

## PREPARATION D'ACIDES AMINOCARBOXY-ALKYLPHOSPHONIQUES OPTIQUEMENT ACTIFS

J. M. VILLANUEVA et N. COLLIGNON

Laboratoire de Chimie Organique-I N S C I R. BP 08. 76130 Mont-Saint-Aignan, France

A. GUY

Laboratoire de Chimie Organique, Conservatoire National des Arts et Métiers, 292 rue St Martin, 75141 Paris Cedex 03, France

et

Ph SAVIGNAC

Equipe CNRS-SNPE, 2-8 rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in France 20 April 1982)

**Résumé**—La préparation d'aminonitriles phosphoniques optiquement actifs N-benzylés est réalisée en milieu aqueux à partir d'aldéhydes phosphoniques, d'acide cyanhydrique et de (S) (-)  $\alpha$ -méthylbenzylamine. L'excès énantiomérique [ee] est de 50%. Les aminonitriles phosphoniques sont hydrolysés en milieu acide, puis réestérifiés et débenzylés sans aucune épimérisation. La séparation des aminoacides N-benzylés est effectuée soit sur l'acide soit sur l'ester. Toutes les réactions sont contrôlées par RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) et lorsque c'est possible par CPG.

**Abstract**—In aqueous solution  $\omega$ -formylalkylphosphonates in the presence of hydrogen cyanide and (S) (-)  $\alpha$ -methylbenzylamine give optically active aminonitriles with an enantiomeric excess of 50%. Phosphonic aminonitriles are submitted to acid hydrolysis, then esterified and debenzylated without any epimerization. The separation is performed either with the acid or with the ester. All the operations are monitored by NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) and whenever possible, by GC.

Tout récemment nous avons étendu la préparation des aminoacides carboxyliques selon Strecker aux acides aminocarboxy-alkylphosphoniques.<sup>1</sup> Ces composés sans toutefois concurrencer leurs analogues carbonés prennent peu à peu de l'importance en raison notamment de leurs propriétés antibiotiques.<sup>2</sup> La synthèse asymétrique dans cette famille de composés représente encore un domaine pratiquement inexploré,<sup>3</sup> notamment dans la série des acides aminés  $\beta$ , et cela bien que la réaction de Strecker asymétrique se soit révélée utile et efficace pour l'obtention d'acides aminés carboxyliques optiquement actifs.<sup>4</sup> Nous avons abordé ce domaine à partir d'un inducteur chiral dégradable, la (S) (-)  $\alpha$ -méthylbenzylamine, et de deux aldéhydes phosphoniques, les oxo-3 propyl et oxo-2 éthylphosphonate diéthyliques.

Successivement nous avons étudié la préparation des aminonitriles phosphoniques optiquement actifs, leurs hydrolyses en acides puis leurs réestérifications en vérifiant l'absence d'épimérisation à chaque opération. Nous avons complété ce travail par une étude des conditions de séparation des acides aminocarboxy-alkylphosphoniques N-benzylés tant au niveau des acides que des esters.

### PREPARATION D'AMINONITRILES PHOSPHONIQUES OPTIQUEMENT ACTIFS

La préparation d'acides aminés selon Strecker est une réaction utile dont le mécanisme a été longuement étudié.<sup>5</sup> Son extension aux aldéhydes phosphoniques est représentée sur le schéma suivant dont l'originalité tient à la formation pour  $n = 1$ , au lieu d'un iminophosphonate 4, d'un énamino-phosphonate 3.

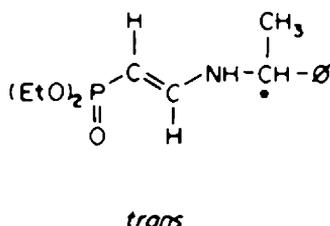
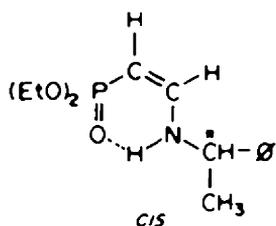
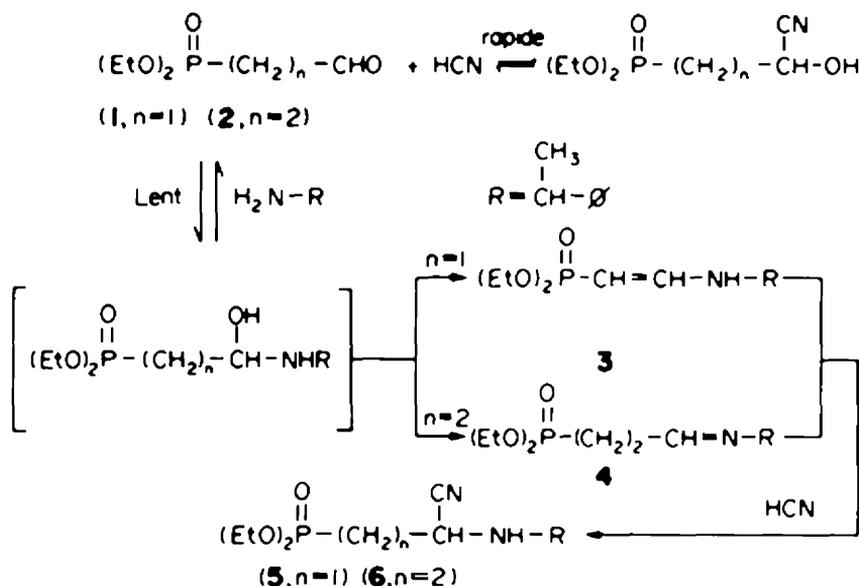
Cette structure conjuguée riche en électrons, constituant un handicap à l'addition nucléophile d'acide cyanhydrique, nous avons envisagé la préparation des aminonitriles phosphoniques optiquement actifs (5 et 6) successivement par voie directe puis séquentielle.

