

Schéma 1

Une seconde méthode, plus récente, exploite l'addition d'un carbanion α -phosphonylé (4) sur un thioisocyanate¹⁹⁻²³ (Schéma 2).

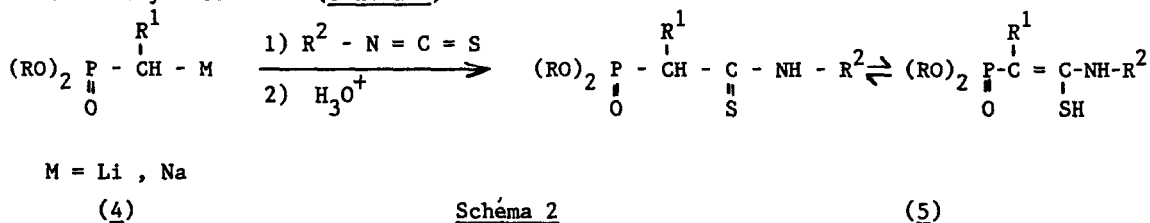


Schéma 2

Lorsque R¹ est un groupe fonctionnel (COOC₂H₅, CN), les phosphonates α -thioamides (5) sont inaptes à l'oléfination de Wittig-Horner en raison de la faible nucléophilie des carbanions correspondants.

Lorsque R¹ = CH₃, l'oléfination devient plus aisée, mais la difficulté d'accès aux phosphonates précurseurs (5) limite l'extension de la méthode^{22,23}.

Une troisième méthode développe la préparation de (1) par aménagement fonctionnel d'acides²⁴ ou d'esters α -phosphoniques²⁵.

RESULTATS et DISCUSSION

Nos récentes études sur l'emploi des alkylphosphonates [(6), R¹=H, alkyle], comme générateurs d'agents de transfert fonctionnel associés à une base relais, le diisopropylamide de lithium (LDA)²⁵⁻³¹, nous ont incités à étendre cette stratégie à la préparation directe et sélective de phosphonates α -amides (1) et d'amides α, β -insaturés (2). Selon le précurseur fonctionnel utilisé, isocyanate ou carbamate, nous introduisons la fonction amide secondaire ou tertiaire. Le succès du procédé repose sur la formation, dans le milieu réactionnel, d'un chélate lithié stable (PREMIERE STRATEGIE, Schéma 4).

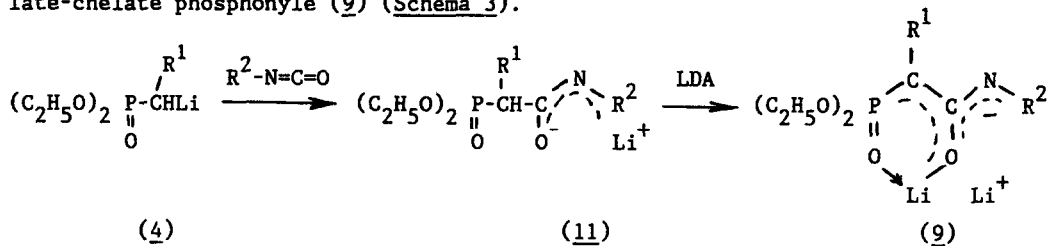
Ce même chélate lithié peut également être généré par phosphonylation d'énolates d'amides, présence de diisopropylamide de lithium (LDA) (SECONDE STRATEGIE, Schéma 7). Nous décrivons les résultats obtenus en suivant ces deux voies complémentaires.

I. PREMIERE STRATEGIE (Schéma 4)

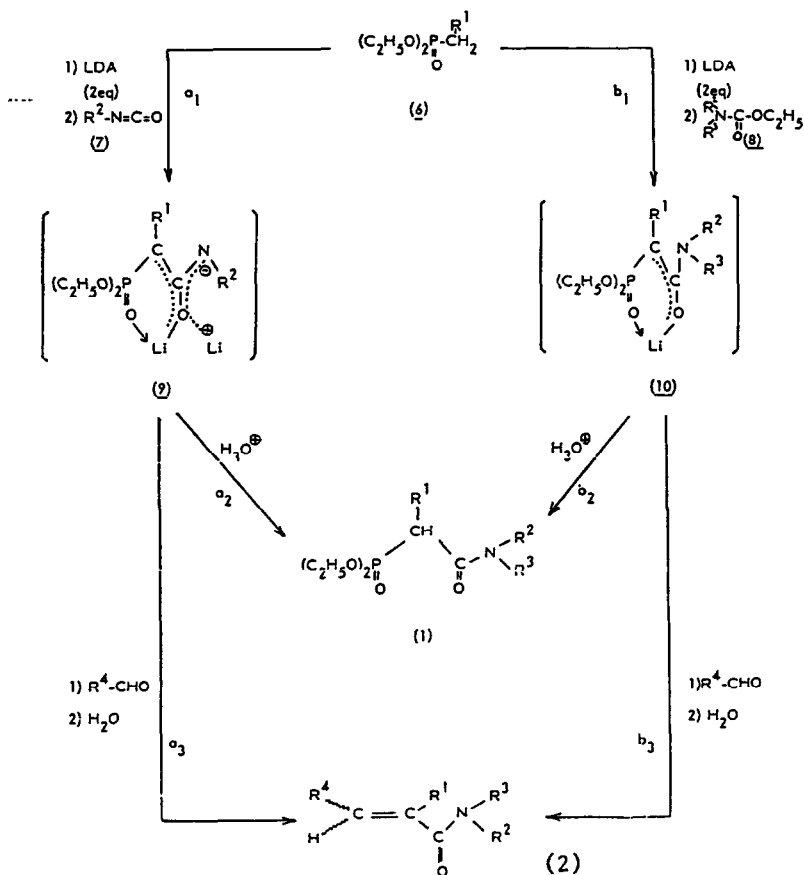
a) Synthèse de phosphonates α -amides secondaires (1) (R² \neq H, R³ = H)

(Voie a₁ - a₂ du Schéma 4)

L'addition d'un carbanion α -phosphonylé (4) sur un isocyanate conduit à la formation de l'énolate d'amide phosphonylé (11) susceptible d'engendrer par une seconde métallation l'énolate-chélate phosphonylé (9) (Schema 3).



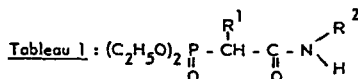
Schema 3



Schema 4

Lorsqu'on réalise cette séquence avec un seul équivalent d'agent métallant, la déprotonation de (11) en (9) a lieu aux dépens du carbanion α -phosphonylé (4), seule base forte présente dans le milieu. L'addition de (4) à l'isocyanate est incomplète³² et le rendement de la réaction ne dépasse pas 50%, ce qui a été constaté en série thioamide^{22,23}. La réalisation de la même séquence, en présence d'une base relais, le diisopropylamidure de lithium

(LDA), garantit la conservation du carbanion α -phosphonylé (4) jusqu'à sa consommation totale. L'évolution de cette étape est suivie par CPG ou RMN ^{31}P . L'hydrolyse du milieu réactionnel fournit les phosphonates α -amides secondaires (1) ($\text{R}^3=\text{H}$). Les résultats du Tableau 1 illustrent l'efficacité de la voie organolithienne.

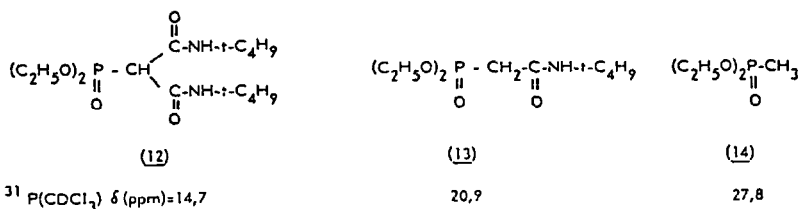


Essai	R ¹	R ²	RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm)	Rdt % brut $^{\circ}$ / (purifié)	Eb $^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$ ou F $^{\circ}\text{C}$
1-a	CH ₃	C ₆ H ₅	+23,8	85 (62)	77
1-b	CH ₃	i-C ₃ H ₇	+24,5	95 (85)	120/0,15
1-c	CH ₃	t-C ₄ H ₉	+24,9	95 b/	b/
1-d	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	+23,4	97 (76)	134/0,2
1-e	C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉	+23,7	99 (59)	<50
1-f	n-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	+23,6	97 (65)	130/0,5
1-g	n-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	+24,0	91 (82)	74

a/ Déterminé par pesée. Produit brut pur en CPG, RMN ^{31}P et ^1H (produit purifié, pur en Microanalyse : C,H,N à $\pm 0,3\%$)

b/ Dégradation à la distillation.

