

PRÉPARATION ET CONVERSION D' ω -FORMYLALKYLPHOSPHONATES EN ACIDES AMINOCARBOXYALKYLPHOSPHONIQUES†

J. M. VARLET, G. FABRE, F. SAUVEUR 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 24 April 1980)

Abstract— ω -Formylalkylphosphonates by acid hydrolysis of the corresponding acetals obtained from triethylphosphite and bromoacetals has been described. In aqueous solution in the presence of cyanide and amines these compounds give aminonitriles (Strecker) or hydantoins (Bucherer). These reactions give access to a large variety of compounds which by acid hydrolysis (Strecker) or basic then acid hydrolysis (Bucherer) lead to pure aminocarboxyalkylphosphonic acids (phosphonoalanine, etc.).

Résumé—La préparation d'aldéhydes phosphoniques différemment substitués est réalisée par hydrolyse acide des acétals correspondants obtenus à partir du couple phosphite de triéthyle-bromoacétal. Ces aldéhydes en milieu aqueux, en présence de cyanure alcalin et d'amines, évoluent vers la formation d'aminonitriles (Strecker) ou d'hydantoïnes (Bucherer) phosphoniques. Ces intermédiaires soumis soit à l'hydrolyse acide (Strecker) soit à une double hydrolyse alcaline puis acide (Bucherer) conduisent à une grande variété d'acides aminocarboxyalkylphosphoniques isolés à l'état pur (phosphonoalanine et homologues).

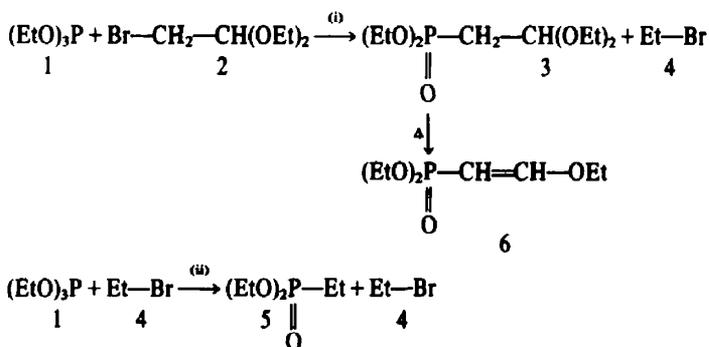
Trois méthodes de préparation des acides aminés utilisent des aldéhydes. Ce sont les réactions de Strecker *via* l'aminonitrile¹ de Bucherer *via* l'hydantoïne² et d'Erlenmeyer *via* l'azlactone.³ A notre connaissance un seul exemple de formation, en solution aqueuse, d'acide aminocarboxyalkylphosphonique a été réalisé à partir d'un aldéhyde phosphonique.⁴ Cet aspect très limité d'une réaction au demeurant économiquement fort intéressante, nous semblait une première raison importante de la développer dans le cas d'aldéhydes phosphoniques énolesables ou non énolesables, simples ou ramifiés et de l'ammoniac ou d'amines et d'en préciser les différentes étapes. Une deuxième raison importante est que cette réaction débouche sur toute une gamme de produits phosphorés naturels dont certains possèdent des propriétés antibiotiques.⁵ A titre de comparaison, nous avons récemment étudié la formation des aminocarboxyalkylphosphonates *via* l'amination réductrice des

phosphonopyruvates⁶ et montré que cette voie est sous la dépendance étroite des facteurs stériques. C'est dans ces conditions que nous avons entrepris l'étude de la filiation: (a) aldéhydes phosphoniques; (b) aminonitriles ou hydantoïnes phosphoniques; (c) acides aminocarboxyalkylphosphoniques.

Préparation des aldéhydes phosphoniques

La méthode fondamentale d'accès aux aldéhydes phosphoniques repose sur le principe de phosphorylation d'un intermédiaire à fonction aldéhyde bloquée, suivie de la libération de cette fonction. Dans le cas le plus fréquemment utilisé de blocage de l'aldéhyde sous forme d'acétal,⁷ le rendement global des deux opérations avoisine 45%. Le très grand intérêt synthétique des aldéhydes phosphoniques nous a conduit à réexaminer cette méthode et à la développer.

Diéthylphosphonoéthanal. La formation du diéthylphosphonoéthanal diéthylacétal **3** à partir du phosphite de triéthyle **1** et de bromoéthanal diéthylacétal **2** donne lieu à chaud à deux réactions parallèles reconnues comme étant de type S_N2 .⁸

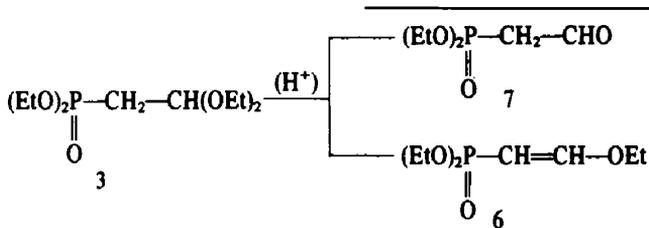


†Présenté au 1er International Symposium "Phosphorus Chemistry Directed Towards Biology" September 1979 Burzenin (Pologne).

Selon Dawson et Burger,⁹ la réaction de 1 avec 2 en mélange équimolaire, conduit à 53% de 3, en réalité 6 comme il a été montré ultérieurement.¹⁰ Razumov et Moskva,¹¹ reprenant cette réaction avec un excès (15%) de 2, obtiennent 3 pur avec un meilleur rendement (61%).

Ce comportement assez général dans les réactions de Michaelis-Arbuzov, peut être interprété en considérant que 3 est formé dans une réaction (i) compétitive de l'isomérisation du phosphite de triéthyle (ii). En effet, le blocage sous forme d'acétal de l'aldéhyde α -bromé détermine, pour l'halogène, un manque de réactivité qui permet à la seconde réaction (ii) de s'établir. L'existence de cette réaction, qui soustrait 1 du milieu réactionnel, nuit à la formation de 3. D'autre part l'inertie de 2 détermine également un temps de réaction particulièrement long favorable à la pyrolyse partielle de 3 en éther vinylique 6. Compte tenu de ces faits, nous avons opéré avec un excès de 2.

L'hydrolyse acide de l'acétal 3 est une opération délicate qui doit se dérouler dans des conditions douces afin d'éviter l'hydrolyse parallèle des esters phosphoniques.¹² De plus, le phosphonoéthanal 7 très aisément énolisable et très soluble dans l'eau, présente des difficultés d'isolement.