Par voie directe, l'aldéhyde phosphonique (1 ou 2), l'amine optiquement active et l'acide chlorhydrique aqueux (1N) sont additionnés au cyanure de sodium. Après 20 heures à température ambiante on extrait les aminonitriles (5, Rdt 92%; 6, Rdt 96%) et contrôle les structures par IR et RMN du  $^1\text{H}$ . La réaction est totale pour  $n = 2$ . Toutefois pour  $n = 1$  on constate la présence d'énaminophosphonate 3 n'ayant pas réagi. Ces résultats nous inclinent à pencher en faveur d'un mécanisme imine-énamine suivi de l'addition d'acide cyanhydrique. La validité de cette proposition a été testée en décomposant la préparation précédente.

L'aldéhyde phosphonique et l'amine sont mélangés dans le benzène puis l'eau de déshydratation est chassée par azéotropie. Pour  $n = 1$  les vibrations IR  $\nu\text{N-H}$  à  $3260\text{ cm}^{-1}$  et  $\nu\text{C}=\text{C}$  à  $1615\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$  sont en accord avec la structure 3. Le dédoublement de la bande  $\nu\text{C}=\text{C}$  avec le premier pic plus important à  $1615\text{ cm}^{-1}$  révèle la présence de deux isomères géométriques dont l'un, le "cis" est majoritaire. Ceci est confirmé par l'examen en RMN de  $^{31}\text{P}$  (+25.38 ppm (92%), +23.40 (8%),  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4$ ). Ces pourcentages demeurent inchangés quel que soit le solvant ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ).

Pour  $n = 2$  on ne décèle pas de vibration  $\nu\text{N-H}$ , par contre la vibration  $\nu\text{C}=\text{N}$  à  $1675\text{ cm}^{-1}$  est intense. L'addition d'acide cyanhydrique en solution aqueuse à 3 et 4 conduit à des aminonitriles phosphoniques exempts d'imine ( $n = 2$ ) et souillés d'un peu d'énamine phosphonique ( $n = 1$ ) caractérisable par son doublet  $\nu\text{C}=\text{C}$ . L'affaiblissement sélectif de la bande à  $1615\text{ cm}^{-1}$  laisse supposer une réactivité préférentielle de l'isomère "cis".

La fragilité thermique des aminonitriles phosphoniques interdisant tout dosage en CPG nous analysons le mélange des diastéréoisomères par RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ). Le dosage en  $^1\text{H}$  est limité au composé 5 dont le signal du groupe  $\text{P}(\text{O})\text{-CH}_2$  est dédoublé en deux quadruplets aisément identifiables; le dosage en  $^{13}\text{C}$  est effectué sur



les carbones portant le groupe  $-\text{CN}$  pour lesquels le dédoublement est net et permet un dosage précis; le dosage en  $^{31}\text{P}$  sur le signal unique dédoublé est le plus simple. L'ensemble des mesures est cohérent et conduit à une induction asymétrique sensiblement équivalente pour les deux structures et les deux méthodes. Le rapport des diastéréomères est de 75/25 soit un excès énantiomérique  $[\text{ee}] = 50\%$ .

#### Obtention des aminoacides phosphoniques N-benzylés diastéréoisomères

La présence du groupe  $-\text{CN}$  impose d'effectuer l'hydrolyse acide avant la débenzylation afin d'éviter la réduction simultanée de cette fonction.

