

ANIMATION REDUCTRICE DES β -CETOPHOSPHONATES: PREPARATION D'ACIDES AMINOALKYLPHOSPHONIQUES

J. M. VARLET 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 CNRS-SNPE, 2-8, rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

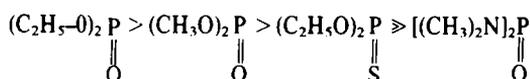
(Received in France 20 February 1981)

Abstract—Diethyl 2-oxo-alkylphosphonates undergo reductive amination in the presence of an amine and sodium cyanohydridoborate (N_4BH_3CN) in MeOH at Ph 7-7.5. Studies with a large variety of ketophosphonates show that the reaction rate is very sensitive to steric hindrance and is carried out probably via an enamino-phosphonate intermediate. Acid hydrolysis of aminoalkylphosphonates gives corresponding phosphonic acids.

Résumé—Les oxo-2-alkylphosphonates de diéthyle en présence d'une amine et d'un hydrure complexe (N_4BH_3CN) dans MeOH à pH 7-7.5 subissent une amination réductrice. Etudes avec des β -cétophosphonates très diversifiés montrent que la réaction est très sensible aux facteurs stériques et s'effectue vraisemblablement par l'intermédiaire d'un énamino-phosphonate. L'hydrolyse des amino alkylphosphonates donne les acides phosphoniques correspondants.

Les β -cétophosphonates ou oxo-2 alkylphosphonates sont des réactifs phosphorés extrêmement utiles dont essentiellement deux propriétés ont été développées: leur pouvoir complexant vis à vis des métaux¹ et leur transformation en cétones α,β -éthyléniques.² En revanche, leur conversion en aminoalkylphosphonates, dont ils constituent les précurseurs naturels, n'a pas été étudiée. Cette réaction dite d'amination réductrice d'un dérivé carbonyle peut s'effectuer par voie catalytique,³ par réduction de Leuckart-Wallach⁴ ou en présence d'un hydrure complexe.^{5,6} Les inconvénients des deux premières méthodes qui tiennent aux conditions dures de température et de pression génératrices de réactions secondaires, nous ont orientés vers l'exploration de la troisième, qui grâce au développement des hydrures complexes, offre une large gamme d'agents de réduction efficaces et sélectifs. Parmi ces réactifs, le cyanoborohydrure de sodium (N_4BH_3CN) possède les propriétés requises:⁶ il est assez stable en milieu acide et réduit l'ion iminium dans des conditions où le groupe carbonyle demeure intact, ce qui autorise des aminations très spécifiques en présence de groupes fonctionnels. Successivement, nous avons étudié l'amination réductrice des β -cétophosphonates renfermant exclusivement le groupe carbonyle puis des β -cétophosphonates porteurs de groupes fonctionnels. Avant de décrire nos résultats nous préciserons les paramètres de la réaction.

Notre objectif étant de réaliser la conversion de cétophosphonates offrant un squelette carboné très diversifié, nous avons voulu fixer au préalable l'environnement du phosphore. Le choix des phosphonates diéthyliques a été fait après plusieurs essais comparatifs qui montrent qu'en amination réductrice ces composés manifestent la meilleure réactivité. Ce sont également les réactifs les plus accessibles.⁷ Pour un reste cétophosphonate constant, l'échelle de réactivité s'établit ainsi:



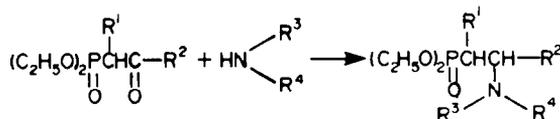
Le remplacement de l'oxygène par le soufre abaisse la réactivité sans l'annuler alors que l'introduction de deux groupes Me_2N inhibe totalement la réaction. Ces deux empêchements sont vraisemblablement d'ordre stérique.

