

PREPARATION D'ACIDES AMINOALKYL PHOSPHONIQUES A L'AIDE D' ω -HALOGENOALKYL AMINES PHOSPHORYLEES†

D. BRIGOT et N. COLLIGNON
Laboratoire de Chimie Organique—I.N.S.C.I.R. B.P. 08
76130 Mont-Saint-Aignan, France

et

PH. SAVIGNAC
Equipe IRCHA-CNRS 2-8, rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in France 12 July 1978; Received in the UK for publication 25 October 1978)

Résumé—Une méthode efficace de préparation des acides aminoalkyl phosphoniques simples ou substitués basée sur le principe de protection de la fonction amine par phosphorylation. Phosphorylation d'amines β -ou γ -bromées suivie par phosphorylation de l'amine halogénée par réaction d'Arbuzov avec le triéthylphosphite donne l'intermédiaire phosphoramidate-phosphonate qui peut être alkylé par divers réactifs. L'élimination du groupe protecteur est réalisée par traitement à l'acide chlorhydrique aqueux. L'isolement et la purification des acides amino-phosphoniques sont décrits.

Abstract—Aminoalkylphosphonic acids are prepared via amino group protection by nitrogen-phosphorus (P-N) bond formation. Phosphorylation of β or γ -bromoalkylamines with chlorophosphates followed by reaction of the resulting haloalkylphosphoramidates with triethylphosphite (Arbuzov reaction) to give a phosphoramidate-phosphonate intermediate which can be alkylated with various reagents. Removal of the phosphoryl residue may be brought about by treatment with aqueous hydrogen chloride. Improvements in the isolation of the amino-phosphonic acids are described.

La découverte, il y a une vingtaine d'années de composés naturels possédant une liaison phosphore carbone résistante aux coupures enzymatiques classiques, a ouvert un nouveau chapitre de la biochimie.¹ Parmi ces composés, les acides aminophosphoniques analogues phosphorés des acides carboxyliques² présentent la particularité d'avoir été préparés au laboratoire dès 1942 bien avant leur découverte dans le milieu naturel en 1959.³ Plusieurs synthèses de l'acide amino-2 éthylphosphonique (AEPA) et de ces analogues ont été décrites,⁴ cependant, la préparation des dérivés substitués à l'azote n'ayant été abordé que dans le cas des acides α -aminophosphoniques,⁵ (ces acides de synthèse n'ont pas été mis en évidence dans le milieu naturel) nous avons étudié ce problème dans les deux familles d'acides β et γ -aminoalkyl phosphoniques.

Une des premières méthodes de synthèse de l'acide amino-2 éthylphosphoniques (AEPA) utilise le bromoéthylphthalimide sur lequel l'on greffe le groupe phosphoryle soit par réaction d'Arbuzov⁶ soit par réaction du phosphite sodé⁷ (Michaelis-Becker). Ce procédé présente entre autres l'inconvénient majeur d'immobiliser toutes les valences de l'azote et ne peut conduire qu'à des acides non substitués à l'azote, de plus l'agent de blocage de l'amine n'est pas utilisable en milieu basique.

Le remplacement du phthalimide par un groupe phosphoramidate offre les avantages suivants: (a) formation directe et rapide des phosphoramides par phosphorylation d'amines primaires ou secondaires β ou γ -halogénées; (b) conservation sur l'azote d'un hydrogène libre aisément substituable dans des conditions douces; (c) bonne solubilité dans tous les solvants usuels; (d) stabil-

ité en milieu basique; (e) hydrolyse acide aisée et rapide de la liaison phosphore-azote.

Nous appuyant sur ces critères, nous avons développé une voie d'accès aux acides phosphoniques substitués au carbone et à l'azote. Le schéma suivant rend compte de l'ensemble de la synthèse; elle comporte trois ou quatre étapes selon le degré de substitution de la structure.

Nous décrivons successivement chacune des étapes.

Etape A. Préparation des phosphoramides β et γ -bromés: protection de la fonction amine

Les trois procédés de préparation des phosphoramides β et γ -bromés ont été précédemment décrits;⁸ nous n'y reviendrons pas. Nous avons isolé deux nouveaux phosphoramides par phosphorylation directe de la N-benzyl bromo-2 éthylamine et de l'éthyl-1 bromo-2 éthylamine; $\text{EtO}_2\text{P}(\text{O})\text{NHCHEtCH}_2\text{Br}$ (80%) et $\text{EtO}_2\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (93%).