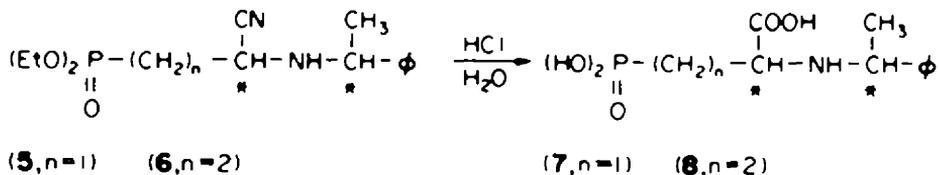
L'acide chlorhydrique (8N) porté au reflux pendant 20 heures hydrolyse les fonctions ester et nitrile; les acides aminophosphoniques N-benzylés (7 et 8) sont isolés analytiquement purs après passage sur une résine cationique forte (7, Rdt 66%) et (8 Rdt 71%). L'analyse RMN ( $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ ) confirme que ni l'hydrolyse, malgré ses conditions sévères, ni la purification ne sont responsables d'une épimérisation au niveau du carbone asymétrique créé. Les deux dosages sont cohérents et le rapport primitif (75/25) est conservé.

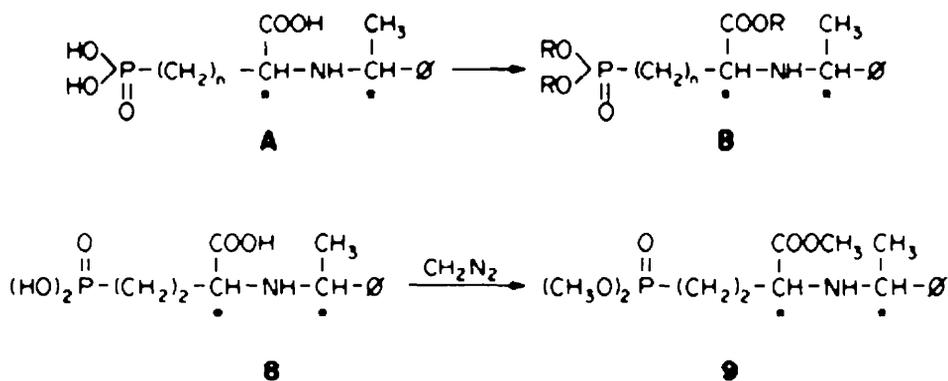
#### Séparation des aminoacides phosphoniques N-benzylés

L'enrichissement apporté par la synthèse étant limité à 50% son amélioration dépendait des possibilités de séparation des mélanges de diastéréoisomères. Celle-ci peut s'effectuer au niveau des acides (A) ou des esters (B). En raison de la faible solubilité des acides (A) due à la structure zwitterionique nous nous sommes orientés vers les esters (B), méthyliques de préférence, qui offrent plusieurs avantages, solubilité, volatilité ainsi qu'identification simple en RMN  $^1\text{H}$  et CPG. Pour plus de clarté, nous traiterons séparément le cas de chaque acide.

(a) Cas de l'acide 8 ( $n = 2$ ) Nous obtenons les esters méthyliques par traitement de l'acide 8 au diazométhane. Cette technique a été étendue récemment en série phosphonique<sup>6</sup>. En milieu éthanolique l'acide 8, bien que peu soluble, subit l'estérification totale des trois fonctions acides avec un rendement excellent (93%). L'ester 9 cristallise sans difficulté.

L'analyse de 9 en CPG révèle la présence des deux diastéréoisomères dans le rapport 75/25; résultat que nous confirmons par dosage en RMN ( $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ ). L'estérification n'induit pas d'épimérisation. Une recristallisation de 9 dans l'éther ou dans un mélange





éther/hexane conduit à un ester présentant en CPG deux pics dans le rapport 93/7; l'analyse des eaux-mères donne un rapport des deux diastéréoisomères de 65/35. Nous retrouvons ces résultats en RMN (<sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P). Le rendement massique de la recristallisation est de 26%.

A ce stade deux voies sont possibles pour accéder à l'acide aminocarboxy propylphosphonique 10 optiquement actif.

Dans la première (I) on procède d'abord à l'hydrolyse comme plus haut La débenzylation<sup>10</sup> (H<sub>2</sub>/10% Pd-C/H<sub>2</sub>O) conduit à l'acide 10 analytiquement pur (Rdt 97%). Le pouvoir rotatoire d'un échantillon de l'acide 10 est [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +55° (C = 1.58; NaOH 1N) [ee] = 86%.

Dans la seconde (II) on débenzyle l'ester 9 par hydrogénolyse<sup>10</sup> sur Pd (OH)<sub>2</sub>-C fraîchement préparé (Rdt 67%), puis hydrolyse et purifie comme précédemment. Le pouvoir rotatoire d'un échantillon de l'acide 10 est [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +58° (C = 1.07; NaOH 1N) [ee] = 88%. Les valeurs obtenues suivant ces deux voies complémentaires se recoupent correctement dans la limite des erreurs.