Nous avons successivement examiné l'action d'un hydracide et de trois acides carboxyliques. Le premier système HCl aqueux 1M-acétal 3, porté à 90°C sans élimination de l'azéotrope EtOH/H₂O, conduit à l'obtention quasi quantitative de 7. Les résultats du Tableau 1, obtenus pour des temps de réaction différents, montrent que l'opération doit être conduite avec précautions.

Tableau 1.

Temps (h)	température (°C)	Rdt% brut	Rdt% distillés
1,5	90	99†	81
3	90	87‡	72
6	110	64‡	45

†Le spectre de RMN-¹H révèle des traces d'acétal non hydrolysé.

‡Produit pur en RMN-¹H.

§Produit pur en RMN-¹H et analyse (C, H).

L'hydrolyse est suivie d'une extraction liquide-liquide de l'hydrolysate acide au chloroforme, puis de distillation de l'aldéhyde.

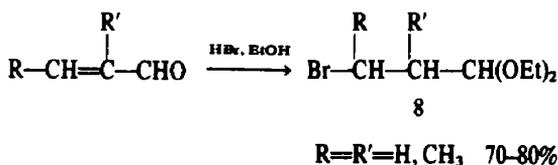
L'acide acétique pur est inerte, même à chaud; additionné d'une goutte d'acide sulfurique concentré, il conduit à la formation spontanée d'acétate d'éthyle que l'on élimine par fractions entre 75 et 82°. L'élimination en continu est nuisible, elle provoque l'apparition de l'éther d'énol 6. Nous obtenons 65% d'aldéhyde avec un excès de 10% en acide acétique et 75% pour un excès d'acide de 50%.

L'acide trifluoroacétique pur, en quantité stoechiométrique, permet la distillation immédiate et

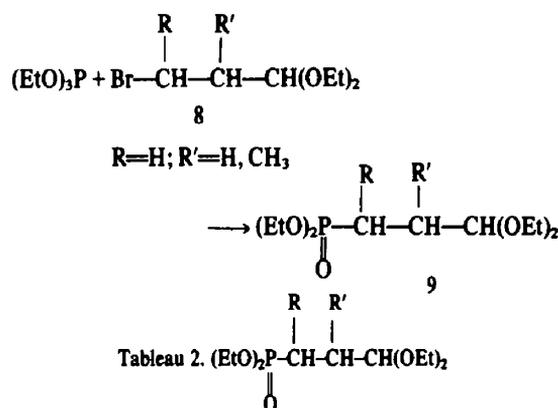
quasi quantitative de trifluoroacétate d'éthyle sans formation d'éther d'énol; cependant, l'aldéhyde même distillé demeure très acide. L'acide formique pur,¹³ chauffé à 100°C en présence de 3, fournit 86% de formiate d'éthyle et 70% d'aldéhyde 7.

En résumé, le rendement global en aldéhyde distillé, pour les deux opérations (synthèse de l'acétal et hydrolyse) s'établit ainsi: acide chlorhydrique 72%, acide acétique-acide sulfurique 65%, acide formique 62%. A notre avis, le premier système conduit au diéthylphosphonoéthanal le plus pur.

Diéthylphosphonoéthanal. Des exemples de phosphorylation du chloroacétal du propanal ont été reportés.^{7,14} Il nous a semblé intéressant de tester les dérivés bromés potentiellement plus réactifs. Nous les obtenons par addition d'une solution éthanolique d'acide bromhydrique sec sur une acroleïne.¹⁵



Les acétals 8, sont utilisés bruts; tous les essais de purification par distillation, provoquent leur décomposition. Notre technique de phosphorylation par le phosphite de triéthyle, n'a été appliquée avec succès, qu'aux bromoacétals 8 à brome primaire (essais 1 et 2, Tableau 2).



Essai	R	R'	Eb °C/mmHg	Rdt % distillé
1	H	H	130-122/0.2	65
2	H	Me	112-114/0.5	50
3	Me	H	110-113/0.5	85†, 75‡
4	Et	H	100-102/0.5	60
5	CH ₂ -CH-CH ₂	H	103-106/0.1	50

†L'agent méthyliant est ICH₃.

‡L'agent méthyliant est SO₂(CH₃)₂.

La préparation des composés **9** pour lesquels $R \neq H$ ayant échoué dans ces conditions, nous avons envisagé l'alkylation en α du phosphore du phosphonate **9** le plus simple ($R=R'=H$). L'arrachement d'un hydrogène en α à -50° , suivi de l'alkylation, conduit avec des rendements satisfaisants aux composés substitués **10** (essais 3 à 5, Tableau 2).

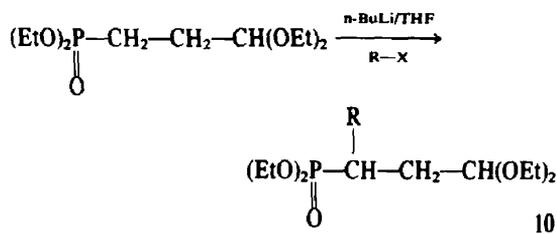


Tableau 3. $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHO}$

Essai	R	Eb °C/mmHg	Rdt% brutt†	Rdt% distillé‡
1	H	104-106/0.2	80	70
2	Me	86-87/05	86	62
3	Et	103-106/0.1	86	66
4	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	102-104/0.1	62	25§

†Produit pur en RMN ^1H .

‡Produit pur en RMN ^1H et analyse (C, H).

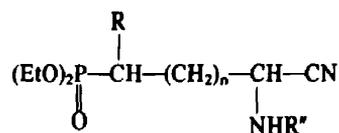
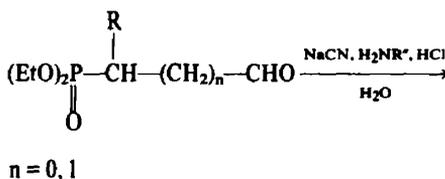
§Produit très sensible à la distillation.

Après hydrolyse des acétals à l'acide chlorhydrique (1 M), à l'exception de celui correspondant à l'essai 2 du Tableau 2 qui est un échec, nous isolons des aldéhydes

dont la distillation s'accompagne de polymérisation importante (Tableau 3). Le rendement global des deux opérations varie de 45-50%.