Le choix de N_4BH_3CN n'exclut par l'emploi ultérieur d'autres hydrures complexes. Cependant, dans nos conditions opératoires, où tous les réactifs sont mélangés, nous avons vérifié que des hydrures tels que N_4BH_4 ou KBH_4 , conduisent exclusivement à l'alcool de réduction dont la formation est plus rapide que celle du sel d'imminium.

Le choix des autres paramètres (solvant, température, pH), a été déterminé sur le couple ammoniac oxo-2 propylphosphonate de diéthyle. Plusieurs tests de reproductibilité de la réaction, tant en quantité qu'en qualité, ont permis de fixer ce choix; solvant: CH_3OH à 20°, pH 7-7.5.

Amination réductrice des β -cétophosphonates non fonctionnels

Successivement, nous avons examiné l'action de l'ammoniac puis des amines primaires et secondaires.



Les résultats obtenus avec l'ammoniac (introduit sous forme d'acétate d'ammonium) sont rassemblés dans le Tableau 1. Il y apparaît que cette réaction est soumise à un contrôle stérique rigoureux qui constitue un facteur limitant. Lorsque la chaîne carbonée est linéaire (essais 1, 2, 9) on observe au-delà de cinq carbones seulement, une décroissance progressive de la réactivité due au masquage du carbonyle par repliement de la chaîne (essai 10). En revanche, la réactivité chute rapidement dès que l'on introduit des ramifications, de part et d'autre du carbonyle: (R^1) (essais 11, 12), (R^2) (essais 3, 4); l'effet

de substitution en α du phosphore, est plus brutal par suite du voisinage du volumineux groupe phosphoryle.

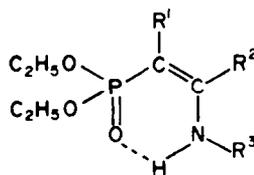
L'ensemble de ces observations recoupe celles faites précédemment par Freifelder⁸ avec la benzophénone et les alkyl-2 cyclopentanones, ainsi que par Borch, Bernstein et Durst,⁹ avec la pinacolone et les diarylcétones.

Avec les amines primaires et secondaires, nous avons conservé le substrat le plus simple, l'oxo-2 propylphosphonate diéthylique les résultats font l'objet du Tableau 2. Les amines primaires (essais 1-5) qui sont de meilleurs nucléophiles que l'ammoniac, forment plus aisément l'imminium intermédiaire et conduisent à des résultats supérieurs à ceux enregistrés avec l'acétate d'ammonium.

Avec les amines secondaires (essais 6, 7) la formation initiale de l'amino alcool intermédiaire est plus difficile, notamment avec la diisopropylamine; d'autre part, sa déshydratation conduit nécessairement à une énamine phosphonique fortement stabilisée par le groupe phosphoryle et le substituant donneur de l'azote.

Avec les couples amines primaires/ β -cétophosphonates, nos observations nous conduisent à penser que l'équilibre tautomère imine=énamine est largement déplacé en faveur de l'énamine phosphonique.

La prépondérance de l'énamine est justifiée par la présence du groupe phosphoryle qui la stabilise tant par conjugaison que par liaison hydrogène (lorsque $R^4 = H$) sous la forme cis.



Il en résulte que cette réaction est très paresseuse, ce que nous faisons apparaître dans chaque tableau; le temps de réaction est lié à la basicité de l'amine ainsi qu'à la force de l'agent protonant introduit dans le milieu. Malgré la lenteur des réactions, tous les aminoalkylphosphonates sont isolés avec de bons rendements et exempts de produits secondaires.