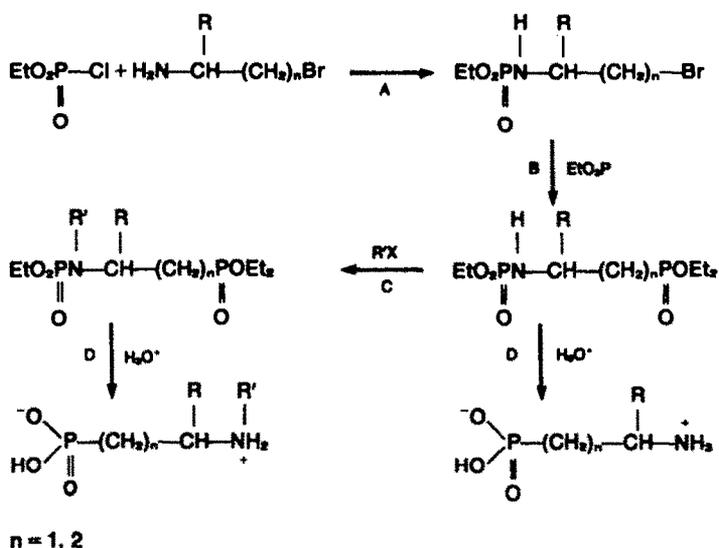
Les amines disubstituées sur le carbone- α , telle la diméthyl-1, 1 bromo-2 éthylamine, ne sont phosphorylées que partiellement étant donné l'important encombrement de azote.

Etape B. Phosphorylation des phosphoramides β et γ -bromés: formation de la liaison phosphore-carbone

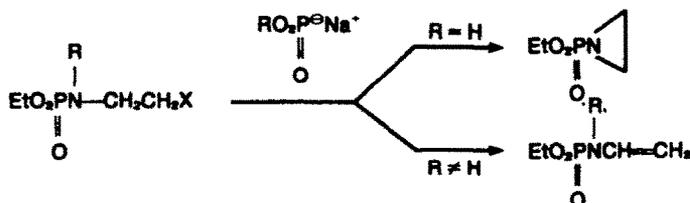
Les deux principaux procédés de formation de la liaison phosphore-carbone sont la réaction d'Arbuzov⁹ et la réaction de Michaelis-Becker,⁹ dans les deux cas le substrat est un dérivé halogéné.

Nous avons écarté la réaction de Michaelis-Becker qui fait appel à un dialkylphosphite sodé; en effet, ce réactif anionique opposé aux phosphoramides β -halogénés conduit suivant que l'azote est porteur d'un hydrogène

†Dédié au Prof. Henri Normant.



ou d'un substituant R soit à des aziridines phosphorylées soit à des phosphoramides éthyléniques



Nous avons retenu la réaction d'Arbuzov. Elle a été appliquée à une série de phosphoramides porteurs d'un brome primaire, substitués sur l'azote ou sur l'un des carbones et pour lesquels $n = 1$ ou 2. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le Tableau 1.

Toutes les réactions ont été réalisées dans les mêmes

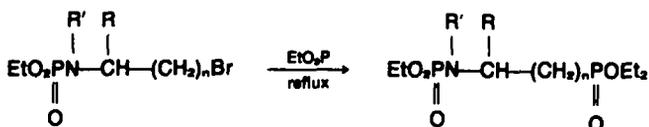
conditions et à la même température déterminée par l'emploi du triéthylphosphite au reflux; les rendements de la phosphorylation diminuent à mesure que l'on substitue l'azote et le carbone- α par des groupes de plus en plus gros. La disubstitution du carbone- α , par deux groupes méthyle par exemple, rend le carbone porteur de

Tableau 1. $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})\text{N}-\overset{\text{R}'}{\text{C}}\overset{\text{R}}{\text{H}}-(\text{CH}_2)_n-\text{P}(=\text{O})(\text{OEt})_2$

Essai n°	n	R'	R	Eb $^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$	Rdt^a % brut	Rdt^b % distillé
1	1	H	H	172/0,9	95	70
2	1	H	Me	165/0,9	85	68
3	1	H	Et	185/0,8	79	70
4	1	Me	H	140/0,05	70	70
5	1	Et	H	145/0,7	68	57
6	1	PhCH_2	H	190/0,8	77	56
7	2	H	H	167/0,05	81	80

^aProduit pur en RMN- ^1H .

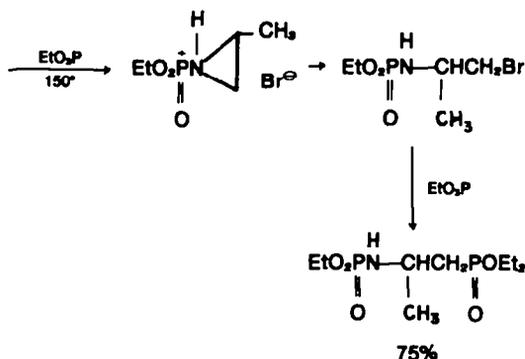
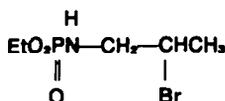
^bProduit pur en RMN- ^1H et analyse élémentaire (CHN).



R et R' = H ou ≠ H
n = 1, 2

l'halogène inaccessible au triéthylphosphite et la réaction d'Arbuzov n'a pas lieu. L'allongement de la chaîne carbonée de 2 à 2 carbones, n'introduit aucune perturbation.

Cette réaction a été étendue à un phosphoramidate porteur d'un brome secondaire le N-bromo-2 propyl phosphoramidate. Dans ce cas, la formation du phosphonium étant lente, le triéthylphosphite initié à 150° la formation d'un aziridinium qui s'ouvre du côté le moins substitué pour donner le N-méthyl-1 bromo-2 éthyl phosphoramidate; celui-ci réagit alors normalement pour donner un composé déjà préparé (essai 2, Tableau 1).