Aminonitriles et hydantoïnes phosphoniques

Réaction de Strecker. L'évolution en solution aqueuse du système réactionnel aldéhyde phosphonique, cyanure de sodium sans excès (afin d'éviter toute déalkylation au niveau du phosphore), agent aminant (chlorure d'ammonium ou chlorhydrate d'amine), a été suivie avec différents aldéhydes fraîchement distillés. Les rendements en aminonitriles **11** du Tableau 4, correspondent à des produits purs en RMN- ^1H et CPG.



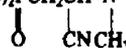
Cette réaction peut être interprétée¹⁶ en considérant la formation spontanée et équilibrée d'une cyanhydrine-phosphonate **12**. L'existence de ce prééquilibre rapide soustrait évidemment du milieu le dérivé carbonyle et l'acide cyanhydrique; sa régression lente est déterminée par la formation d'une carbinolamine **13** qui se déshydrate soit en énamino-phosphonate **14** dans le cas du phosphonoéthanal, soit en imino-phosphonate **15** dans le cas du phosphonopropanal.

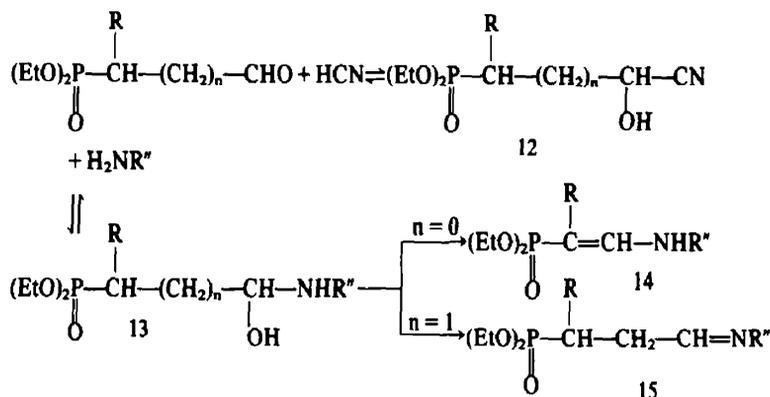
Tableau 4. $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{CH}-\text{(CH}_2)_n-\text{CH}-\text{CN}$

Essai	n	R	R'	Temps de réaction (h)	Rdt%†
1	0	H	H	20	44
2	0	H	Me	7	81
3	0	H	Et	7	82
4	0	H	nBut	15	77
5	0	H	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	15	81
6	0	H	PhCH_2	15	100
7	0	H	EtOCOCH_2	15	76
8	1	H	H	10	96
9	1	H	Me	8	87
10	1	Me	H	10	92
11	1	Me	Me	10	93
12	1	Me	PhCH_2	15	96
13	1	Et	H	10	91
14	1	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	H	10	84

†Produit pur en RMN ^1H et CPG

‡Un essai avec le sarcosinate d'éthyle conduit à 66% d'aminonitrile $(\text{EtO})_2\text{PCH}_2\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_2\text{COOEt}$ souillé d'une faible quantité de cyanhydrine





Le phosphonoéthanal en présence d'agent aminant, conduit essentiellement à l'énamine stabilisée à la fois par conjugaison et par chélation avec le groupe phosphoryle.¹⁷ A l'inverse avec le phosphonopropanal, l'équilibre tautomère iminophosphonate \rightleftharpoons énaminophosphonate est largement déplacé vers la forme imine.

Les modèles réactionnels 14 et 15 rendent bien compte, à notre sens, des résultats expérimentaux. L'addition d'acide cyanhydrique est en général beaucoup plus favorable sur une imine que sur une énamine, ce que nous observons en comparant les essais 1 et 8 du Tableau 4. La présence d'un groupe donneur (R') sur l'azote a un effet favorable dans le cas d'une forme énamine 14 où il augmente le pouvoir nucléophile du carbone en α du phosphore et facilite la protonation préalable à l'addition de l'ion cyanure (essais 2, 3, et 4, Tableau 4). Dans le cas d'une forme imine 15 la nature de R' est sans effet (essais 8, 9 et 10, Tableau 4).

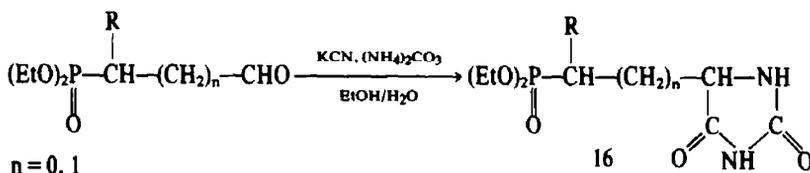
Réaction de Bucherer. On opère à 50° dans un mélange éthanol-eau avec un léger excès de cyanure de potassium et un large excès de carbonate d'ammonium

Tableau 5. $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-\text{NH}$

Essai	n	R	t° de réaction	Temps de réaction (h)	F°	Rdt%
1	0	H	50	5	113-114	25
2	0	H	20	15	a	
3	0	H	50	15	113-114	57
4	0	H	60	24	110-112	46
5	1	H	20	20	116-118	70
6	1	Me	20	20	111-112	65

a produit pâteux.

sation rapide de l'aldéhyde dans les conditions de la réaction. Cette voie a été abandonnée.

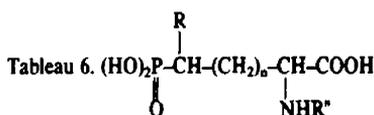


L'aldéhyde mis en réaction, doit être fraîchement purifié, sinon l'hydantoïne 16 formée ne cristallise pas. Le fait que l'on isole des hydantoïnes bien cristallisées, notamment avec le phosphonopropanaldéhyde (essais 5 et 6, Tableau 5) est en faveur de la formation instantanée de la cyanhydrine. En effet, à la température à laquelle nous opérons, l'ion cyanure pourrait également provoquer la déalkylation des esters phosphoniques, ce que nous n'avons pas observé dans nos conditions. Les observations précédentes, sur le déroulement de la réaction, demeurent valables.