Amination réductrice des β -cétophosphonates fonctionnels

Dans cette étude nous nous sommes limités à l'am-

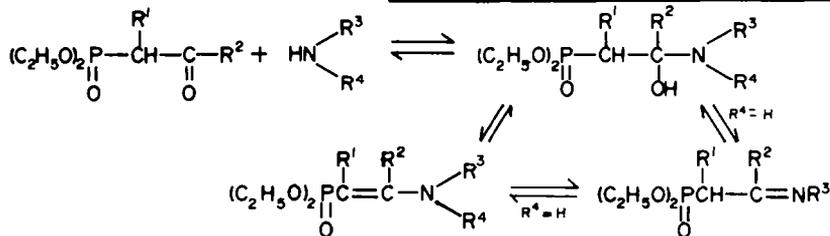


Tableau 1. $(C_2H_5O)_2P(=O)-CH(R^1)-CH(R^2)-NH_2$

Essai	R^1	R^2	Temps de réaction (j)	Rendement ^a
1	H	CH_3	3	86
2	H	C_2H_5	3,5	88
3	H	$CH(CH_3)_2$	2,5	75
4	H	$C(CH_3)_3$	4	26
			12	49
			21	59
5	H	$\begin{array}{c} CH_2 \\ / \quad \backslash \\ -CH \quad \\ \backslash \quad / \\ CH_2 \end{array}$	6	64
6	H	$-CH_2C_6H_5$	4	75-88
7	H	$CH_2-CH(CH_3)_2$	2,5	70
8	H	$CH_2-C(CH_3)_3$	6	41
9	H	$-(CH_2)_4CH_3$	2,5	83
			2,5	60
10	H	$(CH_2)_6CH_3$	2,5	81,5
			5	81,5
11	CH_3	CH_3	3	72-78
12	C_2H_5	CH_3	4	30
			10	77,5

^a Rendement en produit brut, contrôlé par R. N. H et I B

Tableau 2. $(C_2H_5O)_2P(=O)-CH_2-CH(R^3)-CH(R^4)$

Essai	R ³	R ⁴	Temps de réaction (j)	Rendement ^a
1	CH ₃	H	3	86
2	C ₂ H ₅	H	3	89,5
3	n-C ₄ H ₉	H	4	95
4	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	4	84
5	CH ₂ -CH=CH ₂	H	3	91
6	CH ₃	CH ₃	4	58
			5	81
7	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	14	< 30

^a Rendement en produit brut, contrôlé par P.M.S., ¹H et I.R.

(d) *Les aryl-2 oxo-2 éthylphosphonates.* Nos résultats précédents ont fait apparaître l'importance des facteurs stériques dans la désactivation du carbonyle. Sa conjugaison avec le noyau aromatique constitue un autre facteur de désactivation ainsi que le montrent les résultats du Tableau 3. La comparaison de l'essai 1 du Tableau 3 à l'essai 6 du Tableau 1, traduit bien l'importance du phénomène de conjugaison. Les autres essais concluent également à une diminution de la vitesse de réaction lorsque le noyau est porteur, soit de substituants électrodonneurs (essai 2, 3) soit de substituants mésomères donneurs (essais 4-6). Ces résultats nous permettent de penser que dans nos conditions opératoires (pH 7) l'étape limitante dans la formation de l'imine est l'addition d'ammoniac. Si la déshydratation limitait la vitesse globale de formation de l'imine, des cétones de réactivité très différentes pourraient avoir des comportements apparents identiques.¹⁰

(e) *Les (α et β -thiényl)-2 oxo-2 éthylphosphonates.* Les résultats obtenus sont diamétralement opposés suivant que le thiophène est lié par son sommet α ou β . Le β -thiényle induit une désactivation importante du carbonyle qui nécessite plus de 170 hr de réaction pour conduire à un pourcentage convenable de composé d'amino réduction.