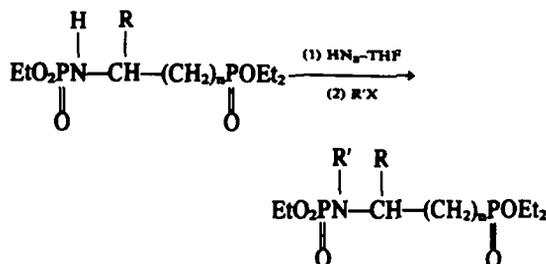
Les phosphoramidoalkyl phosphonates sont des liquides sirupeux résistant bien à la distillation malgré une masse moléculaire élevée. La suite de la synthèse a été menée parallèlement à la fois sur des produits bruts et sur des produits distillés; les rendements en acides phosphoniques ne sont pratiquement pas modifiés lorsque l'on utilise les uns ou les autres.

Etape C. Alkylation des phosphoramidoalkyl phosphonates

Les phosphoramidoalkyl phosphonates possèdent deux sites porteurs d'hydrogènes mobiles, l'azote et le carbone en α du phosphoryle.

(a) *Métallation et alkylation à l'azote.* Nous avons pris l'hydrure de sodium comme agent métallant, sa basicité est suffisante et il est commode d'emploi.¹⁰ La métallation toujours réalisée à température ambiante dans le THF exige de 1 à 3 h suivant les structures; elle est suivie par la mesure du volume d'hydrogène dégagé. L'alkylation est également réalisée à température ambiante en prolongeant les temps de contact et utilisant les sulfates d'alkyle de préférence aux halogénures. Une élévation de température favorise les réactions d'élimination et surtout, si elle est prolongée, de déalkylation des esters phosphoriques dont sont responsables les

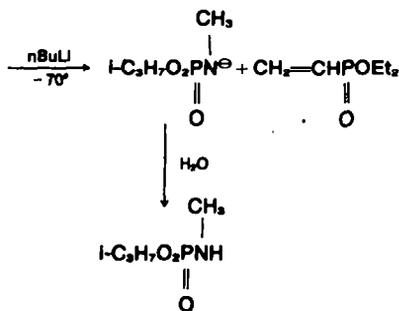
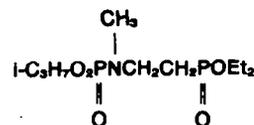
halogénures de sodium (NaI ou NaBr) formés au cours de la réaction. Les bromures allyliques et benzyliques ont été également testés, ils donnent tous les réactions de substitution normales. Le Tableau 2 rassemble tous les essais comparatifs réalisés en modifiant la nature de l'agent alkylant, la température, le temps de réaction et la structure du phosphoramidate.



La technique d'alkylation à l'azote par transfert de phase a également été testée. Bien que réalisée avec succès sur des phosphoramidates de structure simple¹² $\text{Z}_2\text{P}(\text{O})\text{NHR}$, cette méthode n'a pu être transposée au cas des phosphoramidoalkyl phosphonates.

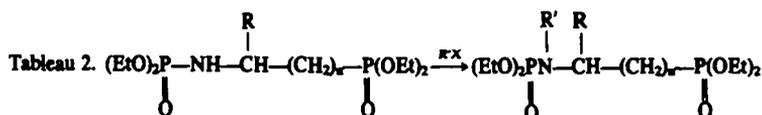
(b) *Essais de métallation et alkylation au carbone.* Dans les phosphoramidoalkyl phosphonates, l'activation du méthylène en α du phosphoryle est suffisante pour envisager la métallation par une base forte (nBuLi). Nous avons obtenu les résultats suivants.

L'addition au phosphoramidoalkyl phosphonate méthylique à l'azote d'un équivalent de nBuLi à -70° dans le THF conduit après hydrolyse au N-méthyl phosphoramidate résultant d'une β-élimination.



Le vinyl phosphonate probablement polymérisé n'a pas été isolé.

En utilisant un phosphoramidoalkyl phosphonate non substitué à l'azote, on forme après addition de deux