Lorsque $\text{R}^1=\text{H}$, la réaction n'est plus univoque. Le mélange réactionnel après hydrolyse renferme trois espèces phosphorées mises en évidence par RMN ^{31}P . Pour $\text{R}^2=\text{t-C}_4\text{H}_9$, l'espèce majoritaire, séparée, purifiée par recristallisation, et identifiée par RMN ^1H et microanalyse correspond au phosphonate α,α -diamide (12) ; les deux autres constituants minoritaires s'identifient au phosphonate monoamide (13) et au méthyl-phosphonate (14) respectivement.



TRIPPETT et WALKER³³ ont montré que le méthylène triphénylphosphorane (15) réagit facilement avec deux molécules d'isocyanate de phényle pour donner le phosphorane stable (16) (Schéma 5). D'autres auteurs ont étudié des réactions analogues avec les isocyanates^{47,49} et les thioisocyanates⁴⁹⁻⁵¹.

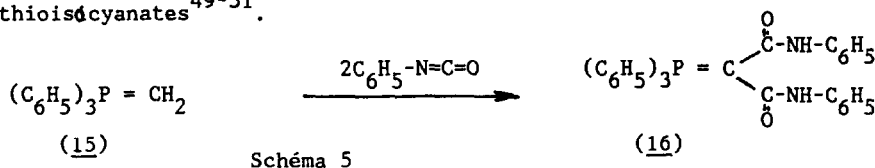


Schéma 5

Par analogie, nous pensons que l'énolate-chélate (17) est suffisamment réactif et accessible stériquement pour s'additionner sur une molécule d'isocyanate et conduire, après déprotonation, au chélate-diénolate (18) (Schéma 6). L'application des conditions standard (LDA 2eq, R^2 -N=C=O 1eq) explique que la réaction soit incomplète et conduise au mélange des phosphonates (14), (19) et (20). Nous avons tenté de privilégier la formation du trianon (18) en utilisant 3 équivalents de LDA et 2 équivalents d'isocyanate. Effectivement le méthylphosphonate (14) est complètement consommé, mais le mélange réactionnel hydrolysé contient toujours les phosphonates (19) et (20), quel que soit R^2 (par exemple, pour $R^2 = C_6H_5$, (20)/(19) = 60/40).

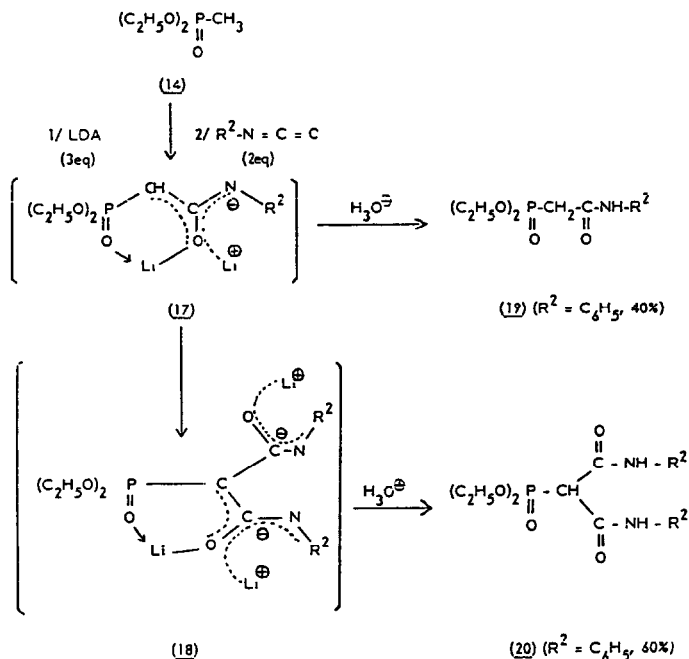


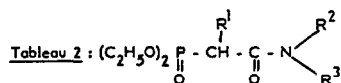
Schéma 6

b) Préparation des phosphonates α -amides tertiaires (1) ($R^2 = R^3 \neq H$)

(voie b_1 - b_2 , Schéma 4)

En présence de LDA en excès²⁸, l'addition d'un carbanion α -phosphonylé sur un carbamate (8) conduit quantitativement à l'anion (10) stable à température ambiante, dont l'hydrolyse acide fournit le phosphonate α -amide tertiaire (1) (Tableau 2).

En dépit d'un groupe carbonyle potentiellement moins électrophile que celui des esters, les carbamates d'éthyle apparaissent comme les précurseurs de choix de la fonction amide tertiaire en série phosphonique. Ils sont d'un accès plus facile³⁴ que les N,N -dialkylchloroformamides préconisés précédemment^{35,36}. Enfin l'excellente chimiosélectivité de la réaction confirme la totale inertie de l'intermédiaire (10) (Schéma 4) vis-à-vis d'une attaque nucléophile ultérieure³⁴ même lorsque $R^1 = H$ ²⁸.



Essai	R ¹	R ² =R ³	RMN ³¹ P (CDCl ₃) (ppm)	Rdt% brut (purifié)	Eb°c/mmHg
2-a	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	+20,9	97 (77)	160/0,6
2-b	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	+22,6	99 (86)	140/0,2
2-c	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂	+21,3	99 (77)	99/0,25
2-d	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	+21,8	98 (81)	134/0,2
2-e	n-C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂	+21,2	98 (79)	124/0,4

a/ cf. Tableau 1

c) Réactions de Wittig-Horner "in-situ" : Synthèse d'amides secondaires ou tertiaires α, β -insaturés α -alkylés (2). (Voies a₁-a₃ ou b₁-b₃) (Schéma 4).

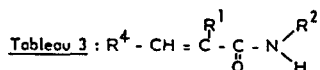
La synthèse des amides α, β -insaturés par la méthode de Wittig-Horner traditionnelle compte peu d'exemples⁶⁻¹² en raison du nombre très limité de précurseurs phosphoniques disponibles.

Nous proposons un schéma de synthèse directe de ces dérivés à partir (Schéma 4) d'alkylphosphonates (6), d'un précurseur d'amide : isocyanate (7) ou carbamate (8), et d'aldéhydes. Les différentes étapes de l'opération sont réalisées successivement dans le même réacteur : formation du carbanion α -phosphonylé addition du précurseur d'amide et formation quantitative du chélate lithié (9) ou (10), enfin addition d'un aldéhyde aromatique ou aliphatique. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les Tableaux 3 et 4.

Comme dans les exemples étudiés antérieurement^{31,37}, l'élimination de diéthylphosphate de lithium est spontanée à température ambiante avec les aldéhydes aromatiques. La réaction d'oléfination est hautement stéréosélective et on ne détecte qu'un seul isomère géométrique (CPG et RMN ¹H) ; sa configuration (E) est attribuée par comparaison et analogie. Ainsi pour l'essai 3-a (Tableau 3), les propriétés physiques et spectroscopiques de l'amide obtenu concordent avec celles décrites par Brettle et Shibib³⁸ pour le même composé préparé par aménagement fonctionnel de l'acide de configuration (E). L'absence de signal dans la région 5,35-5,85 ppm, sur les spectres RMN ¹H des composés de cette série exclut la possibilité d'une géométrie (Z) si on admet l'analogie avec les esters α, β -insaturés³⁹.

