

## PHOSPHORAMIDES $\omega$ AMINÉS

### I. SYNTHÈSE DE DIAMINOÉTHANES ET DIAMINOPROPANES

P. SAVIGNAC

*Laboratoire de Synthèse Organique, E.R.A. 31 Université de Paris VI, Tour 44–45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris, Cedex 05 (France)*

M. DREUX et G. PLÉ

*Centre Marcel Delepine, Chimie Organique du Phosphore, C.N.R.S., 45100–Orléans (France)*

(Reçu le 13 février 1973)

#### SUMMARY

The preparation of  $\beta$ - and  $\gamma$ -bromophosphoramidates is described. These compounds have been converted into  $\beta$ - and  $\gamma$ -amino phosphoramidates by alkylation involving primary and secondary amines. The acid hydrolysis of these compounds gives the corresponding diamines. This simple procedure allows the facile preparation of a great number of compounds.

#### RÉSUMÉ

On décrit la préparation des phosphoramides  $\beta$  ou  $\gamma$  bromés qui ont été transformés en phosphoramides  $\beta$  ou  $\gamma$  aminés par alkylation d'amines primaires et secondaires. L'hydrolyse acide de ces composés conduit aux diamines correspondantes. Ce procédé simple permet une préparation aisée de très nombreux composés.

---

#### INTRODUCTION

Au cours d'un premier travail, nous avons décrit une nouvelle voie d'accès aux diamino éthanes et diamino propanes, par l'intermédiaire de phosphoramides  $\beta$  ou  $\gamma$  halogénés<sup>1</sup>. Il nous a paru utile de présenter sur ce sujet un exposé plus complet réunissant l'ensemble de nos résultats.

Cette nouvelle méthode met en évidence l'intérêt des amides phosphorylés comparativement aux amides carboxyliques. Son principe repose sur le blocage des amines  $\beta$  ou  $\gamma$  halogénées par un groupement phosphoryle aisément éliminé en milieu acide dilué; elle rend désormais utilisable ces amines  $\beta$  ou  $\gamma$  halogénées très réactives mais instables.

Nous décrivons ici la préparation des phosphoramides  $\beta$  et  $\gamma$  halogénés; la condensation des amines secondaires et primaires et l'hydrolyse de l'intermédiaire pour obtenir la diamine.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Préparation des phosphoramides  $\beta$  et  $\gamma$  bromés

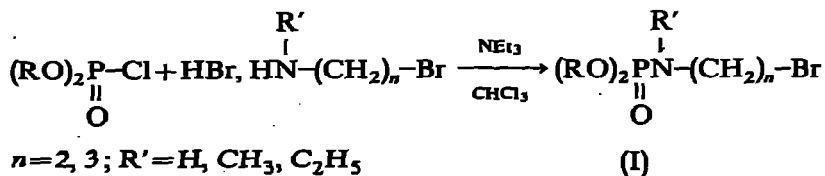
Le tableau 1 rassemble les résultats obtenus.

TABLEAU 1

Produit préparé	Rdt. (%)	Éb (°C/mmHg)	$n_D^{20}$	No. essai
$(C_2H_5O)_2P(=O)NH(CH_2)_2Br$	87 90	Indistillable	1.4657	1 2
$(i-C_3H_7O)_2P(=O)NH(CH_2)_2Br$	78 86	101-103/0.05 (solide)		3 4
$(C_2H_5O)_2P(=O)NCH_3(CH_2)_2Br$	80	86/0.05	1.4602	5
$(i-C_3H_7O)_2P(=O)NCH_3(CH_2)_2Br$	77	90/0.05	1.4520	6
$(i-C_3H_7O)_2P(=O)NC_2H_5(CH_2)_2Br$	76	99/0.05	1.4500	7
$(C_6H_5O)_2P(=O)NH(CH_2)_2Br$	80	(F)45		8
$(C_2H_5O)_2P(=O)NHCH(CH_3)CH_2Br$	78	115/0.05	1.4610	9
$(C_2H_5O)_2P(=O)NHCH_2CH(CH_3)Br$	70	115/0.05	1.4623	10