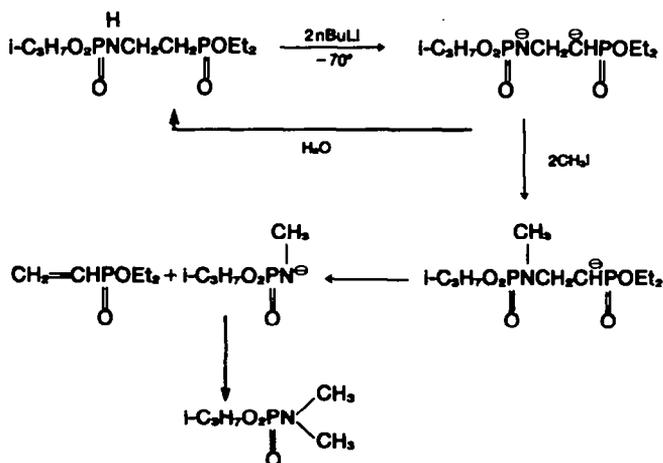


Essai n°	n	R	R'X	Conditions d'alkylation		Rdt ^a %
				°C	h	
1	1	H	Et ₂ SO ₄	20	48	87
2	1	H	EtBr	65	8	76
3	1	H	PbCH ₂ Br	65	6,5	87
4	1	H	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	65	8	82
5	1	H	MeI	65	2,5	77
6	1	H	EtI	65	27	48
7	1	Me	Me ₂ SO ₄	20	48	85
8	1	Me	Et ₂ SO ₄	20	48	87
9	1	Me	EtBr	20	48	47
10	1	Me	PbCH ₂ Br	65	8	71
11	1	Me	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	20	48	68
12	1	Me	MeI	65	3	54
13	1	Et	Me ₂ SO ₄	20	48	87
14	1	Et	Et ₂ SO ₄	20	48	84
15	1	Et	EtBr	65	16	62
16	1	Et	PbCH ₂ Br	20	48	76
17	1	Et	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	20	48	80
18	1	Et	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	65	17	72
19	1	Et	MeI	65	5,5	58
20	2	H	Me ₂ SO ₄	20	48	88
21	2	H	Et ₂ SO ₄	20	48	77
22	2	H	PbCH ₂ Br	20	48	68
23	2	H	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	20	48	68
24	2	H	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	65	6	70

^aRendement en produit brut, pur en RMN—¹H.

équivalents de *n*BuLi à -70°, un dianion dont l'hydrolyse par D₂O redonne intégralement le produit de départ dideutérieré; en revanche, la méthylation du dianion donne

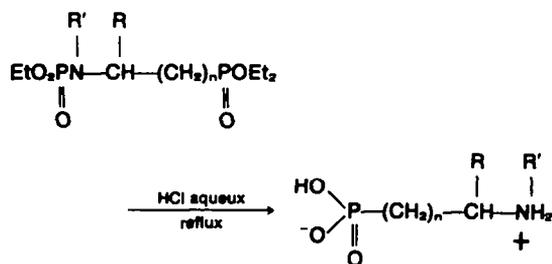
le *N,N*-diméthylphosphoramide résultant d'une première méthylation, à l'azote suivie d'une élimination puis d'une nouvelle méthylation à l'azote.



Cette dernière étude n'a pas donné les résultats escomptés.

Etape D. Hydrolyse des phosphoramidoalkyl phosphonates: obtention des acides aminoalkyl phosphoniques

La dernière étape de la synthèse est l'élimination du groupe phosphoryle protecteur de l'amine et l'hydrolyse des fonctions esters. Nous avons conservé la technique déjà utilisée d'hydrolyse à l'acide chlorhydrique.¹³



Nous obtenons à l'état brut des huiles sirupeuses solubles dans l'eau qui ne donnent des acides cristallisés que dans les cas les plus simples ($\text{R} = \text{R}' = \text{H}$, $n = 1$ et 3) après application des techniques habituelles telles que précipitation par addition d'acétone ou d'aniline; dans les autres cas (R et $\text{R}' \neq \text{H}$) ces techniques sont totalement inefficaces et la recherche des conditions convenable de pH provoquant la formation du zwitterion était aléatoire.

Nous avons alors mis au point une méthode générale de purification de tous ces acides aminoalkyl phosphoniques par élution du brut sur résine échangeuse d'ions.

Les résines cationiques régénérées en cycles H^+ ont été écartées, elles ne permettent pas l'élimination complète de l'acide chlorhydrique. Les résines anioniques régénérées en cycles OH^- sont préférables; elles retiennent bien les impuretés acides et libèrent les acides phosphoniques par simple élution à l'acide acétique dilué. Après avoir choisi le type de résine, il restait à déterminer sa nature, anionique forte ou faible, puis en fonction de la résine sélectionnée les zones de pH dans lesquelles éluent les acides phosphoniques.

La première étude a été faite en prenant l'acide N-méthylamino-2 éthyphosphonique comme référence, quatre résines anioniques faibles (Amberlite IRA, 47, 68, 93 Merck II) une forte (Amberlite IRA 410) et l'acide acétique à 5% en poids comme éluant. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 3; on constate que la résine basique forte donne toujours le meilleur rendement en acide phosphonique.

La seconde détermination est faite avec la résine basique forte retenue (Amberlite IRA 410) et différents acides phosphoniques dont on détermine en éluant à l'acide acétique à 5% en poids, les zones de pH optimales dans lesquelles ils apparaissent. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4. En général, les acides sortent dans une zone de pH comprise entre 5 et 2, 5, zone qui correspond également à la meilleure qualité d'acide.

La résine Amberlite IRA 410 a été adoptée et utilisée pour tous les acides phosphoniques préparés, quelle que soit leur structure. Le Tableau 5 regroupe les 20 acides isolés. Les premiers du Tableau 2 à 9 sont des solides blancs cristallisés, peu hygroscopiques, les suivants 10 et 11 substitués au carbone sont légèrement hygroscopiques, les derniers 12 à 19 substitués au carbone et à l'azote sont très hygroscopiques.