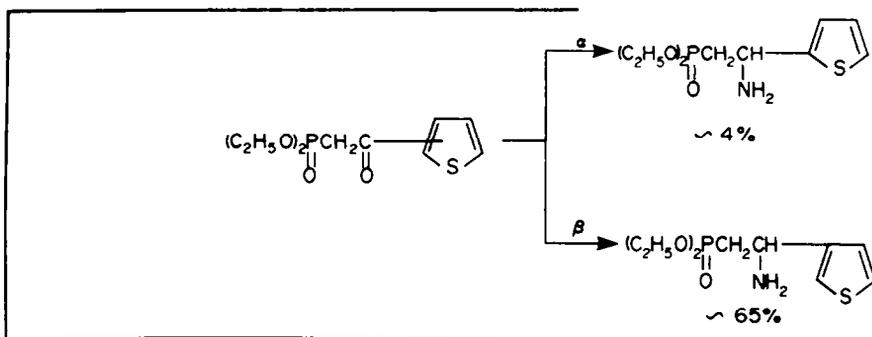


Tableau 3. $(C_2H_5O)_2P(=O)-CH_2-CH(NH_2)-C_6H_4^X$

Essai	$C_6H_4^X$	Temps de réaction (j)	Rendement ^a
1		4	62
2		5	51
3		11	8 ^b
4		7	68,5
5		8	60,5
6		5	36
		13	55

^a Rendement en produit brut, contrôlé par P.M.S. et I.R.

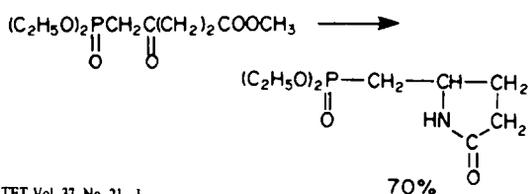
^b Produit non isolé à l'état pur

moniac; nous examinons individuellement chaque β -cétophosphonate fonctionnel.

(a) *Le bromo-3 oxo-2 propylphosphonate.* Après 72 hr de réaction, nous recueillons l'amino-2 propylphosphonate (33%) dont la structure est confirmée par RMN du proton et spectrométrie de masse. L'amination réductrice s'accompagne d'une réduction du groupe fonctionnel. Ce comportement de NaBH₃CN dans MeOH est analogue à celui observé dans le HMPT.⁹

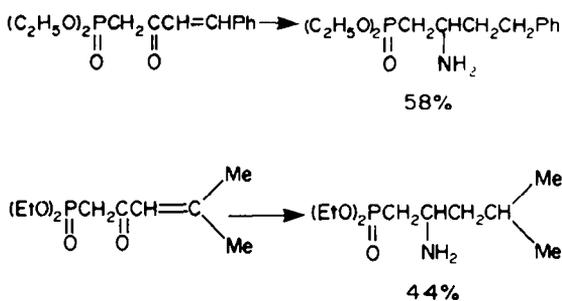
(b) *Le phénoxy-3 oxo-2 propylphosphonate.* L'amination réductrice conduit au phénoxy-3 amino-2 propylphosphonate après 96 hr; de réaction avec un rendement de 53%. La fonction éther est respectée, mais la réactivité du carbonyle est nettement abaissée par rapport à la structure non fonctionnelle (essai 6, Tableau 1).

(c) *Le carbométhoxy-4 oxo-2 butylphosphonate.* Au terme de 120 hr de réaction nous isolons un lactame dont la structure est confirmée par spectrométrie de masse ($m/e = 235$) et dont le spectre IR présente une bande unique de carbonyle ($\nu_{CO} = 1700\text{ cm}^{-1}$) caractéristique d'un amide cyclique.

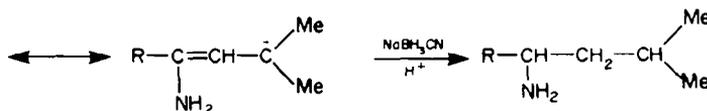
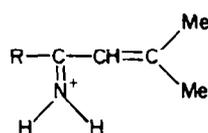


Lorsque le thiophène est lipar son sommet α , la désactivation est à peu près totale; après 145 hr, nous recouvrons 86% de cétophosphonate non converti. L'atome de soufre représente un voisin encombrant pour le carbonyl cependant il n'explique pas à lui seul ce résultat puisque des thiénonnes ont pu être amino-réduites selon Leuckart¹¹.

(f) *Les alkenyl-3,4 oxo-2 alkylphosphonates.* Nous avons pris deux vinyl cétophosphonates, l'un porteur de restes saturés, l'autre d'un reste insaturé. Dans les deux cas, nous observons conjointement la réduction de la double liaison conjuguée et l'amination réductrice du carbonyl.