Avec les aldéhydes aliphatiques non énolesables (R⁴ = t-C₄H₉), la réaction est complète à température ambiante en présence d'un équivalent d'aldéhyde ; on isole un seul isomère géométrique (E) (Essai 3-g).

Avec les aldéhydes aliphatiques énolesables (R⁴ = C₂H₅, i-C₃H₇), la réaction est incomplète dans les conditions précédentes ; l'emploi d'un excès d'aldéhyde (1,5 eq.) et une température de 50°C sont indispensables à l'achèvement de la réaction. La répétition de ces essais et leur contrôle par CPG montrent que ni l'excès d'aldéhyde, ni l'élévation de température n'influent de façon significative sur la stéréosélectivité en cours de réaction, mais seulement sur la vitesse globale.



Essai	R ¹	R ²	R ⁴	Rdt% brut (purifié)	Eb°c/mmHg ou F°c	E/Z ^{b/}
3-a	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	85 (53)	98	100/0
3-b	CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	70 (50)	107	100/0
3-c	CH ₃	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	82 (37)	84-85	100/0
3-d	CH ₃	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -CH=CH	95 (63)	125	100/0
3-e	CH ₃	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	98 (68)	79/0,1	84/16
3-f	CH ₃	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	98 (75)	88-93/0,3	50/50
3-g	CH ₃	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	95 (58)	135-142/0,8	100/0
3-h	C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -CH=CH	97 (34)	120-121	100/0
3-i	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	88 (46)	94	83/17
3-j	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	97 (85)	92-94/0,2	70/30
3-k	C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	98 (72)	90-91	85/15
3-l	C ₂ H ₅	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	95 (55)	61	40/60
3-m	n-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	84 (54)	92	100/0
3-n	n-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅ -CH=CH	95 (48)	145	100/0
3-o	n-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	97 (82)	97-99	78/22
3-p	n-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	97 (66)	85-86	30/70

a/ Déterminé par pesée. Produit brut, pur par CPG et RMN¹ H (Produit purifié pur en microanalyse : C,H,N à 0,3% près)

b/ Déterminé par CPG (colonne OV 17) sur le produit brut.

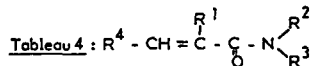
Pour ces aldéhydes aliphatiques énoles, la réaction n'est jamais totalement stéréosélective. Les substituants de l'azote (R², R³), trop éloignés du site réactionnel influent peu sur la stéréochimie (essais 3-i, 3-j, 3-k, par exemple) ; par contre l'interaction térique des substituants R¹ et R⁴ constitue l'effet dominant. Lorsqu'elle est forte (R⁴ = i-C₃H₇) la réaction s'oriente vers la formation prépondérante de l'isomère (Z) à mesure que R¹ croît (essais 3-f, 3-l, 3-p, 4-e). Avec R⁴ = C₂H₅, l'interaction est plus faible, l'isomère (E) est majoritaire et la stéréosélectivité varie peu à mesure que R¹ croît (essais 3-e, 3-k, 3-o, 4-d).

La proportion des deux isomères géométriques est mesurée en CPG ; la configuration (E) et (Z) est déterminée d'après le spectre de rmn¹H (200 MHz) en utilisant le critère de Tailor et Coll.⁴⁰ : le proton éthylénique de l'isomère (E) absorbe à champ plus faible (5,5 à 6,2 ppm) que celui de l'isomère (Z) (5,1 à 5,35 ppm). L'existence des deux isomères est confirmée par RMN¹³C.

II. SECONDE STRATEGIE (Schéma 7)

Les carbanions en α groupe amide sont beaucoup plus stables^{41,42} que les énoles esters et leur alkylation régiosélective au carbone a été mise à profit dans la synthèse des azaprostaglandines⁴³⁻⁴⁵. Dans ce travail nous réalisons leur phosphorylation par le

chlorophosphate de diéthyle (22). Comme dans la première stratégie, l'emploi d'un excès de LDA (3eq. dans le cas des amides secondaires : voie a₁ ; 2eq. dans le cas des amides tertiaires : voie b₁) permet la phosphorylation complète de l'amide (21) et la formation quantitative de l'intermédiaire métallé (9) ou (10) (Schéma 7)



Essai	R ¹	R ² =R ³	R ⁴	Rdt% brut a/ (purifié)	Eb°C/mmHg ou F°C	E/Z ^{b/}
4-a	CH ₃	(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	97 (69)	118-120 / 0,2	100/0
4-b	CH ₃	(CH ₃) ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	95 (65)	150 / 0,2	100/0
4-c	CH ₃	(CH ₃) ₂	2 - thiényle	96 (67)	123-125 / 0,15	100/0
4-d	CH ₃	(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	90 (59)	55-60 / 0,2	90/10
4-e	CH ₃	(CH ₃) ₂	1-C ₃ H ₇	97 (85)	68-73 / 0,1	55/45
4-f	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	95 (59)	60	100/0
4-g	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	4-Cl-C ₆ H ₄	94 (49)	74	100/0
4-h	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	93 (66)	170-174 / 0,3	100/0
4-i	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	pipéronyle	95 (50)	185-190 / 0,15	100/0
4-j	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	96 (61)	118-122 / 0,5	100/0
4-k	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	2-thiényle	90 (-)	c/	100/0
4-l	n-C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	97 (58)	130-135 / 0,1	100/0

a/
b/

Cf Tableau 3

c/ décomposition à la distillation

La suite des opérations est identique à celle du schéma 4 (voies a₂ ou b₂, a₃ ou b₃).

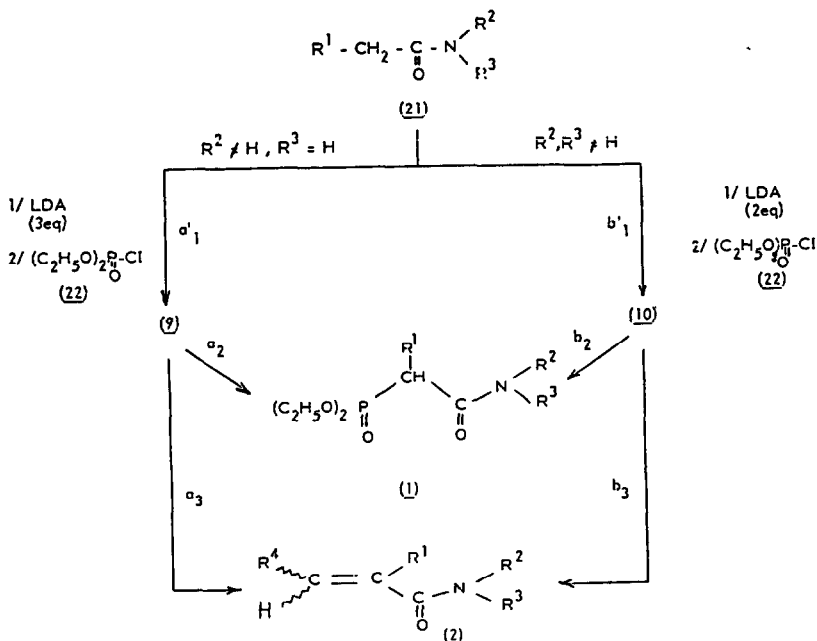
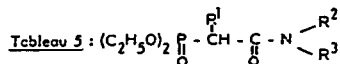


Schéma 7

a) Synthèse de phosphonates α -amides (1) (voie a' ₁ ou b' ₁ - a₂ ou b₂ Schéma 7)

Quelques essais significatifs sont rassemblés dans le Tableau 5.