En conclusion, cette méthode de réalisation simple permet d'accéder dans de bonnes conditions à des acides

aminoalkyl phosphoniques substitués sur des sites inhabituels en particulier à l'azote.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur appareil Technicon CHN; les spectres RMN- ^1H ont été tracés sur spectromètres Varian 60A et T60 (solvants: CDCl_3 ou D_2O , référence interne: TMS); les points de fusion, non corrigés ont été déterminés sur banc Kofler; les spectres infra-rouge ont été tracés sur spectrophotomètre Beckman IR 4250; la mesure des pH a été effectuée avec le pH mètre monoélectrode Methrohm E488 (électrode EA 152); les résines Amberlite nous ont été gracieusement fournies par la Société Rohm et Haas que nous remercions.

Préparation du N-benzyl, N-(bromo-2 éthyl) O,O-diéthylphosphoramidate

Dans un tétracol de 11 équipé d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant à reflux, d'une ampoule isobare et d'un thermomètre, on charge 400 cm^3 de chloroforme rectifié, 35 g (0.203 mole) de diéthylchlorophosphate et 60 g (0.203 mole) de bromhydrate de N-benzyl bromo-2 éthylamine. Une solution de 45 g (0.446 mole , 10% d'excès) de triéthylamine dans 53 cm^3 de chloroforme est ajoutée progressivement, la température étant maintenue entre 25 et 30° . Après 1 h d'agitation à 25° , on hydrolyse par 150 cm^3 d'eau. La phase organique, lavée à l'eau ($2 \times 100 \text{ cm}^3$) est séchée et évaporée. Le résidu dissous dans 250 cm^3 d'éther est placé une nuit au réfrigérateur: il laisse déposer du bromhydrate de triéthylamine qui est filtré. Le filtrat évaporé donne 66 g d'une huile orangée, pure par RNM- ^1H (Rdt: 93%). RMN- ^1H (CDCl_3): 1.3 ppm (t: 7 Hz) 6 H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$); 3.2 à 3.4 ppm (m) 4 H ($\text{N---CH}_2\text{---CH}_2$); 4.1 ppm (q: 7 Hz) 4 H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$); 4.25 ppm (d: 10 Hz) 2 H ($\text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$); 7.3 ppm (s) 5 H (C_6H_5).

Préparation du O,O-diéthylphosphoramido-2 butane phosphonate de diéthyle par réaction d'Arbuzov (Essai 3, Tableau 1)

Dans un tétracol de 250 cm^3 équipé d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'une colonne de Vigreux de 15 cm , d'une tête de reflux avec réfrigérant, on charge sous azote 44.5 g (0.154 mole) de N-[(éthyl-1 bromo-2)-éthyl] O,O-diéthylphosphoramidate puis 116 g (0.698 mole) de phosphite de triéthyle. On chauffe jusque distillation du bromure d'éthyle. Puis on chauffe ensuite jusqu'au reflux du phosphite de triéthyle ($\approx 156^\circ$), qui est maintenu pendant 8 h . Le phosphite de triéthyle en excès est ensuite évaporé sous le vide de la trompe à eau, puis sous 0.2 mm Hg . Le résidu huileux pèse 42 g (Rdt: 79%). $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NP}_2$ Calc. %: C, 41.74 ; H, 8.40 ; N, 4.05 . Tr.: C, 41.5 ; H, 8.5 ; N, 4.0% . IR (Liq. pur, cm^{-1}): 3220 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1240 ($\nu_{\text{P-O}}$), 1035 ($\nu_{\text{P-O-C}}$), 960 et 800 ($\nu_{\text{P-N-C}}$). RMN- ^1H (CDCl_3): 0.95 ppm (t: 7 Hz) 3 H ($\text{CH---CH}_2\text{---O}$); 1.35 ppm (t: 7 Hz) 12 H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$); 1.2 à 2.7 ppm (m) 4 H ($\text{CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---P}$); 2.8 à 4 ppm (m) 2 H (---NH---CH---); 4.1 ppm (2xq: 7 Hz) 8 H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$). 15 g de brut sont distillés sous 0.8 mm Hg . La fraction de coeur passe à 185° , elle pèse 10.5 g (Rdt: 70%). Analyse élémentaire et spectres IR et RMN- ^1H inchangés.

Préparation du O,O-diéthyl phosphoramido-2 propane phosphonate de diéthyle par éthylation à l'azote du O,O-diéthyl phosphoramido-2 propane phosphonate de diéthyle (Essai 1, Tableau 2)

Dans un tricol de 100 cm^3 sec sous argon, équipé d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et relié à un gazomètre, on charge 0.62 g (0.013 mmole) d'hydruure de sodium (dispersion à 52% dans l'huile préalablement dégraissée par 10 cm^3 de THF anhydre) dans 40 cm^3 de THF anhydre, puis 2.06 g (0.013 mole) de sulfate de diéthyle rectifié.

Une solution de 4 g (0.012 mole) de O,O-diéthyl phosphoramido-2 propane phosphonate de diéthyle dans 15 cm^3 de THF est additionnée en ne dépassant pas 30° dans le réacteur. Le volume d'hydrogène dégagé atteint 285 cm^3 en 30 mn (volume théorique dans les mêmes conditions: 287 cm^3). On agit pendant

Tableau 3.