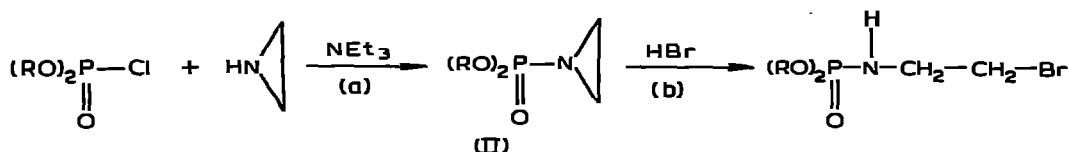
Nous avons utilisé trois procédés pour leur préparation. Le premier fait intervenir des amines  $\beta$  et  $\gamma$  bromées préparées selon la méthode décrite<sup>2</sup> de bromuration d'un amino alcool par l'acide bromhydrique concentré. La préparation de ces réactifs est aisée à partir d'amino alcools dans lesquels la fonction alcool est primaire et la fonction amine soit primaire, soit secondaire substituée par un radical simple ( $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ).

La condensation d'une amine  $\beta$  ou  $\gamma$  bromée sur un  $O,O$  dialkyl chlorophosphate dans le chloroforme en présence de base tertiaire constitue un bon moyen d'obtention du phosphoramide  $\beta$  ou  $\gamma$  bromé (I); les rendements dépassent 80% (essais 1, 3, 5, 6, 7, 8).



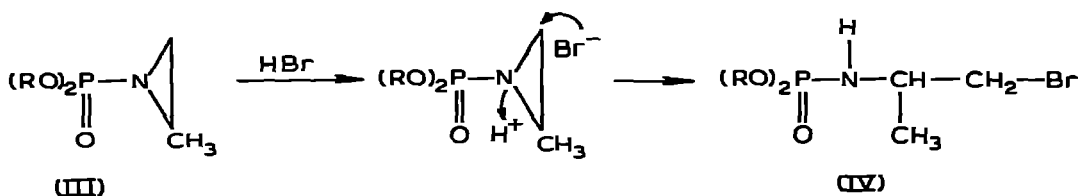
La réaction est réalisée à la température ambiante ; le chloroforme a été choisi en vue de rendre le milieu réactionnel homogène. On constate que l'emploi d'autres solvants ( $C_6H_6$ , éther,  $CH_3CN$ ) a pour effet de développer des réactions secondaires de polymérisation de l'amine bromée. Celle-ci est utilisée sous forme de bromhydrate ; elle est libérée *in situ* par addition progressive de triéthylamine au milieu réactionnel. Après lavage à l'eau de la solution chloroformique, les phosphoramides sont purifiés par distillation. La purification notamment de phosphoramides issus d'amines halogénées primaires, cause des pertes. L'interaction entre le groupement phosphoryle et le proton porté par l'azote confère à ces composés des températures d'ébullition élevées.

Le second procédé a recours aux dérivés phosphorylés des aziridines. Il évite l'emploi des amines bromées et supprime ainsi l'étape de bromuration de l'amino alcool. L'aziridine phosphorylée (II) formée initialement<sup>3</sup>, est ajoutée à une solution d'acide bromhydrique anhydre dans l'éther. L'ouverture du cycle est instantanée.



Cependant, cette méthode n'est pas générale puisqu'elle ne permet de préparer que des phosphoramides secondaires  $\beta$  bromés. Le rendement de la première réaction (a) est supérieur à 80 % ; celui de la seconde (b) est pratiquement quantitatif (essais 2, 4, 9).

Il est surtout intéressant d'appliquer cette réaction à des aziridines substituées. En effet, on peut prévoir que l'ouverture du cycle par un hydracide sera contrôlée par la nature de ses substituants. Dans le cas du dérivé phosphorylé de la propylène imine (III), qui a fait l'objet d'une étude particulière, on peut prévoir que, soumis à l'action de l'acide bromhydrique anhydre, il donnera un produit d'ouverture unique  $\alpha$  méthylé  $\beta$  bromé (IV). La réaction conduit à la formation de ce produit unique et on n'observe pas de réactions parasites conduisant à l'isomère  $\beta$  méthylé.