Essai	R ¹	R ²	R ³	Voie	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ (ppm)	Rdt % brut ^{a/} (purifié)	E°C./mmHg
5-a	H	CH ₃	H	a' ₁ -a ₂	+ 20,4	97 (64)	130-131 / 0,3
5-b	H	n-C ₄ H ₉	H	a' ₁ -a ₂	+ 20,6	95 (67)	144-146 / 0,25 ^{b/}
5-c	H	CH ₃	CH ₃	b' ₁ -b ₂	+ 18,7	92 (69)	120-121 / 0,2 ^{c/}
5-d				b' ₁ -b ₂	+ 21,9	91 (65)	130 / 0,15

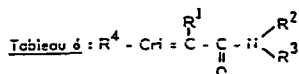
a/ Cf Tableau 1

b/ Litt² : 152-154 / 0,2c/ Litt² : 139-140 / 0,15

En utilisant cette seconde stratégie, le domaine des structures disponibles se trouve élargi : d'une part les phosphonates α -amides secondaires non alkylés en α s'obtiennent de façon univoque (essais 5-a et 5-b), d'autre part nous ouvrons l'accès aux phosphonates α -lactames (essai 5-d) peu souvent cités.

b) Synthèse d'amides α, β -insaturés (2) (voie a' ₁ ou b' ₁ - a₃ ou b₃ Schéma 7)

Cette stratégie de synthèse réalise l'oléfination directe en une seule opération, des amides (21). Les résultats figurent au Tableau 6.



Essai	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Voie	Rdt % brut ^{a/} (purifié)	F°C	E/Z ^{b/}
6-a	H	CH ₃	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	a' ₁ -a ₃	90 (76)	133	100/0
6-b	H	n-C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	a' ₁ -a ₃	85 (58)	77	100/0
6-c	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	b' ₁ -b ₃	90 (62)	97	100/0
6-d				4-CH ₃ -C ₆ H ₄	b' ₁ -b ₃	90 (60)	153	100/0
6-e				4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	b' ₁ -b ₃	92 (65)	131	100/0

a/ Cf Tableau 3

b/

Les rendements obtenus, calculés par rapport à l'amide (21), confirment l'efficacité de cette voie de synthèse qui réalise une réaction de Wittig-Horner "in-situ". La réaction est totalement (E)-stéréosélective avec les aldéhydes aromatiques.

CONCLUSION

En conclusion, nous pensons démontrer à nouveau dans le cas des amides les avantages du transfert fonctionnel par voie organolithienne, piloté par un groupe phosphonate en α . L'affinité particulière du phosphonyle pour le cation lithium permet une stabilisation de l'intermédiaire phosphonique α -fonctionnel métallé qui se trouve ainsi protégé des attaques parasites, mais conserve une réactivité nucléophile vis-à-vis des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. L'originalité du procédé réside dans l'obtention et l'utilisation "in-situ" d'un intermédiaire élaboré à partir de matières premières courantes.

Nous opposons au processus conventionnel synthétiquement limité, un processus d'amido-phosphonylation utilisant soit un réactif phosphoré nucléophile (carbanion α -phosphonylé), soit un réactif phosphoré électrophile (chlorophosphate). Cette démarche synthétique, plus féconde et plus pratique que les précédentes, renouvelle l'intérêt des phosphonates α -amides en débouchant sur une préparation très souples d'amides α, β -insaturés α -substitués.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) sont réalisées sur un chromatographe Gir-del 300 (Colonne OV 17). Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre Beckmann IR 4250 (sous forme de film pour les liquides et de dispersion dans des pastilles de KBr pour les solides). Les spectres RMN¹H sont tracés sur spectromètres Varian T 60 et Bruker AC 200. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne, les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz et les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qi (quintuplet), m (multiplet), bl (bande large), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), qd (quadruplet). Les spectres de RMN du phosphore sont enregistrés sur un spectromètre Bruker WP 80 en référence à H₃PO₄ 85%. Les micro-analyses (C, H, N) sont réalisées sur un analyseur Carlo-Erba Modèle 1106 par le service Commun de Microanalyse de l'I.N.S.A. de Rouen. Les points de fusion sont déterminés sur un banc de Koffler et ne sont pas corrigés. Le n-butyllithium commercial est dosé selon la méthode de Watson et Eastham⁴⁶. Le Tétrahydrofurane (THF) est séché sur sodium-benzophénone et distillé immédiatement avant emploi. Les autres réactifs sont distillés et conservés sur tamis moléculaire ; les isocyanates commerciaux sont utilisés sans distillation préalable.

1) Préparation des phosphonates α -amides secondaires (Tableau 1) ou tertiaires (Tableau 2). Mode opératoire général.

Dans un tétracol de 250 ml équipé d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et placé sous atmosphère d'azote sec, on introduit 0,044 mole de n-Buli (solution commerciale 1,6M dans l'héxane). A -30°C on ajoute 30 ml de THF, puis 0,044 mole (4,4g de diisopropylamine en solution dans 20 ml de THF. Le mélange est réchauffé à 0°C pendant 10 mn, puis refroidi à -70°C. On ajoute goutte à goutte à cette température, 0,02 mole d'alkyl-phosphonate (6) en solution dans 20 ml de THF et agite 15mn à -70°C. On additionne ensuite 0,021 mole d'isocyanate (7) ou de carbamate (8) en solution dans 15 ml de THF et agite 30mn à -60°C. La température du mélange est ramenée à 0°C en 15mn, puis on hydrolyse par HCl 2M jusqu'à pH = 2. Le mélange réactionnel est décanté, la phase aqueuse est extraite à CH₂Cl₂ (3x 30 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Mg SO₄ puis débarassées des solvants par évaporation sous vide. Le produit brut est analysé en CPG, RMN¹H et RMN³¹-P, puis purifié par distillation ou recristallisation.

(N-phényl carbamoyl)-1 éthylphosphonate de diéthyle (1-a)

IR (KBr) cm^{-1} : 3250 (NH), 1675 et 1555 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,55 dd (J=13 et 7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}$); 3,1 dq (J=23 et 7), 1H ($\text{CH}_3\text{-CH-P}$); 6,8 à 7,7 m, 5H (C_6H_5); 9,1 bl, 1H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$: C 54,74; H 7,02; N 4,91. Tr.: C 54,6; H 7,2; N 4,9. Cristaux blancs (éther/hexane).

(N-i-propyl carbamoyl)-1 éthylphosphonate de diéthyle (1-b)

IR (film) cm^{-1} : 3340 (NH), 1650 et 1535 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,15 d (J=6), 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 1,2 dd (J= 13 et 7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH-P}$); 2,55 dq (J=22 et 7) 1H (P- CH-CH_3); 3,9 qi (J=7), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6,4 bl, 1H (NH).

(N-t-butyl carbamoyl)-1 éthylphosphonate de diéthyle (1-c)

IR (film) cm^{-1} : 3300 (NH), 1670 et 1550 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,1 à 1,65 m, 18H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$, ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂ et $\text{CH}_3\text{-CH-P}$]; 2,7 dq (J=24 et 7), 1H (P- CH-CH_3); 4,1 qi (J=7) 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6,6 bl, 1H (NH).

(N-i-propyl carbamoyl)-1 propylphosphonate de diéthyle (1-d)

IR (film) cm^{-1} : 3280 (NH), 1655 et 1545 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,25t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 0,95 à 1,5 m, 9H [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ et $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$]; 1,9 dq (J=7 et 6), 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$) 2,65 dt. (J=22 et 7), 1H (P- CH-CH_2); 3,6 à 4,4 m, 1H [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 4,2 qi (J=7 Hz), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6,7 bl, 1H (NH).

(N-t-butylcarbamoyl)-1 propylphosphonate de diéthyle (1-e)

IR (film) cm^{-1} : 3300 (NH), 1675 et 1555 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 1,3t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,35 s, 9H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1,7 à 2,3 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 2,7 dt (J=20 et 7), 1H (P- CH-CH_2); 4,15 qi (J=7), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6,4 bl, 1H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$: C 51,61; H 9,32; N 5,02. Tr.: C 51,6; H 9,4; N 5,0. Cristaux blancs (hexane).

(N-i-propyl carbamoyl)-1 butylphosphonate de diéthyle (1-f)

F < 50°C.

