30	E

Ainsi, comme le montre ce tableau, les déplacements chimiques des atomes de phosphore glissent à champ fort lorsque les spectres sont effectués dans le THF. Cette différence de 1.50 à 2.40 ppm est essentiellement due aux différentes susceptibilités magnétiques des deux solvants.

Les déplacements chimiques des carbanions mésomères ont pu être déterminés et sont déblindés de 0.9 à 1.8 ppm par rapport aux phosphoramides 16 dont ils sont issus.

Différentes expériences ont été menées afin de déterminer en premier lieu la cinétique de formation et le domaine de stabilité des carbanions [16'] puis les mécanismes mis en jeu lors de l'addition du butyllithium.

La vitesse de formation à -50°C de ces anions mésomères a été déterminée à partir de l'addition d'un équivalent de butyllithium sur une solution de 16 dans le THF par analyse RMN ^{31}P immédiate d'échantillons prélevés à intervalles de temps réguliers.

La remontée par paliers de la température du milieu réactionnel a permis ensuite de cerner le domaine de stabilité de ces carbanions.

Enfin, des résultats très intéressants ont été obtenus en observant l'évolution des différentes espèces de la réaction de déprotonation en fonction de la quantité de butyllithium additionnée. Ainsi, après chaque fraction de 0.25 équivalent de base additionnée à -50°C , un échantillon est prélevé immédiatement et aussitôt analysé par RMN ^{31}P . L'évolution au cours du temps de ces différents prélèvements est également suivie à température ambiante.

2.2. Carbanion [16'a] dérivé de la structure phényle 16a :

L'action du butyllithium à -50°C dans le THF conduit immédiatement à la formation du carbanion mésomère [16'a]. En effet, dès la fin de l'introduction d'un équivalent de base, un seul signal à 22.7 ppm est observé en RMN ^{31}P .

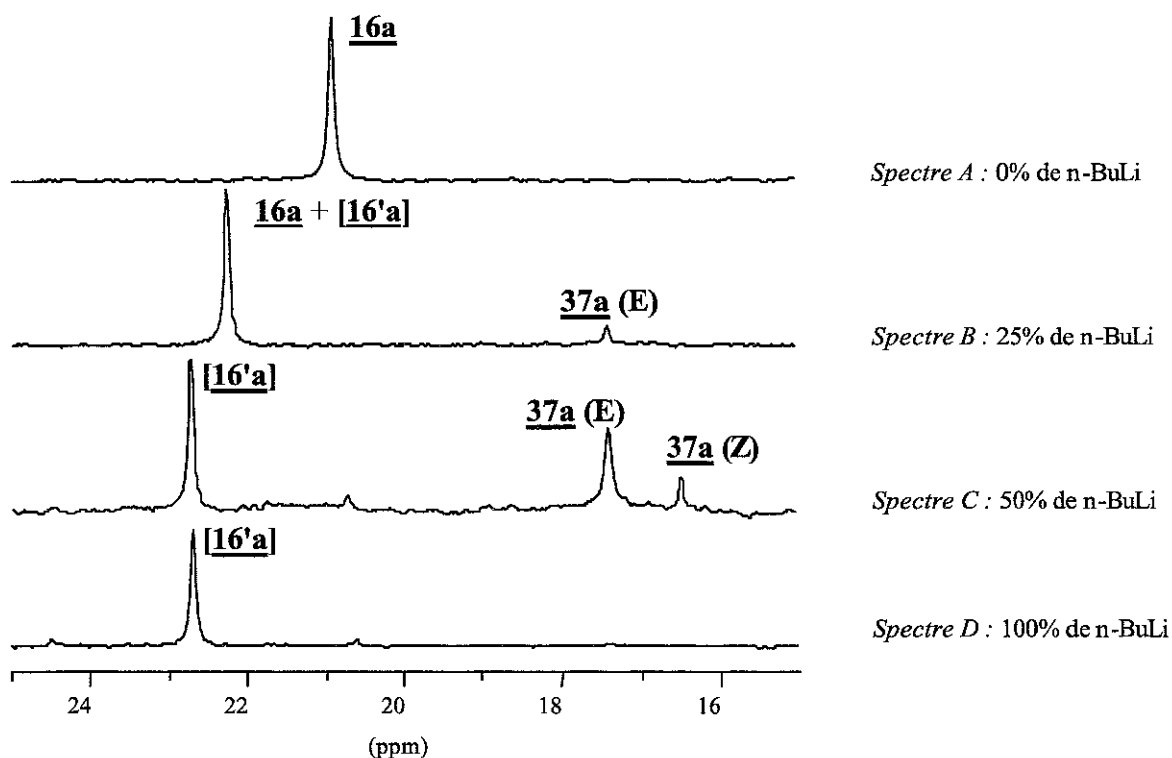
Ce carbanion de couleur vert bouteille dans le THF est particulièrement stable à -50°C ou à température ambiante (4 heures) et peut même être encore utilisé après 1 heure à reflux dans le THF, temps limite après lequel il commence à se dégrader à cette température.

La stabilité particulière de ce carbanion peut s'expliquer par la délocalisation électronique qui peut s'effectuer sur un total de 9 carbones grâce à la présence du noyau aromatique en position allylique.

La formation du carbanion [16'a] au fur et à mesure de l'addition du butyllithium a été suivie et les spectres des échantillons correspondants à chaque fraction sont représentés au schéma 75 page suivante.

Schéma 75 :

Evolution des différentes espèces en fonction de la quantité additionnée de butyllithium à -50°C :



Lors de la première moitié de l'addition du butyllithium (spectres A, B et C) on observe le glissement à champ faible du signal correspondant initialement au produit de départ **16a** vers celui de son dérivé carbanionique **[16'a]** (c'est à dire de 20.9 ppm vers 22.7 ppm). Ce signal de coalescence qui est le reflet de l'équilibre existant entre ces deux espèces montre d'une part que **la reprotonation α de [16'a] par 16a est totalement réversible** et d'autre part que **la vitesse d'échange du proton** entre ces deux espèces est **plus rapide que le temps de relaxation de l'atome de phosphore**. C'est en effet pour cette raison qu'un signal unique est observé.

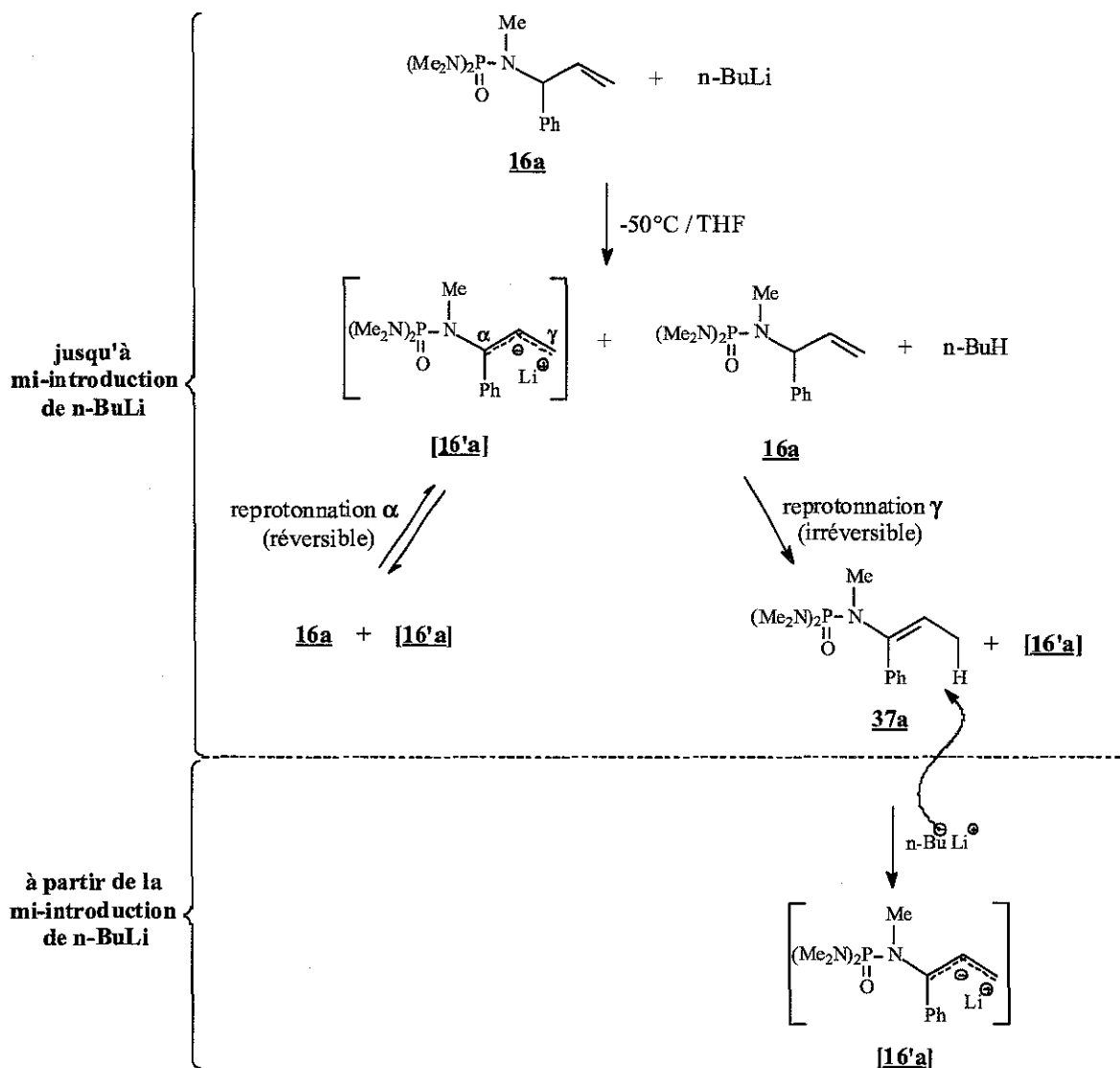
Le déplacement chimique de ce signal de coalescence est alors directement proportionnel à la quantité de carbanion présent dans l'équilibre.

Ainsi par exemple, un signal correspondant à une proportion de **25%** de carbanion pour **75%** de phosphoramide **16a** devrait avoir un déplacement chimique théorique de : $0.25 \times 22.7 + 0.75 \times 20.9 = 21.35$ ppm.

Or on observe qu'à ce stade de l'introduction (spectre B) le signal de coalescence entre **[16'a]** et **16a** est toujours plus déblindé que cette valeur théorique, ce qui semble indiquer un rapport **[16'a]/16a** plus important dans ce cas que celui auquel on peut s'attendre théoriquement avec 0.25 équivalents de butyllithium additionnés.

Ce phénomène est en fait le résultat de la reprotonation en γ du carbanion **[16'a]** par le phosphoramide de départ **16a** qui conduit à la production de **37a** (schéma 76).

Schéma 76 :



En effet, on observe toujours jusqu'à la fin de l'introduction du butyllithium les signaux à 17.40 et 16.50 ppm correspondants au produit transposé **37a** (E) et (Z) (spectres B et C).

Ce processus d'autocatalyse a alors pour effet de consommer du phosphoramide de départ **16a** au profit de **37a**. La quantité de carbanion restant constante au cours de ce processus et correspondant à celle de butyllithium additionné, le rapport **[16'a]/16a** augmente et provoque le déplacement à champ faible du signal de coalescence.

On comprend donc que par ce processus il puisse y avoir à mi-introduction du n-BuLi 50% du carbanion formé **[16'a]** et 50% de phosphoramide transposé **37a** (spectre C).

Une expérience annexe consistant à additionner une petite quantité de phosphoramide initial **16a** à un tube contenant exclusivement du carbanion a permis d'affirmer l'existence de ce processus d'autocatalyse. On observe en effet le déplacement à champ fort du signal

correspondant initialement à **[16'a]** de 22.7 ppm vers 22.4 ppm et l'apparition d'un signal à 17.40 ppm attribué au produit transposé **37a** de configuration E.

On doit s'interroger à ce niveau de l'explication de ce qui peut apparaître comme une contradiction. Il a été en effet affirmé que le seul produit d'hydrolyse du carbanion **[16'a]** était le produit transposé **37a (Z)** (paragraphe 1.1), et ceci quelle que soit la température d'hydrolyse.

S'il apparaît en cours de réaction du produit **37a (E)** ou si l'on provoque sa formation comme dans le cas de l'expérience précédente, c'est certainement parce qu'il est produit à la suite de la déstabilisation de la chélation intramoléculaire favorisant une configuration Z du carbanion **[16'a]** provoquée par le produit de départ **16a** qui agirait alors à la façon d'un agent complexant le lithium sur le mode du HMPT. Dans ces conditions on a vu en effet que le HMPT (ou une augmentation de la température) favorise le carbanion E aux dépens du Z dans le cas des anions **[16'b]** et **[16'c]**. Ce phénomène rendrait compte de l'observation des produits **37a (E)** et **(Z)** jusqu'à mi-introduction.

A partir de la demi équivalence, l'introduction du reste de butyllithium sert uniquement à la déprotonation du composé transposé **37a** qui conduit alors à la formation du carbanion mésomère **[16'a]**. **On observe en effet la disparition progressive des signaux correspondants au produit transposé 37a à mesure de l'introduction du butyllithium et cela sans aucune variation du déplacement chimique du signal de coalescence qui plafonne à 22.7 ppm.** Ce dernier signal est alors le seul observable lorsqu'un équivalent de butyllithium est additionné et correspond en fait à une proportion de 100 % de carbanion **[16'a]**

Une expérience annexe consistant à traiter le composé **37a** par un équivalent de butyllithium puis de l'eau lourde a confirmé ce résultat puisque 100% de phosphoramide γ -deutééré sont alors obtenus.

Ainsi on peut affirmer que **l'anion mésomère [16'a] agit dès -50°C comme "catalyseur de transposition"**. En effet l'hydrolyse de l'échantillon correspondant au spectre C du schéma 75 conduit à 100% de transposition alors qu'à ce stade seulement 50% de butyllithium sont additionnés.

Sur les 100% de produit transposé **37a** observés à l'hydrolyse, 50% proviennent de l'hydrolyse exclusive en γ du carbanion **[16'a]** présent à 50% dans le milieu réactionnel et du produit transposé **37a** déjà présent à 50% dans ce même milieu.

En résumé tout se passe donc comme si **l'anion mésomère [16'a] formé au fur et à mesure de l'addition du n-BuLi à partir de 16a se reprotoque pour une partie en α réversiblement** en prenant l'hydrogène α du phosphoramide **16a** présent dans le milieu en forte concentration, **ce qui explique le phénomène de coalescence** observé entre les signaux RMN ^{31}P de **16a** et **[16'a]**.

Cependant l'anion [16'a] qui est mésomère se reprotonne également en γ pour une autre partie mais de façon irréversible ce qui conduit à la production du produit transposé 37a.

Nous avertissons le lecteur sur le fait que l'inexistence d'un signal de coalescence entre [16'a] et 37a ne constitue pas à elle seule un argument suffisant pour démontrer la non-réversibilité de la reprotonation γ . En effet, une vitesse d'échange du proton entre ces deux espèces, moins rapide que le temps de relaxation de l'atome de phosphore, pourrait être également la cause de l'observation simultanée des signaux. Mais c'est bien le plafonnement à 22.7 ppm du signal de coalescence entre [16'a] et 16a, et cela dès la demi équivalence, qui est la preuve de la non-réversibilité de cette réaction. Effectivement ce déplacement chimique correspond en fait au carbanion seul. Or la production de phosphoramide 16a par reprotonation α de [16'a] par 37a occasionnerait son déplacement vers les champs forts. Le signal de coalescence entre [16'a] et 16a tendrait alors vers la valeur de 22.7 ppm mais sans jamais l'atteindre.

Il reste à ajouter pour compléter l'information que cette étude réalisée pour étudier l'évolution de la formation du carbanion par RMN, peut laisser supposer une durée de formation du carbanion assez longue.

Il n'en est rien. Le carbanion [16'a] est totalement formé à -50°C après addition en 1 minute de 2 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5 M de n-BuLi dans l'hexane à 4.5 mmol de phosphoramide 16a diluées dans 35 ml de THF, puisque la deutérolyse du milieu dès la fin de l'addition conduit immédiatement à 100% de produit γ deutéré.

Une conclusion importante de cette étude est aussi d'affirmer qu'après introduction complète de n-BuLi le pourcentage de produit transposé 37a après hydrolyse est le reflet exacte de la quantité de carbanion mésomère [16'a] présent dans le milieu réactionnel puisque celui-ci se reprotonne exclusivement en γ .

Ainsi une quantité de 16a récupérée après hydrolyse signifie une métallation incomplète.

2.3. Carbanion [16'b] dérivé de la structure méthyle 16b :

Le traitement d'une solution de phosphoramide 16b à -50°C dans le THF par un équivalent de butyllithium conduit immédiatement à l'arrachement du proton allylique et à la formation du carbanion mésomère [16'b]. L'analyse rapide d'un échantillon prélevé dès l'addition de la base permet d'observer un seul signal à 21.9 ppm correspondant à l'anion [16'b]. En effet, l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit à 100% de transposition et confirme ce résultat.

On peut donc considérer que le carbanion [16'b] est totalement formé en 1 minute par addition de 2 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5 M de n-BuLi dans l'hexane à 4.5 mmol de phosphoramide 16b diluées dans 35 ml de THF, puisque la deutérolyse du milieu dès la fin de l'addition conduit à 100% de produit γ deutéré.

Le domaine de stabilité du carbanion est en revanche beaucoup plus limité que celui dérivé de la structure phényle, puisque si **[16'b]** est stable au moins 2 heures à -50°C , il se décompose immédiatement à température ambiante.

Cette différence pouvait être en partie prévisible en considérant les différentes propriétés des substituants situés sur le carbone α de ces structures.

En effet, contrairement au noyau aromatique qui contribue à la stabilisation du système anionique par conjugaison, le groupe méthyle, qui a un effet donneur d'électrons repousse le nuage électronique de **[16'b]** vers le pôle γ et rend ainsi le système moins enclin à la conjugaison.

Ce qui est par contre plus surprenant est la facilité avec laquelle le butyllithium arrache l'hydrogène allylique de **16b**. En effet, compte tenu des arguments développés ci-dessus, on aurait pu penser que cet hydrogène serait moins acide que celui de la structure phényle.

Ainsi, les effets de substituant ne sont donc pas les seuls paramètres favorisant la génération des anions mésomères et les effets stéréoelectroniques de la fonction phosphoramide doivent être également un facteur important.

L'étude de la formation du carbanion et de l'évolution des différentes espèces en fonction des quantités de base additionnées a également été réalisée. Cependant les spectres des différents échantillons n'ont pu être exploités.

En effet malgré la rapidité avec laquelle les prélèvements sont analysés, la faible remontée de la température lors de l'analyse favorise l'instabilité du carbanion qui se dégrade rapidement. Les différents signaux observés sont alors peu représentatifs des phénomènes qui ont réellement lieu à cette température.

De manière à avoir tout de même une idée plus précise des mécanismes mis en jeu à cette température, l'expérience a été reconduite avec des échantillons immédiatement hydrolysés dès leur prélèvement. Après extraction de la phase aqueuse au dichlorométhane et évaporation des solvants, les spectres de RMN ^{31}P et ^1H des bruts sont alors réalisés (tableau 7).

Tableau 7 :

échantillon	% de n-BuLi	16b %	37b %	dégradation %
1	23	76	24	..
2	35	16	78	6
3	47	7	81	12
4	60	..	77	23
5	80	..	49	51
6	100	..	26	74

Trois types de composés sont alors détectés ; le produit de départ **16b**, son produit transposé **37b** issu de la reprotonation γ de **[16'b]** et plusieurs signaux que l'on attribue à des produits de dégradation non identifiés.

Comme nous pouvons le voir, il semble que le carbanion **[16'b]** soit aussi capable de déprotonner le composé **16b** dont il est issu. Sa γ reprotonation occasionne alors la production du composé transposé **37b**. En effet, pour seulement 35% de butyllithium, 78% de produit transposé sont détectés (échantillon 2).

Ce phénomène semble s'effectuer à partir d'une certaine concentration de carbanion car alors que 23% de n-BuLi fournissent 24% de composé **37b** après hydrolyse (échantillon 1), 47% en fournissent le double de ce qui aurait pu être envisagé, soit 81% (échantillon 3). Ce processus s'effectue donc efficacement à partir de 30% de butyllithium.

De la même façon que l'anion mésomère de la structure phényle, le carbanion [16'b] agit donc également comme « catalyseur de transposition ».

Cependant, pour ce cas, le butyllithium est incapable de métaller le produit transposé formé par cette catalyse anionique. Au contraire, à partir de 0.6 équivalents de butyllithium on observe la dégradation de **37b** au fur et à mesure de son addition (échantillons 4 à 6).

Cette observation a été confirmée par une tentative de γ -deutération de **37b** par traitement au butyllithium suivie de l'addition rapide d'eau lourde à -50°C . **37b** est alors récupéré en partie, mais accompagné de produits de dégradation. Aucun phosphoramide deutéré n'est alors détecté.

Il y a donc là une différence essentielle dans la formation de **[16'b]** par rapport à celle de **[16'a]** ;

Dans le cas de la formation de **[16'a]**, la production du composé transposé **37a** par autocatalyse n'est pas un handicap puisque ce composé peut être remétallé par le butyllithium. Ainsi, quelle que soit la vitesse d'introduction de la base, 100% de butyllithium additionnés conduisent à 100% de carbanion **[16'a]**.

Ce n'est en revanche plus le cas pour la formation de **[16'b]**. Dans ce cas, la formation du composé **37b** par autocatalyse est irrémédiable puisque ce composé ne peut pas être remétallé par le butyllithium. Ainsi si ce dernier n'est pas introduit suffisamment rapidement, il sera impossible d'obtenir 100% de carbanion. **[16'b]** sera alors dans ce cas accompagné de **37b** et de produits de dégradation issus de l'attaque de ce dernier par le butyllithium.

La formation du carbanion mésomère **[16'b]** est donc très sensible aux conditions opératoires. **Il est donc impératif si l'on souhaite obtenir 100% de carbanion [16'b] d'opérer très rapidement afin de ne pas laisser la possibilité d'évoluer le milieu réactionnel vers le produit transposé, c'est à dire de faire en sorte en jouant sur la vitesse d'introduction du n-BuLi que la déprotonation en α de 16b conduisant à [16'b] se fasse plus rapidement que le processus d'autocatalyse conduisant au produit transposé.**

On pouvait penser que l'introduction inverse des réactifs puisse être une solution au problème. Celle-ci a été essayée mais n'a pas donné les résultats escomptés : le phosphoramide **16b** en présence d'un large excès de butyllithium conduit à un taux important de dégradation. La seule solution est donc une introduction rapide et continue de n-BuLi.

2.4. Carbanion [16'c] dérivé de la structure propyle 16c :

Alors que la formation des carbanions [16'a] et [16'b] est immédiate à -50°C par le traitement au butyllithium des phosphoramides 16a et 16b, il est nécessaire d'attendre 1 heure après introduction du n-BuLi à cette température pour la formation de [16'c].

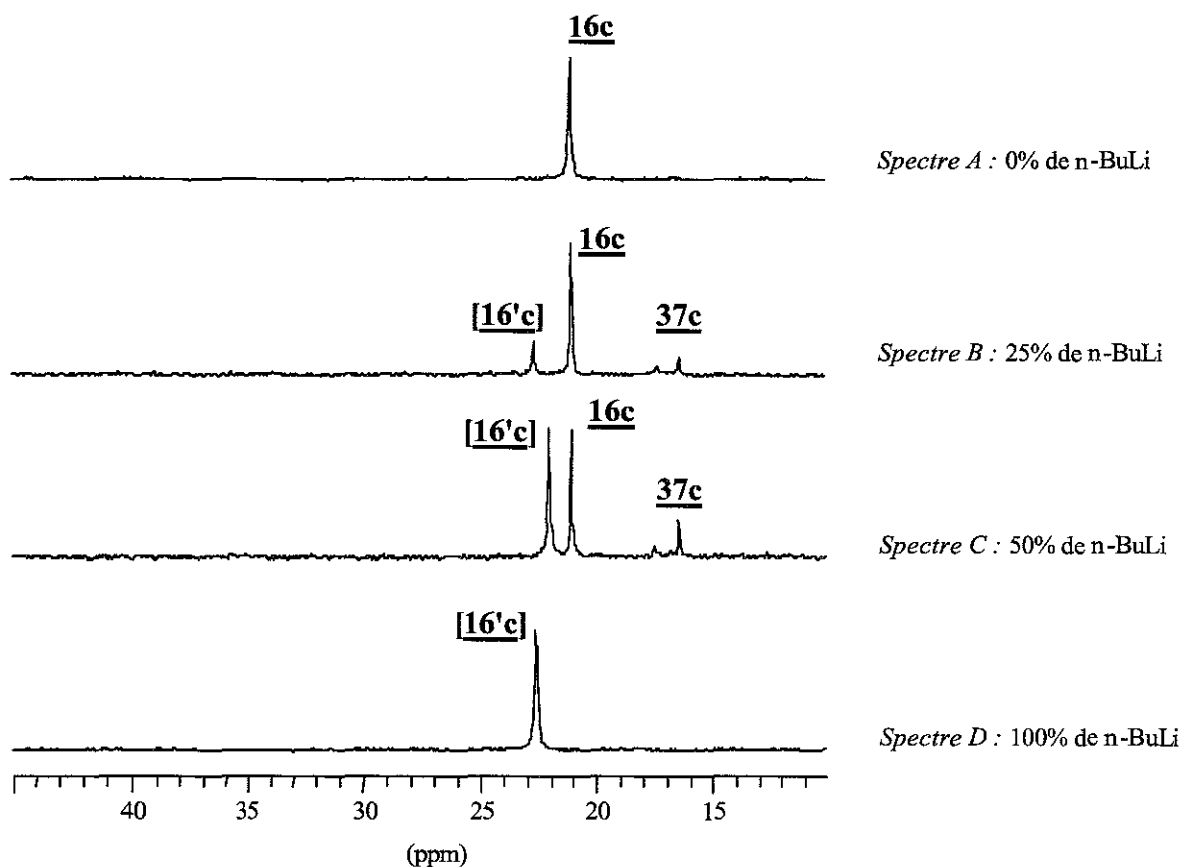
En effet, l'hydrolyse rapide à -50°C du milieu réactionnel 3 minutes après l'addition du butyllithium conduit à un mélange 65/35 de produit transposé 37c/ produit initial 16c, alors que l'hydrolyse après une heure conduit à 100% de transposition. La proportion de produit transposé semble traduire, ici aussi, exactement la proportion de carbanion formé [16'c].

On constate également que le domaine de stabilité de [16'c] est plus étendu que [16'b]. En effet, aucun produit secondaire n'est observé après 2 heures à -50°C , suivi d'un réchauffement à -25°C et agitation 2 heures à cette dernière température. Il peut être encore utilisé après 1h 30 à 0°C , temps limite à partir duquel il commence à se dégrader.

La formation à -50°C du carbanion [16'c] au fur et à mesure de l'addition du n-BuLi a également été étudiée. Les spectres A, B, C et D correspondant respectivement à 0%, 25%, 50% et 100% de butyllithium additionné sont représentés au schéma 77 suivant ;

Schéma 77 :

Evolution des différentes espèces en fonction de la quantité additionnée de butyllithium à -50°C :



Deux différences essentielles sont alors mises en lumière si on compare ces spectres avec ceux obtenus pour la structure phényle (schéma 75) ;

D'une part, on peut remarquer qu'il n'y a pas coalescence entre le signal du phosphoramide 16c et celui de son dérivé carbanionique [16'c]. On peut en effet observer simultanément les signaux de chacune de ces espèces, à 21.00 ppm pour 16c et à 22.60 ppm pour [16'c], et cela quelle que soit la quantité de butyllithium additionnée.

Deux raisons peuvent expliquer cette observation, mais aucun argument ne peut nous permettre à l'heure actuelle d'affirmer l'une plutôt que l'autre ;

La première est qu'il n'existe pas d'équilibre entre ces deux espèces car le carbanion [16'c] est incapable de se reprotomer en α par 16c. La seconde est qu'il y a effectivement un équilibre, mais avec une vitesse d'échange de l'hydrogène α entre ces deux espèces plus lente que le temps de relaxation du phosphore en RMN ^{31}P .

D'autre part, on n'observe jamais au cours de l'expérience la production de composé 37c qui proviendrait de la reprotomation γ de [16'c] par 16c comme cela était le cas pour la structure phényle.

Les traces observées sur les spectres B et C du schéma 77 sont en effet plus dues aux erreurs inhérentes à la manipulation, comme la mauvaise étanchéité des tubes de RMN, qu'à un phénomène d'autocatalyse, puisque les quantités détectées sont très faibles et sont indépendantes de la quantité de n-BuLi ajoutée.

Ainsi, à 0.25 équivalents de butyllithium additionnés, on détecte 25% de carbanion [16'c] et 75% de phosphoramide initial 16c, et à 0.5 équivalents de n-BuLi, 50% de [16'c] et 50% de 16c (spectre B et C du schéma 77).

Contrairement aux structures phényle et méthyle, il n'y a donc pas à -50°C de phénomène d'autocatalyse de [16'c] sur 16c qui conduit à la production de 37c.

Nous rappelons en effet que dans le cas de la structure phényle, lorsque 50% de butyllithium étaient additionnés, seuls le carbanion [16'a] et le produit 37a étaient détectés en quantité égale (spectre C du schéma 75).

Cependant, les résultats très surprenants obtenus à l'hydrolyse de ces différents prélèvements après leur analyse RMN nous ont conduit à étudier leur évolution au cours du temps lorsqu'ils étaient placés à température ambiante.

En effet, dans tous les cas, seul le composé transposé 37c est détecté après l'hydrolyse, accompagné parfois par quelques traces de composés de dégradation non identifiés.

Nous avons donc procédé selon la méthode décrite ci dessous ;

Une fraction de butyllithium est additionnée à -50°C sur une solution de phosphoramide 16c dans le THF. Le mélange est alors agité 1 heure à cette température. Un échantillon est ensuite prélevé à -50°C dans le milieu réactionnel puis très rapidement placé dans la sonde RMN non thermostatée. Les analyses sont alors réalisées à des intervalles de

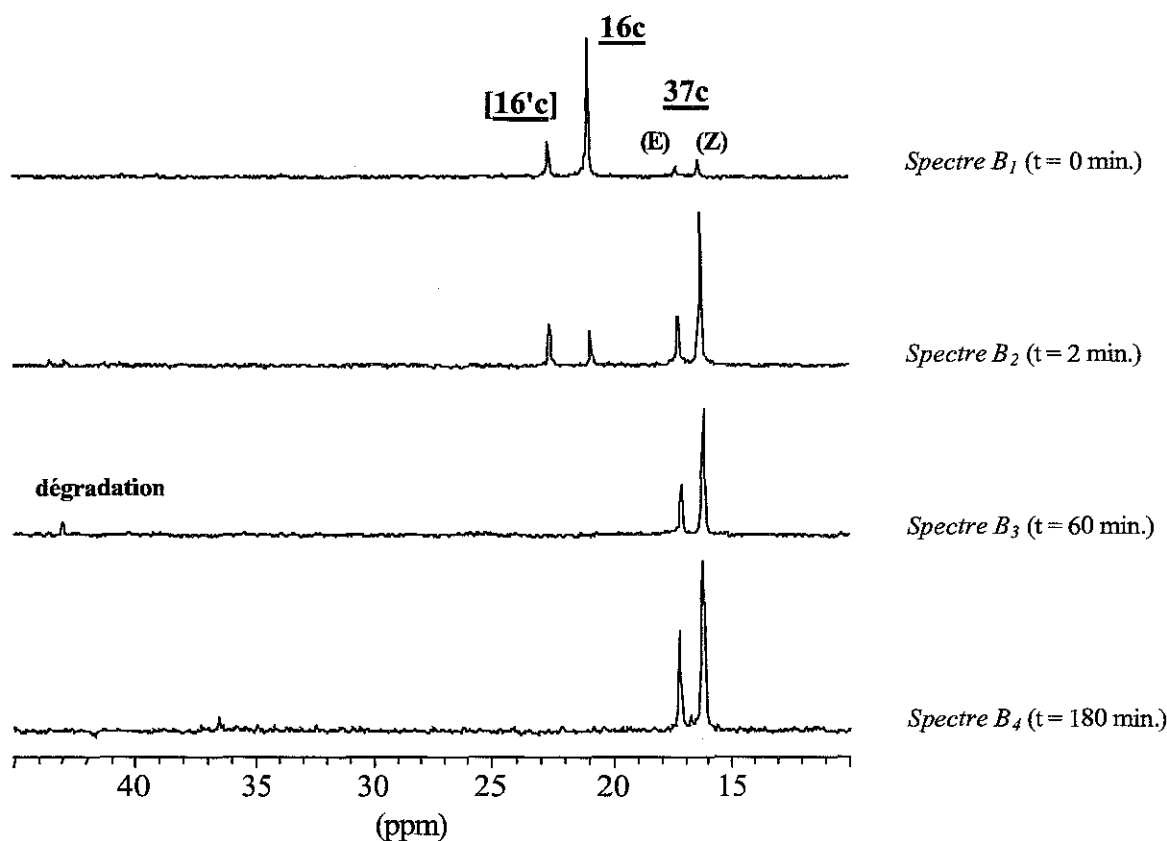
temps réguliers, à des températures comprises entre -50°C et la température ambiante, sans qu'il soit possible d'estimer précisément la température exacte de l'analyse.

Bien qu'on soit conscient des imperfections de ce suivi, inhérentes à l'appareil, à son temps d'utilisation et au fait qu'en toute rigueur il eut fallu réaliser la réaction elle-même dans la sonde RMN maintenue à température contrôlée, les résultats obtenus reflètent bien l'évolution du milieu réactionnel.

Ainsi les différents spectres de l'échantillon correspondant à 25% de butyllithium additionné, obtenus après 0, 2, 60 et 180 minutes passées dans la sonde RMN sont représentés dans le schéma 78 suivant ;

Schéma 78 :

Spectres de l'échantillon correspondant à 25% de n-BuLi additionné en fonction du temps avec retour progressif à température ambiante :



On observe une évolution spectaculaire du milieu vers la production du composé transposé 37c et cela dès sa mise à température ambiante.

Ainsi, alors qu'à $t = 0$, c'est à dire dès son prélèvement à -50°C , on détectait 25% de carbanion [16'c], 75% de produit de départ 16c et seulement quelques traces de 37c (spectre B_1), on détecte dès la deuxième minute à l'ambiante, 15% de [16'c], 15% de 16c et 70% de produit transposé 37c (spectre B_2).

Après une heure, seul le produit 37c (Z + E) et un produit de dégradation non identifié sont détectés à hauteur respective de 94% et 6%. (spectre B₃)

Enfin, à partir de ce moment, plus aucune variation n'est observée. (spectre B₄).

Nous signalons que nous avons représenté ci-dessus l'évolution de l'échantillon correspondant à une addition de 0.25 équivalents de butyllithium car elle est la plus spectaculaire, mais les autres échantillons correspondants à 50% et 75% de butyllithium évoluent également tous dans le même sens.

Il semble qu'à l'image des carbanions dérivés des structures phényle et méthyle, le carbanion [16'c] à structure propyle puisse également agir comme "catalyseur de transposition" vis à vis du phosphoramide 16c.

En effet, pour seulement 25% de butyllithium additionné, il est possible d'obtenir 94% de produit transposé.

Cependant, ce processus d'autocatalyse ne s'effectue pas à -50°C mais sans doute à une température supérieure puisque ce phénomène n'est observé que lors d'un retour progressif à température ambiante de l'échantillon.

Nous avons déterminé cette température "efficace" en étudiant l'évolution des espèces issues d'un mélange de 16c avec 0.25 équivalents de butyllithium en fonction de la remontée par paliers de la température du milieu réactionnel ;

Ainsi, 0.25 équivalents de n-BuLi sont additionnés à -50°C à une solution de 16c dans le THF. Après 1 heure d'agitation à cette température, un échantillon est prélevé et aussitôt analysé en RMN ³¹P. Aucune évolution vers 37c n'étant observée, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à -40°C et agité à cette température durant une heure. Un nouvel échantillon est alors prélevé. L'opération est répétée jusqu'à la production sensible de produit transposé 37c.

Alors que rien n'est observé jusqu'à -30°C, on remarque la production d'une quantité non négligeable du composé transposé 37c dès -20°C, production qui s'accélère à -10°C. Après 1 heure à -20°C, 10% de 37c sont produits contre 33% après une heure à -10°C.

Le processus d'autocatalyse de [16'c] sur 16c est efficace à partir de -10°C.

En résumé, le carbanion [16'c] dérivé de la structure propyle agit, de la même façon que ceux dérivés des structures phényle et méthyle, comme catalyseur de transposition. Cependant il se distingue de ces structures par la température à laquelle s'effectue ce processus d'autocatalyse puisque cette transformation n'est effective qu'à partir de -10°C.

Cette température d'autocatalyse plus élevée est par ailleurs d'une grande importance.

En effet, la reprotonation γ de [16'c] par 16c conduisant au dérivé transposé 37c est irréversible. Il est en effet impossible de régénérer le carbanion [16'c] à partir de 37c par action du butyllithium comme cela était le cas pour la structure phényle.

Une expérience annexe consistant à traiter le composé **37c** par un équivalent de butyllithium puis de l'eau lourde a confirmé cette observation puisque 100% de produit transposé **37c** non deutéré sont alors obtenus.

Ainsi, il est donc impératif si l'on souhaite obtenir 100% de carbanion [**16'c**] de rester à -50°C durant l'addition du butyllithium puisqu'une remontée en température du milieu réactionnel occasionnerait la formation du produit de transposition **37c**.

2.5. Conclusion :

Nous avons montré que l'action du butyllithium à -50°C sur les phosphoramides **16** conduisait à l'arrachement du proton allylique et à la formation des carbanions mésomères [**16'**] correspondants.

L'hydrolyse à basse température de ces anions conduit à 100% de γ -reprotonation. Ce résultat peut être avantageusement comparé aux carbanions dérivés des structures de Coutrot et Savignac [74-77] pour lesquels la reprotonation était beaucoup moins régiosélective.

L'étude RMN ^1H et ^{31}P à la fréquence de 250 MHz a permis de déterminer avec précision les déplacements chimiques et la multiplicité des signaux des composés **16** et **37**. Les isomères Z et E des composés **37** ont pu être également différenciés par l'existence ou non de couplage allylique ^4J en RMN ^1H et par leur signal bien distinct en RMN ^{31}P .

Cette étude va permettre de mieux appréhender et de mieux décrire les résultats obtenus dans la suite du travail.

En effet, les phosphoramides sont des composés très difficilement purifiables sans perte majeure de produit et les rendements des réactions d'alkylation devront être très souvent déterminés par l'analyse fine des différents spectres de RMN des mélanges éventuellement obtenus sur les bruts réactionnels.

Ce travail a également permis de déterminer les déplacements chimiques des espèces carbanioniques, et de cerner les caractéristiques de chacun de ces intermédiaires ;

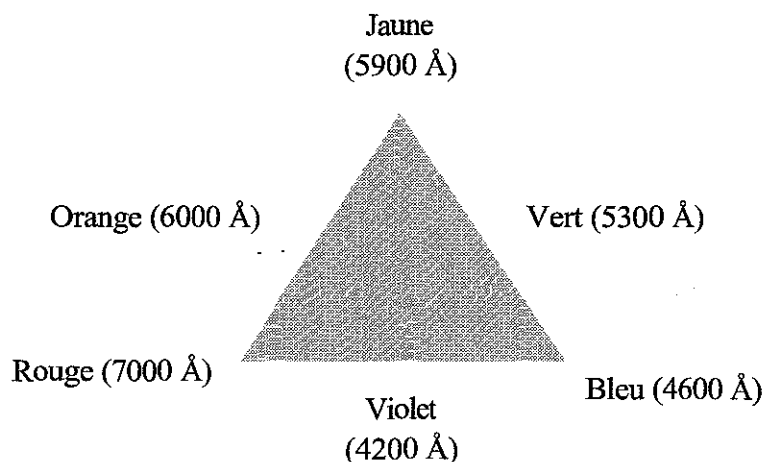
Ainsi, la formation des carbanions dérivés des structures phényle et méthyle est immédiate à -50°C par le traitement au butyllithium, alors qu'une heure est nécessaire pour la structure propyle.

La stabilité de ces carbanions mésomères est très variable d'une structure à l'autre. L'anion dérivé de la structure phényle est de loin le plus stable puisqu'il résiste une heure à reflux de THF, alors que celui dérivé de la structure propyle se dégrade au bout d'une heure à 0°C . Enfin, l'anion à structure méthyle est le moins stable des 3 puisqu'il se dégrade en quelques minutes à -10°C .

Ainsi, la nature des substituants en position α doit jouer un rôle important dans la stabilisation de ces anions, mais n'est sans doute pas le seul facteur, et les effets électroniques de la fonction phosphoramide, les effets de complexation interne du lithium et les effets stériques sont également des paramètres importants.

La couleur en solution des différents carbanions mésomères peut être un indicateur fiable de la stabilité relative des espèces. (schéma 79).

Schéma 79 :



En effet, on sait que l'œil perçoit la couleur complémentaire de celle qui est absorbée par l'objet observé.

D'après ce triangle qui représente les couleurs et leur complément situés respectivement au sommet et à la base opposée, on s'aperçoit que les carbanions dérivés des structures méthyle et propyle, de couleur jaune-or en solution, absorbent alors tous les deux le violet. Le carbanion dérivé de la structure phényle (qui est vert-bouteille) absorbe quant à lui le rouge.

En connaissant les longueurs d'onde respectives de ces couleurs (valeurs entre parenthèse) on peut alors faire un calcul approximatif de l'énergie de chaque structure. Celle-ci est en effet directement liée à la longueur d'onde par la relation suivante ; $E = (h \cdot c / \lambda) \cdot N$ où E est l'énergie exprimée en $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$, h est la constante de Planck ($6.6262 \cdot 10^{-34} \text{J} \cdot \text{s}$), c la célérité de la lumière ($2.9979 \cdot 10^8 \text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), λ la longueur d'onde (m) et N le nombre d'Avogadro.

Ainsi un bref calcul des énergies nous indique que le carbanion mésomère **[16'a]** est stabilisé de près de $115 \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ par rapport aux anions **[16'b]** et **[16'c]**.

Ce résultat confirme les stabilités relatives déterminées par notre étude.

Enfin, nous avons montré que dans certaines conditions de température, les anions **[16']** pouvaient être des catalyseurs de transposition. Ce phénomène s'effectue par la réaction entre le carbanion et le phosphoramide dont il est issu. Cette catalyse est effective dès -50°C pour **[16'a]** et **[16'b]** et à partir de -10°C pour **[16'c]**.

La suite du travail est relatif aux réactions de chacun de ces carbanions mésomères **[16']** avec différents électrophiles et à l'étude des meilleures conditions d'hydrolyse permettant d'obtenir les cétones correspondantes.

CHAPITRE III

Réactivité des carbanions [16'] avec les électrophiles Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide

CHAPITRE III
Réactivité des carbanions [16'], hydrolyse de la fonction ènephosphoramide
Tableau 8 :
Réaction des anions lithiés [16'] issus des phosphoramides 16 avec les électrophiles.
Obtention des ènephosphoramides 39ai, 39bi et 39ci:

16	entrée	Electrophile	E	i	Conditions d'alkylation	Température d'hydrolyse	39	%	Z/E	37	%	Z/I
16a (R ¹ =Ph)	1	H ₂ O	H	..	1h, -50°C	-50°C	37a	91	100
	2	D ₂ O	D	a	1h, -50°C	-50°C	39aa	100	100/0
	3	MeI	Me	b	3h, -10°C	+20°C	39ab	99	100/0
	4	Me ₂ SO ₄	Me	b	2h, -10°C	+20°C	39ab	86	100/0	37a	14	100
	5	PeCl	Pe	c	21h, +58°C	+20°C	39ac	75	100/0	37a	25	100
	6	PeI	Pe	c	15h, -10°C	+20°C	39ac	78	100/0
	7	BnCl	Bn	d	2h, 0°C	+20°C	39ad	98	100/0
	8	iPrI	iPr	e	13h, 0°C	+20°C	39ae	94	100/0
	9	MeOCH ₂ Cl	CH ₂ OMe	f	1h, +20°C	+20°C	39af	76	100/0	37a	14	100
	10	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	g	1h, -50°C	+20°C	39ag	84	100/0	37a	6	100
16b (R ¹ =Me)	11	H ₂ O	H	..	1h, -50°C	-50°C	37b	96	96/
	12	D ₂ O	D	a	1h, -50°C	-50°C	39ba	98	90/10
	13	MeI	Me	b	1h, -50°C	+20°C	39bb	100	88/12
	14	Me ₂ SO ₄	Me	b	1h, -50°C	+20°C	39bb	100	92/8
	15	PeCl	Pe	c	1h, -50°C puis 14h, +20°C	+20°C	39bc	100	53/47
	16	PeI	Pe	c	1h, -50°C	+20°C	39bc	100	87/13
	17	BnCl	Bn	d	1h, -50°C	+20°C	39bd	97	90/10
	18	iPrI	iPr	e	1h, -50°C	+20°C	39be	100	80/20
	19	MeOCH ₂ Cl	CH ₂ OMe	f	1h, -50°C	+20°C	39bf	95	95/5
	20	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	g	1h, -50°C	+20°C	39bg	96	90/10
16c (R ¹ =Pr)	21	H ₂ O	H	..	1h, -50°C	-50°C	37c	100	100
	22	D ₂ O	D	a	1h, -50°C	-50°C	39ca	100	100/0
	23	MeI	Me	b	1h, -50°C	+20°C	39cb	100	100/0
	24	Me ₂ SO ₄	Me	b	1h, -50°C	+20°C	39cb	100	100/0
	25	PeCl	Pe	c	1h, -50°C puis 14h, +20°C	+20°C	39cc	100	62/38
	26	PeI	Pe	c	1h, -50°C	+20°C	39cc	100	100/0
	27	BnCl	Bn	d	1h, -50°C	+20°C	39cd	100	100/0
	28	iPrI	iPr	e	1h, -50°C	+20°C	39ce	96	100/0
	29	MeOCH ₂ Cl	CH ₂ OMe	f	1h, -50°C	+20°C	39cf	76	100/0
	30	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	g	1h, -50°C	+20°C	39cg	100	100/0

L'étude précédente a permis de déterminer les conditions optimales de formation des carbanions dérivés des structures **16** ainsi que les domaines de température dans lesquels ces anions doivent être utilisés sans risquer d'éventuelles réactions secondaires.

Aussi, forts de ces informations et de façon à définir leur réactivité, nous avons étudié le traitement de ces dérivés carbanioniques [16'] par divers électrophiles puis déterminé les conditions d'hydrolyse des nouveaux énephosphoramides ainsi obtenus.

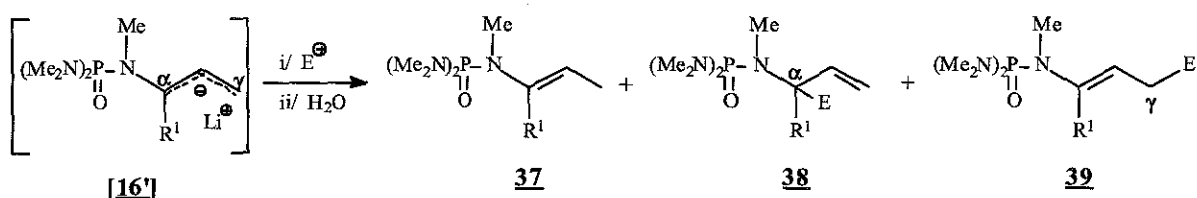
Les résultats de ces études font l'objet de ce chapitre.

1. Réaction avec les électrophiles :

Les anions lithiens [16'] sont générés selon les conditions définies au chapitre II. Ainsi, un équivalent de butyllithium est additionné goutte à goutte à -50°C à une solution de phosphoramide **16** dans le THF. Après 5 minutes d'agitation à cette température pour les structures phényle et méthyle, ou 1 heure pour la structure propyle, 1.1 équivalents d'électrophile sont introduits.

Trois produits peuvent être produits a priori par cette réaction (schéma 80) :

Schéma 80 :



- deux produits d'alkylation, **38** issu d'une α -alkylation et **39** issu d'une γ -alkylation ;
- un seul produit non alkylé, **37** issu de la reprotonation γ correspondant à la fraction de carbanion qui n'a pas réagi lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel.

En effet, les résultats du chapitre précédent ont montré que la réaction d'hydrolyse des anions mésomères [16'] était régiospécifique sur le pôle γ et qu'en aucune façon **16** ne pouvait être régénéré lors de cette réaction.

Tous les résultats obtenus avec les différents électrophiles utilisés sont rassemblés dans le tableau 8 ci-contre.

L'avancement et les conditions de température de ces réactions d'alkylation ont été déterminés par l'analyse RMN ³¹P et ¹H des produits de l'hydrolyse immédiate d'échantillons prélevés régulièrement du milieu réactionnel.

Les variations de couleurs observées lors de ces réactions peuvent être également un très bon indicateur de leur évolution. En effet, tous ces carbanions en solution sont fortement colorés (vert bouteille pour [16'a] et jaune or pour [16'b] et [16'c]) et leur décoloration

progressive au fur et à mesure de leur alkylation permet également de suivre qualitativement l'avancement de la réaction.

Quelle que soit la structure de l'anion [16'] ou la nature de l'électrophile, la réaction s'effectue toujours régiosélectivement en position γ . Aucune trace d'alkylation α n'est détectée.

Ainsi, quelle que soit la nature du substituant en α sur le système allylique (alkyle ou phényle) les anions mésomères [16'] sont suffisamment réactifs pour réagir avec les dérivés chlorés, bromés, iodés ou avec les sulfates d'alkyles.

L'encombrement stérique de l'électrophile n'a aucune influence sur les rendements, et ces réactions de substitution sont toutes aussi efficaces avec un électrophile à chaîne linéaire qu'à chaîne ramifiée (entrées 6-8, 16-18, 26-28).

Cependant, la réactivité de l'anion issu de la structure phényle semble malgré tout plus limitée que celle des anions à structure méthyle ou propyle.

En effet, alors que les carbanions [16'b] et [16'c] sont alkylés en 1 heure à -50°C , [16'a] nécessite la plupart du temps une remontée en température et plusieurs heures d'agitation pour obtenir des résultats satisfaisants.

De plus, les alkylations de [16'a] sont rarement complètes quelles que soient les conditions adoptées et le produit transposé **37a** issu de l'hydrolyse du carbanion qui n'a pas réagi accompagne bien souvent le produit d'alkylation (entrées 4, 5, 9 et 10).

Cette différence de réactivité semble confirmer les résultats obtenus au chapitre précédent et va dans le même sens que les stabilités relatives des différents anions mésomères.

Ainsi, le noyau aromatique qui stabilise la charge négative par conjugaison tend également à abaisser la réactivité de ce système anionique. L'effet inverse est observé pour les substituants alkyles (méthyle ou propyle), dont les anions sont peu stabilisés, et pour lesquels les réactions d'alkylation sont presque toujours quantitatives.

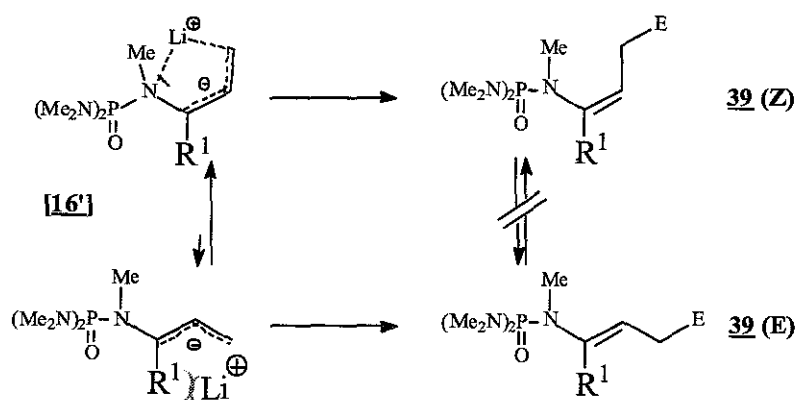
Enfin, on remarque que la configuration de la double liaison éthylénique des ènephosphoramides alkylés **39** est toujours exclusivement Z avec la structure phényle (**39ai**) quelles que soient les conditions de température et de durée de l'alkylation.

Les mêmes observations sont faites avec la structure propyle qui conduit également exclusivement à l'isomère Z mais à condition que l'alkylation ait lieu à -50°C . Quand l'alkylation nécessite une longue agitation à température ambiante, l'isomère E est également formé (entrée 25, **39cc**).

La structure méthyle conduit à une stéréosélectivité Z majoritaire à -50°C avec une proportion notable d'isomère E si l'alkylation est lente et nécessite un long temps de réaction à température ambiante (entrée 15, **39bc**).

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'une chélation cyclique interne du lithium à basse température, dans les carbanions intermédiaires, favorisant une configuration Z de l'ènephosphoramide au moment de l'alkylation (schéma 81).

Schéma 81 :



Ainsi de la même façon que les réactions d'hydrolyse à basse température, l'alkylation de ces anions à -50°C fournit préférentiellement le produit cinétique Z. La remontée en température désorganise la structure cyclique du carbanion et un mélange de produits d'alkylation cinétique Z et thermodynamique E est alors obtenu (entrées 15 et 25).

Cependant, la température n'est sans doute pas le seul paramètre qui influe sur la configuration de la double liaison au stade carbanionique.

Ainsi, la configuration cyclique des carbanions mésomères est aussi très sensible à l'encombrement stérique du substituant situé sur le carbone α , et le remplacement d'un groupe méthyle par un groupe propyle, et a fortiori par un phényle plus encombrant, suffit pour rendre la réaction d'alkylation stéréosélective à basse température.

Il y a aussi dans les cas ici étudiés une différence avec les ènephosphoramides non substitués en α . Alors que ceux-ci, une fois isolés, peuvent donner lieu à une isomérisation de Z en E qui est progressive en fonction du temps à température ambiante, les ènephosphoramides **39** substitués en α , isolés, ne donnent pas lieu à cette transformation. Dans le cas de ces derniers, l'isomérisation, quand elle se produit, se fait uniquement au stade du carbanion précurseur et non au stade du produit isolé après hydrolyse.

2. Réaction avec les dérivés carbonyles. Exemple de l'isobutyraldéhyde et de la cyclohexènone :

La réactivité des anions mésomères avec les dérivés carbonyles a également été étudiée avec l'isobutyraldéhyde et la cyclohexènone pris comme modèles (schéma 82 et tableau 9).

Schéma 82 :

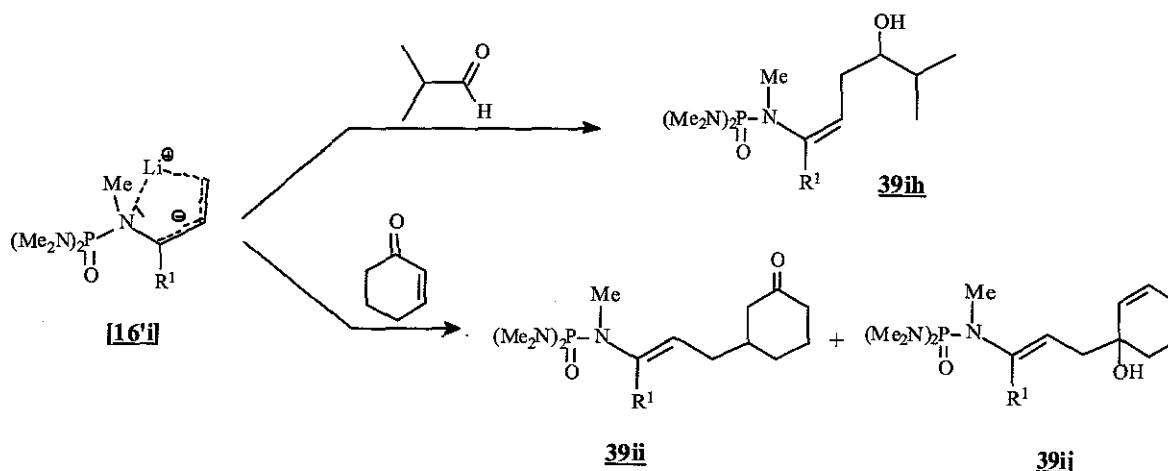


Tableau 9 :

Hydroxyalkylation des anions [16'] par l'isobutyraldéhyde (A) et la cyclohexénone (B) :

16i	entrée	RCOR'	Conditions de l'expérience	Température d'hydrolyse	39ii	o/° ^(a)	Z/E	37i	o/° ^(a)
16a R ¹ = Ph	1	A	1.5 h, 0°C	+20°C	39ah	100	100/0
	2	B	15h, +20°C	+20°C	39ai 39aj	14 86	100/0 100/0
16b R ¹ = Me	3	A	1h, -50°C	+20°C	39bh	75	100/0	37b	17
	4	B	1h, -50°C	+20°C	39bi 39bj	18 67	100/0 100/0	37b	15
	5	B ^(b)	1h, -50°C	+20°C	39bi 39bj	32 56	100/0 100/0	37b	12
16c R ¹ = Pr	6	A	1h, -50°C	+20°C	39ch	70	100/0	37c	20
	7	B	1h, -50°C	+20°C	39ci 39cj	21 66	100/0 100/0	37c	13

(a) rendements déterminés par RMN ³¹P

(b) addition d'un équivalent de HMPT

La réaction des anions mésomères [16'] vis à vis des dérivés carbonyles montre exactement la même régiosélectivité que les réactions d'alkylation avec les dérivés halogénés. Ainsi, [16'a], [16'b] et [16'c] donnent exclusivement des produits de γ addition avec l'isobutyraldéhyde et la cyclohexénone, ce qui est contraire au comportement de la plupart des systèmes carbanioniques dérivés de structures allyliques hétérosubstituées [2-5, 36-73].

Ce résultat montre également une nette différence de la régiosélectivité de ces nouveaux phosphoramides comparée à celle qui avait été obtenue avec les structures non substituées sur le carbone α .

En effet, Coutrot et Moukimou [78, 79] avaient montré que pour ces structures, la réaction était beaucoup moins régiosélective avec les dérivés carbonyles qu'avec les dérivés halogénés, et seules quelques cétones très encombrées comme la benzophénone avaient montré dans certaines conditions de température une γ régiosélectivité dans les réactions d'hydroxyalkylation.

L'augmentation de l'encombrement stérique sur le pôle α par la présence d'un substituant alkyle a donc pour conséquence d'orienter régiospécifiquement les réactions d'addition sur le seul pôle γ .

L'anion [16'a] dérivé de la structure phényle semble montrer une plus grande affinité vis à vis de la fonction carbonyle que les deux autres anions [16'b] et [16'c].

En effet, cet anion montre une proportion d'addition 1,2 avec la cyclohexènone supérieure de près de 20% par rapport aux carbanions issus des structures méthyle et propyle (entrée 2).

De plus, pour les deux dérivés carbonyles étudiés, 100% d'addition sont observés et aucune trace de produit transposé non alkylé 37a n'est détectée (entrée 1 et 2).

Il n'y a donc pas de réaction d'énolisation entre [16'a] et l'aldéhyde ou la cétone comme c'est le cas pour les anions [16'b] et [16'c] dérivés des structures aliphatiques pour lesquelles on observe la production de 12 à 20% de produit de γ reprotonation (entrées 3 à 7).

L'addition d'un agent complexant a peu d'influence sur le rendement global de la réaction mais influe sur les proportions d'attaque 1,2 ou 1,4. Ainsi la complexation du lithium de [16'b] par le HMPT augmente de près de 14% les rendements d'addition de Michaël sur la cyclohexènone au détriment de l'attaque 1,2 (entrée 5).

Enfin, différentes tentatives de formation de cuprates ont été réalisées à partir des lithiens [16'] de façon à obtenir majoritairement des attaques conjuguées sur la cétone insaturée. Cependant tous les essais ont conduit à de nombreux produits secondaires qui ont rendu illisibles les spectres RMN des bruts alors obtenus.

3. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide. Préparation des cétones 40 :

Les phosphoramides 39 bruts, issus des réactions d'alkylation, ont ensuite été soumis à des études d'hydrolyse afin de libérer les cétones 40 correspondantes.

Des travaux antérieurs décrivent des hydrolyses réalisées avec une solution d'acide sulfurique ou chlorhydrique 2N qui permettent dans le cas des phosphoramides non substitués sur le carbone α ($R^1 = H$) l'accès aux aldéhydes aliphatiques correspondants [81-82].

Ainsi, à titre d'essai, les composés 39 ont été placés dans les mêmes conditions opératoires (schéma 83).

CHAPITRE III

Réactivité des carbanions [16'], hydrolyse de la fonction ènephosphoramide

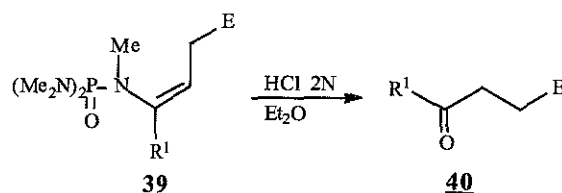
Tableau 10 :

Hydrolyse acide des ènephosphoramides **39** en cétones **40ai**, **40bi** et **40ci** :

structure	entrée	39	E	i	Conditions d'hydrolyse	40	o/° ^(a)	40	o/° ^(a)
39a (R ¹ = Ph)	1	39a	H	..	H ₂ SO ₄ 6N Benzène à reflux 4h	40a	85
	2	39aa	D	a		40aa	79
	3	39ab	Me	b		40ab	70
	4	39ab	Me	b		40ab	69	40a	13
	5	39ac	Pe	c		40ac	64	40a	23
	6	39ac	Pe	c		40ac	67
	7	39ad	Bn	d		40ad	84
	8	39ae	iPr	e		40ae	70
	9	39af	MeOCH ₂	f		40af	61	40a	12
	10	39ag	CH ₂ =CHCH ₂	g		40ag	63	40a	4
	11	39ah	isobutyraldéhyde	h		40ah
	12	39ai,j	cyclohexènone	i, j		40ai,j
39b (R ¹ = Me)	13	39b	H	..	HCl 2N Et ₂ O 4h	40b	75
	14	39ba	D	a		40ba	78
	15	39bb	Me	b		40bb	87
	16	39bb	Me	b		40bb	87
	17	39bc	Pe	c		40bc	86
	18	39bc	Pe	c		40bc	83
	19	39bd	Bn	d		40bd	91
	20	39be	iPr	e		40be	90
	21	39bf	MeOCH ₂	f		40bf	78
	22	39bg	CH ₂ =CHCH ₂	g		40bg	83
	23	39bh	isobutyraldéhyde	h		40bh
	24	39bi,j	cyclohexènone	i, j		40bi,j
39c (R ¹ = Pr)	25	39c	H	..	HCl 2N Et ₂ O 4h	40c	69
	26	39ca	D	a		40ca	78
	27	39cb	Me	b		40cb	83
	28	39cb	Me	b		40cb	83
	29	39cc	Pe	c		40cc	83
	30	39cc	Pe	c		40cc	83
	31	39cd	Bn	d		40cd	93
	32	39ce	iPr	e		40ce	62
	33	39cf	MeOCH ₂	f		40cf	76
	34	39cg	CH ₂ =CHCH ₂	g		40cg	80
	35	39ch	isobutyraldéhyde	h		40ch
	36	39ci,j	cyclohexènone	i, j		40ci,j

(a) rendements déterminés à partir des phosphoramides **16** après chromatographie.

Schéma 83 :



Les dérivés **39** sont préalablement dilués dans l'éther puis additionnés à une solution d'acide chlorhydrique 2N. Le mélange est agité vigoureusement à température ambiante jusqu'à stabilisation de la bande C=O observée en IR et la disparition du signal du phosphore en RMN ^{31}P en « sweep-off ».

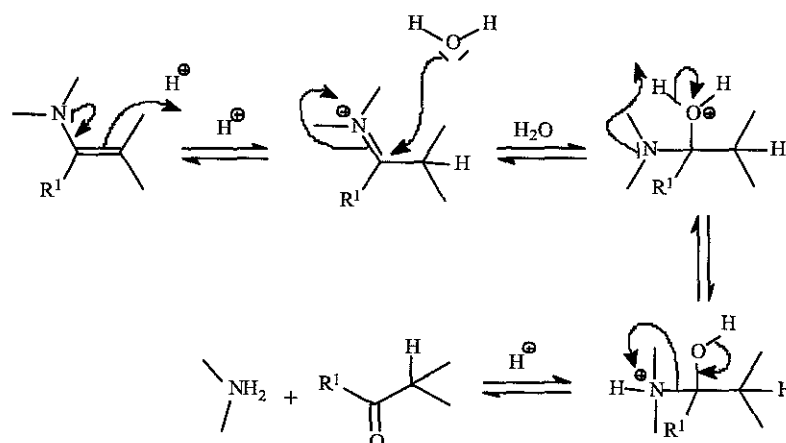
Finalement, 4 heures sont suffisantes dans ces conditions pour obtenir le clivage de la liaison C-N et les cétones correspondantes des structures méthyle et propyle. Cependant, pour la structure phényle, après 22 heures dans les mêmes conditions opératoires, on observe toujours le signal en RMN ^{31}P du phosphoramide **39a**.

Après différents essais, les conditions adéquates ont été déterminées et une solution d'acide sulfurique 6N, à reflux de benzène est cette fois nécessaire pour hydrolyser la fonction ènephosphoramide des produits **39ai** (tableau 10 ci-contre).

Ainsi on peut remarquer qu'à mesure qu'augmente l'encombrement stérique, les structures correspondantes nécessitent des conditions plus dures d'hydrolyse.

Le mécanisme d'hydrolyse de la fonction ènephosphoramide est comparable à tout point de vue à celui des énamines et peut être schématisé de la façon suivante (schéma 84) ;

Schéma 84 :



La difficulté d'hydrolyse des composés **39ai** comparée à celle des composés **39bi** ou **39ci** peut s'expliquer par la gêne stérique apportée par le groupe phényle qui rend plus difficile l'attaque de la molécule d'eau.

D'autre part, la délocalisation des électrons π qui s'effectue entre la fonction phosphoramide, la liaison éthylénique et le noyau aromatique doit être également un facteur qui stabilise la fonction énamine du composé **39ai** et la rend par ce fait plus résistante à l'hydrolyse.

Les rendements globaux en cétones **40ai** issues de la structure phényle sont également plus faibles que ceux obtenus pour les cétones issues des structure méthyle et propyle.

Ils se justifient d'une part par les rendements plus faibles en produits d'alkylation **39ai** (on isole dans certains cas la cétone **40a** qui provient de l'hydrolyse du produit non alkylé) et également parce que les conditions d'hydrolyse sont beaucoup plus dures en comparaison de celles pratiquées pour les deux autres structures méthyle ou propyle.

Enfin, il n'a pas été possible d'obtenir les hydroxycétones correspondantes à l'hydrolyse acide des phosphoramides **39ih**, **39ii** et **39ij** (entrées 11-12, 23-24, 35-36 du tableau 10).