(b) Cas de l'acide 7 (n = 1) Le traitement de l'acide 7 au diazométhane conduit à une huile impure dont toutes les analyses tant chromatographiques que spectroscopiques révèlent une multiplicité de pics. Nous avons envisagé d'autres techniques d'estérification dont le

diéthylacétal du *N,N*-diméthylformamide<sup>7</sup> et le système DBU/halogénure d'alkyle<sup>8</sup> Le premier procédé donne des réactions incomplètes alors que le couple (DBU/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br) en solution dans le benzène donne une estérification rapide et complète (Rdt: 95%) sans traces apparentes de déalkylation sur le phosphore. Cependant l'ester 11 est une huile que nous n'avons pas pu cristalliser.

Le chromatogramme de 11 présente les deux pics des diastéréoisomères dans le rapport 73/27. Cette méthode d'estérification, comme la précédente, n'est pas épimérisante; elle nous a permis d'aboutir aux esters éthyliques précédemment obtenus par d'autres voies.<sup>9</sup> Le mélange d'esters diastéréoisomères n'étant pas cristallisé, nous avons tenté la séparation sur les acides.

La recristallisation dans le système éthanol/acétate d'éthyle conduit à un appauvrissement des cristaux et à un enrichissement des eaux-mères. Une deuxième opération conduit à un solide qui après estérification (DBU/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br) et analyse CPG révèle un rapport 93/7 des deux diastéréoisomères. Le rendement massique de l'opération est de 40%.

L'acide 7 enrichi est enfin débenzylé (H<sub>2</sub>/10% Pd-C/H<sub>2</sub>O) L'opération est lente mais totale et quasiment quantitative (Rdt 98%). Le pouvoir rotatoire d'un échantillon de l'acide 12 est [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +44° (C = 2.0; NaOH 1N) [ee] = 86%

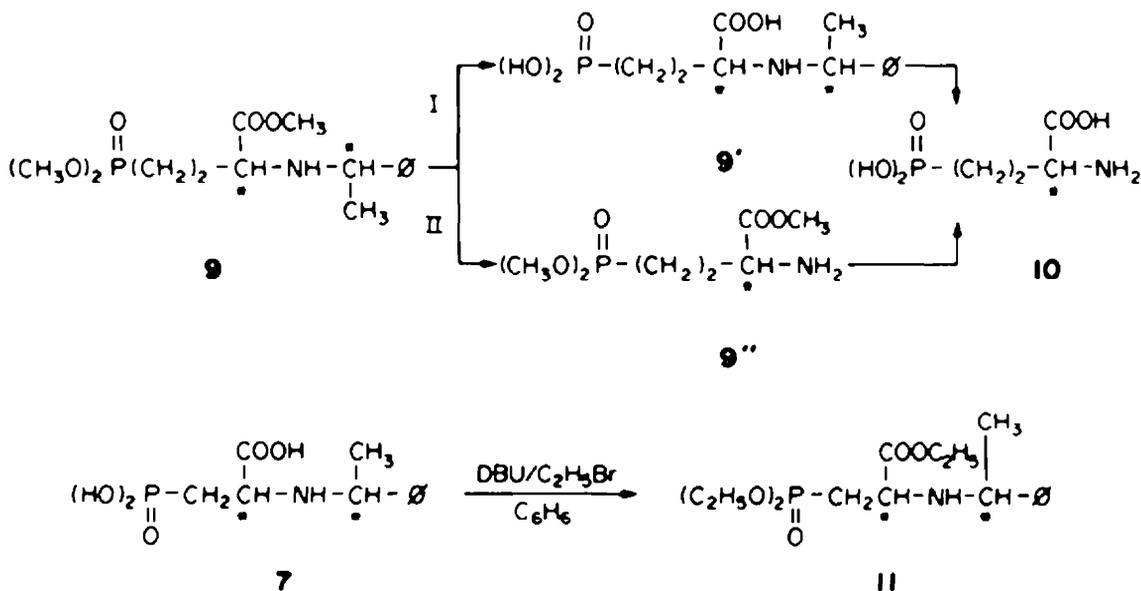
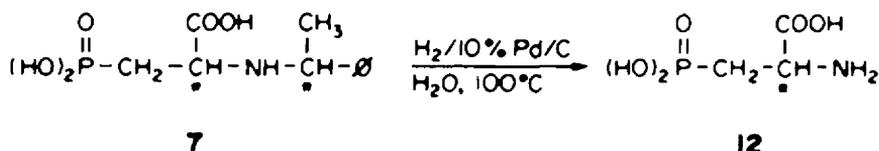