IR (film) cm^{-1} : 3270 (NH), 1655 et 1540 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,25t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,3 d (J=7), 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 1,2 à 2,0 m, 4H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,7 dt (J=22 et 7), 1H (P- CH-CH_2); 3,5 à 4,5 m, 5H [(O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂ et $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 6,45 bl, 1H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$: C 51,61; H 9,32; N 5,02. Tr.: C 51,3; H 9,5; N 5,5.

(N-t-butyl carbamoyl)-1 butylphosphonate de diéthyle (1-g)

IR (film) cm^{-1} : 3290 (NH), 1670 et 1550 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,3t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,35 s, 9H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1,1 à 1,7 m, 4H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,65 dt (J=22 et 7) 1H (P- CH-CH_2); 4,2 qi (J=7), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6,25 bl, 1H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$: C 53,24; H 9,56; N 4,78. Tr.: C 53,3; H 9,6; N 4,8. Cristaux blancs (éther/hexane). F = 74°C.

(pyrrolidinocarbamoyl)-1 éthylphosphonate de diéthyle (2-a)

IR (film) cm^{-1} : 1650 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1 à 1,3 m, 9H [$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O})_2$ et $\text{CH}_3\text{-CH}$]; 1,8 à 2,2 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2$); 2,5 à 2,8 m, 1H (P- CH-CH_3); 3,2 à 3,7 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 4,1 qi (J=7), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₂.

(pipéridino carbamoyl)-1 éthylphosphonate de diéthyle (2-b)

IR (film) cm^{-1} : 1640 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,5 à 1,9 m. 6H [(CH_2)₃]; 2,9 à 3,8 m, 5H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ et P- CH-CH_3); 4,2 qi (J=7), 4H ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$)₂.

(N,N-diméthyl carbamoyl)-1 propylphosphonate de diéthyle (2-c)

IR (film) cm^{-1} : 1650 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 1,3t (J=7). 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,5 à 2,6 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 2,8 à 3,5 m, 1H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 3 et 3,2 s, 6H [N(CH_3)₂]; 4,15 qi (J=7), 4H ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)₂.

(pipéridino carbamoyl)-1 propylphosphonate de diéthyle (2-d)

IR (film) cm^{-1} : 1640 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$): 1,35t (J=7). 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,5 à 1,8 m, 6H [(CH_2)₃]; 1,8 à 2,4 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 2,8 à 3,5 m, 1H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$); 3,4 à 3,8 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 4,15 qi (J=7), 4H ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)₂.

(N,N-diméthyl carbamoyl)-1 butylphosphonate de diéthyle (2-e)

IR (film) cm^{-1} : 1650 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,3t (J=7). 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1 à 2,6 m, 4H [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}$]; 2,9 à 3,6 m, 1H [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}$]; 3 et 3,2 : 6H [N(CH_3)₂]; 4,2 qi (J=7), 4H ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)₂.

bis-(N-t-butylcarbamoyl) méthylphosphonate de diéthyle (12)

IR (KBr) cm^{-1} : 3265 (NH); 1680 et 1540 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 1,4 s, 18H, [C(CH_3)₃]₂; 3,6 d (J=23), 1H (P- CH); 4,2 qi (J=7), 4H ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 6 b1, 2H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C 51,40; H 8,86; N 8,00. Tr.: C 51,1; H 8,8; N 7,8. Cristaux blancs (éther/hexane).

bis-(N-phényl carbamoyl) méthylphosphonate de diéthyle (20)

IR (KBr) cm^{-1} : 3280 (NH); 1680 et 1545 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (DMSO-d) δ (ppm): 1,2t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$)₂; 4,05 qi (J=7), 4H ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)₂; 4,3 d (J=23). 1H (P- CH); 6,8 à 7,8 m, 10H (C_6H_5)₂; 10,0 b1, 2H (NH). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C 58,46; H 5,89; N 7,18. Tr.: C 58, H 5,8; N 7,2. Cristaux blancs (éthanol).

2) Préparation des amides secondaires (Tableau 3) ou tertiaires (Tableau 4)
 α , β -insaturés α -alkylés. Mode opératoire général.

A 0,02 mole du chélate lithié (9) ou (10) (Schéma 4) préparé comme il est indiqué ci dessus [(1)], on additionne à température ambiante, 0,02 mole d'aldéhyde en solution dans ml de THF puis agite pendant 4 heures à la température ambiante ou 2 heures à 50°C selon la réactivité de l'aldéhyde, jusqu'à réaction complète (suivie en CPG). On hydrolyse à 0°C par 40 ml d'eau, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther (3x30ml) et procède à l'isolement à la caractérisation du produit.

N-phényl méthyl-2 phényl-3 propène-2 amide (3-a)

IR (KBr) cm^{-1} : 3280 (NH); 1650 et 1540 (C=O); 1600 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,2 d (J=3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 6,8 à 7,8 m, 11H ($2\text{C}_6\text{H}_5$ et CH=C); 8,8 b1, 1H (NH).

N-i-propyl méthyl-2 phényl-3 propène-2 amide (3-b)

IR (KBr) cm^{-1} : 3290 (NH); 1640 et 1530 (C=O); 1615 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 d (J=6H [(CH_3)₂CH]; 2,2 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 4,15 m (J=7), 1H [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 5,7 b1, 1H (NH); 7,2 à 7,4 m, 6H (C_6H_5 et CH=C).

N-t-butyl méthyl-2 phényl-3 propène-2 amide (3-c)

IR (KBr) cm^{-1} : 3320 (NH); 1655 et 1525 (C=O); 1625 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,5 s, 9H [(CH_3)₃C]; 2,1d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 5,7 b1, 1H (NH); 7,1 à 7,5 m, 6H (C_6H_5 et CH=C). Micr

analyse calc. pour $C_{14}H_{19}NO$: C 77,42; H 8,76; N 4,65. Tr.: C 77,1; H 9,0; N 6,4. Cristaux blancs (éther/hexane).

N-t-butyl méthyl-2 pentène-2 amide (3-e)

IR (film) cm^{-1} : 3340 (NH); 1660 et 1520 (C=O); 1625 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,0t (J=7), 3H (\underline{CH}_3-CH_2); 1,4 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 1,9d (J=1), 3H ($\underline{CH}_3-C=CH$); 1,9 à 2,5m, 2H($\underline{CH}_3-\underline{CH}_2-C=$); 5,6bl > 1H (NH et $\underline{CH}-CH_2$ isomère Z); 6,2t (J=6), < 1H($=\underline{CH}-CH_2$, isomère E). Le dosage précis des isomères est effectué en CPG.

N-t-butyl diméthyl-2,4 pentène-2 amide (3-f)

IR (film) cm^{-1} : 3310 (NH); 1655 et 1515 (C=O); 1625 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,95d (J=7), 6H [$(\underline{CH}_3)_2CH$]; 1,4 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 1,8d (J=1), 3H ($\underline{CH}_3-C=CH$); 2,3 à 3,0 m, 1H [$\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2$]; 5,15 dq (J=8 et 1) = 0,5H ($\underline{CH}=C$, isomère Z); 5,2 bl, 1H (NH); 6,0 dq (J=9 et 1) = 0,5H ($\underline{CH}=C$, isomère E).

N-phényl triméthyl-2,4,4 pentène-2 amide (3-g)

IR (film) cm^{-1} : 3320 (NH); 1655 et 1520 (C=O); 1640 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,2 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 2,05d (J=1), 3H($\underline{CH}_3-C=CH$); 5,5 bl, 1H (NH); 6,35 q (J=1), 1H ($\underline{CH}=C$); 6,9 à 7,65 m, 5H (C_6H_5).

