

APPROCHE CINETIQUE DU MECANISME D'ISOMERISATION DE SPIROPHOSPHORANES OPTIQUEMENT ACTIFS

A. KLAEBE,* J. F. BRAZIER, A. CACHAPUZ CARRELHAS, B. GARRIGUES et M. R. MARRE
ERA du CNRS No. 926 associée à l'Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex, France

et

R. CONTRERAS

Centro de Investigación y Estudios Avanzados, A.P.: 14 740, Mexico 14, DF Mexico

(Received in France 24 October 1981)

Résumé—Nous présentons une étude cinétique, par polarimétrie, de l'épimérisation d'une quinzaine de spirophosphoranes dérivés d' α -aminoalcools ou d' α -aminoacides, optiquement actifs, obtenus énantiomériquement purs. L'examen des effets isotopiques, des effets de solvant et de concentration et la détermination des paramètres d'activation conduisent à un mécanisme régulier d'isomérisation par flexibilité moléculaire.

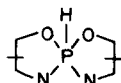
Abstract—The polarimetric kinetic study, of the epimerisation of optically pure spirophosphoranes derived from α -aminoalcohols or α -aminoacids, leads to mechanistic conclusions. Evidence from isotopic, solvent and concentration effects and values of the activation parameters are consistent with a regular epimerisation mechanism in these spirophosphoranes involving the intramolecular stereolability of these molecules.

L'isomérisation d'un édifice centré sur un atome pentacoordonné intéresse des domaines aussi divers que ceux de la biochimie ou des organométalliques: c'est ainsi que des espèces du phosphore pentacoordonné à courte durée de vie sont, par exemple, postulées dans l'hydrolyse des esters phosphoriques¹ mise en jeu lors de la dépolymérisation enzymatique des acides ribonucléiques,² au même titre qu'un atome de silicium pentacoordonné interviendrait lors de l'isomérisation de dérivés organo-siliciés tétra-coordonnés.³

La coordinence cinq du phosphore étant devenue couramment accessible et dotée le plus souvent d'une stabilité suffisante, il nous est apparu de longue date intéressant d'utiliser les nombreux dérivés de ce type en notre possession pour une approche du mécanisme de l'isomérisation dans cette catégorie de composés.⁴ Par l'utilisation de la polarimétrie sur des modèles optiquement actifs, nous avons en particulier accumulé, pour une série homogène de composés, des résultats cinétiques précis et acquis dans des conditions expérimentales variées: nous nous proposons ci-dessous, à partir du rapprochement de résultats épars dans diverses publications préliminaires et de données originales, de démontrer le mécanisme emprunté par ces dérivés dans leur isomérisation.

Molécules étudiées

Les seize molécules envisagées pour ce bilan sont des hydrogénospirophosphoranes—la synthèse de certains ayant été déjà décrite—comportant les restes bidentés α -aminoalcools, aminophénols ou α -aminoacides,⁵ dont l'un au moins est optiquement actif. Nous nous limitons donc ici à une famille ayant le squelette de base:

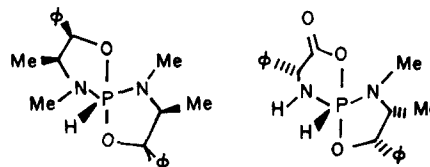


Ces molécules, en effet, sont stables en solution et leur barrière d'isomérisation est par ailleurs suffisamment élevée pour être accessible par cinétique classique.

Les composés étudiés dérivent des aminoalcools-1,2 optiquement actifs suivants: (-) éphédrine (1*R*, 2*S*), (+) éphédrine (1*S*, 2*R*), (-) noréphédrine (1*R*, 2*S*), (+) pseudoéphédrine (1*S*, 2*S*), (+) alaninol (2*S*), des aminoacides optiquement actifs: (+) alanine (2*S*) et (-) phénylglycine (2*R*) ainsi que de molécules achirales: acides α -aminoisobutyrique, orthoaminophénol, méthyl-5 orthoaminophénol-1,2 et *N*-méthyl orthoaminophénol (tableau 1).

Stereochimie en série spirophosphoranique

La géométrie des spirophosphoranes étudiés est considérée comme proche à l'état fondamental de la bipyramide trigonale. Ceci est justifié par les structures obtenues par diffraction de rayons X, de molécules appartenant à cette famille de composés:



géométrie que l'on retrouve dans beaucoup de composés apparentés.⁶ Les contraintes stériques, liées à l'introduction de restes bidentés, rendent impossibles ou peu probables, les branchements d'un cycle à cinq chaînons en position axiale-axiale ou équatoriale-équatoriale dans une bipyramide trigonale. Cette observation ramène, dans le cas présent, le nombre de stéréoisomères, égal à 20 dans le cas général, à 16 dans le cas des spirophosphoranes. Les règles de Muetterties⁹ limitent

Tableau 1. Liste des composés étudiés dans ce travail

1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

à deux le nombre de stéréoisomères observables à l'état fondamental:



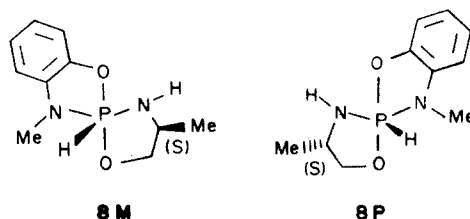
Ces deux squelettes spiranniques, les plus stables à l'état fondamental, ne possèdent pas de plan de symétrie: ils sont intrinsèquement chiraux et l'on peut par ailleurs leur conférer les caractéristiques d'une hélice.^{4b}

Cette chiralité de l'édifice pentacoordonné a pu être mise en évidence lorsqu'elle est seule présente par l'utilisation d'un inducteur de déplacement chimique optiquement actif.¹⁰

Qui plus est, l'introduction dans la molécule d'un deuxième élément de chiralité (atome de carbone) induit bien la diastéréoisométrie attendue, celle-ci étant facilement repérée par RMN ¹H.

Préparés à partir d'un reste bidenté optiquement actif, chacun des diastéréoisomères obtenus se trouve être optiquement actif et doté d'un pouvoir rotatoire spécifique propre. C'est ainsi que, dans le cas de 8, les

résultats sont, pour les deux épimères:



$$[\alpha]_{30}^{436} = -244^{\circ} \text{ (C}_6\text{H}_6, \text{ C} = 10\text{ g l}^{-1}) \quad [\alpha]_{30}^{436} = +386^{\circ}$$

Nous tentons par ailleurs d'exploiter la collection des pouvoirs rotatoires relevés dans cette série de composés, avec l'intention d'apprécier la contribution de l'hélice à ce pouvoir rotatoire.¹¹

Obtention d'un diastéréoisomère pur

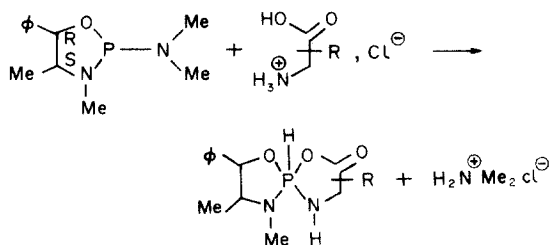
Transformation asymétrique de 2ème ordre. Le phénomène de transformation asymétrique de 2ème ordre¹² se rencontre pour la plupart des composés étudiés dans ce travail.

Rappelons que ce phénomène est observé sur des composés qui comportent au moins un élément de chiralité configurationnellement labile et un ou plusieurs éléments de chiralité fixe.¹³ La recristallisation lente de ces composés permet d'obtenir à partir du mélange des deux diastéréoisomères, un diastéréoisomère énantiomériquement pur. La mise en solution de ces cristaux, suivie par RMN ¹H à température suffisamment basse, permet d'observer initialement un seul diastéréoisomère, puis l'apparition du second avec une vitesse qui dépend de la température et du composé.

Ce phénomène d'épimérisation est donc en fait lié à l'existence d'un centre chiral configurationnellement instable: la transformation se poursuit jusqu'à l'obtention de l'équilibre entre les deux épimères.

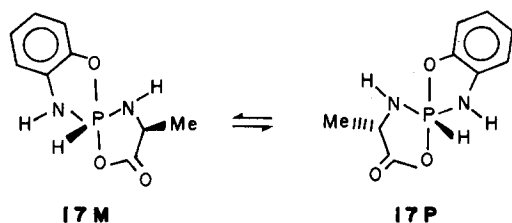
Nous nous sommes assurés que le centre chiral labile est bien l'atome de phosphore. En effet dans l'hypothèse où le seul centre chiral labile serait un carbone asymétrique d'un ligand (+) ou (-) éphédrine par exemple, le changement de configuration d'un des carbones conduirait à un spirophosphorane porteur d'un ligand (+) ou (-) pseudoéphédrine, dérivés que nous avons synthétisés par ailleurs¹⁴ et dont les paramètres RMN ¹H sont différents et caractéristiques.