Réaction d'Erlenmeyer. La préparation d'azlactones dérivées d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques est bien connue:¹⁸ elle s'effectue soit directement avec l'acide hippurique, soit avec l'oxazolone intermédiaire. Nous avons essayé d'appliquer ces méthodes au phosphonoacétaldéhyde: en général, nous obtenons des gommages et récupérons éventuellement l'acide hippurique. Nous attribuons cet échec à une autoconden-

Acides aminocarboxyalkylphosphoniques

L'hydrolyse de l'aminonitrile est réalisée en une étape par l'acide chlorhydrique 8 M porté au reflux; après 20 h, on observe la dégradation totale des deux fonctions nitrile et ester. L'acide aminocarboxyalkylphosphonique brut est purifié sur résine échangeuse d'ions de type cationique forte, mise sous forme H⁺ (Dowex 50WX8). L'hydrolyse acide de l'hydantoïne dans des conditions identiques, donne des résultats médiocres: on isole moins de 30% d'acide après purification. Nous avons mis au point la procédure suivante en deux étapes. Une première hydrolyse alcaline par la baryte dégrade l'hydantoïne en n'affectant que partiellement les fonctions esters phosphoniques ($\approx 20\%$); à ce stade, l'acide carboxylique est libéré de son sel de barium par échange sur la résine Dowex H⁺. Une seconde hydrolyse à l'acide chlorhydrique 8 M libère les fonctions acides phosphoniques; on termine la purification comme précédemment. Les rendements très bons témoignent de l'absence de toutes réactions parasites (Tableau 6), Tous les composés isolés présentent un début de ramollisse-



Essai	n	R	R'	Rdt%†
1	0	H	H	34 (S)
2	0	H	H	69 (B)
3	0	H	Me	66
4	0	H	Et	67
5	0	H	nBut	69
6	0	H	$\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$	75
7	0	H	PhCH_2	67
8	0	H	HOCOCH_2	43
9	1	H	H	60 (B)
10	1	H	H	64 (S)
11	1	Me	H	64 (B)
12	1	Me	H	88 (S)
13	1	H	Me	64
14	1	Me	Me	83
15	1	Me	PhCH_2	72
16	1	Et	H	63
17	1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	H	52‡

†Rdt% en produit pur par RMN¹H et analyse (C, H, N).

‡Acide isolé sous forme de monohydrate.

(S): Strecker.

(B): Bucherer.

ment vers 160° et fondent avec décomposition vers 230–260°.

CONCLUSION

Nous nous étions fixés deux objectifs: tester les potentialités synthétiques des aldéhydes phosphoniques dans la réaction de Strecker et les comparer à celles des phosphonopyruvates. Le premier est confirmé par l'ensemble de nos résultats que rendent compte de l'importance synthétique de ces aldéhydes quelle que soit leur structure ou la nature de l'agent aminant. L'étude en parallèle des réactions de Strecker et de Bucherer a permis de montrer le net avantage de la première; pour des résultats sensiblement équivalents, la méthode de Bucherer introduit une hydrolyse supplémentaire, de plus elle est limitée à la préparation d'acides aminés primaires.

Nous pouvons maintenant, dans la ligne de notre second objectif, dégager les avantages des chaque réactif. Ainsi, la synthèse d'acide aminocarboxyalkylphosphonique, selon Strecker, est avant tout pratique et économique, elle n'est pas restrictive et conduit aux acides en position β ou γ substitués ou non substitués à l'azote. L'amination réductrice des phosphonopyruvates donne accès aux composés oxo ou thiono, mono ou disubstitués en position α . Les rendements comparables de ces deux méthodes les rendent complémentaires. Enfin, cette étude est complétée par un réexamen de la préparation des aldéhydes phosphoniques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur appareil Technicon CHN; les spectres RMN¹H ont été tracés sur spectromètres Perkin-Elmer R24B, Varian 60A et T60 (solvants: CCl_4 , CDCl_3 , D_2O , référence TMS, les abréviations suivantes sont utilisées: s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, q quintuplet, sex sextuplet, m multiplet); les spectres infra-rouge ont été tracés sur spectrophotomètres Beckman ACC₄LAB TM2 et IR 4250; les points de fusion non corrigés ont été déterminés

au banc de Köfler; les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur chromatographe Girdel 300 FN1.

Préparation du diéthoxy-2,2 éthylphosphonate de diéthyle

Dans un tricol de 500 cm³ équipé d'une agitation mécanique, d'un thermomètre plongeant et d'une colonne à distiller de type Vigreux de 12 cm, on place sous atmosphère d'azote, 166 g (1 mole) de phosphite de triéthyle et 98,5 g (0,5 mole) de bromoacétaldéhyde diéthylacétal. On chauffe jusqu'à distillation du bromure d'éthyle: celle-ci débute après 1 h vers 142–145°. En 3 h on recueille 40–42 g de bromure d'éthyle. On poursuit le chauffage pendant 1 h, la température du mélange atteint 165–168°. On procède à une première distillation sous le vide de la trompe à eau où l'on recueille, entre 45 et 125°, environ 94 g d'un mélange de phosphite de triéthyle et d'éthylphosphonate de diéthyle, puis sous 0,3 mmHg on recueille, à 89–93°, entre 108 et 112 g d'acétal (Rdt: 87%). $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}$ Calc. C, 47,24; H, 9,05. Tr. C, 47,0; H, 9,0%. RMN¹H (CCl_4) 1,2 ppm (q: 7 Hz) 12H ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ phosphonate et acétal); 2 ppm (q: 19 et 6 Hz) 2H ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{P}$); 3,5 ppm (m) 4H ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ acétal); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ phosphonate); 4,8 ppm (q: 6 Hz) 1H ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{P}$).

Préparation de l'oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle

(a) *Hydrolyse à l'acide chlorhydrique 1 M.* Dans un ballon de 250 cm³, équipé d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre plongeant, on place 25 g (0,098 mole) de diéthoxy-2,2 éthylphosphonate de diéthyle et 60 cm³ d'acide chlorhydrique 1 M. On porte le mélange à 90–92° pendant 1 h 30, sans sotrurer l'azéotrope. On transfère ensuite directement l'hydrolysate dans un perforateur de Jalade où il est extrait au reflux du chloroforme (200 cm³) pendant 24 h. On récupère 17,5 g d'oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle qui est distillé sous 0,3 mmHg à 76–80°; le distillat pèse 14,2 g (Rdt: 80%). $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$ Calc. C, 40,00; H, 7,22. Tr.: C, 39,6; H, 7,2%. RMN¹H (CCl_4): 1,35 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$); 3,1 ppm (q: 22 et 3 Hz) 2H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{CHO}$); 4,2 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$); 9,65 ppm (sex: 6 et 1 Hz) 1H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{CHO}$).