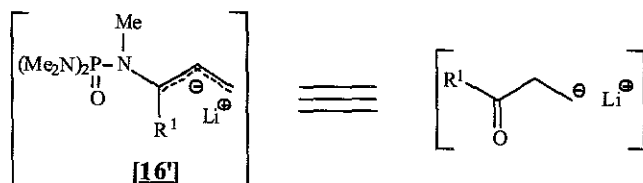
Quelle que soit la structure de ces composés et les conditions utilisées, la réaction d'hydrolyse conduit à la production d'une huile brune et très sirupeuse qui indique une dégradation du milieu dans ces conditions.

Une tentative de purification par chromatographie sur silice a cependant été réalisée sur les bruts obtenus, mais aucun composé identifié n'a pu être isolé.

4. Conclusion :

Nous avons montré que les anions lithiés [16'] dérivés des phosphoramides éthyléniques **16** se comportent comme d'excellents équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones (schéma 85).

Schéma 85 :



Le motif phosphoramide constitue donc un des meilleurs groupes azotés qu'on puisse utiliser pour la préparation de ce type de réactif à partir de systèmes allyliques hétérosubstitués.

Il conduit à une déprotonation facile du motif allylique par une base usuelle comme le butyllithium, et oriente régiosélectivement en γ la réactivité de l'anion mésomère avec les électrophiles.

De plus, contrairement à la plupart des systèmes allyliques hétérosubstitués, la régiosélectivité γ des anions [16'] est insensible à la nature de l'électrophile utilisé, et seuls les

produits de γ addition sont obtenus aussi bien avec les dérivés halogénés que les dérivés carbonylés.

Enfin, l'hydrolyse acide de la fonction ènephosphoramide est possible et s'effectue dans des conditions voisines de celles des énamines. Les cétones correspondantes sont alors obtenues avec d'excellents rendements à l'issue de deux étapes à partir des phosphoramides de départ **16**.

Cette méthode que nous venons de développer paraît assez générale puisque trois équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones ont été synthétisés.

Elle peut être certainement étendue à toutes les structures que permettent la préparation des amines primaires allyliques précurseurs des allylphosphoramides **16**, c'est à dire avec de nombreuses variations de substituants sur le carbone α .

En ce sens elle se révèle supérieure à la méthode d'Ahlbrecht à la *N*-méthylanilinoénamine de la propiophénone qui se trouve, par sa nature même, limitée au seul homoénolate de la propiophénone ^[54].

Forts de ces résultats, et de manière à étendre le champ d'application de la méthode, nous allons développer dans le chapitre suivant une méthode de synthèse générale de composés dicétoniques à motifs et à longueur de chaîne variables à partir des nouveaux anions homoénolates [**16'**].

Cette nouvelle méthode vient en complément d'un travail qui avait déjà été développé au laboratoire à partir de carbanions homoénolates d'aldéhydes et qui avait permis d'obtenir de façon très générale et très efficace des composés cétoaldéhydiques ou dialdéhydiques ^[81-84].

CHAPITRE IV

Application des ènephosphoramides à la synthèse de composés dicétoniques

1. Introduction, rappel bibliographique :

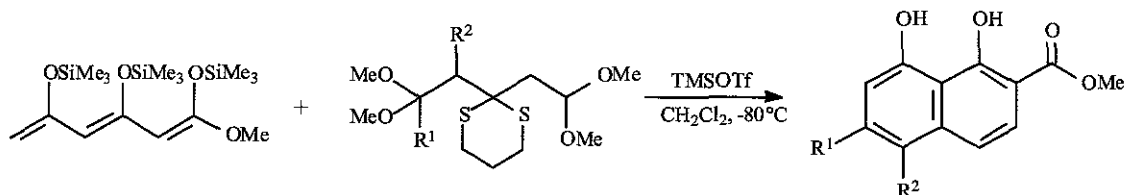
La fonction carbonyle est en chimie organique une des fonctions les plus importantes. Non seulement parce qu'elle est présente dans bon nombre de composés naturels, mais aussi parce que sa très large réactivité, ses propriétés complexantes et sa position intermédiaire en terme de degré d'oxydation qui sont responsables de nombreux processus biologiques la rendent également indispensable en synthèse organique.

Aussi, les composés dicarboxylés que l'on rencontre également au cours de nombreuses biosynthèses ont fait preuve ces dernières années d'un intérêt grandissant dans les laboratoires de recherche. Ils sont très utiles dans de nombreuses réactions et sont bien souvent les précurseurs de la synthèse de composés naturels ^[125].

Les composés 1,3-dicarbonylés et leurs dérivés sont par exemple d'une grande utilité dans les laboratoires, leurs anions énolates obtenus après déprotonation sont en effet facilement alkylés et peuvent conduire à des condensations de type Knoevenagel avec les aldéhydes ou de type Michaël avec les dérivés carbonyles insaturés.

Stossel et Chan^[124] ont préparé des naphthalènes fonctionnalisés à partir d'un 3,5-dicétoaldéhyde triprotégé (schéma 86).

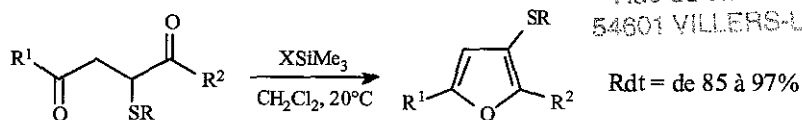
Schéma 86 :



Les dicétones 1,4 sont également à l'origine de la synthèse de très nombreux composés naturels et c'est sans doute la raison pour laquelle ce système a fait preuve du plus grand intérêt. Elles conduisent en effet très rapidement à des synthèses hétérocycliques comme les furannes, les pyrroles, les thiophènes et aux cyclopentènonnes naturelles telles les jasmones, les réthrolones et les prostaglandines ^[126-131].

Par exemple Duhamel et ses collaborateurs ^[130] ont montré que la cyclisation de dicétones 1,4-alkylthiosubstituées en 2 conduisait avec de très bons rendements aux thiofurannes correspondants par catalyse avec un triméthylhalogénosilane (schéma 87).

Schéma 87 :

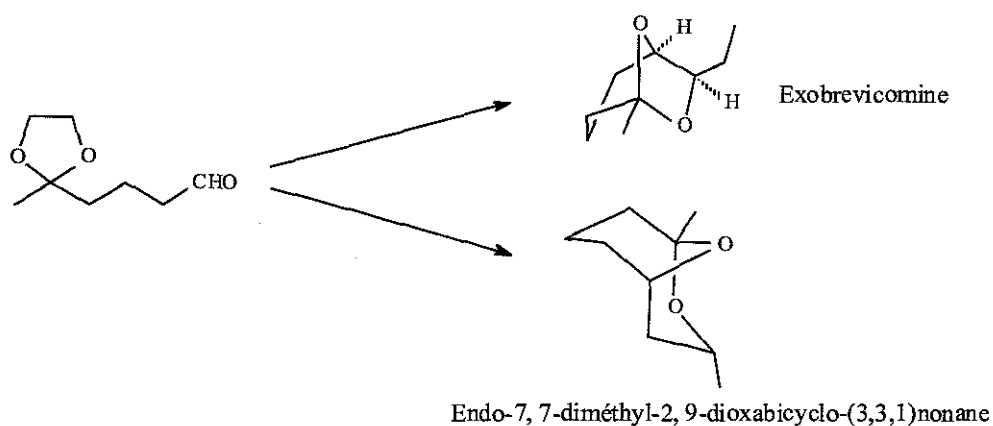


S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

Enfin, les composés 1,5-dicarbonylés ou 1,n-dicarbonylés sont moins utilisés sans doute à cause de leur moins grande disponibilité. Ils mènent néanmoins par cyclisation aux cyclohexénones précurseurs de terpènes et de stéroïdes ^[132] et à d'autres composés naturels tels que certaines phéromones ^[133-134].

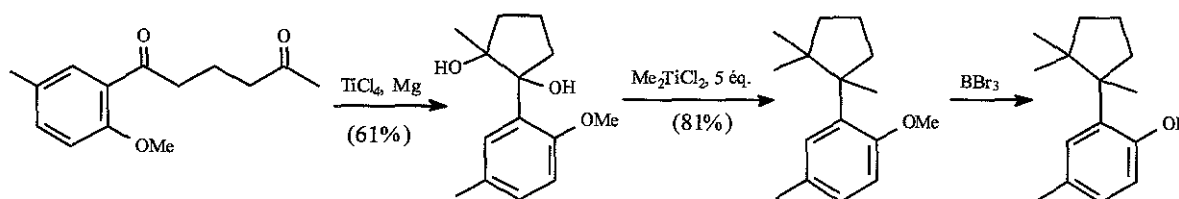
Par exemple, le cétoaldéhyde en C6 conduit à l'exobrevicomine et à l'endo-7,7-diméthyl-2,9-dioxabicyclo-(3,3,1)-nonane ^[134]. Ce dernier composé est une substance spécifique aux scarabées qui infestent l'écorce d'épicéas (schéma 88).

Schéma 88 :



Plus récemment, Harroven et Hannan ^[135-136] ont synthétisé l' α -herbertenol à partir de la 1-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-1,5-hexanedione (schéma 89).

Schéma 89 :



L' α -herbertenol est un sesquiterpène trouvé dans bon nombre d'insectes et qui présente des propriétés de fongicide.

De façon générale, les méthodes de synthèse des dérivés dicarboxylés sont assez élaborées et difficiles. Je propose de faire ici un bref aperçu des stratégies très variées qui ont été adoptées par différentes équipes pour obtenir ce type de composés bifonctionnels.

1.1. Les dérivés dicarboxylés 1,3 :

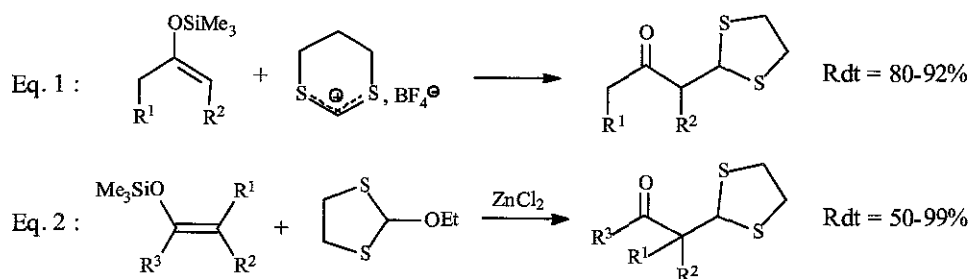
Une méthode bien connue pour la synthèse de composés β -dicarboxylés est la condensation de Claisen. Elle permet en effet d'obtenir des β -dicétones, des β -cétocétates ou encore des β -cétaldéhydes. Néanmoins les condensations de Claisen mixtes entre deux esters sont souvent non sélectives et fournissent en général des mélanges de produits. Il est possible de les rendre sélectives si l'un des partenaires est dépourvu d'hydrogène α ou par l'utilisation d'une cétone. Les cétones sont en effet généralement plus facilement énolisables que les esters.

D'autres méthodes ont été développées pour la synthèse de ce type de composé dicarboxylé et leurs dérivés mono ou diprotégés.

Ainsi, une première méthode assez générale consiste en l' α alcanoylation de composés carbonylés très souvent effectués par un dérivé d'acide ou de dithiocétal.

Paterson et Price ^[137] puis Hatanaka et ses collaborateurs ^[138] ont synthétisé des cétaldéhydes 1,3 via l'alkylation d'éthers d'énols silylés de structures variées par le tétrafluoroborate de 1,3-dithian-2-ylum (Eq 1) et le 2-éthoxy-1,3-dithiolanne (Eq 2) (schéma 90).

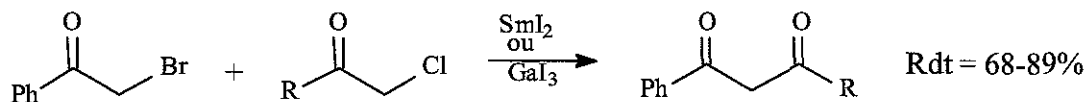
Schéma 90 :



Le traitement ultérieur des composés obtenus avec les sels de mercure conduit aux cétaldéhydes correspondants.

Plus récemment Zhang et ses collaborateurs ^[139-140] ont condensé en présence de sels iodés de samarium ou de gallium la 2-bromoacétophénone avec des chlorures d'acides ou des anhydrides d'acides dans l'acétonitrile. (schéma 91).

Schéma 91 :



Les conditions opératoires sont douces (température ambiante), mais ces réactions ne peuvent cependant pas s'effectuer dans le THF car ces auteurs ont mis en évidence l'attaque du solvant par GaI₃ ou SmI₂ qui conduit à de nombreux produits secondaires.

Kim, Yoo et leur équipe ^[141] ont contourné ce dernier problème par l'utilisation de cyanure d'acétyle plutôt que le chlorure qui ne conduit pas à la dégradation du THF par le diiodure de samarium.

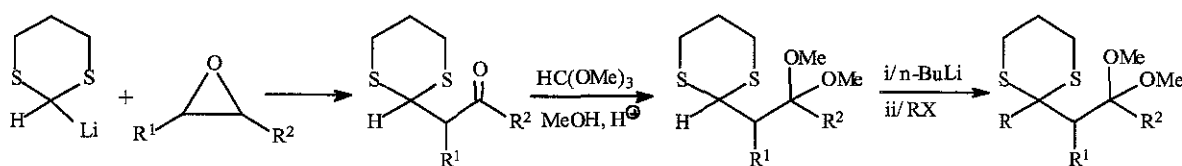
Les rendements sont cependant plus faibles (de 44 à 82%) mais cette méthode supporte quelques fonctionnalités sur le motif aromatique.

Une deuxième méthode met à profit la capacité des disulfures à stabiliser une charge négative en α et de devenir potentiellement des anions alcanoyles.

Ainsi, Stossel et Chan ^[124] ont effectué l'addition nucléophile du 2-lithio-1,3-dithiane sur des époxydes diversement substitués. L'oxydation de Swern ultérieure des alcools ainsi obtenus permet d'arriver aux cétoaldéhydes correspondants.

Ces derniers composés peuvent être alkylés une seconde fois après protection de la fonction carbonyle de manière à former les composés dicétoniques non asymétriques (schéma 92).

Schéma 92 :

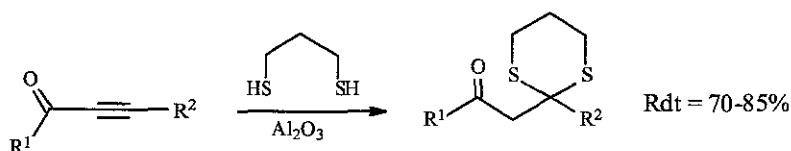


Les rendements globaux à partir de l'anion dithiane sont cependant relativement faibles puisque les composés dicarboxylés doublement protégés sont obtenus avec des rendements compris entre 15 et 25%.

Ram et son équipe ^[142] ont également synthétisé des 1,3-dithianes-β-carboxylés mais de manière totalement différente.

Ainsi, la double addition de Michaël du 1,3-propanedithiol sur des cétones α,β-éthyléniques en présence d'alumine activée produit les composés dicarboxylés monoprotégés (schéma 93).

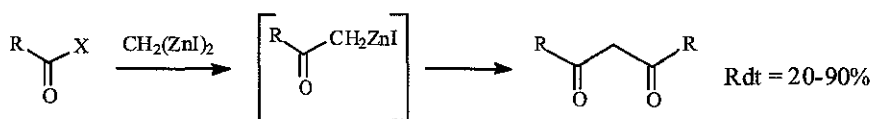
Schéma 93 :



Cette réaction est très sélective et aucun produit secondaire n'est obtenu. Les β-céto-1,3-dithiannes sont ainsi obtenus avec des rendements compris entre 70 et 85%.

Enfin, Utimoto et ses collaborateurs ^[143] ont montré que la double acylation du bis(iodozincio)méthane était possible et constituait également une méthode envisageable pour la synthèse de dicétones 1,3 (schéma 94).

Schéma 94 :



Cette réaction peut s'effectuer en utilisant des cyanures d'alcanoyle ($X=CN$) ou des chlorures d'acides ($X=Cl$) à condition d'utiliser pour ces derniers une catalyse aux complexes du palladium.

Cependant cette méthode ne permet à ce jour que d'obtenir des dicétones symétriques et les rendements sont très faibles lorsqu'un autre substituant que le phényle est utilisé.

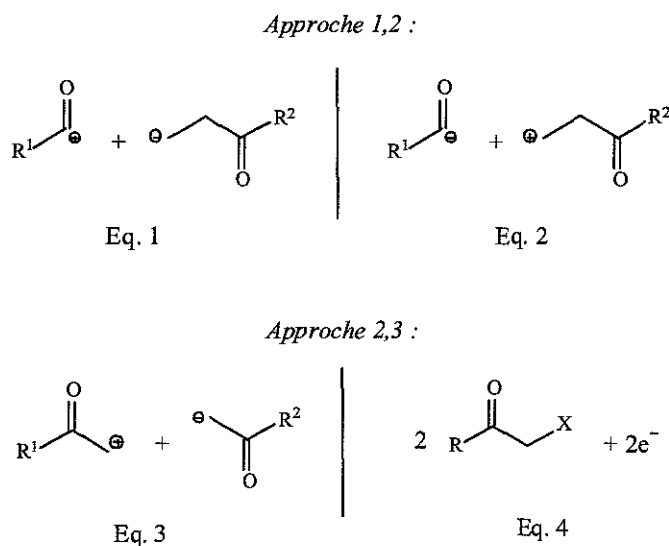
1.2. Les dérivés dicarboxylés 1,4 :

Les différentes méthodes de synthèse des dérivés dicarboxylés 1,4 ont été l'objet de très nombreux articles et revues ^[126-131, 144].

Une des raisons principales est que ces systèmes sont des intermédiaires clefs pour la synthèse de furannes, de pyrroles ou encore de cyclopenténones que l'on retrouve dans de très nombreux produits naturels.

Deux approches principales 1,2 ou 2,3 sont en général envisagées (schéma 95).

Schéma 95 :



La première stratégie peut être réalisée par acylation d'anions homoénolates de cétones (Eq. 1) ou par addition conjuguée d'équivalents anioniques d'acylures sur des composés carbonylés α,β insaturés (Eq. 2).

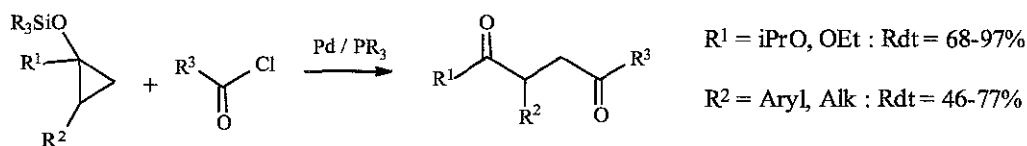
L'approche 2,3 peut être réalisée par alkylation α d'éthers d'énols ou d'énamines par des électrophiles α carbonylés (Eq. 3), ou plus rarement par couplage électrolytique d' α -halogénocétones (Eq 4).

De manière à illustrer ces différentes voies d'accès, nous présenterons les exemples les plus récents de la littérature, mais le lecteur intéressé pourra utilement se rapporter aux différentes revues qui traitent ce sujet de façon beaucoup plus générale.

1.2.1. Approche 1,2 par alkylation d'anions homoénolates :

En 1989, Nakamura et ses collaborateurs ^[145] ont synthétisé des γ -cétoesters ($\text{R}' = i\text{PrO}, \text{OEt}$) et des dicétones 1,4 ($\text{R}' = \text{R}$) par couplage entre des siloxycyclopropanes 1,2-disubstitués et des chlorures d'acides aromatiques catalysé au palladium ou au platine. (schéma 96).

Schéma 96 :

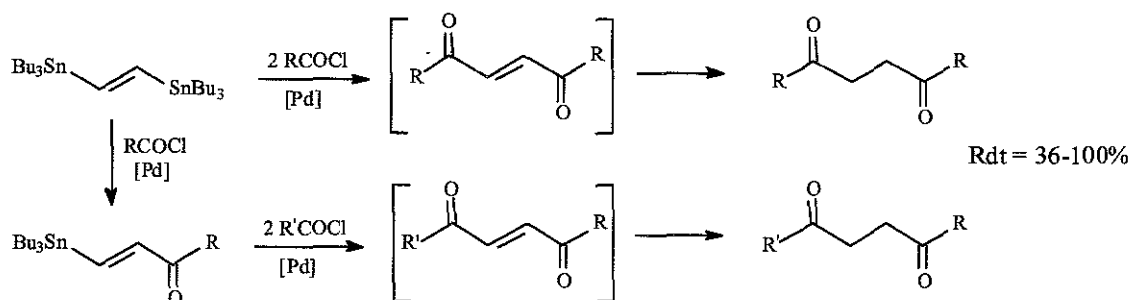


L'ouverture du cycle s'effectue toujours par la liaison C-C la moins substituée lorsque $\text{R}^2 = \text{Me}$ et permet d'obtenir les 2-méthyl-4-cétoesters correspondants.

Lorsque $R' = \text{Alkyle ou Aryle}$, la réaction doit être réalisée sous pression de monoxyde de carbone. Mais les dicétones sont néanmoins obtenues avec des rendements inférieurs à ceux des cétoesters correspondants.

Enfin, l'utilisation de chlorures d'acides aliphatiques diminue fortement les rendements. Plus récemment, Echavarren et son équipe ^[146-147] ont développé une nouvelle méthode de synthèse de dicétones 1,4 symétriques par réaction des chlorures d'acides avec un dérivé distannique éthylénique catalysé aux complexes de palladium (schéma 97).

Schéma 97 :



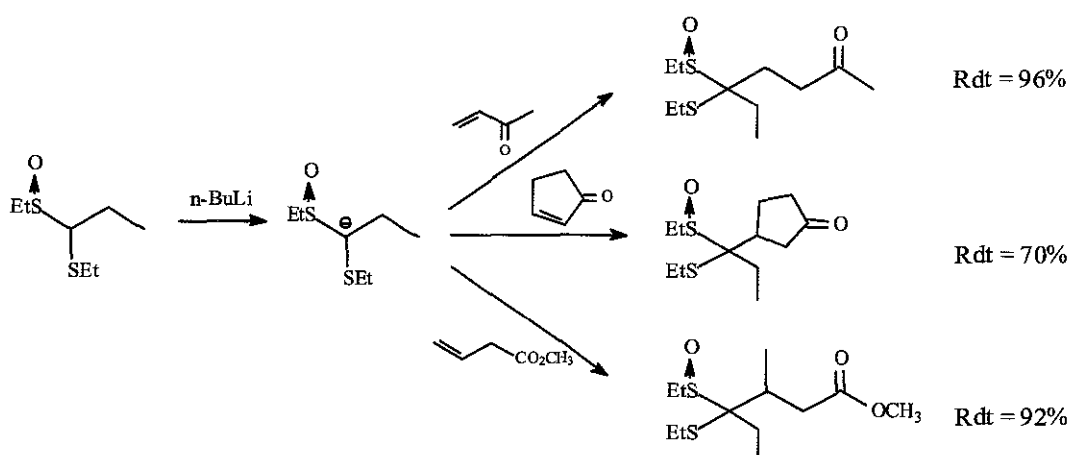
Les dicétones insaturées sont réduites *in-situ*, mais peuvent être néanmoins isolées si les conditions opératoires sont plus douces et que le temps de réaction est réduit.

La méthode permet ainsi d'obtenir des dicétones 1,4 saturées ou insaturées avec des substitutions très variées et fonctionnalisées. Les rendements obtenus pour les dicétones fonctionnalisées sont néanmoins plus limités.

1.2.2. Approche 1,2 par addition conjuguée d'anions acyles sur des dérivés carbonylés insaturés :

Schlessinger, Richman et Hermann ^[148, 149] ont réalisé cette opération par réaction de Michaël entre l'anion lithien dérivé d'un monosulfoxyde dithiocétal et divers composés carbonylés insaturés (schéma 98).

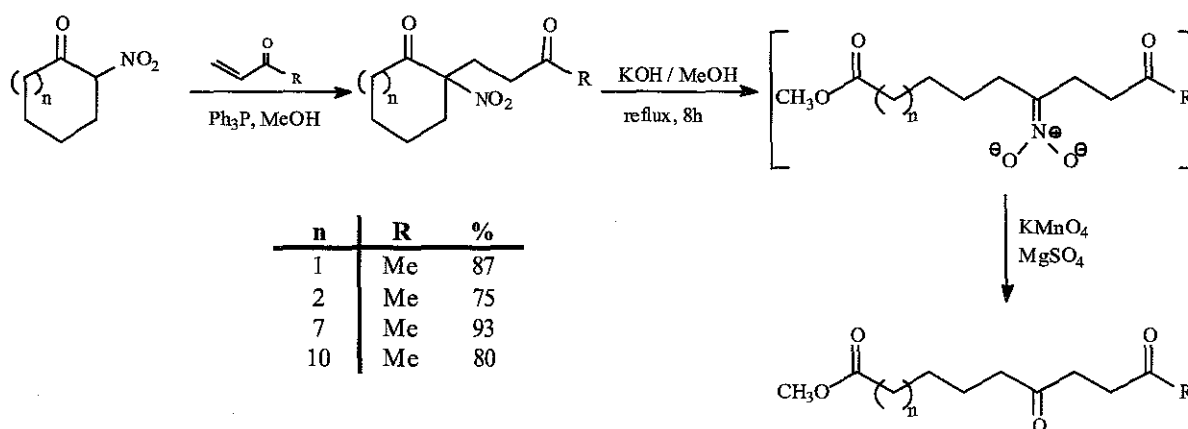
Schéma 98 :



Ils ont ensuite appliqué leur méthode à la synthèse de la dihydrojasnone et la cis-jasnone.

Ballini et son équipe ^[150] ont récemment utilisé des α -nitrocycloalcanones comme précurseurs de dicétones 1, 4 fonctionnalisées. (schéma 99).

Schéma 99 :



Ainsi, l'addition conjuguée des α -nitrocétones cycliques sur l'énone en présence d'une quantité catalytique de triphénylphosphine fournit des nitrodicétones cycliques.

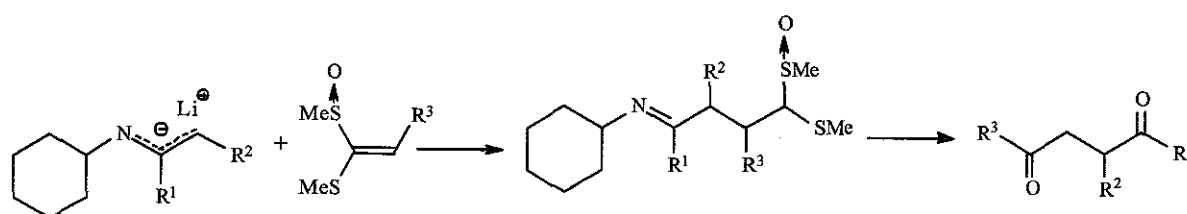
L'ouverture du cycle par le méthanol en milieu basique fournit les nitronates linéaires intermédiaires qui fournissent les dicétones 1, 4 fonctionnalisées par une variante de la réaction de Nef.

Cette transformation peut s'effectuer « one-pot » et n'est pas sensible à la taille des cycles.

1.2.3. Approche 2,3 :

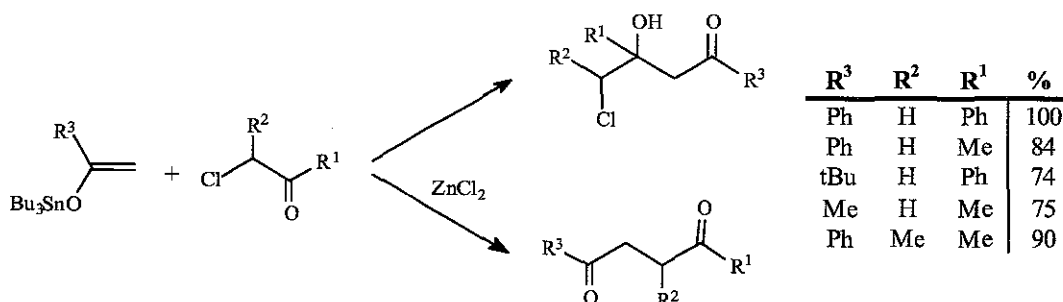
Julia et son équipe ^[151] ont adopté cette stratégie pour la synthèse de composés dicarbonylés 1, 4 substitués. Ainsi, le couplage entre les carbanions dérivés d'imines et de dithioéther d'énol mono-oxydé fournit, après hydrolyse de la fonction imine et du dithiocétal les cétoaldéhydes correspondants (schéma 100).

Schéma 100 :



Baba et ses collaborateurs ^[152] ont étudié le couplage entre des cétones α chlorées et un éther d'énol stannique (schéma 101).

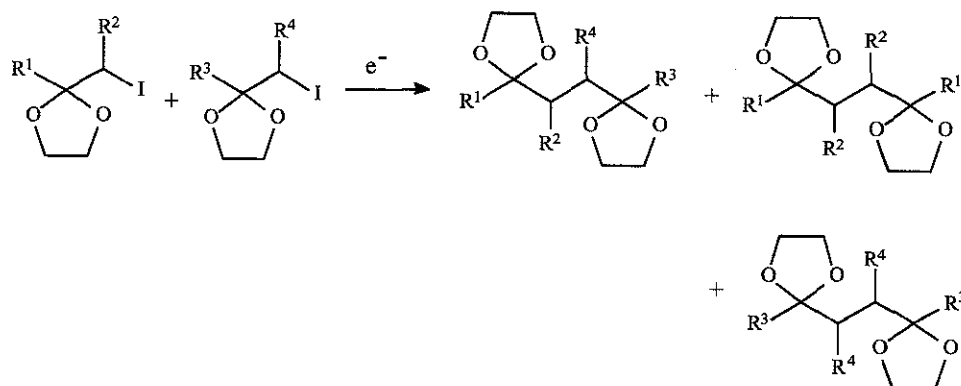
Schéma 101 :



Alors que sans catalyseur le carbone du carbonyle est attaqué plus rapidement que le carbone halogéné, l'addition de dichlorure de zinc change complètement la régiosélectivité de la réaction et offre exclusivement les dicétones attendues.

Lelandais et son équipe ^[153] ont synthétisé des γ -bidioxolannes symétriques et dissymétriques par une méthode électrochimique (schéma 102).

Schéma 102 :



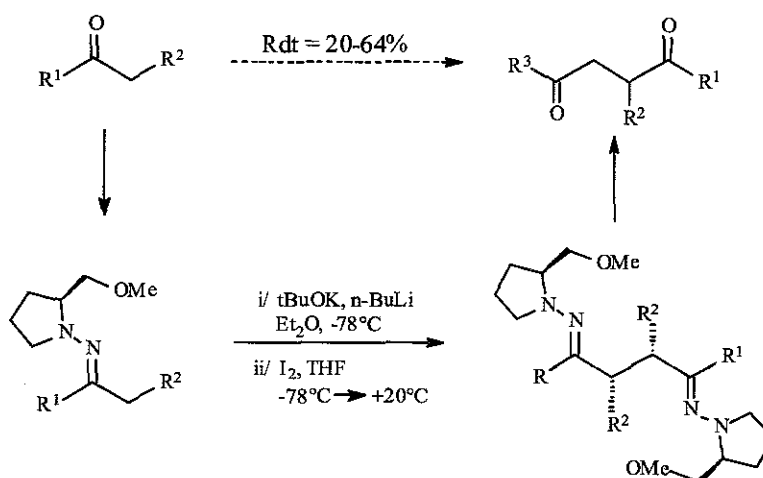
Ainsi, les composés symétriques sont produits par couplage du même dioxolane tandis que les composés dissymétriques sont obtenus par l'addition contrôlée d'un monomère (généralement le plus précieux) durant l'électrolyse d'un excès du second.

Les dicétones diprotégées dissymétriques sont ainsi obtenues majoritairement avec un mélange de composés symétriques avec un rendement compris entre 30 et 55%.

Enfin, Enders, Müller et Klein ^[154] ont réalisé la synthèse diastéréo et énantiosélective de γ -dicétones 2, 3-disubstituées symétriques par le couplage oxydant de deux hydrazones chirales.

L'ozonolyse des dimères ainsi obtenus permet d'obtenir après chromatographie les dérivés dicarboxylés avec de très bons rendements optiques et chimiques (schéma 103).

Schéma 103 :

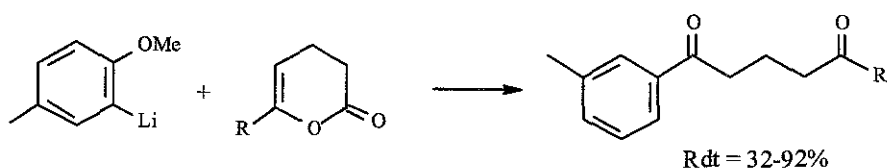


1.3. Les dérivés dicarboxylés 1,5 et 1,6 :

Ces dicétones, à cause de l'éloignement des deux groupes fonctionnels sont plus difficiles à synthétiser que leurs analogues β ou γ et peu de méthodes ont été décrites jusqu'à maintenant pour y parvenir.

Très récemment, Harrowven et Hannan ^[135, 136] en vue de la synthèse de l' α -herberténol ont développé une méthode permettant d'accéder à des aryldicétones 1,5 dissymétriques. Leur stratégie repose sur l'ouverture de cycle de dihydropyranones par l'attaque nucléophile d'organolithiens aromatiques en présence de triméthylchlorosilane (schéma 104).

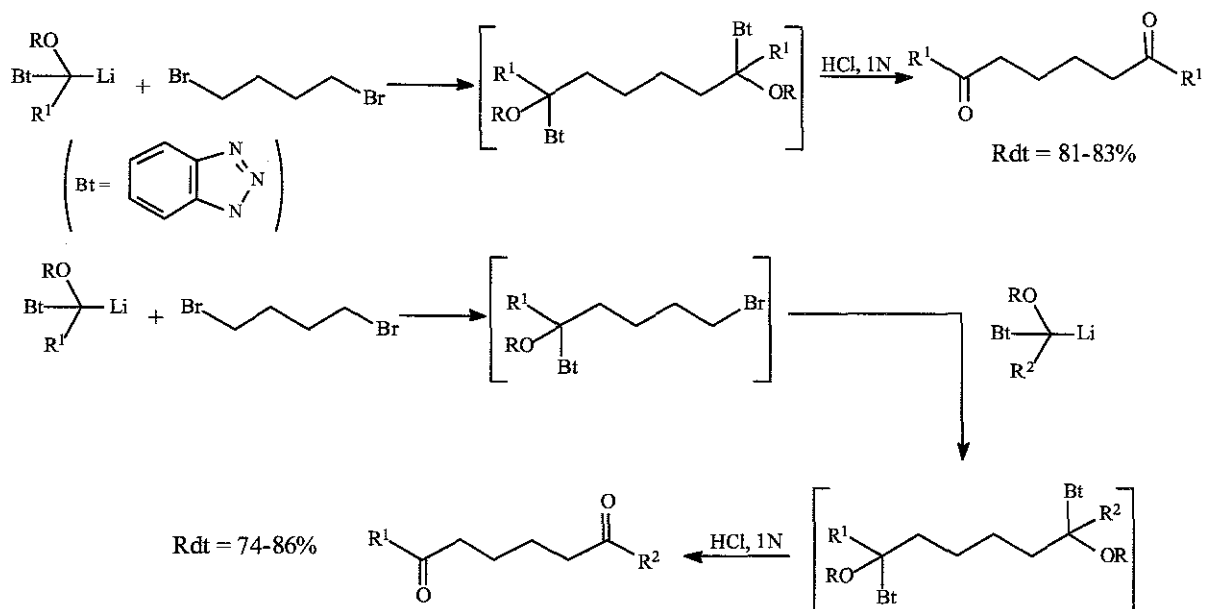
Schéma 104 :



Cette réaction a été réalisée avec divers noyaux aromatiques (Thiophènes, pyridine) et avec la 6-méthyl-3,4-dihydropyran-2-one ou la 6-phényl-3,4-dihydropyran-2-one. Les rendements les plus faibles ont été observés pour cette dernière structure.

En 1999, Katritzky et ses collaborateurs ^[155] ont développé une méthode très générale de synthèse de dicétones 1-6 symétriques ou dissymétriques fonctionnalisées. Leur stratégie repose sur l'utilisation d'alkyloxybenzotriazoles lithiés en tant qu'équivalents anioniques de carbone carbonyle (schéma 105).

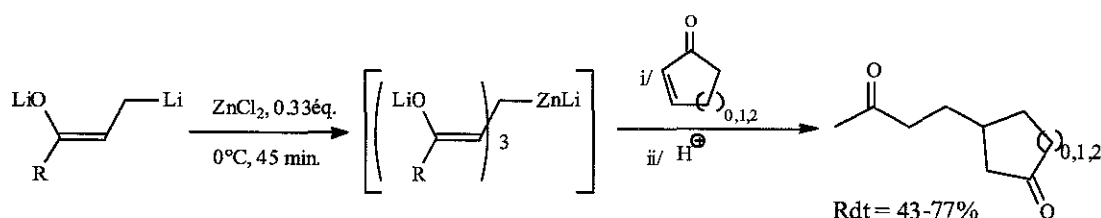
Schéma 105 :



Ainsi, l'addition de deux équivalents de ce synthon lithié sur le 1,4-dibromobutane fournit après hydrolyse acide les dicétones 1-6 symétriques, tandis que l'attaque successive de deux lithiens différemment substitués sur le même biélectrophile fournit les dicétones dissymétriques correspondantes.

Enfin, Ryu et son équipe ^[156] ont synthétisé quelques dicétones 1-6 par l'addition conjuguée de zincates dérivés d'énolates dilithiés sur diverse énonnes (schéma 106).

Schéma 106 :

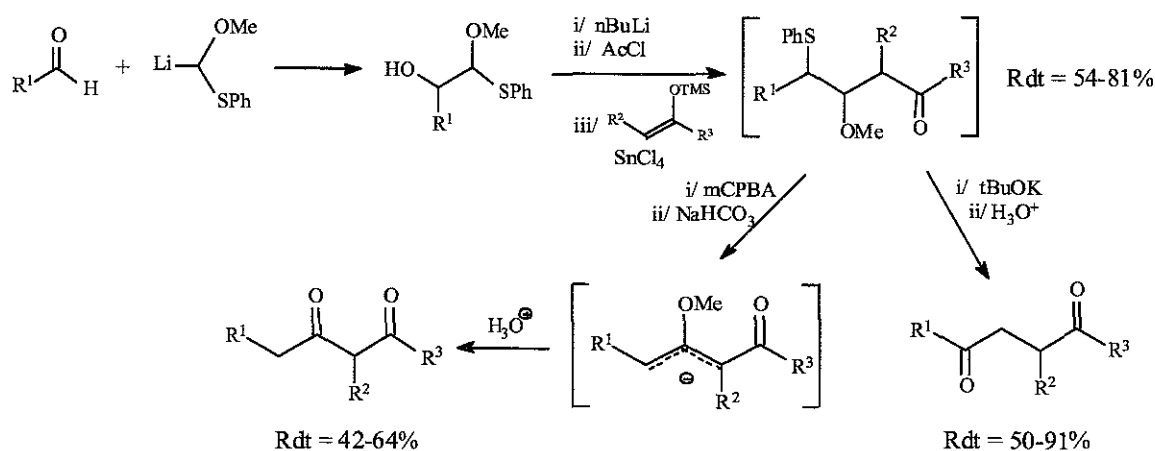


Ainsi, comme on peut le voir, chaque classe de composés dicarboxylés a ses propres méthodes de synthèse qui ne permettent pas l'accès à des dérivés dicarboxylés de longueur de chaînes différentes.

Otera et ses collaborateurs ^[157] ont développé cependant une méthode permettant d'accéder au choix à des dicétones 1,3 ou 1,4 à partir d'un précurseur commun : des β -méthoxyphénylthiocétones. Ces cétones fonctionnalisées ont été synthétisées « one-pot » par condensation d'éthers d'énol silylés sur le produit résultant de l'addition d'anions dérivés du méthoxyphénylthiométhane et divers aldéhydes.

Cette réaction conduit à une migration du groupement sulfure de phényle qui donne les précurseurs communs (schéma 107).

Schéma 107 :



Ainsi, l'oxydation au mCPBA du précurseur suivie d'une thermolyse conduit après hydrolyse acide aux dicétones 1,3, tandis que le traitement successif au terbutylate de potassium et à l'acide permet l'obtention des dicétones 1,4 correspondantes.

Ainsi, aucune méthode générale de synthèse permettant d'obtenir des dicétones à longueur de chaîne variée n'a encore été donnée à ce jour dans la littérature.

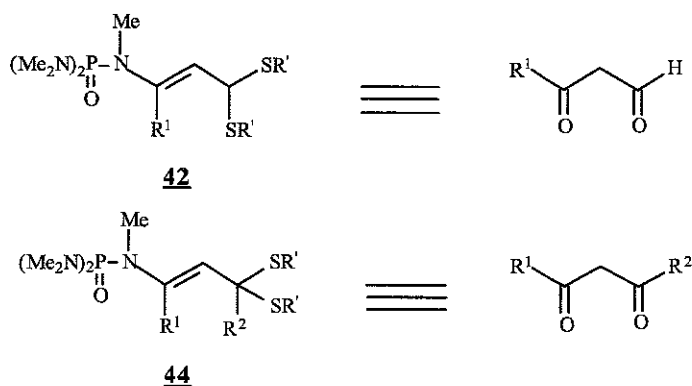
Les très bons résultats obtenus avec les carbanions homoénolates d'aldéhydes issus des ènephosphoramides non substitués en α pour la synthèse très générale de composés dialdéhydiques et cétoaldéhydiques [81-84] nous ont conduit à compléter cette étude avec l'utilisation des anions mésomères [16'a-c].

2. Méthodologie envisagée à partir des ènephosphoramides :

Deux stratégies différentes ont été étudiées de manière à développer une méthode de synthèse très générale permettant de fournir au choix des dicétones (1, 3), (1, 5), (1, 6) et (1, 7) symétriques ou dissymétriques à partir des phosphoramides α -substitués.

La première repose sur l'accessibilité des phosphoramides dithiocétals **42** et de leur produit d'alkylation **44** qui sont respectivement des précurseurs de cétoaldéhydes 1,3 et de dicétones 1,3 (schéma 108).

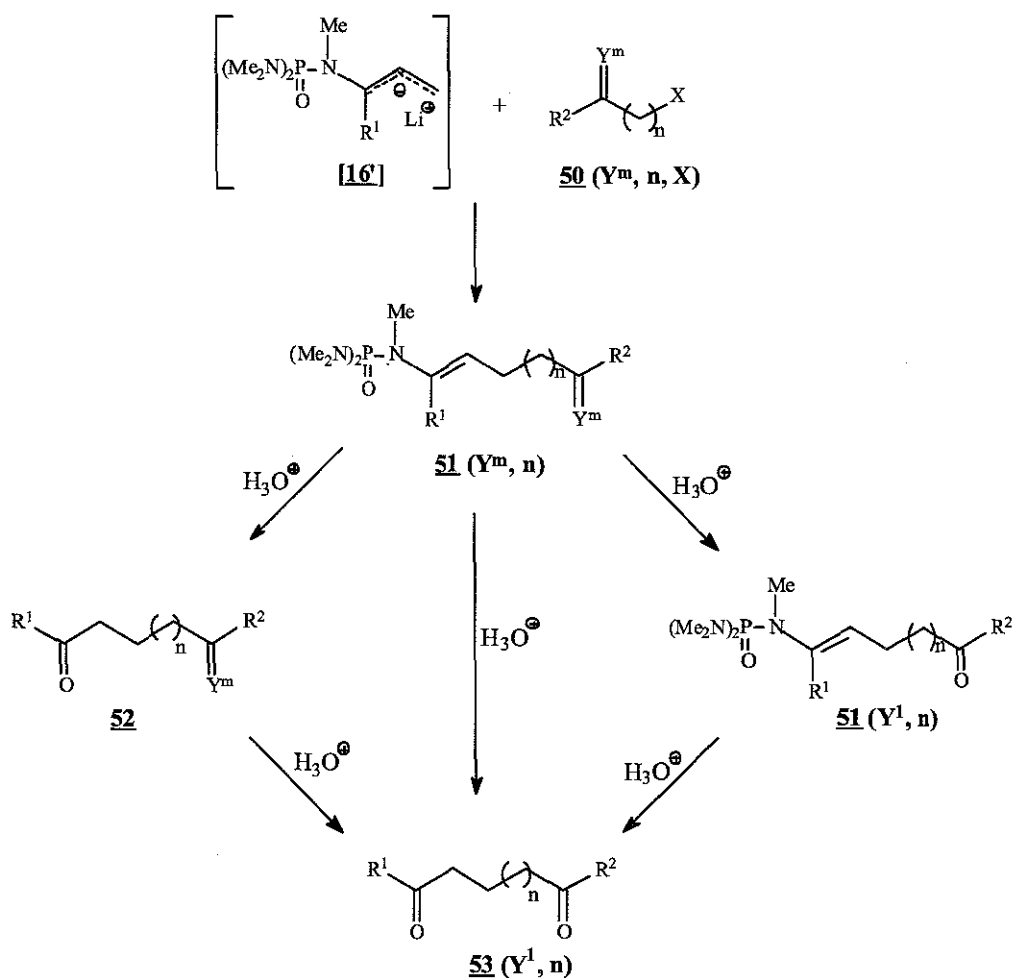
Schéma 108 :



Comme nous le verrons, la régiosélectivité et les résultats obtenus lors de la réaction des anions [16'] dérivés des structures **16** avec les électrophiles soufrés nous ont en effet encouragé à explorer la possibilité d'accéder à de tels composés par disulfuration et alkylation successives de ces carbanions mésomères.

La deuxième stratégie, qui doit permettre d'obtenir les dérivés dicarbonylés 1, 5 et leurs homologues supérieurs 1,n (n>5) repose sur la réaction entre les carbanions [16'] et des dérivés carbonylés comportant une fonction carbonyle masquée (schéma 109).

Schéma 109 :



L'hydrolyse chimiosélective ultérieure de la fonction ènephosphoramide des composés **51** (Y^m, n) ainsi obtenus en présence d'une fonction Y^m également hydrolysable ou inversement devrait fournir respectivement des dicétones avec une seule fonction carbonyle protégée **52** et **51** (Y^1, n) tandis que le déblocage simultané des deux fonctions conduirait aux dicétones correspondantes non protégées **53** (Y^1, n).

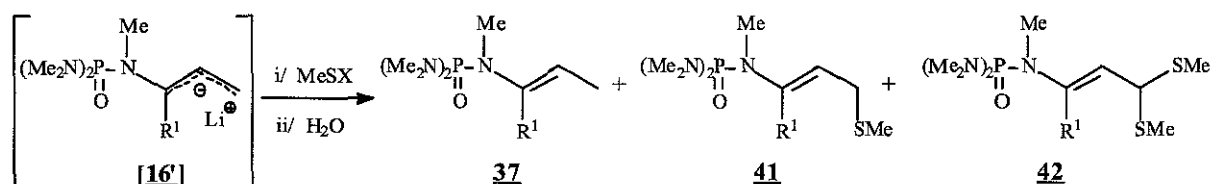
3. Synthèse des phosphoramides dithiocétals. Application à la synthèse de dérivés dicarboxylés 1,3 :

3.1. Réaction des carbanions [16'] avec le diméthyldisulfure et le méthaneethiosulfonate de méthyle :

La réactivité des carbanions [16'] vis-à-vis des électrophiles soufrés a été étudiée en utilisant le diméthyldisulfure et le méthaneethiosulfonate de méthyle. Les conditions opératoires de ces réactions sont les mêmes que celles établies lors des réactions d'alkylation avec les dérivés halogénés. Ainsi, un équivalent d'électrophile est additionné à une solution

de carbanion à -50°C dans le THF, et le mélange est laissé sous agitation une heure à cette température. On hydrolyse alors rapidement à basse température le milieu réactionnel des structures méthyle ou propyle tandis que celui de la structure phényle est préalablement remonté à l'ambiante avant de subir le même traitement (schéma 110).

Schéma 110 :



L'analyse RMN ^1H et ^{31}P des bruts ainsi obtenus met en évidence la formation de trois produits phosphorylés. Hormis le phosphoramide monosoufré attendu **41**, on détecte également la formation en quantité variable de produit transposé non soufré **37** accompagné de phosphoramide disoufré **42**.

Les rendements respectifs de ces trois composés ont été déterminés par RMN ^{31}P et ^1H . En effet, rappelons qu'il n'est pas possible à ce stade de séparer ce type de composé phosphorylé et qu'il est donc nécessaire de procéder à une analyse RMN fine permettant d'évaluer les proportions des différents constituants du mélange.

Les rendements sont consignés dans le tableau ci-dessous ;

Tableau 11 :

entrée	R ¹	16	MeSX	37	% ^(a)	41	% ^(a)	42	% ^(a)
1	Ph	16a	MeSSMe	37a	16	41a	74	42a	10
2			MeSSO ₂ Me	41a	100
3	Me	16b	MeSSMe	37b	12	41b	64	42b	24
4			MeSSO ₂ Me	37b	20	41b	60	42b	20
5	Pr	16c	MeSSMe	37c	8	41c	79	42c	13
6			MeSSO ₂ Me	37c	22	41c	56	42c	22

(a) rendements déterminés par RMN ^1H et ^{31}P à partir des composés **16**

Ainsi, les anions mésomères dérivés des phosphoramides **16** montrent la même régiosélectivité avec les électrophiles soufrés qu'avec les dérivés halogénés ou carbonylés déjà étudiés. En effet, là encore aucune trace de réaction en α n'est observée.

Ce résultat qui est obtenu également avec un dérivé disoufré peu encombré (MeSSMe) peut être avantageusement comparé à ceux qui étaient obtenus avec les anions dérivés des

phosphoramides non substitués sur le carbone α [77]. En effet, pour ce dernier cas, la réaction était beaucoup moins régiosélective et l'usage de disulfures encombrés tels que le diphényldisulfure était nécessaire pour orienter spécifiquement la réaction en γ .

En revanche, la plus grande différence repose sans doute sur la production de phosphoramide dithiocétal **42** en même temps que celle de produit transposé **37**.

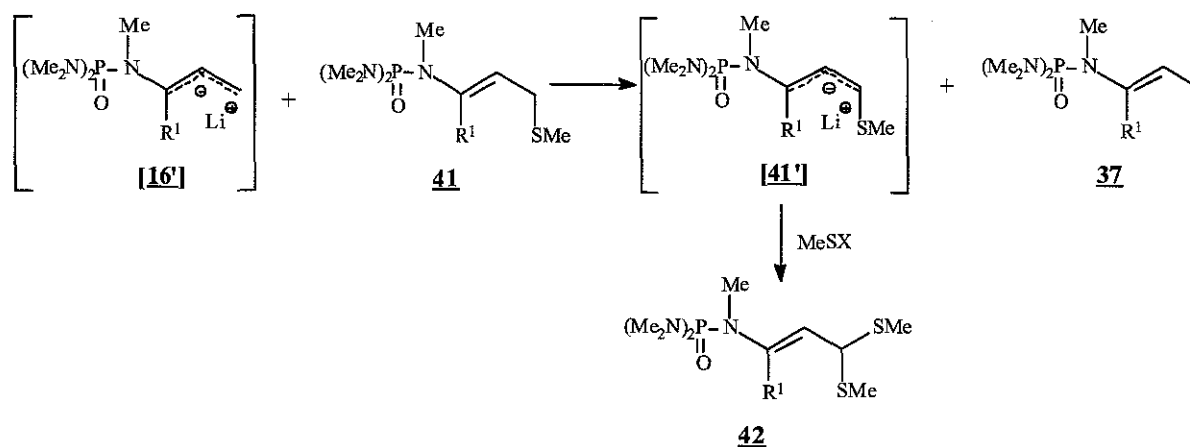
Le phénomène semble cependant plus limité dans le cas de l'anion dérivé de la structure phényle puisque lorsque le diméthylsulfure est utilisé, seulement 10% de composé parasite **42a** sont produits alors qu'aucune trace n'est détectée lorsque le méthaneethiosulfonate de méthyle est l'électrophile (entrées 1 et 2).

Enfin, on remarque également que le produit transposé accompagne toujours le dithiocétal en quantité sensiblement équivalente (entrées 4 et 6).

Ainsi, il semblerait que le carbanion mésomère **[16']** qui n'a pas encore réagi soit capable, en cours de réaction, de déprotonner le composé **41** déjà formé. La présence du soufre sur le pôle γ de ce composé, ajouté aux effets électroniques de la fonction phosphoramide doit en effet accroître l'acidité de l'hydrogène en cette position.

Cette réaction conduirait alors à la production de composé transposé **37** issu de la γ déprotonation du carbanion **[16']**, et du nouveau carbanion mésomère **[41']** (schéma 111).

Schéma 111 :



Or, il est connu que les anions dérivés des systèmes allyliques substitués par un soufre réagissent préférentiellement en α de l'hétéroatome [50-53] avec les électrophiles. Ces effets s'ajoutant à ceux de la fonction phosphoramide orienteraient donc régiosélectivement en γ la réaction de **[41']** avec un nouvel équivalent d'électrophile de façon à produire le dithiocétal **42**.

Par contre, l'anion mésomère [**16'a**] doit sans doute réagir plus rapidement avec le méthylthiosulfonate de méthyle qu'avec le composé monosoufré **41a** puisque pour cet électrophile 100% de produit monosoufré sont obtenus sans aucune trace de composé transposé **37a** ni de disoufré **42a**.

Avec les ènephosphoramides **16b** et **16c**, il est en revanche très difficile, voire impossible de synthétiser le phosphoramide monosoufré sans apparition en quantité notable de produit secondaire.

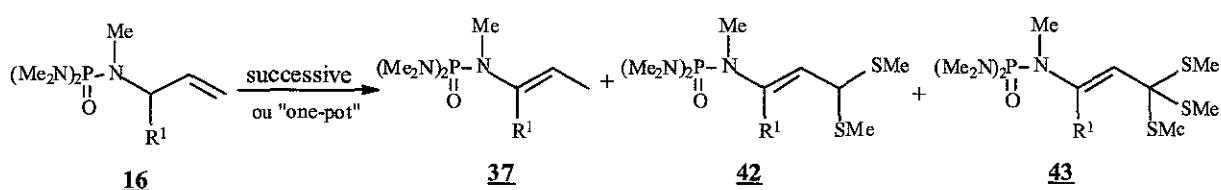
3.2. Application à la synthèse du phosphoramide dithiocétal **42** :

Au lieu d'essayer de minimiser ces phénomènes, nous nous sommes au contraire efforcés d'en tirer avantage, car les nouveaux phosphoramides disoufrés **42** sont potentiellement des dérivés dicarboxylés 1, 3 masqués.

En effet, nous savons que les dithiocétals sont des protections efficaces de la fonction carbonyle de la même façon que la fonction ènephosphoramide qui peut être déblocquée en milieu acide aqueux (cf. chapitre III).

Aussi, de manière à déterminer les meilleurs conditions opératoires pour la préparation du phosphoramide dithiocétal **42**, deux procédures différentes ont été examinées avec les structures méthyle et propyle (schéma 112).

Schéma 112 :



La première (dite successive) est réalisée en deux étapes au cours desquelles le mélange de composé **41** et **42** est d'abord préparé et isolé par hydrolyse et extraction au dichlorométhane avant d'être de nouveau traité successivement par un équivalent de butyllithium et un équivalent de diméthyldisulfure.

La deuxième est une procédure «one-pot» au cours de laquelle le phosphoramide **16** est traité deux fois, sans hydrolyse intermédiaire, par l'addition successive d'un équivalent de n-butyllithium et d'un équivalent de diméthyldisulfure, chaque addition étant séparée par une heure d'agitation à -50°C.

L'analyse RMN des différents bruts ainsi obtenus indique la production du phosphoramide dithiocétal attendu **42**, accompagné de dérivé trisoufré **43** présent à hauteur de 11 à 27% selon les procédures et les structures. (Tableau 12).

Tableau 12 :

entrée	R ¹	16	procédure	37	% ^(a)	41	% ^(a)	42	% ^(a)	43	% ^(a)
1	Me	16b	successive	37b	13	42b	69	43b	18
2	Pr	16c		41c	5	42c	84	43c	11
3	Me	16b	"one-pot"	37b	7	42b	64	43b	27
4	Pr	16c		42c	74	43c	20

(a) rendements déterminés par RMN ¹H et ³¹P à partir de **16**

Comme on peut le voir, il est très difficile de s'arrêter au stade de la disulfuration et quelle que soit la procédure utilisée, nous obtenons des produits trisoufrés.

Ce résultat est à priori peu surprenant. En effet, dans la mesure où le proton γ des composés monosoufrés **41** est facilement extractible par l'anion mésomère [**16'**], il l'est alors d'autant plus dans les dérivés **42** où il est cette fois-ci situé sur un carbone entre deux atomes de soufre.

Quelle que soit la méthode, on remarque que la structure méthyle conduit à de moins bons rendements en phosphoramide dithiocétal **42b** que la structure propyle.

Ce moins bon résultat se fait en faveur d'une production plus importante de composé trisoufré et de phosphoramide transposé non soufré. Le groupement méthyle étant moins encombrant, on peut penser que le proton en γ de **42b** est plus accessible et est donc plus facilement attaqué par l'anion [**16'b**].

La méthode dite « successive » paraît être la plus efficace pour la synthèse des phosphoramides dithiocétals **42** puisque d'une part elle limite la production de trisoufré de près de 9% comparé à la méthode en un seul pot, et d'autre part, les composés **42** sont obtenus avec des rendements supérieurs de 5 % et 10% respectivement pour les structures méthyle et propyle.

Cependant, cette méthode a un inconvénient de taille qui réside dans le traitement intermédiaire.

En effet, les composés ènephosphoramides soufrés sont difficiles à extraire complètement de la phase aqueuse et à sécher convenablement.

Aussi, pour les synthèses à plusieurs étapes, il sera bien souvent préférable d'utiliser la méthode "one-pot".

C'est cette stratégie qui a été choisie pour la synthèse des phosphoramides **44**.

La production involontaire des dérivés trisoufrés nous a effectivement encouragé à explorer plus loin les possibilités synthétiques de ces phosphoramides dithiocétals. En effet, il est possible d'accéder à de tels composés trisubstitués à partir des disoufrés, l'encombrement stérique sur le pôle γ ne doit pas être un facteur limitant pour la substitution de l'hydrogène en cette position.

Aussi, il serait alors possible d'alkyler les composés **42** de manière à obtenir les nouveaux énephosphoramides dithiocétals **44** qui sont des dicétones 1,3 potentielles.

C'est ce que nous avons alors tenté de faire en synthèse « one-pot » à partir des phosphoramides **16** (schéma 113, tableau 13).

Schéma 113 :

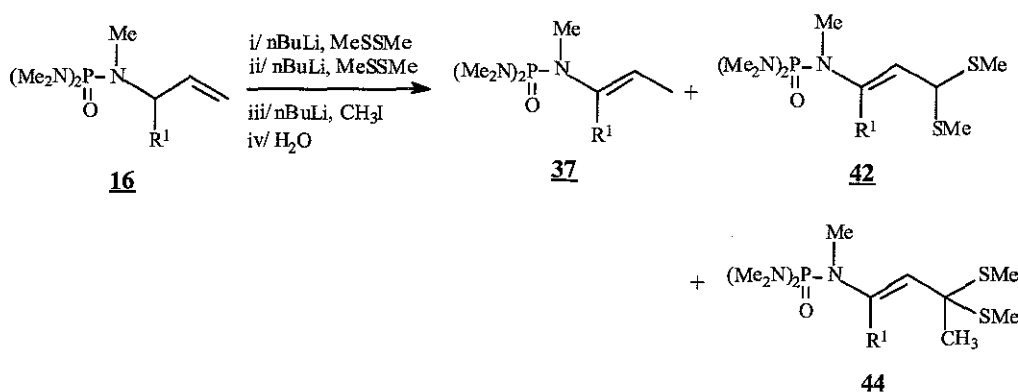


Tableau 13 :

entrée	R^1	16	temps d'alkylation par CH_3I	37	% ^(a)	42	% ^(a)	44	% ^(a)
1	Me	16b	3h	42b	15	44b	74
2	Me	16b	1h	42b	40	44b	40
3	Pr	16c	3h	42c	20	44c	66
4	Pr	16c	5h	42c	24	44c	55

(a) rendements déterminés à partir des spectres RMN ^1H et ^{31}P par rapport à **16**

Ainsi, le phosphoramide **16** est traité à -50°C dans le THF par un équivalent de butyllithium. Après cinq minutes d'agitation pour $\text{R}^1=\text{Me}$ et une heure pour $\text{R}^1=\text{Pr}$, un équivalent de diméthylsulfure est additionné, et le mélange est agité une heure à basse température. Cette opération est alors répétée une fois, puis de nouveau un équivalent de base est additionné. Après cinq minutes ou une heure d'agitation, respectivement pour les structures méthyle et propyle, un équivalent de iodométhane est enfin additionné. Le mélange est agité à -50°C durant trois heures, puis hydrolysé.

Au cours de l'expérience, on observe que la décoloration des différents anions (qui sont, rappelons le, jaune or dans le THF) est de plus en plus lente à mesure que le degré de substitution augmente.

En effet, alors qu'à la première étape on pouvait observer la décoloration immédiate de la solution anionique dès l'addition du diméthyldisulfure, il faut attendre entre cinq et dix minutes lors de la seconde étape pour retrouver la couleur initiale. Enfin, à la dernière étape, la décoloration n'est sensible qu'à partir de trente minutes après l'addition du iodométhane.

La réaction est donc sensible à l'encombrement stérique, et après une heure d'agitation à -50°C en présence de iodométhane, la réaction n'est pas terminée. (entrée 2).

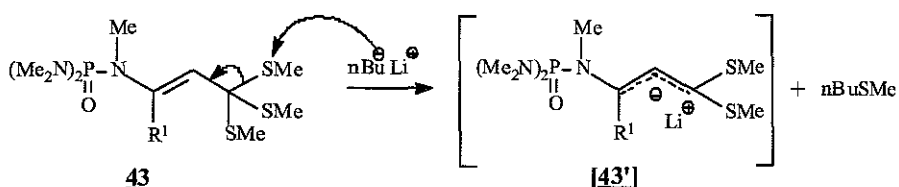
Par contre, au-delà de trois heures de réaction, la durée devient dommageable car le produit d'alkylation semble se dégrader. (entrée 3 et 4).

Finalement, trois heures d'alkylation semblent être un bon compromis et les dithiocétals alkylés **44b** et **44c** sont obtenus avec des rendements de 74% et 66%.

Ce qui est par contre très surprenant est l'absence totale de composés trisoufrés **43b** et **43c**. En effet, dans les mêmes conditions opératoires, la synthèse des composés **42b** et **42c** conduisait à la production secondaire de 20% de **43b** et de 27% de **43c**. (cf. tableau 12).

Aussi, il semblerait que le dérivé trisoufré soit instable en présence de butyllithium et se décompose en anion mésomère [**42'**] par attaque thiophile de la base sur un substituant méthylthio. (schéma 114).

Schéma 114 :



De manière à vérifier cette hypothèse, trois expériences ont été menées sur un mélange préalablement préparé en un seul pot de produit disoufré **42b** et trisoufré **43b**. (tableau 14).

Les trois méthodes opératoires sont les suivantes :

Expérience 1 :

- addition d'un équivalent de n-butyllithium à -50°C
- agitation cinq minutes
- hydrolyse rapide à basse température

Expérience 2 :

- addition d'un équivalent de n-butyllithium à -50°C
- agitation cinq minutes
- addition d'un équivalent de iodométhane
- agitation trois heures, puis hydrolyse rapide à basse température

Expérience 3 :

- addition d'un équivalent de n-butyllithium à -50°C
- agitation cinq minutes
- addition d'un équivalent de diméthyldisulfure
- agitation trois heures, puis hydrolyse rapide à basse température.

Tableau 14 :

Composition du mélange initial	Expérience n°	37b %	42b %	43b %	44b %
37b : 5%	1	5	90
42b : 58%	2	5	94
43b : 37%	3	5	..	81	..

Ainsi, comme ces résultats le montrent, il est possible de générer à 100% l'anion mésomère [**42'b**] à partir du composé trisoufré par simple traitement au butyllithium à basse température.

En effet, à partir d'un mélange contenant 37% de composé **43b** et seulement 58% de produit **42b**, il est possible d'obtenir 90% de composé disoufré (expérience 1) par le traitement au butyllithium suivi d'une hydrolyse rapide.

Cette capacité particulière peut être mise à profit pour la synthèse de phosphoramides dithiocétals γ alkylés (expérience 2) ou encore de composés trisoufrés (expérience 3).

Nous le verrons plus tard dans ce mémoire, un dérivé tricarbonylé a été synthétisé par l'alkylation du carbanion [**42'b**], lui-même généré à partir du composé trisoufré.

Enfin à l'issue de ces trois expériences, on retrouve néanmoins 5% de phosphoramide transposé **37b** qui correspondent à la quantité qui avait été produite lors de la synthèse du mélange initial. Le butyllithium est en effet incapable de déprotonner cette espèce (cf. chapitre III).

En résumé, seule la structure phényle permet d'obtenir le dérivé monosoufré 41a pur, à condition d'utiliser le méthaneethiosulfonate de méthyle comme agent électrophile.

Pour les deux autres structures étudiées, méthyle ou propyle, quelles que soient les procédures employées ou l'électrophile utilisé, les dérivés monosoufrés 41b ou 41c ne peuvent pas être obtenus purs. Ils sont toujours accompagnés de dérivés disoufrés 42b (42c) et de produits transposés 37b (37c).

En revanche, il est possible d'obtenir séparément le dérivé disoufré **42b**, le disoufré alkylé **44b** ou encore le trisoufré **43b** à partir d'un mélange **42b/43b** obtenu selon le procédé « one-pot » du schéma 112.

Le traitement de ce mélange selon l'une des procédures adoptées pour les expériences 1, 2 ou 3 du tableau 14, fournit alors respectivement ces 3 composés de façon sélective.

Notons enfin que cette méthode, employée ici uniquement pour la structure méthyle, devrait pouvoir être utilisée pour la synthèse des composés **42c**, **43c** et **44c** dérivés de la structure propyle.

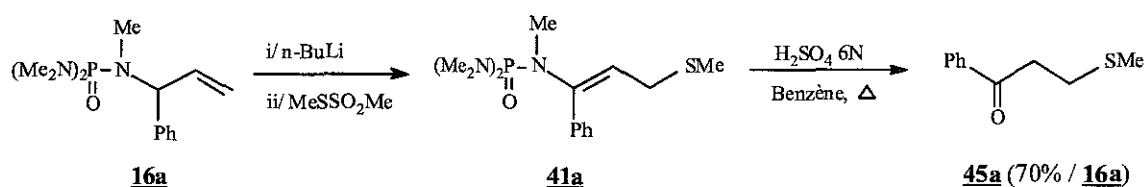
3.3. Hydrolyse des phosphoramides soufrés. Synthèse des dérivés dicarboxylés 1,3 monoprotégés :

De manière à obtenir les cétones correspondantes, les ènephosphoramides soufrés **41**, **42**, **43** et **44** ont été hydrolysés selon les conditions opératoires qui avaient été déterminées au Chapitre III.

Ainsi, ceux dérivés de la structure phényle ($R^1 = \text{Ph}$) ont été hydrolysés dans le benzène à reflux durant 4 heures par une solution d'acide sulfurique 6N.