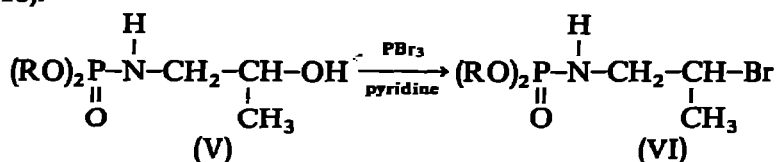


Dans la région des signaux correspondants aux groupes méthyles, dans le spectre de RMN du proton de (IV) (60 MHz,  $CCl_4$ ), le doublet dû au  $CH_3$  porté par le carbone en  $\alpha$  de l'azote est confondu avec le triplet des méthyles du groupement  $CH_3CH_2O$ .

La dernière méthode utilisée découle d'observations suivant lesquelles la bromuration d'amino alcools secondaires par la méthode classique à l'acide bromhydrique concentré<sup>1</sup> ne s'effectue, le plus souvent, qu'avec des rendements très

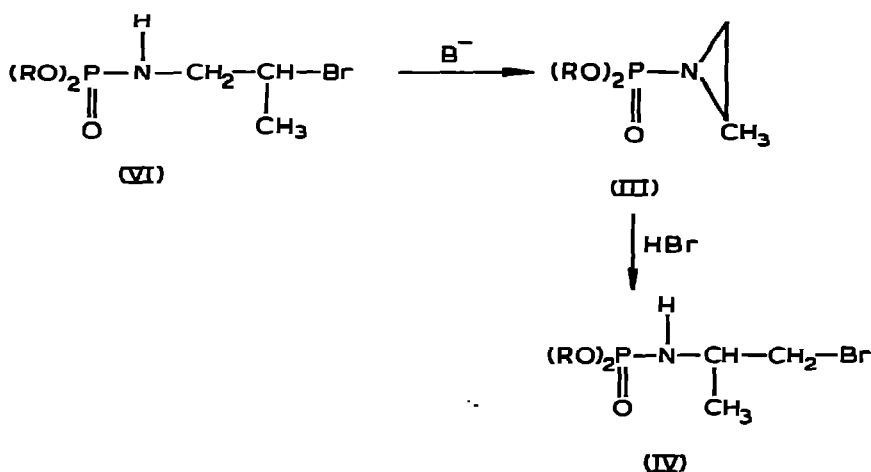
médiocres. Pour éviter cette étape très délicate, nous avons cherché à bromer directement un amino alcool secondaire préalablement phosphorylé.

Nous avons eu recours à l'action de  $\text{PBr}_3$  dans le benzène en présence de pyridine. Quelques essais ont été effectués avec le dérivé phosphorylé de la 2-hydroxy propylamine (V). Nous obtenons le produit attendu (VI) avec un rendement de 70% (essai 10).



La répartition des méthyles dans le spectre de RMN du proton de (VI) diffère de celle observée pour (IV); le doublet dû au  $\text{CH}_3$  porté par le carbone lié au brome donne un doublet à 1.7 ppm (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ).

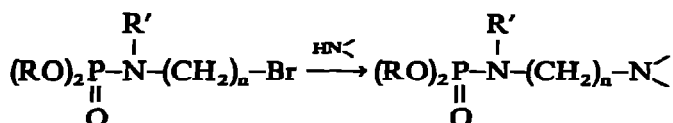
A partir du composé (VI), il est aisé de passer à l'isomère (IV). Soumis à l'action d'une base, potasse, alcoolate dans l'éthanol ou hydrure de sodium dans le THF, le phosphoramide (VI) fournit le dérivé cyclique (III) qui, soumis à son tour à l'action d'un hydracide, HBr par exemple, livre le phosphoramide (IV).



L'application de cette dernière réaction de bromuration à des amino alcools plus complexes, éphédrine par exemple, nous a permis d'accéder aux phosphoramides bromés correspondants. Là encore, les rendements sont de l'ordre de 70%<sup>4</sup>.

#### Préparation des phosphoramides $\beta$ et $\gamma$ aminés

Nous avons montré antérieurement la réactivité des phosphoramides  $\beta$ -bromés<sup>5</sup> et nous savons que l'action des amines secondaires et primaires sur ces composés entraîne la substitution de l'halogène.










Nos essais ont été conduits différemment suivant qu'il s'agit d'une amine secondaire ou primaire.