Tableau I Caracteristiques spectroscopiques

Chemical Structure	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$		$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$		$\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)\text{-CH}$	
	$\delta$ ppm	$^1\text{JC-X (Hz)}$	$\delta$ ppm	$^1\text{JC-X (Hz)}$	$\delta$ ppm	$^1\text{JC-X (Hz)}$
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  (\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH} \\     \quad   \\  \text{O} \quad \text{NH}_2  \end{array}  $	15,6	$^1\text{JCH}=124,5$ $^3\text{JCP}=6,0$	61,2	$^1\text{JCH}=149,5$ $^2\text{JCP}=8,1$	$\delta\text{A}=33,3$ $\delta\text{B}=29,8$	$^1\text{JCH}=127,5$ $^1\text{JCP}=139,2$
$  \begin{array}{c}  \text{CON} \\    \\  (\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH} \\    \\  \text{NH}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	14,3	$^1\text{JCH}=126$ $^2\text{JCH}=5$ $^2\text{JCP}=6$	60,3	$^1\text{JCH}=147$ $^2\text{JCP}=6$	$\delta\text{A}=28,1$ $\delta\text{B}=30,7$	$^1\text{JCH}=127,5$ $^1\text{JCP}=145$
$  \begin{array}{c}  \text{CON} \\    \\  (\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \\    \\  \text{NH}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	15,7	$^3\text{JCP}=6$	61,1	$^2\text{JCP}=6$	$\delta\text{A}=21,3$ $\delta\text{B}=21,5$	$^1\text{JCP}=143$
$  \begin{array}{c}  \text{COOH} \\    \\  (\text{OH})_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \\    \\  \text{NH}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $					$\delta\text{A}=25,9$ $\delta\text{B}=26,2$	$^1\text{JCP}=145$
$  \begin{array}{c}  \text{COOH} \\    \\  (\text{OH})_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH} \\    \\  \text{NH}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $					$\delta\text{A}=24,2$ $\delta\text{B}=24,6$	$^1\text{JCP}=129$

<sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P d'aminokylphosphonates

R <sub>2</sub> CH - <sup>13</sup> C							<sup>31</sup> P (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /D <sub>2</sub> O)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} \end{array}$					
δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>CH-X</sub> (Hz)	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>CH-X</sub> (Hz)	δ ppm   <sup>3</sup> J <sub>CH-X</sub> (Hz)	δ ppm   <sup>3</sup> J <sub>CP</sub>				
42,4   <sup>1</sup> J <sub>CH</sub> =144	22,4	<sup>3</sup> J <sub>CH</sub> =124,5	<sup>3</sup> J <sub>CP</sub> = 12.1				
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$	
δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>		
41,4   <sup>1</sup> J <sub>CH</sub> =142,5	118,2		22,8   <sup>1</sup> J <sub>CH</sub> =126	54,6   <sup>1</sup> J <sub>CH</sub> =150			δ A=26 ppm δ B=26,1 ppm
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$	
δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>		
26,4   <sup>2</sup> J <sub>CP</sub> = 4	68,2		119,4	24,0		δ A=55,5 δ B=56,0	δ A=26,7 ppm δ B=26,7 ppm
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$	
δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>		
δ A=25,0 δ B=25,9   <sup>2</sup> J <sub>CP</sub> = 5	61,2	<sup>3</sup> J <sub>CP</sub> =10	172		δ A=19,2 δ B=20,8	59,3	δ =27 ppm
		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{CH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array}$	
	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>	δ ppm   <sup>1</sup> J <sub>C-X</sub>		
	51,4	<sup>3</sup> J <sub>CP</sub> =6,5	168	<sup>3</sup> J <sub>CP</sub> =10	δ A=14,7 δ B=15,8	δ A=54,8 δ B=55,6	δ =19,7 ppm



## CONCLUSION

L'identité de nos résultats avec ceux obtenus en série carbonée ne révèle aucune influence significative du reste phosphoré et l'excès énantiomérique obtenu (50%) est tout à fait voisin de ceux relevés dans la littérature pour le Strecker classique. L'ensemble de cette étude a montré l'efficacité des méthodes choisies (hydrolyse, purification, hydrogénolyse, estérification) tant du point de vue du rendement, fréquemment très bon, que de la conservation de la chiralité ainsi que l'homogénéité des méthodes analytiques (CPG,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) dans l'évaluation des résultats.

La réestérification des acides aminophosphoniques est généralement difficile en raison de leur insolubilité dans la plupart des solvants organiques. Nous l'avons réalisée dans le cas des dérivés *N*-benzylés; ce résultat ouvre des possibilités synthétiques nouvelles, dans la mesure où le groupe benzyle peut s'éliminer par hydrogénolyse.