La 3-méthylthio-1-phénylpropan-1-one **45a** est alors obtenue, après purification, avec 70% de rendement par rapport au phosphoramide de départ **16a**, par hydrolyse du dérivé **41a** issu de la monosulfuration de **16a** au méthylthiosulfonate de méthyle (entrée 2, tableau 11 et schéma 115).

Schéma 115 :



Dans de telles conditions, seule cette cétone a pu être obtenue.

En effet, aucune trace de cétone résultante de l'hydrolyse du phosphoramide dithiocétal **42a** n'a pu être détectée.

Plusieurs essais d'hydrolyse dans des conditions plus douces ont été effectués mais ont tous échoué.

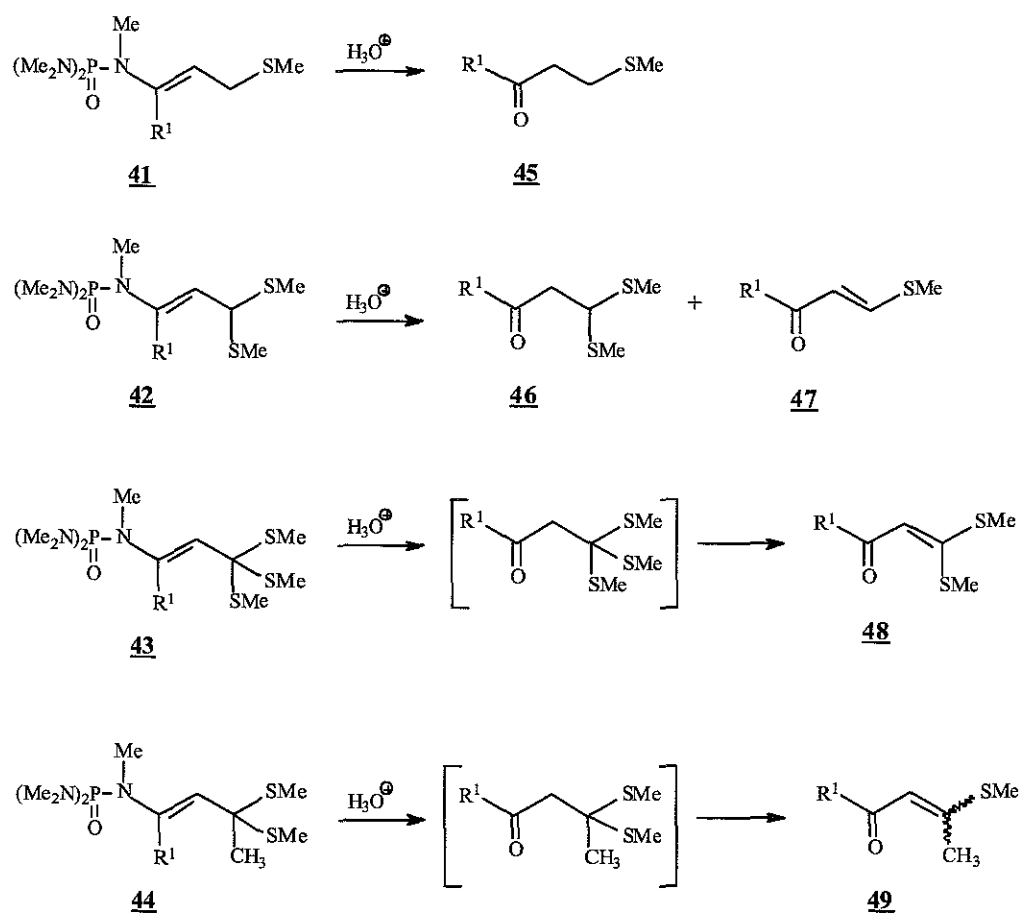
Notons que c'est pour cette raison que les synthèses des précurseurs des composés dicarboxylés 1,3 puis comme nous le verrons plus tard (1,5), (1,6) et (1,7) ont seulement été

réalisés avec les structures méthyle et propyle ($R^1 = \text{Me}$ ou Pr) qui sont plus facilement hydrolysables.

Les ènephosphoramides soufrés dérivés des structures méthyle et propyle ($R^1 = \text{Me}$ ou Pr) ont pour leur part été hydrolysés dans l'éther à température ambiante durant 4 heures par une solution d'acide chlorhydrique 2N.

Les traitements acides qui sont effectués sur les mélanges des phosphoramides obtenus lors des synthèses précédemment décrites (mélanges 41+42, 42+43 ou 42+44), produisent les cétones issues de ces différentes structures ainsi que celles issues d'une évolution partielle de ces cétones soufrées en milieu acide (schéma 116).

Schéma 116 :



Ainsi, alors que l'hydrolyse du dérivé monosoufré 41 conduit à la cétone attendue 45, l'hydrolyse acide de l'ènephosphoramide dithiocétal 42 conduit dans tous les cas à la cétone 46, mais toujours accompagnée de la cétone insaturée 47 qui provient de l'évolution de la fonction dithiocétal de 46 en milieu acide.

Par contre, l'hydrolyse des ènephosphoramides **43** et **44** conduit respectivement à l' α -oxocétènedithiocétal **48** et à l' α -oxothioéther d'énol **49**, l'évolution de la fonction orthothioéther et de la fonction dithiocétal des cétones intermédiaires par β -élimination de méthane-thiol étant dans ces cas totale.

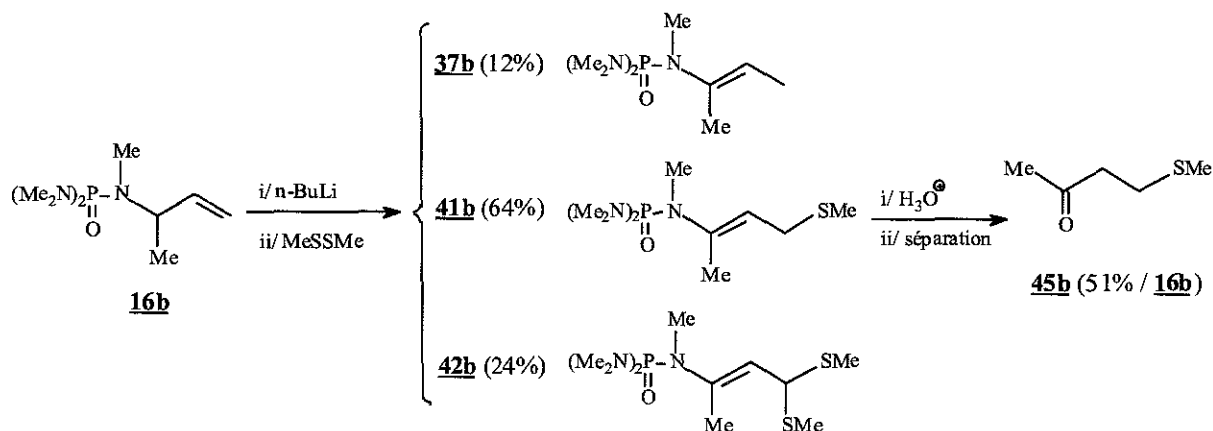
Toutes ces cétones sont très facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice, et peuvent être isolées et caractérisées sans problèmes particuliers. C'est la raison pour laquelle nous pouvons proposer dans le paragraphe suivant, une méthode d'obtention au cas par cas de chacun de ces produits avec le maximum d'efficacité.

Cétones issues de l'hydrolyse des ènephosphoramides à structure méthyle :

La cétone **45b** a été obtenue par hydrolyse acide du mélange des phosphoramides **37b**, **41b** et **42b** obtenu après le traitement successif de **16b** par un équivalent de *n*-butyllithium et un équivalent de diméthylsulfure (entrée 3, tableau 11).

Une séparation par chromatographie sur silice des différentes cétones issues de ce mélange a permis d'obtenir **45b** pure avec un rendement global en deux étapes de 51% (schéma 117).

Schéma 117 :



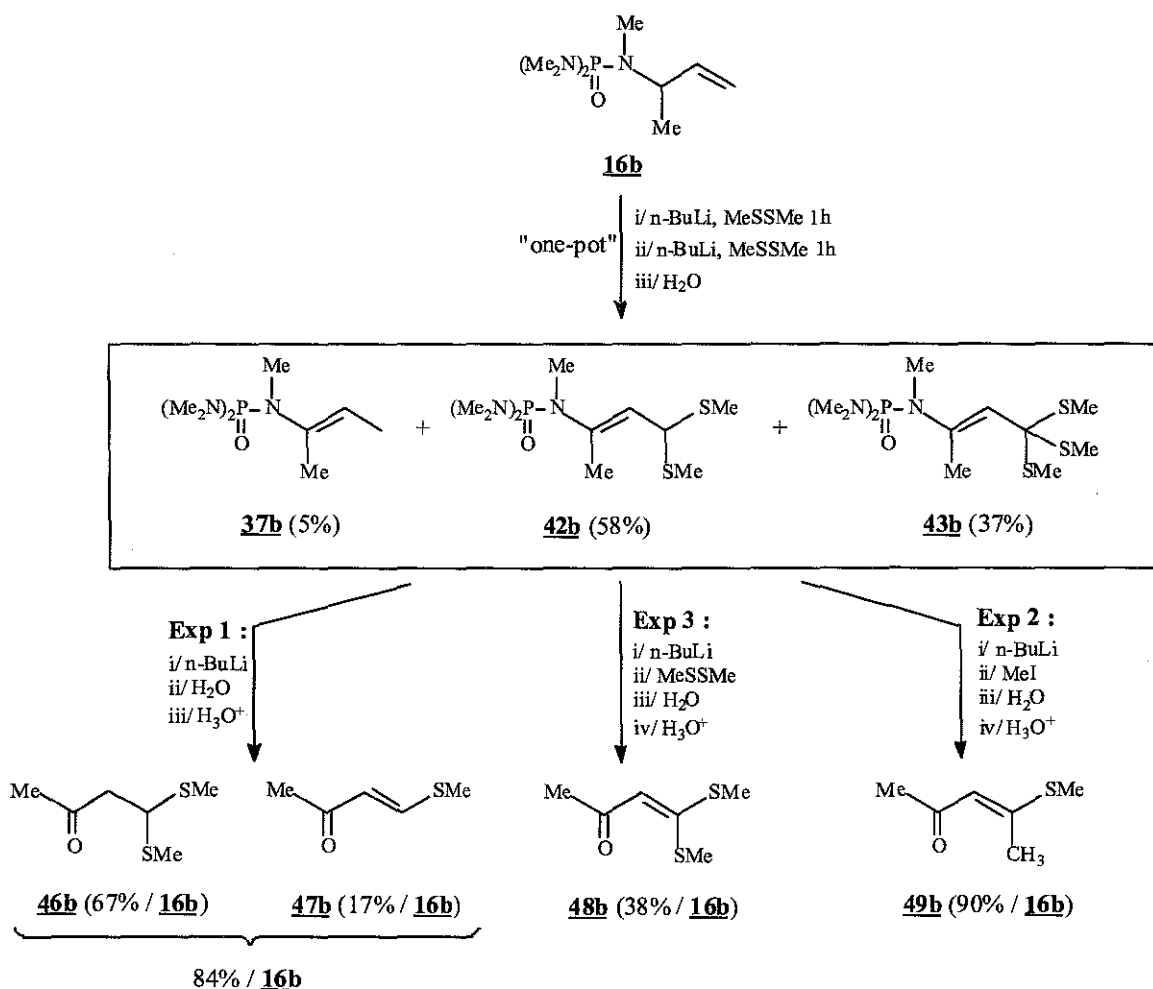
Les cétones **46b**, **47b**, **49b** et **48b** ont quant à elles été obtenues après hydrolyse des ènephosphoramides **42b**, **44b** et **43b** issus respectivement des expériences 1, 2 et 3 (cf. tableau 14) effectuées sur un mélange obtenu après disulfuration "one-pot" de **16b** (schéma 118).

Ainsi le 3-oxobutanal à fonction aldéhyde masquée **46b** et **47b** est obtenu avec un rendement global de 84% à partir de **16b**.

De la même façon, la pentan-2,4-dione monoprotégée **49b** est obtenue pure avec un excellent rendement de 90% à l'issue de ces trois étapes.

Enfin, l' α -oxocétènedithiocétal **48b**, qui est en fait potentiellement l'acide 3-oxobutanoïque, est obtenu par cette méthode avec un rendement honorable de 38% en produit purifié à partir du précurseur **16b**.

Schéma 118 :

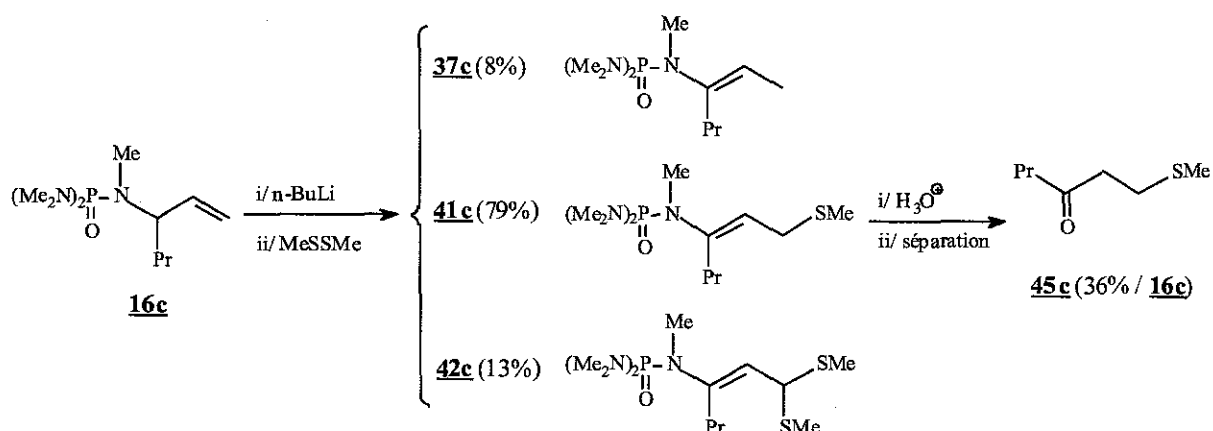


Cétones issues de l'hydrolyse des phosphoramides à structure propyle :

La cétone monosoufrée **45c** est obtenue par hydrolyse du produit de la réaction de **16c** avec le n-butyllithium et le diméthyldisulfure (entrée 5, tableau 11) suivie d'une purification sur colonne de silice.

Dans ces conditions, **45c** est obtenue pure avec un rendement de 36% à partir de **16c** (schéma 119).

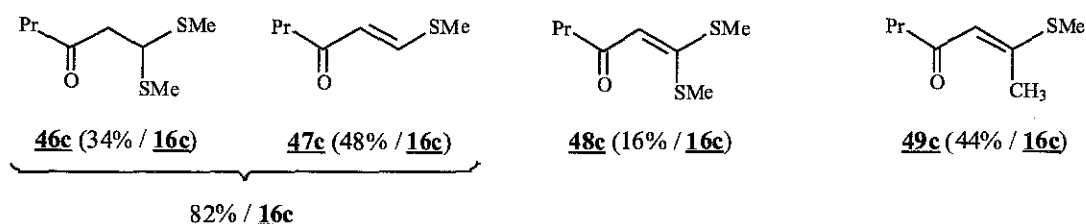
Schéma 119 :



Les autres cétones **46c**, **47c**, **48c** et **49c** ont également été isolées et proviennent de l'hydrolyse acide des différents mélanges de phosphoramides obtenus lors de l'étude précédente.

Les meilleurs rendements qui sont donnés ici le sont uniquement à titre indicatif (schéma 120). En effet, il est très probable que ces cétones puissent être obtenues avec de meilleurs rendements si les phosphoramides intermédiaires sont préparés de façon plus sélective par la méthode qui avait été utilisée pour la structure méthyle (méthode des expériences 1, 2 et 3 du tableau 14).

Schéma 120 :



La méthode aux ènephosphoramides permet ainsi de préparer une large gamme de précurseurs soufrés de composés dicarboxylés 1,3.

Par exemple, on peut considérer que le 3-oxobutanal et le 3-oxohexanal à fonction aldéhyde masquée (**46b,c** et **47b,c**) ont été synthétisés respectivement avec 84% et 82% de rendement par notre méthode qui peut figurer de ce fait parmi les méthodes efficaces de préparation de ce type de composés.

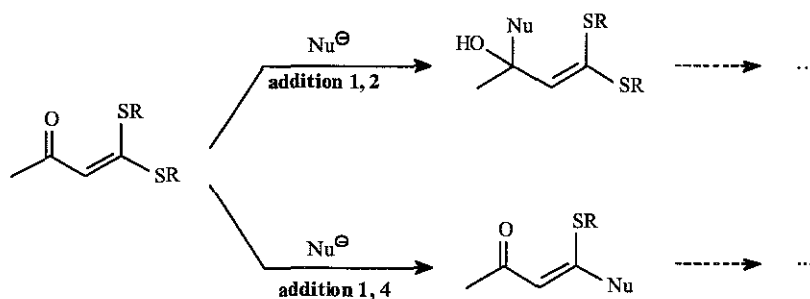
La méthode permet aussi d'obtenir des précurseurs de dicétones 1,3 avec de bons rendements puisque la pentan-2,4-dione et l'heptan-2,4-dione (**49b** et **49c**) avec une des

fonctions cétones masquée ont été préparées respectivement avec 90% et 44% de rendement.

Enfin, la méthode aux ènephosphoramides permet d'accéder aux oxocétènedithiocétals 1,3 tels que **48b** ou **48c** et constitue une nouvelle voie d'accès originale à ce type de composés.

Ces dérivés insaturés disoufrés ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreux articles et revues ^[158-162]. Leur grand intérêt repose en effet sur leurs propriétés chimiques très variées (schéma 121).

Schéma 121 :



Ces composés sont en effet des β -cétothioesters à fonction thioester protégée sous forme de cétènedithiocétal, mais également des cétones α , β -éthyléniques présentant en position β un carbone hautement fonctionnalisé.

Ils sont de ce fait des synthons recherchés dans la mesure où ils possèdent deux sites électrophiles pouvant donner lieu à l'introduction de nucléophiles variés par attaque 1,2 du carbone carbonyle ou par attaque conjuguée 1,4 sur le carbone β .

Enfin, les alcools allyliques ou les ènonés résultantes de ces attaques peuvent être employés ultérieurement pour la création d'autres liaisons ou pour diverses transformations.

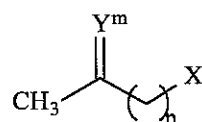
4. Synthèse des phosphoramides acétals 51. Application à la synthèse de dicétones (1,5) et (1,n) :

4.1. Notations utilisées :

De façon à clarifier au mieux le texte, une notation particulière a été adoptée pour les cétals halogénés 50 qui seront utilisés dans cette partie du travail, et également pour les ènephosphoramides dérivés 51 et les composés dicarboxylés 52 et 55.

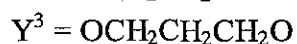
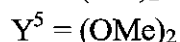
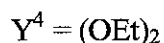
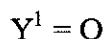
Aussi, avant d'exposer les résultats, il est important de préciser la méthode de construction employée ;

Les cétals halogénés seront notés ;



50 (Y^m, n, X)

Où Y^m est le type de protection



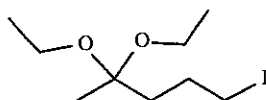
. n est le nombre de carbones espaceurs entre l'halogène et la fonction protectrice

n = 1, 2, 3

. X est le groupe partant

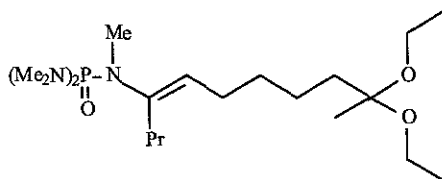
X = Br, Cl ou I

A titre d'exemple, l'acétal suivant sera noté 50 (Y⁴, 3, I) ;

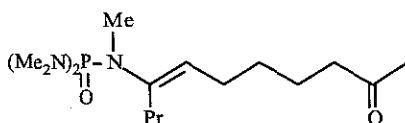


Le produit de la réaction avec les anions phosphoramides sera noté 51i (Y⁴, 3) où i = b ou c et représente les structures méthyle et propyle.

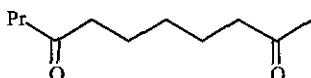
Par exemple le phosphoramide suivant sera noté ; **51c** (Y^A , 3) ;



Son produit d'hydrolyse chimiosélective sera alors noté **51c** (Y^1 , 3) ;



Enfin, la dicétone issue de l'hydrolyse totale des deux fonctions protectrices sera notée **53c** (Y^A , 3) ;



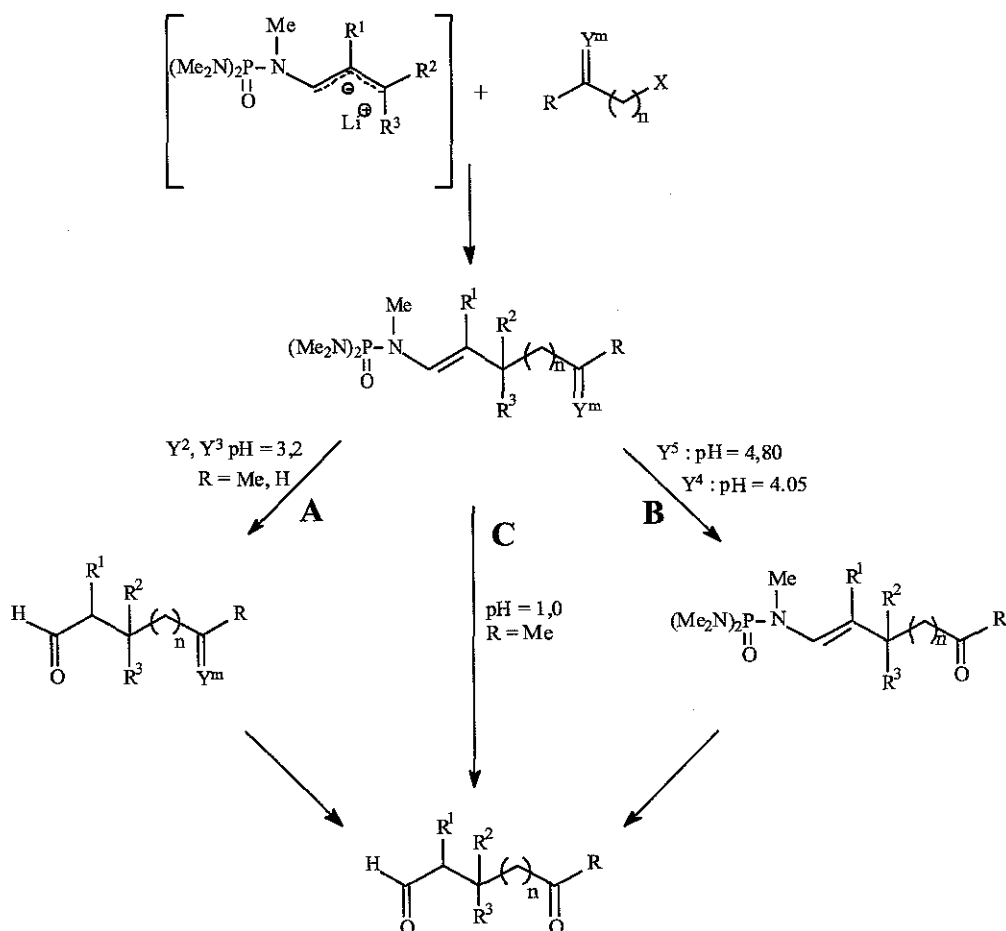
4.2. Rappel des travaux antérieurs :

A l'occasion d'une thèse soutenue par Catherine Bômont au laboratoire en 1994 ^[81], un travail conséquent a été effectué en vue de la conception d'une méthode très générale de préparation de dérivés (1, n) cétoaldéhydiques ou dialdéhydiques ($n = 5$ à 8) à partir des phosphoramides non substitués sur le carbone α (schéma 122).

Ainsi, la méthode qui y a été développée repose sur la création des carbanions issus des ènephosphoramides sur des acétals iodés de type **50** où la fonction acétal est de type dioxolanne, dioxanne ou encore acétal (diéthoxy ou diméthoxy). Les ènephosphoramides correspondant ont été obtenus avec des rendements variables en fonction de la nature de l'acétal « ouvert » ou « cyclique », de l'éloignement de l'iode vis-à-vis de la fonction protectrice, et de la structure même du carbanion phosphoramide.

Les déblocages chimiosélectifs de la fonction ènephosphoramide et de la fonction acétal ont fait l'objet d'une mise au point très fine. Il a été montré que la fonction ènephosphoramide pouvait être hydrolysée à pH=3,2 sans toucher à la fonction acétal à condition que cette dernière soit un dioxolanne ou un dioxanne 1, 3. Dans ces conditions, les cétoaldéhydes ($R = Me$) ou dialdéhydes ($R = H$) à fonction carbonyle protégée sont obtenus dans d'excellentes conditions (voie A, schéma 122).

Schéma 122 :



A pH=4,80 (Y^5) ou à pH=4,05 (Y^4) il est en revanche possible d'hydrolyser sélectivement la fonction acétal sans toucher à la fonction ènephosphoramide, ce qui conduit à l'autre type de cétoaldéhyde envisageable à partir de telles structures où la fonction aldéhyde est protégée sous forme ènephosphoramide (voie B schéma 122).

Enfin, à pH=1,0 toutes les fonctions carbonyles protégées sont hydrolysées simultanément et conduisent aux cétoaldéhydes correspondants ($R = Me$) alors que les dialdéhydes se dégradent immédiatement quelles que soient les conditions utilisées (voie C schéma 122).

Les conclusions que l'on peut donc tirer de cette étude sont les suivantes ;

- l'hydrolyse de la fonction acétal diméthyle (Y^5) est effective à pH=4,80
- l'hydrolyse de la fonction acétal diéthylique (Y^4) est effective à pH=4,05
- l'hydrolyse des fonctions dioxolanne et dioxanne se font certainement à pH<3.

Cette méthode permet l'obtention dans de très bonnes conditions des dialdéhydes et des cétoaldéhydes où la fonction aldéhyde ou cétone peut être chimiosélectivement protégée, mais reste limitée dans la mesure où elle ne permet pas la préparation de dicétones.

C'est donc l'objectif que nous nous sommes donnés pour l'utilisation des ènephosphoramides substitués sur le carbone α .

Seuls les cétales halogénés seront utilisés dans le travail qui va suivre de manière à préparer des dicétones puisque les cétoaldéhydes sont accessibles par la méthode mise au point par C. Bômont.

4.3. Détermination du pH d'hydrolyse des phosphoramides **37b** et **37c** :

De manière à pouvoir adapter à notre cas les protections adéquates pour effectuer des hydrolyses chimiosélectives des phosphoramides **51** (Y^m , n), une étude de l'hydrolyse de la fonction ènephosphoramide en fonction du pH a été réalisée sur les deux phosphoramides transposés **37b** et **37c**. Le pH d'hydrolyse a été déterminé de la façon suivante :

3,5 mmol de **37** dans 50ml d'éther sont additionnées à 40 ml d'eau. Le pH est ensuite ajusté à pH=7 au pH-mètre avec une solution d'acide chlorhydrique $10^{-2}N$. Le mélange est alors agité vigoureusement durant une heure à température ambiante et l'évolution du milieu réactionnel est suivi par chromatographie sur couche mince et infrarouge. Aucun changement n'étant constaté, le pH est abaissé de 0,5 unité par ajout de quelques gouttes de HCl $10^{-2}N$ et le tout est de nouveau agité une heure. Aucun changement n'ayant lieu, l'opération est répétée jusqu'à constater une évolution.

Pour la structure **37b** ($R^1 = Me$), il apparaît à pH = 2,50, après une heure d'agitation une bande d'absorption de carbonyle en IR et un produit migrant sur plaque de silice.

L'abaissement de pH de 0,5 unité se traduit par l'élargissement de la bande C=O.

A pH plus faible, plus aucune évolution n'est constatée.

Dans le cas de la structure **37c** ($R^1 = Pr$), il a été observé que la bande carbonyle apparaissait à partir de pH = 2,0 et que l'évolution était optimale à pH = 1,50.

Ces essais ont été repris pour optimiser les rendements en produit d'hydrolyse en se plaçant dès le départ au pH adéquate et en fixant une durée d'hydrolyse de quatre heures.

Ainsi, les pH efficaces d'hydrolyse sont les suivants ;

- la fonction ènephosphoramide de la structure méthyle s'hydrolyse à pH = 2,0
- la fonction ènephosphoramide à structure propyle s'hydrolyse à pH = 1,50

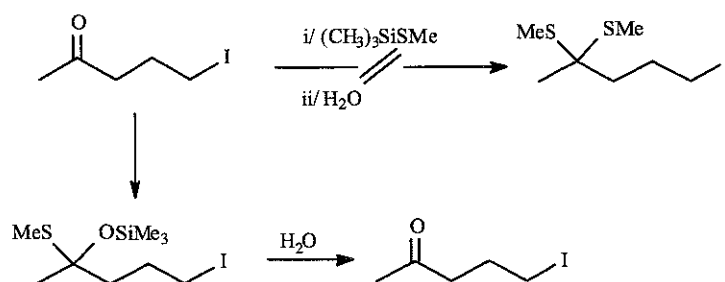
Il ressort de ces expériences que la facilité d'hydrolyse de la fonction ènephosphoramide dépend essentiellement de son encombrement stérique.

Ainsi, un substituant propyle (**37c**) plus encombrant qu'un méthyle (**37b**) rend plus difficile le clivage de la liaison C-N, et un pH plus faible est nécessaire pour obtenir la cétone correspondante. Ce résultat explique également la raison pour laquelle les ènephosphoramides

à structure phényle (**37a**) nécessitent des conditions si dures d'hydrolyse (4 heures, H_2SO_4 6N, dans le benzène à reflux).

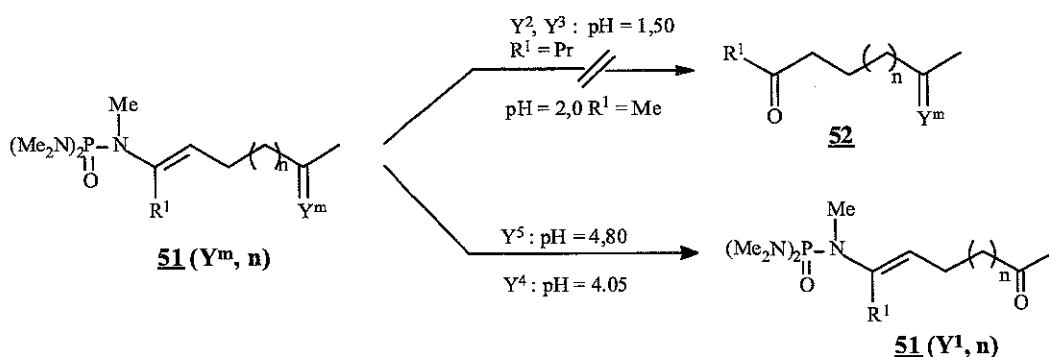
Aussi, en confrontant les différents pH d'hydrolyse des fonctions ènephosphoramides α substitués à ceux des différentes fonctions protectrices, il s'avère que dans notre cas, il sera impossible d'obtenir les dérivés dicarbonylés monoprotégés par hydrolyse chimiosélective de la fonction ènephosphoramide quand un motif dioxanne ou dioxolanne est l'autre groupe protecteur. En effet, ces fonctions qui sont les plus résistantes s'hydrolysent au même pH que les fonctions ènephosphoramides. Les dithiocétals auraient pu en principe être en mesure de répondre à ces exigences de pH, mais des essais préalables de synthèse par action du méthylthiotriméthylsilane sur la 5-iodopentan-2-one ont tous échoué (schéma 123).

Schéma 123 :



Par contre, l'hydrolyse chimiosélective d'une fonction diméthoxy ou diéthoxycétal devrait permettre d'obtenir des dicétones monoprotégées sous forme d'ènephosphoramide. (schéma 124).

Schéma 124 :



4.4. Synthèse des acétals halogénés **50** (Y^m, n, X) :

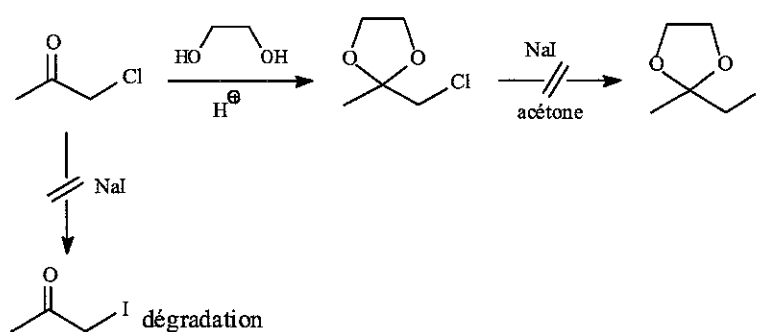
Nous nous sommes efforcés de synthétiser un large éventail d'acétals halogénés. Leur diversité structurale tant sur le nombre de carbones espaceurs (n) que leur type de protections

(Y^m) ou leur halogène (X) permettent aussi d'étudier l'influence de ces paramètres sur l'efficacité des substitutions avec les carbanions mésomères **[16'b]** et **[16'c]**.

4.4.1. Synthèse du premier terme (n =1) :

Deux synthèses ont été envisagées sans succès. La première part de la cétone chlorée commerciale. Deux voies sont alors possibles ; l'acétalisation préalable suivie de la substitution du chlore (que l'on peut prévoir difficile vu l'encombrement stérique du carbone portant le chlore qui est en situation quasi- néopentylique) ; ou l'échange d'halogène suivi de l'acétalisation (schéma 125).

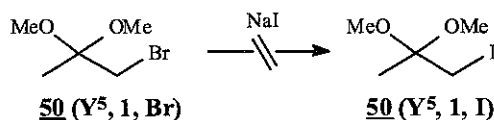
Schéma 125 :



L'échange direct d'halogène à partir de la cétone chlorée commerciale échoue et conduit à la dégradation du milieu réactionnel. Cet échange ne se fait pas non plus comme cela était prévisible sur l'acétal cyclique du fait de l'encombrement stérique.

La deuxième synthèse qui a été étudiée utilise l'acétal méthylique bromé commercial (schéma 126).

Schéma 126 :



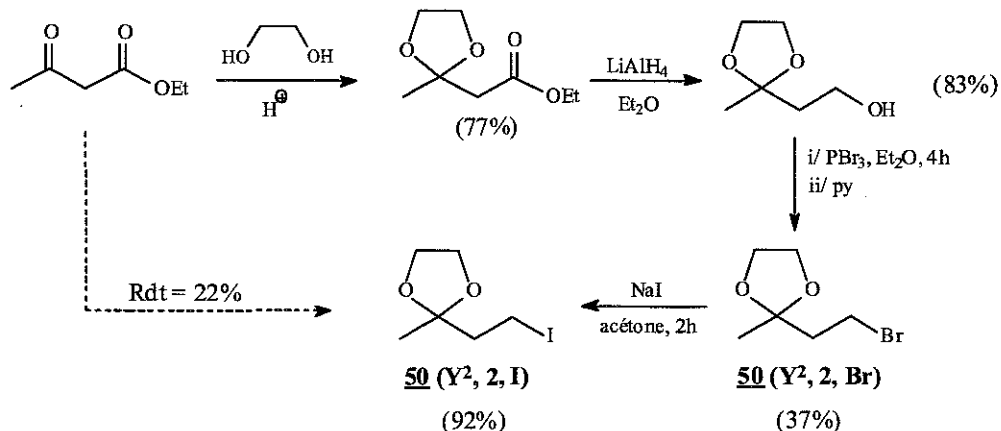
Cependant, le brome ne permet pas plus que le chlore l'échange à NaI quand il est également en cette position.

Aussi, avons nous finalement choisi d'utiliser l'acétal bromé **50 (Y⁵, 1, Br)** commercial pour les réactions avec les carbanions **[16']**.

4.4.2. Synthèse du deuxième terme ($Y^2, 2, I$) :

La cétone halogénée correspondante n'est pas commerciale. Notre choix du précurseur s'est alors tourné vers l'acétylacétate d'éthyle (schéma 127).

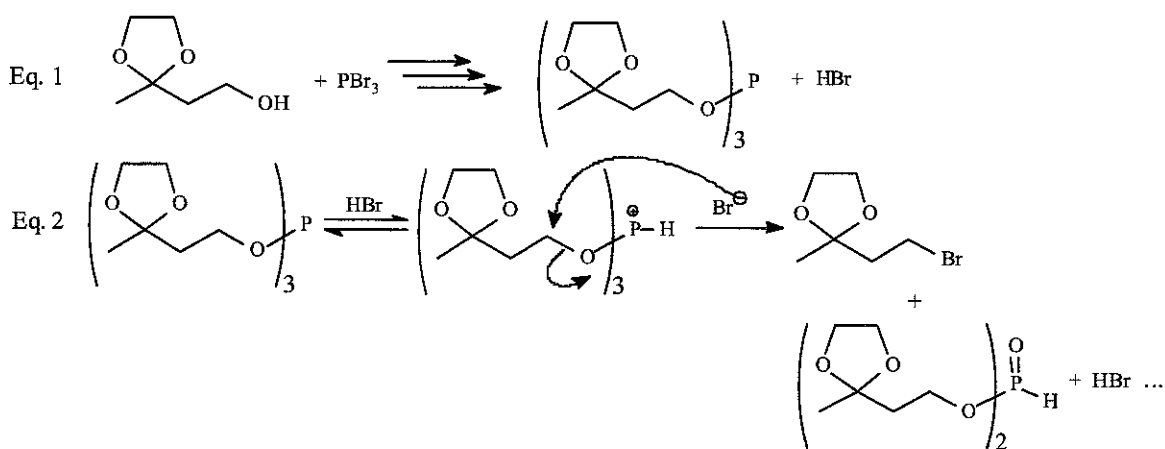
Schéma 127 :



La réduction de la fonction ester en alcool par LiAlH_4 s'effectue avec un très bon rendement. La deuxième étape qui consiste à bromer cet alcool par le tribromure de phosphore est par contre beaucoup plus délicate (schéma 128).

En effet, l'attaque successive de trois équivalents d'alcool sur le dérivé phosphoré génère le trialkylphosphite correspondant, mais aussi trois équivalents d'acide bromhydrique qui attaquent le motif dioxolanne.

Schéma 128 :

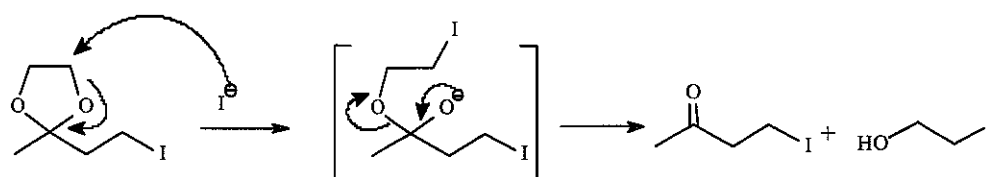


L'ajout de pyridine ou de triéthylamine a été tenté de manière à neutraliser l'acide mais gêne considérablement la deuxième étape de la réaction qui réside dans l'attaque nucléophile de l'ion bromure sur le trialkylphosphite (Eq 2).

Finalement après différents essais, l'acétal bromé a été obtenu avec seulement 37% de rendement par l'addition de tribromure phosphorique sur une solution étherée d'alcool suivie, après quatre heures à reflux, d'un traitement avec une solution de pyridine dans l'éther [21].

Enfin, l'échange d'halogène Br-I permet d'obtenir l'acétal **50** (Y^2 , **2**, **I**) avec un très bon rendement. Cette dernière réaction est très rapide et ne doit pas dépasser deux heures car on obtient alors la cétone iodée et le 2-iodoéthanol qui résultent de l'attaque de l'iode sur la fonction acétal (schéma 129).

Schéma 129 :



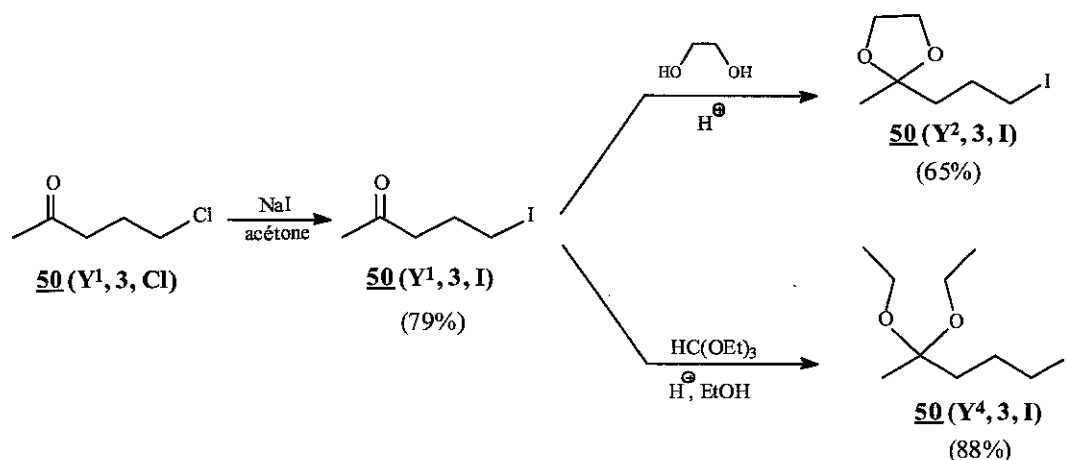
Finalement, l'acétal iodé est obtenu avec un rendement global de 22% à partir de l'acétylacétate d'éthyle à l'issue de quatre étapes.

4.4.3. Synthèse des acétals de troisième rang **50** (Y^m , **3**, **I**) :

4.4.3.1. Synthèse de **50** (Y^4 , **3**, **I**) et de **50** (Y^2 , **3**, **I**) :

Ces deux dérivés iodés ont été préparés à partir de la 5-chloropentan-2-one commerciale (Schéma 130).

Schéma 130 :



La cétone isolée **50** (Y^1 , 3, I) est préalablement préparée à partir de la cétone commerciale par échange I-Cl à l'iodure de sodium dans l'acétone à reflux. L'acétalisation ultérieure de cette cétone par l'éthylène glycol permet d'obtenir en une heure l'acétal dioxolanne correspondant **50** (Y^3 , 3, I), tandis que le traitement à l'orthoformiate d'éthyle fournit le dérivé **50** (Y^4 , 3, I).

Cependant, la préparation de ce dernier est très sensible à l'ordre d'addition des différents réactifs. En effet, lorsque la cétone **50** (Y^1 , 3, I), l'alcool et la quantité catalytique d'acide sont additionnés successivement sur l'orthoformiate, aucune trace d'acétal n'est détectée et cela quel que soit le temps de réaction ou la température du milieu réactionnel. La cétone iodée de départ est alors récupérée polluée par des produits de dégradation.

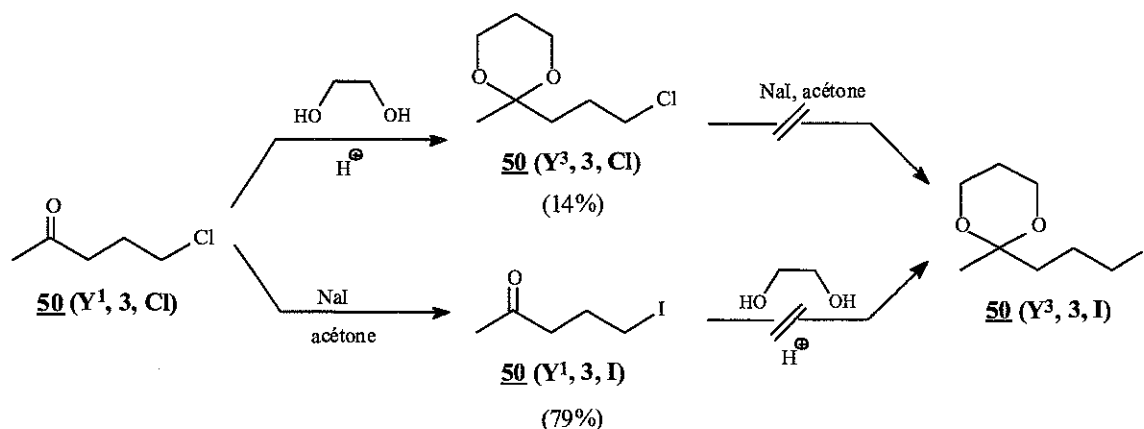
Par contre, lorsque le réactif est additionné en dernier sur le mélange alcool-cétone-APTS à température ambiante, l'acétal **50** (Y^4 , 3, I) peut être isolé avec un très bon rendement de 88% après deux heures de réaction.

Cette structure est cependant très fragile et doit être utilisée sous 48 heures.

4.4.3.2. Tentatives de synthèse de **50** (Y^3 , 3, I) :

Deux voies de synthèse différentes à partir de la cétone chlorée commerciale ont été essayées en vain (schéma 131).

Schéma 131 :



La première voie qui consiste à protéger en premier lieu la fonction carbonyle permet d'obtenir l'acétal dioxanne chloré correspondant, mais ne permet pas la production de son analogue iodé **50** (Y^3 , 3, I). De plus, les rendements en **50** (Y^3 , 3, Cl) sont très faibles, et montrent à quel point la protection d'une cétone par le propanediol est beaucoup plus difficile que par l'éthanediol.

Enfin, le traitement à l'iodure de sodium du dioxanne chloré, qui aurait pu permettre d'obtenir **50** (Y^3 , 3, I) a échoué. Cette réaction mène à la production de cétone

iodée correspondante par attaque de l'ion iodure sur le cycle dioxanne selon un mécanisme similaire à celui décrit précédemment. Le 3-iodopropanol issu de cette dégradation est en effet récupéré en fin de réaction.

La deuxième voie qui consiste à effectuer l'échange d'halogène avant la protection n'a pas été plus efficace. Bien que la cétone iodée **50** (Y^I , 3, I) soit obtenue avec un bon rendement, elle ne résiste cependant pas aux conditions de température nécessaires à l'introduction de la protection dioxanne.

Aussi, avons nous préféré contourner ces difficultés en utilisant l'acétal chloré **50** (Y^3 , 3, Cl) pour l'étude de la réaction avec les carbanions ènephosphoramides.

4.5. Etude de la réaction des carbanions ènephosphoramides [**16'**] avec les acétals halogénés **50** (Y^m , n, X) :

Les deux structures ènephosphoramides **16b** et **16c** ont été étudiées. Nous rappelons en effet que les conditions d'hydrolyse acide de la structure **16a** sont trop dures pour supporter d'éventuelles fonctionnalités sur la chaîne carbonée et nous avons alors préféré porter toute notre attention sur les deux structures aliphatiques les plus faciles à hydrolyser.

Le mode opératoire des réactions avec les acétals halogénés est le même que celui employé pour les réactions d'alkylation. Ainsi, les carbanions [**16'b**] ou [**16'c**] sont préparés par l'addition à -50°C d'un équivalent de butyllithium sur une solution de phosphoramide **16b** ou **16c** dans le THF. Après cinq minutes d'agitation à -50°C pour [**16'b**] et une heure pour [**16'c**], un équivalent d'acétal halogéné **50** (Y^m , n, X) est additionné. Le mélange réactionnel est ensuite agité à -50°C jusqu'à observer une évolution (décoloration du mélange, prise et analyse d'échantillons). On hydrolyse alors rapidement à -50°C par une solution saturée de NaCl (schéma 132, tableau 16).

Schéma 132 :

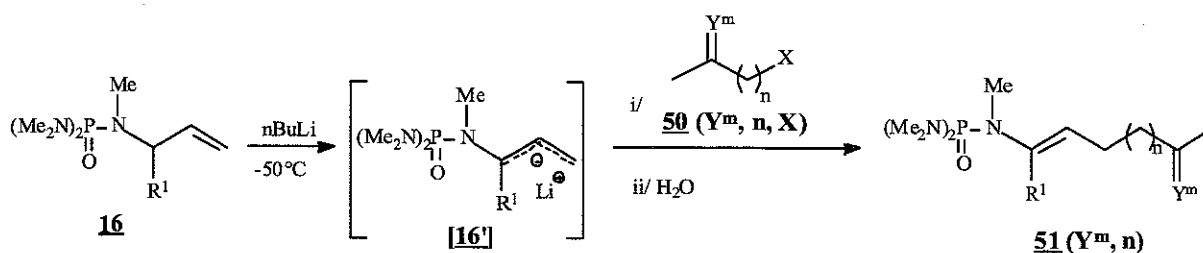


Tableau 16 :

entrée	structure	n	Y ^m	X	durée	51 (Y ^m , n)	% ^(c)	Z/E
1	16b R ¹ = Me	3	O-(CH ₂) ₃ -O	Cl	6h ^(a)	51b (Y ³ , 3)	70	70/30
2		3	O-(CH ₂) ₂ -O	I	2h	51b (Y ² , 3)	91	100/0
3		3	(OEt) ₂	I	2h	51b (Y ⁴ , 3)	91	100/0
4		2	O-(CH ₂) ₂ -O	I	2h	51b (Y ² , 2)	91	100/0
5		1	(MeO) ₂	Br	7h	51b (Y ⁵ , 1)	55	100/0
6		1	(MeO) ₂	Br	4h ^(b)	51b (Y ⁵ , 1)	49	100/0
7	16c R ¹ = Pr	3	O-(CH ₂) ₃ -O	Cl	7h ^(a)	51c (Y ³ , 3)	60	75/25
8		3	O-(CH ₂) ₂ -O	I	2h	51c (Y ² , 3)	85	100/0
9		3	(OEt) ₂	I	2h	51c (Y ⁴ , 3)	76	100/0
10		2	O-(CH ₂) ₂ -O	I	2h	51c (Y ² , 2)	91	100/0
11		1	(MeO) ₂	Br	6h	51c (Y ⁵ , 1)	47	100/0
12		1	(MeO) ₂	Br	5h ^(b)	51c (Y ⁵ , 1)	37	100/0

(a) Hydrolyse à température ambiante

(b) Ajout d'un équivalent de NaI

(c) Rendements déterminés par RMN ¹H et ³¹P.

On observe que seuls les produits de γ -alkylation sont obtenus.

On constate globalement une meilleure réactivité du carbanion [**16'b**] qui se distingue devant le carbanion dérivé de la structure propyle [**16'c**]. Le moindre encombrement du méthyle comparé au propyle doit en être une des raisons principales.

On remarque également que la facilité de substitution de ces dérivés halogénés avec les anions [**16'**] est d'autant plus grande que l'halogène est éloigné du motif acétal.

Ainsi, alors que de très bons rendements sont observés pour n = 2 ou 3, on observe qu'ils chutent lorsque l'halogène est en position quasi néopentylique malgré un temps de réaction plus important (entrées 5, 6, 11 et 12).

Ce résultat moins bon, observé pour le premier terme bromé, va sans doute de pair avec la plus grande fragilité de la protection diméthylque, comparée aux autres groupes protecteurs.

La nature de l'halogène a une influence sur les rendements :

Si la réactivité des dérivés bromés ou iodés est comparable, on observe par contre une nette diminution des rendements lorsque le chlore est le nucléofuge, malgré un temps de réaction beaucoup plus long et une température d'hydrolyse plus élevée (entrées 1 et 7).

Des résultats similaires avaient été observés lors des réactions d'alkylation avec le chloropentane pour lequel les temps de réaction étaient beaucoup plus longs que pour l'analogue iodé (tableau 8, chapitre III).

Enfin, mis à part ceux obtenus à partir des dérivés chlorés qui ont été hydrolysés à température ambiante et qui se présentent sous forme d'un mélange Z/E, tous les phosphoramides **51** (Y^m , n) sont de configuration Z.

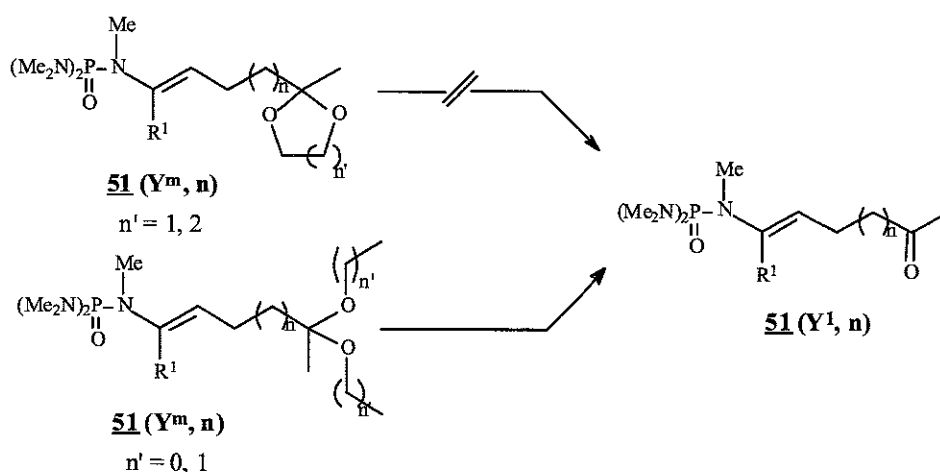
La réaction des carbanions mésomères [16'] avec les acétals halogénés est donc non seulement **régiospécifique**, mais également entièrement **stéréosélective**. Ce résultat est à comparer avec celui observé lors des réactions avec les électrophiles du tableau 8 pour lesquels un mélange de produits Z et E était obtenu pour l'anion de structure méthyle même après une hydrolyse à basse température.

4.6. Hydrolyse chimiosélective de la fonction cétal :

Comme nous l'avions prévu (cf. paragraphe 4.3), l'hydrolyse chimiosélective de la fonction ènephosphoramide est ici impossible. En effet ces énamines particulières s'hydrolysent à pH = 2,0 pour la structure méthyle et à pH = 1,5 pour la structure propyle. Or, à ces pH, aucune protection de type cétal ne peut résister.

Il est cependant possible d'hydrolyser sélectivement la fonction cétal de manière à obtenir les dicétones monoprotégées sous forme d'ènephosphoramides à condition d'utiliser les fonctions protectrices de type diéthylique ou diméthilyque plus faciles à débloquent (schéma 133).

Schéma 133 :



Ainsi, les pH intermédiaires de 4,0 et 5,0 ont été respectivement adoptés pour l'étude de la désacétalisation des acétals diéthyliques **51** (Y^4 , 3) et des acétals diméthilyques **51** (Y^5 , 1). Le mode opératoire adopté pour ces hydrolyses est le suivant :

Le mélange issu des réactions d'alkylation est dilué dans 20 ml d'éther et agité vigoureusement quatre heures à température ambiante avec 40 ml d'une solution aqueuse dont le pH est ajusté avec HCl $10^{-2}N$ à 5,0 pour Y^5 et à 4,0 pour Y^4 . Le pH est ensuite ajusté toutes les demi-heures par quelques gouttes d'une solution HCl $10^{-2}N$ en suivant l'apparition et la stabilisation de la bande C=O par I.R. (tableau 17).

Tableau 17 :

entrée	phosphoramide de départ	pH	51 (Y^1, n)	Rdt (%) ^(a)	Rdt (%) / 16 ^(b)
1	51b ($Y^4, 3$)	4,0	51b ($Y^1, 3$)	100	91
2	51c ($Y^4, 3$)		51c ($Y^1, 3$)	100	76
3	51b ($Y^5, 1$)	5,0	51b ($Y^1, 1$)	84	46
4	51c ($Y^5, 1$)		51c ($Y^1, 1$)	83	39

(a) rendement de l'étape d'hydrolyse déterminé par RMN 1H et ^{31}P

(b) rendement déterminé à partir de **16** par RMN 1H et ^{31}P

Ainsi, il est possible d'obtenir par hydrolyse contrôlée les dicétones **51** (Y^1, n) monoprotégées par une fonction phosphoramide.

Pendant, l'efficacité de l'hydrolyse chimiosélective des fonctions cétales dépend de l'éloignement de la fonction ènephosphoramide. En effet, alors que les ènephosphoramides cétones **51** ($Y^1, 3$) sont obtenues quantitativement (entrées 1 et 2) les ènephosphoramides cétones **51** ($Y^1, 1$) sont obtenues avec de moins bons rendements (entrées 3 et 4, tableau 17).

Cette différence pourrait être attribuée à la moindre accessibilité de la fonction acétal du fait de la proximité de la fonction phosphoramide dans les composés 1,4 comparée aux dérivés 1,7.

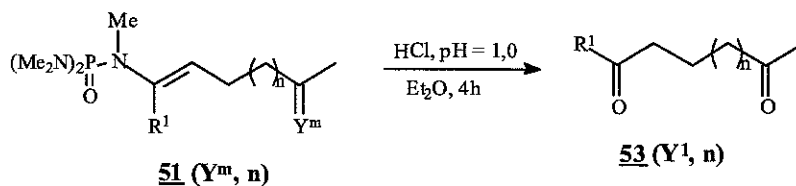
Il est donc possible d'obtenir l'hydrolyse chimiosélective du cétal des composés **51** (Y^m, n) sans toucher à la fonction phosphoramide en choisissant judicieusement la nature du cétal qui doit être diéthylique ou diméthylrique.

Cette méthode permet ainsi d'obtenir des dicétones monoprotégées sous forme d'ènephosphoramide à longueur et motif de chaîne carbonée variables. Néanmoins, l'accès à ce type de composé est très dépendant des rendements de la réaction initiale des carbanions [**16'**] avec les acétals halogénés et l'intérêt de cette méthode repose essentiellement sur la production de composés dicarbonylés 1,7 monoprotégés qui sont obtenus avec de très bons rendements. L'accès aux composés 1,4 monoprotégés peut néanmoins se justifier dans le cas où il est difficile de les obtenir par d'autres voies.

4.7. Hydrolyse totale et directe des ènephosphoramides **51** (Y^m, n) :

L'hydrolyse totale des phosphoramides cétales **51** (Y^m, n) s'effectue en utilisant une solution d'acide chlorhydrique à pH = 1,0 quelle que soit la nature du cétal (schéma 134, tableau 18).

Schéma 134 :



Après quatre heures de réaction à température ambiante, la réaction est totale. On neutralise alors le milieu réactionnel par une solution diluée de soude, et les composés dicarboxylés sont extraits à l'éther. Après évaporation du solvant, les bruts obtenus sont chromatographiés sur silice.

Tableau 18 :

entrée	structure	Phosphoramide cétal	dicétone	Rdt (%) ^(a)	Produit de dimérisation (%) ^(a)
1		<u>51b</u> (Y ³ , 3)	<u>53b</u> (Y ¹ , 3)	51	..
2		<u>51b</u> (Y ² , 3)	<u>53b</u> (Y ¹ , 3)	37	..
3	16b (R ¹ = Me)	<u>51b</u> (Y ⁴ , 3)	<u>53b</u> (Y ¹ , 3)	47	5
4		<u>51b</u> (Y ² , 2)	<u>53b</u> (Y ¹ , 2)	51	..
5		<u>51b</u> (Y ⁵ , 1)	<u>53b</u> (Y ¹ , 1)	19	..
6		<u>51c</u> (Y ³ , 3)	<u>53c</u> (Y ¹ , 3)	40	..
7		<u>51c</u> (Y ² , 3)	<u>53c</u> (Y ¹ , 3)	36	..
8	16c (R ¹ = Pr)	<u>51c</u> (Y ⁴ , 3)	<u>53c</u> (Y ¹ , 3)	33	5
9		<u>51c</u> (Y ² , 2)	<u>53c</u> (Y ¹ , 2)	40	8
10		<u>51c</u> (Y ⁵ , 1)	<u>53c</u> (Y ¹ , 1)	27	..

(a) rendement déterminé après purification à partir de **16**

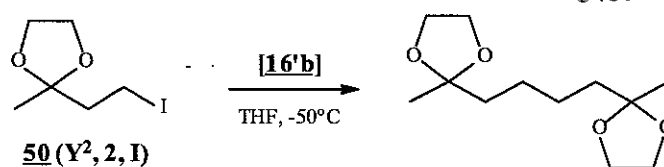
Les dicétones respectives sont alors obtenues avec des rendements honorables compte-tenu des deux étapes réactionnelles. Cependant, dans certains cas on isole un second composé dicarboxylé symétrique qui semble correspondre à la dimérisation de certains acétals iodés (entrées 3, 8 et 9, tableau 18).

En effet, 5% de dicétone 1,8 symétrique sont isolés lorsque l'acétal diéthylique est utilisé, tandis que 8% de dicétone 1,6 symétrique sont produits lorsque le dioxolanne **50** (Y², 2, I) est l'électrophile utilisé.

La dimérisation de ce dernier acétal n'a pu être mise en évidence que dans le cas de la réaction avec [**16'c**] (entrée 8) car le couplage avec [**16'b**] conduit à la même dicétone symétrique (entrée 4) que le produit de dimérisation.

Ceci peut expliquer par ailleurs le meilleur rendement observé pour la structure méthyle comparé à la structure propyle lors de sa réaction avec **50** (Y^2 , 2, I). (entrée 4 comparée à entrée 9).

On a pu vérifier que cette réaction de couplage était très rapide car l'addition du dioxolanne **50** (Y^2 , 2, I) sur une solution de carbanion **[16'c]** à -50°C dans le THF suivi immédiatement d'une hydrolyse rapide conduit après chromatographie à la production de 5% de bisdioxolanne (schéma 135).



S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

Finalement, les dicétones 1,6 et 1,7 ont pu être synthétisées avec des rendements globaux de 33 à 40% pour la structure propyle et de 37 à 51% pour la structure méthyle. Cette méthode aux ènephosphoramides permet également d'obtenir des dicétones 1,5 mais avec des rendements cependant plus modestes.

Enfin, de manière à étendre les possibilités synthétiques des carbanions mésomères **[16']**, nous avons étudié la possibilité d'accéder à des composés tricarbonylés.

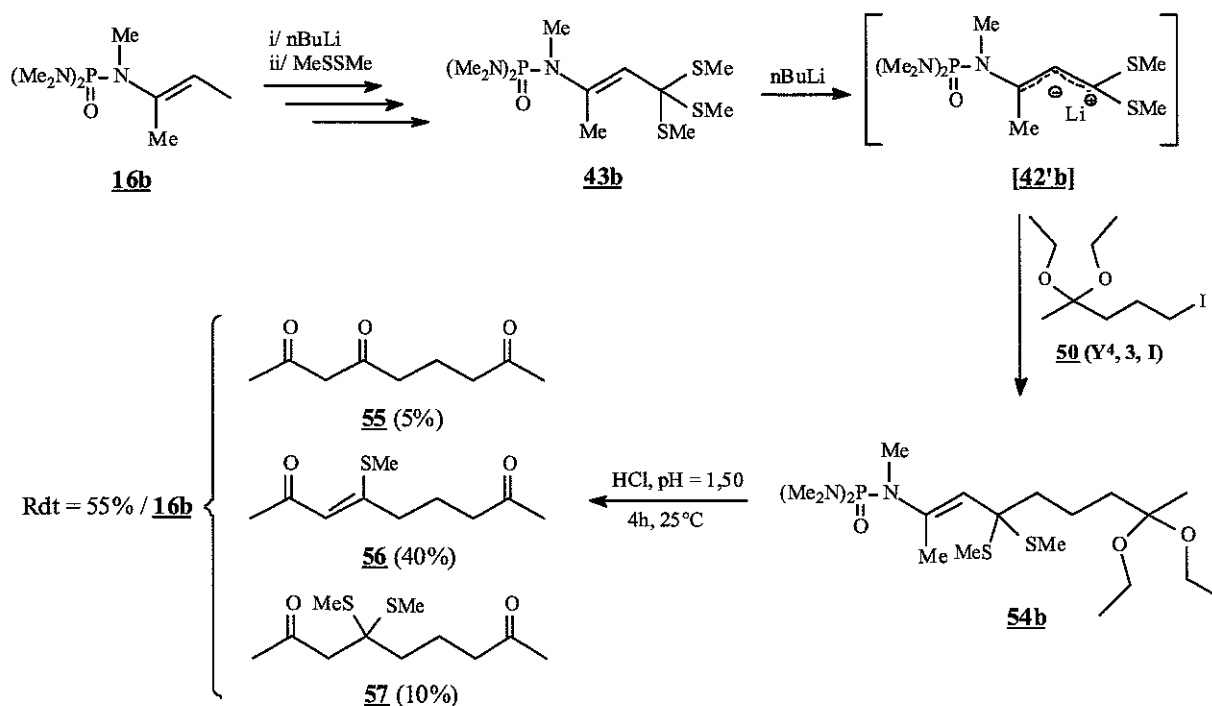
5. Synthèse des dérivés monoprotégés de la nonan-2,4,8-trione :

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. paragraphe 3, chapitre IV), les phosphoramides dithiocétals **42** sont facilement métallés au butyllithium et il est alors possible de les alkyler avec un dérivé iodé tel que le iodométhane. Cette réaction conduit alors aux dérivés dicétoniques 1,3 possédant une fonction carbonyle protégée sous forme de dithiocétal.

Ainsi, compte-tenu de ces résultats, nous nous sommes intéressés à la réaction entre ces nouveaux carbanions ènephosphoramides dithiocétals **[42']** et les acétals halogénés qui devrait constituer une stratégie efficace pour la synthèse de dérivés tricarbonylés.

Cette nouvelle voie exploratoire est illustrée ici par la synthèse de la nonan-2,4,8-trione et de ses dérivés monoprotégés selon le schéma réactionnel suivant (schéma 136).

Schéma 136 :



Ainsi, le dérivé trisoufré **43b** est préalablement préparé dans le même réacteur à partir de **16b** par traitement successif au butyllithium et au diméthylsulfure répété trois fois. Le dérivé **43b** est ainsi synthétisé avec un très bon rendement de 81%.

Rappelons en effet qu'il est possible de générer l'anion mésomère **[42'b]** à partir du composé trisoufré et que cette voie est d'ailleurs une des plus efficaces pour l'obtention du carbanion lithien. Aussi, l'addition d'un équivalent de butyllithium à -50°C sur **43b** génère immédiatement l'anion **[42'b]** qui est alors piégé par un équivalent d'acétal **50** (Y^4 , 3, I).

Après 18 heures d'agitation à basse température, l'hydrolyse rapide du milieu réactionnel conduit à la formation du phosphoramide bis "cétalique" **54b**.

Le rendement de cette étape n'a pas pu être déterminé car les différents spectres de RMN du brut obtenu sont très complexes, et de nombreux signaux sont observables en RMN ^{31}P . L'attribution de chaque signal devient trop aléatoire.

Le brut est alors hydrolysé selon la méthode habituelle par une solution d'acide chlorhydrique à $\text{pH} = 1,50$. Après quatre heures de réaction, la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther, et le résidu obtenu après évaporation du solvant, est chromatographié sur silice.

Trois produits sont finalement isolés et caractérisés par les différentes techniques spectroscopiques :

La tricétone 2, 4, 8 **55**, le thioéther d'énol **56** et le dithiocétal **57** sont ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 5, 40 et 10% par rapport au phosphoramide initial **16b**.

Si l'on observe que les composés **56** et **57** sont des dérivés monoprotégés de la tricétone **55**, et sous réserve que la déprotection ultérieure des fonction thioéther d'énol et dithiocétal puissent être réalisées dans des conditions adaptées, cette stratégie ouvre une voie d'accès possible à des composés tricarbonylés du type de la nonan-2,4,8-trione dans de bonnes conditions synthétiques compte-tenu du degré de fonctionnalité de ces composés.