N-t-butyl éthyl-2 phényl-5 pentadène-2,4 amide (3-h)

IR (KBr) cm^{-1} : 3320 (NH); 1655 et 1525 (C=O); 1625 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,05t (J=7), 3H (\underline{CH}_3-CH_2); 1,45 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 2,5 q (J=7), 2H ($=C-\underline{CH}_2-CH_3$); 5,6 bl, 1H (NH); 6,5 à 7,7 m, 8H ($C_6H_5-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}=\underline{CH}$). Microanalyse calc. pour $C_{17}H_{23}NO$: C 79,38; H 8,95; N 5,45. Tr.: C 79,0; H 9,2; N 5,5. Cristaux jaune-pâle (éther/hexane)

N-phényl éthyl-2 pentène-2 amide (3-i)

IR (KBr) cm^{-1} : 3320 (NH); 1660 et 1535 (C=O); 1635 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,1 t (J=7), 6H [$2x(\underline{CH}_3-CH_2)$]; 1,9 à 2,6 m, 4H [$2x(\underline{CH}_3-\underline{CH}_2)$]; 5,0 bl, 1H (NH); 5,3 t (J=7) = 0,2 H ($\underline{CH}=C$, isomère Z); 6,2 t (J=7) = 0,8 H ($\underline{CH}=C$, isomère E); 7,0 à 7,7 m, 5H (C_6H_5). Microanalyse calc. pour $C_{13}H_{17}NO$: C 76,85; H 8,37; N 6,90. Tr.: C 76,3; H 8,2; N 6,9. Cristaux blancs (éther/hexane).

N-i-propyl éthyl-2 pentène-2 amide (3-j)

IR (film) cm^{-1} : 3290 (NH); 1655 et 1530 (C=O); 1620 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,8 à 1,6 m, 12H [$2x(\underline{CH}_3-CH_2)$ et $(\underline{CH}_3)_2CH$]; 2,05 à 2,55 m, 4H [$2x(\underline{CH}_3-\underline{CH}_2)$]; 3,8 à 4,2 m, 1H [$(\underline{CH}_3)_2CH$]; 5,35 t (J=7) = 0,3H ($\underline{CH}=C$, isomère Z); 5,6 bl, 1H (NH); 6,1 t (J=7) = 0,7H ($\underline{CH}=C$, isomère E).

N-t-butyl éthyl-2 pentène-2 amide (3-k)

IR (KBr) cm^{-1} : 3270 (NH); 1655 et 1530 (C=O); 1615 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,1 t (J=7), 6H [$2x(\underline{CH}_3-CH_2)$]; 1,4 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 1,8 à 2,6 m, 4H [$2x(\underline{CH}_3-\underline{CH}_2)$]; 5,5 bl, > 1H (NH et $\underline{CH}=C$, isomère Z); 6,0 t (J=7) < 1H ($\underline{CH}=C$, isomère E). Dosage précis des isomères en CPG. Microanalyse calc. pour $C_{11}H_{21}NO$: C 72,13; H 11,48; N 7,65. Tr.: C 71,9; H 11,5; N 7,6. Cristaux blancs (éther de pétrole).

N-t-butyl éthyl-2 méthyl-4 pentène-2 amide (3-l)

IR (KBr) cm^{-1} : 3290 (NH); 1660 et 1530 (C=O); 1630 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,95 d (J=7), 6H [$(\underline{CH}_3)_2CH$ et \underline{CH}_3-CH]; 1,0 t (J=7), 3H (\underline{CH}_3-CH_2); 1,4 s, 9H [$(\underline{CH}_3)_3C$]; 2,2 q (J=7), 2H ($\underline{CH}_3-\underline{CH}_2$); 2,3 à 2,9 m, 1H [$\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2$]; 5,1 d (J=10) = 0,6H ($\underline{CH}=C$, isomère Z); 5,4 bl, 1H (NH); 5,9 d (J=9) = 0,4 H ($\underline{CH}=C$, isomère E). Microanalyse calc. pour $C_{12}H_{23}NO$: C 73,10; H 11,68; N 7,11. Tr.: C 72,6; H 11,7; N 6,9. Cristaux blancs (éther/hexane).

N-i-propyl η -propyl-2 phényl-3 propène-2 amide (3-m)

IR (KBr) cm^{-1} : 3280 (NH); 1635 et 1520 (C=O); 1615 (C=C). RMN^1-H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,6 à 2,0 m, 11H [$(\underline{CH}_3)_2CH$ et $\underline{CH}_3-\underline{CH}_2-CH_2$]; 2,5 t (J=7), 2H ($\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-C=$); 3,8 à 4,2 m, 1H [$\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2$]; 5,6 bl, 1H (NH); 7,0 s, 1H ($\underline{CH}=C$); 7,25 = s, 5H (C_6H_5).

N-t-butyl n-propyl-2 phényl-5 pentadiène-2,4amide (3-n)

IR (KBr) cm^{-1} : 3370 (NH); 1635 et 1530 (C=O); 1620-1600 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,4 s, 9H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1,2 à 2,0 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,5 t (J=7), 2H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$); 5,6 bl, 1H (NH); 6,6 à 7,7 m, 8H ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH=}$). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$: C 79,70; H 9,23; N 5,17. Tr.: C 79,6; H 9,2; N 5,1. Cristaux jaune-pâle (éther de pétrole).

N-t-butyl n-propyl-2 pentène-2 amide (3-o)

IR (KBr) cm^{-1} : 3260 (NH); 1655 et 1525 (C=O); 1620 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 t (J=7), 6H [$2(\text{CH}_3\text{-CH}_2)$]; 1,4 s, 9H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1,2 à 1,8 m, 2H [$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$]; 1,8 à 2,5 m, 4H [$\text{CH}_2\text{-C=}$ et $\text{CH}_2\text{-CH=}$]; 5,5 bl, >1H (NH et CH=C , isomère Z); 6,0 t (J=7) = 0,8H (CH=C , isomère E). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$: C 73,10; H 11,68; N 7,11. Tr.: C 73,0; H 11,9; N 7,1. Cristaux blancs (éther/hexane).

N-t-butyl méthyl-5 n-propyl-2 pentène-2 amide (3-p)

IR (KBr) cm^{-1} : 3270 (NH); 1650 et 1530 (C=O); 1615 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 d (J=7), 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 1,4 s, 9H [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 1,1 à 1,6 m, 5H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,15 t (J=7), 2H ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$); 2,3 à 2,9 m, 1H [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 5,15 d (J=9) = 0,7H (CH=C ; isomère Z); 5,5 bl, 1H (NH); 5,8 (J=10) = 0,3H (CH=C , isomère E). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$: C 73,93; H 11,85; N 6,63. Tr.: C 73,6; H 12,1; N 6,6. Cristaux blancs (éther/hexane).

N,N-diméthyl méthyl-2 phényl-3 propène-2 amide (4-a)

IR (film) cm^{-1} : 1625 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,05 d (J=1,5), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,0 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 6,45 q (J=1,5), 1H (CH=C); 7,25 = s, 5H (C_6H_5).

N,N-diméthyl méthyl-2 (méthoxy-4 phényl)-3 propène-2 amide (4-b)

IR (film) cm^{-1} : 1640 (C=O); 1610 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,1 d (J=1,5), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,0 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 3,8 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-O}$); 6,4 q (J=1,5), 1H (CH=C); 6,7 à 7,4 m, 4H (C_6H_4).

N,N-diméthyl méthyl-2 (thiényl-2)-3 propène-2 amide (4-c)

IR (film) cm^{-1} : 1625 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,2 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,1 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 6,7 q (J=1), 1H [CH=C]; 6,3 à 7,4 m, 3H (thiényle).

N,N-diméthyl méthyl-2 pentène-2 amide (4-d)

IR (film) cm^{-1} : 1615 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 t (J=7) 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,8 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 1,7 à 2,4 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=}$); 3,0 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 5,25 tq (J=7 et 1), = 0, 1H (CH=C , isomère Z); 5,45 tq, (J=7 et 1); = 0,9H (CH=C , isomère E).

N,N-diméthyl diméthyl-2,5 pentène-2 amide (4-e)

IR (film) cm^{-1} : 1615 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9 d (J=7) et 0,95 d (J=7), 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 1,85 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 1,9 à 2,9 m, 1H [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]; 3,0 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 5,1 dq (J=7 et 1) = 0,5 H (CH=C , isomère Z); 5,3 dq (J=7 et 1) = 0,5 H (CH=C , isomère E).