Résine	Masse de $\text{P}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ (g)		Elution CH_3COOH 5 % Zones de pH	Masse totale (g)	Masse théorique (g)	Rdt %	Ede % sur Amberlite IRA 410
	7 - 6	6 - 5					
Amberlite IRA 47	0,121	0,803	0,126	1,050	1,440	73	82
Amberlite IRA 68	0,183	0,667	0,091	0,941	1,250	75	84
Amberlite IRA 93	0,141	0,103	0,748	1,089	1,390	78,5	82
Merck II	0,323	0,107	0,020	0,450	0,615	73	85

Tableau 4.

Acide	Masse d'acide (g)				Masse totale (g)	Masse chloroformique (g)	Rdt %
	7-6	6-5	5-4,5	4,5-3,5			
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH}_2 \text{---} \text{CH}_3$	0	1,296	0,273	0,273	1,569	1,845	85
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5$	0	0	0,631	0,430	1,061	1,539	69
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{NH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5$	0	0	0,873	0,153	1,026	1,410	73
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{NH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5$	0,329	0,613	0,613	0,114	1,056	1,550	68
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_3 \text{---} \text{NH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	0	0,781	0,187	0,187	0,968	1,240	78
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH}_2 \text{---} \text{C}_2\text{H}_5$	0,188	0,899	0,133	0,133	1,220	1,680	72,5

Tableau 5. Acides aminoalcanephosphoniques

n°	Structure	Rdt %	P °C	δ en ppm τ TMS multiplicité ^c (J en Hz)
1		88,5	> 260 ^a	P-CH2 1,6-2,2 CH2-N 2,8-3,4 m
2		79	> 260 ^a	P-CH2-CH2 1,3-2,3 CH2-N 2,8-3,4 m
3		85	> 260 ^a	P-CH2 1,6-2,2 CH2-N 2,8-3,4 m-CH3 2,7 s
4		72,5	> 260 ^a	P-CH2 1,6-2,2 CH2-N-CH2 2,8-3,4 CH3 1,2 t (7)
5		76,5	> 260 ^a	P-CH2 1,6-2,3 CH2-N 2,9-3,4 m-CH2 3,7 d (6)
6		75,5	> 260 ^a	P-CH2 1,7-2,4 CH2-N 3,1-3,4 m-CH2 4,3 s C6H5 7,5 s
7		82	240 ^a	P-CH2-CH2 1,3-2,3 CH2-N 2,9-3,3 m-CH3 2,7 s

8	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} -(\text{CH}_2)_3 \\ \\ -\text{NH}_2 - \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	80	> 260 ^a	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,3-2,3 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 2,8-3,5 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ 1,2 \\ \text{t} \quad (7) \end{array}$	
9	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} -(\text{CH}_2)_3 \\ \\ -\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$	81	255 ^a	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,4-2,3 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ 2,9-3,4 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 3,7 \\ \text{d} \quad (6) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \quad \\ 5,3-6 \\ \text{m} \end{array}$
10	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} -(\text{CH}_2)_3 \\ \\ -\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	78	> 260 ^a	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,4-2,3 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ 2,9-3,4 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 4,2 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ 7,5 \\ \text{m} \end{array}$
11	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH}_2 \\ \quad \\ 1,3 \end{array}$	66	> 260 ^a	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,9 \\ \text{q} \quad (18-7) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{H} \\ \quad \\ 3,3-4 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ 1,4 \\ \text{d} \quad (6,5) \end{array}$	
12	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH}_2 \\ \quad \\ 1,2,3 \end{array}$	69	> 260 ^a	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ 1,5-2,2 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{H} \\ \quad \\ 3,1-3,7 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ 1 \\ \text{t} \quad (7) \end{array}$	
13	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH}_2 - \text{CH}_3 \\ \quad \\ 1,3 \end{array}$	85	b	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,95 \\ \text{q} \quad (18-7) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{N} \\ \quad \\ 3,1-3,8 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CE}_3 \\ \\ 1,45 \\ \text{d} \quad (6) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ 2,75 \\ \text{m} \end{array}$
14	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH}_2 - \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ 1,2 \end{array}$	77	b	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,95 \\ \text{q} \quad (18-7) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ 2,8-3,6 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ 1,4 \\ \text{d} \quad (6) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \quad \\ 1,3 \\ \text{t} \quad (7) \end{array}$
15	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ 1,3 \end{array}$	73	b	$\begin{array}{l} \text{P}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ 1,7-2,3 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}-\text{N} \\ \quad \\ 3,1-3,8 \\ \text{m} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ 1,3 \\ \text{d} \quad (6) \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ 7,4 \\ \text{m} \end{array}$

(Contd.)