6. Conclusion :

La méthode qui a été développée tout au long de ce chapitre constitue donc une voie d'accès à des composés dicarbonylés régiosélectivement protégés ou non à motifs et longueurs de chaînes carbonées variables.

L'accès «one-pot» aux phosphoramides dithiocétals et à leurs homologues trisoufrés constitue une méthode efficace permettant d'obtenir au choix des cétoaldéhydes 1,3 à fonction aldéhyde protégée sous forme de dithioéther d'énol, des dicétones 1,3 monoprotégées sous forme de dithiocétal ou encore des céthioesters à fonction thioester protégée sous forme d'orthothioéther.

D'autre part, l'alkylation des carbanions phosphoramides avec les acétals halogénés donne accès aux dicétones (1,5), (1,6), (1,7), régiosélectivement protégées ou non.

Cette méthode vient ainsi en complément de celle développée antérieurement au laboratoire à partir des ènephosphoramides non substitués sur le carbone α et fait de ces composés phosphorylés des précurseurs possibles pour la synthèse de différents composés possédant une ou plusieurs fonctions carbonyles.

Enfin, une nouvelle voie a été ouverte pour la synthèse de précurseurs de composés tricarbonylés. L'alkylation des carbanions dithiocétals ènephosphoramides par les cétals halogénés constitue en effet une méthode possible de synthèse de ce type de composé.

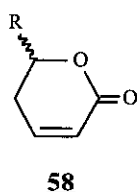
CHAPITRE V

Contribution à la synthèse de la (R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one

1. Introduction :

Les γ -lactones α,β -éthyléniques constituent une classe de produits naturels de grande importance qui présentent des activités biologiques très variées. Ainsi les dérivés substitués en position 6 du type **58** (schéma 137) peuvent être de très bons inhibiteurs de croissance des plantes, des répulsifs d'insectes, des fongicides et sont également supposés être des agents antitumoraux.

Schéma 137 :

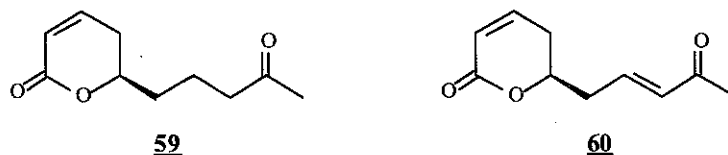


Jusqu'à ce jour, ces composés ont été retrouvés dans 13 familles de plantes dont surtout Anonaceae, Labiatae, Lauraceae et Piperaceae [171].

Cependant, les quantités extraites sont toujours faibles et en conséquence de nombreux travaux ont été consacrés à leur synthèse [165-170].

Très récemment, Maxwell et ses collaborateurs [171] ont isolé et identifié deux nouveaux composés à structure lactonique insaturée de *Piper reticulatum* L (Piperaceae); la (R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **59** et son dérivé déshydrogéné **60** (schéma 138).

Schéma 138 :



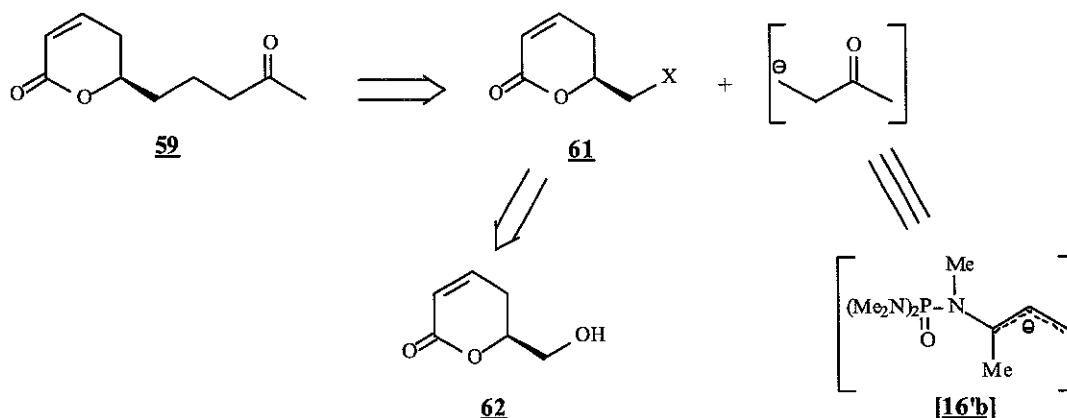
Leur synthèse permettant de confirmer les structures et leurs propriétés biologiques est à ce jour inconnue.

Aussi nous nous sommes proposés une synthèse de **59** qui devrait être possible à partir des enéphosphoramides éthyléniques. Les différentes tentatives font l'objet de ce dernier chapitre.

2. Stratégie de la synthèse :

Une courte analyse rétrosynthétique de la lactone **59** permet de concevoir sa synthèse à partir de la réaction entre un anion homoénolate et un dérivé approprié de la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **62** (schéma 139).

Schéma 139 :

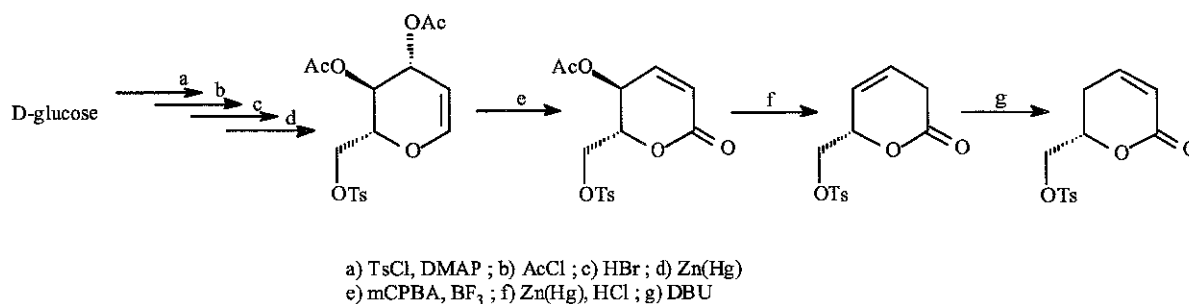


Pour réaliser cette approche, le carbanion dérivé du énephosphoramidate **16b** paraît particulièrement bien adapté puisqu'il constitue, comme nous l'avons précédemment montré, un excellent équivalent synthétique de carbanion homoénolate de la butan-2-one.

Par ailleurs, les synthèses des deux énantiomères de la lactone **62** ou de ses dérivés protégés ont déjà été décrites.

Ainsi, Lichtenthaler et son équipe ^[172] ont synthétisé le tosylate dérivé de **62** à partir du di-O-acétyl-6-O-tosyl-D-glucal, lui-même obtenu en 4 étapes à partir du D-glucose (schéma 140).

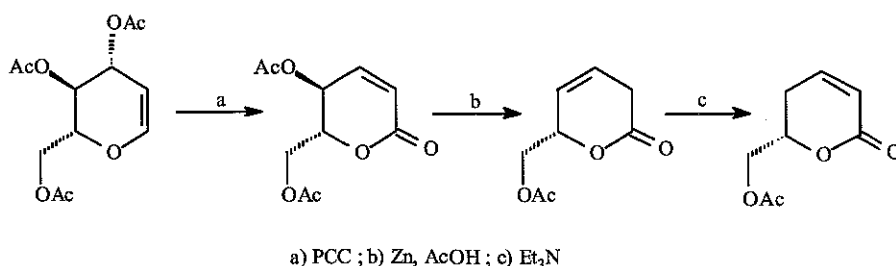
Schéma 140 :



Le tosylate est alors obtenu avec 16% de rendement à partir du glucose.

Roth et Roark ^[173] ont pour leur part préparé le dérivé acétylé avec un rendement comparable et selon la même séquence réactionnelle que Lichtenthaler à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal commercial (schéma 141).

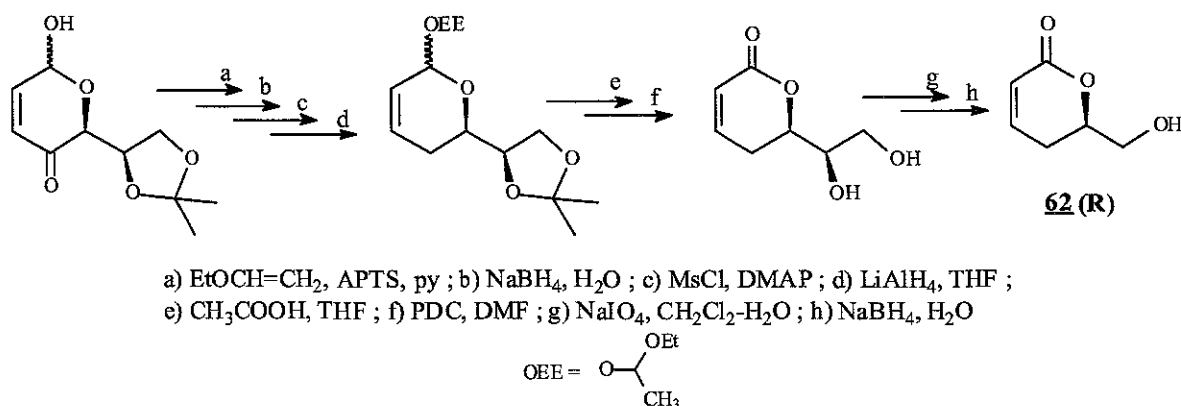
Schéma 141 :



Trois autres équipes se sont penchées sur la synthèse de l'énantiomère R de **62**.

En 1993 Honda et ses collaborateurs ^[174] ont été les premiers à préparer la (R)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one à partir d'un synthon chiral (schéma 142).

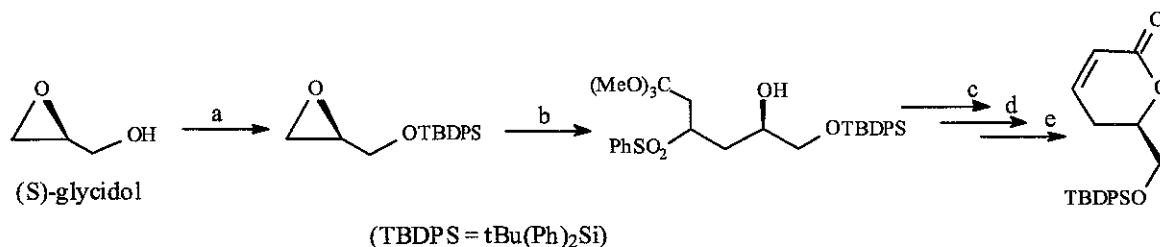
Schéma 142 :



Le rendement global en lactone insaturée **62 (R)** est de 16% par rapport au lactol de départ qui est lui-même déjà très élaboré.

Plus tard, Kobayashi et son équipe ^[175], en vue de la synthèse de la callistatine A, ont également été conduits à préparer le dérivé silylé de cette δ -lactone. Leur composé de départ, qui est le S-glycidol, apporte la chiralité désirée (schéma 143).

Schéma 143 :

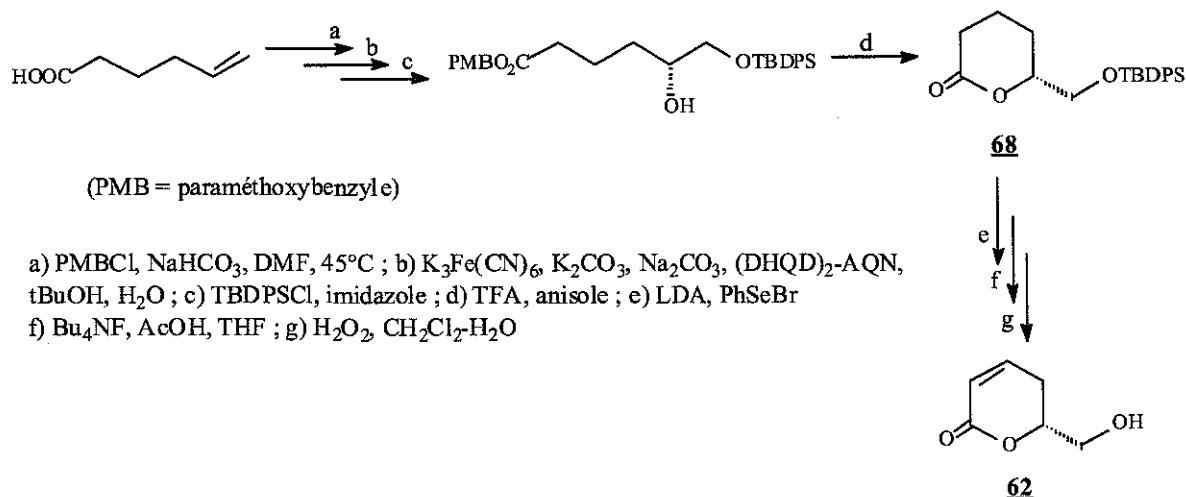


- a) TBDPSCl, imidazole, CH₂Cl₂ ; b) $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})_3$, n-BuLi, DMPU, THF, -20°C à 5°C
 c) H₂SO₄ 3M, THF ; d) APTS, tamis, ClCH₂CH₂Cl, -10°C

Enfin, une synthèse asymétrique a été développée par Boger et ses collaborateurs [176] au cours de leur étude visant à déterminer la configuration absolue et relative de la Fostriecine (CI 920).

L'introduction du centre asymétrique s'effectue alors dès le début de la synthèse par la dihydroxylation énantiosélective de Sharpless de l'ester benzylique de l'acide hex-5-énoïque (schéma 144).

Schéma 144 :



- a) PMBCl, NaHCO₃, DMF, 45°C ; b) K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, Na₂CO₃, (DHQD)₂-AQN, tBuOH, H₂O ; c) TBDPSCl, imidazole ; d) TFA, anisole ; e) LDA, PhSeBr
 f) Bu₄NF, AcOH, THF ; g) H₂O₂, CH₂Cl₂-H₂O

Cette synthèse a particulièrement retenu notre attention car la lactone saturée intermédiaire **68** avait déjà été synthétisée énantiomériquement pure par notre équipe [83]. D'autre part, les deux énantiomères de **68** ont été préparés avec de meilleurs rendements par la méthode développée au laboratoire.

Ainsi, notre stratégie repose en premier lieu sur la synthèse de **62**, accessible à partir de **68** par élimination de l' α -sélénoxyde correspondant. La transformation ultérieure de la fonction hydroxyle en bon groupe partant devrait permettre sa substitution par l'anion homoénolate

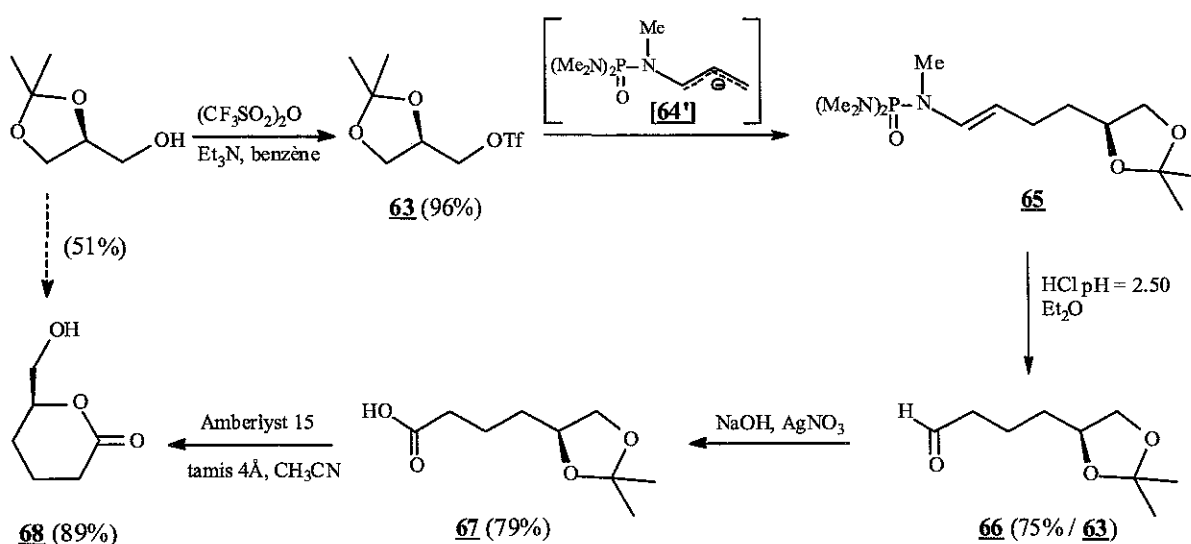
[16'b]. Enfin, l'hydrolyse acide de la fonction ènephosphoramide du nouveau composé ainsi obtenu devrait fournir la lactone cétone **59**.

3. Synthèse de la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **62** :

3.1. Préparation de la lactone alcool intermédiaire **68** :

La lactone saturée intermédiaire **68** (**R**) est préparée à partir d'un équivalent homoénolate d'aldéhyde mis au point précédemment au laboratoire (**[64']**) et du substrat chiral adéquate, le (S)-isopropylidène glycérol commercial (schéma 145).

Schéma 145 :



Ainsi le triflate **63** a été facilement synthétisé à partir du (S)-isopropylidène glycérol par traitement avec un équivalent d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de triéthylamine dans le benzène. Cependant, cette étape est délicate et exige des précautions. De plus, le dérivé triflé doit être utilisé dans les 12 heures qui suivent sa préparation et conservé à basse température sous atmosphère inerte.

La réaction entre **63** et l'anion lithien dérivé de l'allylphosphoramide **[64']** conduit à la formation du phosphoramide **65** dont la fonction ènephosphoramide est alors chimiosélectivement hydrolysée par une solution d'acide chlorhydrique à pH 2.5.

L'aldéhyde **66** est ainsi obtenu avec un rendement de 75% après 2 étapes à partir du dérivé triflé.

L'oxydation en acide s'effectue dans des conditions très douces par l'utilisation de nitrate d'argent en phase aqueuse alcaline. L'acide **67** est alors obtenu directement par acidification du filtrat à l'aide d'une solution saturée d'acide oxalique en présence de quelques grains de bleu de bromophénol comme indicateur coloré. Dès le virage de la couleur de la solution (pH = 3.2), le dérivé **67** est extrait de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle.

Dans ces conditions, aucune ouverture de l'acétal n'est constatée et l'acide **67** est obtenu avec un très bon rendement de 79%.

Enfin, la lactonisation est effectuée directement par l'utilisation de la résine cationique Amberlyst® 15 en présence de tamis moléculaire 4Å en poudre dans l'acétonitrile à température ambiante.

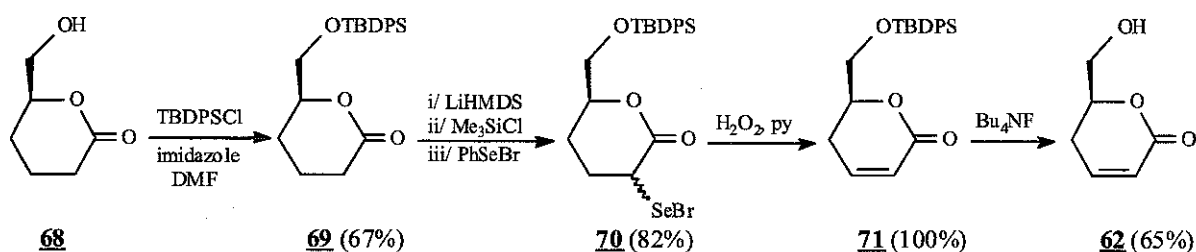
La lactone alcool **68** est de cette façon obtenue énantiomériquement pure avec 89% de rendement à partir de l'acide.

Notons que cette synthèse développée à partir de l'isopropylidène glycérol et de l'anion homoénolate d'aldéhyde [**64'**] est compétitive de celle de Boger ^[176] puisque nous obtenons ce composé avec un rendement global de 51% contre 47% pour ces auteurs.

3.2. Préparation de la lactone insaturée **62** :

La déshydrogénation α, β de la lactone **68** est effectuée selon une méthode, bien connue maintenant, utilisant un oxyde de sélénium ^[177]. (schéma 146).

Schéma 146 :



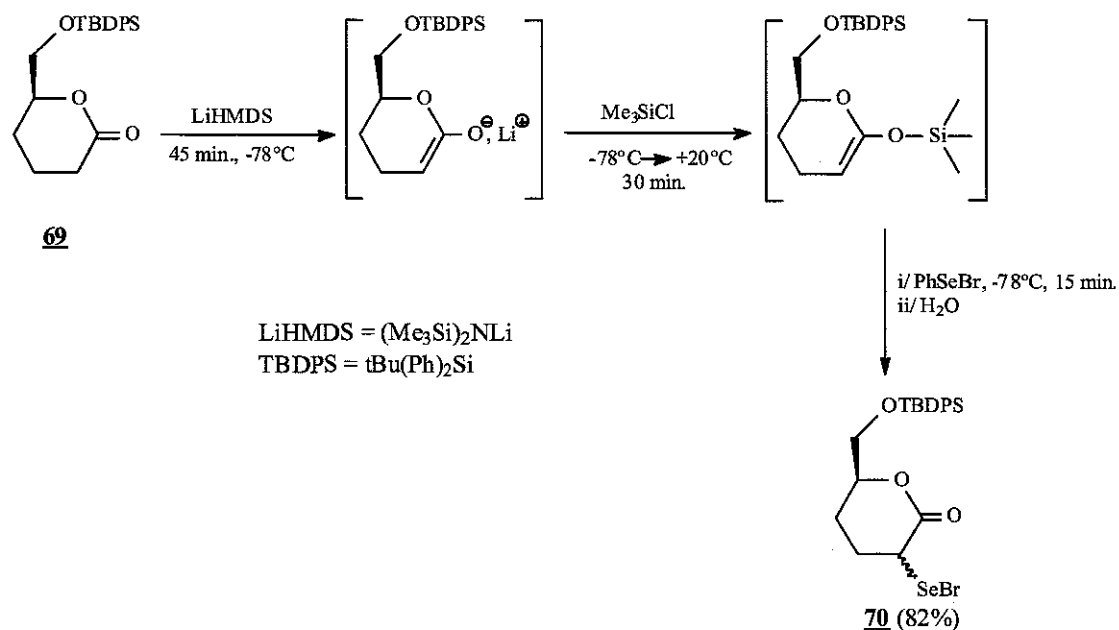
Ainsi, la fonction hydroxyle de **68** est préalablement protégée sous forme d'éther silylé par l'utilisation de chlorure de tertbutyldiphénylsilyle en présence d'imidazole dans le DMF.

Cependant, les différents essais de formation du dérivé sélénié **70** effectués selon le mode opératoire décrit par Boger et son équipe ont échoué. En effet, le traitement successif au LDA et au bromure de phénylsélénium a permis d'obtenir au mieux 14% d' α -phénylsényllactone **70**.

Chu et son équipe avaient rencontré le même problème lors de l'introduction de ce motif sur des lactones à cycle inférieur ^[178]. Ils avaient finalement contourné ces difficultés en stabilisant l'énolate intermédiaire sous forme d'éther d'énol silylé. Cet éther, préparé in-situ réagit ensuite avec le bromure de phénylsélénium et fournit le dérivé sélénié avec de très bons rendements.

Ce mode opératoire a été repris pour la préparation de **70** (schéma 147).

Schéma 147 :



Ainsi, l'addition à -78°C de la lactone **69** sur une solution de LiHMDS dans le THF (préparée préalablement par l'action du n-butyllithium sur l'hexaméthylidisilazane) conduit à la formation de l'énolate correspondant qui est alors piégé par un équivalent de triméthylchlorosilane. Le mélange est alors ramené à température ambiante durant 30 minutes puis de nouveau refroidi à -78°C . L'addition rapide du bromure de phénylsélénium suivie de l'hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl fournit alors le dérivé α -sélenié **70** qui est finalement obtenu avec un rendement de 82% après chromatographie à partir de la lactone **69**.

L'oxydation de **70** s'effectue aisément à 0°C dans le dichlorométhane en présence de pyridine par l'addition d'un large excès d'eau oxygénée. L'élimination syn du sélénioxyde ainsi formé fournit alors quantitativement la lactone insaturée correspondante **71**.

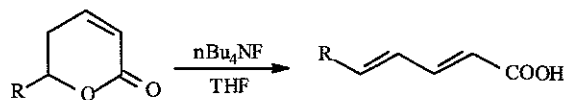
Enfin, la déprotection de la fonction hydroxyle de **71** est effectuée par l'action d'un équivalent de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF.

Pendant, malgré plusieurs essais, les rendements de cette réaction n'ont jamais dépassés 65%. En effet, la lactone alcool est très soluble dans l'eau et il est alors indispensable de lyophiliser préalablement la phase aqueuse avant d'effectuer son extraction au chloroforme.

Cette manipulation a alors pour effet secondaire d'augmenter la concentration en TBAF qui attaquerait alors en position 6 le motif lactonique et occasionnerait l'ouverture du cycle et la formation de l'acide diénoïque correspondant.

En effet, cette propriété particulière de ce sel a été mise à profit par Nakata et son équipe ^[180-181] pour la détermination des configurations relatives de certains polyols 1, 3 naturels et pour la synthèse d'acide-2, 4-diénoïques (schéma 148).

Schéma 148 :



Ainsi cette réaction qui s'effectue quantitativement par l'utilisation de 5 équivalents de TBAF occasionnerait dans notre cas la consommation partielle de la lactone et aurait l'effet d'abaisser les rendements en hydroxylactone **62**.

Néanmoins, le composé déprotégé est obtenu à partir de la lactone saturée **68** avec un rendement global de 35% après 4 étapes et 18% à partir du solkétal après 9 étapes.

Cette synthèse figure ainsi parmi les meilleures méthodes permettant d'obtenir la (S)-6-hydroxyméthyl-5, 6-dihydro-2H-pyran-2-one de façon énantiomériquement pure.

4. Tentatives de substitution de la fonction hydroxyle de **62** par **[16'b]** :

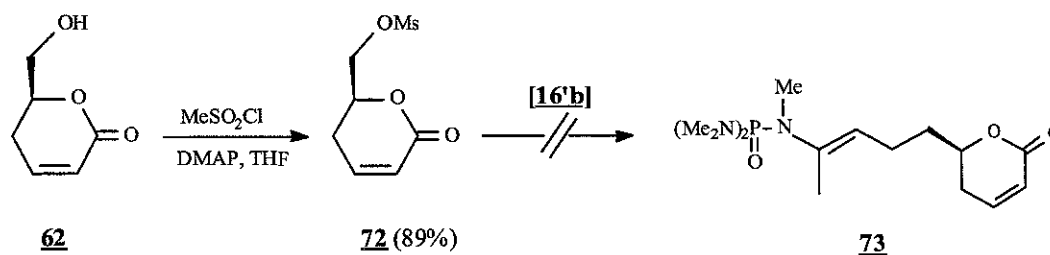
Deux transformations différentes de la fonction hydroxyle de **62** ont été testées de manière à rendre nucléofuge ce groupement vis à vis de l'anion mésomère dérivé du phosphoramidate **16b**.

4.1. Synthèse et tentative de substitution du dérivé mésylé **72** :

Un premier essai a été réalisé en synthétisant le dérivé mésylé **72** (schéma 149).

L'hydroxyle qui est un très mauvais groupe partant est ainsi transformé en un dérivé sulfonate beaucoup plus efficace pour ce type de réaction (schéma 149).

Schéma 149 :



Cette transformation s'effectue ainsi aisément par l'addition à 0°C d'un léger excès de chlorure de mésyle sur une solution de **62** dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine. Après 1 heure d'agitation à 0°C et 1 heure supplémentaire à l'ambiante, le mésylate **72** est alors obtenu avec 89% de rendement après

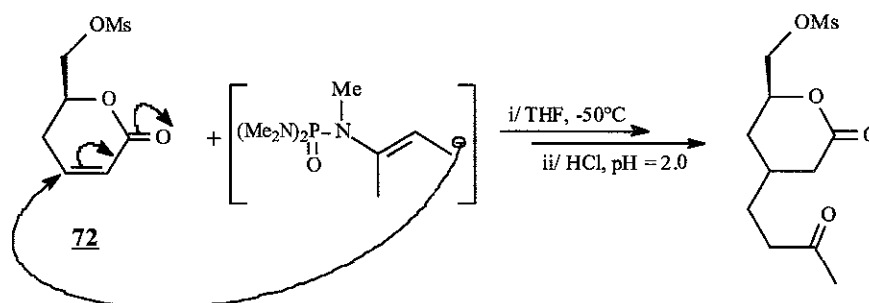
une reprise au chloroforme et un lavage à l'eau. Une tentative de substitution avec le carbanion **[16'b]** est alors réalisée.

L'anion mésomère **[16'b]** est préalablement préparé selon le mode opératoire habituellement utilisé (cf. chapitre III). 1.2 équivalents sont ensuite additionnés à une solution de **72** dans le THF à -50°C . On observe la décoloration immédiate de la solution de carbanion. Après une heure d'agitation à basse température, alors que plus aucun produit ne migre sur plaque de silice, le milieu réactionnel est hydrolysé rapidement par une solution saturée de NaCl, et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.

Le brut obtenu après évaporation des solvants est alors analysé par RMN ^1H et ^{31}P . Aucun produit n'a pu être clairement identifié, et la multitude de signaux observés en RMN ^{31}P indique une dégradation du milieu. D'autre part, aucun signal correspondant aux hydrogènes vinyliques de la lactone n'est présent sur le spectre RMN ^1H .

La dégradation du milieu réactionnel a été confirmée par l'hydrolyse acide à $\text{pH} = 2.0$ du brut obtenu, et à l'issue de laquelle seulement 5% de produit d'addition conjuguée ont pu être isolés et identifiés (schéma 150).

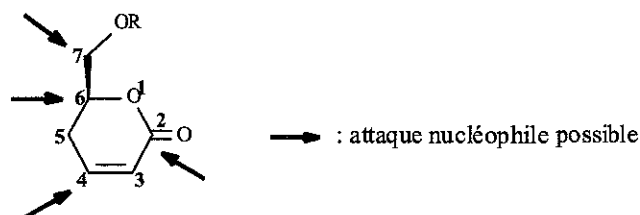
Schéma 150 :



Ainsi le groupe mésyle ne semble pas être un groupement suffisamment nucléofuge pour être substitué par le carbanion **[16'b]**, et la fragilité du dérivé **72** liée à sa nature plurifonctionnelle occasionne différentes réactions en présence de ce réactif anionique.

En effet, différents sites électrophiles sont susceptibles d'être en compétition avec le carbone en position 7 (schéma 151).

Schéma 151 :



Comme nous l'avons montré par ailleurs lors de l'hydrolyse acide, il est possible que le nucléophile réagisse selon une attaque de type Michaël an position 4. Mais d'autre part, le

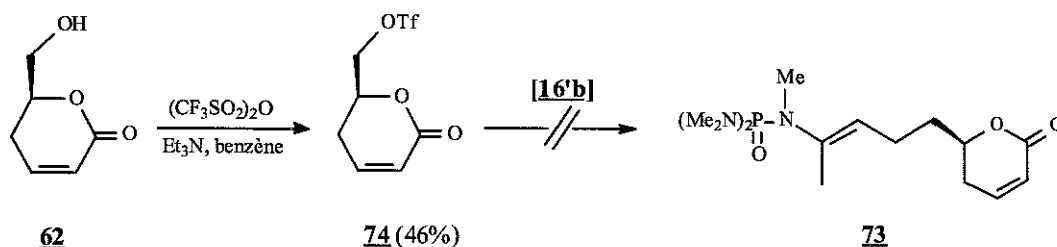
carbone carbonyle et le carbone en position 6 sont également deux sites électrophiles susceptibles d'être attaqués, et dont la réaction avec l'anion homoénolate conduirait respectivement à un composé dihydroxycétonique et à un cétoacide tous deux difficilement extractibles d'une phase aqueuse.

Nous avons alors pensé qu'un dérivé triflé, généralement beaucoup plus réactif que son homologue mésylé devrait limiter les attaques sur les sites secondaires.

4.2. Synthèse et tentative de substitution du dérivé triflé 74 :

Le motif triflé a été introduit selon le même mode opératoire utilisé pour la synthèse de 63 (schéma 152) à partir de l'anhydride trifluorométhanesulfonique et de l'hydroxylactone 62.

Schéma 152 :



Comme le prouve le faible rendement (46%), cette étape est très délicate et le triflate (qui a pu néanmoins être isolé) doit être alors utilisé dès son obtention.

Cependant, aucun résultat probant n'est obtenu lors de sa réaction avec l'anion **[16'b]** et un mélange de composés non identifiés est de nouveau obtenu.

Enfin, l'hydrolyse acide de ce mélange ne conduit à aucune trace de produit attendu.

Le triflate, à l'image de son analogue mésylate, n'est pas encore suffisamment réactif vis à vis du carbanion homoénolate **[16'b]**, comme semblent le prouver les 2% de produit issu de l'attaque conjuguée isolés après hydrolyse acide et chromatographie.

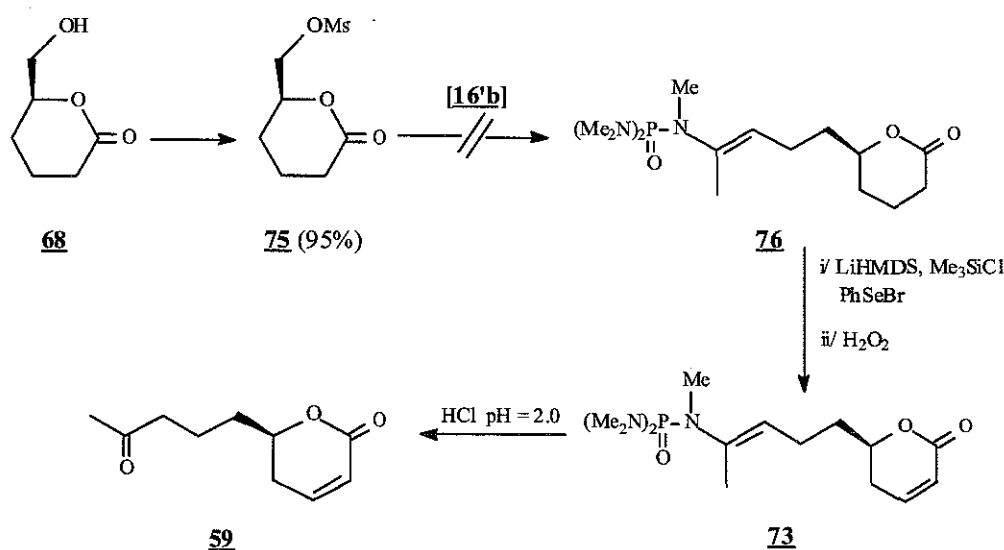
Ce qui est par contre très surprenant est la très grande stabilité du motif triflate. En effet, après 2 heures de réaction, une plaque chromatographique et la RMN ^1H révèlent la présence du triflate sur un échantillon prélevé en cours de réaction, hydrolysé et extrait au dichlorométhane.

Aussi, les effets électroniques ne sont sans doute pas les seuls à influencer sur le résultat de ces réactions et les facteurs stériques jouent également un rôle très important dans ce genre de réaction.

5. Tentative de substitution de la fonction hydroxyle de **68** :

De manière à éviter l'addition conjuguée du motif ènephosphoramide sur la lactone, une autre voie d'accès à **59** a été également étudiée et consiste en un premier temps à substituer le groupe hydroxyle de la lactone saturée **68** par le motif ènephosphoramide puis ensuite à introduire la double liaison dans le cycle lactonique (schéma 153).

Schéma 153 :



Le motif phosphoramide tiendrait ensuite le rôle de fonction protectrice de cétone lors de l'étape de sélénylation-oxydation du cycle lactonique et serait alors éliminé en fin de synthèse par hydrolyse acide contrôlée.

Le dérivé mésylé **75** a donc été synthétisé avec un très bon rendement selon la même méthode précédemment employée pour la synthèse de **72**.

Cependant, la réaction entre le mésylate et l'anion mésomère **[16'b]** conduit là encore à un mélange de produit non identifiés et aucun composé n'a pu être isolé après chromatographie fine du brut obtenu après hydrolyse acide à pH = 2.0 de ce mélange.

6. Conclusion :

Les sulfonates d'alkyle semblent donc peu adaptés pour les réactions d'alkylation avec les anions dérivés des ènephosphoramides α -substitués. En effet, malgré l'utilisation du triflate, il a été impossible d'obtenir le produit de condensation correspondant.

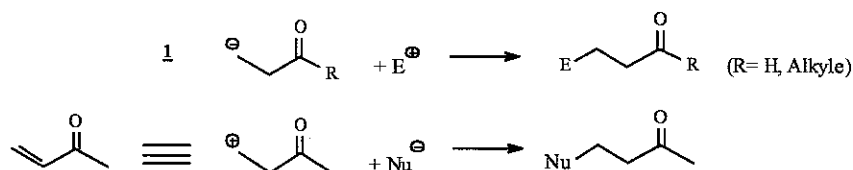
Les dérivés halogénés auraient peut-être été plus enclins à la substitution puisque de très bons résultats avaient été obtenus lors des réactions d'alkylation avec ce type d'électrophile (cf. chapitre III). Cependant, contrairement aux dérivés sulfonylés, leur

synthèse à partir d'une fonction hydroxyle est plus délicate car elle requière bien souvent des conditions opératoires qui n'auraient pas pu être adaptées à la structure des composés 62 et 68.

Néanmoins ce travail a permis de développer une synthèse permettant d'accéder facilement à la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one. La méthode développée à partir de l'isopropylidène glycérol commercial figure désormais parmi les plus efficaces pour la synthèse de ce motif δ -lactonique α,β -insaturé que contiennent de nombreux produits naturels, et qui est la base de nombreuses synthèses.

CONCLUSION GENERALE

Les carbanions homoénolates **1** permettant l'introduction d'un électrophile en position β d'une fonction carbonyle sont d'un grand intérêt en Chimie Organique.



Cette position présente une inversion de polarité par rapport à la méthylvinylcétone, qui est le synthon habituellement utilisé pour introduire ce motif, et élargit de ce fait grandement les possibilités synthétiques de ce type de synthon.

Ces carbanions homoénolates n'étant pas accessibles directement à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone par déprotonation, de nombreux équivalents synthétiques homoénolates d'aldéhydes ou homoénolates de fonctions trivalentes ont été mis au point.

En revanche plus rares sont les méthodes qui permettent d'obtenir des équivalents de carbanions homoénolates de cétones, la moins bonne accessibilité des précurseurs nécessaires à leur préparation étant sans doute le facteur limitant.

Des travaux, effectués antérieurement au laboratoire, avaient montré que les carbanions dérivés de structures ènephosphoramides de type "allyl-HMPT" constituaient d'excellents équivalents synthétiques de carbanions homoénolates d'aldéhyde puisqu'ils étaient alkylés régiosélectivement à 100% en γ et conduisaient après hydrolyse de la fonction ènephosphoramide aux aldéhydes correspondants.

Cependant, là encore, cette méthode restait limitée à l'obtention d'aldéhydes puisque les seules structures décrites ne présentaient aucune substitution sur le carbone α .

Notre travail a concerné la généralisation de cette méthode à l'obtention d'équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones, et à son développement en vue de son application à la synthèse de composés dicarbonylés et à la synthèse totale d'un produit naturel.

La première partie décrit l'élaboration de la synthèse de trois précurseurs ènephosphoramides nécessaires, substitués sur le carbone α , et jusque là inédite.

L'inefficacité de la stratégie habituellement utilisée pour la préparation des ènephosphoramides non substitués en α nous a conduit à réaliser une étude approfondie de différentes voies de synthèse incluant l'utilisation de dérivés phosphoriques chlorés ainsi que l'utilisation d'amines allyliques primaires et secondaires.

Trois nouvelles structures, phényle, méthyle et propyle, ont finalement été préparées par l'addition successive sur le trichlorure phosphorique d'une amine primaire allylique puis d'un excès de diméthylamine suivi d'une *N*-méthylation.

Ces précurseurs phosphoramides ont tous été obtenus avec d'excellents rendements.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la formation et de la réactivité des anions dérivés de ces nouvelles structures en tant qu'équivalents de carbanions homoénolates de cétones.

Dans un premier temps, l'étude approfondie en RMN ^{31}P des conditions de formation et de stabilité des anions a été réalisée.

Cette étude a permis de comprendre et de maîtriser les mécanismes et les effets électroniques qui s'exercent au niveau de ces structures, et de mieux appréhender leur réactivité vis à vis des électrophiles.

Nous avons ensuite montré que la réaction des trois anions dérivés des structures phényle, méthyle et propyle avec des électrophiles très variés conduit exclusivement aux produits de γ -alkylation dont l'hydrolyse acide ultérieure fournit les cétones correspondantes avec d'excellents rendements globaux.

Ces très bons résultats font de la méthode aux α -phosphoramides une des meilleures stratégies pour l'obtention d'équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones.

La dernière partie concerne l'application de ces nouveaux carbanions homoénolates d'une part à l'élaboration d'une méthode de synthèse générale de composés dicétoniques à motif et longueur de chaîne variables, et d'autre part à la conception de la synthèse totale et énantiospécifique de la 6(R)-(4-oxopentyl)-2,5-dihydro-2*H*-pyran-2-one, composé naturel doué de propriétés antitumorales et antifongiques qui n'a encore jamais été synthétisé.

Deux approches complémentaires ont été développées pour l'obtention des composés dicarbonylés :

-La première permet de fournir des dérivés dicarbonylés 1,3 monoprotégés par réaction γ des carbanions α -phosphoramides avec le diméthylsulfure. Les conditions les plus appropriées en synthèse multi-étapes ou en synthèse « one-pot » ont été déterminées de manière à fournir au choix les dérivés dithioacétals, dithiocétals ou encore orthothioéthers qui conduisent après hydrolyse acide, respectivement, à des précurseurs monoprotégés de cétoaldéhydes, de dicétones ou encore de cétoacides 1,3.

-La deuxième approche consiste en la réaction des anions homoénolates avec des cétals halogénés dont la fonction cétal est éloignée de 1, 2 ou 3 carbones de l'halogène. La réaction qui s'effectue exclusivement en γ conduit à la formation des phosphoramides cétals correspondants. Les conditions d'hydrolyse chimiosélective de la fonction cétal ont fait l'objet d'une mise au point très fine. Les dicétones monoprotégées par une fonction α -phosphoramide sont accessibles à condition d'utiliser les cétals diméthyliques ou

diéthyliques qui sont hydrolysés respectivement à $\text{pH} = 5.0$ et $\text{pH} = 4.0$ chimiosélectivement par rapport à la fonction ènephosphoramide.

En revanche, l'hydrolyse à $\text{pH} = 1.0$ des phosphoramides cétaux fournit directement les composés dicétoniques correspondants.

Cette nouvelle méthode vient en complément d'un travail précédent du laboratoire qui avait été développé à partir de carbanions homoénolates d'aldéhydes et qui avait permis d'obtenir de façon très générale des composés cétoaldéhydiques ou dialdéhydiques.

Enfin, la méthode aux ènephosphoramides a été mise à contribution dans une stratégie de synthèse de la 6(R)-(4-oxopentyl)-2,5-dihydro-2*H*-pyran-2-one. Bien que cette molécule n'ait pu être synthétisée totalement, la lactone intermédiaire a été préparée par la méthode avec un rendement global et des conditions expérimentales qui figurent maintenant parmi les meilleures voies d'accès à ce type de composé par synthèse.

Au total, nous pensons avoir montré dans ce travail qui vient en complément de celui de C. Bômout tout l'intérêt de l'utilisation des ènephosphoramides comme précurseurs d'équivalents de carbanions homoénolates. Rares sont en effet les méthodes pouvant fournir au choix les équivalents aldéhydiques ou les équivalents cétoniques. Enfin, leur aptitude à fournir une large gamme de composés dicarboxylés en font des outils très performants en synthèse organique fine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Indications générales :

-RMN :

Tous les spectres de RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN ^{31}P , ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250 [250.13 MHz (^1H), 62.896 MHz (^{13}C) et 101.256 MHz (^{31}P)]. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et les couplages (J) sont donnés en Hertz (Hz). Le tétraméthylsilane (Me_4Si) a été utilisé comme référence interne à 0.00 ppm pour la RMN ^1H , le chloroforme deutéré (CDCl_3) à 77.0 ppm pour la RMN ^{13}C , et l'acide orthophosphorique (85%) a quant à lui été utilisé comme référence externe pour la RMN ^{31}P . La multiplicité des signaux est indiquée en utilisant les abréviations suivantes ;

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet

dd : doublet de doublet

dt : doublet de triplet

ddd : doublet de doublet de doublet

qd : quadruplet de doublet

-Infrarouge :

Les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 210 FT-IR à partir de produit pur. Les fréquences de transmission sont données en cm^{-1} .

Les composés solides ont été préalablement conditionnés sous forme de pastilles de KBr, et les composés liquides ont été déposés directement sur une pastille de NaCl.

-Spectres de masse :

Tous les spectres de masse (EI, 70 eV et CI) ont été effectués sur un spectromètre Fison Trio 1000.

-Points de fusion :

Ils ont été relevés sur un appareil digital Electrothermal IA 9000.

-Pouvoirs rotatoires :

Ils ont été mesurés sur un polarimètre automatique Bellingham + Stanley Ltd ADP 220 dans une cuve de 10 cm de longueur.

-Chromatographies sur couche mince (ccm) :

Elles ont été réalisées sur des plaques de silice Merck (5535) KIESELGEL 60-F₂₅₄. Les produits ont été révélés par vapeur de diode ou par pulvérisation d'acide sulfurique concentré suivie d'une calcination.

-Chromatographies sur colonne :

Elles ont été réalisées en utilisant le gel de silice 60 Merck.

-Solvants :

Ils ont été distillés juste avant usage selon les procédures standards ;

-THF : distillé une première fois sur KOH, une seconde fois sur sodium en présence de benzophénone puis conservé sur sodium,

-Et₂O : séché sur MgSO₄, distillé une première fois sur P₂O₅, une seconde fois sur sodium en présence de benzophénone puis conservé sur sodium,

-CH₂Cl₂ : distillé sur P₂O₅, conservé sur CaCl₂,

-Hexane : distillé sur sodium et conservé sur tamis moléculaire 4Å,

-AcOEt : séché sur MgSO₄, distillé et conservé sur tamis moléculaire 4Å,

-Benzène et Toluène : distillés sur sodium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

Le n-butyllithium a été systématiquement titré avant chaque utilisation selon la procédure de Watson-Eastham^[182]

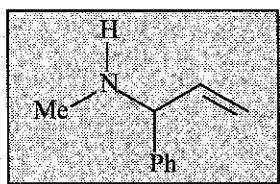
CHAPITRE I

Synthèse des nouveaux phosphoramides éthyléniques α -substitués

1. Synthèse des amines x, y, a, b et c :

1.1. Préparation de l' α -éthényl-*N*-méthylbenzène-méthanamine x :

200 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium (0.2 mol) dans le THF sont placés sous atmosphère inerte dans un tétacol. Le solvant est évaporé lentement sous pression réduite, puis un mélange de 25 ml de dibutyléther et de 75 ml d'éther anhydre est alors ajouté. 11.9g (0.1 mol) de *N*-benzylidène-méthanamine dans 20 ml d'éther sont ensuite additionnés goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est porté à reflux 15 heures puis versé délicatement sur 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0 °C. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le résidu liquide est distillé sous pression réduite.



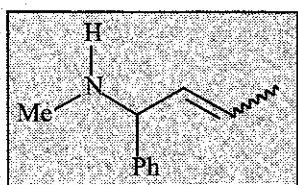
x (Rdt=14%)

Huile incolore $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ $M=147.22$ C 81.59% H 8.90% N 9.51% Eb=80°C/5Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3320, 3100, 3000, 2800, 1600, 1450$; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.49$ (s, 1H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4.06 [d, $^3J_{\text{H-H}}=7.06$ Hz, 1H, NH-CH(Ph)-CH=CH_2], 5.12 (d, $^3J_{\text{H-H}}=10.1$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.23 (d, $^3J_{\text{H-H}}=17.1$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.92 (ddd, $^3J_{\text{H-H}}=17.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}}=10.1$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=7.1$ Hz, 1H, CH-CH=CH_2), 7.25-7.35 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=34.6$ ($\text{CH}_3\text{-NH}$), 68.34 [NH-CH(Ph)-CH=CH_2], 115.28 (CH=CH_2), 127.48, 128.4, 128.75, 140.50 (C_6H_5), 141.12 (CH-CH=CH_2).

1.2. Préparation de la *N*-méthyl- α -(prop-1-én-1-yl)benzèneméthanamine γ :

4.9 g de magnésium en poudre sont introduits dans un tétracol et recouverts par 100 ml de THF fraîchement distillé. Quelques gouttes de dibromoéthane sont alors ajoutées et le mélange est chauffé légèrement au sèche cheveux. Lorsque la réaction est amorcée (test à la cétone de Michler), le THF est siphonné, remplacé par 75 ml d'éther anhydre, et 0.2 mol (24.2 g) de bromo-1-prop-1-ène dans 25 ml d'éther anhydre sont additionnés lentement. Après 6 heures d'agitation, le mélange est refroidi par un bain de glace, et 0.5 équiv. de *N*-(phénylméthylène)méthanamine (0.1 mol, 11.8 g) dilués dans 25 ml d'éther anhydre sont additionnés. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est versé lentement sur 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0 °C. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le résidu liquide est distillé sous pression réduite.



γ (Rdt=63%)

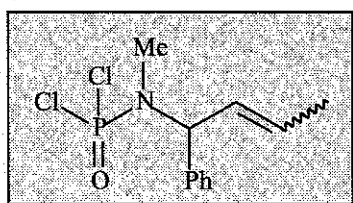
Huile incolore $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ $M=161.12$ C 81.94% H 9.38% N 8.69% Eb=50°C/0.07 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3025, 2973, 2917, 2843, 2787, 1451$; **Isomère Z** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.48$ (s, 1H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 1.69 (d, $^3J_{\text{H-H}}=5.2$ Hz, 3H, CH=CH-CH_3), 2.38 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4.00 [d, $^3J_{\text{H-H}}=6.6$ Hz, 1H, NH-CH(Ph)-CH=CH], 5.50-6.64 [m, 2H, CH(Ph)-CH=CH-CH_3], 7.20-7.36 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=13.04$ (CH=CH-CH_3), 34.01 ($\text{CH}_3\text{-NH}$), 67.28 [NH-CH(Ph)-CH=CH], 124.85 (CH=CH-CH_3), 126.71, 126.85, 128.17, 143.52 (C_6H_5), 133.90 [CH(Ph)-CH=CH] ; **Isomère E** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.48$ (s, 1H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 1.76 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=5.2$ Hz et $^4J_{\text{H-H}}=1.2$ Hz, 3H, CH=CH-CH_3), 2.38 (d, $^3J_{\text{H-H}}=8.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-NH}$), 4.44 [d, $^3J_{\text{H-H}}=8.3$ Hz, 1H, NH-CH(Ph)-CH=CH], 5.50-6.64 [m, 2H, CH(Ph)-CH=CH-CH_3], 7.20-7.36 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=17.48$ (CH=CH-CH_3), 34.08 ($\text{CH}_3\text{-NH}$), 60.95 [NH-CH(Ph)-CH=CH], 125.84 (CH=CH-CH_3), 126.71, 126.85, 128.17, 143.5 (C_6H_5), 133.36 [CH(Ph)-CH=CH].

2. Tentatives de synthèse du phosphoramide 16y à partir de l'amine y :

2.1. Synthèse du dichloro-*N*-méthyl-*N*-(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphoramide 18y :

1.45 g (9.34 mmol) de trichlorure phosphorique (POCl_3) sont placés sous atmosphère inerte dans un tétracol et refroidis à 0°C par un bain de glace. Un mélange de 1 équiv. (0.94 g) de triéthylamine et de 1 équiv. (1.51 g) d'amine allylique y dilués dans 10 ml de THF fraîchement distillé est alors additionné goutte à goutte. En fin d'addition, on enlève le bain froid et le mélange est agité 4 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et le filtrat concentré sous pression réduite.



18y (Rdt=94%)

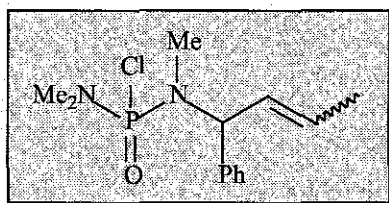
Huile incolore $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NOP}$ $M=278.12$ C 47.51% H 5.07% Cl 25.49% N 5.04% O 5.75% P 11.14%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=1297$; **Isomère Z** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.84$ (d, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.60 (d, $^3J_{\text{H-P}}=16.3$ Hz, 3H, CH_3-N), 5.74-6.10 [m, 3H, $\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}=\text{CH}-$], 7.26-7.41 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=13.07$ ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 28.81 (d, $^2J_{\text{C-P}}=2.5$ Hz), 56.15 [$\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}=\text{CH}$], 123.12 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 127.47, 127.80, 128.59, 138.20 (C_6H_5), 130.51 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=15.71$; **Isomère E** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.76$ (dd, $^3J_{\text{H-H}}=6.7$ Hz et $^4J_{\text{H-H}}=1.6$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.63 (d, $^3J_{\text{H-P}}=16.3$ Hz, 3H, CH_3-N), 5.74-6.10 [m, 3H, $\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}=\text{CH}-$], 7.26-7.41 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=17.96$ ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 28.81 (d, $^2J_{\text{C-P}}=2.5$ Hz), 61.75 [$\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}=\text{CH}$], 125.13 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 127.47, 127.91, 128.67, 138.17 (C_6H_5), 131.13 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=15.87$.

2.2. Synthèse du chloro-*N*-méthyl-*N*-(1-phénylbut-2-én-1-yl)diméthylaminophosphoramide 19y :

Un mélange de 2.406 g (8.65 mmol) de dichlorophosphoramide 18y et de 1.778 g (21.63 mmol, 2.5 équiv.) de chlorure de diméthylammonium dilué dans 15 ml de THF fraîchement distillé est placé dans un tétracol sous atmosphère inerte et refroidi à -5°C . 2.628 g (25.95 mmol, 3 équiv.) de triéthylamine sont alors additionnés goutte à goutte. On retire ensuite le bain froid, et le milieu réactionnel est agité vigoureusement 20 heures à température

ambiante. Le mélange est alors filtré sur frité et le filtrat concentré sous pression réduite. Un résidu huileux jaune est alors obtenu.



19y (Rdt=94%)

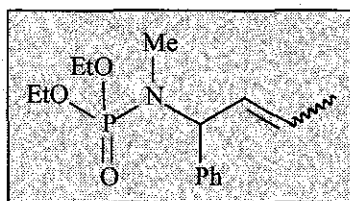
Huile jaune
$C_{13}H_{20}ClN_2OP$
M=286.74
C 54.45% H 7.03% Cl 12.36% N 9.77%
O 5.58% P 10.80%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3100, 2941, 2918, 1600, 1451, 1250 ; **Isomère Z** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.82 (d, $^3J_{H-H}$ =4.6 Hz, 3H, $CH=CH-CH_3$), 2.52 (d, $^3J_{H-P}$ =4.6 Hz, 3H, CH_3-N), 2.76 [d, $^3J_{H-P}$ =13.0 Hz, 6H, $(CH_3)_2NPO$], 5.72-5.91 [m, 3H, $CH(Ph)-CH=CH-CH_3$], 7.26-7.40 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : 27.32 ; **Isomère E** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.72 (dd, $^3J_{H-H}$ =5.33 Hz et $^4J_{H-H}$ =1.8 Hz, 3H, $CH=CH-CH_3$), 2.48 (d, $^3J_{H-P}$ =12.8 Hz, CH_3-N), 2.76 [d, $^3J_{H-P}$ =12.9 Hz, $(CH_3)_2NPO$], 5.72-5.91 [m, 3H, $CH(Ph)-CH=CH-CH_3$], 7.26-7.40 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =27.55.

3. Synthèse des phosphates issus des tentatives utilisant l'amine allylique secondaire **y** :

3.1. Synthèse du *N*-méthyl-*N*-(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphate de diéthyle **20y** :

Un mélange de 2.00 g (12.4 mmol) d'allylamine **y** et de 1.25 g (12.4 mmol, 1 équiv.) de triéthylamine dilué dans 10 ml de THF fraîchement distillé est placé dans un tétracol sous atmosphère inerte et porté à reflux. 2.14 g (12.4 mmol, 1 équiv.) de diéthylchlorophosphate dans 5 ml de THF sont alors additionnés au goutte à goutte. Après 5 heures à reflux, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, filtré puis concentré.



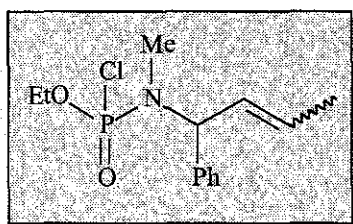
20y (Rdt=81%)

Huile jaune
$C_{15}H_{24}NO_3P$
M=297.33
C 60.59% H 8.14% N 4.71% O 16.14%
P 10.42%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2980, 1490, 1290 ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.26-1.36 (m, 6H, CH₃-CH₂-O), 1.80 (d, ³J_{H-H}=4.55 Hz, 3H, CH=CH-CH₃), 2.44 (d, ³J_{H-P}=9.8 Hz, 3H, CH₃-N), 3.95-4.12 (m, 4H, CH₃-CH₂-O), 5.22-5.31 [m, 1H, CH(Ph)-CH=CH], 5.61-5.85 (m, 2H, CH=CH-CH₃), 7.25-7.40 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.40 (CH=CH-CH₃), 16.21 (CH₃-CH₂-O), 28.13 (CH₃-N), 60.54 [CH(Ph)-CH=CH], 62.00 (CH₃-CH₂-O), 127.63, 128.16, 128.94, 140.02 (C₆H₅) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =7.82 ; **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.26-1.36 (m, 6H, CH₃-CH₂-O), 1.71 (d, ³J_{H-H}=5.16 Hz, 3H, CH=CH-CH₃), 2.45 (d, ³J_{H-P}=9.7 Hz, 3H, CH₃-N), 3.95-4.12 (m, 4H, CH₃-CH₂-O), 5.22-5.31 [m, 1H, CH(Ph)-CH=CH], 5.61-5.85 (m, 2H, CH=CH-CH₃), 7.25-7.40 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =17.90 (CH=CH-CH₃), 16.21 (CH₃-CH₂-O), 28.13 (CH₃-N), 54.13 [CH(Ph)-CH=CH], 62.00 (CH₃-CH₂-O), 127.75, 128.26, 129.29, 140.02 (C₆H₅) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =7.82.

3.2. Synthèse du chloro-*N*-méthyl-*N*-(1-phénylbut-2-én-1-yl)aminophosphate d'éthyle **21y** :

1.01g (6.2 mmol) de dichlorophosphate d'éthyle sont placés dans un monocol sous atmosphère inerte et refroidis à 0°C. 0.95 g (5.9 mmol, 0.95 équiv.) d'allylamine **y** dilués dans 10 ml de THF fraîchement distillé sont alors additionnés lentement. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C, puis filtré et concentré sous pression réduite.



21y (Rdt=84%)

Huile jaune

C₁₃H₁₉ClNO₂P

M=287.73

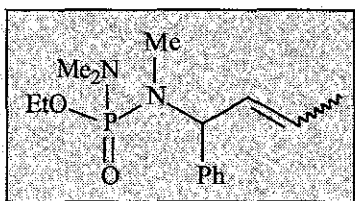
C 54.27% H 6.66% Cl 13.32% N 4.87%

O 11.12% P 10.77%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =1290 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.37-1.45 (m, 3H, CH₃-CH₂-O), 1.70-1.83 (m, 3H, CH=CH-CH₃), 2.45-2.56 (m, 3H, CH₃-N), 4.21-4.30 (m, 2H, CH₃-CH₂-O), 5.78-5.88 [m, 3H, CH(Ph)-CH=CH-CH₃], 7.26-7.37 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =14.55.

3.3. Synthèse du N-méthyl-N-(1-phénylbut-2-én-1-yl)diméthylaminophosphate d'éthyle **22y** :

Un mélange de 1.44 g d'aminophosphate **21y** et de 61 mg (7.5 mmol, 1.5 équiv.) de chlorhydrate de diméthylammonium dilué dans 8 ml de THF fraîchement distillé est placé dans un tétracol sous atmosphère inerte et refroidi à -5°C . 1.26 g (12.5 mmol, 2.5 équiv.) de triéthylamine sont alors additionnés lentement. Après 12 heures d'agitation à 0°C , le mélange réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite.



22y (Rdt=73%)

Huile jaune $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ $M=296.35$ C 60.79% H 8.50% N 9.45% O 10.80% P 10.45%
--

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=1290$; **Isomère Z** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.25\text{-}1.33$ (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 1.70 (d, $^3J_{\text{H-H}}=5.5$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CH-CH}_3$), 2.41 (d, $^3J_{\text{H-P}}=9.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2.67 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.8$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-PO}$], 3.97-4.05 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 5.58-5.85 [m, 3H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-CH}=\text{CH-CH}_3$], 7.23-7.42 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=12.99$ ($\text{CH}=\text{CH-CH}_3$), 15.96 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 28.07 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 36.24 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-PO}$], 60.06 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-CH}=\text{CH}$], 60.75 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 126.45, 126.90, 127.11, 127.67, 128.13, 140.00 ($\text{CH}=\text{CH-CH}_3$ et C_6H_5) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=16.06$; **Isomère E** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.25\text{-}1.33$ (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 1.79 (d, $^3J_{\text{H-H}}=4.9$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CH-CH}_3$), 2.40 (d, $^3J_{\text{H-P}}=9.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2.67 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.3$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-PO}$], 3.97-4.05 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 5.58-5.85 [m, 3H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{-CH}=\text{CH-CH}_3$], 7.23-7.42 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=17.53$ ($\text{CH}=\text{CH-CH}_3$), 15.96 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 27.55 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 36.18 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-PO}$], 60.13 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{-CH}=\text{CH}$], 60.75 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 126.63, 126.74, 126.94, 127.52, 128.13, 140.04 ($\text{CH}=\text{CH-CH}_3$ et C_6H_5) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=16.15$.

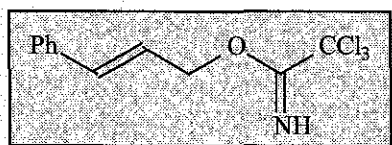
4. Synthèse des phosphoramides 16 à partir des amines allyliques primaires a, b et c :

4.1. Préparation des amines primaires allyliques a, b et c :

4.1.1. Synthèse des trichloroacétimides 33 :

Une solution d'alcool allylique (1.39 mmol) dans 15 ml d'éther anhydre est additionnée lentement à température ambiante à un mélange de 70 ml d'éther anhydre et de 0.6 g (0.14 mmol, 0.1 équiv.) d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans de l'huile minérale préalablement lavée 3 fois par 30 ml d'hexane anhydre. Lorsque le dégagement gazeux cesse, le milieu réactionnel est refroidi à -5°C , et 20.03 g (1.39 mmol, 1 équiv.) de trichloroacétonitrile sont additionnés doucement de façon à maintenir la température à 0°C . Le mélange est ensuite porté à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. 200 ml de pentane (contenant 0.5 ml de méthanol) sont alors ajoutés au résidu brun ainsi obtenu et le mélange est agité vigoureusement 1 mn. La solution obtenue est alors filtrée rapidement sur célite et concentrée au rotavapor. Le résidu jaune est ensuite distillé sous pression réduite.

4.1.1.1. 2,2,2-trichloroéthanimidoate de cinnamyle 33a :

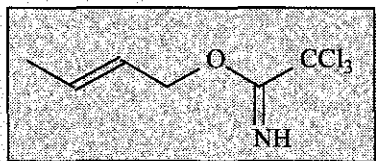


33a (Rdt=91%)

Huile jaune pâle $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$ $M=278.57$ C 47.43% H 3.62% Cl 38.18% N 5.03% O 5.74% $E_b=113^{\circ}\text{C}/0.03\text{ Torr}$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3345, 2959, 2930, 1664$ et 1287 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=4.95$ (dd, $^3J_{\text{H-H}}=6.2$ Hz et $^4J_{\text{H-H}}=1.0$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 6.38 (dt, $^3J_{\text{H-H}}=16.0$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=6.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 6.74 (d, $^3J_{\text{H-H}}=16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), $7.23-7.42$ (m, 5H, C_6H_5), 8.36 (s, 1H, NH) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=69.7$ ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 91.4 [$\text{C}(\text{NH})-\text{CCl}_3$], 122.3 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 134.5 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), $126.5, 126.6, 128.1, 128.5, 136.1$ (C_6H_5) ; SM (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$ [M] $^+$ 278.6 trouvé 243.7 [$[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 11%], 207.5 [$[\text{M}-2\text{Cl}]^+$, 9%].

4.1.1.2. 2,2,2-trichloroéthanimidoate de crotyle **33b** :

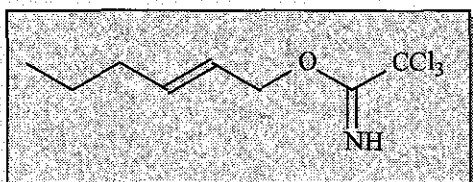


33b (Rdt=95%)

Huile jaune pâle
 $C_6H_8Cl_3NO$
 $M=216.49$
 C 33.29% H 3.72% Cl 49.13%
 N 6.47% O 7.39%
 Eb=90°C/11 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3345, 3022, 2943, 2918, 2878, 1663$ et 1286 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.76$ (dd, $^3J_{H-H}=6.4$ Hz et $^4J_{H-H}=1.0$ Hz, 3H, $CH_3-CH=CH$), 4.73 (d, $^3J_{H-H}=6.1$ Hz, 2H, $CH=CH-CH_2-O$), 5.65-5.76 (m, 1H, $CH_3-CH=CH$), 5.82-5.94 (m, 1H, $CH_3-CH=CH$), 8.27 (s, 1H, NH) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=17.7$ ($CH_3-CH=CH$), 69.6 ($CH=CH-CH_2-O$), 91.4 [$C(NH)-CCl_3$], 124.3 ($CH_3-CH=CH$), 131.4 ($CH_3-CH=CH$), 162.3 [$O-C(NH)-CCl_3$].

4.1.1.3. 2,2,2-trichloroéthanimidoate d'hex-2-én-1-yle **33c** :



33c (Rdt=96%)

Huile jaune pâle
 $C_8H_{12}Cl_3NO$
 $M=244.55$
 C 39.29% H 4.95% Cl 43.49%
 N 5.73% O 6.54%

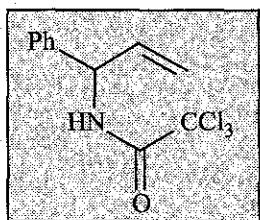
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3345, 2959, 2930, 2873, 1663, 1458, 1380$ et 1287 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.91$ (t, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.43 (tq, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz et $^3J_{H-H}=7.3$, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.07 (dt, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz et $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 4.75 (dd, $^3J_{H-H}=6.2$ Hz et $^4J_{H-H}=0.6$ Hz, 2H, $CH=CH-CH_2-O$), 5.62-5.73 (m, 1H, $CH=CH-CH_2-O$), 5.81-5.93 (m, 1H, $CH=CH-CH_2-O$), 8.27 [s, 1H, $O-C(NH)-CCl_3$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.55$ ($CH_3-CH_2-CH_2$), 21.95 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 34.28 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 69.92 ($CH=CH-CH_2-O$), 91.50 [$O-C(NH)-CCl_3$], 123.09 ($CH=CH-CH_2-O$), 136.80 ($CH=CH-CH_2-O$), 162.53 [$O-C(NH)-CCl_3$] ; MS (EI^+) m/z calculé pour $C_8H_{12}Cl_3NO$

$[M]^+$ 244.5 trouvé 244 $[[M]^+, 8\%]$, 202 $[[M-Pr]^+, 79\%]$, 162 $[[O-C(NH)-CCl_3]^+, 59\%]$, 145 $[[C(NH)-CCl_3]^+, 73\%]$, 126 $[[M-CCl_3]^+, 43\%]$, 117 $[[CCl_3]^+, 100\%]$, 99 $[[M-C(NH)-CCl_3]^+, 61\%]$.