Enantiosélectivité à 100% de la réaction de synthèse des composés 15 et 16. En faisant réagir sur un chlorhydrate d' α -aminoacide (phénylglycine ou aminoisobutyrique) un équivalent de phényl-5 diméthyl-3,4 diméthylamino-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivant de la (-) éphédrine, obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère, énantiomériquement pur, nous avons pu mettre en évidence pour les composés 15 et 16 une énantiosélectivité de 100% (au sens de Davankov et coll.¹⁵) de la réaction ci-après:¹⁶



En effet l'examen des signaux H-P , $\text{H-C-C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_3\text{-C-H}$ du spectre de RMN ^1H du mélange réactionnel brut montre la présence d'un seul diastéréoisomère pour chacun des deux composés **15** et **16**. On peut dès à présent dire que la grande valeur du $t_{1/2}$ caractérisant la cinétique d'épimérisation de **15M** \rightleftharpoons **15P** et de **16M** \rightleftharpoons **16P** (436 mn à 20° dans le benzène) justifie que, pendant la durée de la synthèse—inférieure à deux heures—le diastéréoisomère formé n'ait pas eu le temps de s'épimériser de façon décelable en RMN.

Par différence de solubilité. Dans le cas du composé **17**, nous avons pu séparer les deux diastéréoisomères par différence de solubilité dans le chloroforme: ceux-ci ont été obtenus optiquement purs.^{5c}



RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Comme nous l'avons vu précédemment, dans le cas d'un couple de spiroposphoranes diastéréoisomères, chacun d'entre eux possède un pouvoir rotatoire propre et l'épimérisation de l'atome de phosphore se traduit en polarimétrie, par une variation du pouvoir rotatoire de la solution; l'étude de cette variation en fonction du temps permet donc l'analyse cinétique de cette isomérisation dans des conditions expérimentales variées.

Ordre de réaction. Les vitesses d'épimérisation suivent une loi de premier ordre par rapport au seul spiroposphorane dans les conditions expérimentales décrites ci-après.

Effet de solvant. Nous avons pu constater à diverses reprises que les constantes de vitesse sont peu sensibles au changement de solvant: pour le composé **13** par exemple, pour deux solvants aussi différents que le benzène et l'acétonitrile, la constante de vitesse n'est approximativement multipliée que par un facteur voisin de 2 (tableau 2).

Effet de concentration. Nous avons déjà vérifié, pour le composé **1**, que la constante de vitesse d'isomérisation est peu sensible à la variation de concentration du spiroposphorane.^{4c} Par ailleurs, pour le composé **13**, une variation de la concentration d'un facteur 50 ne modifie pas la constante de vitesse (tableau 3).

Paramètres cinétiques. Les paramètres cinétiques (et éventuellement thermodynamiques) déterminés pour les spiroposphoranes décrits dans ce travail, sont rassemblés dans les Tableaux 4, 5 et 6.

Ceux-ci font apparaître des déterminations de constantes de vitesse dans des conditions variées. Néanmoins, nous avons veillé à rendre les comparaisons possibles en effectuant, pour chaque composé, une mesure dans le benzène à la température de 30°.

DISCUSSION

Les résultats cinétiques présentés dans les Tableaux 4 à 6 traduisent la transformation d'un diastéréoisomère spiroposphoranique en son épimère. Les mécanismes que l'on peut envisager pour cette transformation sont nombreux.

Mécanisme radicalaire

Un tel type de mécanisme est à écarter pour les raisons suivantes:

(a) l'ordre expérimental des cinétiques ne peut rendre compte d'un tel mécanisme; (b) l'absence de produits d' α et de β scission radicalaire dans les solutions étudiées. En effet de tels produits sont observés lors de la préparation de radicaux phosphoranyles.¹⁷

Dans l'hypothèse de mécanismes non radicalaires, on peut classer les processus d'isomérisation en deux grands types: les isomérisations par mécanisme irrégulier et celles qui se feraient par mécanisme régulier.¹⁸

Mécanisme irrégulier dissociatif

Un mécanisme irrégulier dissociatif d'isomérisation fait, par définition, intervenir, dans l'étape lente, la coupure et la formation d'une liaison entre l'atome central pentacoordonné et l'un des cinq atomes qui lui sont directement liés. Ceci implique une diminution transitoire de coordinence de l'atome central, ce qui n'est en aucun

Tableau 2. Constante de vitesse apparente à 323,4 K pour le composé **13** dans différents solvants (erreur sur $k_{app} \leq 1\%$)

Solvant	T/K	Concentration $\times 10^3/\text{M}$	k_{app} $\times 10^5/\text{s}^{-1}$	$\frac{k_{\text{solvant}}}{k_{\text{benzène}}}$
Acétonitrile	323,4	13	269,6	2,10
Diméthyl- formamide	323,4	21	244,9	1,91
Pyridine	323,4	19	235,3	1,83
Diméthyl- sulfoxyde	323,4	23	179,2	1,39
Benzène	323,4	18	147,5	1

Tableau 3. Constante de vitesse apparente à 313.3 K dans l'acétonitrile pour le composé 13 à différentes concentrations (erreur sur $k_{app} \leq 1\%$)

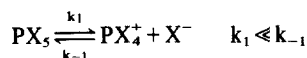
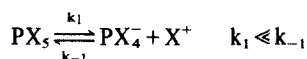
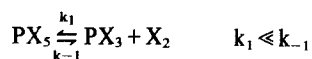
Solvant	T/K	Concentration $\times 10^3/M$	$k_{app} \times 10^5/s^{-1}$
Acétonitrile	313,3	9,6	120,1
Acétonitrile	313,3	58	119,8
Acétonitrile	313,3	560	119,0

Tableau 4. Constantes de vitesse apparentes et réelles, paramètres d'activation, constantes d'équilibre et paramètres thermodynamiques de la réaction d'épimérisation de couples de phosphoranes diastéréoisomères, épimères au niveau du phosphore, dans le benzène

N°	T/ K	k_1+k_{-1} $\times 10^5/s^{-1}$	$k_1 \times 10^5$ $/s^{-1}$	$k_{-1} \times 10^5$ $/s^{-1}$	ΔG_1^\ddagger (a)	ΔG_{-1}^\ddagger (a)	ΔH_1^\ddagger (a)	ΔH_{-1}^\ddagger (a)	ΔS_1^\ddagger (b)	ΔS_{-1}^\ddagger (b)	K_e	ΔG_0 (a)	ΔH_0 (a)	ΔS_0 (b)
1	303	4.13	1.69	2.44	24.3	24.1					0.695	0.21		
	308	9.85	4.14	5.70	24.2	24.0					0.726	0.19		
	312.2										0.754	0.17		
	313	14.4	6.19	8.22	24.4	24.2	25.0	23.5	+2.2	-1.9	0.754	0.17	1.48	4.1
	318	25.3	11.1	14.2	24.4	24.2					0.782	0.15		
	323	62.5	27.9	34.5	24.2	24.0					0.81	0.13		
	329.5										0.845	0.11		
2	298	7.3	0.81	6.49	24.4	23.1					0.125	1.23		
	303	16.6	1.91	14.7	24.3	23.0					0.130	1.23		
	308	28.7	3.44	25.3	24.3	23.1	24.2	22.7	-0.2	-1.4	0.136	1.22	1.61	1.2
	312	43.9	5.43	38.5	24.4	23.1					0.141	1.21		
	329										0.163	1.18		
	353										0.190	1.16		
3	278.1	22.3	7.78	14.5	21.4	21.1					0.536	0.345		
	283	42.8	15.0	27.7	21.5	21.1					0.543	0.343		
	287.8	77.2	27.4	49.8	21.5	21.2					0.55	0.342		
	293	143	51.0	91.8	21.5	21.2	19.8	19.4	-6	-6	0.556	0.342	0.4	0.2
	303	469									0.572	0.339		
	305										0.572	0.339		
	328										0.597	0.336		

cas, réhibitoire pour l'élément phosphore: une caractéristique de cet élément est d'offrir une gamme de coordinences variées de I à VI.

L'écriture générale d'un processus dissociatif est la suivante:



Pour les spirophosphoranes, les réactions les plus vraisemblables peuvent s'écrire:

Tableau 4 (suite).