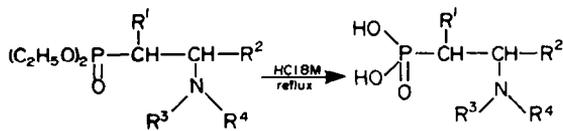
Ces deux réactions s'effectuent très vraisemblablement via une énamine.



Les vinyl β -cétophosphonates représentent, avec les β -cétophosphonates aliphatiques bromés, les deux exceptions où la fonction n'est pas conservée.

Obtention et purification des acides aminoalkylphosphoniques

Nous réalisons l'hydrolyse des aminoalkylphosphonates dans l'acide chlorhydrique 8M porté au reflux pendant 18 hr. La solution, après lavage et élimination au maximum d'acide chlorhydrique sous vide est éluée sur une colonne de résine anionique forte Amberlite IRA-410, mise sous forme OH^- qui retient les ions chlorures et les phosphonates. Un lavage à l'acide acétique dilué décroche les acides phosphoniques qui sont obtenus cristallisés et analytiquement purs. La grande majorité des aminophosphonates ont été hydrolysés. Les résultats font l'objet des Tableaux 4 et 5.



CONCLUSION

Par ses qualités, douceur, sélectivité, efficacité, cette réaction ouvre une nouvelle phase du développement des

β -cétophosphonates; ceux-ci constituent désormais les précurseurs synthétique des acides β -aminoalkylphosphoniques simples ou fonctionnels. Ils pourraient être également des précurseurs d'acides aminoalkylphosphoniques renfermant un carbone asymétrique. La chimie de ces acides, liée à la présence de ce centre d'asymétrie, constitue la prochaine étape de notre étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN- ^1H sont enregistrés à 60 MHz sur Varian T60 ou A60; les solvants sont CDCl_3 (aminophosphonates) D_2O ou DCI (acides aminophosphoniques); le Me_4Si sert de référence interne; les abréviations suivantes sont utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qui = quintuplet, m = massif, mu = multiplet. Les spectres IR sont tracés sur Beckman Acculab TM2 (liquide pur ou pastille KBr). Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur Girdel 300 FN1 (colonnes SE30 ou OV1). La purification des acides est réalisée sur Amberlite IRA 410. Les analyses élémentaires (C, H, N) sont faites sur appareil Technicon.

Préparation des oxo-2 alkylphosphonates

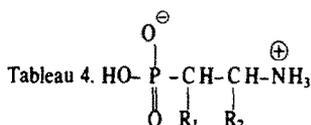
Tous les β -cétophosphonates utilisés dans ce travail ont été préparés selon un procédé décrit.⁷

Amination réductrice d'oxo-2 alkylphosphonates non fonctionnels en présence d'acétate d'ammonium. Mode opératoire général. Dans un erlenmeyer de 100 ml, hermétiquement fermé, un mélange de cétophosphonate (10 mmoles), d'acétate d'ammonium sec (100 mmoles) et de cyanoborohydrure de sodium (7 mmoles) dans 30 ml de méthanol absolu, est agité mag-

netiquement à température ambiante. En fin de réaction, le mélange est amené à pH 2 par HCl concentré. Après évaporation du méthanol, le résidu est repris par le volume minimum d'eau (environ 25 ml). La phase aqueuse est lavée à l'éther (3 x 30 ml), amenée à pH 10-11 par ajout de pastilles de potasse, saturée par NaCl, extraite au chlorure de méthylène (4 x 25 ml). La phase organique séchée sur MgSO_4 , évaporée, fournit l'amino- α alkylphosphonate dont la pureté est contrôlée par RMN- ^1H et infrarouge.