4.1.2. Synthèse des trichloroacétamides 34 :

14.5 mmol d'acétimide 33 diluées dans 400 ml de xylène sont placées dans un monocol. La solution est portée à reflux et l'avancement de la réaction est suivi par ccm. Lorsque la réaction est terminée, on refroidi à température ambiante et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu jaune alors obtenu est distillé sous pression réduite.

4.1.2.1. *N*-(1-phénylprop-2-én-1-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide 34a :



34a (Rdt=99%)

Solide incolore

$C_{11}H_{10}Cl_3NO$

$M=278.57$

C 47.43% H 3.62% Cl 38.18%

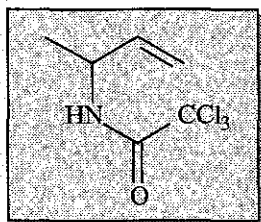
N 5.03% O 5.74%

F=58°C

Eb=115°C/0.4 Torr

IR (pastille de KBr)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3325, 3087, 3064, 3031, 1694, 1644, 1602, 1504$ et 820 ;
RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$): $\delta_H=5.22$ (dd, $^3J_{H-H}=10.4$ Hz et $^2J_{H-H}=1.3$ Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.36 (dd, $^3J_{H-H}=17.0$ Hz et $^2J_{H-H}=1.3$ Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.57 (m, 1H, Ph-CH-CH=CH $_2$), 6.06 (ddd, $^3J_{H-H}=17.0$ Hz, $^3J_{H-H}=10.4$ Hz et $^3J_{H-H}=5.4$ Hz, 1H, Ph-CH-CH=CH $_2$), 6.89 (s, 1H, NH), $7.31-7.42$ (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$): $\delta_C=57.0$ (Ph-CH-CH=CH $_2$), 92.4 (CCl_3), 117.1 (CH-CH=CH $_2$), $127.04, 128.3, 129.0, 138.7$ (C_6H_5), 135.5 (CH-CH=CH $_2$), 160.7 (CO- CCl_3).

4.1.2.2. *N*-(but-3-én-2-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide **34b** :

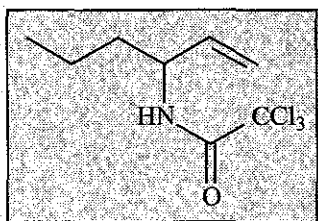


34b (Rdt=90%)

Solide incolore
 $C_8H_8Cl_3NO$
 $M=216.49$
 C 33.29% H 3.72% Cl 49.13%
 N 6.47% O 7.39%
 $F=42^\circ C$
 $Eb=83-84^\circ C/0.1 Torr$

IR (pastille de KBr)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3336, 3083, 2981, 2934, 1700, 1420$ et 924 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.35$ (d, $^3J_{H-H}=6.8$ Hz, 3H, $CH_3-CH-CH=CH_2$), 4.50-4.58 (m, 1H, $CH_3-CH-CH=CH_2$), 5.19 (d, $^3J_{H-H}=10.9$ Hz, 1H, $CH-CH=CHH$), 5.25 (d, $^3J_{H-H}=17.5$ Hz, 1H, $CH-CH=CHH$), 5.87 (ddd, $^3J_{H-H}=17.5$ Hz, $^3J_{H-H}=10.9$ Hz et $^3J_{H-H}=5.1$ Hz, 1H, $CH-CH=CH_2$), 6.57 (s, 1H, NH) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=19.5$ ($CH_3-CH-CH=CH_2$), 49.0 ($CH_3-CH-CH=CH_2$), 92.5 (CCl_3), 115.3 ($CH-CH=CH_2$), 137.4 ($CH-CH=CH_2$), 160.8 ($CO-CCl_3$).

4.1.2.3. *N*-(hex-1-én-3-yl)-2,2,2-trichloroéthanamide **34c** :



34c (Rdt=99%)

Solide incolore
 $C_8H_{12}Cl_3NO$
 $M=244.55$
 C 39.29% H 4.95% Cl 43.49%
 N 5.73% O 6.54%
 $F=46^\circ C$
 $Eb=130^\circ C/0.4 Torr$

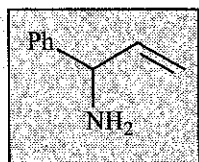
IR (pastille de KBr)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3322, 2960, 2933, 2873, 1693, 1644, 1465, 1420$ et 826 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.96$ (t, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.35-1.48 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.56-1.68 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 4.37-4.49 [m, 1H, $CH(NH)-CH=CH_2$], 5.17-5.28 (m, 2H, $CH-CH=CH_2$), 5.80 (ddd, $^3J_{H-H}=17.4$ Hz, $^3J_{H-H}=10.3$ Hz et $^3J_{H-H}=5.6$ Hz, 1H, $CH-CH=CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.64$ ($CH_3-CH_2-CH_2$), 18.79 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 36.42 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 53.30 [$CH(NH)-CH=CH_2$], 92.76 (CCl_3), 115.85 ($CH-CH=CH_2$), 136.64 ($CH-CH=CH_2$), 161.09 ($CO-CCl_3$) ; MS (EI^+) m/z calculé

pour $C_8H_{12}Cl_3NO$ $[M]^+$ 244.5 trouvé 244 $[[M]^+$, 36%], 200 $[[M-Pr]^+$, 93%], 117 $[[CCl_3]^+$, 42%], 83 $[[M-NHCOCCl_3]^+$, 85%].

4.1.3. Préparation des amines *i* :

Une solution de 0.3 mol de trichloroacétamide **34** dans 150 ml d'éthanol est additionnée à 130 ml d'une solution NaOH 6N. Le mélange est agité vigoureusement durant 12 heures à température ambiante puis acidifié avec une solution HCl 6N jusqu'à pH 1. Le mélange est alors concentré et l'amine relarguée par une solution NaOH 6N. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×50 ml), les phases organiques rassemblées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux ainsi obtenu est distillé sous pression réduite.

4.1.3.1. 1-phénylprop-2-én-1-amine **a** :

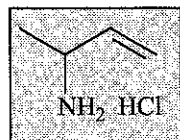


a (Rdt=73%)

Huile incolore
$C_9H_{11}N$
M=133.19
C 81.16% H 8.32% N 10.52%
Eb=75°C/5 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} = 3366, 3088, 3061, 3026, 2977 et 1637 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H = 1.55 (s, 2H, NH_2), 4.52 (d, $^3J_{H-H}$ =6.1 Hz, 1H, NH_2-CH), 5.11 (d, $^3J_{H-H}$ =10.4 Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.24 (dd, $^3J_{H-H}$ =17.1 Hz et $^2J_{H-H}$ =1.2 Hz, 1H, $CH=CHH$), 6.02 (ddd, $^3J_{H-H}$ =17.1 Hz, $^3J_{H-H}$ =10.4 Hz et $^3J_{H-H}$ =6.1 Hz, 1H, $CH=CH_2$), 7.24-7.35 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =58.3 (NH_2-CH), 113.6 ($CH=CH_2$), 126.5, 127.0, 128.4 (C_6H_5), 142.1 ($CH=CH_2$).

4.1.3.2. Chlorure de but-3-én-2-ammonium **b** :

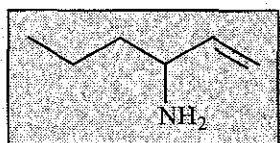


b (Rdt=89%)

Solide blanc
$C_4H_{10}ClN$
M=107.58
C 44.66% H 9.37% Cl 32.95%
N 19.69%

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{\max} = 3000, 1603, 1425 et 1385 ; RMN ¹H (250.13 MHz, D₂O) : δ_{H} = 1.39 (d, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH), 3.95 (dq, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 1H, CH₃-CH), 5.36 (d, ³J_{H-H} = 10.7 Hz, 1H, CH=CHH), 5.38 (d, ³J_{H-H} = 17.5 Hz, 1H, CH=CHH), 5.93 (ddd, ³J_{H-H} = 17.5 Hz, ³J_{H-H} = 10.7 Hz et ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 1H, CH-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, D₂O) : δ_{C} = 20.7 (CH₃-CH), 52.1 (CH₃-CH-CH), 121.4 (CH=CH₂), 137.5 (CH-CH=CH₂).

4.1.3.3. Hex-1-én-3-amine **c** :



c (Rdt=68%)

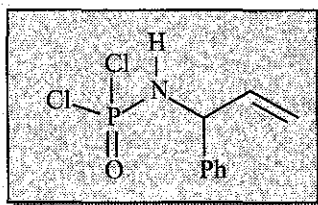
Huile incolore
C ₆ H ₁₃ N
M=99.18
C 77.66% H 13.21% N 14.12%
Eb=113°C

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} = 3364, 3282, 3076, 2958, 2872, 1640 et 1423 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} = 0.92 (t, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.27 (s, 2H, CH-NH₂), 1.31-1.43 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 3.24-3.32 (m, 1H, CH₂-CH-CH=), 5.00 (ddd, ³J_{H-H} = 10.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz et ²J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.09 (ddd, ³J_{H-H} = 17.0 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz et ²J_{H-H} = 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.78 (ddd, ³J_{H-H} = 17.0 Hz, ³J_{H-H} = 10.3 Hz et ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 1H, CH=CHH) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} = 13.6 (CH₃-CH₂), 18.9 (CH₃-CH₂), 39.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 53.9 (CH₂-CH-CH), 112.7 (CH-CH=CH₂), 143.3 (CH-CH=CH₂).

4.2. Préparation des dichlorophosphoramides **36** :

A une solution de trichlorure phosphorique (9.2 g, 1 équiv.) dans l'éther (40 ml) à -5°C sous atmosphère inerte est additionné un mélange d'allylamine **i** (60 mmol) et de triéthylamine (6.07 g, 1 équiv.). Le mélange est agité 15 min à -5°C, 1 heure à température ambiante puis filtré sur frité. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu huileux jaune est utilisé sans purification ultérieure.

4.2.1. Dichloro-N-(1-phénylprop-2-én-1-yl)aminophosphoramide **36a** :

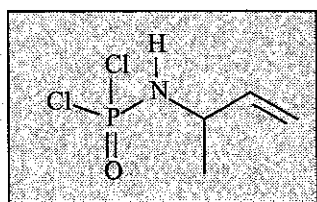


36a (Rdt=92%)

Huile jaune pâle
C ₉ H ₁₀ Cl ₂ NOP
C 43.23% H 4.03% Cl 28.36%
N 5.60% O 6.40% P 12.39%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3172, 3031, 2981, 2860, 1644, 1602, 1269 et 1053 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =4.68-4.78 (m, 1H, P(O)-NH-CH), 5.02-5.14 (m, 1H, NH-CH(Ph)-CH), 5.33 (d, ³J_{H-H}=10.5 Hz, 1H, CH=CHH), 5.35 (dd, ³J_{H-H}=17.0 Hz et ²J_{H-H}=0.9 Hz, 1H, CH=CHH), 6.03 (ddd, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ³J_{H-H}=10.5 Hz et ³J_{H-H}=5.5 Hz, 1H, CH-CH=CH₂), 7.31-7.41 (C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} = 59.0 (NH-CH(Ph)-CH), 116.8 (CH=CH₂), 126.9, 128.0, 128.6, 128.8, 139.4 (C₆H₅), 136.9 (d, ³J_{C-P}=7.2 Hz, CH(Ph)-CH=CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =10.8 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₉H₁₀NOPCl₂ [M]⁺ 250.1 trouvé 250.0 [[M]⁺, 6%], 223.0 [[M-CH=CH₂]⁺, 12%].

4.2.2. Dichloro-N-(but-3-én-1-yl)aminophosphoramide 36b :



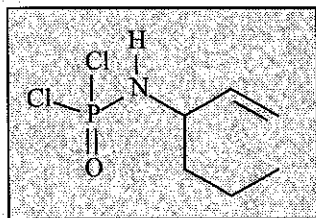
36b (Rdt=95%)

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rus du Jardin Botanique - BP 11
54501 VILLERS-LÈS-NANCY Cédex

Huile jaune pâle
C ₄ H ₈ Cl ₂ NOP
M=187.99
C 25.56% H 4.29% Cl 37.72%
N 7.45% O 8.51% P 16.48%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3177, 2981, 2852, 1639, 1376 et 1321 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.37 (d, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 3H, CH₃-CH), 3.96-4.16 (m, 1H, NH-CH-CH=CH₂), 4.45-4.69 (m, 1H, P(O)-NH-CH), 5.16 (d, ³J_{H-H}=10.3 Hz, 1H, CH=CHH), 5.27 (d, ³J_{H-H}=17.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.87 (ddd, ³J_{H-H}=17.1 Hz, ³J_{H-H}=10.3 Hz et ³J_{H-H}=5.5 Hz, 1H, CH-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =21.8 (d, ³J_{C-P}=7.6 Hz, CH₃-CH), 51.2 (NH-CH-CH), 114.9 (CH=CH₂), 138.7 (d, ³J_{C-P}=6.2 Hz, CH-CH=CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =10.8 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₄H₈NOPCl₂ [M]⁺ 188.0 trouvé 188 [[M]⁺, 5%], 172 [[M-1-CH₃]⁺, 66%], 117 [[M-2Cl]⁺, 25%], 70 [[M-Cl₂PO]⁺, 100%].

4.2.3. Dichloro-N-(hex-1-én-3-yl)aminophosphoramide 36c :



36c (Rdt=90%)

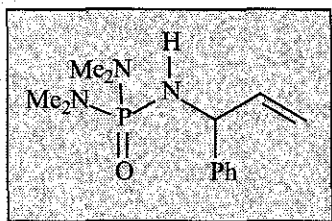
Huile jaune pâle
C ₆ H ₁₂ Cl ₂ NOP
M=216.05
C 33.36% H 5.60% Cl 32.82%
N 6.48% O 7.41% P 14.34%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3177, 2960, 2930, 2873, 1645, 1450, 1381 et 1260 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.95 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-), 1.35-1.49 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-), 1.52-1.64 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-), 3.83-4.00 (m, 1H, NH-CH(Pr)-CH=), 4.14 (s, 1H, P(O)-NH-CH), 5.20 (ddd, ³J_{H-H}=10.0 Hz, ²J_{H-H}=1.2 Hz et ⁴J_{H-H}=1.2 Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.27 (ddd, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ²J_{H-H}=1.2 Hz et ⁴J_{H-H}=1.2 Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.78 (ddd, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ³J_{H-H}=10.0 Hz et ³J_{H-H}=6.5 Hz, 1H, CH-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.6 (CH₃-CH₂-CH₂-), 18.7 (CH₃-CH₂-CH₂-), 38.1 (CH₃-CH₂-CH₂-), 55.8 (NH-CH(Pr)-CH), 115.9 (-CH=CH₂), 137.7 (d, ³J_{C-P}=4.2 Hz, CH-CH=CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =11.3 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₆H₁₂NOPCl₂ [M]⁺ 216.0 trouvé 216 [[M]⁺, 14%], 172 [[M-Pr]⁺, 100%].

4.3. Préparation des phosphoramides intermédiaires 24 :

A une solution de 9.0 g de diméthylamine (200 mmol, 4 équiv.) dans l'éther anhydre (100 ml) placée sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C sont additionnés successivement 15.2 g (150 mmol, 3 équiv.) de triéthylamine et 50 mmol de dichlorophosphoramide **36**. Le mélange est alors agité vigoureusement à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi en sweep-off en RMN ³¹P. Lorsqu'il n'y a plus de dichlorophosphoramide, le mélange est filtré puis concentré. Le résidu brut ainsi obtenu est repris au dichlorométhane (150 ml) et lavé par 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée (MgSO₄) puis concentrée sous pression réduite.

4.3.1. N-(1-phénylprop-2-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 24a :



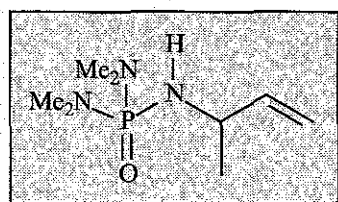
24a (Rdt=94%)

Solide blanc C ₁₃ H ₂₂ N ₃ OP M=267.31 C 58.41% H 8.30% N 15.72% O 5.99% P 11.59% F=85°C
--

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3199, 3058, 3027, 3002, 2884, 2803, 1639, 1598, 1475, 1454 et 1296 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.53 [d, ³J_{H-P}=9.9 Hz, 6H, (CH₃)₂-N-P], 2.59 [d, ³J_{H-P}=9.9 Hz, 6H, (CH₃)₂-N-P], 4.77-4.88 [m, 1H, NH-CH(Ph)-CH], 5.16 (d, ³J_{H-H}=10.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.22 (d, ³J_{H-H}=17.0 Hz, 1H, CH=CHH), 6.02 (ddd, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ³J_{H-}

$J_{\text{H-H}}=10.4$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=5.5$ Hz, 1H, CH-CH=CH₂), 7.20-7.37 (m, 5H, C₆H₅); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}=36.3$ [d, $^3J_{\text{C-P}}=3.6$ Hz, 2C, (CH₃)₂N-P], 36.4 [d, $^3J_{\text{C-P}}=3.4$ Hz, 2C, (CH₃)₂N-P], 56.7 [NH-CH(Ph)-CH], 113.9 [NH-CH(Ph)-CH], 126.4, 126.6, 128.0, 142.7 (C₆H₅), 140.2 (d, $^3J_{\text{C-P}}=6.0$ Hz, CH=CH₂); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{P}}=18.8$; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₃H₂₂N₃OP [M]⁺ 267.3 trouvé 267 [[M]⁺, 31%], 237 [[M-1-2CH₃]⁺, 56%], 178 [[M-2×(Me₂N)₂]⁺, 58%], 131 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 116 [[M-(Me₂N)₂P(O)NH]⁺, 71%].

4.3.2. N-(but-3-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 24b :

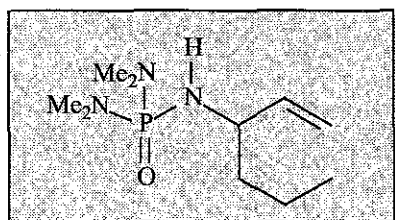


24b (Rdt=75%)

Huile jaune pâle
C₈H₂₀N₃OP
M=205.24
C 46.82% H 9.82% N 20.47%
O 7.80% P 15.09%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: $\nu_{\text{max}}=3199, 3080, 2882, 2802, 1641, 1459$ et 1295 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}}=1.25$ (d, $^3J_{\text{H-H}}=6.7$ Hz, 3H, CH₃-CH), 1.95-2.11 (m, 1H, NH-CH), 2.65 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.8$ Hz, 6H, (CH₃)₂-N-P], 2.66 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.8$ Hz, 6H, (CH₃)₂-N-P], 3.73-3.87 [m, 1H, NH-CH(Me)-CH], 5.02 (d, $^3J_{\text{H-H}}=10.0$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.16 (d, $^3J_{\text{H-H}}=17.0$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.88 (ddd, $^3J_{\text{H-H}}=17.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}}=10.0$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=5.5$ Hz, 1H, CH-CH=CH₂); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}=22.9$ (CH₃-CH), 36.4 [d, $^2J_{\text{C-P}}=3.0$ Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 48.1 [NH-CH(Me)-CH], 111.9 (CH=CH₂), 142.1 (CH-CH=CH₂); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{P}}=18.6$; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₈H₂₀N₃OP [M]⁺ 205.2 trouvé 205 [[M]⁺, 18%], 190 [[M-CH₃]⁺, 12%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 70 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

4.3.3. N-(hex-1-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 24c :



24c (Rdt=94%)

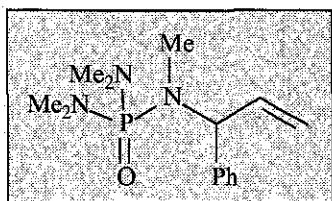
Huile jaune pâle
C₁₀H₂₄N₃OP
M=233.29
C 51.48% H 10.37% N 18.01%
O 6.86% P 13.28%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3198, 3075, 2924, 2872, 2800, 1641, 1455, 2378 et 1292 ;
 RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.91 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.25-1.62 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.02-2.10 (m, 1H, NH-CH), 2.64 [d, ³J_{H-P}=9.7 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 3.55-3.71 [m, 1H, NH-CH(Pr)-CH], 5.05 (ddd, ³J_{H-H}=10.3 Hz, ²J_{H-H}=1.2 Hz et ⁴J_{H-H}=1.2 Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.15 (ddd, ³J_{H-H}=17.3 Hz, ²J_{H-H}=1.2 Hz et ⁴J_{H-H}=1.2 Hz, 1H, CH-CH=CHH), 5.76 (ddd, ³J_{H-H}=17.3 Hz, ³J_{H-H}=10.3 Hz et ³J_{H-H}=6.7 Hz, 1H, CH-CH=CH₂) ;
 RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =12.9 (CH₃-CH₂-CH₂), 17.9 (CH₃-CH₂-CH₂), 35.9 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 38.6 (d, ³J_{C-P}=5.2 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 52.4 [NH-CH(Pr)-CH], 112.5 (CH-CH=CH₂), 140.6 (d, ³J_{C-P}=3.7 Hz, CH-CH=CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.7 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₀H₂₄N₃OP [M]⁺ 233.3 trouvé 234 [[M+1]⁺, 100%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 22%], 190 [[M-CH₂-CH₂-CH₃]⁺, 31%].

4.4. Préparation des phosphoramides 16 :

43 mmol de phosphoramide 24 diluées dans 100 ml de THF fraîchement distillé sont placées dans un tétacol sous atmosphère inerte et refroidies à -50°C. 18.1 ml (45 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 2.5 M de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés, et le mélange est agité 10 min. à cette température. 6.72 g (47 mmol, 1.1 équiv.) de iodométhane sont ensuite introduits et le mélange réactionnel est agité 2 heures supplémentaires à -50°C. La température est alors remontée à l'ambiante et le mélange réactionnel est hydrolysé rapidement par 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×40 ml), les phases organiques rassemblées, séchées (MgSO₄) et concentrées à l'évaporateur rotatif. La distillation sous pression réduite du résidu ainsi obtenu offre le phosphoramide 16 d'aspect huileux et jaune. Le phosphoramide 16a n'est pas distillé et est utilisé ultérieurement sans purification.

4.4.1. N-méthyl-N-(1-phénylprop-2-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 16a :

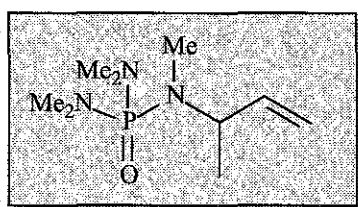


16a (Rdt=92%)

Huile jaune
C ₁₄ H ₂₃ N ₃ OP
M=281.34
C 59.77% H 8.60% N 14.94%
O 5.69% P 11.01%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3078, 3062, 2927, 2883, 2807, 1634, 1598, 1492, 1453 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.42 [d, ³J_{H-P}=8.9 Hz, 3H, (CH₃)-N-CH(Ph)], 2.63 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 6H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.3 Hz, 6H, [(CH₃)₂N]₂PO], 5.36 (m, 3H, CH-CH=CH₂), 6.16 [ddd, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ³J_{H-H}=10.7 Hz et ³J_{H-H}=6.4 Hz, 1H, CH(Ph)-CH=CH₂], 7.24-7.40 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =28.9 [d, ³J_{C-P}=3.7 Hz, (CH₃)-N-CH(Ph)], 36.8 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, 2C, (CH₃)₂N-P], 36.9 [d, ²J_{C-P}=4.9 Hz, 2C, (CH₃)₂N-P], 60.9 [d, ³J_{C-P}=4.9 Hz, CH(Ph)-CH=CH₂], 117.7 (CH=CH₂), 126.9, 128.0, 128.2 (C², C³ and C⁴ of C₆H₅), 135.9 [d, ³J_{C-P}=2.4 Hz, CH(Ph)-CH=CH₂], 139.9 (d, ³J_{C-P}=3.7 Hz, C¹ of C₆H₅) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =22.80 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₂₄N₃OP [M]⁺ 281.3 trouvé 281 [[M]⁺, 20%], 146 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 73%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 77 [[Ph]⁺, 21%].

4.4.2. N-méthyl-N-(but-3-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **16b** :



16b (Rdt=91%)

Huile jaune

C₉H₂₂N₃OP

M=219.27

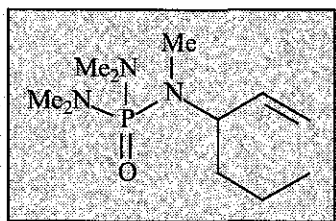
C 49.30% H 10.11% N 19.16%

O 7.30% P 14.13%

Eb=90°C/4.10⁻³ Torr

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3083, 2929, 2806, 1638, 1457 et 1296 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.24 (d, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.44 (d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 3H, CH₃-N-CH), 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.4 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 4.18-4.28 [m, 1H, CH(Me)-CH=CH₂], 5.12 (d, ³J_{H-H}=17.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.14 (d, ³J_{H-H}=10.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.88 (ddd, ³J_{H-H}=17.1 Hz, ³J_{H-H}=10.6 Hz et ³J_{H-H}=5.5 Hz, 1H, CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =16.2 (CH₃-CH), 26.6 [d, ²J_{C-P}=3.1 Hz, CH₃-N-CH(Ph)], 36.1 [d, ²J_{C-P}=3.4 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 50.8 [d, ³J_{C-P}=4.5 Hz, CH(Me)-CH=CH₂], 114.3 (CH=CH₂), 139.1 (d, ³J_{C-P}=3.6 Hz, CH=CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =22.74 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₉H₂₂N₃OP [M]⁺ 219.3 trouvé 219 [[M]⁺, 9%], 204 [[M-H]⁺, 16%], 190 [[M-H-CH₃]⁺, 38%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 131 [[M-2(Me₂N)]⁺, 49%], 84 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 84%].

4.4.3. N-méthyl-N-(hex-1-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **16c** :



16c (Rdt=83%)

Huile jaune
 $C_{11}H_{26}N_3OP$
 $M=247.32$
C 53.42% H 10.60% N 16.99%
O 6.47% P 12.52%
Eb=80°C/0.02 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3078, 2929, 2802, 1644, 1459, 1419 et 1295 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.94 (t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.23-1.44 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.47-1.59 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.46 [d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 3H, $CH_3-N-CH(Pr)$], 2.63 [d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 6H, $(CH_3)_2N-PO$], 2.64 [d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 6H, $(CH_3)_2N-PO$], 3.94-4.06 [m, 1H, $CH(Pr)-CH=CH_2$], 5.11-5.19 (m, 2H, $CH=CH_2$), 5.86 [ddd, $^3J_{H-H}$ =17.6 Hz, $^3J_{H-H}$ =10.2 Hz et $^3J_{H-H}$ =6.3 Hz, 1H, $CH(Pr)-CH=CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.8 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 19.4 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 27.4 [d, $^2J_{C-P}$ =3.5 Hz, $CH_3-N-CH(Pr)$], 33.1 (d, $^3J_{C-P}$ =3.4 Hz, $CH_3-CH_2-CH_2$), 36.8 [d, $^2J_{C-P}$ =3.8 Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 56.7 [d, $^3J_{C-P}$ =4.3 Hz, $N-CH(Pr)-CH=CH_2$], 116.1 ($CH=CH_2$), 137.4 ($CH=CH_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =22.68 ; SM (EI $^+$) m/z calculé pour $C_{11}H_{26}N_3OP$ $[M]^+$ 247.3 trouvé 247 $[[M]^+, 4\%]$, 204 $[[M-Pr]^+, 50\%]$, 135 $[[Me_2N]_2PO]^+, 100\%]$, 112 $[[M-(Me_2N)_2PO]^+, 12\%]$.

CHAPITRE III

Réactivité des carbanions [16']

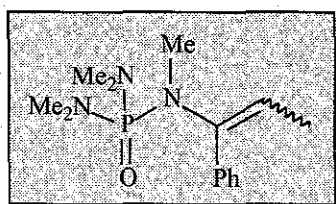
Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide

1. Réaction avec les électrophiles :

1.1. Préparation des phosphoramides transposés 37 :

4.5 mmol de phosphoramide 16 diluées dans 35 ml de THF fraîchement distillé sont placées dans un tétacol sous atmosphère inerte et refroidies à -50°C . 2.0 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5M de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Le mélange réactionnel est agité 5 min. à cette température (1 heure pour 16c) puis est rapidement hydrolysé par 15 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées sous pression réduite.

1.1.1. *N*-méthyl-*N*-(1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 37a :

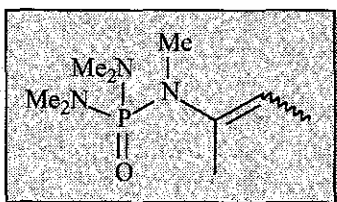


37a (Rdt=91%)

Huile jaune $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OP}$ $M=281.34$ C 59.77% H 8.60% N 14.94% O 5.69% P 11.01%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3026, 2923, 1637, 1592, 1490, 1454$ et 1299 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.94$ (dd, $^3J_{\text{H-H}}=6.6$ Hz et $^5J_{\text{H-P}}=2.3$ Hz, 3H, C=CH- CH_3), 2.56 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.1$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.93 [d, $^3J_{\text{H-P}}=8.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-CH}(\text{Pr})$], 5.85 (q, $^3J_{\text{H-H}}=6.6$ Hz, 1H, C=CH- CH_3), 7.19-7.51 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=13.9$ (C=CH- CH_3), 36.7, 36.8, 36.9 [$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$ and $\text{CH}_3\text{-N-CH}(\text{Pr})$], 122.8 (C=CH- CH_3), 126.2, 127.1, 127.9, 140.5 (C_6H_5), 143.5 [$\text{N-C}(\text{Pr})=\text{CH-CH}_3$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=18.0$.

1.1.2. *N*-méthyl-*N*-(but-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **37b** :

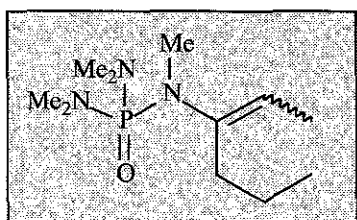


37b (Rdt=96%)

Huile jaune
C₉H₂₂N₃OP
M=219.27
C 49.30% H 10.11% N 19.16%
O 7.30% P 14.13%
Z/E : 96/4

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2915, 2803, 1673, 1457, 1376 et 1297 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₉H₂₂N₃OP [M]⁺ 219.3 trouvé 219 [[M]⁺, 27%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 50%], 84 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 32%] ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.65 [m, 3H, N-C(Me)=CH-CH₃], 1.84 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.67 (d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.72 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-CH(Me)], 5.24 [q, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 1H, C(Me)=CH-CH₃] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =12.3 [C(Me)=CH-CH₃], 20.5 [CH₃-C(N)=CH], 34.6 [d, ²J_{C-P}=3.4 Hz, CH₃-N-CH(Pr)], 36.3 [d, ²J_{C-P}=3.4 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 120.3 [d, ³J_{C-P}=5.9 Hz, C(Me)=CH-CH₃], 138.5 [d, ³J_{C-P}=1.3 Hz, N-C(Me)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.19 ; **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.61 [m, 3H, N-C(Me)=CH-CH₃], 1.81 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.64 (d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.76 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-CH(Me)], 5.30 [m, 1H, C(Me)=CH-CH₃] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.1 [C(Me)=CH-CH₃], 21.1 [CH₃-C(N)=CH], 35.5 [d, ²J_{C-P}=4.9 Hz, CH₃-N-CH(Pr)], 37.0 [d, ²J_{C-P}=4.9 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 117.2 [d, ³J_{C-P}=3.7 Hz, C(Me)=CH-CH₃], 138.4 [d, ³J_{C-P}=2.4 Hz, N-C(Me)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =19.40.

1.1.3. *N*-méthyl-*N*-(hex-2-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **37c** :



37c (Rdt=100%)

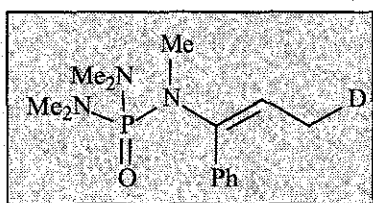
Huile jaune
C₁₁H₂₆N₃OP
M=247.32
C 53.42% H 10.60% N 16.99%
O 6.47% P 12.52%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2955, 2930, 2872, 2802, 1666, 1458, 1377 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.50 (tq, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.68 [ddt, ³J_{H-H}=6.7 Hz, ⁵J_{H-P}=2.0 Hz et ⁵J_{H-H}=1.6 Hz, 3H, C(Pr)=CH-CH₃], 2.15 (td, ³J_{H-H}=7.5 Hz, ⁵J_{H-H}=1.6 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.76 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-CH(Me)], 5.21 [q, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 1H, C(Pr)=CH-CH₃] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =12.7 [C(Pr)=CH-CH₃], 13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 36.2 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-CH(Pr)], 36.8 [d, ²J_{C-P}=4.9 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 38.1 (CH₃-CH₂-CH₂), 119.0 [C(Pr)=CH-CH₃], 143.3 [N-C(Pr)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.13 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₆N₃OP [M]⁺ 247.3 trouvé 247 [[M]⁺, 17%], 204 [[M-Pr]⁺, 18%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 112 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 69%].

1.2. Préparation des phosphoramides deutérés 39ia :

4.5 mmol de phosphoramide 16 diluées dans 35 ml de THF fraîchement distillé sont placées dans un tétracol sous atmosphère inerte et refroidies à -50°C. 2.0 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5M de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Le mélange réactionnel est agité 5 min. à cette température (1 heure pour 16c) puis 1.5 ml d'eau lourde sont additionnés rapidement. 15 ml d'une solution saturée de NaCl sont alors additionnés et la phase aqueuse résultante est extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées sous pression réduite.

1.2.1. N-méthyl-N-(3-deutério-1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39aa :



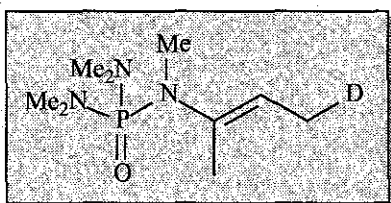
39aa (Rdt=100%)

Huile jaune pâle
C ₁₄ H ₂₃ DN ₃ OP
M=282.34
C 56.29% H 8.21% D 0.71%
N 14.88% O 5.67% P 10.97%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3026, 2923, 2151, 1637, 1592, 1490, 1454 et 1299 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.92 (m, 2H, C=CH-CH₂-D), 2.55 [d, ³J_{H-P}=9.0 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.93 [d, ³J_{H-P}=8.6 Hz, 3H, CH₃-N-CH(Ph)], 5.82 [t, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 1H,

C(Ph)=CH-CH₂D], 7.19-7.51 (m, 5H, C₆H₅); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=13.6 (t, ¹J_{C-D}=19.0 Hz, C=CH-CH₂D), 36.7, 36.8 [(CH₃)₂N]₂PO and CH₃-N-CH(Pr)], 122.6 (d, ³J_{C-P}=5.0 Hz, C=CH-CH₂D), 126.0, 126.9, 127.8, 140.4 (C₆H₅), 143.3 [N-C(Ph)=CH-CH₂D]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=17.97; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₂₃DN₃OP [M]⁺ 282.3 trouvé 282 [[M]⁺, 70%], 147 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 78%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

1.2.2. *N*-méthyl-*N*-(4-deutériobut-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ba** :

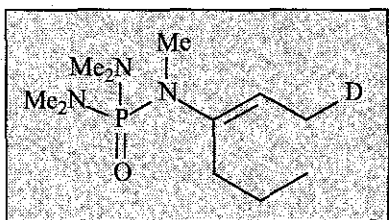


39ba (Rdt=98%)

Huile jaune pâle
C₉H₂₁DN₃OP
M=220.27
C 49.07% H 9.61% D 0.91%
N 19.08% O 7.26% P 14.06%
Z/E : 90/10

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: ν_{max}=2918, 2881, 2803, 1671, 1458, 1376 et 1297; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_H=1.60-1.66 [m, 2H, C(Me)=CH-CH₂D], 1.84-1.85 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.67 [d, ³J_{H-H}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.72 [d, ³J_{H-H}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-CH(Pr)], 5.24 [t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 1H, C(Me)=CH-CH₂D]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=12.2 (t, ¹J_{C-D}=19.4 Hz, C=CH-CH₂D), 20.7 [CH₃-C(N)=CH], 34.8 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-CH(Me)], 36.4 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 120.5 [d, ³J_{C-P}=5.7 Hz, C=CH-CH₂D], 138.7 [N-C(Me)=CH-CH₂D]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=18.17; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₉H₂₁DN₃OP [M]⁺ 220.3 trouvé 220 [[M]⁺, 21%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 85 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 37%].

1.2.3. *N*-méthyl-*N*-(1-deutériohex-2-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ca** :



39ca (Rdt=100%)

Huile jaune pâle
C₁₁H₂₅DN₃OP
M=248.33
C 53.20% H 10.15% D 0.81%
N 16.92% O 6.44% P 12.47%
Z/E : 100/0

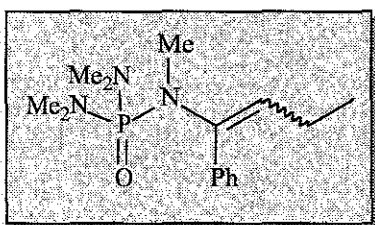
IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2955, 2914, 2874, 2802, 1664, 1458 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.42-1.58 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.65-1.68 [m, 2H, C(Pr)=CH-CH₂D], 2.15 (t, ³J_{H-H}=7.7 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.3 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.76 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.21 [t, ³J_{H-H}=6.5 Hz, 1H, C(Me)=CH-CH₂D] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =12.3 [t, ¹J_{C-D}=19.5 Hz, C(Pr)=CH-CH₂D], 13.6 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 36.0 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-CH(Me)], 36.7 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 38.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 118.9 [d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C(Pr)=CH-CH₂D], 143.2 [N-C(Pr)=CH-CH₂D] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.15 ; MS (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₅DN₃OP [M]⁺ 248.3 trouvé 248 [[M]⁺, 41%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 60%], 113 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 77%], 84 [M-(Me₂N)₂P(O)N-CH₃]⁺, 16%].

1.3. Préparation des phosphoramides alkylés **39** :

4.5 mmol de phosphoramide **16** diluées dans 35 ml de THF fraîchement distillé sont placées dans un tétacol sous atmosphère inerte et refroidies à -50°C. 2.0 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5M de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Le mélange réactionnel est agité 5 min. à cette température (1 heure pour **16c**), puis 1.15 équivalents d'électrophile dilués dans 3 ml de THF sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -50°C puis porté à température ambiante. 15 ml d'une solution saturée de NaCl sont alors additionnés rapidement. La phase aqueuse résultante est extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées sous pression réduite.

1.3.1. Réaction avec le iodométhane et le diméthylsulfate :

1.3.1.1. N-méthyl-N-(1-phénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ab** :



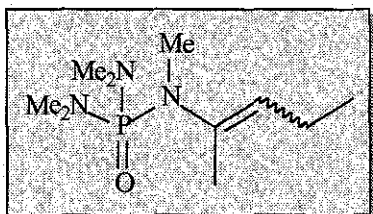
39ab

E⁺=CH₃I : Rdt=99%
E⁺=Me₂SO₄ : Rdt=86%

Huile jaune pâle
C ₁₅ H ₂₆ N ₃ OP
M=295.36
C 61.00% H 8.87% N 14.23%
O 5.42% P 10.49%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3045, 2928, 2806, 1637, 1598, 1491, 1456 et 1300 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.1 (t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 3H, C=CH-CH₂-CH₃), 2.33-2.48 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₃), 2.54 [d, ³J_{H-P}=8.9 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.94 [d, ³J_{H-P}=8.5 Hz, 3H, CH₃-N-C(Ph)=CH], 5.69 [t, ³J_{H-H}=7.2 Hz, 1H, C(Ph)=CH-CH₂-CH₃], 7.21-7.52 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.9 (C=CH-CH₂-CH₃), 21.6 (C=CH-CH₂-CH₃), 36.4, 36.6, 36.9, 37.0 [(CH₃)₂N]₂PO and CH₃-N-CH(Ph)], 126.3, 127.2, 128.0 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 130.6 (d, ³J_{C-P}=5.4 Hz, C=CH-CH₂-CH₃), 140.7 (C¹ de C₆H₅), 141.9 [(Me)N-C(Ph)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.86 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₅H₂₆N₃OP [M]⁺ 295.3 trouvé 295 [[M]⁺, 29%], 160 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 135 [(Me₂N)₂PO]⁺, 71%], 77[[Ph]⁺, 23%], 44 [[Me₂N]⁺, 40%].

1.3.1.2. *N*-méthyl-*N*-(pent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39bb** :



39bb

E⁺=CH₃I : Rdt=100%
E⁺=Me₂SO₄ : Rdt=100%

Huile jaune pâle

C₁₀H₂₄N₃OP

M=233.29

C 51.48% H 10.37% N 18.01%

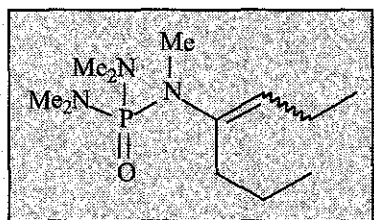
O 6.86% P 13.28%

Z/E : 88/12 (E⁺=CH₃I)

Z/E : 92/8 (E⁺=Me₂SO₄)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2920, 2878, 2804, 1668, 1460, 1376 et 1297 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₀H₂₄N₃OP [M]⁺ 233.3 trouvé 233 [[M]⁺, 27%], 135 [(Me₂N)₂PO]⁺, 91%], 98 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 98%] ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.97 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 3H, C=CH-CH₂-CH₃), 1.85 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.07-2.19 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₃), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.73 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.13 [t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₃] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.4 (C=CH-CH₂-CH₃), 20.2 (C=CH-CH₂-CH₃), 20.7 [CH₃-C(N)-CH], 35.3 [d, ²J_{C-P}=3.5 Hz, CH₃-N-C(Me)], 36.4 [d, ²J_{C-P}=3.4 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 128.3 (d, ³J_{C-P}=5.9 Hz, C=CH-CH₂-CH₃), 137.1 [(Me)N-C(Me)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.11 ; **Isomère E** : RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =19.39.

1.3.1.3. *N*-méthyl-*N*-(hept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39cb** :



39cb

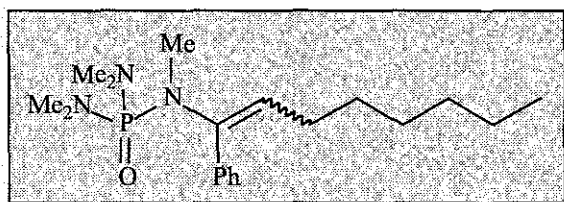
$E^+ = CH_3I$: Rdt=100%
 $E^+ = Me_2SO_4$: Rdt=100%

Huile jaune pâle
 $C_{12}H_{28}N_3OP$
M=261.35
C 55.15% H 10.80% N 16.08%
O 6.12% P 11.85%
Z/E : 100/0 ($E^+ = CH_3I$)
Z/E : 100/0 ($E^+ = Me_2SO_4$)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2959, 2930, 2873, 2802, 1662, 1458 et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.93 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 0.99 (t, $^3J_{H-H}$ =7.5 Hz, 3H, $C=CH-CH_2-CH_3$), 1.43-1.62 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.09-2.22 (m, 4H, $CH_3-CH_2-CH_2$ and $C=CH-CH_2-CH_3$), 2.67 [d, $^3J_{H-P}$ =9.1 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.76 [d, $^3J_{H-P}$ =8.7 Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.09 (t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 1H, $C=CH-CH_2-CH_3$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.5 ($C=CH-CH_2-CH_3$), 13.7 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 20.3 ($C=CH-CH_2-CH_3$), 20.5 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 36.2, 36.6, 36.7 $[(CH_3)_2N]_2PO$ et $CH_3-C(N)-CH$, 37.9 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 126.7 (d, $^3J_{C-P}$ =6.1 Hz, $C=CH-CH_2-CH_3$), 141.6 $[(Me)N-C(Pr)=CH]$; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =18.03 ; MS (E^+) m/z calculé pour $C_{12}H_{28}N_3OP$ $[M]^+$ 261.3 trouvé 262 $[[M+1]^+$, 29%], 135 $[(Me_2N)_2PO]^+$, 80%], 126 $[M-(Me_2N)_2PO]^+$, 49%].

1.3.2. Réaction avec le chloropentane et le iodopentane :

1.3.2.1. *N*-méthyl-*N*-(1-phényloct-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ac** :



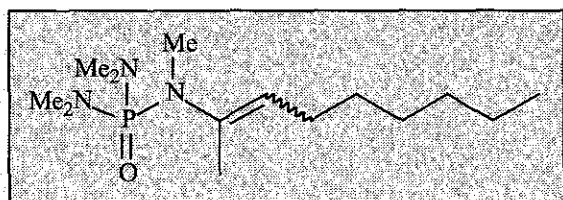
39ac

$E^+ = PeCl$: Rdt=75%
 $E^+ = PeI$: Rdt=78%

Huile jaune pâle
 $C_{19}H_{34}N_3OP$
M=351.47
C 64.93% H 9.75% N 11.96%
O 4.55% P 8.81%
Z/E : 100/0 ($E^+ = PeCl$)
Z/E : 100/0 ($E^+ = PeI$)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: ν_{\max} = 2924, 2802, 1638 et 1297; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_{H} =0.83-0.96 [m, 3H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 1.25-1.48 [m, 6H, C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃], 1.75-1.86 [m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃], 2.33-2.41 [m, 2H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.54 [d, ³J_{H-P}=9.0 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.93 [d, ³J_{H-P}=8.5 Hz, 3H, CH₃-N-C(Ph)=CH], 5.71 [d, ³J_{H-H}=7.2 Hz, 1H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 7.26-7.52 (m, 5H, C₆H₅); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_{C} =13.9 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 22.4 [C=CH-(CH₂)₄-CH₂-CH₃], 28.2, 29.2, 29.3, 31.6 [C=CH-(CH₂)₄-CH₂-CH₃], 36.8 [d, ²J_{C-P}=3.6 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.4 [d, ²J_{C-P}=3.9 Hz, CH₃-N-C(Ph)=CH], 126.1, 127.0, 127.9, 128.8, 128.9 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃ and C², C³, C⁴ de C₆H₅], 140.6 (C¹ de C₆H₅), 142.16 [d, ²J_{C-P}=1.9 Hz, C(Ph)=CH-(CH₂)₅-CH₃]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_{P} =17.90; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₉H₃₄N₃OP [M]⁺ 351.5 trouvé 351 [[M]⁺, 48%], 336 [[M-CH₃]⁺, 14%], 216 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 92%], 77 [[Ph]⁺, 25%], 44 [[(Me₂)N]⁺, 71%].

1.3.2.2. *N*-méthyl-*N*-(non-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39bc** :



39bc

E⁺=PeCl : Rdt=100%
E⁺=PeI : Rdt=100%

Huile jaune pâle

C₁₄H₃₂N₃OP

M=289.40

C 58.10% H 11.15% N 14.52%

O 5.53% P 10.70%

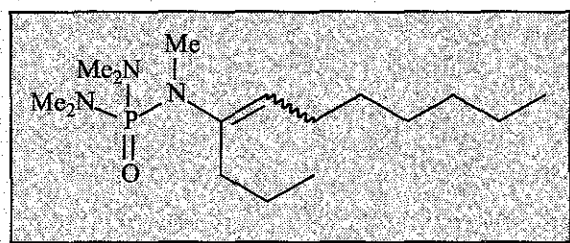
Z/E : 53/47 (E⁺=PeCl)

Z/E : 87/13 (E⁺=PeI)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: ν_{\max} =2923, 2803, 1664, 1459, 1378 et 1297; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₃₂N₃OP [M]⁺ 289.4 trouvé 289 [[M]⁺, 13%], 154 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 75%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%]; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_{H} =0.88 [t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 3H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 1.22-1.37 [m, 8H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 1.85 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH-(CH₂)₅-CH₃], 2.09 [q, ³J_{H-H}=7.3 Hz et ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.72 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.16 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 1H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_{C} =13.5 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 20.7 [CH₃-C(N)=CH-(CH₂)₅-CH₃], 22.1 [C=CH-(CH₂)₄-CH-CH₃], 27.0, 28.8, 28.9, 31.2 [C=CH-(CH₂)₄-CH₂-CH₃], 35.2 [d, ²J_{C-P}=5.2 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.4 [d, ²J_{C-P}=3.3 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 126.7 (d, ³J_{C-P}=5.7 Hz, C=CH-(CH₂)₅-CH₃), 137.4 (C=CH-(CH₂)₅-CH₃); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_{P} =18.09; **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_{H} =0.88 [t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 3H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 1.22-1.37 [m, 8H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 1.81 [s, 3H, CH₃-C(N)=CH-(CH₂)₅-CH₃],

1.98 [q, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz et $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, 2H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.64 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.76 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.24 [tq, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz et $^4J_{H-H}=1.2$ Hz, 1H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=13.5 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 20.7 [CH₃-C(N)=CH-(CH₂)₅-CH₃], 22.1 [C=CH-(CH₂)₄-CH-CH₃], 27.3, 28.5, 29.2, 31.2 [C=CH-(CH₂)₄-CH₂-CH₃], 35.2 [d, $^2J_{C-P}=5.2$ Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.0 [d, $^2J_{C-P}=3.0$ Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 122.6 [d, $^3J_{C-P}=4.3$ Hz, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 137.4 (C=CH-(CH₂)₅-CH₃); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=19.31.

1.3.2.3. *N*-méthyl-*N*-(undec-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39cc** :



39bc

E⁺=PeCl : Rdt=100%

E⁺=PeI : Rdt=100%

Huile jaune pâle

C₁₆H₃₆N₃OP

M=317.46

C 60.54% H 11.43% N 13.24%

O 5.04% P 9.76%

Z/E : 60/40 (E⁺=PeCl)

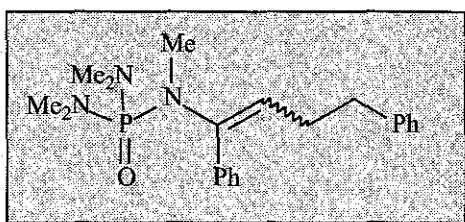
Z/E : 100/0 (E⁺=PeI)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2925, 2863, 2803, 1659, 1459, 1377 et 1297 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₆H₃₆N₃OP [M]⁺ 317.4 trouvé 317 [[M]⁺, 12%], 274 [[M-Pr]⁺, 12%], 182 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 82%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%]; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_H=0.85-0.99 [m, 6H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH et C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 1.28-1.35 [m, 8H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 1.44-1.56 [m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 1.97-2.20 [m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.67 [d, $^3J_{H-P}=9.1$ Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.12 [t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 1H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=13.7 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 13.8 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 20.7 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 22.4 [C=CH-(CH₂)₄-CH-CH₃], 27.3, 28.3, 29.1, 32.2 [C=CH-(CH₂)₄-CH₂-CH₃], 38.0 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 36.7-37.0 [[(CH₃)₂N]₂PO et CH₃-N-C(Me)=CH], 125.3 [d, $^3J_{C-P}=5.7$ Hz, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 142.0 (C=CH-(CH₂)₅-CH₃); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=18.04. **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_H=0.85-0.99 [m, 6H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH et C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 1.28-1.35 [m, 8H, C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 1.44-1.56 [m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 1.97-2.20 [m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.65 [d, $^3J_{H-P}=9.1$ Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.79 [d, $^3J_{H-P}=9.6$ Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.23 [td, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz et $^5J_{H-P}=2.0$ Hz, 1H, C=CH-(CH₂)₅-CH₃]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=13.8 [C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 14.1 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 21.4 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 22.4 [C=CH-(CH₂)₄-CH-CH₃], 27.5, 28.9, 29.8, 31.5 [C=CH-(CH₂)₄-

CH₂-CH₃], 38.0 [CH₃-CH₂-CH₂-C=CH], 36.7-37.0 [[(CH₃)₂N]₂PO] et CH₃-N-C(Me)=CH], 123.4 [d, ³J_{C-P}=4.0 Hz, C=CH-(CH₂)₅-CH₃], 142.3 (C=CH-(CH₂)₅-CH₃); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=19.51.

1.3.3. Réaction avec le chlorure de benzyle :

1.3.3.1. *N*-méthyl-*N*-(1,4-diphénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ad** :

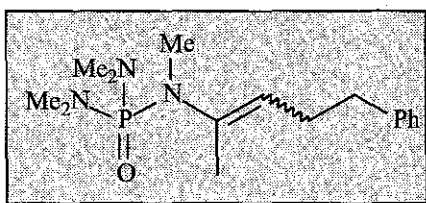


39ad (Rdt=98%)

Huile jaune
C ₂₁ H ₃₀ N ₃ OP
M=371.46
C 67.90% H 8.14% N 11.31%
O 4.31% P 8.34%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=3026, 2924, 1636, 1600, 1492, 1453 et 1299 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.50 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.69-2.77 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.77-2.84 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.82 [d, ³J_{H-P}=8.6 Hz, 3H, CH₃-N-C(Ph)=CH], 5.72 (t, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 7.17-7.48 (m, 10H, 2×C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=30.1 (C=CH-CH₂-CH₂-Ph), 35.6 (C=CH-CH₂-CH₂-Ph), 36.9 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.3 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-C(Ph)=CH], 125.8, 126.3, 127.2, 128.0, 128.3, 128.5, 140.5, 141.7 (2× C₆H₅), 142.9 (d, ³J_{C-P}=2.4 Hz, C=CH-CH₂-CH₂-Ph) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_P=17.83 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₂₁H₃₀N₃OP [M]⁺ 371.5 trouvé 371 [[M]⁺, 8%], 280 [[M-CH₂Ph]⁺, 53%], 235 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 18], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 91 [[CH₂Ph]⁺, 25%].

1.3.3.2. *N*-méthyl-*N*-(5-phénylpent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39bd** :

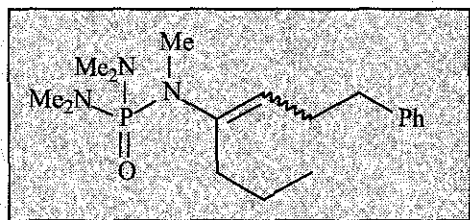


39bd (Rdt=97%)

Huile jaune
C ₁₆ H ₂₈ N ₃ OP
M=309.39
C 62.11% H 9.12% N 13.58%
O 5.17% P 10.01%
Z/E : 90/10

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3026, 2920, 2804, 1670, 1603, 1495, 1454, 1375 et 1297 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₆H₂₈N₃OP [M]⁺ 309.4 trouvé 309 [[M]⁺, 6%], 218 [[M-CH₂Ph]⁺, 86%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 91 [[CH₂Ph]⁺, 40%] ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.84-1.85 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH-CH₂-CH₂Ph], 2.39-2.50 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.62 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 2.64-2.69 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.65 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 5.21 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 7.17-7.33 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.3 [CH₃C(N)=CH-CH₂-CH₂Ph], 28.7 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 34.8 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 36.1 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO et CH₃-N-C(Me)=CH], 124.9, 127.4, 127.6 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 125.2 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 137.8 (C¹ de C₆H₅), 141.2 (C=CH-CH₂-CH₂Ph) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.97 ; **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.80-1.82 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH-CH₂-CH₂Ph], 2.39-2.50 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.62 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 2.64-2.69 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.65 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 5.04 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 7.17-7.33 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.3 [CH₃C(N)=CH-CH₂-CH₂Ph], 28.7 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 34.8 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 36.1 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO et CH₃-N-C(Me)=CH], 124.9, 127.4, 127.6 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 125.2 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 137.8 (C¹ de C₆H₅), 141.2 (C=CH-CH₂-CH₂Ph) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =19.38.

1.3.3.3. N-méthyl-N-(1-phénylhept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 39cd :



39cd (Rdt=100%)

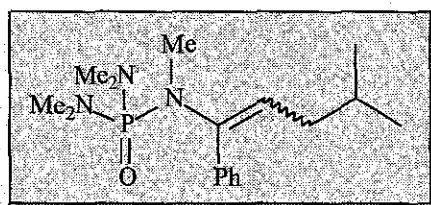
Huile jaune
C ₁₈ H ₃₂ N ₃ OP
M=337.45
C 64.07% H 9.56% N 12.45%
O 4.74% P 9.18%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3063, 3027, 3000, 2958, 2929, 2805, 1663, 1603, 1454, 1376 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 1.49 (tq, ³J_{H-H}=7.5 Hz et ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.14 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.41-2.51 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.64-2.73 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 2.64 [d, ³J_{C-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.65 [d, ³J_{C-P}=8.0 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.17 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₂Ph), 7.17-7.30 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.6 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 20.5 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 29.2 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 35.4 (C=CH-CH₂-CH₂Ph), 36.4 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH], 36.6 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.8 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 124.0 (d, ³J_C

$\nu_{\text{P}}=6.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Ph}$), 125.4, 127.9, 128.1 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^4$ de C_6H_5), 141.7 (C^1 de C_6H_5), 142.6 ($\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Ph}$); RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{P}}=17.92$; SM (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 337.4 trouvé 338 $[[\text{M}+1]^+$, 65%], 246 $[[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$, 90%], 202 $[[\text{M}-(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$, 28%], 135 $[[\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$, 100%].

1.3.4. Réaction avec le iodure d'isopropyle :

1.3.4.1. N-méthyl-N-(4-méthyl-1-phénylpent-1-én-1-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide **39ae** :



39ae (Rdt=94%)

Huile jaune pâle

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{OP}$

$M=323.42$

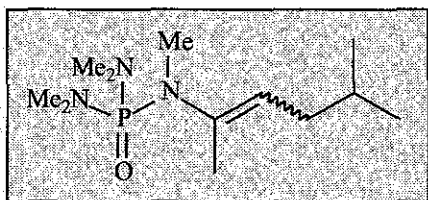
C 63.13% H 9.35% N 12.99%

O 4.95% P 9.58%

Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3062, 2954, 2926, 1633, 1592, 1491, 1456$ et 1299 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}}=0.99$ [d, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6.6$ Hz, 6H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.70-1.85 [m, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.28 [ddd, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=7.0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=7.0$ Hz et $^2\text{J}_{\text{H-H}}=2.1$ Hz, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.54 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=9.0$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.92 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=8.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}$], 5.73 [t, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=7.0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.19-7.53 (m, 5H, C_6H_5); RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}}=22.5$ [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 28.4 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 36.8 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 37.1 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 37.2 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}$], 126.2, 127.0, 127.8 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^4$ de C_6H_5), 127.5 [d, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=6.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 140.6 (C^1 de C_6H_5), 142.7 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=2.4$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{P}}=17.92$; SM (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 323.4 trouvé 323 $[[\text{M}]^+$, 82%], 280 $[[\text{M}-i\text{Pr}]^+$, 58%], 188 $[[\text{M}-(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$, 84%], 135 $[[\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$, 100%].

1.3.4.2. *N*-méthyl-*N*-(5-méthylhex-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39be** :

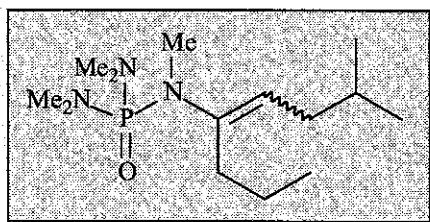


39be (Rdt=100%)

Huile jaune pâle
 $C_{12}H_{28}N_3OP$
 $M=261.35$
 C 55.15% H 10.80% N 16.08%
 O 6.12% P 11.85%
 Z/E : 80/20

IR (NaCl plates)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2897, 2842, 2805, 1669, 1460, 1377$ et 1298 ; MS (EI⁺) m/z calculé pour $C_{12}H_{28}N_3OP$ $[M]^+$ 261.3 trouvé 361 $[[M]^+, 19\%]$, 218 $[[M-iPr]^+, 58\%]$, 135 $[[Me_2N]_2PO]^+, 100\%]$, 126 $[[M-(Me_2N)_2PO]^+, 52\%]$; **Isomère Z** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.90$ [d, $^3J_{H-H}=6.7$ Hz, 6H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 1.53-1.69 [m, 1H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 1.85-1.86 [m, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 1.96-2.03 [m, 2H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 2.67 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.72 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.19 [t, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=20.8$ [$CH_3-C(N)=CH$], 22.2 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 27.9 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 35.3 [d, $^2J_{C-P}=2.4$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.2 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 36.5 [d, $^2J_{C-P}=2.4$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 125.6 [d, $^3J_{C-P}=5.6$ Hz, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 138.0 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=18.12$; **Isomère E** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.90$ [d, $^3J_{H-H}=6.7$ Hz, 6H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 1.53-1.69 [m, 1H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 1.80 [s, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 1.96-2.03 [m, 2H, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 2.67 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.72 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.19 [t, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=20.8$ [$CH_3-C(N)=CH$], 22.2 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 27.9 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 35.3 [d, $^2J_{C-P}=2.4$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.2 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 36.5 [d, $^2J_{C-P}=2.4$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 125.6 [d, $^3J_{C-P}=5.6$ Hz, $C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$], 138.0 [$C=CH-CH_2-CH(CH_3)_2$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=19.35$.

1.3.4.3. *N*-méthyl-*N*-(7-méthyl-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ce**:



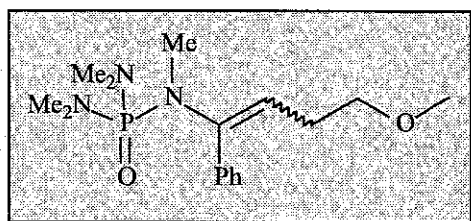
39ce (Rdt=96%)

Huile jaune pâle
C₁₄H₃₂N₃OP
M=289.40
C 58.10% H 11.15% N 14.52%
O 5.53% P 10.70%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: ν_{\max} =2930, 2873, 2812, 1660, 1459, 1368 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.91 [d, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 6H, C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 0.93 (t, ³J_{H-H}=7.9 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 1.52 (tq, ³J_{H-H}=7.9 Hz et ³J_{H-H}=7.9 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 1.63 [m, 1H, C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 2.02 [ddd, ³J_{H-H}=6.9 Hz, ³J_{H-H}=6.9 Hz et ⁵J_{H-P}=1.6 Hz, 2H, C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 2.16 (t, ³J_{H-H}=7.9 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.15 [t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.5 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 20.5 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 22.3 [C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 28.0 [C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 36.1 [C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 36.4 [d, ²J_{C-P}=4.9 Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH], 36.6 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.8 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 123.7 [d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂], 142.3 [C=CH-CH₂-CH(CH₃)₂] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.04 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₃₂N₃OP [M]⁺ 289.4 trouvé 289 [[M]⁺, 6%], 246 [[M-iPr]⁺, 23%], 154 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 38%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

1.3.5. Réaction avec le chlorométhoxyméthane :

1.3.5.1. *N*-méthyl-*N*-(4-méthoxy-1-phénylbut-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39af** :

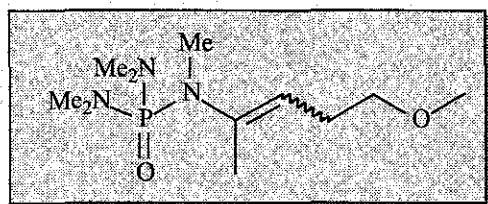


39af (Rdt=74%)

Huile jaune
C₁₆H₂₈N₃OP
M=325.39
C 59.06% H 8.67% N 12.91%
O 9.83% P 9.52%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3052, 2924, 2878, 1634, 1593, 1491, 1454, 1299 et 1115 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.55 [d, ³J_{H-P}=9.0 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.63-2.73 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.94 [d, ³J_{H-P}=9.0 Hz, 3H, CH₃-N-C(Ph)=CH], 3.37 (s, 3H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.53 (t, ³J_{H-H}=6.4 Hz, 2H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 5.78 (t, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 1H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 7.22-7.52 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =28.2 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 36.3 [d, ²J_{C-P}=3.5 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 36.8 [d, ²J_{C-P}=3.3 Hz, CH₃-N-C(Ph)=CH], 57.9 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 71.2 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 124.3 (d, ³J_{C-P}=5.3 Hz, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 125.7, 126.7, 127.4 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 139.7 (C¹ de C₆H₅), 143.1 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.70 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₆H₂₈N₃O₂P [M]⁺ 325.4 trouvé 326 [[M+1]⁺, 19%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

1.3.5.2. *N*-méthyl-*N*-(5-méthoxypent-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide
39bf :



39bf (Rdt=95%)

Huile jaune

C₁₁H₂₆N₃OP

M=263.32

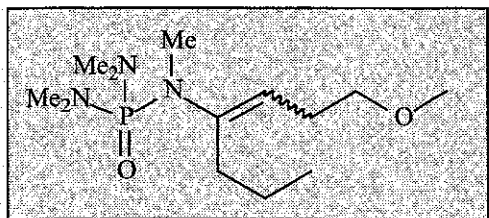
C 50.18% H 9.95% N 15.96%

O 12.15% P 11.76%

Z/E : 95/5

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2889, 2805, 1670, 1459, 1377, 1297 et 1117 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.87 (m, 3H, CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.37-2.46 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.4 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.74 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 3.34 (s, 3H, CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.41 (t, ³J_{H-H}=6.8 Hz, 2H, CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 5.22 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.6 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 27.5 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 35.2 [d, ²J_{C-P}=2.3 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.3 [d, ²J_{C-P}=2.9 Hz, (CH₃)₂N]₂PO], 57.9 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 71.5 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 122.5 (d, ³J_{C-P}=5.8 Hz, CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 139.3 (CH₃-C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.90 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₆N₃O₂P [M]⁺ 263.3 trouvé 264 [[M+1]⁺, 100%], 232 [[M-OCH₃]⁺, 20%], 218 [[M-CH₂OCH₃]⁺, 20%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 34%].

1.3.5.3. *N*-méthyl-*N*-(1-méthoxyhept-3-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide
39cf :



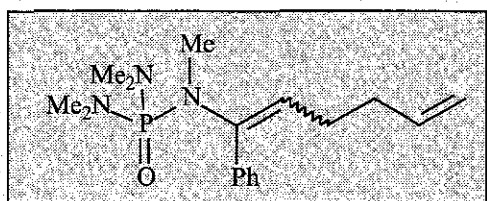
39cf (Rdt=76%)

Huile jaune
C₁₄H₃₀N₃OP
M=291.37
C 53.59% H 10.38% N 14.42%
O 10.98% P 10.63%
Z/E : 100%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2955, 2924, 2873, 2842, 2805, 1664, 1458, 1379, 1297 et 1116 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.93 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 1.52 (tq, ³J_{H-H}=7.5 Hz et ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.17 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.43 (dtd, ³J_{H-H}=6.9 Hz, ³J_{H-H}=6.9 Hz et ⁵J_{H-P}=1.6 Hz, 2H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.77 [d, ³J_{H-P}=8.3 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 3.34 (s, 3H, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.42 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.5 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 20.4 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 27.7 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 36.6 [d, ²J_{C-P}=3.4 Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH et (CH₃)₂N]₂PO], 37.7 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 58.1 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 71.8 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 120.8 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃), 143.8 (C=CH-CH₂-CH₂-O-CH₃) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.83 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₃H₃₀N₃O₂P [M]⁺ 291.4 trouvé 292 [[M+1]⁺, 100%], 260 [[M-OCH₃]⁺, 47%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 65%].