4	278.1	29.5	9.6	19.9	21.3	20.9						0.481	0.403		
	281.2	44.5	14.6	29.9	21.3	20.9						0.487	0.401		
	285.7	75.5	25.2	50.3	21.4	21.0						0.501	0.391		
	291.1	151	51.1	99.9	21.4	21.0						0.512	0.386		
	293.1	191.3	65.2	126.1	21.4	21.0	20.3	19.5	-4	-5	0.517	0.383	0.8	1.5	
	303	589										0.538	0.37		
	320											0.587	0.34		
339											0.626	0.31			
5	280.5	7.7	3.62	4.08	22.1	22.0						0.887	0.06		
	293.1	39.1	19	20.1	22.1	22.1						0.946	0.03		
	298.7	76.8	37.8	38.9	22.1	22.1						0.971	0.02		
	303	126.7	63.3	63.3	22.2	22.1	20.6	20.1	-5	-6.7	1	0	0.79	2.6	
	304.6	153.5	76.6	76.9	22.2	22.2						0.99	0		
	308.7	239.7	120.7	119	22.2	22.2						1.014	0		
	328											1.08	-0.05		
353											1.19	-0.36			
6	293	4.09	2.69	1.40	23.2	23.6						1.915	-0.38		
	298	7.46	4.87	2.58	23.3	23.7						1.887	-0.37		
	303	13.92	9.05	4.86	23.3	23.7	21.4	21.9	-6	-6	1.86	-0.37	-0.5	-0.4	
	308	25.85	16.72	9.12	23.4	23.7						1.834	-0.37		
	323											1.764	-0.36		

(a) kcal mole⁻¹ (voir ref.36)

(b) cal K⁻¹mole⁻¹

Les valeurs calculées de ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger sont des valeurs moyennes dans l'intervalle de température utilisé. (erreur sur $k_1+k_{-1} \leq 1\%$; erreur sur $K_e \leq 2\%$)

Tableau 5. Constantes de vitesse apparentes et réelles, enthalpie libre d'activation et constantes d'équilibre de la réaction d'épimérisation de phosphoranes diastéréoisomères, épimères au niveau du phosphore dans le benzène à 30°

N°	k_1+k_{-1}	$k_1 \times 10^5$	$k_{-1} \times 10^5$	ΔG_1^\ddagger	ΔG_{-1}^\ddagger	K_e
	$\times 10^5 / s^{-1}$	$/s^{-1}$	$/s^{-1}$	(a)	(a)	
7	21.5	14.3	7.2	23.1	23.5	1.98
8	30.46	13.1	17.3	23.1	22.9	0.75
9	23.1	9.2	13.9	23.3	23.1	0.66
10	73.3	41.8	31.5	22.4	22.6	1.32
11	101.7	27.5	74.2	22.7	22.1	0.37
12	312	137.3	174.7	21.7	21.5	0.78

(a) Kcal mole⁻¹ .(erreur sur $k_1+k_{-1} \leq 1\%$; erreur sur $K_e \leq 2\%$)(voir ref.36)

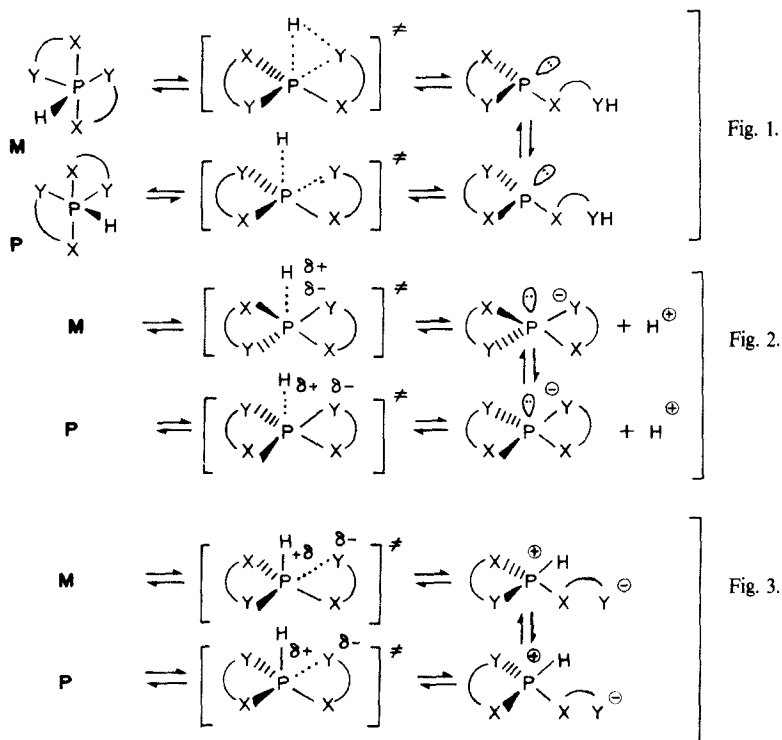


Tableau 6. Constantes de vitesse apparentes et réelles, paramètres d'activation, constantes d'équilibre et paramètre thermodynamiques de la réaction d'épimérisation de couples de phosphoranes diastéréoisomères, épimères au niveau du phosphore, dans le benzène

N°	T/ K	k_1+k_{-1} $\times 10^5/s^{-1}$	$k_1 \times 10^5$ $/s^{-1}$	$k_{-1} \times 10^5$ $/s^{-1}$	ΔG_1^\ddagger (a)	ΔG_{-1}^\ddagger (a)	ΔH_1^\ddagger (a)	ΔH_{-1}^\ddagger (a)	ΔS_1^\ddagger (b)	ΔS_{-1}^\ddagger (b)	K_e	ΔG_0 (a)	ΔH_0 (a)	ΔS_0 (b)
13	302.4	11.45	5.38	6.06	23.6	23.5					0.8	0.13		
	312.8	40.65	19.1	21.54	23.6	23.6					0.8	0.14		
	314.7	50.0	23.5	26.5	23.6	23.6	23.3	23.4	-1	-0.5	0.8	0.14	0	-0.4
	323.9	145	68.1	76.84	23.7	23.6					0.8	0.14		
	324.5	187	87.9	99.09	23.6	23.5					0.8	0.14		
14	304.5	7.16	3.95	3.21	23.9	24.1					1.23	-0.12		
	313.4	22.26	12.19	10.07	23.9	24.1	23.7	24.1	-1	0	1.21	-0.12	-0.4	-0.9
	323.6	78.13	42.29	35.83	23.9	24.1					1.18	-0.11		
15	302.4	4.66	1.99	2.66	24.2	24.0					0.7	0.21		
	313.4	19.5	8.48	11.0	24.2	24.0	23.9	23.4	-0.9	-2	0.7	0.22	0	-0.7
	323.6	65.3	28.86	36.43	24.2	24.1					0.7	0.23		
16	303	5.99	2.99	3.0	24.0	24.0					0.997	0.06		
	313.6	28.1	14.35	13.8	23.9	23.9	23.6	23.2	-1	-2.7	1.03	-0.01	0.5	1.7
	324.2	83.1	42.6	40.5	24.0	24.0					1.05	-0.03		

(a) kcal mole⁻¹ (voir ref.36)

(b) cal K⁻¹mole⁻¹

Les valeurs calculées de ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger sont des valeurs moyennes dans l'intervalle de température utilisé. (erreur sur $k_1+k_{-1} \leq 1\%$; erreur sur $K_e \leq 2\%$)

Le mécanisme proposé dans la Fig. 1 fait appel à un intermédiaire du phosphore tricoordonné à géométrie tétraédrique, l'atome X fixant l'atome d'hydrogène initialement présent sur le phosphore. En revanche, les mécanismes 2 et 3 font intervenir des intermédiaires du phosphore tétracoordonné, également tétraédriques, respectivement chargés négativement (phosphoranure)¹⁹ ou positivement (phosphonium). Remarquons que, lorsqu'on passe du cas général à celui des spiroposphoranes, la transformation implique, pour rendre compte de l'épimérisation, un changement de configuration de l'intermédiaire réactionnel, ce qui entraîne une seconde possibilité d'étape lente.

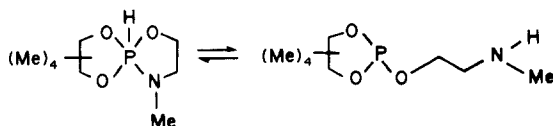
Le mécanisme de la Fig. 1, peut, à notre sens, être écarté pour les raisons suivantes:

(1) Les valeurs des entropies d'activation des isomérisations sont toujours négatives et faibles, en valeur absolue, ce qui est incompatible avec un état de transition comportant une ouverture de cycle.

(2) On ne relève pas d'effet isotopique primaire lors de la détermination de la constante de vitesse d'épimérisation de l'homologue deutérié de 1: on a en effet dans ce cas: $k_{P-H}/k_{P-D} = 0.0059 S^{-1}/0.0050 S^{-1} \sim 1$ à 30°; or la forme activée du processus de la Fig. 1 comporte un allongement important de la liaison P-H, ce qui devrait entraîner, à l'échelle macroscopique, un effet isotopique primaire.²⁰

(3) Il n'y a pas deutériation du spiroposphorane, par échange P-H/P-D, lorsqu'on ajoute à la solution étudiée une espèce à deutérons mobiles (D₂O): l'expérience, effectuée sur 4 et suivie par RMN protonique, montre seulement la deutériation de la liaison N-H du reste aminophénol, à l'exclusion de tout échange sensible sur la liaison P-H malgré plusieurs jours de contact avec D₂O.