Tableau 5. (Contid.)

n°	Structure	Rdt %	T°C	RMN- ¹ H (D ₂ O) δ en ppm % TMS	multiplicité ^c (J en Hz)
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	71,5	b	P-CH ₂ 1,95 q (18-7)	CH ₃ 1,3 d (6) N-CH ₂ 3,7 d (6) CH=CH ₂ 5,2-5,9 m
17	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HO}-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	59	b	P-CH ₂ -C-CH ₂ 1,5-2,4 m CH-N 3,1-3,7 m	CH ₃ 1,3 ε (7) N-CH ₂ 2,75 s
18	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HO}-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	71,5	b	P-CH ₂ -C-CH ₂ 1,5-2,3 m CH-N-CH ₂ 2,9-3,6 m	CH-CH ₂ -CH ₃ 1,3 ε (7) N-CH ₂ -CH ₃ 1,3 ε (7)
19	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HO}-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	68	b	P-CH ₂ -C-CH ₂ 1,4-2,3 m CH-N 3-3,6 m	CH ₂ -CH ₃ 1,3 ε (7) N-CH ₂ 3,75 d (6) CH=CH ₂ 5,2-5,9 m
20	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{HO}-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	68,5	b	P-CH ₂ -C-CH ₂ 1,4-2,3 m CH-N 3,1-3,7 m	CH ₂ -CH ₃ 1,3 ε (7) N-CH ₂ 4,2 s C ₆ H ₅ 7,65 s

^a Acide pur en RMN-¹H et analyse élémentaire (C, H, N).

^b Acide très hygroscopique, pur en RMN-¹H ; point de fusion non déterminé.

^c s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif ou multiplet non résolu.

48 h à 20°, puis hydrolyse par 5 cm³ d'eau et dilue par 60 cm³ d'éther. La phase organique séchée est évaporée sous 15 puis 0.5 mm Hg à 75°. Le résidu est une huile orangée pesant 3.76 g (Rdt: 73%). IR (liq. pur, cm⁻¹): 1260 (ν_{P-O}), 1035 (ν_{P-O-C}), 970 et 800 (ν_{P-N-C}). RMN-¹H (CDCl₃): 0.8 à 1.7 ppm (m) 18 H (CH₂-CH₂-O, CH-CH₃, N-CH₂-CH₃); 2.1 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2 H (P-CH₂); 2.6 à 3.3 ppm (m) 3 H (CH-N-CH₃); 2.7 à 4.5 ppm (m) 8 H (CH₂-CH₂-O).

Essai d'alkylation au carbone du O,O-di-isopropyl N-méthyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle

Dans un tétracol de 100 cm³ équipé d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et placé sous argon, on charge: 1.55 g (0.004 mole) de O,O-di-isopropyl N-méthyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle en solution dans 10 cm³ de THF. On refroidit à -70° et ajoute 0.004 mole (3.1 cm³ de la solution 1.4 M dans l'hexane) de n-butyllithium. On agite 1 h à -70° puis on introduit 5 cm³ d'eau. A température ambiante, on dilue par 15 cm³ d'éther. La phase organique séchée est évaporée et donne 0.87 g d'une huile jaune qui est distillée (E_b 0.7 = 80°) et identifiée au O,O-di-isopropyl N méthyl phosphoramido. IR: ν_{N-H} intense à 3250 cm⁻¹. RMN-¹H (CDCl₃): 1.3 ppm (d: 6 Hz) 12 H [(CH₃)₂CH-O], 2.55 ppm (9: 13 et 6 Hz) 3 H [N-CH₃, qui devient un doublet (13 Hz) après addition de D₂O]; de 2.9 à 3.6 ppm (m) 1 H (N-H, qui disparaît après addition de D₂O); de 4.2 à 4.9 ppm (m) 2 H [(CH₃)₂CH-O]. C₇H₁₆O₅NP Calc.: C, 43.07; H, 9.20; N, 7.18. Tr.: C, 43.0; H, 10.0, N, 6.8%.

Essai d'alkylation à l'azote et au carbone du O,O-di-isopropyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle

Dans un appareillage identique au précédent, on charge 5 g (0.014 mole) de O,O-di-isopropyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle en solution dans 40 cm³ de THF; puis on porte à -70° et on introduit 0.032 mole de n-butyllithium. On laisse agiter pendant 1 h à -70° puis on ajoute 4.54 g (0.032 mole) d'iode de méthyle en solution dans 15 cm³ de THF, on laisse 1 h à -70° puis revient à 20° en une nuit. On hydrolyse par 5 cm³ d'eau et après traitement habituel, isole 1.2 g d'une huile identifiée au O,O-di-isopropyl 1, N-diméthyl phosphoramido. RMN-¹H (CDCl₃): 1.3 ppm (d: 5 Hz) 12 H [(CH₃)₂CH-O]; 2.65 ppm (d: 10 Hz) 6 H [N(CH₃)₂]; de 4.2 à 4.8 ppm (m) 2 H [(CH₃)₂CH-O].

Hydrolyse du O,O-diéthyl N-méthyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle et purification de l'acide N-méthylamino-2 éthane phosphonique

Dans un ballon de 100 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on charge 3.35 g (0.01 mole) de O,O-diéthyl N-méthyl phosphoramido-2 éthane phosphonate de diéthyle et 55 cm³ d'HCl aqueux 8 M. Le mélange est porté à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, on dilue par 45 cm³ d'eau et extrait par CHCl₃ (3 × 30 cm³). L'eau est évaporée sous le vide de la trompe à eau; le résidu repris par 30 cm³ d'eau est évaporé à nouveau et l'opération répétée 3 ou 4 fois. L'huile obtenue est diluée par 100 cm³ d'eau permutée afin d'obtenir une solution à 1.5% en poids environ. Si la solution est colorée, on procède à ce stade à une décoloration à chaud avec du noir animal.