1.3.6. Réaction avec le bromure d'allyle :

1.3.6.1. *N*-méthyl-*N*-(1-phénylhex-1,5-diène-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ag** :



39ag (Rdt=84%)

Huile jaune

$C_{17}H_{28}N_3OP$

M=321.40

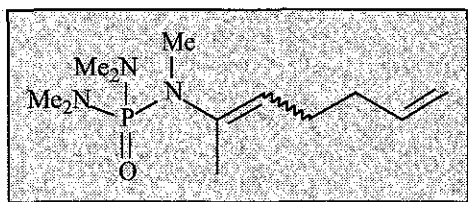
C 65.53% H 8.78% N 13.07%

O 4.98% P 9.64%

Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3052, 2923, 2847, 2806, 1639, 1598, 1491 et 1300 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =2.25 (dt, $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz et $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 2.40-2.60 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 2.55 [d, $^3J_{H-P}$ =9.1 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.92 [d, $^3J_{H-P}$ =8.6 Hz, 3H, $CH_3-N-C(Ph)=CH$], 5.01 (d, $^3J_{H-H}$ =10.2 Hz, 1H, $CH_2-CH_2-CH=CHH$), 5.08 (dd, $^3J_{H-H}$ =17.1 Hz et $^2J_{H-H}$ =1.6 Hz, 1H, $CH_2-CH_2-CH=CHH$), 5.71 (t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 1H, $C=CH-CH_2$), 5.80-5.94 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 7.22-7.52 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =27.5 ($C=CH-CH_2$), 33.4 ($CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 36.9 [d, $^2J_{C-P}$ =3.6 Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 37.4 [d, $^2J_{C-P}$ =3.4 Hz, $CH_3-N-C(Ph)=CH$], 115.0 ($CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 126.3, 127.2, 128.0 (C^2, C^3, C^4 de C_6H_5), 127.8 (d, $^3J_{C-P}$ =6.1 Hz, $C=CH-CH_2$), 138.0 ($CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 140.5 (C^1 de C_6H_5), 142.7 ($C=CH-CH_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =17.84 ; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{17}H_{28}N_3OP$ $[M]^+$ 321.4 trouvé 321 $[[M]^+, 16\%]$, 280 $[[M-(CH_2-CH_2-CH=CH_2)]^+, 47\%]$, 135 $[[Me_2N]_2PO]^+, 100\%]$, 77 $[Ph]^+, 20\%]$.

1.3.6.2. *N*-méthyl-*N*-(hepta-2,6-diène-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39bg** :



39bg (Rdt=96%)

Huile jaune

$C_{12}H_{26}N_3OP$

M=259.33

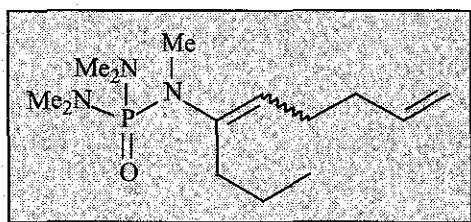
C 55.58% H 10.11% N 16.20%

O 6.17% P 11.94%

Z/E : 90/10

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3078, 2915, 2845, 2805, 1667, 1639, 1456, 1376 et 1298 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₂H₂₆N₃OP [M]⁺ 259.3 trouvé 260 [[M+1]⁺, 8%], 218 [[M-(CH₂-CH₂-CH=CH₂)]⁺, 38%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 124 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 17%] ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.85-1.87 (m, 3H, CH₃-C=CH-CH₂), 2.07-2.26 (m, 4H, C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.73 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 4.96 (d, ³J_{H-H}=11.9 Hz, CH₂-CH₂-CH=CHH), 5.02 (d, ³J_{H-H}=18.2 Hz, CH₂-CH₂-CH=CHH), 5.17 (t, ³J_{H-H}=6.7 Hz, C=CH-CH₂), 5.74-5.91 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.73 (CH₃-C=CH-CH₂), 26.4 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 33.0 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 35.3 [d, ³J_{C-P}=3.3 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.5 [d, ³J_{C-P}=3.3 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 114.2 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 125.7 (C=CH-CH₂), 137.9 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 138.1 (C=CH-CH₂-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.98 ; **Isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.79-1.82 (m, 3H, CH₃-C=CH-CH₂), 2.07-2.26 (m, 4H, C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 2.64 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.72 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 4.96 (d, ³J_{H-H}=11.9 Hz, CH₂-CH₂-CH=CHH), 5.02 (d, ³J_{H-H}=18.2 Hz, CH₂-CH₂-CH=CHH), 5.17 (t, ³J_{H-H}=6.7 Hz, C=CH-CH₂), 5.74-5.91 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.73 (CH₃-C=CH-CH₂), 26.4 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 33.0 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 35.3 [d, ²J_{C-P}=3.3 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.5 [d, ²J_{C-P}=3.3 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 114.2 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 125.7 (C=CH-CH₂), 137.9 (CH₂-CH₂-CH=CH₂), 138.1 (C=CH-CH₂-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =19.37.

1.3.6.3. *N*-méthyl-*N*-(nona-4,8-diène-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39cg** :



39cg (Rdt=100%)

<p>Huile jaune C₁₄H₃₀N₃OP M=287.39 C 58.51% H 10.52% N 14.62% O 5.57% P 10.78% Z/E : 100/0</p>
--

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3078, 2990, 2929, 2874, 2802, 1663, 1639, 1458 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.93 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 1.43-1.58 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.73 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 4.94-5.07 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH=CH₂), 5.14 (t, ³J_{H-H}=6.5 Hz, C=CH-CH₂-CH₂), 5.83 (ddt, ³J_{H-H}=17.0 Hz, ³J_{H-H}=10.3 Hz et ³J_{H-H}=6.3 Hz, 1H, CH₂-CH₂-CH=CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 20.7 (CH₃-

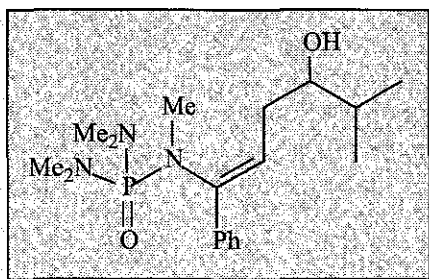
CH₂-CH₂-C=CH), 26.6 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 33.4 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 36.6, 36.8, 36.9 [(CH₃)₂N]₂PO] et CH₃-N-C(Me)=CH], 38.0 (CH₃-CH₂-CH₂-C=CH), 114.5 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 124.3 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂-CH₂), 138.2 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 142.6 (C=CH-CH₂-CH₂-CH=CH₂); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=17.91; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₃₀N₃OP [M]⁺ 287.4 trouvé 288 [[M+1]⁺, 100%], 246 [[M-(CH₂-CH=CH₂)]⁺, 65%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 62%].

1.4. Réaction avec les dérivés carbonylés :

4.5 mmol de phosphoramidate **16** diluées dans 35 ml de THF fraîchement distillé sont placées dans un tétacol sous atmosphère inerte et refroidies à -50°C. 2.0 ml (5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5M de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Le mélange réactionnel est agité 5 min. à cette température (1 heure pour **16c**), puis 1.15 équivalents de dérivé carbonylé dilués dans 3 ml de THF sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -50°C puis est porté à température ambiante. 15 ml d'une solution saturée de NaCl sont alors additionnés rapidement. La phase aqueuse résultante est extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées sous pression réduite.

1.4.1. Réaction avec l'isobutyraldéhyde :

1.4.1.1. N-méthyl-N-(4-hydroxy-5-méthyl-1-phénylhex-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramidate **39ah** :



39ah (Rdt=100%)

Huile jaune pâle

C₁₈H₃₂N₃O₂P

M=353.44

C 61.17% H 9.13% N 11.89%

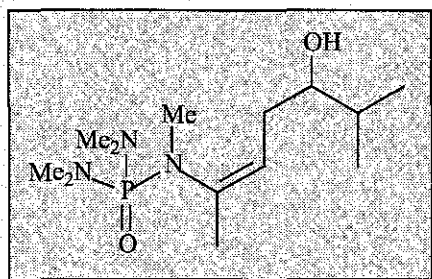
O 9.05% P 8.76%

Z/E : 100/0

IR (NaCl plates)/cm⁻¹ : ν_{max}=3334, 3056, 2927, 2807, 1638, 1592, 1490, 1459, 1382, 1364 et 1299; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_H=0.96 [d, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 3H, CH₂-CH(OH)-CH(Me)-CH₃], 0.99 [d, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 3H, CH₂-CH(OH)-CH(Me)-CH₃], 1.68-1.79 (m, 1H, CH₂-CH(OH)-CH(Me)-CH₃), 2.34-2.45 [m, 2H, C=CH-CH₂-CH(OH)-CH(Me)-CH₃], 2.55 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 6H, [(CH₃)₂N]PO], 2.68 [d, ³J_{H-P}=9.9 Hz, 6H, [(CH₃)₂N]PO], 2.88 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 3.43-3.57 [m, 1H, CH₂-CH(OH)-CH(Me)-CH₃], 5.79-5.86 [m,

^1H , $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 7.23-7.45 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=17.7$ [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 18.4 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 32.5 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 34.12 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 36.7 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 36.8 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 37.2 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$], 75.5 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 126.3, 126.9, 127.8 (C^2 , C^3 , C^4 de C_6H_5), 127.1 [d, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=4.9$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 140.1 (C^1 de C_6H_5), 142.8 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=18.13$; MS (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ [M^+] 353.4 trouvé 354 [$[\text{M}+1]^+$], 21%, 281 [$[\text{M}-[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$], 42 %, 135 [$[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$], 100%].

*1.4.1.2. N-méthyl-N-(5-hydroxy-6-méthylhept-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39bh** :*

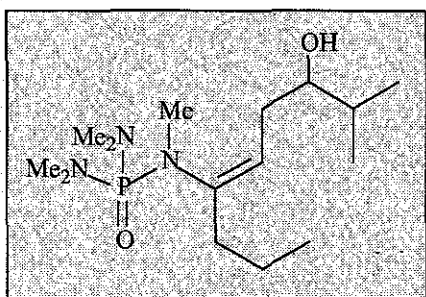


39bh (Rdt=75%)

Huile jaune pâle
$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$
M=291.37
C 53.59% H 10.38% N 14.42%
O 10.98% P 10.63%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3342, 2940, 2877, 2807, 1673, 1462, 1377$ et 1298 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=0.91$ [d, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 0.93 [d, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 1.59-1.75 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 1.84 (d, $^4\text{J}_{\text{H-P}}=1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.32-2.46 [m, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 2.67 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=9.1$ Hz, 6H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 2.68 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=9.9$ Hz, 6H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 2.76 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=8.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$], 3.32-3.43 [m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 5.25-5.37 [m, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=17.6$ [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 18.1 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 20.1 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 31.2 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 33.8 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 35.5 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$], 36.3 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 36.5 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=4.9$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]\text{PO}$], 74.9 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 125.3 [d, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=4.9$ Hz, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$], 138.3 [$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_3$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=17.72$; SM (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ [M^+] 291.4 trouvé 292 [$[\text{M}+1]^+$], 100%, 274 [$[\text{M}-\text{OH}]^+$], 17%, 135 [$[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$], 27%].

1.4.1.3. *N*-méthyl-*N*-(7-hydroxy-8-méthylnon-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **39ch** :



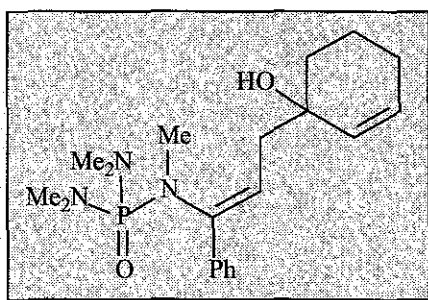
39ch (Rdt=70%)

Huile jaune pâle
 $C_{15}H_{34}N_3O_2P$
 $M=319.43$
 C 56.40% H 10.73% N 13.15%
 O 10.02% P 9.70%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3335, 2956, 2873, 2805, 1666, 1463, 1379, 1365$ et 1298 ;
 RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.90-0.97$ [m, 9H, $CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$ et $CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$], $1.46-1.57$ [m, 1H, $CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], $1.61-1.75$ [m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$], $2.09-2.18$ [m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$], $2.34-2.48$ [m, 2H, $CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], 2.67 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 6H, $(CH_3)_2NPO$], 2.68 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 6H, $(CH_3)_2NPO$], 2.78 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Pr)=CH$], $3.31-3.43$ [m, 1H, $CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], $5.24-5.30$ [m, 1H, $C=CH-CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$]; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.8$ ($CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$), 18.0 [$CH_2-CH(OH)-CH(Me)-CH_3$], 18.5 [$CH_2-CH(OH)-CH(Me)-CH_3$], 20.6 ($CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$), 31.5 [$CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], 34.2 [$CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], $36.7-36.8$ [$(CH_3)_2N_2PO$ et $CH_3-N-C(Pr)=CH$], 36.9 ($CH_3-CH_2-CH_2-C=CH$), 75.5 [$CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], 123.9 [d, $^3J_{C-P}=4.9$ Hz, $C=CH-CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$], 143.0 ($C=CH-CH_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$); RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=17.76$; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{15}H_{34}N_3O_2P$ [M] $^+$ 319.4 trouvé 320 [[$M+1$] $^+$, 44%], 302 [$M-OH$] $^+$, 13%, 135 [[$(Me_2N)_2PO$] $^+$, 100%], 44 [[Me_2N] $^+$, 37%].

1.4.2. Réaction avec la cyclohexénone :

1.4.2.1. N-méthyl-N-[3-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)-1-phénylprop-1-én-1-yl]bisdiméthylaminophosphoramide **39aj** :

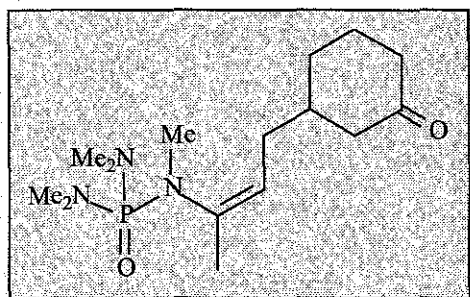


39aj (Rdt=86%)

Huile jaune
 $C_{20}H_{32}N_3O_2P$
 $M=377.47$
C 63.64% H 8.54% N 11.13%
O 8.48% P 8.21%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3314, 3047, 3011, 2929, 2806, 1634, 1597, 1491, 1450$ et 1299 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.61-2.10$ [m, 6H, C(OH)- $CH_2-CH_2-CH_2-$], 2.59 [d, $^3J_{H-P}=9.2$ Hz, 6H, $(CH_3)_2NPO$], 2.61 [d, $^3J_{H-P}=9.2$ Hz, 6H, $(CH_3)_2NPO$], 2.64-2.68 [m, 2H, C(Ph)= $CH-CH_2$], 2.89 [d, 8.7 Hz, 3H, $CH_3-N-C(Ph)=CH$], 5.67-5.83 [m, 2H, C(OH)- $CH=CH-CH_2$], 5.90 [td, $^3J_{H-H}=7.6$ Hz et $^3J_{H-H}=1.6$ Hz, 1H, C(Ph)= $CH-CH_2$], 7.21-7.48 (m, 5H, C_5H_6) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=18.94, 24.83, 36.07$ [C(OH)- $CH_2-CH_2-CH_2-$], 36.62 [d, $^2J_{C-P}=3.66$ Hz, $(CH_3)_2N_2PO$], 36.99 [d, $^2J_{C-P}=3.66$ Hz, $CH_3-N(Ph)=CH$], 40.18 [C(Ph)= $CH-CH_2$], 68.65 (C-OH), 124.08 [d, $^3J_{C-P}=4.78$ Hz, C(Ph)= $CH-CH_2$], 126.12, 126.82, 127.59 (C^1, C^2 et C^3 de C_6H_5), 128.18, 133.04 [C(OH)- $CH=CH-CH_2-$], 140.17 (C^4 de C_6H_5) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=18.12$; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{20}H_{32}N_3O_2P$ [M] $^+$ 377.5 trouvé 378 [$[M+1]^+$, 53%], 360 [$[M-H_2O]^+$, 100%], 280 [$[M-C_6H_9O]^+$, 31%], 135 [$[(Me_2N)_2PO]^+$, 37%], 77 [$[Ph]^+$, 7%].

1.4.2.2. *N*-méthyl-*N*-[4-(3-oxocyclohex-1-yl)but-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide **39bi** (Attaque 1,4) :

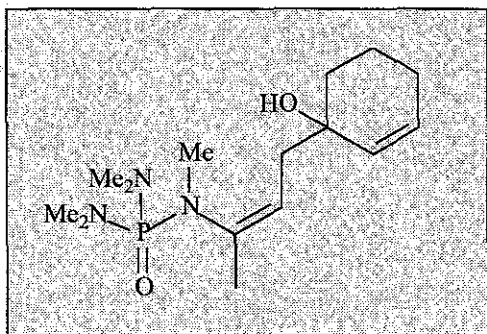


39bi (Rdt=32%)

Huile jaune
 $C_{15}H_{30}N_3O_2P$
 $M=315.40$
 C 57.12% H 9.59% N 13.32%
 O 10.15% P 9.82%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2930, 2920, 2805, 1710, 1672, 1456$ et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.94$ (s, 3H, $CH_3-C=CH$), 2.32-2.52 [m, 11H, $CH-CH_2-(C_6H_9O)$], 2.66 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.75 (d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, CH_3-N), 5.18 (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 1H, $C=CH-CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=20.99$ ($CH_3-C=CH$), 25.49 ($C=CH-CH_2$), 31.14, 34.18, 39.08, 41.27, 48.10 et 211.63 (C_6H_9O), 35.75 (d, $^2J_{C-P}=3.66$ Hz), 36.78 (d, $^2J_{C-P}=3.66$ Hz), 124.02 ($CH_3-C=CH-CH_2$), 139.42 ($CH_3-C=CH-CH_2$); RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=17.75$; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{15}H_{30}N_3O_2P$ $[M]^+$ 315.4 trouvé 315 $[[M]^+, 4\%]$, 218 $[[M-C_6H_9O]^+, 28\%]$, 135 $[[Me_2N]_2PO]^+, 100\%]$.

1.4.2.3. *N*-méthyl-*N*-[4-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)but-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide **39bj** (Attaque 1,2) :

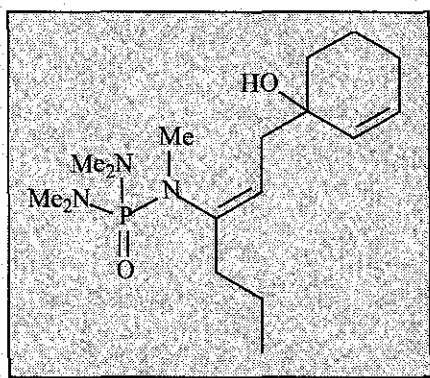


Huile jaune
 $C_{15}H_{30}N_3O_2P$
 $M=315.40$
 C 57.12% H 9.59% N 13.32%
 O 10.15% P 9.82%
 Z/E : 100/0

39bj (Rdt=67%)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3324, 2930, 2920, 2805, 1672, 1592, 1456 et 1297; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.52-2.28 [m, 6H, C(OH)CH₂-CH₂-CH₂-], 1.86 (s, 3H, CH₃-C=CH), 2.32-2.44 (m, 2H, C=CH-CH₂-), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 6H, (CH₃)₂NPO], 2.68 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 6H, (CH₃)₂NPO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 4.14 (s, 1H, OH), 5.39 (t, ³J_{H-H}=7.7 Hz, 1H, C=CH-CH₂), 5.65 [d, ³J_{H-H}=10.3 Hz, 1H, C(OH)-CH=CH-CH₂-], 5.73 [dt, ³J_{H-H}=10.3 Hz et ³J_{H-H}=3.2 Hz, 1H, C(OH)-CH=CH-CH₂-]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =19.30, 25.14, 36.26 [C(OH)CH₂-CH₂-CH₂-], 20.66 (CH₃-C=CH), 35.75 [d, ²J_{C-P}=3.66 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.78 [d, ²J_{C-P}=3.66 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 39.41 [C(Me)=CH-CH₂], 68.61 (C-OH), 122.53 (d, ³J_{C-P}=4.89 Hz, C=CH-CH₂), 128.08 [C(OH)-CH=CH-CH₂-], 133.79 [C(OH)-CH=CH-CH₂-], 139.34 [C(Me)=CH-CH₂]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.75; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₅H₃₀N₃O₂P [M]⁺ 315.4 trouvé 315 [[M]⁺, 4%], 298 [[M-OH]⁺, 4%], 218 [[M-C₆H₉O]⁺, 28%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

1.4.2.4. N-méthyl-N-[1-(1-hydroxycyclohex-2-én-1-yl)hex-2-én-3-yl]bisdiméthylaminophosphoramide **39cj** (Attaque 1,2):



Huile jaune
C ₁₇ H ₃₄ N ₃ O ₂ P
M=343.45
C 59.45% H 9.98% N 12.23%
O 9.32% P 9.02%
Z/E : 100/0

39cj (Rdt=66%)

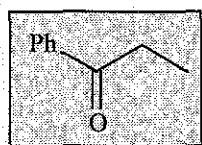
IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3326, 2930, 2868, 2804, 1670, 1456 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.94 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.30-2.60 [m, 10H, CH₃-CH₂-CH₂ et CH₂-C(OH)-CH₂-CH₂-CH₂-], 2.14 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.68 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.77 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.35 [t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 1H, C(Pr)=CH-CH₂], 5.66 [d, ³J_{H-H}=10.0 Hz, 1H, C(OH)-CH=CH-CH₂], 5.74 [dt, ³J_{H-H}=10.0 Hz et ³J_{H-H}=3.2 Hz, 1H, C(OH)-CH=CH-CH₂]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.75 (CH₃-CH₂-CH₂), 19.22 [C(OH)-CH₂-CH₂-CH₂], 20.56 (CH₃-CH₂-CH₂), 25.10 [C(OH)-CH₂-CH₂-CH₂], 36.28 [C(OH)-CH₂-CH₂-CH₂], 36.56 [d, ²J_{C-P}=3.66 Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH], 36.81 [d, ²J_{C-P}=3.66 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.15 (CH₃-CH₂-CH₂), 39.31 [C(Pr)=CH-CH₂], 68.62 (C-OH), 120.65 [d, ³J_{C-P}=4.89 Hz, C(Pr)=CH-CH₂], 128.15 [C(OH)-CH=CH-CH₂], 133.62 [C(OH)-CH=CH-CH₂], 143.59 [C(Pr)=CH-CH₂]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.80 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₇H₃₄N₃O₂P [M]⁺ 343.4 trouvé 343 [[M]⁺, 15%], 246 [[M-C₆H₉O]⁺, 100%], 208 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 27%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

2. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide. Obtention des cétones 40 :

2.1. Préparation des cétones 40ai dérivées de la structure phényle :

Une solution de ènephosphoramide 39ai (4 mmol) dans le benzène (30 ml) est placée dans un monocol surmonté d'un réfrigérant. 20 ml d'une solution aqueuse de H₂SO₄ 6N est additionnée, et le mélange est porté à reflux de benzène durant 4 heures. On refroidit ensuite à température ambiante, la phase aqueuse est saturée par ajout de NaCl puis extraite à l'éther (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2.1.1. 1-phénylpropan-1-one 40a :

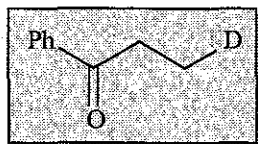


40a (Rdt=85%)

Huile incolore C ₉ H ₁₀ O M=134.18 C 80.56% H 7.51% O 11.92% Rf=0.75 (EtOAc-Hep : 1-3)
--

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3021, 2960, 1686, 1598 et 1580 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.23 [t, ³J_{H-H}=7.2 Hz, 3H, C(O)-CH₂-CH₃], 3.00 [q, ³J_{H-H}=7.2 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₃], 7.43-7.99 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =7.5 [C(O)-CH₂-CH₃], 31.2 [C(O)-CH₂-CH₃], 127.5, 128.1, 132.4 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 136.5 (C¹ de C₆H₅), 200.1 (C=O).

2.1.2. 3-deutério-1-phénylpropan-1-one 40aa :

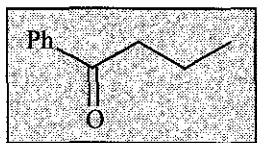


40aa (Rdt=79%)

Huile incolore
C ₉ H ₉ DO
M=135.18
C 79.96% H 6.71% D 1.49%
O 11.84%
Rf=0.75 (EtOAc-Hep : 1-3)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3061, 3027, 2943, 2187, 1687, 1597, 1581 et 1449 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.21 [tt, ³J_{H-H}=7.2 Hz et ²J_{H-D}=1.9 Hz, 2H, C(O)CH₂-CH₂D], 3.00 [t, ³J_{H-H}=7.2 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂D], 7.42-7.98 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =7.5 [t, ¹J_{C-D}=19.0 Hz, C(O)-CH₂-CH₂D], 31.2 [C(O)-CH₂-CH₂D], 127.5, 128.1, 132.4 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 136.5 (C¹ de C₆H₅), 200.1 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₉H₉DO [M]⁺ 135.1 trouvé 135 [[M]⁺, 7%], 104 [PhC=O]⁺, 100%].

2.1.3. 1-phénylbutan-1-one 40ab :



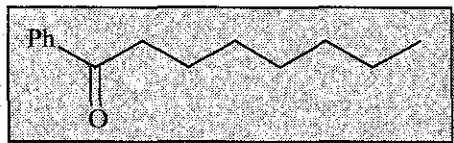
40ab

Rdt=70% (E⁺=CH₃I)
Rdt=69% (E⁺=Me₂SO₄)

Huile incolore
C ₁₀ H ₁₂ O
M=148.20
C 81.04% H 8.16% O 10.80%
Rf=0.60 (EtOAc-Hep : 1-7)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2962, 1686, 1598, 1580 et 1448 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.00 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 1.78 [tq, ³J_{H-H}=7.3 Hz et ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 2.95 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 7.42-7.98 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 17.6 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 40.3 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₃], 127.9, 128.4, 132.7 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 137.0 (C¹ de C₆H₅), 200.2 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé C₁₀H₁₂O [M]⁺ 148.2 trouvé 148 [[M]⁺, 44%], 105 [Ph-CO]⁺, 100%], 77 [[Ph]⁺, 47%].

2.1.4. 1-phényloctan-1-one 40ac :

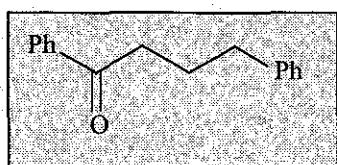


40ac
Rdt=64% (E⁺=PeCl)
Rdt=67% (E⁺=Pel)

Huile jaune
C ₁₄ H ₂₀ O
M=204.31
C 82.30% H 9.87% O 7.83%
Rf=0.65 (EtOAc-Hep : 1-7)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3062, 2928, 2856, 1686, 1598 et 1580 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.88 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, C(O)-(CH₂)₆-CH₃], 1.24-1.43 [m, 8H, C(O)-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 1.73 [tt, ³J_{H-H}=7.3 Hz et ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 2.96 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 7.42-7.98 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =14.0 [C(O)-(CH₂)₆-CH₃], 22.5 [C(O)-(CH₂)₅-CH₂-CH₃], 24.3 [C(O)-(CH₂)₄-CH₂-CH₂-CH₃], 29.1, 29.3 [C(O)-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃], 31.6 [C(O)-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 38.5 [C(O)-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃], 127.9, 128.4, 132.7 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 137.0 (C¹ de C₆H₅), 200.4 (C=O) ; MS (EI⁺) m/z calculé pour C₁₄H₂₀O [M]⁺ 204.3 trouvé 204 [[M]⁺, 37%], 105 [Ph-CO]⁺, 100%, 77[[Ph]⁺, 50%].

2.1.5. 1,4-diphénylbutan-1-one 40ad :



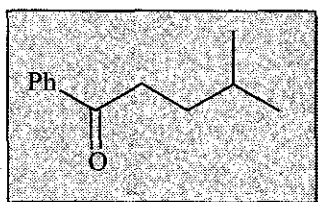
40ad (Rdt=84%)

Huile incolore
C ₁₆ H ₁₆ O
M=224.30
C 85.68% H 7.19% O 7.13%
Rf=0.60 (EtOAc-Hep : 1-5)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3084, 3061, 3026, 2933, 2859, 1686, 1598, 1580, 1496 et 1449 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.08 [tt, ³J_{H-H}=7.0 Hz et ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 2.72 [t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 2.97 [t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 7.18-7.93 (m, 10H, 2×C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =25.3 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 34.8 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 37.2 [C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-Ph], 125.6, 128.0, 128.1, 132.5 (C², C³, C⁴ de 2×C₆H₅), 136.6 (C¹ of C₆H₅-CH₂-), 141.4 (C¹ of C₆H₅-C=O), 199.3 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₆H₁₆O [M]⁺ 224.3

trouvé 224 $[[M]^+$, 49%], 120 $[[PhC_2H_3O]^+$, 100%], 105 $[[PhCO]^+$, 92%], 91 $[[PhCH_2]^+$, 79%], 77 $[[Ph]^+$, 79%].

2.1.6. 4-méthyl-1-phénylpentan-1-one 40ae :



40ae (Rdt=70%)

Huile incolore $C_{12}H_{16}O$ $M=176.26$ C 81.77% H 9.15% O 9.08%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3057, 3021, 2956, 2930, 2869, 1686, 1597, 1577, 1467$ et 1449 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.95$ [d, $^3J_{H-H}=6.4$ Hz, 6H, C(O)-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂], 1.18-1.26 [m, 1H, C(O)-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂], 1.60-1.67 [m, 2H, C(O)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂], 2.97 [t, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, C(O)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂], 7.42-7.98 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=22.1$ [C(O)-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂], 27.4 [C(O)-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂], 32.8 [C(O)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂], 36.1 [C(O)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂], 127.6, 128.1, 132.4 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 136.7 (C¹ de C₆H₅), 199.9 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₂H₁₆O $[M]^+$ 176.2 trouvé 176 $[[M]^+$, 50%], 119 $[[PhC(O)CH_2]^+$, 39%], 104 $[[PhCO]^+$, 100%].

2.1.7. 4-méthoxy-1-phénylbutan-1-one 40af :



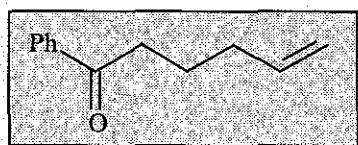
40af (Rdt=61%)

Huile jaune $C_{11}H_{14}O_2$ $M=178.23$ C 74.13% H 7.92% O 17.95%

IR (NaCl plates)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3063, 3022, 2927, 2872, 1686, 1598, 1581, 1448$ et 1118 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=2.02$ [tt, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz et $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, 2H, C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 3.07 [t, $^3J_{H-H}=7.0$ Hz, 2H, C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 3.47 [t, $^3J_{H-H}=6.0$ Hz, 2H, C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 7.42-7.99 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=23.9$ [C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 34.9 [C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 58.3 (O-CH₃), 71.8 [C(O)CH₂-CH₂-CH₂-O], 127.8, 128.3, 132.7 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 136.1 (C¹ de C₆H₅), 199.7

(C=O); SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₁₄O₂ [M]⁺ 178.2 trouvé 178 [[M]⁺, 32%], 146 [[M-OCH₃]⁺, 61%], 119 [[M-(CH₂)₂OCH₃]⁺, 55%], 105 [[PhCO]⁺, 100%].

2.1.8. 1-phénylhex-5-én-1-one 40ag :



40ag (Rdt=63%)

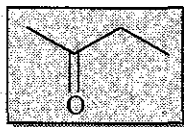
Huile jaune C ₁₂ H ₁₄ O M=174.24 C 82.72% H 8.10% O 9.18%
--

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3057, 3021, 2931, 2852, 1686, 1640, 1597, 1581 et 1448 ;
 RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.85 (tt, ³J_{H-H}=7.0 Hz et ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.16 (dt, ³J_{H-H}=7.0 Hz et ³J_{H-H}=7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH₂), 2.98 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂], 5.00 (d, ³J_{H-H}=9.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.08 (d, ³J_{H-H}=16.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.74-5.91 (m, 1H, CH=CH₂), 7.42-7.99 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =23.0 (CH₂-CH₂-CH₂), 32.9 (CH₂-CH=CH₂), 37.3 [C(O)-CH₂], 115.0 (CH₂-CH=CH₂), 127.7, 128.2, 132.6 (C², C³, C⁴ of Ph), 136.7 (C¹ de C₆H₅), 137.7 (CH₂-CH=CH₂) ;
 SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₂H₁₄O [M]⁺ 174.2 trouvé 174 [[M]⁺, 14%], 105 [[PhCO]⁺, 100%], 77 [[Ph]⁺, 95%].

2.2. Préparation des cétones 40bi et 40ci dérivées des structures méthyle et propyle :

A une solution de 4 mmol de phosphoramidate **39** dans 25 ml d'éther sont additionnés 20 ml d'une solution aqueuse HCl 2N. Le mélange est agité vigoureusement 4 heures à température ambiante. La phase aqueuse est alors saturée par ajout de NaCl puis extraite à l'éther (3×15 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis rapidement filtrées sur gel de silice. L'éther est alors évaporé par distillation.

2.2.1. butanone 40b :

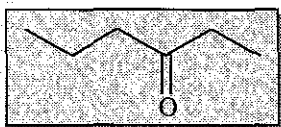


40b (Rdt=75%)

Huile incolore
C_4H_8O
M=72.11
C 66.63% H 11.18% O 22.19%
Eb=80°C

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2960, 2931, 2873, 1710, 1455 et 1363 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.06 [t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 3H, C(O)CH₂-CH₃], 2.14 (s, 3H, CH₃-CO), 2.45 [q, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 2H, C(O)CH₂-CH₃] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =7.2 [C(O)CH₂-CH₃], 28.8 [CH₃-CO], 36.2 [C(O)CH₂-CH₃], 208.7 (C=O).

2.2.2. hexan-3-one 40c :

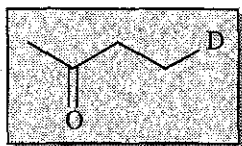


40c (Rdt=69%)

Huile incolore
$C_6H_{12}O$
M=100.16
C 71.95% H 12.08% O 15.97%
Eb=123°C

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2963, 2937, 2876, 1715, 1459 et 1376 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.91 (t, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-CO), 1.05 (t, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 3H, CO-CH₂-CH₃), 1.61 (qt, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz et $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-CO), 2.38 (t, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-CO), 2.42 (q, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₃) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =7.5 (CO-CH₂-CH₃), 13.4 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 17.1 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 35.6 (CO-CH₂-CH₃), 44.0 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 211.4 (C=O).

2.2.3. 4-deutériobutan-2-one 40ba :

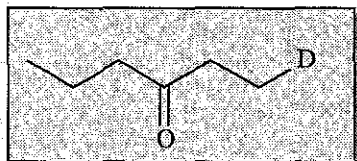


40ba (Rdt=78%)

Huile incolore
 C_4H_7DO
 $M=73.11$
 $C\ 65.71\%$ $H\ 9.65\%$ $D\ 2.75\%$ $O\ 21.88\%$
 $Eb=80^\circ C$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2960, 2931, 2873, 1710$ et 1455 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.98-1.06$ [m, 2H, $C(O)CH_2-CH_2D$], 2.14 (s, 3H, CH_3-CO), 2.41 [t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 2H, $C(O)CH_2-CH_2D$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=7.1$ [t, $^3J_{C-D}=19.5$ Hz, $C(O)CH_2-CH_2D$], 28.8 [CH_3-CO], 36.2 [$C(O)CH_2-CH_2D$], 208.6 ($C=O$).

2.2.4. 1-deutériohexan-3-one 40ca :

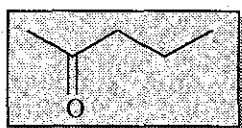


40ca (Rdt=78%)

huile incolore
 $C_6H_{11}DO$
 $M=101.17$
 $C\ 71.23\%$ $H\ 10.96\%$ $D\ 1.99\%$
 $O\ 15.81\%$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2966, 2930, 2876, 2254, 1712, 1458, 1413$ et 1381 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.91$ (t, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 0.99-1.08 (m, 2H, $CO-CH_2-CH_2-D$), 1.53-1.68 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 2.38 (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 2.44 (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 2H, $CO-CH_2-CH_2-D$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=7.4$ (t, $^3J_{H-H}=19.5$ Hz, $CO-CH_2-CH_2-D$), 13.9 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 17.2 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 35.6 ($CO-CH_2-CH_2D$), 44.1 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 211.5 ($C=O$).

2.2.5. Pentan-2-one 40bb :

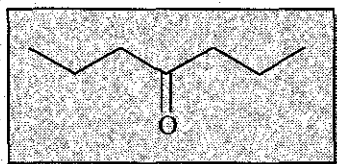


40bb (Rdt=87%)

Huile incolore
 $C_5H_{10}O$
 $M=86.13$
 $C\ 69.72\%$ $H\ 11.70\%$ $O\ 18.58\%$
 $Eb=100^\circ C$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2960, 2931, 2873, 1711, 1456 et 1364 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : δ_{H} =0.92 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz, 3H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.60 (tq, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.40 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : δ_{C} =13.7 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 17.2 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.8 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 45.7 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 209.3 (C=O).

2.2.6. Heptan-4-one 40cb :

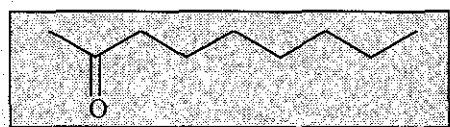


40cb (Rdt=83%)

Huile incolore
$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$
$M=114.19$
C 73.63% H 12.36% O 14.01%
$E_b=144^\circ\text{C}$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2964, 2929, 2876, 1713, 1459, 1411 et 1377 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : δ_{H} =0.91 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.4 Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 1.60 (qt, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.4 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 2.37 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.3 Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : δ_{C} =13.6 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 17.2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 44.6 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 211.2 (C=O).

2.2.7. Nonan-2-one 40bc :

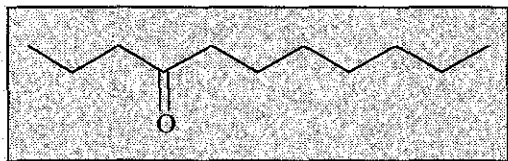


40bc
Rdt=86% ($\text{E}^+=\text{PeCl}$)
Rdt=83% ($\text{E}^+=\text{PeI}$)

Huile incolore
$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$
$M=142.24$
C 76.00% H 12.76% O 11.25%
$E_b=79^\circ\text{C}/13\text{ Torr}$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2925, 2856, 1716, 1465 et 1359 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : δ_{H} =0.88 [t, $^3J_{\text{H-H}}$ =6.9 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CO}$], 1.23-1.32 [m, 8H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$], 1.51-1.62 [m, 2H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$], 2.13 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$], 2.42 [t, $^3J_{\text{H-H}}$ =7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_2\text{-CO}$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : δ_{C} =13.7 [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CO}$], 22.3 [$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CO}$], 23.6 [$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CO}$], 28.8 [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO}$], 29.4 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 31.4 [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$], 43.4 [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_2\text{-CO}$], 208.7 (C=O).

2.2.8. Undécane-4-one 40cc :

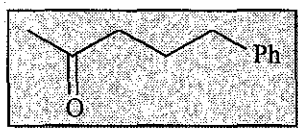


40cc
Rdt=83% (E⁺=PeCl)
Rdt=90% (E⁺=PeI)

Huile incolore
C₁₁H₂₂O
M=170.30
C 77.58% H 13.02% O 9.40%
Eb=127°C/35 Torr

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2965, 2928, 2868, 2856, 1716, 1465 et 1376 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.88 [t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 3H, CH₃-(CH₂)₆-CO], 0.91 (t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-CO), 1.27 [m, 8H, CH₃-(CH₂)₄-CH₂-CH₂-CO], 1.49-1.67 [m, 4H, CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂], 2.37 [t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 2H, CH₃-(CH₂)₅-CH₂-CO], 2.38 (t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-CO) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.4 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 13.7 [CH₃-(CH₂)₆-CO], 17.0 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 22.4 [CH₃-CH₂-(CH₂)₅-CO], 23.6 [CH₃-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CO], 28.9, 29.0 [CH₃-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CO], 31.5 [CH₃-(CH₂)₄-CH₂-CH₂-CO], 42.5 [CH₃-(CH₂)₅-CH₂-CO], 44.4 (CH₃-CH₂-CH₂-CO), 210.9 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₂O [M]⁺ 170.3 trouvé 171 [[M+1]⁺, 100%], 127 [[M-Pr]⁺, 26%], 71 [[Pr-CO]⁺, 37%].

2.2.9. 1-phénylpentane-4-one 40bd :



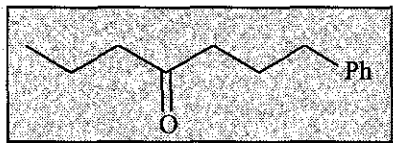
40bd (Rdt=91%)

Huile incolore
C₁₁H₁₄O
M=162.23
C 81.44% H 8.70% O 9.86%
Eb=132°C/17 Torr

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3062, 3026, 2934, 2859, 1716, 1603, 1496, 1454 et 1367 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.90 (tt, ³J_{H-H}=7.5 Hz et ³J_{H-H}=7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-Ph), 2.11 (s, 3H, CH₃-CO), 2.43 [t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂], 2.62 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₂-Ph), 7.10-7.40 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =24.9 (CH₂-CH₂-Ph), 29.5 (CH₃-CO), 34.7 (CH₂-CH₂-Ph), 42.4 [C(O)-CH₂-CH₂], 125.6, 128.0, 128.2

(C^2 , C^3 , C^4 de C_6H_5), 141.3 (C^1 de C_6H_5), 208.2 ($C=O$); SM (El^+) m/z calculé pour $C_{11}H_{14}O$ $[M]^+$ 162.2 trouvé 162 $[[M]^+$, 36%], 91 $[[PhCH_2]^+$, 55%], 77 $[[Ph]^+$, 4%].

2.2.10. 1-phénylheptan-4-one 40cd :



40cd (Rdt=93%)

Huile incolore

$C_{13}H_{18}O$

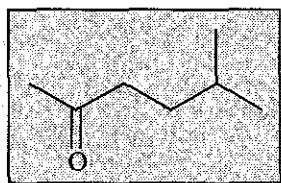
M=190.29

C 82.06% H 9.53% O 8.41%

Eb=94°C/0.1 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3062, 3026, 2960, 2873, 1712, 1603, 1496, 1454 et 1371 ;
RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.90 (t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 1.51-1.66 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 1.80-1.98 (m, 2H, CH_2-CH_2-Ph), 2.35 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 2.40 [t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 2H, $Pr-C(O)-CH_2$], 2.62 (t, $^3J_{H-H}$ =7.5 Hz, CH_2-Ph), 7.10-7.40 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.5 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 17.00 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 25.0 (CH_2-CH_2-Ph), 34.9 (CH_2-CH_2-Ph), 41.6 ($Pr-C(O)-CH_2$), 44.5 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 128.1, 128.2, 125.7 (C^2 , C^3 , C^4 de C_6H_5), 141.4 (C^1 de C_6H_5), 210.6 ($C=O$); SM (El^+) m/z calculé pour $C_{13}H_{18}O$ $[M]^+$ 190.3 trouvé 190 $[[M]^+$, 55%], 91 $[[PhCH_2]^+$, 100%], 77 $[[Ph]^+$, 8%].

2.2.11. 5-méthylhexan-2-one 40be :



40be (Rdt=90%)

Huile incolore

$C_7H_{14}O$

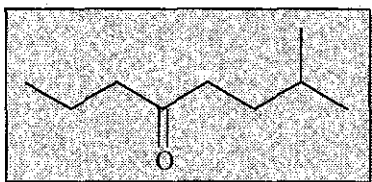
M=114.19

C 73.63% H 12.36% O 14.01%

Eb=144°C

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2957, 2871, 1716, 1468 et 1367 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.89 [d, $^3J_{H-H}$ =6.2 Hz, 6H, $-CH(CH_3)_2$], 1.42-1.55 [m, 3H, $CH_2-CH(CH_3)_2$], 2.14 (s, 3H, CH_3-CO), 2.42 [t, $^3J_{H-H}$ =7.5 Hz, 2H, $C(O)-CH_2-CH_2$]; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =21.9 [$-CH(CH_3)_2$], 27.2 [$-CH(CH_3)_2$], 29.3 (CH_3-CO), 32.2 [$CH_2-CH(CH_3)_2$], 41.3 [$C(O)-CH_2-CH_2$], 208.5 ($C=O$).

2.2.12. 2-méthyl-octan-5-one **40ce** :

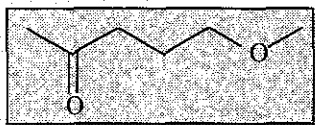


40ce (Rdt=62%)

Huile incolore
 $C_9H_{18}O$
 $M=142.24$
 C 76.00% H 12.76% O 11.25%
 $Eb=178^{\circ}C$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2959, 2929, 2873, 1715, 1467$ et 1361 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.89$ [d, $^3J_{H-H}=6.3$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$], 0.91 (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), $1.41-1.68$ [m, 5H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$ and $CH_2-CH(CH_3)_2$], 2.38 [t, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 4H, $CH_2-C(O)-CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.4$ ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 16.9 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 22.0 [$CH(CH_3)_2$], 27.4 [$CH(CH_3)_2$], 32.3 [$CH_2-CH(CH_3)_2$], 40.4 [$Pr-C(O)-CH_2$], 44.3 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 210.9 ($C=O$).

2.2.13. 5-méthoxy-pentan-2-one **40bf** :

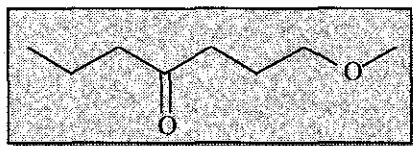


40bf (Rdt=78%)

Huile incolore
 $C_6H_{12}O$
 $M=116.16$
 C 62.04% H 10.41% O 27.55%
 $Eb=154^{\circ}C$

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2929, 2863, 2822, 1713, 1429, 1412$ et 1367 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.86$ (tt, $^3J_{H-H}=7.2$ Hz et $^3J_{H-H}=6.2$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.15 (s, 3H, CH_3-CO), 2.52 (t, $^3J_{H-H}=7.2$ Hz, 2H, $C(O)-CH_2$), 3.31 (s, 3H, $O-CH_3$), 3.38 (t, $^3J_{H-H}=6.2$ Hz, 2H, CH_2-O-CH_3) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=23.2$ ($CH_2-CH_2-CH_2$), 29.3 (CH_3-CO), 39.6 [$C(O)-CH_2$], 57.8 ($O-CH_3$), 71.1 (CH_2-O-CH_3), 207.7 ($C=O$).

2.2.14. 1-méthoxyheptan-4-one **40cf** :



40cf (Rdt=76%)

Huile incolore

$C_8H_{16}O$

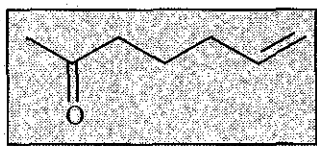
M=144.21

C 66.63% H 11.18% O 22.19%

Eb=76°C/30 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2961, 2932, 2875, 2828, 1713, 1459, 1412, 1374 et 1120 ;
RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.91 (t, $^3J_{H-H}$ =7.2 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 1.52-1.68 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 1.78-1.90 (m, 2H, $CH_2-CH_2-O-CH_3$), 2.38 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 2.48 [d, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 2H, $C(O)-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$], 3.31 (s, 3H, $O-CH_3$), 3.37 (t, $^3J_{H-H}$ =6.1 Hz, 2H, CH_2-O-CH_3) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.6 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 17.2 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 23.6 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 39.1 [$C(O)-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$], 44.7 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 58.3 ($O-CH_3$), 71.6 (CH_2-O-CH_3), 210.7 ($C=O$).

2.2.15. Hept-6-én-2-one **40bg** :



40bg (Rdt=83%)

Huile incolore

$C_7H_{12}O$

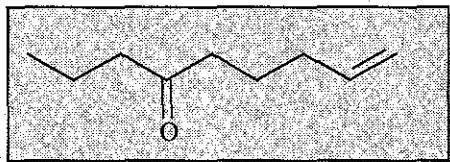
M=112.17

C 74.95% H 10.78% O 14.26%

Eb=72°C/50 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3077, 2934, 2857, 1716, 1641 et 1414 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.69 (tt, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz and $^3J_{H-H}$ =7.2 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.06 (dt, $^3J_{H-H}$ =7.2 Hz and $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, 2H, $CH_2-CH=CH_2$), 2.14 (s, 3H, CH_3-CO), 2.44 (t, $^3J_{H-H}$ =7.4 Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH_2$), 4.96-5.06 (m, 2H, $CH=CH_2$), 5.69-5.85 (m, 1H, $CH_2-CH=CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =22.4 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 29.5 (CH_3-CO), 32.6 ($CH_2-CH=CH_2$), 42.3 [$C(O)-CH_2-CH_2$], 114.8 ($CH=CH_2$), 137.5 ($CH_2-CH=CH_2$), 208.2 ($C=O$).

2.2.16. Non-8-én-4-one **40cg** :



40cg (Rdt=80%)

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

Huile incolore

$C_9H_{16}O$

M=140.23

C 77.09% H 11.50% O 11.41%

Eb=60°C/8 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =3077, 2935, 2875, 1713, 1641, 1458, 1412 et 1371 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.91 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 1.52-1.74 [m, 4H, $CH_3-CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$], 2.01-2.10 (m, 2H, $CH_2-CH=CH_2$), 2.37 (t, $^3J_{H-H}$ =7.1 Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 2.40 [t, $^3J_{H-H}$ =7.5 Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$], 4.94-5.06 (m, 2H, $CH=CH_2$), 5.77 (ddt, $^3J_{H-H}$ =17.0 Hz, $^3J_{H-H}$ =10.3 Hz et $^3J_{H-H}$ =6.7 Hz, 1H, $CH_2-CH=CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.6 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 17.1 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 22.6 [$CH_3-CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$], 32.9 ($CH_2-CH=CH_2$), 41.7 [$CH_3-CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$], 44.6 ($CH_3-CH_2-CH_2-CO$), 114.9 ($CH_2-CH=CH_2$), 137.8 ($CH_2-CH=CH_2$), 210.9 (C=O).

CHAPITRE IV

Application des ènephosphoramides à la synthèse de composés dicétoniques

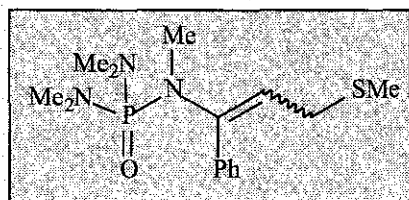
1. Sulfuration des phosphoramides **16**, accès aux composés dicarboxylés **1,3** :

1.1. Préparation des phosphoramides mono et polysoufrés :

1.1.1. Préparation des phosphoramides monosoufrés **41** :

Une solution de 4.5 mmol de phosphoramide **16** dans 35 ml de THF fraîchement distillé est placée sous atmosphère inerte dans un tétracol et refroidie à -50°C . 2.5 ml (5.0 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution de n-butyllithium 2.5 N dans l'hexane sont alors additionnés. Le milieu réactionnel est agité 10 minutes (1 heure pour **16c**) à cette température puis 0.49 g (5.15 mmol, 1.15 équiv.) de diméthyldisulfure (ou de méthylthiosulfonate de méthyle) sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 1 heure supplémentaire à -50°C , puis est hydrolysé rapidement par 15 ml d'une solution saturée de NaCl. (Le milieu réactionnel relatif à la structure phényle est placé à température ambiante avant l'hydrolyse). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x20 ml), séchée (MgSO_4) et le solvant évacué à l'évaporateur rotatif.

1.1.1.1. *N*-méthyl-*N*-(3-méthylthio-1-phénylprop-1-én-1-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **41a** :



41a

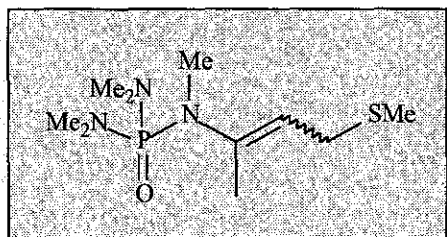
Rdt=74% ($\text{E}^+=\text{MeSSMe}$)
Rdt=100% ($\text{E}^+=\text{MeSSO}_4\text{Me}$)

Huile jaune pâle
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OPS}$
$M=327.42$
C 55.02% H 8.00% N 12.83%
O 4.89% P 9.46% S 9.79%
Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3056, 2917, 2804, 1633, 1603, 1490, 1446$ et 1299 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=2.18$ (s, 3H, S- CH_3), 2.61 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.1$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.89 [d, $^3J_{\text{H-P}}=8.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-C(Ph)=CH}$], 3.52 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=7.7$ Hz and $^5J_{\text{H-P}}=1.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$), 5.81 [td, $^3J_{\text{H-H}}=7.7$ Hz and $^4J_{\text{H-P}}=1.6$ Hz, 1H, C(Ph)=CH], 7.26-7.53 (m, 5H, C_6H_5) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=15.3$ (S- CH_3), 31.4 ($\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$), 37.4 [d, $^2J_{\text{C-P}}=2.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-C(Ph)=CH}$], 36.8 [d, $^2J_{\text{C-P}}=1.8$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 123.8 [d, $^3J_{\text{C-P}}=4.8$ Hz, C(Ph)=CH], 126.5, 127.6, 128.0 ($\text{C}^2, \text{C}^3, \text{C}^4$ de C_6H_5), 139.4 (C^1 de C_6H_5), 144.1 [C(Ph)=CH] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=17.99$; SM (EI^+) m/z calculé pour

$C_{15}H_{26}N_3OPS$ $[M]^+$ 327.4 trouvé 326 $[[M-1]^+$, 5%], 280 $[[M-SCH_3]^+$, 30%], 192 $[[M-(Me_2N)_2PO]^+$, 5%), 135 $[[Me_2N)_2PO]^+$, 100%].

1.1.1.2. *N-méthyl-N-(4-méthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide*
41b :



41b

Rdt=64% ($E^+=MeSSMe$)
Rdt=60% ($E^+=MeSSO_4Me$)

Huile jaune pâle

$C_{10}H_{24}N_3OPS$

$M=265.35$

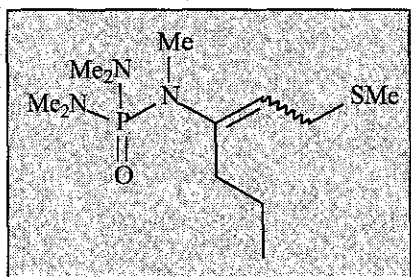
C 45.26% H 9.12% N 15.84%

O 6.03% P 11.67% S 12.08%

Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2915, 2837, 2803, 1662, 1458, 1375$ et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.89-1.90$ [m, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.11 (s, 3H, S- CH_3), 2.68 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.77 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Ph)=CH$], 3.26 (d, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz, 2H, CH_2-S-CH_3), 5.32 [t, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz, 1H, $C(Me)=CH$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=15.4$ (S- CH_3), 21.0 [$CH_3-C(N)=CH$], 30.9 (CH_2-S-CH_3), 36.0 [d, $^2J_{C-P}=2.4$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.9 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 123.0 [d, $^3J_{C-P}=6.1$ Hz, $C(Me)=CH$], 140.6 [$C(Me)=CH$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=17.83$; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{10}H_{24}N_3OPS$ $[M]^+$ 265.4 trouvé 264 $[[M-1]^+$, 17%], 135 $[[Me_2N)_2PO]^+$, 100%].

1.1.1.3. *N*-méthyl-*N*-(1-méthylthiohex-2-én-3-yl)bisdiméthylaminophosphoramide
41c :



41c

Rdt=79% ($E^+=MeSSMe$)
Rdt=55% ($E^+=MeSSO_4Me$)

Huile jaune
 $C_{12}H_{28}N_3OPS$
M=293.41
C 49.12% H 9.62% N 14.32%
O 5.45% P 10.56% S 10.93%
Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2950, 2916, 2868, 2803, 1655, 1458 et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =0.95 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.46-1.62 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.11 (s, 3H, S- CH_3), 2.19 (t, $^3J_{H-H}$ =7.5 Hz, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.67 [d, $^3J_{H-P}$ =9.1 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.79 [d, $^3J_{H-P}$ =8.7 Hz, 3H, $CH_3-N-C(Pr)=CH$], 3.28 (dd, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz and $^5J_{H-H}$ =0.9 Hz, 2H, CH_2-S-CH_3), 5.29 [td, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz and $^4J_{H-H}$ =0.8 Hz, 1H, $C(Pr)=CH$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =13.6 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 15.1 (S- CH_3), 20.4 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 30.6 (CH_2-S-CH_3), 36.7 [d, $^2J_{C-P}$ =3.7 Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$ et $[(CH_3)_2N]_2PO$], 37.4 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 121.2 [d, $^3J_{C-P}$ =4.9 Hz, $C(Pr)=CH$], 144.7 [$C(Pr)=CH$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =17.70 ; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{12}H_{28}N_3OPS$ [M] $^+$ 293.4 trouvé 294 [$[M+1]^+$, 26%], 246 [$[M-SCH_3]^+$, 100%], 135 [$[(Me_2N)_2PO]^+$, 42%], 44 [$[Me_2N]^+$, 15%].

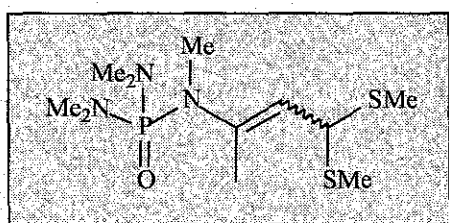
1.1.2. Préparation des phosphoramides dithiocétals **42** :

Procédure dite « successive » ; Une solution de 4.5 mmol de phosphoramide **16** dans 35 ml de THF fraîchement distillé est placée sous atmosphère inerte dans un tétracol puis refroidie à $-50^\circ C$. 2.0 ml (5.0 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Après 10 minutes ou 1 heure d'agitation à cette température respectivement pour **16b** ou **16c**, 0.49 g (5.15 mmol, 1.15 équiv.) de diméthyldisulfure sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à $-50^\circ C$, placé à température ambiante puis 15 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl sont additionnés rapidement. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées ($MgSO_4$), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu brut huileux ainsi obtenu est alors traité de la même façon que précédemment ; Ainsi

après avoir été dilué dans 35 ml de THF, placé dans un tétracol sous atmosphère inerte et refroidi à -50°C , 2.0 ml (5.0 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane sont additionnés. Le mélange est agité à cette température durant 10 minutes ou 1 heure selon la structure méthyle ou propyle, puis 0.49 g (5.15 mmol, 1.15 équiv.) de diméthyldisulfure sont additionnés. Le mélange est agité 1.5 heures supplémentaires puis rapidement hydrolysé à -50°C par 15 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées sous pression réduite.

Procédure « one-pot » ; Une solution de 4.5 mmol de phosphoramide **16** dans 35 ml de THF fraîchement distillé est placée sous atmosphère inerte dans un tétracol puis refroidie à -50°C . 1.9 ml (4.75 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane sont alors additionnés. Après 10 minutes ou 1 heure d'agitation à cette température respectivement pour **16b** ou **16c**, 0.47 g (5.0 mmol, 1.1 équiv.) de diméthyldisulfure sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -50°C , puis de nouveau 1.9 ml (4.75 mmol, 1.05 équiv.) de la solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane sont additionnés. Le mélange est agité à -50°C 10 minutes (**16b**) ou 1 heure (**16c**), puis 0.47 g (5.0 mmol, 1.1 équiv.) de diméthyldisulfure sont de nouveau additionnés. Le milieu réactionnel est alors agité 1.5 heures supplémentaires à basse température puis est rapidement hydrolysé par 15 ml de la solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées sous pression réduite.

*1.1.2.1. N-méthyl-N-(4,4-diméthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **42b** :*



42b

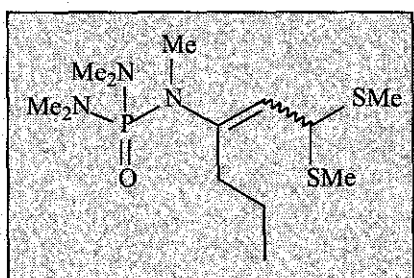
Rdt=69% (procédure successive)
Rdt=64% (procédure «one-pot»)

Huile jaune
$\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OPS}_2$
M=311.44
C 42.42% H 8.41% N 13.49%
O 5.14% P 9.95% S 20.59%
Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2916, 2837, 2805, 1654, 1456, 1435, 1376 et 1297 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : δ_{H} =1.91-1.92 [m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(N)=CH}$], 2.16 (s, 6H, $2 \times \text{S-CH}_3$), 2.69 [d, $^3J_{\text{H-P}}$ =9.5 Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.84 [d, $^3J_{\text{H-P}}$ =8.7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-C(Ph)=CH}$], 4.77 [d, $^3J_{\text{H-H}}$ =10.7 Hz, 1H, CH-(S-Me)_2], 5.28 [d, $^3J_{\text{H-H}}$ =10.7 Hz, 1H, C(Me)=CH] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : δ_{C} =12.9 (S-CH₃), 20.9 [$\text{CH}_3\text{-C(N)=CH}$], 36.0 [d, $^2J_{\text{C-P}}$ =2.4 Hz, CH_3 -

N-C(Me)=CH], 36.7 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 48.2 [CH(S-Me)₂], 123.8 [d, $^3J_{C-P}=6.1$ Hz, C(Me)=CH], 140.0 [C(Me)=CH]; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl₃): $\delta_P=17.43$; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₆N₃OPS₂ [M]⁺ 311.4 trouvé 311 [[M]⁺, 3%], 264 [[M-SMe]⁺, 63%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

1.1.2.2. N-méthyl-N-(1,1-diméthylthiohex-2-én-3-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide 42c :



42c

Rdt=84% (procédure successive)

Rdt=74% (procédure « one-pot »)

Huile jaune
C₁₃H₃₀N₃OPS₂
M=339.49
C 45.99% H 8.91% N 12.38% O 4.71%
P 9.12% S 18.89%
Z uniquement

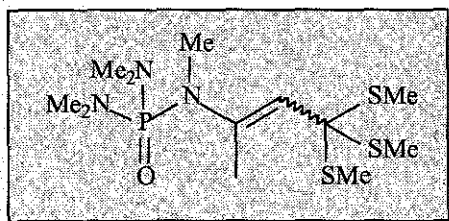
IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹: $\nu_{max}=2955, 2917, 2873, 2803, 1648, 1458$ et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, CDCl₃): $\delta_H=0.95$ (t, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.46-1.61 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.17 (s, 6H, 2xS-CH₃), 2.21 (t, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.69 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.87 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 4.78 [d, $^3J_{H-H}=10.3$ Hz, 1H, CH(SMe)₂], 5.24 [d, $^3J_{H-H}=10.3$ Hz, 1H, C(Pr)=CH]; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl₃): $\delta_C=13.1$ (S-CH₃), 13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 36.7 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH et [(CH₃)₂N]₂PO], 37.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 48.4 [CH(SMe)₂] 122.4 [d, $^3J_{C-P}=4.9$ Hz, C(Pr)=CH], 144.2 [C(Pr)=CH]; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl₃): $\delta_P=17.33$; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₃H₃₀N₃OPS₂ [M]⁺ 339.5 trouvé 338 [[M-1]⁺, 5%], 292 [[M-SCH₃]⁺, 52%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%], 44 [[Me₂N]⁺, 38%].

1.1.3. Préparation du phosphoramide trisoufré 43b :

A une solution de 4.5 mmol de phosphoramide 16b dans 15 ml de THF refroidie à -50°C sont additionnés sous atmosphère inerte 1.9 ml (4.95 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane. Après 10 minutes d'agitation, 0.47 g (5.0 mmol, 1.1 équiv.) de diméthylsulfure sont additionnés. Le mélange est agité 1 heure supplémentaire à -50°C. Cette séquence (n-butyllithium, 10 minutes, diméthylsulfure, 1 heure) est répétée encore deux fois, puis le milieu réactionnel est hydrolysé rapidement à -50°C par 15 ml d'une

solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées sous pression réduite.

1.1.3.1. N-méthyl-N-(4,4,4-triméthylthiobut-2-én-2-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide 43b :



43b (Rdt=81%)

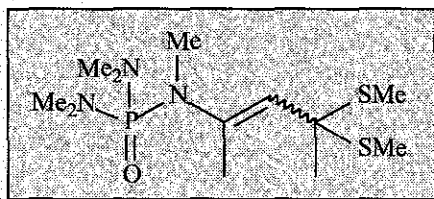
Huile jaune C ₁₂ H ₂₈ N ₃ OPS ₃ M=357.53 C 40.31% H 7.89% N 11.75% O 4.48% P 8.66% S 26.90% Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2915, 2842, 2806, 1646, 1456, 1435, 1372, 1347 et 1299 ;
 RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.00-2.03 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.18 (s, 9H, 3×SCH₃), 2.71 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.89 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.28 (s, 1H, C=CH) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=13.8 (SCH₃), 23.2 [CH₃-C(N)=CH], 36.7 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.9 [CH₃-N-C(Me)=CH], 68.1 [C(SCH₃)₃], 124.4 [d, ³J_{C-P}=8.5 Hz, C(Me)=CH], 142.4 [C(Me)=CH] ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_P=17.91.

1.1.4. Préparation des phosphoramides dithiocétals 44 :

A une solution de 4.5 mmol de phosphoramide **16** dans 15 ml de THF refroidie à -50°C sont additionnés sous atmosphère inerte 1.9 ml (4.95 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium dans l'hexane. Après 10 minutes d'agitation (**16b**) ou 1 heure (**16c**), 0.47 g (5.0 mmol, 1.1 équiv.) de diméthylsulfure sont additionnés. Le mélange est agité 1 heure supplémentaire à -50°C. Cette séquence (n-butyllithium, 10 minutes (ou 1 heure pour **16c**), diméthylsulfure, 1 heure) est répétée une fois à -50°C, puis de nouveau 1.9 ml (4.95 mmol, 1.05 équiv.) de la solution de n-butyllithium sont additionnés à cette température sur le mélange réactionnel. Après 10 minutes (**16b**) ou 1 heure (**16c**) d'agitation, 767 mg (5.4 mmol, 1.2 équiv.) de iodométhane sont additionnés. Le mélange est agité 3 heures supplémentaires à -50°C, puis est rapidement hydrolysé à cette température par 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées sous pression réduite.