Ceci est d'autant plus probant que, dans des conditions expérimentales analogues, nous observons une disparition instantanée du signal P-H pour des composés spiroposphoraniques que l'on sait être en équilibre tautomère avec une forme ouverte²¹ tels que:



Plusieurs autres phosphoranes sont actuellement étudiés dans ce sens.

(4) Si l'étape lente n'était plus l'ouverture du cycle mais le changement de configuration du phosphore de l'espèce intermédiaire tricoordonnée, on devrait obtenir pour ΔG^\ddagger des valeurs beaucoup plus élevées que celles relevées ici: on sait en effet que les barrières d'inversion des dérivés cycliques analogues du phosphore III sont élevées.²²

Nous avons par ailleurs vérifié que la barrière d'inversion du phosphore dans le N-diméthyl-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivé de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, est supérieure à 30 kcal mol⁻¹.

Le mécanisme de la Fig. 2 peut aussi être écarté à l'aide des arguments précédemment avancés: entropie d'activation faible, absence d'effet isotopique et de deutériation.

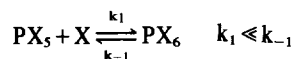
Un élément supplémentaire allant à l'encontre du processus 2 réside dans la faiblesse de l'effet observé lors d'un changement important de polarité du solvant utilisé:

un mécanisme dans lequel intervient une forme activée chargée, suppose en effet une forte répercussion du changement de solvant sur la vitesse de réaction.²³

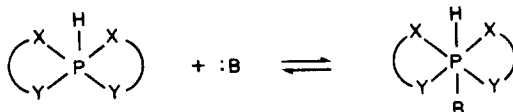
L'isomérisation réalisée par passage par un intermédiaire phosphonium (Fig. 3) ne doit pas davantage être retenue: elle est en effet, elle aussi, incompatible avec une entropie d'activation faible et l'absence d'effet de solvant. Si l'on envisage, en dernier lieu, que l'étape lente de ce processus 3 soit le changement de configuration du phosphonium intermédiaire, on tombe encore sur une contradiction: les barrières d'isomérisation de ces espèces chimiques sont notablement plus élevées que celles que nous avons relevées ici.²⁵

Mécanisme irrégulier associatif

Un mécanisme irrégulier associatif fait intervenir la formation puis la coupure d'une liaison autour de l'atome central, ce qui entraîne pour ce dernier, une augmentation transitoire du degré de coordinence. L'écriture générale d'un processus de ce type est la suivante:



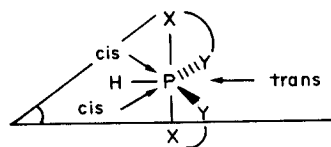
Ce schéma, transposé aux spiroposphoranes, donne:



Le réactif B en interaction avec le phosphore, conduit à la formation d'une espèce transitoire hexacoordonnée, dont de nombreux exemples stables existent dans la littérature.²⁶

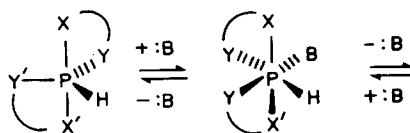
La stéréochimie de ce processus doit être examinée avec attention car ce dernier doit rendre compte de l'épimérisation de la molécule. On peut envisager deux types d'attaque d'un spiroposphorane par une base:

—à l'intérieur du dièdre de 120° formé par les quatre atomes $XYX'Y'$: l'attaque de B sera dite trans (par rapport au cinquième ligand monodenté H);



—à l'extérieur du dièdre précédent: l'attaque sera dite cis, le schéma montrant qu'il existe deux attaques cis possibles.

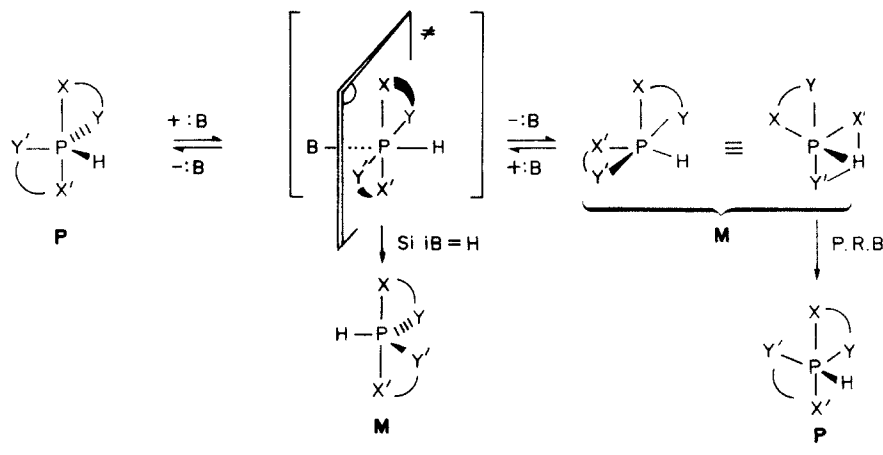
Une attaque en cis du réactif B, suivie de son départ, ne change pas la configuration de l'atome de phosphore (pas de changement de l'hélicité du spiroposphorane). Ce mécanisme peut donc, a priori, être rejeté puisqu'il ne permet pas de rendre compte de l'épimérisation observée.



Par contre, une attaque trans pourrait, comme le montre le schéma ci-après réaliser l'épimérisation observée,

mais cela exige l'une des deux conditions: (a) que :B soit de même nature que le ligand monodenté, (b) que $Y = X$ et $Y' = X'$. Dans le cas où cette dernière condition n'est pas réalisée et que X (ou X') est plus apicophile que Y (ou Y'), le stéréoisomère obtenu, par une pseudorotation de Berry s'isomériserait rapidement pour donner le stéréoisomère de départ.

Les résultats expérimentaux conduisent cependant à



écarter tout mécanisme faisant appel à l'hexacoordination. Nous avons vu, en effet, que toutes les cinétiques d'épimérisation suivent strictement une loi de vitesse de premier ordre jusqu'à 95% d'avancement de la réaction. Cependant, si la base :B du dernier mécanisme proposé était le solvant, on aboutirait bien à une réaction dégénérée en premier ordre, la concentration en :B étant alors constante. Mais l'indépendance de la constante de vitesse vis-à-vis de la concentration en spirophosphorane oblige à écarter toute étape lente de type associatif. Qui plus est, lorsqu'on effectue les mesures cinétiques dans un solvant binaire benzène/pyridine en proportions variables on n'observe pas de perturbation de l'ordre réactionnel.²⁷

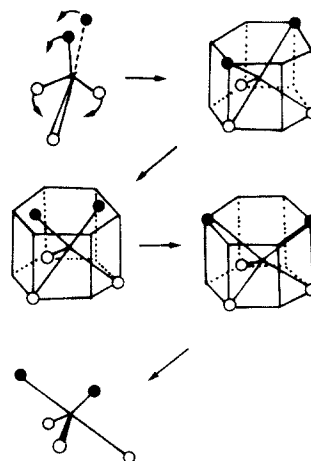
Par contraste, Corriu *et al.*²⁸ ont déterminé un ordre de réaction égal à trois dans le cas de la racémisation d'un phosphonate optiquement actif: cet ordre est le reflet de l'intervention de deux molécules de solvant dans ce mécanisme associatif (intermédiaire hexacoordonné). Dans les résultats que nous présentons, la non-intervention du solvant dans l'étape lente, élimine l'hypothèse d'un mécanisme associatif.

CONCLUSION

Les résultats que nous venons de présenter, plus particulièrement la faiblesse des effets de solvant et de concentration, ainsi que la loi de vitesse obtenue pour chaque couple de spirophosphoranes étudiés, nous permettent d'exclure un mécanisme d'isomérisation dans lequel l'étape cinétique déterminante ferait intervenir un processus irrégulier associatif ou dissociatif.