Avec les amines secondaires, la réaction est réalisée dans un solvant aprotique, le plus souvent le benzène, porté au reflux. Les bases organiques employées le sont à raison de deux équivalents d'amine pour un équivalent de phosphoramide. La précipitation du bromhydrate d'amine débute dès que la température du milieu réactionnel atteint 80°; elle est pratiquement totale en 3 h. Le temps de réaction peut être considérablement écourté en prenant des solvants de haut point d'ébullition, le toluène par exemple. La réaction s'est montrée beaucoup plus lente avec la dicyclo-

TABLEAU 2



A	R	R'	R''	Rdt. (%)	Éb (°C/mmHg)			
i-Pr	H	H	i-Pr	70	100/2·10 <sup>-2</sup>			
			n-Pr	70	124/2·10 <sup>-2</sup>			
			i-Bu	73	137/2·10 <sup>-2</sup>			
			n-Bu	70	135/2·10 <sup>-2</sup>			
			C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	62	Non distillé			
				84	110/2·10 <sup>-2</sup>			
				83	120/2·10 <sup>-2</sup>			
				91	118/2·10 <sup>-2</sup>			
			i-Pr	Me	H	i-Pr	73	76/2·10 <sup>-2</sup>
						n-Pr	71	80/2·10 <sup>-2</sup>
i-Bu	69	95/2·10 <sup>-2</sup>						
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	90	105/2·10 <sup>-2</sup>						
i-Pr	Et	H	i-Pr	71	100/2·10 <sup>-2</sup>			
			C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	87	114/2·10 <sup>-2</sup>			
				92	110/2·10 <sup>-2</sup>			
i-Pr	Me	Et	Et	84	88/2·10 <sup>-2</sup>			
n-Pr	Me			71	98/2·10 <sup>-2</sup>			
i-Pr	Me			86	100/2·10 <sup>-2</sup>			
Et	Me			75	110/2·10 <sup>-2</sup>			
n-Pr	Me	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	64	Non distillé			

hexylamine ce qui était prévisible.

Dans un solvant basique tel que le THF, le mélange des deux réactifs, amine et phosphoramide  $\omega$  bromé, est exothermique et la précipitation du sel a lieu lentement à la température ambiante. Cependant, l'emploi de ce solvant n'influe pas sur le rendement en phosphoramide  $\omega$  aminé.

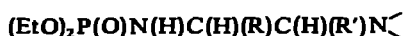
On pouvait s'attendre à une différence de réactivité de la part des amines primaires. Les réactions se font avec plus de difficultés. Dans un solvant aprotique, la réaction est limitée et l'on récupère après 4 h, 50 % environ de produit de départ. Nous avons repris ces essais dans un solvant protique, l'éthanol, et en présence de carbonate de potassium. Après 5 h à 70° en milieu dilué, nous obtenons le produit attendu. Au cours de nos réactions, nous avons pu constater que si le choix des substituants liés au phosphore importe peu lorsque nous opérons en milieu aprotique, par contre, en milieu protique, l'emploi de substituant tel que ArO est à proscrire afin d'éviter des réactions d'alcoolyse.





Toutes ces réactions avec les amines secondaires ou primaires, s'effectuent avec des rendements s'échelonnant de 75 à 90 %.

La grande majorité des composés préparés ont été distillés à seule fin de les identifier et de préciser leurs constantes physiques. Leur purification cause très souvent des pertes, les températures élevées de distillation provoquant fréquemment des décompositions partielles et des polymérisations. Celle-ci s'est révélée superflue, leur pureté étant suffisante pour les utiliser tels quels.

Les composés préparés sont rassemblés dans le Tableau 2 et le Tableau 3. Nous n'avons pas fait figurer ceux issus d'amines  $\gamma$  bromées, nous les avons utilisés sans purification préalable.

TABLEAU 3



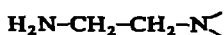
R	R'	N $\leftarrow$	Éb (°C/mmHg)	Rdt. (%)
Me	H		145-150/0.5	80
Me	H			83
H	Me			67
H	Me			69

#### Hydrolyse acide des phosphoramides $\beta$ et $\gamma$ aminés

Les résultats sont rassemblés dans les Tableaux 4-9.