1.1.4.1. *N*-méthyl-*N*-(4,4-diméthylthiopent-2-én-2-yl)bisdiméthyl
aminophosphoramide **44b** :

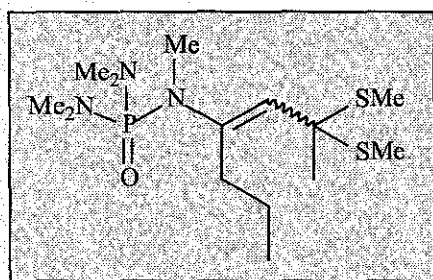


44b (Rdt=94%)

Huile jaune
 $C_{12}H_{28}N_3OPS_2$
 $M=325.47$
 C 44.28% H 8.67% N 12.91%
 O 4.92% P 9.52% S 19.70%
 Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2919, 2867, 2805, 1647, 1458, 1428$ and 1298 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.92$ [s, 3H, $CH-C(SMe)_2-CH_3$], 1.94-1.97 (m, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.10 [s, 6H, $CH-C(SCH_3)_2-Me$], 2.69 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.84 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.32 [d, $^4J_{H-P}=1.2$ Hz, 1H, $C(Me)=CH$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=12.4$ [$CH-C(SCH_3)_2-Me$], 22.3 [$CH_3-C(N)=CH$], 25.6 [$CH-C(SMe)_2-CH_3$], 36.4 [d, $^2J_{C-P}=3.5$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 36.9 [$CH_3-N-C(Me)=CH$], 56.2 [$CH-C(SMe)_2-CH_3$], 127.6 [d, $^3J_{C-P}=7.3$ Hz, $C(Me)=CH$], 139.7 [$C(Me)=CH$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=17.57$; MS (EI^+) m/z calculé pour $C_{12}H_{28}N_3OPS_2$ $[M]^+$ 325.5 trouvé 278 $[[M-SMe]^+$, 34%], 135 $[[Me_2N]_2PO]^+$, 100%].

1.1.4.2. *N*-méthyl-*N*-(2,2-diméthylthiohept-3-én-4-yl)bisdiméthyl
aminophosphoramide **44c** :



44c (Rdt=55%)

Huile jaune
 $C_{14}H_{32}N_3OPS_2$
 $M=353.52$
 C 47.57% H 9.12% N 11.89%
 O 4.53% P 8.76% S 18.14%
 Z uniquement

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2950, 2917, 2873, 2804, 1643, 1485, 1455$ et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.95$ (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.47-1.62 (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.92 [s, 3H, $CH-C(SMe)_2-CH_3$], 2.11 (s, 6H, $2 \times SCH_3$), 2.25 (t, $^3J_{H-H}=7.5$ Hz,

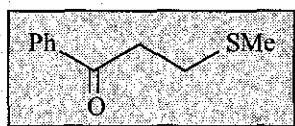
2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.69 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.88 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.24 [s, 1H, C(Pr)=CH]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=12.4 [CH-C(SCH₃)₂-Me], 13.2 (CH₃-CH₂-CH₂), 21.2 (CH₃-CH₂-CH₂), 25.6 [CH-C(SMe)₂-CH₃], 38.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 36.0-37.0 [CH₃-N-C(Pr)=CH et (CH₃)₂N]₂PO], 56.2 [CH-C(SCH₃)₂-Me], 125.8 [d, ³J_{C-P}=7.3 Hz, C(Pr)=CH], 143.5 [C(Pr)=CH]; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=17.50.

1.2. Hydrolyse de la fonction ènephosphoramide ; préparation des dérivés dicarbonylés 1,3 monoprotégés :

1.2.1. Préparation de la cétone monosoufrée 45a :

La fonction ènephosphoramide du composé 41a est hydrolysée selon le même mode opératoire que celui décrit au paragraphe 2.1 du Chapitre III.

1.2.1.1. 3-méthylthio-1-phénylpropan-2-one 45a :



45a (Rdt=70%)

Solide blanc
C ₁₀ H ₁₂ OS
M=180.26
C 66.63% H 6.71% O 8.88%
S 17.78%
F=36°C

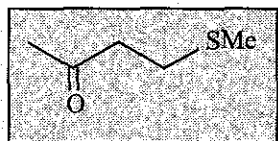
IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{max}=3057, 3016, 2916, 2852, 1686, 1597, 1582 et 1448 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.17 (s, 3H, S-CH₃), 2.91 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂], 3.29 [t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, C(O)-CH₂-CH₂], 7.43-7.99 (m, 5H, C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=15.7 (S-CH₃), 28.3 [C(O)-CH₂-CH₂], 127.7, 128.5, 133.1 (C², C³, C⁴ de C₆H₅), 136.5 (C¹ de C₆H₅), 198.2 (C=O) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₀H₁₂OS [M]⁺ 180.3 trouvé 180 [[M]⁺, 28%], 133 [[M-SMe]⁺, 43%], 105 [[PhCO]⁺, 100%], 77 [[Ph]⁺, 45%], 75 [M-PhCO]⁺, 15%].

1.2.2. Préparation des dérivés dicarbonylés 45, 46, 47, 48 et 49 :

A 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique ajustée au pH-mètre à pH 2.0 (structure méthyle) ou à pH 1.5 (structure propyle), sont additionnées 4.0 mmol de phosphoramide soufrés 41, 42, 43 ou 44 diluées dans 25 ml d'éther. Le mélange est vigoureusement agité à température ambiante. Le pH est ajusté toutes les demi-heures par ajout de quelques gouttes d'une solution aqueuse d'HCl 10⁻¹ N. Après 4 heures d'agitation, la

phase aqueuse est saturée par ajout de NaCl puis extraite à l'éther (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées sous pression réduite.

1.2.2.1. 4-méthylthiobutan-2-one **45b** :

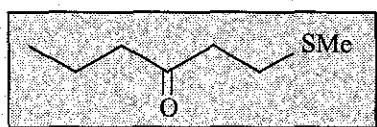


45b (Rdt=51%)

Huile incolore
C₅H₁₀OS
M=118.19
C 50.81% H 8.53% O 13.54%
S 27.12%
R_f=0.20 (AcOEt-Hep : 1-7)
Eb=106°C/55 Torr

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2960, 2917, 2858, 1718, 1424 et 1360 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.11 (s, 3H, S-CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃-CO), 2.73 [s, 4H, C(O)-CH₂-CH₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=15.7 (S-CH₃), 27.8 [C(O)-CH₂-CH₂], 30.0 (CH₃-CO), 43.2 [C(O)-CH₂-CH₂], 206.7 (C=O).

1.2.2.2. 1-méthylthiohexan-3-one **45c** :

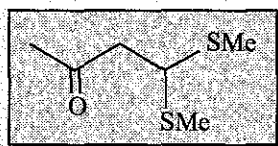


45c (Rdt=36%)

Huile incolore
C₇H₁₄OS
M=146.25
C 57.49% H 9.65% O 10.94%
S 21.92%
R_f=0.30 (AcOEt-Hep : 1-14)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2962, 2918, 2875, 1713, 1458, 1427, 1410 et 1370 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.54-1.70 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.11 (s, 3H, S-CH₃), 2.41 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.70-2.73 [m, 4H, C(O)-CH₂-CH₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=13.6 (CH₃-CH₂-CH₂), 15.7 (S-CH₃), 17.1 (CH₃-CH₂-CH₂), 27.9 [C(O)-CH₂-CH₂], 42.3 [C(O)-CH₂-CH₂], 44.9 (CH₃-CH₂-CH₂), 209.1 (C=O).

1.2.2.3. 4,4-diméthylthiobutan-2-one **46b** :



46b (Rdt=67%)

Huile incolore

$C_6H_{12}OS_2$

M=164.28

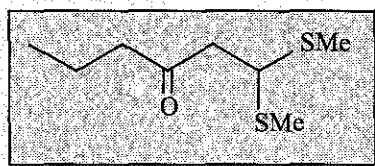
C 43.87% H 7.36% O 9.74%

S 39.03%

$R_f=0.30$ (AcOEt-Hep : 1-7)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2977, 2917, 2868, 1717, 1422$ et 1359 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=2.13$ (s, 6H, $2 \times SCH_3$), 2.20 (CH_3-CO), 2.89 [d, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 1H, $CH(SMe)_2$], 4.18 [t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 2H, $C(O)-CH_2-CH$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.0$ ($2 \times SCH_3$), 30.4 (CH_3-CO), 48.2 [$CH(SMe)_2$], 48.9 [$C(O)-CH_2-CH$], 204.3 ($C=O$) ; MS (EI^+) m/z calculé pour $C_6H_{12}OS_2$ [M] $^+$ 164.3 trouvé 164 [M] $^+$, 43%], 117 [$[M-SMe]^+$, 100%].

1.2.2.4. 1,1-diméthylthiohexan-3-one **46c** :



46c (Rdt=36%)

Huile incolore

$C_8H_{16}OS_2$

M=192.33

C 49.96% H 8.38% O 8.32%

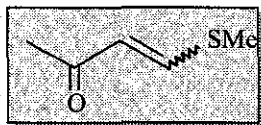
S 33.34%

$R_f=0.39$ (AcOEt-Hep : 1-14)

Eb=58-61°C/0.02 Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2962, 2917, 2874, 1716, 1458, 1422$ et 1367 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.93$ (t, $^3J_{H-H}=7.4$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), $1.55-1.70$ (m, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 2.13 [s, 6H, $CH(SCH_3)_2$], 2.42 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 2.85 [d, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 2H, $C(O)-CH_2-CH(SMe)_2$], 4.20 [t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 1H, $C(O)-CH_2-CH(SMe)_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.1$ ($CH_3-CH_2-CH_2$), 13.6 [$C(O)-CH_2-CH(SCH_3)_2$], 16.7 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 45.4 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 48.1 [$C(O)-CH_2-CH(SMe)_2$], 48.4 [$C(O)-CH_2-CH(SMe)_2$], 206.7 ($C=O$) ; MS (EI^+) m/z calculé pour $C_8H_{16}OS_2$ [M] $^+$ 192.3 trouvé 192 [M] $^+$, 4%], 145 [$[M-SMe]^+$, 9%], 71 [$[M-Pr]^+$, 100%].

1.2.2.5. 4-méthylthiobut-3-én-2-one **47b** :

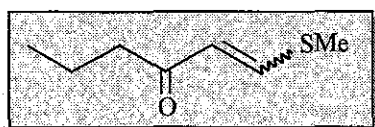


47b (Rdt=17%)

Solide blanc
C ₅ H ₈ OS
M=116.18
C 51.69% H 6.94% O 13.77%
S 27.60%
R _f ^Z =0.13 (AcOEt-Hep: 1-7)
Z/E : 94/6

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3052, 2985, 2924, 1660 et 1630 ; **Isomère Z** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.24 (s, 3H, CH₃-CO), 2.35 (s, 3H, CH=CH-S-CH₃), 6.03 (d, ³J_{H-H}=15.2 Hz, 1H, CH=CH-SMe), 7.67 (d, ³J_{H-H}=15.2 Hz, 1H, CH=CH-SMe) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =14.4 (CH=CH-S-CH₃), 27.3 (CH₃-CO), 123.1 (CH=CH-SMe), 147.0 (CH=CH-SMe), 194.4 (C=O) ; MS (EI⁺) m/z calculé pour C₅H₈OS [M]⁺ 116.2 trouvé 116 [[M]⁺, 30%], 101 [[M-SMe]⁺, 100%]. **Isomère E** : Quantités trop faibles pour analyse spectrale.

1.2.2.6. 1-méthylthiohex-1-én-3-one **47c** :



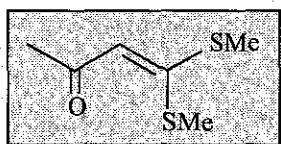
47c (Rdt=48%)

Huile incolore
C ₇ H ₁₂ OS
M=144.23
C 58.29% H 8.39% O 11.09% S 22.23%
Z/E : 85/15
R _f ^Z =0.20 (AcOEt-Hep : 1-14)
R _f ^E =0.24 (AcOEt-Hep : 1-14)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2961, 2930, 2873 et 1655 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₇H₁₂OS [M]⁺ 144.2 trouvé 144 [[M]⁺, 5%], 101 [[M-Pr]⁺, 100%], 73 [[M-(Pr-CO)]⁺, 16%] ; **isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.94 (t, ³J_{H-H}=7.4 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.58-1.73 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.35 (s, 3H, CH=CH-SCH₃), 2.48 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 6.04 [d, ³J_{H-H}=15.1 Hz, 1H, C(O)CH=CH-SMe], 7.69 [d, ³J_{H-H}=15.1 Hz, 1H, C(O)CH=CH-SMe] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 14.3 (CH=CH-SCH₃), 17.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 42.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 122.1 [C(O)-CH=CH-SMe],

145.9 [C(O)-CH=CH-SMe], 196.6 (C=O). **isomère Z** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=0.94$ (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.58-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.38 (s, 3H, CH=CH-SCH_3), 2.48 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 6.30 [d, $^3J_{\text{H-H}}=15.1$ Hz, 1H, C(O)CH=CH-SMe], 7.02 [d, $^3J_{\text{H-H}}=15.1$ Hz, 1H, C(O)CH=CH-SMe]; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=13.7$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 14.3 (CH=CH-SCH_3), 17.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 44.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 119.7 [C(O)-CH=CH-SMe], 151.1 [C(O)-CH=CH-SMe], 199.4 (C=O).

1.2.2.7. 4,4-diméthylthiobut-3-én-2-one **48b** :

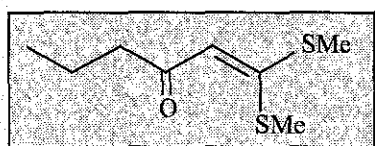


48b (Rdt=38%)

Solide blanc
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{OS}_2$
 $M=162.26$
 C 44.41% H 6.21% O 9.86%
 S 39.52%
 $R_f=0.16$ (AcOEt-Hep: 1-7)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3046, 1963, 2924, 2872, 1648$ et 1490 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=2.24$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.44 (s, 3H, CH=CH-SCH_3), 2.47 (s, 3H, CH=CH-SCH_3), 6.03 [s, 1H, CH=CH-(SMe)_2]; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=14.7$ (CH=CH-SCH_3), 17.2 (CH=CH-SCH_3), 27.7 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 112.6 [C(O)-CH=CH], 162.7 [CH=C(SMe)_2], 195.6 (C=O).

1.2.2.8. 1,1-diméthylthiohex-1-én-3-one **48c** :



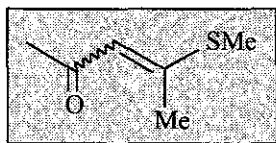
48c (Rdt=16%)

Huile incolore
 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{OS}_2$
 $M=190.32$
 C 50.49% H 7.41% O 8.41%
 S 33.69%
 $R_f=0.15$ (AcOEt-Hep: 1-14)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=3052, 2962, 2924, 2873, 1646$ et 1488 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=0.94$ (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.58-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.42 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.44, 2.46 [$\text{CH=C(SCH}_3)_2$], 6.03 (s, 1H, C(O)-CH=C(SMe)_2); RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=13.9$ ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 14.7 (CH=CH-S-CH_3), 17.1 (CH=CH-S-CH_3), 18.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 45.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 112.6

[C(O)-CH=C], 162.7 [CH=C(SMe)₂], 195.6 (C=O); MS (EI⁺) m/z calculé pour C₈H₁₄OS₂ [M]⁺ 190.3 trouvé 190 [[M]⁺, 11%], 175 [[M-Me]⁺, 20%], 147 [[M-Pr]⁺, 100%], 143 [[M-SMe]⁺, 11%], 71 [[Pr-CO]⁺, 58%].

1.2.2.9. 4-méthylthiopent-3-én-2-one **49b** :

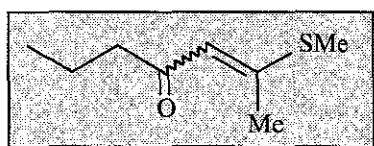


49b (Rdt=90%)

Solide blanc
C ₆ H ₁₀ OS
M=130.20
C 55.35% H 7.74% O 12.29%
S 24.62%
Z/E : 53/47
R _f ^Z =0.16 (Et ₂ O-Pe : 1-4)
R _f ^E =0.37 (Et ₂ O-Pe : 1-4)

SM (EI⁺) m/z calculé pour C₆H₁₀OS [M]⁺ 130.2 trouvé 130 [[M]⁺, 29%], 115 [[M-CH₃]⁺, 100%], 87 [[M-MeCO]⁺, 25%]; **isomère E** : IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{max}=2949, 2923, 2857, 1672, 1564, 1375 et 1355; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.19 [s, 3H, CH=C(Me)SCH₃], 2.30 (s, 3H, CH₃-CO), 2.40 (s, 3H, CH=C(SMe)CH₃), 5.86 [s, 1H, C(O)-CH=C]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=14.8 [CH=C(Me)SCH₃], 21.3 [CH=C(SMe)CH₃], 31.3 (CH₃-CO), 115.7 [C(O)-CH=C], 159.8 [CH=C(Me)SMe], 194.1 (C=O); **isomère Z** : IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{max}=2985, 2927, 1656 et 1540; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=2.16 [s, 3H, CH=C(Me)SCH₃], 2.22 (s, 3H, CH=C(SMe)CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃-CO), 6.30 [s, 1H, C(O)-CH=C]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=14.2 [CH=C(Me)SCH₃], 23.6 [CH=C(SMe)CH₃], 30.1 (CH₃-CO), 120.3 [C(O)-CH=C], 159.2 [CH=C(Me)SMe], 195.8 (C=O).

1.2.2.10. 2-méthylthiohept-2-én-4-one **49c** :



49c (Rdt=44%)

Solide blanc
C ₈ H ₁₄ OS
M=158.26
C 60.72% H 8.92% O 10.11%
S 20.26%
Z/E : 75/25
R _f ^Z =0.57 (Et ₂ O-Pe : 1-8)
R _f ^E =0.17 (Et ₂ O-Pe : 1-8)

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2959, 2921, 2872, 1676, 1425 et 1375 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₈H₁₄OS [M]⁺ 158.3 trouvé 158 [[M]⁺, 12%], 143 [[M-Me]⁺, 25%], 115 [[M-Pr]⁺, 100%], 87 [[M-PrCO]⁺, 30%], 71 [[PrCO]⁺, 38%]; **isomère Z**: RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.94 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.57-1.71 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.30 [s, 3H, CH=C(Me)SCH₃], 2.40 [s, 3H, CH=C(SMe)CH₃], 2.41 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 5.85 [s, 1H, C(O)CH=C]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.6 (CH₃-CH₂-CH₂), 14.9 [CH=C(Me)SCH₃], 17.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 21.3 [CH=C(SMe)CH₃], 46.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 115.5 [C(O)CH=C], 159.2 [CH=C(SMe)CH₃], 197.0 (C=O); **isomère E** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.55-1.73 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.23 [s, 3H, CH=C(SMe)CH₃], 2.33 [s, 3H, CH=C(Me)SCH₃], 2.39 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 6.29 [s, 1H, C(O)CH=C]; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 14.2 [CH=C(Me)SCH₃], 18.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 23.6 [CH=C(SMe)CH₃], 44.9 (CH₃-CH₂-CH₂), 119.9 [C(O)CH=C], 158.7 [CH=C(SMe)CH₃], 198.6 (C=O).

2. Synthèse des phosphoramides acétals 51, accès aux dicétones (1,5), (1,6) et (1,7) :

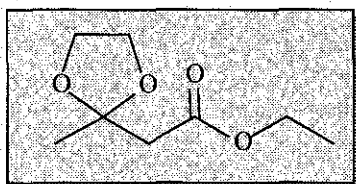
2.1. Préparation des acétals halogénés 50(Y^m, n, X) :

2.1.1. Préparation du deuxième terme iodé 50(Y², 2, I) :

2.1.1.1. Protection par le dioxolanne :

9.93 g (160 mmol, 1.05 équiv.) d'éthylène glycol sont additionnés à une solution de 20.0 g (153.7 mmol) d'acétylacétate d'éthyle dans 70 ml de benzène anhydre. Le monocol est surmonté d'un Dean-Stark. Après addition d'une quantité catalytique d'APTS monohydraté (0.1 g), le mélange est porté à reflux jusqu'à stabilisation du volume d'eau éliminé (environ 6 heures), puis refroidi à température ambiante. Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif, et le résidu huileux distillé sous pression réduite.

- 2-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)éthanoate d'éthyle :



Rdt=77%

Huile incolore

C₈H₁₄O₄

M=174.20

C 55.16% H 8.10% O 36.74%

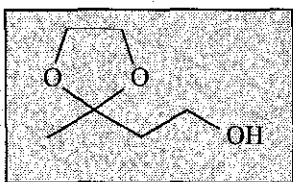
Eb=57-58°C/5 Torr

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2984, 2939, 2890, 1739, 1447, 1369 et 1049 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.27 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.51 [s, 3H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 2.67 (s, 2H, CH₂-CO-O), 3.98 (s, 4H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)), 4.16 (q, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.90 (O-CH₂-CH₃), 24.19 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 43.95 (CH₂-CO-O), 60.21 (O-CH₂-CH₃), 64.50 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 107.35 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 169.16 (C=O).

2.1.1.2. Réduction en alcool par LiAlH₄ :

4.88 g (28 mmol) de l'ester préparé précédemment sont dilués dans 80 ml d'éther anhydre et introduits sous atmosphère inerte dans un tétacol. 50 ml (50 mmol, 1.8 équiv.) d'une solution 1M de LiAlH₄ dans l'éther anhydre sont additionnés goutte à goutte à température ambiante. On observe alors une exothermie et le milieu réactionnel est à reflux d'éther en fin d'addition. Le mélange est ensuite agité 2 heures à température ambiante, refroidi à +5°C par un bain de glace, puis hydrolysé lentement par 20 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu jaune visqueux ainsi obtenu est rapidement filtré sur colonne de silice de manière à éliminer les sels d'aluminium résiduels.

• 2-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)éthan-1-ol :



Rdt=83%

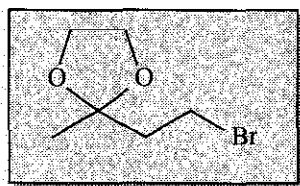
Huile incolore C ₆ H ₁₂ O ₃ M=132.16 C 54.53% H 9.15% O 36.32% R _f =0.55 (Et ₂ O)
--

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3415, 2982, 2950, 2886, 1379 et 1051 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.37 [s, 3H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 1.96 (t, ³J_{H-H}=5.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH), 2.79 (t, ³J_{H-H}=5.5 Hz, 1H, OH), 3.77 (q, ³J_{H-H}=5.5 Hz et ³J_{H-H}=5.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH), 4.00 [s, 4H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =23.82 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 40.24 (CH₂-CH₂-OH), 58.96 (CH₂-CH₂-OH), 64.52 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 110.50 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)].

2.1.1.3. Bromation par PBr_3 :

2.51 g (19 mmol) d'alcool préparé précédemment sont dilués dans 40 ml d'éther anhydre et placés sous atmosphère inerte dans un tétracol. 2.83 g (10.45 mmol, 0.55 équiv.) de PBr_3 sont additionnés lentement à température ambiante. Une exothermie est alors observée et le milieu réactionnel est à reflux d'éther en fin d'addition. Le mélange réactionnel est porté à reflux 4 heures, refroidi à température ambiante, puis 1.5 ml (19 mmol, 1 équiv.) de pyridine sont additionnés. Un précipité blanc apparaît et le mélange est agité 5 minutes à température ambiante. On hydrolyse ensuite par 20 ml d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3×30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées ($MgSO_4$), puis concentrées sous pression réduite. Le résidu brun ainsi obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice.

- 2-(2-bromoéthyl)-2-méthyl-1,3-dioxolanne **50(Y², 2, Br)** :



50(Y², 2, Br) (Rdt=37%)

Huile incolore
$C_6H_{11}BrO_2$
M=195.06
C 36.95% H 5.68% Br 40.96%
O 16.40%
$R_f=0.52$ (Et ₂ O-Hep : 1-1)

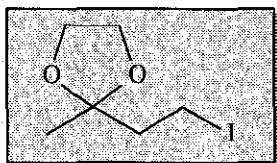
IR (pastille de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2983, 2950, 2930, 2883, 1447, 1377$ et 1058 ; RMN ¹H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.33$ [s, 3H, $CH_3-C(O-CH_2-CH_2-O)$], 2.23-2.30 (m, 2H, CH_2-CH_2-Br), 2.38-2.45 (m, 2H, CH_2-CH_2-Br), 3.93-3.96 [m, 4H, $CH_3-C(O-CH_2-CH_2-O)$] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=24.01$ [$CH_3-C(O-CH_2-CH_2-O)$], 26.84 (CH_2-CH_2-Br), 42.76 (CH_2-CH_2-Br), 64.77 [$CH_3-C(O-CH_2-CH_2-O)$], 109.02 [$CH_3-C(O-CH_2-CH_2-O)$].

2.1.1.4. Echange d'halogène :

1.49 g (7.64 mmol) de cétal bromé préparé précédemment dilués dans 40 ml d'acétone anhydre sont placés sous atmosphère inerte dans un tétracol. 5.72 g (38.2 mmol, 5 équiv.) de iodure de sodium sont additionnés, par fraction, à température ambiante. Le mélange est ensuite porté à reflux, et l'avancement de la réaction est suivi par ccm. Dès que la réaction est totale (environ 2 heures), la solution est refroidie à l'ambiante puis concentrée. Le résidu pâteux orange est dilué dans 50 ml d'éther puis lavé par 50 ml d'un mélange 50/50

d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et d'une solution aqueuse à 20% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (décoloration de la solution étherée). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux jaune ainsi obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice.

- 2-(2-iodoéthyl)-2-méthyl-1,3-dioxolanne **50**(Y^2 , 2, I) :



50(Y^2 , 2, I) (Rdt=92%)

Huile incolore
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2$
M=242.06
C 29.77% H 4.58% I 52.43%
O 13.22%
$R_f=0.85$ (Et_2O -Hep : 1-1)

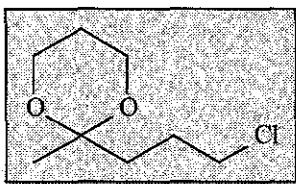
IR (pastille de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=2982, 2929, 2881, 1447, 1378, 1054$ et 1029 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.31$ [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})$], 2.26-2.34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$), 3.13-3.20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$), 3.91-3.98 [m, 4H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=-2.36$ ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$), 23.72 [$\text{CH}_3\text{-C}(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})$], 44.22 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$), 64.80 [$\text{CH}_3\text{-C}(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})$], 109.02 [$\text{CH}_3\text{-C}(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})$].

2.1.2. Préparation des acétals du troisième terme **50**(Y^m , 3, X) :

2.1.2.1. Préparation de l'acétal dioxanne chloré **50**(Y^3 , 3, Cl) :

3.0 g (24.88 mmol) de 5-chloropentan-2-one dilués dans 60 ml de toluène anhydre sont additionnés à 3.8 g (49.76 mmol, 2 équiv.) de propan-1,3-diol préalablement placés dans un monocol surmonté d'un Dean-Stark. 950 mg (5 mmol, 0.2 équiv.) d'APTS monohydraté sont additionnés et le mélange est porté à reflux. Lorsque le volume d'eau éliminé est stabilisé (environ 12 heures) la solution est refroidie à température ambiante puis versée dans un mélange de glace et de 40 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×30 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux jaune ainsi obtenu est distillé sous pression réduite.

- 2-méthyl-2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxane **50(Y³, 3, Cl)** :



50(Y³, 3, Cl) (Rdt=14%)

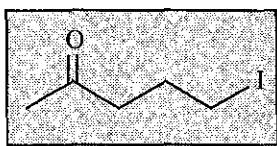
Huile incolore
C ₈ H ₁₅ ClO ₂
M=178.66
C 53.78% H 8.46% Cl 19.84%
O 17.91%
Eb=94°C/ 10 Torr

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2960, 2869, 2714, 1481, 1447, 1247, 1150 et 650 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.40 [s, 3H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-CH₂-O)], 1.52-1.97 [m, 6H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-CH₂-O) et CH₂-CH₂-CH₂-Cl], 3.58 (t, ³J_{H-H}=6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 3.82-3.98 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-O) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.41 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-CH₂-O)], 25.18 (CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 26.50 (CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 35.61 (O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 45.15 (CH₂-CH₂-CH₂-Cl), 59.34 (O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 98.35 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-CH₂-O)].

2.1.2.2. Préparation de la 5-iodopentan-2-one **50(Y¹, 3, I)** :

6.0 g (49.7 mmol) de 5-chloropentan-2-one commerciale dilués dans 300 ml d'acétone anhydre sont placés dans un tétracol. 37.4 g (248.8 mmol, 5 équiv.) de iodure de sodium sont additionnés à température ambiante par fraction. Le mélange est porté à reflux durant 20 heures, refroidi à température ambiante, filtré sur frité puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu pâteux pourpre est dilué dans 300 ml d'éther puis lavé par 200 ml d'un mélange 50/50 d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et d'une solution aqueuse à 20% de Na₂S₂O₃. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther (3×50 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux jaune obtenu est distillé sous pression réduite.

- 5-iodopentan-2-one **50(Y¹, 3, I)** :



50(Y¹, 3, I) (Rdt=80%)

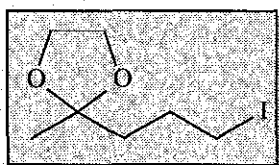
Huile incolore
C ₅ H ₉ IO
M=212.03
C 28.32% H 4.28% I 59.85%
O 7.55%
Eb=78°C/10 Torr

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3000, 2967, 1717, 1425 et 1365 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =2.01-2.13 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 2.17 (s, 3H, CH₃-CO), 2.59 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 3.23 (t, ³J_{H-H}=6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =6.38 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 26.91 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 30.00 (CH₃-CO), 43.67 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 206.99 (C=O).

2.1.2.3. Préparation du dioxolanne iodé **50**(Y², 3, I) :

1.5 g (7.01 mmol) de 5-iodopentan-2-one dilués dans 70 ml de benzène anhydre sont additionnés à 585 mg (9.4 mmol, 1.33 équiv.) d'éthylène glycol préalablement placés dans un monocol surmonté d'un Dean-Stark. 200 mg (1.05 mmol, 0.15 équiv.) d'APTS monohydraté sont additionnés et le mélange est porté à reflux. L'avancement de la réaction est suivi par ccm. Lorsque la réaction est totale (environ 1 heure), la solution est refroidie à température ambiante puis versée dans un mélange de 40 g de glace et de 40 ml d'une solution NaOH 2.5 N. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (K₂CO₃), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux jaune ainsi obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice.

• 2-méthyl-2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolanne **50**(Y², 3, I) :



50(Y², 3, I) (Rdt=65%)

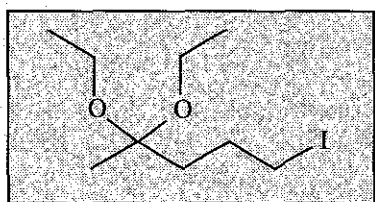
Huile jaune
C ₇ H ₁₃ IO ₂
M=256.08
C 32.83% H 5.12% I 49.56%
O 12.50%
R _f =0.41 (Et ₂ O-Hep : 1-2)

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2980, 2954, 2878, 1475, 1448, 1429, 1376, 1114 et 1043 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.32 [s, 3H, CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 1.71-1.78 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 1.89-2.01 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 3.21 (t, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 3.91-3.97 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =6.94 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 23.80 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)], 28.05 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 39.61 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 64.47 (O-CH₂-CH₂-O), 109.11 [CH₃-C(O-CH₂-CH₂-O)].

2.1.2.4. Préparation de l'acétal iodé diéthylique **50**(Y^d, 3, I) :

8.9 g (42.0 mmol) de 5-iodopentan-2-one sont placés sous atmosphère inerte dans un tétracol. On additionne successivement à température ambiante 12.4 ml (210 mmol, 5 équiv.) d'éthanol anhydre, 800 mg (4.2 mmol, 0.1 équiv.) d'APTS monohydraté, puis 7.47 g (50.4 mmol, 1.2 équiv.) d'orthoformiate d'éthyle. Une exothermie de près de 10°C est observée lors de l'addition de ce dernier. Le mélange est agité à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par ccm. Lorsque la réaction est totale (environ 2 heures), le mélange est versé dans 40 ml d'une solution d'alcoolate de sodium dans l'éthanol, puis 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont ajoutés. L'éthanol est évaporé à l'évaporateur rotatif, puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3×30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (K₂CO₃), puis concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux jaune ainsi obtenu est purifié par filtration rapide sur colonne de silice.

• 5-iodo-2,2-diéthoxypentane **50**(Y^d, 3, I) :



50(Y^d, 3, I) (Rdt=88%)

Huile jaune
C ₉ H ₁₉ IO ₂
M=286.15
C 37.78% H 6.69% I 44.35%
O 11.18%
R _f =0.63 (AcOEt-Hep : 1-7)

IR (pastille de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2971, 2928, 2879, 1442, 1389, 1375, 1128 et 1055 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=1.16 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 6H, 2×CH₃-CH₂-O), 1.29 [s, 3H, CH₃-C(OEt)₂], 1.68-1.77 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 1.81-1.94 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I), 3.19 (t, ³J_{H-H}=6.7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-I) 3.39-3.50 (m, 4H, 2×CH₃-CH₂-O) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=6.72 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 15.30 (2×CH₃-CH₂-O), 22.07 [CH₃-C(OEt)₂], 28.53 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 38.40 (CH₂-CH₂-CH₂-I), 55.40 (2×CH₃-CH₂-O), 100.58 [C(OEt)₂].

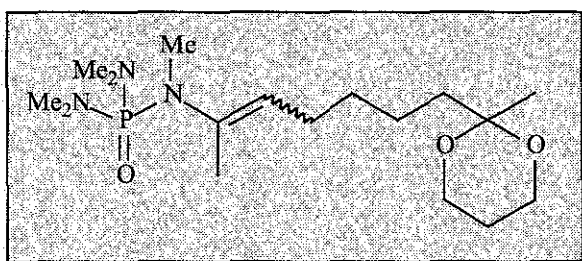
2.2. Réaction des carbanions ènephosphoramides [16^b] et [16^c] avec les acétals halogénés **50 (Y^m, n, X), préparation des ènephosphoramides de type **51** (Y^m, n) :**

Une solution de 4.5 mmol de phosphoramide **16** dans 35 ml de THF fraîchement distillé est placée sous atmosphère inerte dans un tétracol et refroidie à -50°C. 2.5 ml (5.0 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution de n-butyllithium 2.5 N dans l'hexane sont alors additionnés. Le milieu réactionnel est agité 10 minutes (1 heure pour **16c**) à cette température

puis 4.95 mmol (1.1 équiv.) de cétal halogéné sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à -50°C , puis est hydrolysé rapidement à cette température par 20 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×20 ml), séchée (MgSO_4) et le solvant évacué à l'évaporateur rotatif.

2.2.1. Réaction avec le dioxane chloré de troisième terme $\underline{50}(\text{Y}^3, 3, \text{Cl})$:

2.2.1.1. N-méthyl-N-[7-(2-méthyl-1,3-dioxan-2-yl)hept-2-én-2-yl]bisdiméthyl aminophosphoramide $\underline{51b}(\text{Y}^3, 3)$:

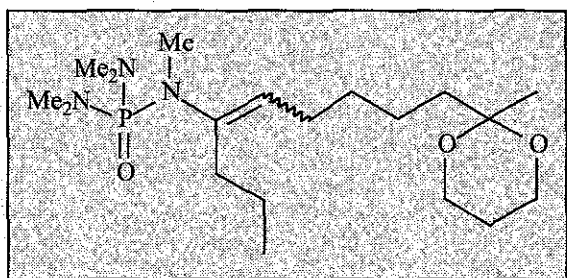


$\underline{51b}(\text{Y}^3, 3)$ (Rdt=70%)

Huile jaune
$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$
M=361.46
C 56.49% H 10.04% N 11.62%
O 13.28% P 8.57%
Z/E : 70/30

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=2924, 2868, 2805, 1670, 1458, 1374, 1297$ et 1211 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.37$ [s, 3H, $\text{CH}_2\text{-C}[\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}]\text{-CH}_3$], 1.52-1.95 [m, 8H, $\text{C}=\text{CH-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-C}$ and $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$], 1.85 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(N)=CH}$], 2.00-2.17 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH-CH}_2$), 2.67 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=9.5$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.72 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}=8.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-C(Me)=CH}$], 3.81-3.99 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 5.16 (t, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=6.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH-CH}_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=20.6$ [$\text{CH}_3\text{-C(N)=CH}$], 21.0 [$\text{CH}_2\text{-C}[\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}]\text{-CH}_3$], 23.3 ($\text{C}=\text{CH-CH}_2$), 25.3 [$\text{CH}_2\text{-C}[\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}]\text{-CH}_3$], 27.4 ($\text{C}=\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.6 [$\text{C}=\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-C}$], 36.8 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 36.9 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}=3.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-C(Me)=CH}$], 38.0 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 59.5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 99.0 [$\text{CH}_2\text{-C}[\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}]\text{-Me}$], 126.8 (d, $^3\text{J}_{\text{C-P}}=6.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH-CH}_2$), 137.9 ($\text{C}=\text{CH-CH}_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{P}}=18.01$; SM (EI^+) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ [M^+] 361.4 trouvé 362 [$[\text{M}+1]^+$, 8%], 346 [$[\text{M-Me}]^+$, 4%], 135 [$[(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}]^+$, 100%], 101 [$[\text{C}(\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O})\text{-Me}]^+$, 44%].

2.2.1.2. *N*-méthyl-*N*-[9-(2-méthyl-1,3-dioxan-2-yl)non-4-én-4-yl]bisdiméthyl
aminophosphoramide **51c** (**Y³**, **3**) :



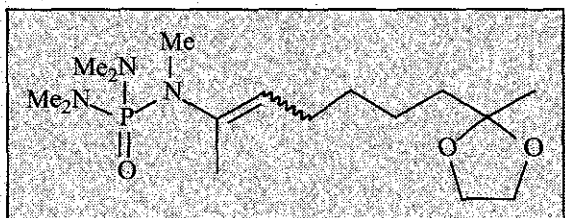
51c (**Y³**, **3**) (Rdt=60%)

Huile jaune
C₁₉H₄₀N₃O₃P
M=389.52
C 58.59% H 10.35% N 10.79%
O 12.32% P 7.95%
Z/E : 75/25

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2955, 2935, 2863, 2805, 1664, 1459, 1371 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.93 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.38 [s, 3H, CH₂-C[O-(CH₂)₃-O]-CH₃], 1.45-1.95 [m, 10H, C=CH-CH₂-(CH₂)₃, CH₃-CH₂-CH₂ and O-CH₂-CH₂-CH₂-O], 2.10-2.20 [m, 4H, CH₂-C(N)=CH-CH₂], 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 3.82-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 5.12 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.5 [CH₂-C[O-(CH₂)₃-O]-CH₃], 20.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 23.3 (C=CH-CH₂), 25.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 27.4 [CH₂-C[O-(CH₂)₃-O]-CH₃], 29.7 [C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂], 36.8-37.0 [CH₃-N-C(Pr)=CH et [(CH₃)₂N]₂PO], 37.9 (C=CH-CH₂), 38.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 59.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 98.9 [CH₂-C[O-(CH₂)₃-O]-CH₃], 125.0 (d, ³J_{C-P}=4.9 Hz, C=CH-CH₂), 142.1 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.00 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₉H₄₀N₃O₃P [M]⁺ 389.5 trouvé 390 [[M+1]⁺, 16%], 374 [[M-Me]⁺, 33%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

2.2.2. Réaction avec le dioxolanne iodé de troisième terme 50 (Y^2 , 3, I) :

2.2.2.1. *N*-méthyl-*N*-[7-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)hept-2-én-2-yl]bisdiméthyl aminophosphoramide 51b (Y^2 , 3) :

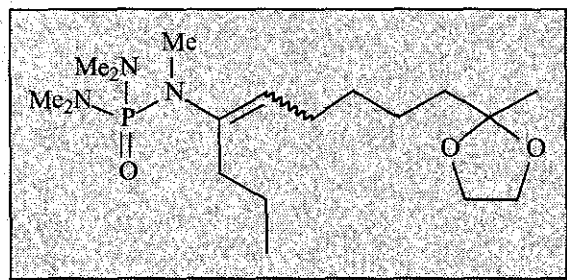


51b (Y^2 , 3) (Rdt=91%)

Huile jaune
 $C_{16}H_{34}N_3O_3P$
 $M=347.44$
 C 55.31% H 9.86% N 12.09%
 O 13.81% P 8.91%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2981, 2930, 2879, 2804, 1670, 1457, 1376$ et 1297 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.31$ [s, 3H, $CH_2-C[O-(CH_2)_2-O]-CH_3$], 1.35-1.41 [m, 2H, $C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2-C$], 1.60-1.67 [m, 2H, $C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2-C$], 1.80-2.00 [m, 2H, $C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2-C$], 1.84 [s, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.09-2.18 [m, 2H, $C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2-C$], 2.66 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.72 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.16 [t, $^3J_{H-H}=6.7$ Hz, 1H, $C=CH-CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=21.1$ [$CH_3-C(N)=CH$], 23.6 [$CH_2-C[O-(CH_2)_2-O]-CH_3$], 24.0 ($C=CH-CH_2$), 27.5 [$C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2-C$], 29.6 [$C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2-C$], 35.7 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.9 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 39.1 [$C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2-C$], 64.5 ($O-CH_2-CH_2-O$), 110.0 [$CH_2-C[O-(CH_2)_2-O]-CH_3$], 126.9 (d, $^3J_{C-P}=6.1$ Hz, $C=CH-CH_2$), 138.0 ($C=CH-CH_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=18.09$; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{16}H_{34}N_3O_3P$ [M] $^+$ 347.4 trouvé 347 [[$M+1$] $^+$, 8%], 332 [[$M-Me$] $^+$, 6%], 212 [[$M-(Me_2N)_2PO$] $^+$, 40%], 135 [[$(Me_2N)_2PO$] $^+$, 100%].

2.2.2.2. *N*-méthyl-*N*-[9-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)non-4-én-4-yl]bisdiméthyl aminophosphoramide 51c (Y^2 , 3) :



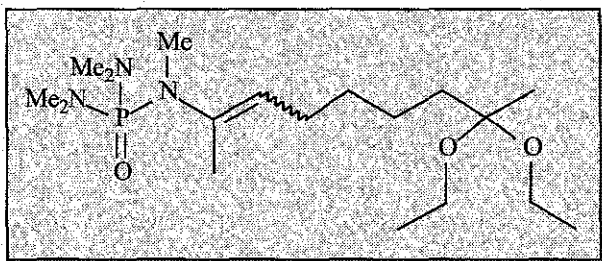
51c (Y^2 , 3) (Rdt=85%)

Huile jaune
 $C_{18}H_{38}N_3O_3P$
 $M=375.49$
 C 57.58% H 10.20% N 11.19%
 O 12.78% P 8.25%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2932, 2868, 2803, 1663, 1458, 1375 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.31 [s, 3H, CH₂-C[O-(CH₂)₂-O]-CH₃], 1.38-1.70 [m, 6H, C=CH-CH₂-(CH₂)₃], 1.43-1.58 [m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂], 2.07-2.20 [m, 4H, CH₂-C(N)=CH-CH₂], 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 3.89-3.96 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 5.12 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 23.6 [CH₂-C[O-(CH₂)₂-O]-CH₃], 24.0 [C=CH-(CH₂)₂-CH₂-CH₂], 27.3 [CH₂-C[O-(CH₂)₃-O]-CH₃], 29.6 [C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂], 36.8-36.9 [CH₃-N-C(Pr)=CH et [(CH₃)₂N]₂PO], 38.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 39.0 (C=CH-CH₂), 64.4 (O-CH₂-CH₂-O), 109.8 [CH₂-C[O-(CH₂)₂-O]-CH₃], 125.0 (d, ³J_{C-P}=4.9 Hz, C=CH-CH₂), 142.2 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.02 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₈H₃₈N₃O₃P [M]⁺ 375.5 trouvé 375 [[M]⁺, 22%], 360 [[M-Me]⁺, 29%], 332 [[M-Pr]⁺, 29%], 240 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 72%].

2.2.3. Réaction avec l'acétal iodé diéthylique de troisième terme 50(Y⁴, 3, I) :

2.2.3.1. N-méthyl-N-(8,8-diéthoxynon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide 51b(Y⁴, 3) :



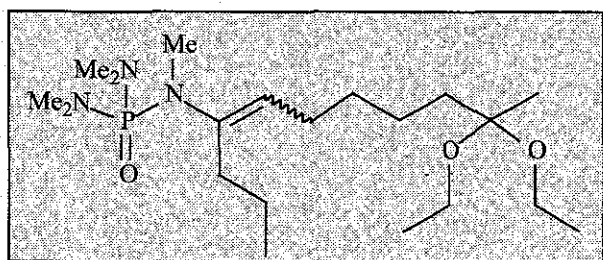
51b(Y⁴, 3) (Rdt=91%)

Huile jaune
C ₁₈ H ₄₀ N ₃ O ₃ P
M=377.51
C 57.27% H 10.68% N 11.13%
O 12.71% P 8.20%
Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2971, 2931, 2873, 2805, 1669, 1456, 1375, 1297 et 1058 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.16 (t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 6H, 2×CH₃-CH₂-O), 1.27 [s, 3H, CH₂-C(OEt)₂-CH₃], 1.28-1.39 [m, 4H, C=CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂], 1.54-1.67 [m, 2H, C=CH-(CH₂)₃-CH₂], 1.84 [s, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.04-2.18 (m, 2H, C=CH-CH₂), 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.72 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 3.35-3.52 (m, 4H, 2×CH₃-CH₂-O), 5.15 (t, ³J_{H-H}=7.0 Hz, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =15.1 (2×CH₃-CH₂-O), 20.9 [CH₃-C(N)=CH], 21.7 [CH₂-C(OEt)₂-CH₃], 24.0 [C=CH-(CH₂)₂-CH₂-CH₂], 27.2 [C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂], 29.4 [C=CH-(CH₂)₃-CH₂], 35.5 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 36.6 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.1 (C=CH-CH₂), 55.0 (2×CH₃-CH₂-O), 101.0 [CH₂-C(OEt)₂-CH₃], 126.6 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂), 137.7 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.08 ; SM (EI⁺) m/z calculé pour

$C_{18}H_{40}N_3O_3P$ $[M]^+$ 377.5 trouvé 362 $[[M-Me]^+$, 4%], 332 $[[M-EtO]^+$, 53%], 135 $[[Me_2N)_2PO]^+$, 100%].

2.2.3.2. *N*-méthyl-*N*-(10,10-diéthoxyundéc-4-én-4-yl)bisdiméthyl aminophosphoramide **51c**(Y^4 , 3) :



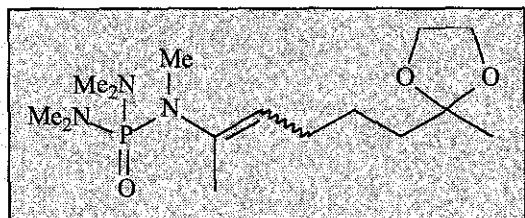
51c(Y^4 , 3) (Rdt=76%)

Huile jaune
 $C_{20}H_{44}N_3O_3P$
 $M=405.56$
 C 59.23% H 10.94% N 10.36%
 O 11.84% P 7.64%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2929, 2868, 2804, 1662, 1457, 1374, 1297$ et 1058 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=0.92$ (t, $^3J_{H-H}=7.3$ Hz, 3H, $CH_3-CH_2-CH_2$), 1.16 (t, $^3J_{H-H}=7.1$ Hz, 6H, $2 \times CH_3-CH_2-O$), 1.28 [s, 3H, $CH_2-C(OEt)_2-CH_3$], $1.28-1.67$ [m, 8H, $CH_3-CH_2-CH_2$ et $C=CH-CH_2-(CH_2)_3$], $2.08-2.19$ [m, 4H, $CH_2-C(N)=CH-CH_2$], 2.66 [d, $^3J_{H-P}=9.5$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N)_2PO]$, 2.75 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Pr)=CH$], $3.35-3.53$ (m, 4H, $2 \times CH_3-CH_2-O$), 5.12 (t, $^3J_{H-H}=6.9$ Hz, 1H, $C=CH-CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=13.6$ ($CH_3-CH_2-CH_2$), 15.1 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 20.6 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 21.7 [$CH_2-C(OEt)_2-CH_3$], 24.1 [$C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2$], 27.2 [$C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2$], 29.5 [$C=CH-(CH_2)_3-CH_2$], 36.5 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $CH_3-N-C(Pr)=CH$], 36.7 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $[(CH_3)_2N)_2PO]$, 37.2 ($C=CH-CH_2$), 37.9 ($CH_3-CH_2-CH_2$), 55.1 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 101.1 [$CH_2-C(OEt)_2-CH_3$], 125.0 (d, $^3J_{C-P}=6.1$ Hz, $C=CH-CH_2$), 141.9 ($C=CH-CH_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=18.04$; MS (EI^+) m/z calculé pour $C_{20}H_{44}N_3O_3P$ $[M]^+$ 405.6 trouvé 360 $[[M-OEt]^+$, 10%], 270 $[[M-(Me_2N)_2PO]^+$, 4%], 135 $[[Me_2N)_2PO]^+$, 100%].

2.2.4. Réaction avec le dioxolanne iodé de deuxième terme $50(Y^2, 2, I)$:

2.2.4.1. *N*-méthyl-*N*-[6-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)hex-2-én-2-yl]bisdiméthyl aminophosphoramide $51b(Y^2, 2)$:

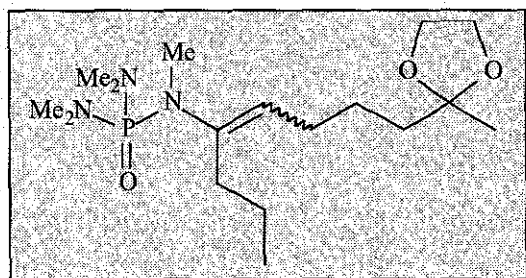


$51b(Y^2, 2)$ (Rdt=91%)

Huile jaune
 $C_{15}H_{32}N_3O_3P$
 $M=333.41$
 C 54.04% H 9.67% N 12.60%
 O 14.40% P 9.29%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2975, 2924, 2874, 2804, 1669, 1458, 1375, 1297$ et 1061 ;
 RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.31$ [s, 3H, $CH_2-C(O-CH_2-CH_2-O)-CH_3$], 1.34-1.53 (m, 2H, $C=CH-CH_2-CH_2-CH_2$), 1.58-1.70 [m, 2H, $C=CH-(CH_2)_2-CH_2$], 1.84-1.86 [m, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.07-2.20 [m, 2H, $C=CH-CH_2-(CH_2)_2$], 2.66 [d, $^3J_{H-P}=9.1$ Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.72 [d, $^3J_{H-P}=8.7$ Hz, 3H, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 3.90-3.96 (m, 4H, $O-CH_2-CH_2-O$), 5.16 (t, $^3J_{H-H}=6.9$ Hz, 1H, $C=CH-CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=20.9$ [$CH_3-C(N)=CH$], 23.4 [$CH_2-C(O-CH_2-CH_2-O)-CH_3$], 23.5 [$C=CH-(CH_2)_2-CH_2$], 27.3 ($C=CH-CH_2-CH_2-CH_2$), 35.5 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.7 [d, $^2J_{C-P}=3.7$ Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 38.8 [$C=CH-CH_2-(CH_2)_2$], 64.3 ($O-CH_2-CH_2-O$), 109.7 [$CH_2-C(O-CH_2-CH_2-O)-CH_3$], 126.6 ($C=CH-CH_2$), 138.0 ($C=CH-CH_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_P=18.06$.

2.2.4.2. *N*-méthyl-*N*-[8-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)oct-4-én-4-yl]bisdiméthyl aminophosphoramide $51c(Y^2, 2)$:



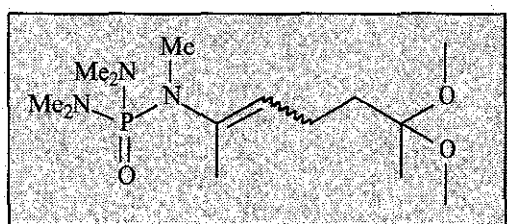
$51c(Y^2, 2)$ (Rdt=91%)

Huile jaune
 $C_{17}H_{36}N_3O_3P$
 $M=361.46$
 C 56.49% H 10.04% N 11.62%
 O 13.28% P 8.57%
 Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2930, 2873, 2805, 1663, 1459, 1375, 1297 et 1066 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.31 [s, 3H, CH₂-C(O-CH₂-CH₂-O)-CH₃], 1.35-1.57 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂ et C=CH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.60-1.72 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂-CH₂), 2.09-2.21 [m, 4H, CH₂-C(N)=CH-CH₂], 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 3.90-3.96 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 5.12 (t, ³J_{H-H}=6.5 Hz, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.7 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.6 (CH₃-CH₂-CH₂), 23.5 [CH₂-C(O-CH₂-CH₂-O)-CH₃], 23.7 (C=CH-CH₂-CH₂-CH₂), 27.3 (C=CH-CH₂-CH₂-CH₂), 36.6-36.8 [(CH₃)₂N]₂PO et CH₃-N-C(Pr)=CH], 37.9 (CH₃-CH₂-CH₂), 38.9 (C=CH-CH₂), 64.3 (O-CH₂-CH₂-O), 109.7 [CH₂-C(O-CH₂-CH₂-O)-CH₃], 124.9 (d, ³J_{C-P}=9.1 Hz, C=CH-CH₂), 142.3 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =18.01.

2.2.5. Réaction avec l'acétal méthylique bromé de premier terme 50(Y⁵, 1, Br) :

2.2.5.1. N-méthyl-N-[6,6-diméthoxyhept-2-én-2-yl]bisdiméthylaminophosphoramide 51b(Y⁵, 1) :



51b(Y⁵, 1) (Rdt=55% et 49% si NaI)

Huile jaune

C₁₄H₃₂N₃O₃P

M=321.40

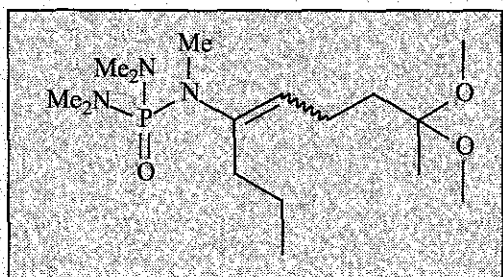
C 52.32% H 10.04% N 13.07%

O 14.93% P 9.64%

Z/E : 100/0

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2991, 2940, 2882, 2842, 2803, 1668, 1457, 1376, 1297, 1110 et 1053 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.28 [s, 3H, CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 1.62-1.70 [m, 2H, CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 1.82-1.88 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.10-2.30 (m, 2H, C=CH-CH₂), 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.73 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 3.17 (s, 6H, 2×CH₃O), 5.06-5.23 (m, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.5 [CH₃-C(N)=CH], 20.8 [CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 22.0 [CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 35.4 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-C(Me)=CH], 35.6 (C=CH-CH₂), 36.6 [(CH₃)₂N]₂PO], 47.6 (CH₃-O), 101.0 [CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 126.0 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂), 138.1 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.90.

2.2.5.2. *N*-méthyl-*N*-[8,8-diméthoxynon-4-én-4-yl]bisdiméthylaminophosphoramide
51c(*Y*⁵, **1**) :



51c(*Y*⁵, **1**) (Rdt=47% et 37% si NaI)

Huile jaune
C₁₆H₃₆N₃O₃P
M=349.45
C 54.99% H 10.38% N 12.02%
O 13.74% P 8.86%
Z/E : 100/0

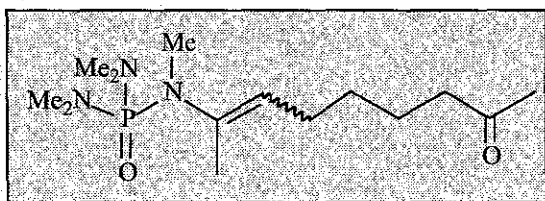
IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2986, 2930, 2868, 2837, 2802, 1662, 1459, 1376, 1297, 1112 et 1053 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.29 [s, 3H, CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 1.44-1.55 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.63-1.71 [m, 2H, CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 2.12-2.23 (m, 2H, CH₂-C=CH-CH₂), 2.66 [d, ³J_{H-P}=9.1 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.76 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 3.17 (s, 6H, 2×CH₃-O), 5.02-5.22 (m, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.1 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.2 [CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 21.6 (C=CH-CH₂-CH₂), 35.3 (C=CH-CH₂-CH₂), 36.0-36.5 [(CH₃)₂N]₂PO et CH₃-N-C(Pr)=CH], 37.4 (CH₃-CH₂-CH₂), 47.1 (CH₃-O), 100.5 [CH₂-C(OMe)₂-CH₃], 123.9 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂), 141.9 (C=CH-CH₂) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.83.

2.3. Hydrolyse chimiosélective de la fonction cétal des ènephosphoramides **51** (Y^4 , **3**) et **51** (Y^5 , **1**) :

2.3.1. Hydrolyse de la fonction cétal diéthylique (Y^4) :

A 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique ajustée au pH-mètre à pH 4.0 sont additionnées 4.0 mmol de phosphoramide cétal **51** (Y^4 , **3**) diluées dans 25 ml d'éther. Le mélange est agité vigoureusement 4 heures à température ambiante. Toutes les heures, le pH de l'émulsion est ramené à sa valeur initiale par ajout de quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique 10^{-2} N. La phase aqueuse est ensuite saturée par ajout de NaCl puis extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées ($MgSO_4$) puis concentrées à l'évaporateur rotatif.

2.3.1.1. *N*-méthyl-*N*-(8-oxonon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **51b**(Y^4 , **3**) :

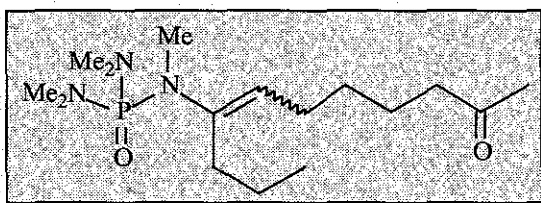


51b(Y^4 , **3**) (Rdt=100%)

Huile jaune
$C_{14}H_{30}N_3O_2P$
M=303.38
C 55.43% H 9.97% N 13.85%
O 10.55% P 10.21%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2930, 2873, 2805, 1715, 1670, 1458, 1360 et 1297 ; 1H NMR (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.26-1.43 [m, 2H, $C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2$], 1.50-1.67 [m, 2H, $C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2$], 1.84-1.85 [m, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.11-2.17 (m, 2H, $C=CH-CH_2$), 2.13 (s, 3H, $CO-CH_3$), 2.44 (t, $^3J_{H-H}$ =7.3 Hz, 2H, $CH_2-CO-CH_3$), 2.67 [d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.72 [d, $^3J_{H-P}$ =8.7 Hz, 3H, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 5.15 (t, $^3J_{H-H}$ =6.9 Hz, 1H, $C=CH-CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =20.6 [$CH_3-C(N)=CH$], 23.1 [$C=CH-(CH_2)_2-CH_2-CH_2$], 26.7 [$C=CH-CH_2-CH_2-(CH_2)_2$], 28.3 ($C=CH-CH_2$), 29.3 ($CO-CH_3$), 35.2 [d, $^2J_{C-P}$ =3.3 Hz, $CH_3-N-C(Me)=CH$], 36.3 [d, $^2J_{C-P}$ =3.1 Hz, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 42.9 ($CH_2-CO-CH_3$), 126.0 (d, $^3J_{C-P}$ =5.7 Hz, $C=CH-CH_2$), 137.7 ($C=CH-CH_2$), 208.2 ($C=O$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =17.95 ; SM (EI^+) m/z calculé pour $C_{14}H_{30}N_3O_2P$ $[M]^+$ 303.4 trouvé 303 $[[M]^+, 14\%]$, 288 $[[M-Me]^+, 4\%]$, 168 $[[M-(Me_2N)_2PO]^+, 72\%]$, 135 $[[Me_2N]_2PO]^+, 100\%]$.

2.3.1.2. *N*-méthyl-*N*-(10-oxoundec-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide
51c(*Y*¹, 3) :



51c(*Y*¹, 3) (Rdt=100%)

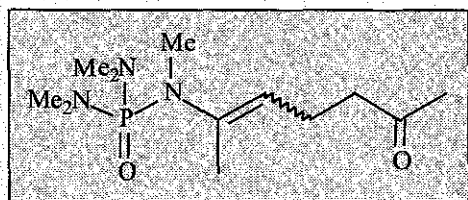
Huile jaune
 $C_{16}H_{34}N_3O_2P$
 $M=331.44$
 C 57.98% H 10.34% N 12.68%
 O 9.65% P 9.35%

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2930, 2868, 2803, 1716, 1663, 1456, 1362$ et 1296 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : $\delta_H=0.92$ (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.25-1.69 [m, 6H, CH₃-CH₂-CH₂ et C=CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂], 2.11-2.17 [m, 4H, CH₂-C(N)=CH-CH₂], 2.13 [s, 3H, CH₂-CO-CH₃], 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.75 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.11 (t, ³J_{H-H}=6.5 Hz, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : $\delta_C=13.1$ (CH₃-CH₂-CH₂), 20.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 22.9 [C=CH-(CH₂)₂-CH₂-CH₂], 26.5 [C=CH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂], 28.2 (C=CH-CH₂), 29.0 (CO-CH₃), 36.0 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, CH₃-N-C(Pr)=CH], 36.2 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 37.4 (CH₃-CH₂-CH₂), 42.6 (CH₂-CO-CH₃), 124.1 (d, ³J_{C-P}=5.6 Hz, C=CH-CH₂), 141.8 (C=CH-CH₂), 207.7 (C=O) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : $\delta_P=17.92$; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₆H₃₄N₃O₂P [M]⁺ 331.4 trouvé 331 [[M]⁺, 15%], 196 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 36%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

2.3.2. Hydrolyse de la fonction cétal diméthylque (*Y*⁵) :

A 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique ajustée au pH-mètre à pH 5.0 sont additionnées 4.0 mmol de phosphoramide acétal **51**(*Y*⁵, 1) diluées dans 25 ml d'éther. Le mélange est agité vigoureusement 4 heures à température ambiante. Toutes les heures, le pH de l'émulsion est ramené à sa valeur initiale par ajout de quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique 10⁻² N. La phase aqueuse est ensuite saturée par ajout de NaCl puis extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées à l'évaporateur rotatif.

2.3.2.1. *N*-méthyl-*N*-(6-oxohept-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **51b**(Y¹, **1**) :

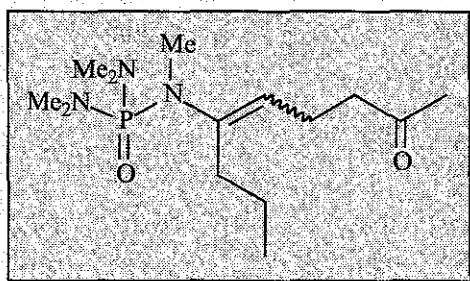


51b(Y¹, **1**) (Rdt=84%)

Huile jaune
C₁₂H₂₆N₃O₂P
M=275.33
C 52.35% H 9.52% N 15.26%
O 11.62% P 11.25%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2991, 2887, 2848, 2804, 1713, 1670, 1374 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.74-1.80 [m, 3H, CH₃-C(N)=CH], 2.07 (s, 3H, CO-CH₃), 2.23-2.38 (m, 2H, C=CH-CH₂), 2.43-2.54 (CH₂-CO-CH₃), 2.60 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.67 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Me)=CH], 5.02-5.16 (m, 1H, C=CH-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =20.75 [CH₃-C(N)=CH], 21.3 (C=CH-CH₂), 29.8 (CO-CH₃), 35.4 [CH₃-N-C(Me)=CH], 36.5 [d, ²J_{C-P}=3.7 Hz, [(CH₃)₂N]₂PO], 42.7 (CH₂-CO-CH₃), 124.8 (d, ³J_{C-P}=6.1 Hz, C=CH-CH₂), 138.6 (C=CH-CH₂), 208.4 (C=O) ; RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃) : δ_{P} =17.66 ; MS (EI⁺) m/z calculé pour C₁₂H₂₆N₃O₂P [M]⁺ 275.3 trouvé 275 [[M]⁺, 16%], 232 [[M-COCH₃]⁺, 26%], 140 [[M-(Me₂N)₂PO]⁺, 39%], 135 [[(Me₂N)₂PO]⁺, 100%].

2.3.2.2. *N*-méthyl-*N*-(8-oxonon-4-én-4-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **51c**(Y¹, **1**) :



51c(Y¹, **1**) (Rdt=83%)

Huile jaune
C₁₄H₃₀N₃O₂P
M=303.38
C 55.43% H 9.97% N 13.85%
O 10.55% P 10.21%

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2990, 2960, 2929, 2874, 2804, 1716, 1664, 1458, 1363 et 1297 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.92 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.41-

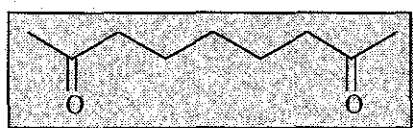
1.59 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.10-2.20 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.14 (s, 3H, CO-CH₃), 2.33-2.45 (m, 2H, C=CH-CH₂), 2.53 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₂-CO-CH₃), 2.67 [d, ³J_{H-P}=9.5 Hz, 12H, [(CH₃)₂N]₂PO], 2.77 [d, ³J_{H-P}=8.7 Hz, 3H, CH₃-N-C(Pr)=CH], 5.05-5.28 (m, 1H, C=CH-CH₂); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=13.0 (CH₃-CH₂-CH₂), 20.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 29.0 (CO-CH₃), 35.5-36.4 [CH₃-N-C(Pr)=CH et [(CH₃)₂N]₂PO], 37.0 (C=CH-CH₂), 37.3 (CH₃-CH₂-CH₂), 42.3 (CH₂-CO-CH₃), 122.6 (d, ³J_{C-P}=4.9 Hz, C=CH-CH₂), 142.4 (C=CH-CH₂), 207.2 (C=O); RMN ³¹P (101.256 MHz, CDCl₃): δ_P=17.63.

2.4. Hydrolyse totale des ènephosphoramides **51** (Y^m, n), préparation des dicétones **53** (Y¹, n) :

A 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à pH 1.0 sont additionnées 4.0 mmol de phosphoramide acétal **51**(Y^m, n) diluées dans 25 ml d'éther. Le mélange est agité vigoureusement 4 heures à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite saturée par ajout de NaCl puis extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu pâteux ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice sur colonne.

2.4.1. Hydrolyse des phosphoramides **51b**(Y^m, n) à structure méthyle :

2.4.1.1. Nona-2,8-dione **53b**(Y¹, 3) :

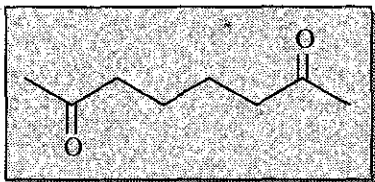


53b(Y¹, 3) (Rdt=51%/16b)

Solide incolore
C ₉ H ₁₆ O ₂
M=156.22
C 69.19% H 10.32% O 20.48%
R _f =0.21 (Et ₂ O-Hep : 1-1)
F=44°C

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹: ν_{max}=2936, 2867, 1715, 1702, 1464, 1408, 1378 et 1360 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃): δ_H=1.24-1.32 [m, 2H, CH₃-CO-(CH₂)₂-CH₂], 1.51-1.64 (m, 4H, 2× CH₃-CO-CH₂-CH₂), 2.13 (s, 6H, 2× CH₃-CO), 2.43 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 4H, 2× CH₃-CO-CH₂); RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃): δ_C=23.4 [CH₃-CO-(CH₂)₂-CH₂], 28.5 (2× CH₃-CO-CH₂-CH₂), 29.7 (2× CH₃-CO), 43.4 (2× CH₃-CO-CH₂), 208.9 (2× C=O).