Par ailleurs, les valeurs négatives ou nulles, petites en valeur absolue, des entropies d'activation montrent que le passage de chaque épimère de l'état fondamental à l'état activé s'accompagne d'une faible modification des degrés de liberté. Seul un mécanisme fondé sur la déformation du squelette spiranique, sans rupture de liaison, permet de rendre compte de l'ensemble de ces résultats. Deux modèles au moins de ce mécanisme

régulier ont été proposés: la pseudorotation de Berry²⁹ ou le "turnstile".¹⁸



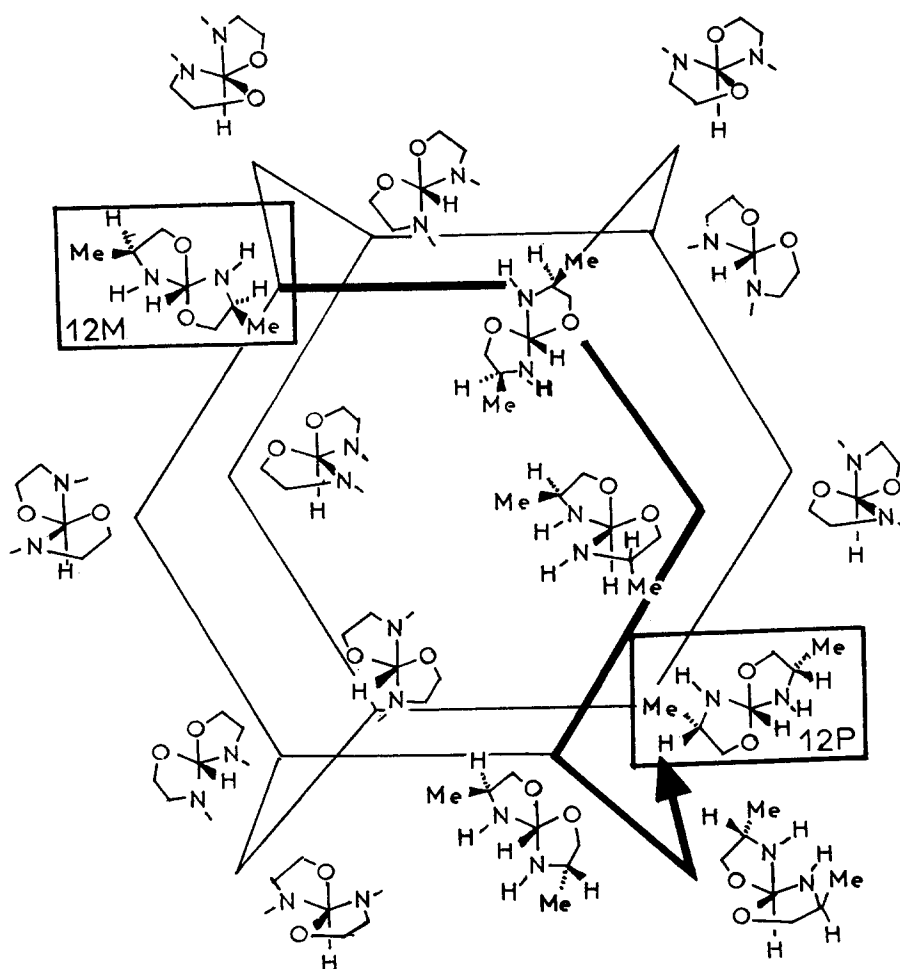
Il faut souligner que la démonstration de l'intervention d'un mécanisme régulier dans le réarrangement polytope d'espèces pentacoordonnées, a été peu abordée.³⁸

La figure suivante réunit l'ensemble des séries de transformations élémentaires qui peuvent accomplir l'épimérisation de l'un quelconque des diastéréoisomères décrits en son épimère. Nous avons, à titre d'exemple, tracé en traits accentués l'un des nombreux chemins possibles pour la transformation $12M \rightleftharpoons 12P$.³⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des composés

Composé 1. La méthode de préparation de ce composé a déjà été décrite.³⁰ RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 7.35 (1H, d, J = 770.8 Hz, H-P) 4.90 (2H, dd, J = 5.5 Hz, J = 1.5 Hz, H-C-C₆H₅) 2.65 (6H, d, J = 9 Hz, H₃C-N) 0.63 (6H, d, J = 6.1 Hz, H₃C-C) —diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.47 (1H, d, J = 741.0 Hz, H-P) 4.90 (2H, dd, J = 5.5 Hz, J = 1.5 Hz, H-C-C₆H₅) 2.97 (6H, d, J = 8.5 Hz, H₃C-N) 0.63 (6H, d, J = 6.1 Hz, H₃C-C).



Composé 2. La méthode de préparation de ce composé a déjà été décrite.³⁰ RMN ^1H dans C_6D_6 —diastéréoisomère isolé: 7.54 (1H, d, $J_{\text{H-P}} = 758.5$ Hz, H-P) 4.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.70 (6H, d, $J = 10$ Hz, H $_3$ -C-N) 0.98 (6H, d, $J = 6$ Hz, H $_3$ -C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.49 (1H, d, $J = 744.5$ Hz, H-P) 4.28 (2H, d, $J = 8$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.90 (6H, d, $J = 9.8$ Hz, H $_3$ -C-N) 0.90 (6H, d, $J = 5.9$ Hz, H $_3$ -C-C).

Composé 3. 1.45 g (1/100 de mole) de chlorhydrate d'ortho-aminophénol anhydre et 2.39 g (1/100 de mole) de phényl-5 diméthyl-3,4 diméthylamino-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivant de la (+) pseudo-éphédrine réagissent en présence de 1.01 g (1/100 de mole) de triéthylamine dans 50 cm 3 de benzène anhydre. Le mélange est chauffé 9 h à reflux. Après évaporation du solvant, une huile cristallise lentement. Le produit est purifié par cristallisation lente dans le benzène (RDT 40%).

RMN ^1H dans C_6D_6 —diastéréoisomère isolé: 8.14 (1H, dd, $J = 793$ et 1.1 Hz, H-P) 4.94 (1H, d, $J = 19$ Hz, H $_3$ -N) 4.23 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.54 (3H, d, $J = 11$ Hz, H $_3$ -C-N) 0.75 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 8.24 (1H, d, $J = 798$ Hz, H-P) 4.68 (1H, d, $J = 20.5$ Hz, H-N) 4.40 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.60 (3H, d, $J = 10.1$ Hz, H $_3$ -C-N) 0.78 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H $_3$ -C-C). (Analyses: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ M = 302.31. Calculé: C, 63.57, H, 6.33, N, 9.26, P, 10.24; Trouvé: C, 63.61, H, 6.37, N, 9.22, P, 9.87%).

Composé 4. La préparation de ce composé est analogue à celle du composé 3. RMN ^1H dans C_6D_6 —diastéréoisomère isolé: 8.14 (1H, dd, $J = 792.5$ et 0.9 Hz, H-P) 4.93 (1H, d, $J = 18.3$ Hz, H-N) 4.25 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.57 (3H, d, $J = 11$ Hz, H $_3$ -C-N) 2.2 (3H, s, H $_3$ -C-C $_{ar}$) 0.77 (3H, d, $J = 6$ Hz, H $_3$ -C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 8.25 (1H, d,

$J = 797$ Hz, H-P) 4.69 (1H, d, $J = 20.7$ Hz, H-N) 4.41 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.64 (3H, d, $J = 9.8$ Hz, H $_3$ -C-N) 2.2 (3H, s, H $_3$ -C-C $_{ar}$) 0.80 (3H, d, $J = 6$ Hz, H $_3$ -C-C). (Analyses: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ M = 316.34. Calculé: C, 64.55, H, 6.69, N, 8.86, P, 9.80; Trouvé: C, 64.68, H, 6.68, N, 8.64, P, 9.88%).

Composé 5. La préparation de ce composé est analogue à celle du composé 3. RMN ^1H dans C_6D_6 —diastéréoisomère isolé: 8.15 (1H, d, $J = 806.6$ Hz, H-P) 4.93 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 4.48 (1H, d, $J = 19.6$ Hz, H-N) 2.66 (3H, d, $J = 9.5$ Hz, H $_3$ -C-N) 2.21 (3H, s, H $_3$ -C-C $_{ar}$) 0.50 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H $_3$ -C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 8.08 (1H, d, $J = 783.5$ Hz, H-P) 4.91 (1H, d, $J = 19.6$ Hz, H-N) 4.86 (1H, dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.68 (3H, d, $J = 9.4$ Hz, H $_3$ -C-N) 2.21 (3H, s, H $_3$ -C-C $_{ar}$) 0.56 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H $_3$ -C-C). (Analyses: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ M = 316.34. Calculé: C, 64.55, H, 6.69, N, 8.85, P, 9.80; Trouvé: C, 64.51, H, 6.73, N, 8.70, P, 9.85%).

Composé 6. La synthèse de ce composé utilise le chlorhydrate de *N*-méthylamino-phénol préparé selon la méthode d'Anderson et Bell³¹ qui implique la méthylation de la benzo-oxazolone suivie de son hydrolyse basique.

On fait réagir 1.6 g (1/100 de mole) de chlorhydrate de *N*-méthyl-*O*-aminophénol et 2.35 g (1/100 de mole) de phényl-5 diméthyl-3,4 diméthylamino-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivant de la (+)éphédrine en présence de 1.01 g (1/100 de mole) de triéthylamine dans 20 ml de benzène anhydre sous courant d'azote à 50°. Le filtrat, après évaporation du solvant, montre la présence des deux diastéréoisomères par RMN ^1H . Après filtration sur alumine, on obtient un produit pur qui cristallise lentement; la transformation asymétrique de 2 $^{\text{e}}$ me ordre conduit à un seul diastéréoisomère.