(b) *Hydrolyse à l'acide formique pur.* On chauffe pendant 1 h à 100°: 20 g d'acétal (0,078 mole) et 20 g d'acide formique pur, en distillant le formiate d'éthyle formé (de 83–87% de la théorie). Le mélange est ensuite évaporé sous le vide de la trompe à eau, puis de la pompe à palettes 1 h à 50°. L'aldéhyde brut est distillé (Rdt: 70%).

Hydrolyse par le système acide acétique-acide sulfurique. On mélange 20 g d'acétal (0,078 mole) et 30 g d'acide acétique pur auquel on ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré. On chauffe graduellement et recueille par fractions entre 76 et 83° un mélange d'acétate d'éthyle et d'alcool éthylique (12,5 g). Le mélange est ensuite traité comme précédemment, puis distillé (Rdt: 76%).

Préparation des acétals bromés 8

L'aldéhyde éthylénique fraîchement distillé est additionné goutte à goutte à une solution d'acide bromhydrique sec dans l'éthanol (5–8 M) refroidie. Après agitation (voir Tableau 7), la température est ramenée à 0° et le mélange réactionnel versé dans une grande quantité d'eau glacée. L'acétal bromé est décanté, lavé trois fois à l'eau glacée, séché sur MgSO_4 , puis évaporé longuement sous le vide de la trompe à eau.

Préparation du diéthoxy-3,3 propylphosphonate de diéthyle (essai 1, Tableau 2)

Dans un tricol de 250 cm³, équipé d'une agitation mécanique, d'un thermomètre plongeant et d'une colonne à distiller de type Vigreux, on place sous atmosphère d'azote: 52,7 g (0,25 mole) de bromo-3 propanaldéthylacétal et 124,5 g (0,75 mole) de phosphite de triéthyle. On chauffe jusqu'à distillation du bromure d'éthyle: celle-ci dure 4 h environ; en fin de distillation, la température du milieu atteint 170°. On maintient le reflux de phosphite de triéthyle pendant 1 h 30. Puis on procède à une première distillation sous le vide de la trompe à eau: on recueille le mélange de phosphite de triéthyle et d'éthylphosphonate de diéthyle. On distille le résidu sous 0,2 mmHg: à 120–122°, on recueille environ

Tableau 7.

Aldéhyde	Temps de réaction (h)	Température de réaction (°)	Rdt%	Acétal (9). RMN- ¹ H, δppm, CCl ₄
				1.30 (t, 6H); 2.20 (q, 2H);
CH ₂ =CH-CHO	1	-10	80	3.70 (t, 2H); 4.05 (q, 4H); 4.65 (t, 1H). 1.30 (t, 6H); 1.75 (d, 3H);
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$	1,5	-10	65	2.10 (t, 2H); 4.05 (q, 4H); 4.25 (h, 1H); 4.70 (t, 1H).
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{CHO} \end{array}$	3	-15	75	0.80 (d, 3H); 1.30 (t, 6H); 1.85 (h, 1H); 3.70 (t, 2H); 4.05 (q, 4H); 4.40 (t, 1H).
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{C}-\text{CHO} \end{array}$	0,75	-20	80	0.85 (d, 3H); 1.30 (t, 6H); 1.70 (m, 1H); 1.75 (d, 3H); 4.05 (q + m, 5H); 4.55 (t, 1H).

43 g (Rdt: 64%). C₁₁H₂₅O₃P Calc. C, 49,25; H, 9,32. Tr C, 49,0; H, 9,4%. RMN-¹H (CCl₄): 1,1 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O acétal); 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O phosphonate); 1,35 à 2 ppm (m) 4H (R-CH₂-CH₂); 3,5 ppm (m) 4H (CH₂CH₂-O acétal); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O phosphonate); 4,4 ppm (t: 6 Hz) 1H (CH₂-CH-O).

Préparation de l'oxo-3 propylphosphonate de diéthyle

(Essai 1, Tableau 3). Dans un ballon de 250 cm³, équipé d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre plongeant, on place 23,4 g (0,087 mole) de diéthoxy-3,3 propylphosphonate de diéthyle et 60 cm³ d'acide chlorhydrique 1 M. On porte le mélange au reflux pendant 2 h 30. L'hydrolysate refroidi est extrait au chlorure de méthylène (4 × 50 cm³). Après séchage et évaporation, l'huile brute est distillée sous 0,2 mmHg: à 100-102° on recueille 11,8 g (Rdt: 70%). C₇H₁₅O₄P Calc. C, 43,29; H, 7,73. Tr.: C, 43,3; H, 7,9%. RMN-¹H (CCl₄): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O); 1,6-2,3 ppm (m) 3H (P-CH₂-CH₂); 2,3-3 ppm (m) 2H (CH₂-CHO); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O); 9,7 ppm (t: 1 Hz) 1H (CH₂-CHO).

Préparation du diéthoxy-3,3 méthyl-1 propylphosphonate de diéthyl

(Essai 3, Tableau 2). Dans un tricol de 250 cm³, sous atmosphère inerte, on place 80 cm³ (0,11 mole) de n-butyllithium (1,36 M) dans l'hexane, puis ajoute à -20° un volume égal de THF. On refroidit à -50° et ajoute goutte à goutte 26,8 g (0,1 mole) de diéthoxy-3,3 propylphosphonate de diéthyle en solution dans 30 cm³ de THF. Après 0°20 à -50°, on abaisse la température à -70° et ajoute 15 g (0,11 mole) d'iodure de méthyle dans 10 cm³ de THF. La température est ramenée lentement à l'ambiante. On hydrolyse par 60 cm³ d'une solution d'acide sulfurique 1 M, extrait au chlorure de méthylène (3 × 50 cm³), sèche, évapore et distille sous 0,5 mmHg. La fraction 110-113° pèse 18,3 g (Rdt: 65%). Pureté contrôlée par CPG (Col. OV1, 170°). RMN-¹H (CCl₄): 0,8-1,4 ppm (m) 12H (CH₂-CH, CH₂-CH₂-O acétal et phosphonate); 1,4-2,2 ppm (m) 3H (P-CH-CH₂); 3,1-3,7 ppm (m) 4H (CH₂-CH₂-O acétal); 3,7-4,4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O phosphonate); 4,6 ppm (t: 6 Hz) 1H (CH₂-CH-O).