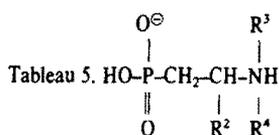
Essai 1, Tableau 1: RMN- ^1H : 1.1-1.3 (mu) 3H, 1.5-2.1 (mu) 2H ($\text{P}-\text{CH}_2$); 2.6-3.5 (mu) 1H ($\text{CH}-\text{N}$); 1.6 (s) 2H. IR (liq. pur cm^{-1}) 3290-3360 (ν_{NH_2}) 1230 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 2, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.9 (t) 3H; 1.0-2.2 (mu) 4H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2$); 1.6 (s) 2H; 2.6-3.5 (mu) 1H. IR 3290-3360 (ν_{NH_2}) 1235 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 3, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.9 (d) 6H; 1.0-1.9 (mu) 4H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2$); 1.6 (s) 2H; 2.7-3.4 (mu) 1H. IR 3300-3360 (ν_{NH_2}) 1230 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 4, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.9 (s) 9H; 1.5-2.1 (mu) 2H; 1.6 (s) 2H; 2.7-3.1 (mu) 1H ($\text{CH}-\text{N}$). IR 3320-3385 (ν_{NH_2}) 1230 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 5, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.2-1.2 (mu) 5H; 1.6-2.8 (mu) 3H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$); 2.0 (s) 2H. IR 3305-3370 (ν_{NH_2}) 1240 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 6, Tableau 1: RMN- ^1H : 1.6-3.1 (mu) 4H; 2.0 (s) 2H; 3.1-3.8 (mu) 1H ($\text{CH}-\text{N}$); 7.15 (s) 5H. IR 3290-3360 (ν_{NH_2}) 1240 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 7, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.65-2.40 (mu) 5H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}$); 0.9 (d) 6H; 1.8 (s) 2H; 2.75-3.4 (mu) 1H. IR 3300-3390 (ν_{NH_2}) 1235 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 8, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.90-0.95 (d) 9H; 1.05-2.1 (mu) 6H ($\text{P}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2$); 2.7-3.6 (mu) 1H. IR 3330-3400 (ν_{NH_2}) 1240 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$).

Essai 9, Tableau 1: RMN- ^1H : 0.5-2.40 (m) 13H; 3.2 (mu) 1H; 3.55 (s) 2H. IR 3300-3385 (ν_{NH_2}) 1235 ($\nu_{\text{P}=\text{O}}$). Essai 10, Tableau 1:



Essai	R ¹	R ²	Rendement ^a
1	H	CH ₃	58 ^b
2	H	C ₂ H ₅	74
3	H	CH(CH ₃) ₂	81
4	H	C(CH ₃) ₃	58
5	H	CH(CH ₂) ₂	60
6	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	56
7	H	(CH ₂) ₆ CH ₃	36 ^c
8	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	72
9	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	68
10	H	C ₆ H ₅	42
11	H	CH ₂ C ₆ H ₅	56
12	H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	56 ^c
13	CH ₃	CH ₃	81
14	C ₂ H ₅	CH ₃	74
15	H	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	44
16	H	p-FC ₆ H ₄	66
17	H	p-ClC ₆ H ₄	64
18	H		73
19	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	64

- ^a Rendement de l'opération globale : hydrolyse et purification.
- ^b Acide aminophosphonique purifié par recristallisation dans le mélange eau-éthanol.
- ^c L'acide précipite dans la phase aqueuse lors de l'élimination de HCl ; il est récupéré par filtration et isolé à l'état pur.