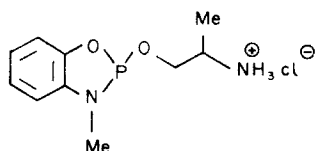
RMN ^1H dans C_6D_6 —diastéréoisomère isolé: 8.13 (1H, d, $J =$

796 Hz, H-P) 4.85 (1H, dd, $J = 5$ et 1.2 Hz, H-C-C₆H₅) 3.17 (3H, d, $J = 9.4$ Hz, H₃-C-N) 2.62 (3H, d, $J = 9.3$ Hz, H₃-C-N) 0.52 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 8.15 (1H, d, $J = 820$ Hz, H-P) 4.82 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-C-C₆H₅) 2.82 (3H, d, $J = 9.8$ Hz, H₃-C-N) 2.64 (3H, d, $J = 9.5$ Hz, H₃-C-N) 0.53 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H₃-C-C). (Analyses: C₁₇H₂₁N₂O₂P M = 316.34. Calculé: C, 64.58, H, 6.64, N, 8.86, P, 9.81; Trouvé: C, 64.78, H, 6.84, N, 8.38, P, 9.60%).

Composé 7. Un mélange de 1.92 g (1/100 de mole) de benzo-4,5 méthyl-3, diméthylamino-2 oxazaphospholène et 1.87 g (1/100 de mole) de chlorhydrate de (+) pseudo-noréphédrine réagissent en présence de 1.01 g (1/100 de mole) de triéthylamine dans 20 ml de toluène sous azote à 110°. La solution est filtrée sur alumine et le spectre de RMN ¹H montre la présence des deux diastéréoisomères attendus. Ces deux diastéréoisomères n'ont pu être séparés, ni donner lieu à une transformation asymétrique de second ordre; l'étude cinétique de l'épimérisation a été effectuée par saut de température.³²

RMN ¹H dans C₆D₆—pour un diastéréoisomère: 8.21 (1H, d, $J = 803$ Hz, H-P) 4 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 2.87 (3H, d, $J = 10$ Hz, H₃-C-N) 0.41 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-C)—pour l'autre diastéréoisomère: 8.12 (1H, dd, $J = 781$ et 1 Hz, H-P) 4 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1$ Hz, H-C-C₆H₅) 3.06 (3H, d, $J = 9.1$ Hz, H₃-C-N) 0.48 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H₃-C-C).

Composé 8. Cette synthèse se fait en deux étapes: 1.87 g (1/100 de mole) de benzo-4,5 méthyl-3 chloro-2 oxazaphospholène-1,3,2 est dissous dans 5 ml de toluène maintenu aux environs de 0°, on ajoute 0.75 g (1/100 de mole) de (+) alaninol. La réaction est fortement exothermique, le spectre de RMN ³¹P indique la présence, en solution, d'une seule entité à $\delta^{31}\text{P} = +125$ qui correspond au dérivé tricoordonné salifié par l'acide chlorhydrique:³³



La deuxième étape consiste à ajouter, dans les mêmes conditions, un équivalent supplémentaire de (+) alaninol dissous dans 5 ml de toluène.

Après agitation, le chlorhydrate de (+) alaninol se sépare. Après séparation de ce dernier et évaporation lente du solvant, on obtient par transformation asymétrique de 2ème ordre un seul épimère cristallisé de 8.

RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 8.02 (1H, d, $J = 797$ Hz, H-P) 2.88 (3H, d, $J = 9.5$ Hz, H₃-C-N) 0.66 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution; 8.02 (1H, d, $J = 797$ Hz, H-P) 2.88 (3H, d, $J = 9.5$ Hz, H₃-C-N) 0.54 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, H₃-C-C).

Composé 9. 3.65 g (2/100 de mole) de chlorhydrate de noréphédrine réagissent avec 1.63 g (1/100 de mole) de tris(diméthylamino)phosphine dans 50 ml de benzène sous azote. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure. On suit l'évolution de la réaction en dosant la diméthylamine produite et entraînée par le courant d'azote. La réaction étant terminée, on filtre rapidement la solution sur une petite colonne d'alumine neutre. L'évaporation lente du solvant donne des cristaux; ceux-ci sont purifiés par recristallisation lente dans le benzène (Rdt 40%).

RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 7.61 (1H, d, $J = 748.2$ Hz, H-P) 5.09 (2H, d, $J = 5.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 0.57 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.37 (1H, d, $J = 728.2$ Hz, H-P) 4.97 (2H, d, $J = 5.2$ Hz, H-C-C₆H₅) 0.61 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, H₃-C-C). (Analyses: C₁₈H₂₃N₂O₂P M = 330.36. Calculé: C, 65.42, H, 7.02, N, 8.48, P, 9.37; Trouvé: C, 65.49, H, 7.10, N, 8.48, P, 9.32%).

Composé 10. La préparation de ce composé avait déjà été décrite.³⁴

RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 7.54 (1H, t, $J_{\text{H-P}} = 723$ et 1.2 Hz, H-P) 4.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-C-C₆H₅) 0.82 (6H, d, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.63 (1H, d, $J = 745$ Hz, H-P) 4.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-C-C₆H₅) 0.88 (6H, d, H₃-C-C).

Composé 11. Une suspension de 1.87 g (1/100 de mole) de chlorhydrate de (+) Noréphédrine et de 2.3 g (1/100 de mole) de phényl-5, diméthyl-3,4, diméthylamino-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivé de la (-)éphédrine à laquelle est ajouté 1.01 g (1/100 de mole) de triéthylamine dans 20 ml de benzène est chauffée à 50° pendant 5 heures. La solution est filtrée sur une petite colonne d'alumine neutre. Le produit cristallise après évaporation du solvant. Le produit est recristallisé lentement dans le benzène, plusieurs fois, pour l'étude cinétique (Rdt 30%). RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 7.50 (1H, d, $J = 747.5$ Hz, H-P) 2.79 (6H, d, $J = 9$ Hz, H₃-C-N) 0.73 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-C) 0.61 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.43 (1H, d, $J = 743.8$ Hz, H-P) 3.10 (6H, d, $J = 8.4$ Hz, H₃-C-N) 0.67 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-C) 0.61 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-C). (Analyses: C₁₉H₂₅N₂O₂P M = 344.39. Calculé: C, 66.26, H, 7.31, N, 8.13, P, 8.99; Trouvé: C, 66.99, H, 7.29, N, 8.36, P, 8.99%).

Composé 12. Même mode opératoire que pour le composé 9. RMN ¹H dans C₆D₆—diastéréoisomère isolé: 7.10 (1H, d, $J = 731.4$ Hz, H-P) 0.86 (6H, d, $J = 5.8$ Hz, H₃-C-C)—diastéréoisomère qui apparaît en solution: 7.26 (1H, d, $J = 729.3$ Hz, H-P) 0.76 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, H₃-C-C).

Composé 13. 1.87 g (1/100 de mole) de méthyl-3 benzo-4,5 chloro-2 oxazaphospholane-1,3,2 est mélangé dans 10 cm³ de THF anhydre avec 1.1 g (1/100 de mole) de sel de sodium de l' α aminoacide.

Le sel de sodium peu soluble, disparaît progressivement et la réaction est terminée au bout d'une heure. Le sel de sodium est éliminé par centrifugation. On rajoute au filtrat 50 ml d'hexane, un produit blanc précipite. Le produit est purifié par redissolution dans CHCl₃, élimination de l'insoluble, et addition d'hexane.

RMN ³¹P dans CH₂Cl₂ à 33° $\delta^{31}\text{P} = -60$ $J_{\text{P-H}} = 850$ Hz, RMN ¹H dans CDCl₃—diastéréoisomère pur qui a été isolé par cristallisation lente 8.17 (1H, dd, $J = 841.9$ et 2.5 Hz, H-P) 3.9 (1H, m, H-C-CH₃) 3.43 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-N) 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₃-C)—diastéréoisomère qui se forme après la mise en solution 8.11 (1H, d, $J = 841.6$ Hz) 3.9 (1H, m, H-C-CH₃) 3.43 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-N) 1.38 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H₃-C). (Analyses: C₉H₁₁N₂O₃P M = 226.17 (voir Ref. 37). Calculé: C, 47.83, H, 4.91, N, 12.40, P, 13.73; Trouvé: C, 45.78, H, 5.03, N, 11.80, P, 13.26%).

Composé 14. Même mode opératoire que pour le composé 13.

RMN ³¹P dans CH₂Cl₂ à 33° $\delta^{31}\text{P} = -57$ $J_{\text{P-H}} = 850$ Hz, RMN ¹H dans CDCl₃—diastéréoisomère obtenu par cristallisation lente: 8.31 (1H, dd, $J = 840.9$ et 2.2 Hz, H-P) 4.74 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 3.69 (1H, d, $J = 18$ Hz, H-N) 3.18 (3H, d, $J = 10.2$ Hz, H₃-C-N)—diastéréoisomère qui apparaît en fonction du temps: 8.16 (1H, d, $J = 845$ Hz, H-P) 4.72 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 3.69 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-N) 3.13 (3H, d, $J = 9.9$ Hz, H₃-C-N). (Analyses: C₁₅H₁₅N₂O₃P M = 302.27 (voir Ref. 37). Calculé: C, 59.65, H, 5.01, N, 9.28, P, 10.28; Trouvé: C, 58.60, H, 5.06, N, 8.80, P, 10.06%).