N,N-tétraméthylène méthyl-2 (méthyl-4 phényl)-3 propène-2 amide (4-f)

IR (KBr) cm^{-1} : 1645 (C=O); 1615 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,7 à 2,0 m, 4H [$(\text{CH}_2)_2$]; 2,1 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 2,35 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$); 3,3 à 3,7 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 6,6 q (J=1), 1H (CH=C); 7,15 = s, 4H (C_6H_4). Cristaux jaunes (éther/hexane).

N,N-pentaméthylène méthyl-2 (chloro-4 phényl)-3 propène-2 amide (4-g)

IR (KBr) cm^{-1} : 1620 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 à 1,8 m, 6H [$(\text{CH}_2)_3$]; 2,05 d (J=1), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,3 à 3,8 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 6,4 q (J=1), 1H (CH=C); 7,25 = s, 4H (C_6H_4); Microanalyse calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}$: C 68,31; H 6,83; N 5,31. Tr.: C 68,0; H 7,0; N 5,3. Cristaux jaunes (éther/hexane).

N,N - pentaméthylène méthyl - 2 (méthoxy-4 phényl) - 3 propène - 2 amide (4-h)

IR (film) cm^{-1} : 1625 (C=O); 1610 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 à 1,8 m, 6H [$(\text{CH}_2)_3$]; 2,1 d (J=2), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,3 à 3,7 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 3,8 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-O}$); 6,4 q (J=2), 1H (CH=C); 6,6 à 7,4, 4H (C_6H_4).

N,N - pentaméthylène méthyl - 2 (méthylènedioxy-3,4 phényl) - 3 propène - 2 amide (4-i)

IR (film) cm^{-1} : 1625 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 à 1,8 m, 6H [$(\text{CH}_2)_3$]; 2,1 d (J=2), 3H ($\text{CH}_3\text{-C=CH}$); 3,3 à 3,8 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 5,9 s, 2H (O- $\text{CH}_2\text{-O}$); 6,4 q (J=2), 1H (CH=C); 6,6 à 7,4 m, 3H (C_6H_3).

N,N - diméthyl éthyl - 2 phényl - 5 propène - 2 amide (4-j)

IR (film) cm^{-1} : 1625 bl C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,1 t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 2,6 q (J=7), 2H (=C- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,1 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 6,45 s, 1H (CH=C); 7,3 = s, 5H (C_6H_5).

N,N - pentaméthylène éthyl - 2 (thiényl - 2) - 3 propène - 2 amide (4-k)

IR (film) cm^{-1} : 1625 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,3 t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,3 à 1,8 m, 6H [$(\text{CH}_2)_3$]; 2,5 q (J=7), 2H (=C- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,3 à 3,8 m, 4H ($\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 6,4 s, 1H (CH=C); 6,9 à 7,7 m, 3H (thiényle).

N,N - diméthyl n-propyl - 2 phényl - 3 propène - 2 amide (4-l)

IR (film) cm^{-1} : 1630 bl (C=O et C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,9 t (J=7), 3H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,1 à 2,0 m, 2H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,5 t (J=7), 2H (=C- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 3,1 s, 6H [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 6,45 s, 1H (CH=C); 7,3 = s, 5H (C_6H_5).

3) Préparation de phosphonates α -amides (Tableau 5) selon la seconde stratégie. Mode opératoire général.

A 0,06 mole (cas des amides secondaires) ou 0,04 mole (cas des amides tertiaires) de diisopropylamidure de lithium préparé comme précédemment dans le mélange hexane/THF, on ajoute à -5°C , en 30 minutes, 0,02 mole d'amide en solution dans 20ml de THF, la température atteint $12\text{-}15^\circ\text{C}$. A cette température, on additionne 0,02 mole de diéthylchlorophosphate (22) en solution dans 15ml de THF: la température atteint $28\text{-}30^\circ\text{C}$. La réaction suivie en CPG, est complète après environ 3 heures d'agitation à 20°C . On hydrolyse par HCl 2M jusqu'à pH 1, isole, purifie et caractérise le produit selon le procédé habituel.

(N- méthyl carbamoyl) - 1 méthylphosphonate de diéthyle (5-a)

IR (film) cm^{-1} : 3280 (NH); 1670 et 1565 (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$); 2,8 d, 3H ($\text{CH}_3\text{-NH}$); 2,85 d (J=21), 2H ($\text{CH}_2\text{-P}$); 4,15 q (J=7), 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7,0 bl, 1H (NH).

N - méthyl diéthoxyphosphonato - 3 pyrrolidone -2 (5-d)

IR (film) cm^{-1} : 1690 bl (C=O). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 t (J=7), 6H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$); 2,0 à 2,9 m, 4H [$\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$]; 2,9 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-N}$); 2,9 à 3,7 m, 1H (P- CH-CH_2); 4,25 m, 4H (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

4) Préparation d'amides α,β -insaturés (Tableau 6) selon la seconde stratégie. Mode opératoire général.

A 0,02 mole de l'intermédiaire lithié (9) ou (10) (Schéma 7) préparé comme il est indiqué dans le mode opératoire général précédent [3], on ajoute à température ambiante 0,02 mole d'aldéhyde en solution dans 20ml de THF et poursuit l'agitation (3 ou 4 heures) jusqu'à réaction totale (contrôlée en CPG). Puis on hydrolyse à 0°C par 40 ml d'eau, isole, purifie et caractérise l'amide α,β -insaturé selon le procédé habituel.

N -méthyl (méthyl - 4 phényl) - 3 propène - 2 amide (6-a)

IR (KBr) cm^{-1} : 3260 (NH); 1660 et 1560 (C=O); 1615 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,35 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$); 2,9 d, 3H ($\text{CH}_3\text{-NH}$); 5,85 bl, 1H (NH); 6,35 d (J=15), 1H (=CH-CO); 7 à 7,35 m, 4H (C_6H_4); 7,55 d (J=15), 1H (=CH-C $_6\text{H}_4$ -). Microanalyse calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: C 75,43; H 7,43; N 8,00. Tr.: C 75,8; H 7,4; N 7,9. Cristaux jaune-pâle (éther).

N - n - butyl phényl - 3 propène - amide (6-b)

IR (KBr) cm^{-1} : 3280 (NH); 1655 et 1560 (C=O); 1620 (C=C). $\text{RMN}^1\text{-H}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,7 à 1,9 m, 7H [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2$]; 3,4 = t (J=6), 2H ($\text{CH}_2\text{-N}$); 6,0 bl, 1H (NH); 6,4 d, (J=16), 1H (=CH-CO); 7,1 à 7,6 m, 5H (C_6H_5); 7,6 d (J=16),

1H (=CH-C₆H₅). Microanalyse calc. pour C₁₃H₁₇NO: C 76,85; H 8,37; N 6,90. Tr.: C 76,5; H 8,5; N 6,9. Cristaux blancs (éther/hexane).

N,N - diméthyl phényl - 3 propène - 2 amide (6-c)

IR (KBr)cm⁻¹: 1650 (C=O); 1605 (C=C). RMN¹-H (CDCl₃) δ(ppm): 3,1 s, 6H[(CH₃)₂N]; 6,8 d (J=15), 1H (=CH-CO); 7,2 à 7,5 m, 5H (C₆H₅); 7,7 d (J=15), 1H (=CH-C₆H₅). Microanalyse calc. pour C₁₁H₁₃NO: C 75,43; H 7,43; N 8,00. Tr.: C 75,1; H 7,4; N 8,0. Cristaux blancs (éther).