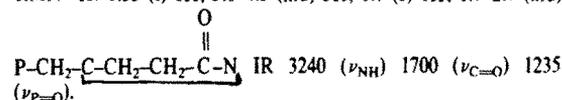
Essai	R ²	R ³	R ⁴	Rendement ^a
20	H	CH ₃	H	68
21	H	CH ₃	CH ₃	73,5
22	H	C ₆ H ₅	H	76 ^c
23	CH ₃	CH ₃	H	66
24	CH ₃	C ₂ H ₅	H	67
25	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	66
26	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	57
27	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	H	57
28	CH ₃	CH ₃	CH ₃	69

RMN-¹H: 0.6-2.40 (m) 17H; 2.95 (s) 2H, 3.0 (mu) 1H. IR 3280-3350 (ν_{NH₂}) 1235 (ν_{P=O}). Essai 11, Tableau 1: RMN-¹H: 1.05 (t) 3H (P-C-CH₃); 1.2 (t) 3H (N-C-CH₃), 1.6 (s) 2H, 2.0 (m) 1H (P-CH), 3.0-3.5 (mu) 1H. IR 3290-3355 (ν_{NH₂}) 1220 (ν_{P=O}). Essai 12, Tableau 1: RNM-¹H: 0.7-2.1 (m) 9H, 2.45 (s) 2H; 2.70-3.7 (mu) 1H. IR 3300-3370 (ν_{NH₂}) 1235 (ν_{P=O}).

Amination reductrice d'oxo-2 alkylphosphonates fonctionnels en présence d'acétate d'ammonium. La procédure d'amination reductrice est celle décrite précédemment. Nous décrivons les résultats obtenus dans le cas où la réaction ne suit pas le cours normal.

Cas de l'oxo-2 bromo-3 propylphosphonate de diéthyle. Nous avons opéré sur 2.20 g (7.7 mmoles). Après traitement habituel, nous obtenons 0.50 g (2.56 mmoles) d'oxo-2 propylphosphonate (Rdt 33%) RMN-¹H: 1.1-1.5 (mu) 9H; 1.5-2.1 (mu) 2H (P-CH₂), 1.9 (s) 2H, 2.8-3.6 (mu) 1H, 4.1 (qui) 4H. IR 3290-3360 cm⁻¹ (ν_{NH₂}) 1230 (ν_{P=O}).

Cas du méthoxy-5 oxo-5 oxo-2 pentylphosphonate de diéthyle. Nous avons traité 1.31 g (4.92 mmoles) de composé carbonylé pendant cinq jours. Nous recueillons 0.90 g de lactame (Rdt 70%) RMN-¹H: 1.35 (t) 6H, 3.8-4.5 (mu) 5H, 6.7 (s) 1H; 1.7-2.7 (mu)



Cas de l'oxo-2 phényl-4 butényl-3,4 phosphonate de diéthyle. 0.72 g (2.55 mmoles) de cétophosphonate traités pendant 4-5 jours suivant le mode habituel conduisent à 0.42 g d'oxo-2 phényl-4 butylphosphonate de diéthyle (Rdt 58%). RMN-¹H: 1.35 (t) 6H; 1.3-3.3 (m) 9H (P-CH₂-CH-NH₂)-CH₂-CH₂; 4.0 (qui) 4H; 7.1 (s) 5H. IR 3280-3360 (ν_{NH₂}) 1230 (ν_{P=O}).

Cas de l'oxo-2 méthyl-4 pentényl-3,4 phosphonate de diéthyle. Le traitement de 0.94 g (4.0 mmoles) de cétophosphonate permet d'isoler, après 4 jours, 0.42 g d'oxo-2 méthyl-4 pentylphosphonate de diéthyle (Rdt 44%). RMN-¹H: 0.9 (d) 6H; 1.3 (t) 6H; 1.0-2.4 (m) 4H (P-CH₂-C-CH₂) 3.2 (m) 1H; 4.4 (s) 2H. IR 3260-3345 (ν_{NH₂}) 1230 (ν_{P=O}).

Cas de l'oxo-2 thiényl-3 éthylphosphonate de diéthyle. (Rdt 65%) RMN-¹H: 1.3 (t) 6H, 2.0 (q) 2H; 2.1 (s) 2H, 3.7-4.7 (m) 1H, 6.8-7.4 (mu) C₆H₅S. IR 3300-3370 (ν_{NH₂}) 1240 (ν_{P=O}).