Composé 15. On dissout à la température ordinaire 2.39 g (1/100 de mole) de phényl-5 diméthyl-3,4 diméthylamino-2 oxazaphospholane-1,3,2 dérivant de la -E (E = éphédrine) dans 20 ml de benzène. On ajoute 1.87 g (1/100 de mole) de chlorhydrate d' α aminoacide. Au bout de 2 heures tout le chlorhydrate s'est solubilisé, tandis que le chlorhydrate de diméthylamine a précipité; ce dernier est filtré, séché, pesé. A la solution de benzène, concentrée, on ajoute 20 ml d'hexane, il se forme un précipité qui après séchage est le produit attendu (Rdt 50 à 70%).

RMN ³¹P à 33° dans le benzène $\delta^{31}\text{P} = -66$ $J_{\text{P-H}} = 790$ Hz, RMN ¹H dans C₆D₆ à 100 MHz—diastéréoisomère seul présent au temps zéro: 7.26 (1H, d, $J = 802.5$ Hz, H-P) 5.07 (1H, dd, $J = 5.5$ et 1 Hz, H-C-C₆H₅) 4.38 (1H, dd, $J = 17$ et 1 Hz, H-C-C₆H₅) 2.9 (2H, m, H-N et H-C-CH₃) 2.5 (3H, d, $J = 10$ Hz, H₃-C-N) 0.46 (3H, d, $J = 6$ Hz, H-C-CH₃)—diastéréoisomère qui apparaît avec le temps: 7.40 (1H, dd, $J = 784.5$ et 2 Hz, H-P) 4.78 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 4.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-C-C₆H₅) 2.9 (2H, m, H-N et H-C-C) 2.68 (3H, d, $J = 10$ Hz, H₃-C-N) 0.56 (3H, d, $J = 6$ Hz, H₃-C-N). (Analyses: C₁₈H₂₁N₂O₃P M = 344.35 (voir Ref. 37). Calculé: C, 62.84, H, 6.15, N, 8.14, P, 9.02; Trouvé: C, 59.52, H, 6.32, N, 8.08, P, 8.74%).

Composé 16. Préparation analogue à celle du composé 15.

RMN ^{31}P dans le benzène à 33° $\delta^{31}\text{P} = -61$ $^1\text{J}_{\text{P-H}} = 800$ Hz, RMN ^1H dans C_6D_6 .

Pour le diastéréoisomère seul présent au temps zéro: 7.27 (1H, d, $J = 799.1$ Hz, H-P) 4.94 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.8 (2H, m, H-N et H-C-CH $_3$) 2.60 (3H, d, $J = 10$ Hz, H $_3$ -C-N) 1.24 (3H, s, H $_3$ -C-C) 1.18 (3H, s, H $_3$ -C-C) 0.44 (3H, d, $J = 6$ Hz, H $_3$ -C-C-H).

Pour le diastéréoisomère qui apparaît en fonction du temps 7.29 (1H, d, $J = 787$, 8 Hz, H-P) 4.78 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-C-C $_6\text{H}_5$) 2.80 (2H, m, H-N et H-C-CH $_3$) 2.60 (3H, d, $J = 10$ Hz, H $_3$ -C-N) 1.24 (3H, s, H $_3$ -C-C) 1.18 (3H, s, H $_3$ -C-C) 0.54 (3H, d, $J = 6$ Hz, H $_3$ -C-C-H). (Analyses: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ M = 396.30 (voir Ref. 37). Calculé: C, 56.75, H, 7.09, N, 9.45, P, 10.48; Trouvé: C, 55.60, H, 6.99, N, 9.33, P, 10.24%).

Résonance magnétique nucléaire de ^1H

Les enregistrements ont été réalisés sur un spectrographe HA 100 Varian (balayage de champ). Le pointage des signaux a été effectué à l'aide d'un compteur de fréquence à ± 0.1 Hz (Hewlett-Packard 5512 A). Les déplacements chimiques sont donnés à ± 0.01 ppm près par rapport au TMS. Les constantes de couplage sont pointées à ± 0.1 Hz. Les concentrations sont de l'ordre de 0.5M (C_6D_6 ou CDCl_3). La température de la sonde est calibrée par la méthode habituelle (méthanol ou éthylène-glycol), l'incertitude étant de $\pm 1^\circ$.

Détermination des constantes d'équilibre par RMN ^1H . La constante d'équilibre entre deux diastéréoisomères a été déterminée en utilisant des signaux convenablement séparés. Le signal H-P est souvent utilisé (ou H-C-C $_6\text{H}_5$). Le rapport des concentrations des deux épimères étant égal au rapport d'intensité d'un site analogue dans les deux structures, ce rapport a été déterminé d'une part par intégrations successives des deux signaux avec l'étagé intégrateur du spectrographe et le traitement statistique de ces données, par ailleurs, le rapport des intensités a été également établi par un intégrateur de courbe Dupont 310. Enfin la méthode par pesée des signaux a été utilisée. L'incertitude calculée sur la mesure est de 2%. Les mesures de constantes d'équilibre à plusieurs températures donnent accès aux paramètres thermodynamiques ΔH° et ΔS° entre épimères.

Méthodes cinétiques utilisées

On étudie la variation du pouvoir rotatoire de la solution, hors d'équilibre, des deux diastéréoisomères en fonction du temps. Les valeurs expérimentales vérifient l'équation suivante: $(\alpha_t - \alpha_\infty) = (\alpha_0 - \alpha_\infty) \exp(-k_{\text{app}}t)$; expression d'une réaction de premier ordre réversible. Les réactions ont en général été suivies pendant plus de 4 fois le temps de demi-réaction, ce qui correspond à plus de 90% de l'avancement de la réaction.

Tableau des pouvoirs rotatoires spécifiques des composés étudiés dans ce travail

n° du composé	$[\alpha]_{\text{M}}^\circ$	$[\alpha]_{\text{P}}^\circ$
1	-346	-284
2	+54,4	+136
3	-252	+215
4	-370	+335
5	-293	+569
6	-293	+574
7	-	-
8	-244	+386
9	-405	-210
10	+88	+287
11	-102	+101
12	-8,4	+152
13	-963	+1260
14	-125	+742
15	-478	-290
16	-293	-38,8

La variation du pouvoir rotatoire en fonction du temps a été suivie à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141 (précision $\pm 0.002^\circ$) à la longueur d'onde de 436 nm. La cuve utilisée, de 1 ml, possède un parcours de 10 cm. La régulation de température de la cuve se fait avec une précision de 0.05° . Les concentrations sont en général de l'ordre de 30×10^{-3} molaire, et ont été déterminées par pesée du solvant et du soluté; les densités sont corrigées en fonction de la température.

Les données cinétiques sont recueillies à l'aide d'un collecteur de données muni d'une horloge Hewlett-Packard 5150 A et d'un microvoltmètre Hewlett-Packard 3490 A branché à la sortie du polarimètre. Le traitement des données cinétiques a été effectué à l'aide d'un programme LSG 35 adapté au calculateur Tektronic 4051.

Les mesures ont été effectuées à 436 nm à 30° dans le benzène et à une concentration voisine de 0.1 g par 100 ml. Les valeurs sont extrapolées à partir des mesures cinétiques, la précision est \leq à 5%.