Le squelette de la diamine étant construit, il faut enlever le groupe protecteur phosphorylé. Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude de l'hydrolyse de la liaison

TABLEAU 4







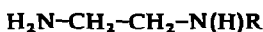
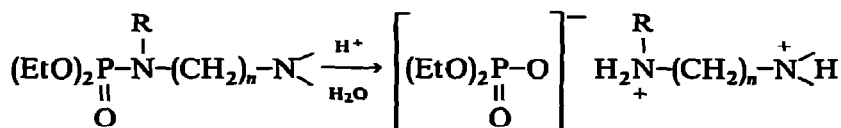
$\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	Rdt. (%)	Éb (°C/mmHg)	Picrate F (°C)
	85	63/20	260
	82	76/20	238
	85	93/20	>260
	60	90/2 · 10 <sup>-2</sup>	194

TABLEAU 5



R	Rdt.	Éb (°C/mmHg)	Picrate F (°C)
i-Pr	82	45/20	204
n-Pr	71	54/20	170
i-Bu	70	58/20	190
n-Bu	75	74/20	

phosphore azote<sup>6</sup>. Tous les auteurs s'accordent sur son extrême labilité en milieu acide dilué comparée à la liaison carbone azote des amides carboxyliques qui ne s'hydrolysent que dans des conditions très dures (l'hydrolyse en milieu alcalin conduit principalement à une rupture de la liaison P-O).



Après quelques essais réalisés avec l'acide formique, nous avons préféré utiliser l'acide chlorhydrique dilué. Au cours de nos essais, nous ne nous sommes pas attachés à déterminer les conditions optima d'hydrolyse pour chaque type de phosphoramide c'est-à-dire en tenant compte des substituants liés au phosphore ou à l'azote.

Nous employons pour toutes nos réactions de l'acide chlorhydrique 3 N porté à reflux pendant environ 2 h. L'hydrolyse achevée, la solution aqueuse est rendue alcaline, la diamine est relarguée, extraite par un solvant chloré, séchée et distillée.

TABLEAU 6






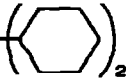

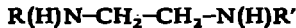
R	N<	Rdt.	Éb (°C/mmHg)	Picrate F(°C)
Me	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	86	46/20	156
Me		86	67/20	198
Me		90	76/20	200
Me		87	88/20	218
Me		60	85/2 · 10 <sup>-2</sup>	224
Et		90	87/15	162

TABLEAU 7



R	R'	Rdt.	Éb (°C/mmHg)	Picrate F(°C)
Me	n-Pr	90	57/20	145
Me	n-Bu	90	114/90	
Me	i-Bu	86	62/12	150
Me	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	85	105/15	193
Et	i-Pr	90	115/20	184
Et	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	93	115/15	115

Les rendements se situent entre 60 et 90 %. Les analyses sont effectuées sur les picrates correspondants.

Ces résultats mettent en évidence la réactivité des phosphoramides  $\beta$  et  $\gamma$  bromés; réactivité qui se traduit à la fois lors des réactions de condensation et lors de l'hydrolyse acide. Du point de vue synthétique, cette méthode offre l'avantage d'une réalisation aisée, chaque étape s'effectuant dans de bonnes conditions; elle offre également la possibilité de préparer un très large éventail de composés, elle est très certainement transposable à grande échelle. Si la purification des intermédiaires peut présenter des inconvénients dans certains cas, elle s'est montrée superflue puisque nous avons effectué de nombreuses réactions en utilisant les produits bruts.



TABLEAU 8





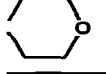




$\text{N}<$	Rdt.	Éb (°C/mmHg)	Picrate F (°C)
	96	82/20	246
	92	93/20	234
	80	108/20	174

TABLEAU 9



R	R'	$\text{N}<$	Rdt.	Éb (°C/mmHg)	Picrate F (°C)
Me	H		86	56/10	230
Me	H		75	80/10	260
H	Me		62	53/10	
H	Me		63	80/10	

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur Perkin-Elmer R 12 et Jeol C 60 HL ; le TMS est utilisé en référence interne, les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Les points de fusion ont été mesurés au banc de Kofler.

Les produits préparés possèdent une analyse élémentaire compatible avec leur structure.

*Mode opératoire général**(I) Phosphoramides  $\beta$  et  $\gamma$  bromés*

Nous avons opéré dans les conditions suivantes.

(a) *1er procédé.* Dans un tétracol pourvu d'une ampoule isobare, on place le

dialkyl, ou diaryl chlorophosphate dissous dans du chloroforme, et le bromhydrate d'amine  $\beta$  bromée sec. En maintenant la température à 20° on additionne sous bonne agitation la triéthylamine dissoute dans son volume de chloroforme. L'addition achevée, on maintient l'agitation environ 4 h. La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée, le solvant chassé sous vide et le composé obtenu distillé sous vide de la pompe.