L'influence des substituants du phosphore et de la nature du système réducteur sur l'induction asymétrique sera abordée dans une prochaine étude.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur spectromètre Varian A 60 et T 60; les échantillons sont en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ , le tétraméthylsilane sert de référence. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplages en Hertz, abréviations: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qu (quintuplet), sex (sextuplet), m (massif), mu (multiplet). Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  ont été tracés sur spectromètre Bruker WH 90 C; les échantillons sont en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Les mesures polarimétriques sont faites sur un polarimètre Perkin-Elmer 291; les échantillons sont en solution dans  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{NaOH}$  (1*N*). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR 4250. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatographe Girdel 300 équipé de colonne OV1 (3%) sur chromosorb WAW (80-100 mesh), OV 17 sur chromosorb WHP (80-100), Carbowax 20 M 10% sur chromosorb WAW (60-100). Les analyses sont réalisées sur Technicon CHN.

*Préparation des aminonitriles phosphoniques 5 et 6 par voie directe*

Dans un erlenmeyer de 250 ml on introduit à  $0^\circ\text{C}$  3,85 g (0,02 mol) d'oxo-3 propylphosphonate diéthylique 2, 2,42 g (0,02 mol) d' $\alpha$ -méthylbenzylamine, 1,1 g (0,022 mol) de NaCN et 20 ml d'HCl (1*N*). On agit à l'abri de la lumière 20 h, décante la phase organique et extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 ml). On sèche puis chasse le solvant à  $30^\circ\text{C}$ . On obtient 6,2 g (96%) d'une huile épaisse 6. De façon identique on obtient le cyano-2  $\alpha$ -méthylbenzyl-amino-2 éthyl phosphonate diéthylique 5 (92%). 5 RMN  $^1\text{H}$  1,1-1,5 (t, 9H), 1,9-2,4 (q, 2H), 2,5-2,8 (mu, 1H, NH), 3,9 (mu, 2H, CH-NH-CH), 4,1 (qu, 4H), 7,2 (s, 5H) IR (liq pur)  $\nu_{\text{NH}}$  3280,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  2230,  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  1260  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1615 faible. 6 RMN  $^1\text{H}$  1,1-1,5 (t, 9H), 1,8-2,2 (mu, 4H), 2,3 (s, 1H, NH), 2,8-3,9 (m, 2H), 4,0 (qui, 4H), 7,2 (s, 5H) IR (liq pur)  $\nu_{\text{NH}}$  3290,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  2240,  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  1250  $\text{cm}^{-1}$ .

*Préparation des aminonitriles phosphoniques 5 et 6 par voie séquentielle*

Dans un ballon de 100 ml on place 5,82 g (0,03 mol) d'oxo-3 propylphosphonate diéthylique 2 et 3,63 g (0,03 mol) d' $\alpha$ -

méthylbenzylamine dans 50 ml de  $\text{C}_6\text{H}_6$  anhydre. On laisse au repos 15 minutes puis évapore le  $\text{C}_6\text{H}_6$ , on renouvelle deux fois cette opération. On obtient 8,2 g de 4. De même avec l'oxo-2 éthylphosphonate diéthylique 1 on obtient 3 (98%). 3 RMN  $^1\text{H}$  0,8-1,6 (t, 6H), 0,8-1,6 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH- $\phi$ ), 3,5-4,0 (mu, 1H) ( $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 3,5-4,0 (mu, 4H), 4,0-4,5 (mu, 1H) (NH-CH-CH $_2$ ), 5,2 (mu, 1H) (=CH-N), 7,4 (mu, 1H) (NH), 7,2 (s, 5H) IR (liq pur)  $\nu_{\text{NH}}$  3260,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1615, 1580,  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  1260  $\text{cm}^{-1}$ . 4 RMN  $^1\text{H}$  0,8-1,6 (t, 6H), 0,8-1,6 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH- $\phi$ ), 3,5-4,6 (mu, 4H) ( $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 3,5-4,6 (mu, 4H), 3,5-4,6 (m, 1H) (=N-CH-CH $_2$ ), 7,1 (s, 5H), 7,8 (m, 1H) (CH=N) IR (liq pur)  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1675,  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  1260  $\text{cm}^{-1}$ .

A une solution de 0,53 g de NaCN dans 10 ml d'eau on ajoute 3 g de 4. On additionne lentement 10 ml d'HCl 1*N* en refroidissant à  $0^\circ\text{C}$ . Après 20 h à  $20^\circ\text{C}$  le produit est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 ml) séché puis concentré; on obtient 6 (91%). Dans une opération menée en parallèle, on obtient 5 avec un rendement brut de 90%. (On note sur le spectre IR la présence d'un faible doublet à 1615-1580  $\text{cm}^{-1}$ .)