NOTES ET BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}C. A. Bunton, D. R. Llewellyn, K. G. Oldham et C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.* 3574 (1958); ^bF. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.* 1, 70 (1968); ^cW. C. Archie et F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5955 (1973); ^dC. L. Lerman et F. H. Westheimer, *Ibid.* 98, 179 (1976); ^eC. R. Hall et T. D. Inch, *Tetrahedron* 36, 2059 (1980).
- ^{2a}D. A. Usher et D. I. Richardson, *Nature* 228, 663 (1970); ^bW. Saenger, D. Suck et F. Eckstein, *Eur. J. Biochem.* 46, 559 (1974).
- ^{3a}F. K. Cartledge, J. Fayssoux et B. G. McKinnic, *J. Organometal. Chem.* 96, 15 (1975); ^bB. G. McKinnic et F. K. Cartledge, *Ibid.* 104, 407 (1976); ^cF. K. Cartledge, B. G. McKinnic et J. M. Wolcott, *Ibid.* 118, 7 (1976); ^dR. J. P. Corriu, G. F. Lanneau et D. Leclercq, *Tetrahedron* 36, 1617 (1980).
- ^{4a}D. Houalla, M. Sanchez, L. Beslier et R. Wolf, *Org. Mag. Res.* 3, 45 (1971); ^bR. Contreras, J. F. Brazier, A. Kläbé et R. Wolf, *Phosphorus* 2, 67 (1972); ^cA. Kläbé, J. F. Brazier, F. Mathis et R. Wolf, *Tetrahedron Letters* 4367 (1972); ^dA. Kläbé, A. Cachapuz Carrelhas, J. F. Brazier, M. R. Marre et R. Wolf, *Tetrahedron Letters* 3971 (1974); ^eA. Kläbé, A. Cachapuz Carrelhas, J. F. Brazier et R. Wolf, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1668 (1974); ^fA. Kläbé, A. Cachapuz Carrelhas, J. F. Brazier, D. Houalla et R. Wolf, *Phosphorus and Sulfur* 3, 61 (1977); ^gA. Kläbé, M. Sanchez, G. Caruana et R. Wolf, *J. Chem. Soc. Perkin II* 976 (1980).
- ^{5a}B. Garrigues, A. Munoz, M. Koenig, M. Sanchez et R. Wolf, *Tetrahedron* 33, 635 (1977); ^bB. Garrigues, D. Houalla, J. F. Brazier et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 65 (1978); ^cB. Garrigues, A. Kläbé et A. Munoz, *Phosphorus and Sulfur* 8, 153 (1980).
- ⁶G. Newton, J. Collier et R. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6888 (1974).
- ⁷J. Devillers, B. Garrigues, R. Wolf et J. J. Bonnet, *Acta Cryst.* B35, 2153 (1979).
- ^{8a}P. Meunier, R. Day, J. Devillers et R. R. Holmes, *Inorg. Chem.* 17, 3270 (1978). ^bT. Clark, R. Day et R. R. Holmes, *Ibid.* 18, 1653 (1979); ^cR. R. Holmes, *Acc. Chem. Res.* 12, 257 (1979); ^dW. S. Sheldrick, *Topics in Current Chemistry* 73, 1 (1978).
- ⁹E. L. Muetterties, W. Mahler, K. Packer et R. Schmutzler, *Inorg. Chem.* 3, 1298 (1964).
- ¹⁰D. Houalla, M. Sanchez et R. Wolf, *Org. Magnetic Resonance* 5, 451 (1973).
- ¹¹A. Kläbé, J. F. Brazier, B. Garrigues, R. Wolf et Y. Stefanovsky, *Phosphorus and Sulfur* 10, 53 (1981).
- ^{12a}E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, New York (1962); ^bK. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, p. 51. Benjamin, New York (1966).
- ^{13a}M. M. Jamison, *Trans. Farad. Soc.* 41, 696 (1945); ^bM. M. Harris, *Progress in Stereochemistry*, Vol. II. Butterworths, London (1958).
- ^{14a}J. F. Brazier, Thèse de l'Université Paul Sabatier de Toulouse n° 562 (1973); ^bA. Kläbé, Thèse de l'Université Paul Sabatier de Toulouse n° 737 (1976).

- ¹⁵V. Davankov, A. Kurganov et S. Rogozhin, *Russian Chem. Review* **43**, 764 (1974).
- ¹⁶Cette énantiosélectivité a été observée pour d'autres composés phosphoriques (M. R. Marre, J. F. Brazier, R. Wolf et A. Klaebe, *Phosphorus and Sulfur* **11**, 87 (1981)).
- ^{17a}D. Griller et B. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1416 (1973);
^bT. Kawashima et W. G. Bentrude, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3981 (1979).
- ¹⁸P. Gillespie, P. Hoffman, M. Klusacek, D. Marquarding, S. Pfohl, F. Ramirez, E. Tsolis et I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10**, 687 (1971).
- ^{19a}I. Granoth et J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 7434 (1978);
101, 4623 (1979); ^bB. Garrigues, M. Koenig et R. Wolf, *Tetrahedron Letters*, 4205 (1979); ^cW. S. Sheldrick, F. Zwaschka et A. Schmidpeter, *Ang. Chem. Int. Ed.* **18**, 935 (1979).
- ²⁰L. Melander, *Isotope Effects on Reaction Rates*, p. 76. Ronald Press, New York (1960).
- ²¹M. Sanchez, J. Ferekh, J. F. Brazier, A. Munoz et R. Wolf, *Roczniki Chemii* **45**, 131 (1971); C. Laurenço et R. Burgada, *C.R. Acad. Sci. Paris* **275** (C), 237 (1972); A. Munoz, M. Sanchez, M. Koenig et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. France* 2193 (1974).
- ^{22a}A. Rauk, L. C. Allen et K. Mislow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **9**, 400 (1970); ^bR. D. Baechler, J. D. Andose, J. Stackhouse et K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8060 (1972); ^cM. G. Newton, B. S. Campbell, *Ibid.* **96**, 7790 (1974); ^dT. Prangé, C. Pascard, J. Devillers et J. Navech, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 185 (1977).
- ²³Si l'on voulait épuiser toutes les possibilités d'isomérisation, il faudrait encore envisager que l'étape lente puisse être le changement d'hélicité de l'anion phosphoranure: on peut conserver à cet édifice, dans lequel le phosphore serait entouré de cinq paires électroniques—quatre paires de liaison et une paire libre stéréochimiquement participante—une géométrie de bipyramide trigonale et lui appliquer alors le formalisme des réarrangements configurationnels sans rupture de liaison, par la seule flexibilité moléculaire. La nécessité de faire passer alors la paire électronique libre en position axiale, celle-ci pouvant être considérée, dans l'approche qualitative de la VSEPR,²⁴ comme peu apichphile, devrait entraîner pour l'isomérisation envisagée une barrière élevée.
- ²⁴R. J. Gillespie, *Molecular Geometry*, Van Nostrand Reinhold, London (1972).
- ²⁵J. Omelańczuk et M. Mikolajczyk, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7292 (1979).
- ^{26a}K. P. John, R. Schmutzler et W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton* 1841 (1974); ^bF. Ramirez, V. Prasad et J. Marecek, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7269 (1974); ^cA. Schmidpeter, T. Griegern et K. Blauck, *Z. Naturforsch.* **31b**, 1058 (1976); ^dK. B. Dillon, R. N. Reeve et T. C. Waddington, *J. Chem. Soc. Dalton* 1318 (1978); *Ibid.* 1465 (1978); ^eC. Bui Cong, G. Gence, B. Garrigues, M. Koenig et A. Munoz, *Tetrahedron* **35**, 1825 (1979).
- ²⁷A. Carrelhas Cachapuz, Thèse de Spécialité de l'Université Paul Sabatier de Toulouse n° 1680 (1974). Voir également Réf. 14b.
- ²⁸R. J. P. Corriu, G. F. Lanneau et D. Declercq, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 104 (1978).
- ²⁹R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* **32**, 933 (1960).
- ³⁰R. Contreras, R. Wolf et M. Sanchez, *Synthesis in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* **3**, 37 (1973).
- ³¹W. Anderson et F. Bell, *J. Chem. Soc.* 2668 (1949).
- ³²A. Klaébé, M. Koenig, R. Wolf et P. Ahlberg, *J. Chem. Soc. Dalton* 570 (1977).
- ³³M. Koenig, A. Munoz, R. Wolf et D. Houalla, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1413 (1972).
- ³⁴R. Burgada, M. Bon et F. Mathis, *C.R. Acad. Sc. Paris* **265C**, 1499 (1967).
- ³⁵D. Detar, *Computer Programs for Chemistry*, Vol. 1, p. 111. Benjamin, New York (1969).
- ³⁶Lors de la rédaction des Tableaux 4, 5 et 6, nous avons été confrontés à la question du choix de l'unité associée aux grandeurs thermodynamiques ΔG , ΔH , ΔS : bien que le joule soit l'unité officiellement reconnue, nous avons préféré opter pour les unités dérivées de la calorie, en raison du maintien habituel de cette dernière dans l'expression des barrières d'isomérisation moléculaire.
- ³⁷Les analyses élémentaires des composés **13**, **14**, **15**, **16** mettent en évidence un déficit systématique en carbone, déjà signalé (5a): nous n'avons pas su trouver l'origine de cette particularité. Ces composés, qui ont en commun de comporter un α -amino-acide, sont, au regard d'autres méthodes (RMN de ¹H, rayons X (7)) dotés d'une pureté comparable à celle des autres produits étudiés.
- ³⁸Le mécanisme régulier est le plus souvent considéré comme implicite, les deux références suivantes en donnent une démonstration spectroscopique.
M. Eisenhut, H. L. Mitchell, D. D. Traficante, R. J. Kaufman, J. M. Deutch et G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5385 (1974); E. N. DiCarlo, *Ibid.* **102**, 2205 (1980).
- ³⁹K. E. Debruin, K. Naumann, G. Zon et K. Mislow, *Ibid.* **91**, 25 (1969).