N - méthyl (méthyl - 4 phényl) - 3 pyrrolidone - 2 (6-d)

IR (KBr)cm⁻¹: 1670 (C=O); 1605 (C=C). RMN¹-H (CDCl₃) δ(ppm): 2,4 s, 3H (CH₃-C₆H₄); 2,8 à 3,7 m, 4H (CH₂-CH₂-N) 3,0 s, 3H (CH₃-N); 7,1 à 7,5 m, 5H (=CH-C₆H₄-CH₃). Microanalyse calc. pour C₁₃H₁₅NO: C 77,61; H 7,46; N 6,97. Tr.: C 77,5; H 7,6; N 6,9. Cristaux jaunes (éther/hexane).

N - méthyl (méthoxy - 4 phényl) - 3 pyrrolidone - 2 (6-e)

IR (KBr)cm⁻¹: 1675 (C=O); 1610 (C=C). RMN¹-H (CDCl₃) δ(ppm): 2,8 à 3,7 m, 4H (CH₂-CH₂-N), 3,0 s, 3H (CH₃-N); 3,85 s, 3H (CH₃-O); 6,8 à 7,6 m, 5H (=CH-C₆H₄-OCH₃).

Remerciements: Nous remercions SDS Biotech (U.S.A) pour l'aide financière apportée à l'un d'entre nous (M.K.T), ainsi que Madame BERTRANNE pour le tirage des spectres de RMN à 200 MHz.

REFERENCES

- (1) BALSIGER, R.W., JONES, D.G., MONTGOMERY, J.A., *J. Org. Chem.*, (1959), **24**, 434.
- (2) LOMAKINA, V.I., MENDEL'BAUM, Ya.A., MEL'NIKOV, N.N., *Zh. Obshch. Khim.*, (1966), **36**, 447.
- (3) Mc CABE, J., BOWEN, S.M., PAINE, R.T., *Synthesis*, (1986), 319.
- (4) BOWEN, S.M., PAINE, R.T., *Inorg. Synth.*, (1986), **24**, 101 et lit. citée.
- (5) WADSWORTH Jr., W.S., *Org. React.* (1977), **25**, 73.
- (6) SHAHAK, I., ALMOG, J., BERGMANN, E.D., *Isr. J. Chem.*, (1969), **7**, 585.
- (7) HEJNO, K., JAROLIM, V., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, (1973), **38**, 3511.
- (8) JAROLIM, V., SORM, F., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, (1977), **42**, 1894.
- (9) LANDOR, P.D., LANDER, S.R., ODYK, O., *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1977), 93.
- (10) ISHIKAWA, F., *Chem. Pharm. Bull.*, (1980), **28**, 1394.
- (11) LINKE, S., KURZ, J., ZEILER, H.-J., *Lipids Ac. Chem.*, (1982), 1142.
- (12) FILLION, H., HSEINE, A., PERA, M.H., *Synth. Commun.*, (1987), **17**, 929.
- (13) CROMBIE, L., KRASINSKI, A.H., MANZOOR-HUDA, M., *J. Chem. Soc.*, (1963), 4970.
- (14) BOHLMANN, F., MIETHE, R., *Chem. Ber.*, (1967), **100**, 3861.
- (15) BALDWIN, J.E., DUPONT, W.A., *Tetrahedron Lett.*, (1980), **21**, 1881.
- (16) MPANGO, G.B., MAHALANABIS, K.K., MAHDAVI-DAMGHANI, Z., SNIECKUS, V., *Tetrahedron Lett.*, (1980), **21**, 4823.
- (17) SPEZIALF, A.J., FREEMAN, R.C., *J. Org. Chem.*, (1958), **23**, 1883.
- (18) KEM, K.M., NGUYEN, N.V., CROSS, D.J., *J. Org. Chem.*, (1981), **46**, 5188.
- (19) BARNIKOW, V.G., SAELING, G., *J. Prakt. Chem.*, (1974), **316**, 534.
- (20) HAMLET, Z., MYCHALOWSKI, W., *Chem. Ind.*, (1974), 829.
- (21) DOL'NIKOVA, T.Y., KOZLOV, V.A., GRAPOV, A.F., MEL'NIKOV, N.N., *Zh. Obshch. Khim.*, (1984), **54**, 88.
- (22) SCHAUMANN, E., FITTKAU, S., *Tetrahedron Lett.*, (1984), **25**, 2325.
- (23) SCHAUMANN, E., FITTKAU, S., *Synthesis*, (1985), 172.
- (24) STORK, G., MATTHEWS, R.S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1970), 445.
- (25) HATAKEYAMA, S., SATOH, K., SAKURAI, K., TAKANO, S., *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 2713.
- (26) ELIA ABOUJAUDE, E., COLLIGNON, N., SAVIGNAC, P., *SYNTHESIS*, (1983), 634.
- (27) ELIA ABOUJAUDE, E., COLLIGNON, N., SAVIGNAC, P., *J. Organometal. Chem.*, (1984), **264**, 9.
- (28) ELIA ABOUJAUDE, E., COLLIGNON, N., TEULADE, M.-P., SAVIGNAC, P., *Phosph. Sulf.*, (1985), **25**, 57.
- (29) TEULADE, M.-P., SAVIGNAC, P., ELIA ABOUJAUDE, E., LIETGE, S., COLLIGNON, N., *J. Organometal. Chem.*, (1986), **304**, 283.
- (30) ELIA ABOUJAUDE, E., LIETGE, S., COLLIGNON, N., TEULADE, M.-P., SAVIGNAC, P., *Synthesis*, (1986), 934.
- (31) TAY, M.K., ELIA ABOUJAUDE, E., COLLIGNON, N., SAVIGNAC, P., *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 1263.
- (32) TAY, M.K., *Mémoire DEA*, Rouen (1985).
- (33) TRIPPETT, S., WALKER, D.M., *J. Chem. Soc.*, (1959), 3874.
- (34) MICHAEL, U., HORNFIELDT, A.B., *Tetrahedron Lett.*, (1970), 5219.
- (35) EPSTEIN, R., *C.B. Acad. Sci. Paris*, (1955), **240**, 989.
- (36) BURTON, D.J., SPRAGUE, L.G., PIETRZYK, D.J., EDELMUTH, S.H., *J. Org. Chem.*, (1984), **49**, 3437.
- (37) TAY, M.K., ABOUT-JAUDET, E., COLLIGNON, N., TEULADE, M.-P., SAVIGNAC, P., *Synth. Commun.*, (1988), **18**, 1349.
- (38) BRETTE, R., SHIBIB, S.M., *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1981), 2912.
- (39) KINSTLE, T.H., MANDANAS, B.Y., *Chem. Commun.*, (1968), 1969.
- (40) TAILLANDIER, G., BENOIT-GUYOD, J.-L., LARUELLE, C., BOUCHERLE, A., *Arch. Pharm.*, (1977), **310**, 394.
- (41) TROST, B.M., KUNZ, R.A., *J. Org. Chem.*, (1974), **39**, 2475.
- (42) WOODBURY, R.P., RATHKE, M.W., *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 1688.
- (43) KULHEIN, K., LINKIES, A., RENSCHLING, D., *Tetrahedron Lett.*, (1976), 4463.
- (44) ZORETIC, P.A., BARCELOS, F., *Tetrahedron Lett.*, (1977), 529.
- (45) DEPRES, J.P., GREENE, A.E., CRABBE, P., *Tetrahedron Lett.*, (1978), 2191.
- (46) WATSON, S.C., EASTHAM, J.F., *J. Organometal. Chem.*, (1967), **9**, 165.
- (47) OHSHIRO, Y., MORI, Y., NOMATSU, M., AGAWA, T., *J. Org. Chem.*, (1971), **36**, 2029.
- (48) LWOWSKI, W., WALKER, B.J., *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975), 1309.
- (49) SAIKACHI, H., TAKAI, K., *Yakuoaku Zasshi*, (1969), **89**, 1401. (C.A. (1970), **72**, 12452y).
- (50) BESTMANN, H.J., PFOHL, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1969), **8**, 762.
- (51) TOLOCHKO, A.F., MEGERA, I.V., ZYKOVA, L.V., SHEVCHUK, M.I., *Zh. Obshch. Khim.*, (1975), **45**, 2150 (C.A. (1976), **84**, 44273e).