Préparation de l'oxo-3 méthyl-1 propylphosphonate de diéthyle

(Essai 2, Tableau 3). Dans un ballon de 250 cm³ équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on place 18 g (0,063 mole) de diéthoxy-3,3 méthyl-1 propylphosphonate de diéthyle et 60 cm³ d'acide chlorhydrique 1 M. On porte le mélange au reflux pendant 3 h. L'hydrolysate refroidi est extrait au chlorure de méthylène

(3 × 50 cm³). Après séchage et évaporation, l'huile brute (11,2 g) est chromatographiée sur colonne d'alumine neutre (éluant: éther éthylique) puis distillée sous 0,05 mmHg; la fraction 86-87° pèse 8,1 g (Rdt: 62%). C₈H₁₇O₄P Calc. C, 46,15; H, 8,17; Tr.: C, 45,9; H, 8,1%. RMN-¹H (CCl₄): 0,8-1,6 ppm (m) 9H (CH₂-CH et CH₂-CH₂-O); 1,8-2,9 ppm (m) 3H (P-CH-CH₂); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O); 9,7 ppm (t: 1 Hz) 1H (CH₂-CHO). IR (Liq. pur, cm⁻¹): 2735 (ν_{C-H}), 1727 (ν_{C=O}). Essai 3, Tableau 3: C₉H₁₉O₄P Calc. C, 48,64; H, 8,55; Tr.: C, 48,9; H, 8,8%. RMN-¹H (CCl₄): 1 ppm (t: 7 Hz) 3H (CH₂-CH₂-CH); 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O); 1,4-3 ppm (m) 5H (CH₂-CH-CH₂); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O); 9,6 ppm (t: 1 Hz) 1H (CH₂-CHO). IR (Liq. pur, cm⁻¹): 2735 (ν_{C-H}), 1722 (ν_{C=O}), 1240-1025 (ν_{O-P-O}). Essai 4, Tableau 3: C₁₀H₁₉O₄P Calc. % C, 51,28; H, 8,11; Tr.: C, 51,4; H, 8,2%. RMN-¹H (CCl₄): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O); 1,8-3 ppm (m) 5H (CH₂-CH-CH₂); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O); 4,7-6,2 ppm (m) 3H (CH₂-CH-CH₂); 9,6 ppm (t: 1 Hz) 1H (CH₂-CHO). IR (Liq. pur, cm⁻¹): 2735 (ν_{C-H}), 1720 (ν_{C=O}), 1635 (ν_{C=C}), 1235-1020 (ν_{O-P-O}).

Préparation du N-méthyl amino-2 cyano-2 éthylphosphonate de diéthyle

(Essai 2, Tableau 4). Méthode de Strecker. Un mélange de 2,20 g (0,012 mole) d'oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle, de 0,99 g (0,015 mole) de chlorhydrate de méthylamine, de 0,60 g (0,012 mole) de cyanure de sodium et de 10 cm³ d'eau est agité 7 h à 20° à l'abri de la lumière, puis extrait par le chlorure de méthylène (4 × 12 cm³). Le solvant est évaporé et le produit brut séché sous vide, il pèse 2,16 g (Rdt: 81%). RMN-¹H (CDCl₃): 1,1 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O); 2,25 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2H (P-CH₂-CH); 2 ppm (m) 1H (NH-CH₂); 2,55 ppm (s) 3H (NH-CH₃); 3,5-4,2 ppm (m) 1H (CH₂-CH-CN); 4,2 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O). IR (Liq. pur, cm⁻¹): 3300 (ν_{N-H}), 2800 (ν_{CH₂-N}), 2220 (ν_{C≡N}), 1235-1020 (ν_{O-P-O}).

Préparation de l'oxo-3 cyano-3 propylphosphonate de diéthyle

(Essai 8, Tableau 4). Méthode de Strecker. Un mélange 0,78 g (0,004 mole) d'oxo-3 propylphosphonate de diéthyle, de 0,40 g de chlorure d'ammonium, de 0,20 g de cyanure de sodium et de 5 cm³ d'ammoniaque est agité 15 h à 20° à l'abri de la lumière, puis dilué par 10 cm³ d'eau et extrait au chlorure de méthylène (4 × 15 cm³). Après évaporation et séchage, l'aminonitrile phosphonate brut pèse 0,845 g (Rdt: 96%). RMN-¹H (CCl₄): 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H (CH₂-CH₂-O); 1,4-1,8 ppm (m) 2H (NH₂); 1,7-2,6 ppm (m) 4H (P-CH₂-CH₂-CH); 3,6-4 ppm (m) 1H (CH₂-CH-CN); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H (CH₂-CH₂-O). IR (Liq. pur, cm⁻¹): 3370-3280 (ν_{NH₂}), 2200 (ν_{C≡N}), 1620 (ν_{NH₂}), 1240-1050 (ν_{O-P-O}).

Essai 1, Tableau 4: RMN- ^1H (CDCl_3): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,8-2,6 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 3,7-4,2 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 3, Tableau 4:** RMN- ^1H (CDCl_3): 1,15 ppm (t: 7 Hz) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 2,3 ppm (q: 18 et 6,5 Hz) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 1,5-2,1 ppm (m) 1H (NH); 2,3-3,1 ppm (m) 2H ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,8-4,2 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4,15 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 4, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 0,7-1,1 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,1 à 1,7 (m) 10H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ et $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,2 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 2,7 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,4-4,2 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 5, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 2,2 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 2,3 ppm (m) 1H (NH); 3-4,2 ppm (m) 3H (CH-NH-CH_2); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,9-6,2 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$). **Essai 6, Tableau 4:** RMN- ^1H (CDCl_3): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 2,25 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 2,3 ppm (m) 1H (NH); 3,5-4,4 ppm (m) 7H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{CH}_2\text{-CH-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 7,2 ppm (s) 5H (C_6H_5). **Essai 7, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1,25 ppm (t: 7 Hz) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-PO}$); 2,25 ppm (q: 18 et 7 Hz) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 2,8 ppm (m) 1H (NH); 3,5 ppm (s) 2H ($\text{NH-CH}_2\text{-CO}$); 3,6-4,5 ppm (m) 7H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-PO}$, $\text{CH}_2\text{-CH-CN}$). **Essai 10, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1,15 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,4-2,6 ppm (m) 3H (P-CH-CH_2 et NH_2); 3,6-4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 11, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1,15 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,4 à 2,4 ppm (m) 4H (P-CH-CH_2 et NH-CH_2); 2,45 ppm (s) 3H (NH-CH_3); 3,4-3,9 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4,05 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 12, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,45 ppm (s) 1H (NH); 1,5-2,4 ppm (m) 3H (P-CH-CH_2); 3,3-3,9 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 3,8 ppm (s) 2H ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 7,2 (m) 5H (C_6H_5). **Essai 13, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,2-2,4 ppm (m) 7H ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$ et NH_2); 3,6-4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). **Essai 14, Tableau 4:** RMN- ^1H (CCl_4): 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,4-2,8 ppm (m) 7H ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$ et NH_2); 3,7-4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4,05 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,8-6,2 ppm (m) 3H (CH=CH_2). **Essai 9, Tableau 4:** RMN- ^1H (CDCl_3): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,6-2,6 ppm (m) 5H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$ et NH); 2,5 ppm (s) 3H (NH-CH_3); 3,6 ppm (t: 7 Hz) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-CN}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 7 ppm (m) 1H (CH-NH); 9 ppm (m) 1H (CO-NH-CO).