(b) *2ème procédé.* Les dérivés phosphorylés des aziridines sont préparés suivant la méthode décrite par Grechkin<sup>3</sup>. Le produit recueilli est ajouté à une solution d'acide bromhydrique dans l'éther sec. La température est maintenue à 10°. L'addition achevée, la solution étherée est lavée en milieu alcalin, puis séchée; le solvant chassé, on récupère le phosphoramidate  $\beta$  bromé.

(c) *3ème procédé.* Pour la préparation du dérivé bromé, nous avons utilisé la méthode de Smith<sup>7</sup> décrite dans *Organic Syntheses*. La réaction achevée, on abandonne la nuit, puis hydrolyse par une solution alcaline; la solution benzénique séchée, évaporée, livre le phosphoramidate  $\beta$  bromé. Le rendement ne s'élève pas à plus de 70%.

#### RMN (CCl<sub>4</sub>)

(1): 1.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.3 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4 (quadruplet dédoublé qui apparaît sous forme de quintuplet CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 5 (massif NH). (3): 1.3 (d, CH<sub>3</sub>); 3.3 (m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.5 (m, CHO); 5 (massif NH). (5): 1.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.6 (d, NCH<sub>3</sub>; J(PNCH<sub>3</sub>) 10 Hz); 3.4 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). (8): 3.3 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5 (massif NH); 7.2 (aromatique). (9): 1.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O et CH<sub>3</sub>CH); 3.4 (m, CHCH<sub>2</sub>); 5 (massif NH). (10): 1.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1.65 (d, CH<sub>3</sub>CH); 3.3 (m, CH<sub>2</sub>CH); 5 (massif NH).

#### (II) Phosphoramides $\beta$ et $\gamma$ aminés

(a) *Action des amines primaires.* Dans un tétracol, à une suspension de carbonate de potassium dans l'éthanol on additionne le phosphoramidate bromé et un excès d'amine primaire, (environ 3 à 4 fois la quantité stoechiométrique). On chauffe 5 h à 70°. Après refroidissement, on filtre le bromure de potassium et chasse l'alcool. Si l'on veut distiller le phosphoramidate aminé, il est préférable auparavant de le reprendre à l'éther.

(b) *Action des amines secondaires.* La réaction peut être réalisée soit dans un vase clos type vase à pression, soit dans un tétracol sous bonne agitation. On mélange le phosphoramidate  $\beta$  ou  $\gamma$  halogéné avec deux équivalents de l'amine choisie dans le benzène, et chauffe de 3 à 4 h à 80°. Après refroidissement, on filtre le bromhydrate, chasse le solvant et distille.

#### (III) Hydrolyse

À une solution d'acide chlorhydrique 3 N, on ajoute le phosphoramidate  $\omega$  aminé. Le milieu est homogène. On chauffe 2 h à reflux. Après retour à la température ambiante, le milieu acide est traité par la lessive de soude. La diamine relarguée est extraite au CHCl<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, séchée, puis le solvant chassé, distillée sous pression réduite.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 P. Savignac, M. Dreux, J. Chenault et G. Plé, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 1557.

- 2 F. Cortese, *Org. Synth. Coll.*, 2 (1946) 91.
- 3 N. P. Grechkin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdel Khim Nauk*, (1956) 538.
- 4 P. Savignac, M. Dreux et J. Chenault, *C.R. Acad. Sci., Paris, Sér. C*, (1972) 1099.
- 5 P. Savignac et P. Chabrier, *C.R. Acad. Sci., Paris, Sér. C*, (1969) 861.
- 6 J. A. Stock, W. J. Hopwood et P. D. Regan, *J. Chem. Soc. (C)*, (1966) 637, 640; W. J. Hopwood, P. D. Regan et J. A. Stock, *Proc. Chem. Soc.*, (1964) 394; A. W. Garrison et C. E. Boozer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 3486; P. Haake et D. A. Tyssee, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 3513; P. Haake et T. Koizumi, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 4845 et 4849.
- 7 L. H. Smith, *Organic Synth.*, 23 (1947) 88.