La résine Amberlite IRA 410 livrée sous forme Cl⁻ est d'abord régénérée en cycle OH⁻ par une solution de soude 1 M, puis lavée à l'eau jusqu'à pH 7 et absence d'ions Cl⁻ dans les eaux d'éluion. Elle est placée dans une colonne (h: 140 mm, φ: 16 mm) et on passe lentement la solution à 1.5% en poids de bas

en haut. La fixation provoque une décoloration de la résine (du brun au jaune). On lave ensuite, dans le même sens, à l'eau permutée jusqu'à neutralité des eaux d'éluion puis on passe une solution d'acide acétique à 5% et on recueille l'éluat jusqu'à obtention du pH 3 en sortie de colonne. L'éluat est évaporé à sec.

On obtient 1.18 g (0.0085 mole) d'une poudre blanche (F > 260°) identifiée à l'acide N-méthyl amino-2 éthane phosphonique (Rdt: 85%). C₇H₁₆O₅NP Calc.: C, 25.90; H, 7.19; N, 10.07. Tr.: C, 25.9; H, 7.3; N, 9.9%. Ir (KBr, cm⁻¹): 3100 à 2400 (ν_{NH2}), 1140-1020-925 (ν_{PO3}), 820 (ν_{P-C}). RMN-¹H (D₂O): 1.6 à 2.2 ppm (m) 2 H (P-CH₂); 2.7 ppm (s) 3 H (N-CH₃); 2.8 à 3.4 ppm (m) 1 H (CH₂-N).

BIBLIOGRAPHIE

- R. Engel, *Chem. Rev.* 77, 349 (1977).
- A. Cassaigne, Thèse, Faculté de Médecine et de Pharmacie Bordeaux (1967); P. Fenot, *Ibid* (1975).
- M. Horiguchi et M. Kandatsu, *Nature* 184, 901 (1959); L. D. Quim, *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 4, p. 23. Wiley-Interscience, New York (1966).
- J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2397 (1946); V. Chavannes, *C.R. Acad. Sci. Paris* 224, 406 (1947); G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2112 (1947); A. Carayon-Gentil, P. Savignac, T. N. Thanh et P. Chabrier, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 49, 873 (1967); J. Barycki, P. Mastalerz et M. Soroka, *Tetrahedron Letters* 3147 (1970); A. F. Isbell, J. P. Berry et L. W. Tansey, *J. Org. Chem.* 37, 4399 (1972); M. Kiyoshi et I. Tsugihiro, *Japan J. Chem.* 37, 4399 (1972); J. Blanchard, N. Collignon, P. Savignac et H. Normant, *Tetrahedron* 32, 455 (1976).
- J. Pilk, *U.S. Pat.* 2.328.358 (1943), *C.A.* 38, 754 (1944); E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1528 (1952); J. S. Wiecezorek, R. Gancarz, *Rocz. Chem.* 50, 2171 (1976); J. Zon et P. Mastalerz, *Rocz. Chem.* 50, 1403 (1976); et références citées; Z. M. Ivanova, T. V. Kim, E. A. Suvalova, I. E. Boldeskul et Y. G. Gololobov, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* 46, 233 (1976).
- G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2112 (1947).
- V. Chavanne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 774 (1948); *Ann. Chim.* 4, 352, (1949).
- P. Savignac, M. Dreux, et G. Ple, *J. Organometal. Chem.* 60, 103 (1973).
- Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band XXI/1 (1963) George Thieme Stuttgart; R. G. Harvey, E. R. De Sombre, *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 1, p. 57 Wiley Interscience, New York (1969); B. A. Arbuzov, *Chimie Organique du Phosphore*, Colloques Internationaux du CNRS No. 182 (1970).
- M. Dreux, P. Savignac et J. Chenault, *Tetrahedron Letters* 4109 (1971); P. Savignac, J. Chenault et M. Dreux, *J. Organometal. Chem.* 66, 63 (1974); P. Savignac et M. Dreux, *Ibid.* 66, 81 (1974); M. Dreux, Thèse, Orléans (1974).
- Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band XII/1 et XII/2 (1963) George Thieme, Stuttgart; G. M. Kosolapoff et L. Maier, *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 6. Wiley-Interscience, New York (1973); K. Lee Hill, J. F. McCarthy, S. African 6707528 (1968); J. P. Berry, A. F. Isbell, G. E. Hunt, *J. Org. Chem.* 37, 4369 (1972); J. Morales, R. R. Whetstone, D. W. Stootamire, D. K. Hass, *J. Med. Chem.* 12, 1231 (1972).
- A. Zwierzak et J. Brylikowska-Piotrowicz, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 16, 107 (1977); A. Zwierzak et T. Podstawczynska, *Ibid.* 16, 702 (1977).
- J. Blanchard, N. Collignon, P. Savignac et H. Normant, *Tetrahedron* 32, 455 (1976); J. M. Varlet, N. Collignon, et P. Savignac, *Synthetic Comm.* 8, 335 (1978).