Préparation de l'acide amino-2 carboxy-2 éthyldiphosphonique¹⁹ ou "phosphonoalanine"

(Essai 2, Tableau 6). On dissout 0,90 g (0,0036 mole) de 0,0-diéthylphosphonométhyl-5 hydantoïne et 3,40 g (0,011 mole) de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ dans 30 cm^3 d'eau et porte 24 h au reflux. Dans la suspension obtenue, on ajoute à 20°, de la résine DOWEX 50W X8 (H^+) jusqu'à disparition du trouble ($\text{pH} \approx 2$), filtre, évapore à sec. Puis ajoute 12 cm^3 HCl 8M et porte au reflux 36 h. La solution est évaporée sous vide; le résidu repris à l'eau est évaporé à nouveau et l'opération répétée 3 ou 4 fois. L'huile obtenue est diluée dans l'eau (solution à 2% en poids) et éventuellement décolorée à chaud au noir animal. La solution est passée sur résine Dowex 50W X8 (H^+) et éluée à l'eau. On collecte la fraction de pH 2 à 5; évaporée, elle fournit 0,42 g (Rdt: 69%) d'acide pur. $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 21,33; H, 4,77; N, 8,28; Tr. C, 21,3; H, 5,0; N, 8,3%. RMN- ^1H (D_2O): 2,2-2,8 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 4,15-4,7 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$).

Préparation de l'acide amino-3 carboxy-3 propylphosphonique¹⁹

(Essai 10, Tableau 6). On dissout 0,52 g (0,0024 mole) d'acide amino-3 cyano-3 propylphosphonate de diéthyle dans 8 cm^3 d'HCl 8M et porte au reflux 15 h. La solution obtenue est traitée comme précédemment. La fraction d'éluion (colonne Dowex 50W X8 H^+) de pH 2 à 5 fournit 0,28 g (Rdt: 64%) d'acide pur. $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 26,22; H, 5,50; N, 7,65; Tr.: C, 26,4; H, 5,6; N, 7,4%. RMN- ^1H (D_2O): 1,2-2,8 ppm (m) 4H ($\text{P-CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 3,8-4,4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$). **Essai 3, Tableau 6:** $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. %: C, 26,23; H, 5,46; N, 7,65; Tr.: C, 26,4; H, 5,6; N, 7,6. RMN- ^1H (D_2O): 1,95-2,5 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 2,7 ppm (s) 3H (N-CH_3); 3,8-4,35 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$). **Essai 4, Tableau 6:** $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 30,45; H, 6,09; N, 7,10; Tr.: C, 30,1; H, 6,1; N, 7,2%. RMN- ^1H (D_2O): 1,3 ppm (t: 7,5 Hz) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2-2,5 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 3,15 ppm (q: 7,5 Hz) 2H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,8-4,4 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$). **Essai 5, Tableau 6:** $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 37,33; H, 7,11; N, 6,22; Tr.: C, 37,5; H, 7,1; N, 6,5%. RMN- ^1H (D_2O): 0,6 à 2,55 ppm (m) 9H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$ et $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,1 ppm (t: 7,5 Hz) 2H ($\text{CH}_2\text{-N}$); 3,75-4,4 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$). **Essai 6, Tableau 6:** $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 34,45; H, 5,74; N, 6,69; Tr.: C, 34,2; H, 5,9; N, 7,0%. RMN- ^1H (D_2O): 2-2,55 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 3,8 ppm (d: 5,5 Hz) 2H (N-CH_2); 4,1 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 5,3-6,2 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$). **Essai 7, Tableau 6:** $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 46,33; H, 5,40; N, 5,40; Tr.: C, 46,2; H, 5,6; N, 5,3%. RMN- ^1H (D_2O): 2-2,5 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 4,3 ppm (s) 2H ($\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 4,1 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 7,5 ppm (s) 5H (C_6H_5). **Essai 8, Tableau 6:** $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 26,43; H, 4,40; N, 6,16; Tr.: C, 26,2; H, 4,6; N, 6,3%. RMN- ^1H (D_2O): 2-2,55 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); 4 ppm (s) 2H (N-CH_2); 3,8 à 4,4 ppm (m) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$). **Essai 12, Tableau 6:** $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 30,45; 6,09; N, 7,10; Tr.: C, 30,6; H, 6,2; N, 6,8%. RMN- ^1H (D_2O): 1,05 ppm (q: 16 et 6 Hz) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,6-2,5 ppm (m) 3H ($\text{P-CH-CH}_2\text{-CH}$); 3,7-4,3 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$). **Essai 14, Tableau 6:** $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 34,12; H, 6,63; N, 6,63; Tr.: C, 34,2; H, 6,7; N, 6,5%. RMN- ^1H (D_2O): 1,15 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,5-2,4 ppm (m) 3H ($\text{P-CH-CH}_2\text{-CH}$); 2,7 ppm (s) 3H (NH-CH_3); 3,3-4,1 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$). **Essai 15, Tableau 6:** $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 50,17; H, 6,27; N, 4,87; Tr.: C, 50,4; H, 5,0; N, 6,1%. RMN- ^1H (D_2O): 1,3 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,7-2,6 ppm (m) 3H ($\text{P-CH-CH}_2\text{-CH}$); 3,6-4,3 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$); 4,3 ppm (s) 2H ($\text{NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 7,5 ppm (s) 5H (C_6H_5). **Essai 16, Tableau 6:** $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 34,12; H, 6,63; N, 6,63; Tr.: C, 34,3; H, 6,6; N, 6,4%. RMN- ^1H (D_2O): 1 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1,2 à 2,7 ppm (m) 5H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 3,8-4,4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$). **Essai 17, Tableau 6:** $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 34,85; H, 6,64; N, 5,81; Tr.: C, 34,8; H, 6,9; N, 5,9%. RMN- ^1H (D_2O): 1,2-2,8 ppm (m) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 3,9-4,5 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-COOH}$); 5-6,2 ppm (m) 3H (CH=CH_2). **Essai 13, Tableau 6:** $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NP}$ Calc. C, 30,45; H, 6,09; N, 7,10; Tr.: C, 30,8; H, 6,5; N, 7,3%. RMN- ^1H (D_2O): 1,3-2,6 ppm (m) 4H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$); 2,8 ppm (s) 3H (N-CH_3); 4 ppm (t: 5,5 Hz) 1H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$).