*Hydrolyse des aminonitriles phosphoniques 5 et 6*

Dans un ballon de 250 ml on introduit 12,3 g d'aminonitrile 5 et 120 ml d'HCl (8*N*) que l'on porte au reflux 20 h. La solution est concentrée puis reprise 4 fois par 30 ml d'eau, on procède ensuite à une décoloration à chaud en présence de noir animal. La purification de l'acide se fait sur une colonne de verre de 45 cm et 2 cm de diamètre garnie de DOWEX 50WXR sous forme  $\text{H}^+$ . Entre pH 1,9 et 4,5 on recueille une solution qui donne après évaporation 7,75 g d'acide analytiquement pur 7. Dans les mêmes conditions l'hydrolyse de 6 s'effectue avec un rendement de 74%. 7 RMN  $^1\text{H}$  1,7-1,9 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH- $\phi$ ), 1,9-2,4 (s, 2H) ( $\text{P}-\text{CH}_2$ ), 3,5-4,0 (m, 1H) ( $\text{CH}_2$ -CH-), 4,4-5,0 (m, 1H) (CH-COOH), 7,2 (s, 5H)  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{P}$  cal: C, 48,35; H, 5,86; N, 5,12; Tr. C, 48,0; H, 5,7; N, 5,2. 8 RMN  $^1\text{H}$  1,85-1,9 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH-), 2,0-3,0 (m, 4H), 3,5-4,2 (q, 1H) ( $\text{CH}_2$ -CH-), 4,6-5,2 (m, 1H) (CH-COOH), 7,2 (s, 5H)  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{P}$  cal: C, 50,17; H, 6,27; N, 4,87; Tr. C, 50,2; H, 6,2; N, 4,9.

*Estérification des acides aminophosphoniques N-benzylés*

(a) par le diazométhane. Dans un erlenmeyer de 250 ml on place 35 ml d'éther, 2,7 g de *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide et 10 ml de KOH alcoolique à 6%. On agit 5 min, l'éther est distillé et recueilli dans un ballon refroidi à la carbo-glace. On dissout 1 g de l'acide 8 dans 8 ml d'EtOH et introduit 7,5 ml de solution de diazométhane dans l'éther jusqu'à coloration persistante. Après 15 minutes d'ajustation on filtre le léger trouble et évapore. On obtient 1,07 g (93%) de l'ester 9. 9 RMN  $^1\text{H}$  1,15 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH-), 1,6-2,0 (mu, 4H), 1,9 (mu, 1H) (NH), 3,0 (mu, 1H) (CH-CH $_2$ ), 3,6-3,8 (t, 9H), 3,8 (mu, 1H) (CH-COOEt), 7,2 (s, 5H) IR (liq pur)  $\nu_{\text{NH}}$  3340,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1760,  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  1250  $\text{cm}^{-1}$ .

(b) par le couple (DBU/C $_2$ H $_5$ Br) A 0,546 g d'acide 7 (0,002 mol) on ajoute 0,912 g de DBU (0,06 mol), 1 ml de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$  et 25 ml de  $\text{C}_6\text{H}_6$  sec. On porte au reflux 2 h, puis filtre le complexe DBU/HBr et récupère par évaporation 0,550 g de 11. 11 RMN  $^1\text{H}$  1,1 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ -CH-), 1,2-1,5 (t, 9H), 1,7-2,2 (qui, 4H) ( $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 2,5-3,5 (mu, 1H) (NH), 2,5-3,5 (mu, 1H) ( $\text{CH}_2$ -CH), 3,5-4,0 (mu, 1H) (CH-COOEt), 3,8-4,2 (mu, 6H), 7,2 (s, 5H).

*Enrichissement des diastéréoisomères*

(a) cas de l'ester méthylique 9. *N*-benzylé 2,8 g de 9 brut sont dissous à chaud dans 20 ml d'éther, on filtre à chaud puis refroidit très lentement (8 h) et abandonne une nuit au réfrigérateur.

On filtre et lave par de l'hexane froid. On récupère 0.830 g d'ester 9 enrichi  $F=65^{\circ}\text{C}$   $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{P}$  cal. C, 54.71; H, 7.29; N, 4.25; Tr:C, 54.9; H, 7.3; N, 4.4.

(b) *cas de l'acide 7 N-benzylé*. 4 g d'acide 7 sont dissous dans 100 ml d'éthanol et portés au reflux; on filtre à chaud et additionne à l'ébullition 30 ml d'acétate d'éthyle. On refroidit lentement et abandonne une nuit au réfrigérateur. On filtre et récupère 1.5 g d'acide. Les eaux mères contenant l'acide enrichi sont évaporées et on répète à nouveau la même opération. L'évaporation des eaux-mères donne 0.850 g d'acide enrichi.