2.4.1.2. Octa-2,7-dione **53b**(Y¹, 2) :



53b(Y¹, 2) (Rdt=51%/16b)

Solide incolore

C₈H₁₄O₂

M=142.20

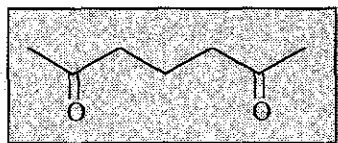
C 67.57% H 9.92% O 22.50%

R_f=0.26 (Et₂O-Hep : 2-1)

F=42°C

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2935, 2867, 1461, 1407 et 1373 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.51-1.61 (m, 4H, 2× CH₃-CO-CH₂-CH₂), 2.13 (s, 6H, 2× CH₃-CO), 2.40-2.49 (m, 4H, 2× CH₃-CO-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =23.0 (2× CH₃-CO-CH₂-CH₂), 29.7 (2× CH₃-CO), 43.2 (2× CH₃-CO-CH₂), 208.4 (2× C=O).

2.4.1.3. Hepta-2,6-dione **53b**(Y¹, 1) :



53b(Y¹, 1) (Rdt=19%/16b)

Solide incolore

C₇H₁₂O₂

M=128.17

C 65.60% H 9.44% O 24.97%

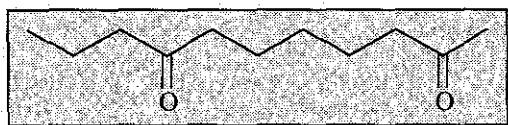
R_f=0.22 (Et₂O-Hep : 2-1)

F=31°C

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2996, 2940, 2894, 1714, 1410 et 1359 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.83 (tt, ³J_{H-H}=7.1 Hz et ³J_{H-H}=7.1 Hz, 2H, Me-CO-CH₂-CH₂), 2.14 (s, 6H, 2× CH₃-CO), 2.47 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 4H, 2× Me-CO-CH₂) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =17.4 (Me-CO-CH₂-CH₂), 29.9 (2× CH₃-CO), 42.2 (2× Me-CO-CH₂), 208.2 (2× C=O).

2.4.2. Hydrolyse des phosphoramides $51c(Y^m, n)$ à structure propyle :

2.4.2.1. Undeca-2,8-dione $53c(Y^1, 3)$:



$53c(Y^1, 3)$ (Rdt=40%/16c)

Solide incolore

$C_{11}H_{20}O_2$

M=184.28

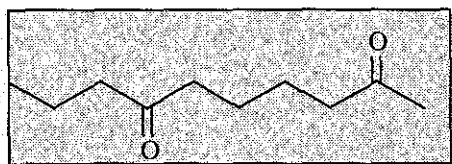
C 71.70% H 10.94% O 17.36%

$R_f=0.52$ (Et₂O-Hep : 1-1)

F=40°C

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : $\nu_{max}=2958, 2933, 2872, 1712, 1703, 1464, 1414, 1377$ et 1363 ;
 RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : $\delta_H=0.91$ (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.21-1.35 [m, 2H, Pr-CO-(CH₂)₂-CH₂], 1.51-1.64 (m, 6H, CH₃-CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.13 (s, 3H, CO-CH₃), 2.33-2.46 [m, 6H, CH₂-CO-CH₂-(CH₂)₃-CH₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : $\delta_C=13.5$ (CH₃-CH₂-CH₂), 17.1 [Pr-CO-(CH₂)₂-CH₂], 23.2 (CH₃-CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 28.4 (CH₃-CH₂-CH₂), 29.6 (CO-CH₃), 42.2 [Pr-CO-(CH₂)₄-CH₂-CO], 43.2 (Pr-CO-CH₂), 44.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 208.7 (CO-CH₃), 210.9 (Pr-CO) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₁H₂₀O₂ [M]⁺ 184.3 trouvé 185 [[M+1]⁺, 16%], 141 [[M-Pr]⁺, 4%], 71 [[M-PrCO]⁺, 100%].

2.4.2.2. Deca-2,7-dione $53c(Y^1, 2)$:



$53c(Y^1, 2)$ (Rdt=40%/16c)

Solide incolore

$C_{10}H_{18}O_2$

M=170.25

C 70.55% H 10.66% O 18.79%

$R_f=0.44$ (Et₂O-Hep : 2-1)

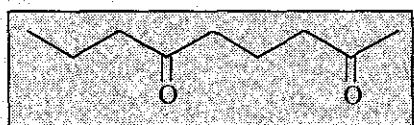
F=22°C

IR (pastille de KBr)/cm⁻¹ : $\nu_{max}=2960, 2935, 2874, 1713, 1462, 1412$ et 1375 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : $\delta_H=0.91$ (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.52-1.67 (m, 6H, CH₃-CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.13 (s, 3H, CO-CH₃), 2.34-2.51 [m, 6H, CH₂-CO-CH₂-(CH₂)₂-CH₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : $\delta_C=13.7$ (CH₃-CH₂-CH₂), 17.3 (CH₃-CH₂-

CH₂), 23.2 [Pr-CO-(CH₂)₂-CH₂], 23.3 (Pr-CO-CH₂-CH₂), 29.9 (CO-CH₃), 42.4 [Pr-CO-(CH₂)₃-CH₂-CO], 43.5 (Pr-CO-CH₂), 44.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 208.7 (CO-CH₃), 210.9 (Pr-CO).

2.4.2.3. Nona-2,6-dione **53c**(Y¹, 1) :

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHEQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex



53c(Y¹, 1) (Rdt=27%/16c)

Solide incolore
C₉H₁₆O₂
M=156.22
C 69.19% H 10.32% O 20.48%
R_f=0.23 (Et₂O-Hep : 0.8-1)
F=37°C

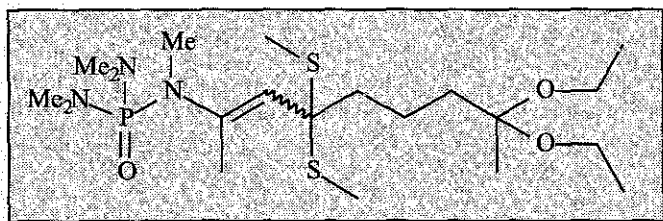
IR (pastille de KBr)/cm⁻¹: ν_{\max} =2959, 2935, 2873, 1713, 1460, 1411 et 1372 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =0.91 (t, ³J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.52-1.67 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-CO), 1.83 (m, 2H, Pr-CO-CH₂-CH₂), 2.13 (s, 3H, CO-CH₃), 2.37 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.44 (t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 2H, Pr-CO-CH₂), 2.47 [t, ³J_{H-H}=7.1 Hz, 2H, Pr-CO-(CH₂)₂-CH₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =13.6 (CH₃-CH₂-CH₂), 17.1 (CH₃-CH₂-CH₂), 17.5 (Pr-CO-CH₂-CH₂), 29.7 (CO-CH₃), 41.3 (Pr-CO-CH₂), 42.4 (CH₃-CH₂-CH₂), 44.5 (Pr-CO-(CH₂)₂-CH₂), 208.3 (CO-CH₃), 210.5 (Pr-CO).

3. Préparation de la nonan-2,4,8-trione **55** et de ses dérivés monoprotégés **56** et **57** :

3.1. Préparation du ènephosphoramide **54b** :

840 mg (2.35 mmol) de ènephosphoramide trisoufré **43b** préparé en un seul pot selon le mode opératoire décrit au paragraphe 1.1.3. sont dilués dans 35 ml de THF fraîchement distillé et placés dans un tétracol sous atmosphère inerte. La solution est refroidie à -50°C et 1.00 ml (2.5 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium sont additionnés. Le mélange est agité 5 minutes à cette température puis 807 mg (2.8 mmol, 1.2 équiv.) d'acétal iodé diéthylique **50**(Y⁴, 3, I) sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à -50°C puis est hydrolysé par 20 ml d'une solution saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×30 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées sous pression réduite. Un résidu huileux jaune est obtenu.

3.1.1. *N*-méthyl-*N*-(8,8-diéthoxy-4,4-diméthylthionon-2-én-2-yl)bisdiméthylaminophosphoramide **54b** :



54b (Rdt non déterminé)

Huile jaune

$C_{20}H_{44}N_3O_3PS_2$

M=469.68

C 51.15% H 9.44% N 8.95%

O 10.22% P 6.59% S 13.65%

Z/E : non déterminé

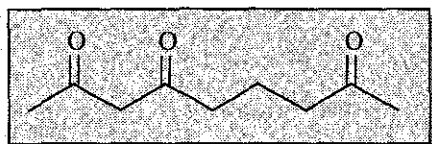
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =2919, 2867, 2805, 1647, 1458, 1428 et 1298 ; **Isomère Z** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.15 (t, $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, CH_3-CH_2-O), 1.16 (t, $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, CH_3-CH_2-O), 1.30 [s, 3H, $CH_3-C(OEt)_2$], 1.55-1.64 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.84-1.95 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.96 [s, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.07 (s, 6H, $2 \times CH_3-S$), 2.70 [d, $^3J_{H-P}$ =9.1 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.81 (d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 3H, $CH_3-N-C=CH$), 3.38-3.49 (m, 4H, $2 \times CH_3-CH_2-O$), 5.15 [s, 1H, $C(N)=CH-CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =12.43 ($2 \times CH_3-S$), 15.46 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 19.98 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 22.02 [$CH_3-C(N)=CH$], 22.85 [$CH_3-C(OEt)_2$], 24.11 [$CH_2-CH_2-CH_2-C(OEt)_2$], 36.94-37.29 [m, $CH_3-C(N)=CH$ et $[(CH_3)_2N]_2PO$], 37.45 [$CH_2-CH_2-CH_2-C(OEt)_2$], 43.39 [$C(SMe)_2$], 55.39 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 101.47 [$C(OEt)_2$], 127.83 [$C(N)=CH-CH_2$], 141.28 [$CH_3-C(N)=CH-CH_2$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =17.94 ; **Isomère E** : RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : δ_H =1.15 (t, $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, CH_3-CH_2-O), 1.16 (t, $^3J_{H-H}$ =7.0 Hz, CH_3-CH_2-O), 1.30 [s, 3H, $CH_3-C(OEt)_2$], 1.55-1.64 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.84-1.95 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.96 [s, 3H, $CH_3-C(N)=CH$], 2.07 (s, 6H, $2 \times CH_3-S$), 2.70 [d, $^3J_{H-P}$ =9.1 Hz, 12H, $[(CH_3)_2N]_2PO$], 2.81 (d, $^3J_{H-P}$ =9.5 Hz, 3H, $CH_3-N-C=CH$), 3.38-3.49 (m, 4H, $2 \times CH_3-CH_2-O$), 5.13 [s, 1H, $C(N)=CH-CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : δ_C =12.43 ($2 \times CH_3-S$), 15.46 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 19.98 ($CH_2-CH_2-CH_2$), 22.02 [$CH_3-C(N)=CH$], 22.85 [$CH_3-C(OEt)_2$], 24.11 [$CH_2-CH_2-CH_2-C(OEt)_2$], 36.94-37.29 [m, $CH_3-C(N)=CH$ et $[(CH_3)_2N]_2PO$], 37.45 [$CH_2-CH_2-CH_2-C(OEt)_2$], 43.39 [$C(SMe)_2$], 55.39 ($2 \times CH_3-CH_2-O$), 101.47 [$C(OEt)_2$], 127.97 [$C(N)=CH-CH_2$], 141.28 [$CH_3-C(N)=CH-CH_2$] ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, $CDCl_3$) : δ_P =17.94.

3.2. Hydrolyse acide du phosphoramide **54b**, préparation de la tricétone **55** et de ses dérivés **56** et **57** :

Le résidu huileux obtenu précédemment est dilué dans 20 ml d'éther puis additionné à une solution d'acide chlorhydrique à pH 1.5. Le mélange est agité vigoureusement 4 heures à température ambiante. Toutes les heures, le pH de l'émulsion est ramené à sa valeur initiale par ajout de quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique 10^{-1} N. La phase aqueuse

est ensuite saturée par ajout de NaCl puis extraite au dichlorométhane (3×20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄) puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu visqueux ainsi obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

3.2.1. Nona-2,4,8-trione 55 :



55 (Rdt=5%/16b)

Huile incolore

C₉H₁₄O₃

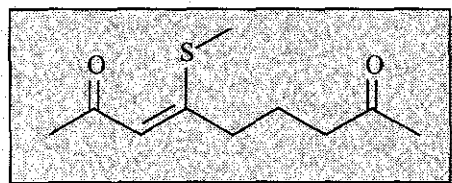
M=170.21

C 63.51% H 8.29% O 28.20%

R_f=0.34 (Et₂O-Hep : 1.3-1)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2924, 2859, 1716, 1421 et 1358 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.23-1.34 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 1.50-1.62 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃-CO-CH₂-CO), 2.24 (s, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.42 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.81 (CO-CH₂-CO) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =23.45 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 28.77 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 29.75 (CH₃-CO-CH₂-CO), 32.40 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 43.48 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 59.69 (CO-CH₂-CO).

3.2.2. 4-méthylthionon-3-én-2,8-dione 56 :



56 (Rdt=40%/16b)

Huile incolore

C₁₀H₁₆O₂S

M=200.30

C 59.97% H 8.05% O 15.98%

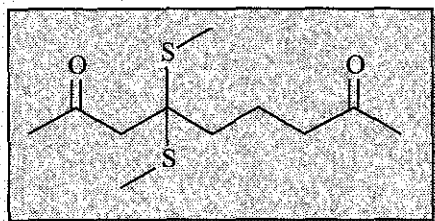
S 16.01%

R_f=0.22 (Et₂O-Hep : 1.3-1)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =2991, 2923, 1713, 1672, 1555, 1426 et 1359 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.79-1.90 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃-S), 2.18 (s, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃-CO-CH=C), 2.51 (t, ³J_{H-H}=7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.77 (t, ³J_{H-H}=7.8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 5.83 (s, 1H, CH₃-CO-CH=C) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =14.82 (S-CH₃), 23.69 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 29.58 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 31.58 (CH₃-CO-CH=C), 33.37 (CH₂-CH₂-

CH₂-CO-CH₃), 42.79 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 115.47 (CH₃-CO-CH=C), 164.34 (CH₃-CO-CH=C), 193.72 (CH₃-CO-CH=C), 208.35 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃) ; SM (EI⁺) m/z calculé pour C₁₀H₁₆O₂S [M]⁺ 200.3 trouvé 200 [[M]⁺, 11%], 185 [[M-Me]⁺, 22%], 153 [[M-SMe]⁺, 40%], 115 [[M-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃]⁺, 41%].

3.2.3. 4,4-diméthylthionon-2,8-dione 57 :



57 (Rdt=10%/16b)

Huile incolore
C₁₁H₂₀O₂S₂
M=248.40
C 53.19% H 8.12% O 12.88% S 25.81%
R_f=0.22 (Et₂O-Hep : 1.3-1)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{max}=2932, 2858, 1716, 1421 et 1358 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=1.75-1.85 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.06 (s, 6H, 2×CH₃-S), 2.14 [s, 3H, CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂], 2.24 (s, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.40-2.50 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 2.81 [s, 2H, CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂] ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=11.43 (2×CH₃-S), 18.56 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 29.75 [CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂], 32.40 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 35.10 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 43.03 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃), 47.67 [CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂], 59.68 [CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂], 204.67 [CH₃-CO-CH₂-C(SMe)₂], 208.30 (CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₃).

CHAPITRE V

**Contribution à la synthèse de la
(R)-6-(4-oxopentyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one**

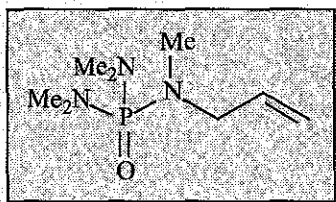
1. Synthèse de la (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 62 :

1.1. Préparation de la lactone alcool intermédiaire 68 :

1.1.1. Préparation de l'allylphosphoramide 64 précurseur de l'anion homoénolate d'aldéhyde [64'] :

3.35 g (83.7 mmol, 1.1 équiv.) d'une dispersion à 60% de NaH dans l'huile minérale sont placés dans un tétracol sous atmosphère inerte et lavés par 30 ml de THF fraîchement distillé. 100 ml de THF sont ensuite ajoutés et le mélange est porté à reflux. 12.57 g (76.1 mmol) de méthylaminobisdiméthylaminophosphoramide $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{NHMe}$ dilués dans 20 ml de THF sont additionnés lentement. Un dégagement abondant d'hydrogène est observé. Le milieu réactionnel est laissé à reflux 2.5 heures, puis refroidi par un bain de glace. 10.58 g (87.5 mmol, 1.15 équiv.) de bromure d'allyle sont additionnés. La réaction est exothermique. Le mélange est porté à reflux 1 heure supplémentaire, refroidi par un bain de glace puis hydrolysé par 25 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×40 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu liquide ainsi obtenu est distillé sous pression réduite.

1.1.1.1. N-méthyl-N-allylbisdiméthylaminophosphoramide 64 :



64 (Rdt=88%)

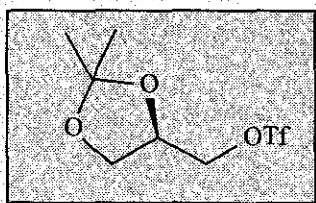
Huile incolore
$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OP}$
M=205.24
C 46.82% H 9.82% N 20.47%
O 7.80% P 15.09%
Eb=75-76°C/1.8.10 ⁻² Torr

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : ν_{max} =1600 et 1299 ; RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : δ_{H} =2.59 (d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}$ =9.13 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-CH}_2$), 2.65 [d, $^3\text{J}_{\text{H-P}}$ =9.5 Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 3.51-3.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.13-5.24 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.70-5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : δ_{C} =33.53 (d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}$ =3.66 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-CH}_2$), 36.87 [d, $^2\text{J}_{\text{C-P}}$ =3.66 Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 52.06 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 116.94 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 135.37 (d, $^3\text{J}_{\text{C-P}}$ =3.66 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3) : δ_{P} =22.79.

1.1.2. Préparation du triflate 63 dérivé du (S)-isopropylidène glycérol :

10.36 g (78.4 mmol) de (S)-isopropylidène glycérol commercial dilués dans 100 ml de benzène fraîchement distillé sont introduits sous atmosphère inerte dans un tétracol et refroidi à 0°C par un bain constitué de saumure et de glace. On additionne alors successivement et lentement 13.2 ml (94.1 mmol, 1.2 équiv.) de triéthylamine puis 13.9 ml (82.3 mmol, 1.05 équiv.) d'anhydride trifluoroacétique. La réaction est très exothermique, et la température du milieu réactionnel est maintenue à 10°C lors de la dernière addition. La solution prend une couleur rouge sang. Le mélange est ensuite agité à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par ccm. Lorsque la réaction est totale (environ 30 minutes), le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif à température ambiante puis dilué dans 500 ml de benzène. La solution obtenue est alors rapidement filtrée sur 150 g de silice (colonne de 2 cm de diamètre) puis de nouveau concentrée à température ambiante sous pression réduite. Le triflate ainsi obtenu est utilisé immédiatement ou peut être conservé 12 heures à -20°C sous atmosphère inerte.

1.1.2.1. *Trifluorométhanesulfonate de [(S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle*
63 :



63 (Rdt=96%)

Huile jaune
C ₇ H ₁₁ F ₃ O ₅ S
M=264.22
C 31.82% H 4.20% F 21.57%
O 30.28% S 12.13%
R _f =0.80 (Benzène)

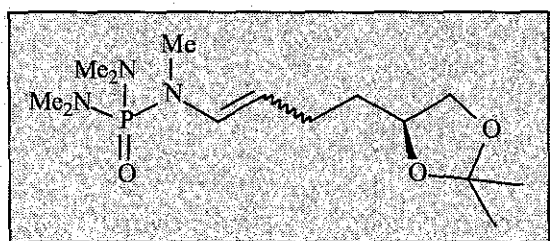
RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=1.37 [s, 3H, CH₃-C(Me)], 1.45 [s, 3H, CH₃-C(Me)], 3.86 [dd, ³J_{H-H}=9.1 Hz et ³J_{H-H}=4.7 Hz, 1H, HHC(O)-CH(O)-CH₂], 4.14 [dd, ³J_{H-H}=9.1 Hz et ³J_{H-H}=6.3 Hz, 1H, HHC(O)-CH(O)-CH₂], 4.35-4.47 [m, 1H, CH₂(O)-CH(O)-CH₂], 4.44-4.48 (m, 2H, CH₂-SO₂CF₃) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=24.96 [CH₃-C(Me)], 26.44 [CH₃-C(Me)], 65.37 [CH₂(O)-CH(O)-CH₂], 72.58 [CH₂(O)-CH(O)-CH₂], 75.21 (CH₂-SO₂CF₃), 110.65 (Me₂C), 118.57 (q, ¹J_{C-F}=318 Hz, SO₂CF₃) ; RMN ¹⁹F (235.192 MHz, CDCl₃, ppm) : δ_F=-75.14.

1.1.3. *Préparation du ènephosphoramide dioxolane 65* :

4.0 g (19.5 mmol) d'allylphosphoramide **64** dilués dans 120 ml de THF fraîchement distillé sont placés dans un tétracol sous atmosphère inerte et refroidi à -50°C. 8.6 ml (21.5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 2.5 N de n-butyllithium sont alors additionnés.

Le mélange est agité 2 heures à cette température puis 4.49 g (17.0 mmol, 0.87 équiv.) de triflate **63** dilués dans 10 ml de THF sont additionnés en maintenant la température à -50°C . La solution prend une coloration rouge sang non translucide. Le milieu réactionnel est agité 1.5 heures supplémentaires à cette température puis est rapidement hydrolysé par 60 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×30 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4) puis concentrées à l'évaporateur rotatif.

1.1.3.1. (*S*)-*N*-méthyl-*N*-[4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-1-én-1-yl]bisdiméthylaminophosphoramide **65** :



65 (Rdt indéterminé)

Huile rouge-orangé

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$

$M=319.38$

C 52.65% H 9.47% N 13.16%

O 15.03% P 9.70%

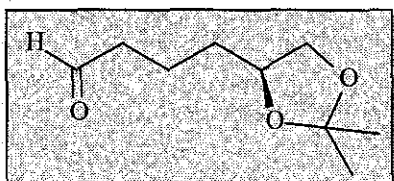
Z/E : 100/0 (0/100 après 4 jours à 8°C)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=2984, 2930, 2876, 2805, 1647, 1458, 1378, 1368, 1298, 1069$ et 984 ; **Isomère Z** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.34-1.40$ [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1.50-1.78 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 2.23-2.40 (m, 2H, CH=CH-CH_2), 2.65 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.5$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.97 (d, $^3J_{\text{H-P}}=8.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-CH=CH}$), 3.49-3.56 [m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 4.01-4.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 4.49-4.60 (m, 1H, CH=CH-CH_2), 5.91-5.98 (m, 1H, CH=CH-CH_2) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=23.25$ [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 25.52 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{Me})$], 26.80 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{Me})$], 34.25 (CH=CH-CH_2), 35.77 (d, $^2J_{\text{C-P}}=3.94$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-CH=CH}$), 36.55 [d, $^2J_{\text{C-P}}=3.94$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 69.19 [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 75.23 [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 108.54 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 114.00 (d, $^2J_{\text{C-P}}=9.4$ Hz, CH=CH-CH_2), 130.13 (d, $^2J_{\text{C-P}}=4.92$ Hz, CH=CH-CH_2) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta_{\text{P}}=20.30$. **Isomère E** : RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.40$ [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$], 1.41 [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$], 1.46-1.79 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 1.95-2.19 (m, 2H, CH=CH-CH_2), 2.64 [d, $^3J_{\text{H-P}}=9.5$ Hz, 12H, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 2.76 (d, $^3J_{\text{H-P}}=8.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-CH=CH}$), 3.48-3.57 [m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 4.01-4.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 4.51 (dt, $^3J_{\text{H-H}}=13.9$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=7.1$ Hz, CH=CH-CH_2), 6.39 (dd, $^3J_{\text{H-H}}=13.9$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=5.9$ Hz, 1H, CH=CH-CH_2) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=23.28$ [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 25.55 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{Me})$], 26.81 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{Me})$], 34.30 (CH=CH-CH_2), 35.79 (d, $^2J_{\text{C-P}}=3.10$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-CH=CH}$), 36.61 [d, $^2J_{\text{C-P}}=3.60$ Hz, $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO}$], 69.24 [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 75.27 [$\text{CH}_2\text{-CH(O)-CH}_2(\text{O})$], 108.56 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 113.65 (d, $^2J_{\text{C-P}}=8.6$ Hz, CH=CH-CH_2), 130.25 (d, $^2J_{\text{C-P}}=4.90$ Hz, CH=CH-CH_2) ; RMN ^{31}P (101.256 MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta_{\text{P}}=19.75$.

1.1.4. Hydrolyse chimiosélective de la fonction ènephosphoramide. Préparation de l'aldéhyde dioxolane 66 :

A 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique ajustée au pH-mètre à pH 2.60 est additionné le résidu huileux obtenu précédemment dilué dans 100 ml d'éther. Le mélange est vigoureusement agité à température ambiante. Toutes les heures, le pH de l'émulsion est ramené à sa valeur initiale par ajout de quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique 10^{-2} N. L'avancement de la réaction est suivi par IR et RMN ^{31}P . Lorsqu'il n'y a plus de ènephosphoramide de départ, la phase aqueuse est saturée par ajout de NaCl puis extraite à l'éther (3×40 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4) puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux jaune obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, ou peut être utilisé brut dans l'étape suivante.

1.1.4.1. (S)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)butanal 66 :



66 (Rdt=75%/63)

Huile jaune
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$
M=172.22
C 62.77% H 9.36% O 27.87%
$R_f=0.36$ (Et ₂ O-Hep : 1-1)
$[\alpha]_D^{20}=+9.4^\circ$

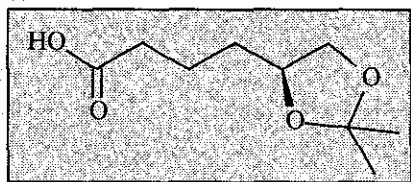
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}=2985, 2937, 2872, 2722, 1724, 1457, 1379, 1370$ et 1060 ;
 RMN ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}=1.35$ [s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$], 1.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$), $1.48\text{-}1.88$ (m, 4H, $\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.50 (td, $^3J_{\text{H-H}}=7.1$ Hz et $^3J_{\text{H-H}}=1.6$ Hz, 2H, $\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), $3.49\text{-}3.55$ [m, 1H, $\text{CH}(\text{O})\text{-CH}_2(\text{O})$], $4.01\text{-}4.15$ (m, 2H, $\text{CH}(\text{O})\text{-CH}_2(\text{O})$), 9.78 (t, $^3J_{\text{H-H}}=1.6$ Hz, 1H, $\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ;
 RMN ^{13}C (62.896 MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}=18.40$ ($\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 25.64 [$\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$], 26.91 [$\text{CH}_3\text{-C}(\text{Me})$], 32.88 ($\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 43.58 ($\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 69.25 [$\text{CH}(\text{O})\text{-CH}_2(\text{O})$], 75.59 [$\text{CH}(\text{O})\text{-CH}_2(\text{O})$], 108.81 (Me_2C), 202.04 ($\text{HCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$).

1.1.5. Oxydation de la fonction aldéhyde. Préparation de l'acide dioxolane 67 :

1.30 g (32.5 mmol, 4 équiv.) de soude dilués dans 50 ml d'eau distillée sont placés dans un ballon monocol et refroidis à 0°C par un bain de glace. On additionne alors successivement 2.75 g (16.2 mmol, 2 équiv.) de nitrate d'argent, puis 1.40 g (8.1 mmol)

d'aldéhyde **66** dilué dans un minimum d'éther. Le mélange est agité à température ambiante durant 3 heures, puis filtré. Quelques cristaux de bleu de bromophénol sont alors additionnés au filtrat qui est acidifié par une solution saturée d'acide oxalique. Lorsque la zone de virage de l'indicateur coloré est atteinte, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées puis concentrées sous pression réduite.

1.1.5.1. Acide (S)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)butanoïque **67** :



67 (Rdt=79%)

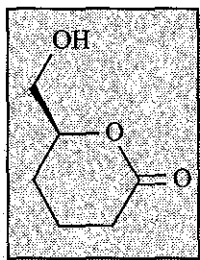
Huile jaune $C_9H_{16}O_4$ $M=188.22$ C 57.43% H 8.57% O 34.00%
--

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3124, 2986, 2938, 2873, 1736, 1457, 1413, 1371, 1155$ et 1058 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.35$ [s, 3H, $CH_3-C(Me)$], 1.41 [s, 3H, $CH_3-C(Me)$], $1.47-1.87$ (m, 4H, $HO_2C-CH_2-CH_2-CH_2$), 2.42 (t, $^3J_{H-H}=6.9$ Hz, 2H, $HO_2C-CH_2-CH_2-CH_2$), 3.53 [t, $^3J_{H-H}=6.9$ Hz, 1H, $CH(O)-CH_2(O)$], $3.99-4.16$ [m, 2H, $CH(O)-CH_2(O)$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=20.95$ ($HO_2C-CH_2-CH_2-CH_2$), 25.64 [$CH_3-C(Me)$], 26.90 [$CH_3-C(Me)$], 32.78 ($HO_2C-CH_2-CH_2-CH_2$), 33.71 ($HO_2C-CH_2-CH_2-CH_2$), 69.26 [$CH(O)-CH_2(O)$], 75.58 [$CH(O)-CH_2(O)$], 108.91 (Me_2C), 179.11 ($HO_2C-CH_2-CH_2$).

1.1.6. Lactonisation de l'acide **67**. Préparation de la lactone alcool **68** :

1.15 g (6.11 mmol) d'acide dioxolane **67** dilués dans 100 ml d'acétonitrile fraîchement distillé sont placés sous atmosphère inerte dans un tétracol. On additionne successivement 1.4 g de tamis moléculaire 4Å en poudre et 1.4 g de résine amberlyst® 15H⁺. Le mélange est agité vigoureusement à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par ccm. Lorsque la réaction est totale (1.5 heures), la solution est filtrée puis concentrée à l'évaporateur rotatif.

1.1.6.1. (S)-6-hydroxyméthyl- δ -lactone **68** :



68 (Rdt=89%)

Huile jaune pâle $C_6H_{10}O_3$ $M=130.14$ C 55.37% H 7.74% O 36.88% $R_f=0.22$ (AcOEt) $[\alpha]_D^{20}=+32.6^\circ$
--

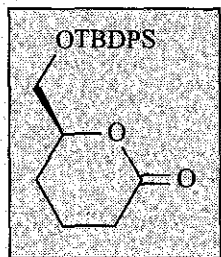
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3408, 2955, 2873, 1726, 1444$ et 1053 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.61-2.05$ (m, 4H, CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), $2.36-2.71$ (m, 2H, O-CO- CH_2-CH_2), 3.68 [dd, $^2J_{H-H}=12.3$ Hz et $^3J_{H-H}=5.1$ Hz, 1H, HO- $CHH-CH(O)-CH_2$], 3.80 [dd, $^2J_{H-H}=12.3$ Hz et $^3J_{H-H}=3.1$ Hz, 1H, HO- $CHH-CH(O)-CH_2$], $4.38-4.47$ [m, 1H, HO- $CH_2-CH(O)-CH_2$] ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=17.99$ (O-CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 23.36 (O-CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 29.33 (O-CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 64.31 [HO- $CH_2-CH(O)-CH_2$], 81.00 [HO- $CH_2-CH(O)-CH_2$], 171.94 (O-CO- $CH_2-CH_2-CH_2$).

1.2. Synthèse de lactone insaturée **62** :

1.2.1. Protection de la fonction hydroxyle de **68** :

500 mg (3.84 mmol) de lactone alcool préparée précédemment sont dilués dans 10 ml de DMF fraîchement distillé et placés dans un ballon monocol. 575 mg (8.45 mmol, 2.2 équiv.) d'imidazole sont alors additionnés à température ambiante. Lorsque tous les cristaux de la base sont dissous, 1.1 ml (4.23 mmol, 1.1 équiv.) de tertbutylchlorodiphénylsilane (TBDPSCI) sont additionnés à la seringue. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 4 heures, puis hydrolysé par 30 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2×10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées ($MgSO_4$) puis concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux jaune ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice.

1.2.1.1. (S)-6-(terbutyldiphénylsiloxyméthyl)- δ -lactone **69** :



69 (Rdt=67%)

Huile incolore
$C_{22}H_{28}O_3Si$
M=368.55
C 71.70% H 7.66% O 13.02%
Si 7.62%
$R_f=0.80$ (AcOEt-Hep : 2-1)
$[\alpha]_D^{20}=+10.68^\circ$

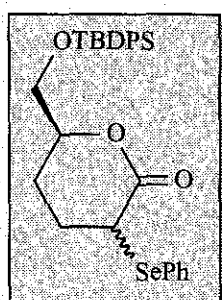
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3071, 3050, 2959, 2932, 2893, 2859, 1738, 1471, 1463, 1427, 1389, 1361, 1240$ et 1112 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.06$ (s, 9H, t-Bu), 1.65-2.07 (m, 4H, O-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2.35-2.66 (m, 2H, O-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 3.76 [d, $^3J_{H-H}=5.1$ Hz, 1H, TBDPSO-CHH-CH(O)-CH₂], 3.77 [d, $^3J_{H-H}=4.3$ Hz, 1H, TBDPSO-CHH-CH(O)-CH₂], 4.33-4.44 [m, 1H, TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 7.32-7.75 (m, 10H, $2 \times C_6H_5$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=18.27$ (O-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 19.23 (Me₃C-Si), 24.41 (O-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 26.76 [(CH₃)₃C-Si], 29.85 (O-CO-CH₂-CH₂-CH₂), 65.57 [TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 80.18 [TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 127.76, 129.81, 132.89, 133.08, 135.52, 135.60 ($2 \times C_6H_5$), 171.18 (O-CO-CH₂-CH₂-CH₂).

1.2.2. Sélénylation de la lactone alcool **69** :

1.04 g (6.44 mmol) d'hexaméthylidisilazane sont placés dans un tétracol sous atmosphère inerte, recouverts par exactement 10 ml de THF fraîchement distillé puis refroidi à $-78^\circ C$. 4.0 ml (6.00 mmol, 0.93 équiv./HMDS) d'une solution 1.5 N de n-butyllithium dans l'hexane sont additionnés rapidement. Le mélange est ensuite agité 15 minutes à température ambiante. 2.75 ml (1.07 mmol de LiHMDS, 1.12 équiv.) de cette solution sont ensuite placés dans un second tétracol sous atmosphère inerte et refroidi à $-78^\circ C$. 350 mg (0.95 mmol) de lactone préparée précédemment dilués dans 3 ml de THF sont alors additionnés lentement. Le mélange est agité 45 minutes à cette température, puis 130 mg (1.18 mmol, 1.25 équiv.) de triméthylchlorosilane sont additionnés rapidement. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante puis de nouveau refroidi à $-78^\circ C$. 340 mg (1.42 mmol, 1.5 équiv.) de bromophénylsélénium dilués dans 2 ml de THF sont ensuite rapidement additionnés. Le mélange est agité 15 minutes supplémentaires à $-78^\circ C$ puis rapidement hydrolysé à cette température par 15 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite à l'éther (3×10 ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de

NaCl (2×15 ml), séchées (Na₂SO₄) puis concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux alors obtenu est purifié, et les diastéréoisomères séparés par chromatographie sur colonne de silice.

1.2.2.1. *(S,S)* et *(R,S)*-6-(terbutyldiphénylsiloxyméthyl)-3-phénylséleényl- δ -lactone **70** :



70 (Rdt=82%)

Huile incolore
C ₂₈ H ₃₂ O ₃ SeSi
M=523.61
C 64.23% H 6.16% O 9.17%
Se 15.08% Si 5.36%
(S,S)/(R,S) : 54/46
R _f (S,S)=0.40 (AcOEt-Hep : 1-5)
R _f (R,S)=0.25 (AcOEt-Hep : 1-5)

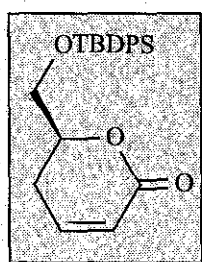
IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : ν_{\max} =3073, 3012, 2955, 2930, 2863, 1731, 1475, 1383, 1352, 1240 et 1112 ; **Diastéréoisomère (S,S)** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.05 [s, 9H, (CH₃)₃C-Si], 1.68-1.88 [m, 1H, CO-CH(PhSe)-CH₂-CHH], 1.90-2.08 [m, 2H, CO-CH(PhSe)-CHH-CHH], 2.25-2.41 [CO-CH(PhSe)-CHH-CH₂], 3.96 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 3.73 [d, ³J_{H-H}=4.75 Hz, 2H, TBDPSO-CH₂], 4.40-4.50 [m, 1H, TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 7.22-7.70 (m, 15H, 3×C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =19.14 (Me₃C-Si), 23.91 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 26.17 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 26.71 [(CH₃)₃C-Si], 38.39 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 65.45 [TBDPSO-CH₂], 79.42 [TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 127.71, 128.76, 129.20, 129.78, 132.67, 132.89, 135.44, 135.52, 135.65 (3×C₆H₅), 170.03 (C=O) ; **Diastéréoisomère (R,S)** : RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_{H} =1.08 [s, 9H, (CH₃)₃C-Si], 1.77-1.91 [m, 1H, CO-CH(PhSe)-CH₂-CHH], 2.00-2.34 [m, 3H, CO-CH(PhSe)-CH₂-CHH], 4.02 (t, ³J_{H-H}=6.9 Hz, 1H, CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 3.74 [d, ³J_{H-H}=4.75 Hz, 2H, TBDPSO-CH₂], 4.34-4.44 [m, 1H, TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 7.21-7.74 (m, 15H, 3×C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_{C} =19.20 (Me₃C-Si), 22.14 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 26.51 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 26.72 [(CH₃)₃C-Si], 39.68 [CO-CH(PhSe)-CH₂-CH₂], 65.34 [TBDPSO-CH₂], 80.72 [TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 127.69, 128.24, 128.60, 129.18, 129.76, 132.80, 132.98, 135.43, 135.49, 135.55 (3×C₆H₅), 170.25 (C=O).

1.2.3. *Oxydation, élimination. Préparation de la lactone insaturée 71* :

450 mg (8.59 mmol) de mélange de diastéréoisomères de lactone séléniée **70** dilués dans 10 ml de dichlorométhane sont placés dans un ballon monocol et refroidi à 5°C

par un bain de glace. 150 mg (1.89 mmol, 2.2 équiv.) de pyridine sont additionnés, puis 1.1 ml (190 mmol, 20 équiv.) d'une solution de H₂O₂ à 50% sont additionnés lentement. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 2 heures puis 20 ml de dichlorométhane sont additionnés. La phase organique est lavée par 10 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée (Na₂SO₄) puis concentrée à l'évaporateur rotatif.

1.2.3.1. (S)-6-terbutyldiphénylsiloxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **71** :



71 (Rdt=100%)

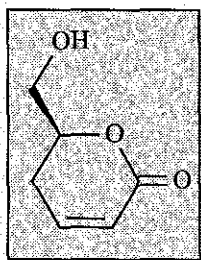
Huile incolore
C₂₂H₂₆O₃Si
M=366.53
C 72.09% H 7.15% O 13.10%
Si 7.66%
R_f=0.20 (AcOEt-Hep :1-5)

IR (pastilles de NaCl)/cm⁻¹ : v_{max}=3071, 3049, 1731, 1589, 1471, 1427, 1385, 1247, 741 et 703 ; RMN ¹H (250.13 MHz, CDCl₃) : δ_H=1.07 [s, 9H, (CH₃)₃C-Si], 2.42 (dddd, ²J_{H-H}=18.5 Hz, ³J_{H-H}=4.7 Hz, ³J_{H-H}=4.7 Hz et ⁴J_{H-H}=1.0 Hz, 1H, CO-CH=CH-CHH], 2.59 (dddd, ²J_{H-H}=18.5 Hz, ³J_{H-H}=10.7 Hz, ³J_{H-H}=2.8 Hz et ⁴J_{H-H}=2.8 Hz, 1H, CO-CH=CH-CHH], 3.84 (d, ³J_{H-H}=4.7 Hz, 2H, TBDPSO-CH₂), 4.52 [ddd, ³J_{H-H}=10.7 Hz, ³J_{H-H}=4.7 Hz et ³J_{H-H}=4.7 Hz, 1H, TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 6.01 (ddd, ³J_{H-H}=9.7 Hz, ⁴J_{H-H}=2.8 Hz et ⁴J_{H-H}=1.0 Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂), 6.89 (ddd, ³J_{H-H}=9.7 Hz, ³J_{H-H}=5.7 Hz et ³J_{H-H}=2.8 Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂), 7.36-7.67 (m, 10H, 2×C₆H₅) ; RMN ¹³C (62.896 MHz, CDCl₃) : δ_C=19.21 [(CH₃)₃C-Si] 25.88 (CO-CH=CH-CH₂), 26.74 [(CH₃)₃C-Si], 64.68 (TBDPSO-CH₂), 77.55 [TBDPSO-CH₂-CH(O)-CH₂], 121.15 (CO-CH=CH-CH₂), 127.78, 129.87, 132.73, 132.88, 135.49, 135.56 (2×C₆H₅), 144.91 (CO-CH=CH-CH₂), 163.85 (C=O).

1.2.4. Déprotection de la fonction hydroxyle. Préparation de la lactone **62** :

315 mg (0.86 mmol) d'éther silylé **71** dilués par 15 ml de THF sont placés sous atmosphère inerte dans un tétracol. 300 mg (0.95 mmol, 1.1 équiv.) de TBAF (Bu₄NF, H₂O) dissous dans 5 ml de THF sont additionnés goutte à goutte à température ambiante. Le mélange est agité 15 minutes à cette température puis 15 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl sont additionnés. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (3×10 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées (Na₂SO₄) puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu visqueux ainsi obtenu est purifié par filtration sur silice (AcOEt 100%).

1.2.4.1. (S)-6-hydroxyméthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 62 :



62 (Rdt=65%)

Huile incolore $C_6H_8O_3$ $M=128.13$ C 56.25% H 6.29% O 37.46% $R_f=0.33$ (AcOEt) $[\alpha]_D^{20}=+163^\circ$
--

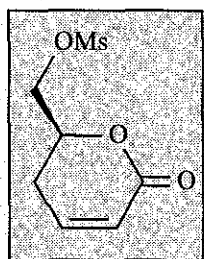
IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3412, 2932, 2888, 1718, 1622$ et 1261 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=2.32$ (dddd, $^2J_{H-H}=18.5$ Hz, $^3J_{H-H}=4.1$ Hz, $^3J_{H-H}=6.3$ Hz et $^3J_{H-H}=0.8$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CHH), 2.62 (dddd, $^2J_{H-H}=18.5$ Hz, $^3J_{H-H}=12.3$ Hz, $^3J_{H-H}=2.8$ Hz et $^3J_{H-H}=2.4$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CHH), $3.70-3.95$ (m, 2H, HO-CH₂), $4.51-4.64$ [m, 1H, HOCH₂-CH(O)-CH₂], 6.04 (ddd, $^3J_{H-H}=9.8$ Hz, $^4J_{H-H}=2.8$ Hz et $^4J_{H-H}=0.8$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂), 6.95 (ddd, $^3J_{H-H}=9.8$ Hz, $^3J_{H-H}=6.3$ Hz et $^3J_{H-H}=2.4$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=25.20$ (CO-CH=CH-CH₂), 63.76 (HO-CH₂), 78.35 [HOCH₂-CH(O)-CH₂], 120.88 (CO-CH=CH-CH₂), 145.41 (CO-CH=CH-CH₂), 163.93 (C=O).

1.3. Tentatives de substitution de la fonction hydroxyle de 62 :

1.3.1. Synthèse du dérivé mésylé 72 :

30 mg (0.234 mmol) de lactone alcool 62 dilués dans 7 ml de pyridine sont placés dans un ballon monocol. 10 mg (8.2×10^{-5} mol, 0.35 équiv.) de 4-diméthylaminopyridine sont additionnés. Le mélange est refroidi à 0°C par un bain constitué de glace et de saumure puis 0.03 ml (0.351 mmol, 1.5 équiv.) de chlorure de mésyle sont additionnés. Le mélange est agité 1 heure à 0°C puis 1.5 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif puis repris avec 40 ml de chloroforme. La phase organique est lavée par 15 ml d'eau, séchée (Na_2SO_4) puis concentrée sous pression réduite.

1.3.1.1. (S)-6-(méthylméthanesulfonate)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 72 :



72 (Rdt=89%)

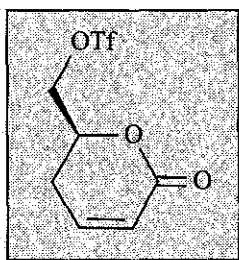
Huile incolore $C_7H_{10}O_5S$ $M=206.21$ $C\ 40.77\%$ $H\ 4.89\%$ $O\ 38.79\%$ $S\ 15.55\%$ $R_f=0.45$ (AcOEt)

IR (pastilles de NaCl)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=3022, 2962, 2934, 1721, 1351$ et 1174 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=2.38-2.66$ (m, 2H, CO-CH=CH- CH_2), 3.13 (s, 3H, $CH_3-SO_2-CH_2$), 4.41-4.44 (m, 2H, MsO- CH_2), 4.75 [dtd, $^3J_{H-H}=11.5$ Hz, $^3J_{H-H}=4.2$ Hz et $^3J_{H-H}=4.2$ Hz, 1H, MsO $CH_2-CH(O)-CH_2$], 6.03-6.11 (m, 1H, CO-CH=CH- CH_2), 6.95 (ddd, $^3J_{H-H}=9.8$ Hz, $^3J_{H-H}=5.8$ Hz et $^3J_{H-H}=2.8$ Hz, 1H, CO-CH=CH- CH_2) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=25.26$ (CO-CH=CH- CH_2), 37.78 ($CH_3-SO_2-CH_2$), 69.09 (MsO- CH_2), 74.67 [MsO $CH_2-CH(O)-CH_2$], 121.09 (CO-CH=CH- CH_2), 144.39 (CO-CH=CH- CH_2), 162.62 (C=O).

1.3.2. Synthèse du dérivé triflé 74 :

64 mg (0.5 mmol) de lactone 62 dilués dans 3 ml de benzène anhydre sont placés dans un ballon monocol et refroidi à $0^\circ C$ par un bain de glace. On additionne successivement 0.09 ml (0.65 mmol, 1.3 équiv.) de triéthylamine puis 0.09 ml (0.53 mmol, 1.07 équiv.) d'anhydride trifluoroacétique. Le bain froid est retiré et le mélange est agité à température ambiante durant 15 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite à cette température puis 50 ml de benzène sont ajoutés. La solution ainsi préparée est rapidement filtrée sur 2 g de silice puis de nouveau concentrée. Le résidu huileux ainsi obtenu est utilisé immédiatement.

1.3.2.1. (S)-6-(méthyltrifluorométhanesulfonate)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **74** :



74 (Rdt=46%)

Huile jaune
 $C_7H_7F_3O_5S$
 $M=260.18$
C 32.31% H 2.71% F 21.91%
O 30.75% S 12.32%
 $R_f=0.55$ (Toluène-AcOEt : 1-1)

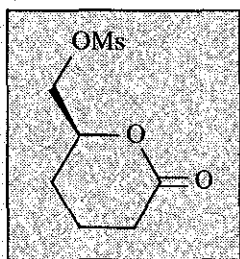
RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=2.40-2.67$ (m, 2H, CO-CH=CH-CH₂), 4.64-4.67 (m, 2H, TfO-CH₂), 4.70-4.83 [m, 1H, TfOCH₂-CH(O)-CH₂], 6.10 (ddd, $^3J_{H-H}=9.8$ Hz, $^4J_{H-H}=2.7$ Hz et $^4J_{H-H}=1.2$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂), 6.94 (ddd, $^3J_{H-H}=9.8$ Hz, $^3J_{H-H}=5.7$ Hz et $^3J_{H-H}=2.8$ Hz, 1H, CO-CH=CH-CH₂) ; RMN ^{19}F (235.192 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_F=-74.76$.

1.4. Tentative de substitution de la fonction hydroxyle de la lactone alcool **68** :

1.4.1. Préparation du dérivé mésylé **75** :

500 mg (3.8 mmol) d'hydroxylactone **68** dilués dans 50 ml de pyridine fraîchement distillée sont placés dans un tétracol sous atmosphère inerte. 100 mg (0.76 mmol, 0.2 équiv.) de 4-diméthylaminopyridine sont additionnés. Le mélange est refroidi à 0°C par un bain constitué de glace et de saumure puis 530 mg (4.6 mmol, 1.2 équiv.) de chlorure de mésyle sont additionnés. Le mélange est agité 1 heure à 0°C puis 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif puis repris avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 20 ml d'eau, séchée ($MgSO_4$) puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice.

1.4.1.1. (S)-6-(méthylméthanesulfonate)- δ -lactone 75 :



75 (Rdt=95%)

Solide blanc
 $C_7H_{12}O_5S$
 $M=208.23$ C 40.38% H 5.81% O
 38.42% S 15.40%
 $R_f=0.36$ (CH_2Cl_2 -AcOEt : 1-10)
 $F=47^\circ C$
 $[\alpha]_D^{20}=+26.51^\circ$

IR (pastille de KBr)/ cm^{-1} : $\nu_{max}=2960, 2940, 1732, 1351, 1172, 1079$ et 1053 ; RMN 1H (250.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_H=1.62-2.10$ (m, 4H, CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.39-2.73 (m, 2H, CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 3.10 (s, 3H, $CH_3-SO_2-CH_2$), 4.30 (dd, $^2J_{H-H}=11.5$ Hz et $^3J_{H-H}=5.1$ Hz, 2H, MsO- CH_2), 4.37 (dd, $^2J_{H-H}=11.5$ Hz et $^3J_{H-H}=3.6$ Hz, 1H, MsO- CH_2), 4.53-4.65 (m, 1H, MsO- $CH_2-CH(O)-CH_2$) ; RMN ^{13}C (62.896 MHz, $CDCl_3$) : $\delta_C=18.19$ (CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 23.80 (CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 29.39 (CO- $CH_2-CH_2-CH_2$), 37.81 ($CH_3-SO_2-CH_2$), 70.13 (MsO- CH_2), 77.17 [MsO $CH_2-CH(O)-CH_2$], 169.97 (C=O).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Seebach D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 239
- [2] Ahlbrecht H., Beyer U., *Synthesis*, **1999**, 3, 365
- Amer A., Zimmer H., "Phosphorus containing umpolung reagents", 241-276, *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Edit. R. ENGEL (Marcel Dekker Inc., New York), **1992**
- [3] Hoppe D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 932
- [4] Werstiuck N. H., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 205-268
- [5] Stowell J. C., *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 409-435
- [6] Nickon A., Lambert J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4604
- [7] Nickon A., Lambert J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1905
- [8] Nickon A., Lambert J. L., Olivier J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2787
- [9] Caine D., Frobese A. S., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 10, 883-886
- [10] Tamaru Y., Ochiai H., Nakamura T., Tsubaki K., Yoshida Z., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5559
- [11] Nakamura E., Kuwajima I., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 337
- [12] Fukuzawa S., Sumimoto N., Fujinami T., Sakai S., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1628
- [13] Nakamura E., Oshino H., Kuwajima I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3745
- [14] Aoki S., Fujimura T., Nakamura E., Kuwajima I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3296
- [15] Goswami R., Cocoran D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1463
- [16] Pippel D. J., Curtis M. D., Du H., Beak P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2
- [17] Armstrong III J. D., Hartner F. W., Decamp A. E., Volante R. P., Shinkai I., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6599
- [18] Mc Williams J. C., Armstrong III J. D., Zheng N., Bhupathy M., Volante R. P., Reider P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11970
- [19] Büchi G., Wüest H., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1122
- [20] Ponaras A. A., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 36, 3105
- [21] Collins D. J., James A. M., *Aust. J. Chem.*, **1989**, 42, 215

- [22] Marfat A., Helquist P., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 44, 4217
- [23] Bal S. A., Marfat A., Helquist P., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5045
- [24] Tsunoda T., Kodama M., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 8386
- [25] Feugeas C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 11, 2568
- [26] Cherkauskas J. P., Cohen T., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 618
- [27] Julia M., Badet B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 1363
- [28] Kondo K., Tunemoto D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 12, 1007
- [29] Kondo K., Tunemoto D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 17, 1397
- [30] Kondo K., Saito E., Tunemoto D., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 27, 2275
- [31] Bonete P., Nájera C., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4111
- [32] Corey E. J., Vlattas I., Andersen N. H., Harding K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3247
- [33] Bakuzis P., Bakuzis M. L. F., Weingartner T. F., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 27, 2371
- [34] Debal A., Cuvigny T., Larcheveque M ;, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 36, 3187
- [35] Bell A., Davidson A. H., Earnshaw C., Norrish H. K., Torr R. S., Warren S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 22, 988
- [36] Biellmann J. F., Ducep J. B., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 42, 3707
- [37] Biellmann J. F., Ducep J. B., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1, 33
- [38] Atlani P. M., Biellmann J. F., Dube S., Vicens J. J., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 31, 2665
- [39] Katritzky A., Piff M., Lang H., Anders E., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 665
- [40] Evans D. A., Andrews G. C., Buckwalter B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5560
- [41] Still W. C., Macdonald T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5561
- [42] Mukaiyama T., Hayashi H., Miwa T., Narasaka K., *Chem. Lett.*, **1982**, 10, 1637
- [43] Cuvigny T., Julia M., Jullien L., Rolando C., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2587
- [44] Yanagisawa A., Yasue K., Yamamoto H., *Synlett*, **1993**, 9, 686
- [45] Teng X., Takayama Y., Okamoto S., Sato F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11916

- [46] Okamoto S., Teng X., Fujii S., Takayama Y., Sato F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3462
- [47] Enda J., Kuwajima J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5495
- [48] Kuwajima J., Kato M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 16, 708
- [49] Enda J., Matsutani T., Kuwajima J., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5307
- [50] Oshima K., Yamamoto H., Nozaki H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7926
- [51] Yamamoto Y., Yatagai H., Maruyama K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 4, 157
- [52] Lambs L., Singh N. P., Biellmann J. F., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6301
- [53] Gröbel B. T., Seebach D., *Synthesis*, **1977**, 6, 357
- [54] Ahlbrecht H., Rauchschalbe G., *Synthesis*, **1973**, 7, 417
- [55] Julia M., Schouteeten A., Baillarge M., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 38, 3433
- [56] Martin S. F., Dupriest M. T., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 45, 3925
- [57] Ahlbrecht H., Bonnet G., Enders D., Zimmermann G., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3175
- [58] Hassel T., Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 399
- [59] Weisenburger G. A., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12218
- [60] Ahlbrecht H., Schmidt R., Beyer U., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 7, 1371
- [61] Enders D., Kroll M., Raab G., Runsink J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1673
- [62] Whisler M. C., Soli E. D., Beak P., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9527
- [63] Ayalon-Chass D., Ehlinger E., Magnus P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 21, 772
- [64] Hosomi A., Hashimoto H., Sakurai H., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2551
- [65] Lau P. W. K., Chan T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 27, 2383
- [66] Ehlinger Ed., Magnus P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5004
- [67] Chan T. H., Wang D., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1279

- [68] Corey E. J., Cane D. E., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 3053
- [69] Sturtz G., Corbel B., Paugam J. P., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1, 47
- [70] Evans D. A., Takacs J. M., Hurst K. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 371
- [71] Hua D. H., Chen J. S., Suka S., Wang H., Roche D., Bharathi N., Chan-Yu-King R., Robinson P. D., Iguchi S., *Synlett*, **1992**, 10, 817
- [72] Hanessian S., Gomtsyan A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7509
- [73] Muller E. L., Modro A. M., Modro T. A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 131, 959
- [74] Coutrot P., Savignac P., *J. Chem. Res. (S)*, **1977**, 12, 308
- [75] Coutrot P., Savignac P., *J. Chem. Res. (M)*, **1977**, 3401
- [76] Coutrot P., Savignac P., Leroux Y., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C*, **1974**, 279, 609
- [77] Coutrot P., Dreux M., Savignac P., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C*, **1975**, 281, 131
- [78] Coutrot P., Dormoy J. R., Moukimou A., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, C25-C28
- [79] Moukimou A., *D. E. A., Université Henri Poincaré, Nancy I*, **1982**
- [80] Youssefi M., *Thèse de l'Université Henri Poincaré, Nancy I*, **1986**
- [81] Bômont C., *Thèse de l'Université Henri Poincaré, Nancy I*, **1994**
- [82] Coutrot P., Grison C., Bômont C., *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **1993**, 77, 195
- [83] Coutrot P., Grison C., Bômont C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8381
- [84] Coutrot P., Grison C., Bômont C., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 208
- [85] Ficini J., Normant H., *Bull. Soc. Chim. France*, **1957**, 1454
- [86] Walsh C., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 871
- [87] Stütz A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 320
- [88] Cheikh R. B., Chaabouni R., Laurent A., Mison P., Nafti A., *Synthesis*, **1983**, 9, 685
- [89] Fanta E., Pandya L. J., Groskopf W. R., Su H. J., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 413
- [90] Olomucki M., Hebrard P., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1, 13

- [91] Gibson M. S., Bradshaw R. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 919
- [92] Zwierzak A., *Synthesis*, **1982**, 11, 920
- [93] Overmann L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2901
- [94] Overmann L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 597
- [95] Yamamoto Y., Shimoda H., Oda J., Inouye Y., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1976**, 49, 3247
- [96] White E. H., Ellinger C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5261
- [97] Takano S., Akiyama M., Ogasawara K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 12, 770
- [98] Sen S. E., Roach S. L., *Synthesis*, **1995**, 7, 756
- [99] Kaboré I. Z., Khuong H. Q., Pancrazi A., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2807
- [100] Slusarka E., Zwierzak A., *Synthesis*, **1981**, 2, 155
- [101] Cleophax J., Olesker A., Rolland A., Gero S. D., Forchioni A., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 1303
- [102] Rolla F., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4327
- [103] Murahashi S. I., Taniguchi Y., Imada Y., Tanigawa Y., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3292
- [104] Sharpless K. B., Hori T., Trusdale L. K., Dietrich C. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 269
- [105] Shea R. G., Fitzner J. N., Fankhauser J. E., Hopkins P. B., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3647
- [106] Fankhauser J. E., Peevey R. M., Hopkins P. B., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 15
- [107] Shea R. G., Fitzner J. N., Fankhauser J. E., Spaltenstein A., Carpino P. A., Peevey R. M., Pratt D. V., Tenge B. J., Hopkins P. B., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5243
- [108] Spaltenstein A., Carpino P. A., Hopkins P. B., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 147
- [109] Sharpless K. B., Hori T., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 176
- [110] Trost B. M., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2615
- [111] Murahashi S. I., Imada Y., Taniguchi Y., Koderu Y., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2973
- [112] Larock R. C., Wang Y., Lu Y., Russel C. E., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8107

- [113] Trost B. M., Keinan E., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3451
- [114] Hutchins R. O., Wu J., Rao S. J., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4007
- [115] Chaabouni R., Laurent A., *Synthesis*, **1975**, 7, 464
- [116] Chaabouni R., Laurent A., Marquet B., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 10, 757
- [117] Chaabouni R., Laurent A., Marquet B., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 877
- [118] Fanta P. E., Deutsh A. S., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 72
- [119] Shin W. S., Lee K., Oh D. Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 281
- [120] Buchwald S. L., Watson B. T., Wannamaker M. W., Dewan J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4486
- [121] Ban K. J., Watson B. T., Buchwald S. L., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5465
- [122] Takai K. Odaka H., Kataoka Y., Utimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1893
- [123] Gao Y., Harada K., Sato F., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5913
- [124] Stossel D., Chan T. H., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4901
- [125] Harris T. M., Harris C. M., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2159
- [126] Büchi G., Wüest H., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 977
- [127] Ellison R. A., *Synthesis*, **1973**, 7, 397
- [128] Ho T. L., *Synth. Commun.*, **1974**, 4, 265
- [129] Bulat J. A., Liu H. J., *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 3869
- [130] Duhamel L., Chauvin J., *Chem. Lett.*, **1985**, 6, 693
- [131] Amarnath V., Douglas C., Amarnath K., Valentine W. M., Wetterau L. A., Graham D. G., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6924
- [132] Deslongchamps P., *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 127
- [133] Koreeda M., Tanaka Y., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 143
- [134] Curran D. P., Heffner T. A., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4585
- [135] Harrowven D. C., Hannam J. C., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9333

- [136] Harrowven D. C., Hannam J. C., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9573
- [137] Paterson I., Price L. G., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2829
- [138] Hatanaka K., Tanimoto S., Sugimoto T., Okano M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3243
- [139] Ying T., Bao W., Zhang Y., Xu W., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3885
- [140] Chen R., Wu H., Zhang Y., *J. Chem. Res. Synop.*, **1999**, 11, 666
- [141] Baek H. S., Yoo B. W., Keum S. R., Yoon C. M., Kim J. H., *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 31
- [142] Ranu B. C., Bahr S., Chakraborti R., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7349
- [143] Matsubara S., Kawamoto K., Utimoto K., *Synlett*, **1998**, 3, 267
- [144] Rio G., Lecas-Nawrocka A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1-2, 317
- [145] Aoki S., Fujimura T., Nakamura E., Kuwajima I., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6541
- [146] Echavarren A. M., Pérez M., Castaño A. M., Cuerva J. M., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4179
- [147] Pérez M., Castaño A. M., Echavarren A. M., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5047
- [148] Herrmann J. L., Richman J. E., Schlessinger R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 35, 3271
- [149] Herrmann J. L., Richman J. E., Schlessinger R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 35, 3275
- [150] Ballini R., Bosica G., Gigli F., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7573
- [151] Cazes B., Huynh C., Julia S., Ratovelomana V., Ruel O., *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 2, 68
- [152] Yasuda M., Tsuji S., Shibata I., Baba A., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8282
- [153] Daubié C., Bacquet-Einhorn C., Lelandais D., *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 1552
- [154] Enders D., Mueller P., Klein D., *Synlett*, **1998**, 1, 43
- [155] Katritzky A. R., Huang Z., Fang Y., Prakash I., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2124
- [156] Ryu I., Ikobe M., Sonada N., Yamato S., Yamamura G., Komatsu M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5689
- [157] Sato T., Inoue M., Kobara S., Otera J., Nozaki H., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 91
- [158] Dieter R. K., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3029

- [159] Junjappa H., Ila H., Asokan V., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5423
- [160] Rao C. S., Balu M. P., Ila H., Junjappa H., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 3499
- [161] Yadav K. M., Suresh J. R., Patro B., Ila H., Junjappa H., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4679
- [162] Yadav K. M., Mohanta P. K., Ila H., Junjappa H., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 14049
- [163] Flannery R. F., Hampton K. G., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2806
- [164] Ohta H., Ozaki K., *Chem. Lett.*, **1987**, 11, 2225
- [165] O'Connor B., Just G., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5201
- [166] Sam T. W., Yeu C. S., Matsjeh S., Gan E. K., Rozak D., Mohamed A. L., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2541
- [167] Honda T., Kametani T., Kanai K., Tatsuzaki Y., Tsubuki M., *J. Chem. Soc. Perkin trans 1*, **1990**, 6, 1733
- [168] Takano S., Kamikubo T., Sugihara T., Ogasawara K., *Tetrahedron Asym.*, **1992**, 33, 853
- [169] Alemany A., Marquez C., Pascual C., Valverde S., Martinez-Ropoli M., Fayos J., Perales A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 37, 3583
- [170] Harris J. M., O'Doherty G. A., *Organics letters*, **2000**, 2, 2983
- [171] Maxwell A., Dabideen D., Reynolds W. F., Mc Lean S., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 815
- [172] Lichtenthaler F. W., Lorenz K., Ma W., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 47
- [173] Roth B. D., Roark H., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1255
- [174] Tsubuki M., Kanai K., Honda T., *Heterocycles*, **1993**, 35, 281
- [175] Murakami N., Wang W., Aoki M., Tsutsui Y., Sugimoto M., Kobayashi M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2349
- [176] Boger D. L., Hikota M., Lewis B. M., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1748
- [177] Clive D. L. J., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1049
- [178] Chu C. K., Babu J. R. Beach J. W., Ahn S. K., Huang H., Jeong L. S., Lee S. J., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1418
- [179] Beach J. W., Kim H. O., Jeong L. S., Nampalli S., Islam Q., Ahn S. K., Babu J. R., Chu C. K., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3887

- [180] Nakata T., Hata N., Gishi T., *Heterocycles*, **1990**, 30, 333
- [181] Nakata T., Hata N., Gishi T., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 381
- [182] Watson S. C., Eastham J. F., *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165

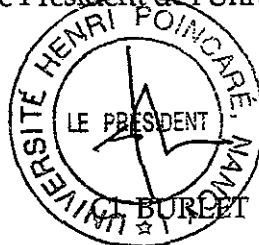
Monsieur THOMAS Antoine

DOCTORAT de l'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
en CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 04 MARS 2002

Le Président de l'Université



Résumé :

Ce travail concerne l'élaboration d'une méthode permettant d'accéder à des équivalents synthétiques de carbanions homoénolates de cétones à partir d'allylphosphoramides puis à l'application de cette approche en synthèse organique.

La première partie décrit la mise au point de la synthèse jusque là inédite de trois précurseurs ènephosphoramides nécessaires, substitués sur le carbone α par un motif phényle, méthyle ou propyle.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la formation et de la réactivité des anions dérivés de ces nouvelles structures en tant qu'équivalents homoénolates de cétones.

L'étude approfondie en RMN ^{31}P des conditions de formation et de stabilité des anions mésomères correspondants permet de comprendre et de maîtriser les effets électroniques et les mécanismes qui s'exercent au niveau de ces structures.

La réaction de ces carbanions avec des électrophiles très variés conduit exclusivement aux produits de γ -alkylation et l'hydrolyse acide ultérieure fournit les cétones correspondantes.

La dernière partie concerne l'application de ces nouveaux carbanions homoénolates à la synthèse générale de composés dicarbonylés (1,n) ($n = 3, 5, 6$ et 7) par réaction sur les disulfures et sur les cétals halogénés.

L'intérêt de la méthode est illustré par une approche de la synthèse totale et énantiospécifique de la (R)-6-(4-oxopentyl)-2,5-dihydro-2H-pyran-2-one, composé naturel doué de propriétés antitumorales et antifongiques.

Mots clés :

- Carbanion homoénolate de cétone
- Enephosphoramides
- Amine allylique
- RMN ^{31}P
- Cétals halogénés
- (1,n) dicarbonylés ($n = 3, 5, 6, 7$)
- γ -lactone α,β -insaturée