Préparation de la 0,0-diéthylphosphonométhyl-5 hydantoïne

Essai 3, Tableau 5 Méthode de Bücherer. Un mélange de 3,6 g (0,020 mole) d'oxo-2 éthyldiphosphonate de diéthyle, 1,43 g (0,022 mole) de cyanure de potassium, 9,84 g (0,080 mole) de carbonate d'ammonium (1,5 H_2O), de 60 cm^3 d'éthanol-eau (1/1) est agité 15 h à 50° à l'abri de la lumière. Après extraction au chlorure de méthylène (4 \times 45 cm^3), séchage et évaporation, on obtient 2,84 g d'une huile épaisse qui cristallise à l'air libre lentement ($F = 113-114^\circ$; Rdt: 57%). $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{P}$ Calc. C, 38,40; H, 6,00; N, 11,20; Tr.: C, 38,1; H, 6,0; N, 11,1%. RMN- ^1H (CDCl_3): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,7-2,9 ppm (m) 2H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$); = 4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 6,9 ppm (s) 1H (CH-NH); 10 ppm (q: 7 Hz) (CO-NH-CO). Ir (pastille KBr, cm^{-1}): 3180-3040 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1730-1770 (ν_{CO}), 1230-1030 ($\nu_{\text{P-O}}$). **Essai 5, Tableau 5:** $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{P}$ Calc. C, 40,91; H, 6,44; N, 10,60; Tr.: C, 40,7; H, 6,7; N, 10,8%. RMN- ^1H (CCl_4): 1,3 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,5-2,5 ppm (m) 4H ($\text{P-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,7-4 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 7,05 ppm (m) 1H (CH-NH); 9 ppm (m) 1H (CO-NH-CO). **Essai 6, Tableau 5:** $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2\text{P}$ Calc. C, 43,16; H, 6,83; N, 10,07; Tr.: C, 42,9; H, 6,9; N, 10,2%. RMN- ^1H (CDCl_3): 1,1 ppm (m) 3H ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,30 ppm (t: 7 Hz) 6H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 1,5-2,5 ppm (m) 3H (P-CH-CH_2); 3,8-4,2 ppm (m) 1H ($\text{CH}_2\text{-CH-NH}$); 4,1 ppm (qi: 7 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 7 ppm (m) 1H (CH-NH); 9 ppm (m) 1H (CO-NH-CO).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Strecker, *Annalen* **75**, 27 (1850); *Ibid.* **91**, 349 (1854).
²H. T. Bucherer et W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **140**, 69, 129, 151, 291 (1934). E. Ware, *Chem. Rev.* **46**, 422 (1950).
³E. Erlenmeyer, *Annalen* **307**, 130 (1899); J. R. Johnson, *Org. Reactions* **1**, 210 (1942); H. E. Carter, *Ibid.* **3**, 198 (1946); E. Baltazzi, *Quart. Rev.* **9**, 150 (1955).
⁴E. Gruszecka, P. Mastalerz et M. Soroka, *Rocz. Chem.* **49**, 2127 (1975).
⁵E. Bayer, K. H. Gugel, K. Hägele, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W. A. König et M. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **55**, 224 (1972).
⁶J. M. Varlet, N. Collignon et P. Savignac, *Can. J. Chem.* **57**, 3216 (1979).
⁷A. I. Razumov, B. G. Liorber, V. V. Moskva et M. P. Sokolov, *Russ. Chem. Rev.* **42**, 538 (1973).
⁸R. G. Harvey et E. R. De Sombre, *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. I, p. 57. Wiley Interscience, New York (1969).
⁹N. D. Dawson et A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5312 (1952).
¹⁰E. Gryszkiewicz-Trochimowski et A. Chmelevsky, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2043 (1966).
¹¹A. I. Razumov et V. V. Moskva, *Zh. Obshch. Khim.* **34**, 2589 (1964); *J. Gen. Chem. USSR* **34**, 2612 (1964).
¹²A. I. Razumov, G. A. Savicheva, T. V. Zykova; M. P. Sokolov, B. G. Liorber et R. A. Salakhutdinov, *Zhur. Obshch. Khim.* **41**, 1954 (1971).
¹³A. Gorgues, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 529 (1974).
¹⁴H. Normant et G. Sturtz, *C. R. Acad. Sci.* **253**, 2366 (1961).
¹⁵E. J. Witzemann, W. Lloyd Evans, H. Hass et E. F. Schroeder, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 137.
¹⁶J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **30**, 2493 (1974).
¹⁷C. Charrier, W. Chodkiewicz et P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1002 (1966); A. I. Razumov, M. P. Sokolov, B. G. Liorber, V. V. Moskva, Z. Ya. Sazonova et N. G. Loginova, *J. Gen. Chem. USSR* **43**, 1012 (1973).
¹⁸M. Crawford et W. T. Little, *J. Chem. Soc.* 729 (1959); I. L. Finar et D. D. Libman, *Ibid.* 576 (1959); E. Baltazzi et R. Robinson, *Chem. Ind.* 191 (1954).
¹⁹J. R. Chambers et A. F. Isbell, *J. Org. Chem.* **29**, 832 (1964).