#### Débenzylation de 9 et de 7

(a) 9,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOH}$ . A 0.6 g d'ester méthylique 9 en solution dans 20 ml d'éthanol absolu on ajoute 0.250 g de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  fraîchement préparé. On abandonne sous atmosphère d'hydrogène sous agitation pendant 24 h à  $20^{\circ}\text{C}$ . Après filtration et évaporation on récupère 0.275 g (67%) d'un produit pur dont la débenzylation est totale 9'.  $^9\text{RMN } ^1\text{H}$  1.6–2.2 (mu, 4H) ( $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 1.8 (s, 2H) ( $\text{NH}_2$ ), 3.5 (mu, 1H) ( $\text{CH}-\text{COOMe}$ ), 3.6–3.8 (t, 9H) ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ).

(b) 7,  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ . A 700 mg d'acide N-benzylé 7 dans 20 ml d'eau on ajoute 0.5 g de  $\text{Pd}/\text{C}$  à 10% (Merck). On place sous atmosphère d'hydrogène pendant 10 h à  $100^{\circ}\text{C}$ . Après refroidissement et filtration sur célite on obtient 0.430 g d'acide débenzylé 12 (98%). Après passage sur résine Dowex on obtient un produit pur en  $\text{RMN } ^1\text{H}$  et analyse. 12  $\text{RMN } ^1\text{H}$  2.2–2.8 (m, 2H) ( $\text{P}-\text{CH}_2$ ), 4.1–4.7 (m, 1H) ( $\text{CH}-\text{COOH}$ ).  $\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$  cal. C, 21.30 H, 4.73; N, 8.28; Tr:C, 21.3, H, 5.0; N, 8.4. 10  $\text{RMN } ^1\text{H}$  1.2–2.8 (mu, 4H) ( $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 3.8–4.4 (mu, 1H) ( $\text{CH}-\text{COOH}$ ).  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{P}$  cal. C, 26.22; H, 5.46; N, 7.65; Tr:C, 26.1; H, 5.7; N, 7.4.

#### Rotations spécifiques des acides aminophosphoniques 10 et 12

10  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{C}=1.07$  g/100 ml,  $\text{NaOH}$  1N [ee] = 88%; Hg(578) +  $50^{\circ}$ ,

Hg (546) +  $61^{\circ}$ , Hg (436) +  $66^{\circ}$ , Hg (365) +  $75^{\circ}$ , Na (589) +  $58^{\circ}$ . 12  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{C}=2$  g/100 ml,  $\text{NaOH}$  1N [ee] = 86%; Hg (578) +  $45^{\circ}$ , Hg (546) +  $46^{\circ}$ , Hg (436) +  $53^{\circ}$ , Hg (365) +  $56^{\circ}$ , Na (589) +  $44^{\circ}$ .

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>J. M. Varlet, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon et Ph. Savignac, *Tetrahedron* 37, 1377 (1981).
- <sup>2</sup>R. Engel, *Chem. Rev.* 77, 349 (1977); A. Cassaigne, A. M. Lacoste et E. Neuzil, *Actualité Chimique* 3, 19 (1979); G. M. Blackburn, *Chemistry and Industry*, 135 (March 1981).
- <sup>3</sup>F. W. Gilmore et H. A. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4361 (1972); T. Glowiak, W. Sawka-Dobrowolska, J. Kowalik, P. Mastalerz, M. Soroka et J. Zon, *Tetrahedron Lett.* 3965 (1977); A. Kotynski et W. Stec, *J. Chem. Res.* 1, 41 (1978); W. Huber et W. F. Gilmore, *Tetrahedron Lett.* 3049 (1979).
- <sup>4</sup>J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Am. Chem. Soc., Washington (1976); D. Valentine et J. W. Scott, *Science* 184, 943 (1974); *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 282 (1978); *Synthesis* 5, 329 (1978); K. Harada, *Nature* 200, 1201 (1963); K. Harada et T. Okawara, *J. Org. Chem.* 38, 707 (1973); K. Harada, T. Okawara et K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 46, 1865 (1973).
- <sup>5</sup>R. Pascal, J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* 34, 2275 (1978).
- <sup>6</sup>R. S. Macomber, *Syn. Comm.* 7, 405 (1977).
- <sup>7</sup>J. P. Thenot, E. C. Horning, M. Stafford et M. G. Horning, *Anal. Letters* 5, 217 (1972).
- <sup>8</sup>N. Ono, T. Yamada, T. Saito, K. Tanaka et A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 51, 2401 (1978).
- <sup>9</sup>J. M. Varlet, N. Collignon et Ph. Savignac, *Can. J. Chem.* 57, 3216 (1979).
- <sup>10</sup>G. Fabre, N. Collignon et Ph. Savignac, *Ibid.* 59, 2864 (1981).
- <sup>11</sup>R. Tyka, *Tetrahedron Letters* 677 (1970).