Cas de l'oxo-2 phénoxy-3 propylphosphonate de diéthyle. (Rdt 53%) RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.5-2.5 (mu) 4H (P-CH₂-C-NH₂); 3.4 (m) 1H; 3.8 (s) 1H (O-CH₂) 6.6-7.5 (mu) 5H. IR 3300-3390 (ν_{NH₂}) 1240 (ν_{P=O}).

Essai 1, Tableau 3: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.9 (s) 2H; 2.1 (q) 2H; 3.9-4.8 (m) 1H, 4.1 (qui) 4H; 7.3 (s) 5H. IR 3295-3365 (ν_{NH₂}) 1235 (ν_{P=O}). Essai 2, Tableau 3: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.9 (q) 2H; 2.0 (s) 2H, 2.25 (s) 3H; 3.5-4.5 (m) 1H; 4.1 (qui) 4H; 7.0 (mu) 4H. IR 3290-3365 (ν_{NH₂}) 1230 (ν_{P=O}). Essai 4, Tableau 3: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.9 (q) 2H; 2.0 (s) 2H; 3.6-4.5 (m) 1H; 4.1 (qui) 4H; 6.7-7.5 (m) 4H. IR 3300-3370 (ν_{NH₂}) 1220 (ν_{P=O}). Essai 5, Tableau 3: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.9 (q) 2H; 1.9 (s) 2H; 3.6-4.6 (m) 1H; 4.1 (qui) 4H; 6.9-7.5 (m) 4H. IR 3290-3370 (ν_{NH₂}) 1230 (ν_{P=O}). Essai 6, Tableau 3: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.9 (s) 2H, 2.0 (q) 2H; 4.0 (m) 1H; 4.1 (qui) 4H; 5.8 (s) 2H; 6.4-7.0 (m) 3H. IR 3300-3380 (ν_{NH₂}) 1240 (ν_{P=O}).

Amination reductrice d'oxo-2 alkylphosphonates en présence d'amine primaire ou secondaire. Mode opératoire général. Dans un erlenmeyer de 100 ml, hermétiquement bouché, un mélange de composé carbonylé (10 mmoles), d'amine (60 mmoles), de cyanoborohydrure de sodium (6 mmoles) et d'acide HCl (20 m-équivalents)-introduits sous forme d'une solution 8-10 M de HCl sec dans MeOH-est agité magnétiquement à température ambiante (voir Tableau 2). Lorsque la réaction est terminée, la suspension est traitée comme dans le cas de l'acétate d'ammonium pour conduire à un N-alkylaminophosphonate, dont la pureté est contrôlée par RHM-¹H et IR.

Essai 1, Tableau 2: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.25 (d) 3H; 1.6-2.2 (mu) 2H; 2.0 (s) 1H; 2.2 (s) 3H; 2.6-3.3 (mu) 1H; 4.1 (qui) 4H. IR 3310 (ν_{N-H}) 1230 (ν_{P=O}). Essai 2, Tableau 2: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.2 (m) 3H; 1.6-2.2 (mu) 2H; 2.0 (s) 1H; 2.5-3.4 (mu) 3H (CH-N-CH₂); 4.1 (qui) 4H. IR 3285 (ν_{N-H}) 1230 (ν_{P=O}). Essai 3, Tableau 2: RMN-¹H: 0.7-1.8 (m) 12H; 1.3 (t) 6H; 1.6-2.2 (mu) 2H; 2.6 (t)

Tableau 6. Caractéristiques analytiques des acides aminophosphoniques

Formule	δ (ppm)	multiplicité ($J_{\text{H-H}}$ en Hz)	RMS- ^1H			Analyse élémentaire			Infrarouge cm^{-1}	
			$J_{\text{H-H}}$	$J_{\text{H-H}}$	$J_{\text{H-H}}$	C	N	H	massif	$\nu_{\text{P-C}}$
			$J_{\text{H-H}}$	$J_{\text{H-H}}$	$J_{\text{H-H}}$	Trouvé/(Calculé)	Trouvé/(Calculé)	Trouvé/(Calculé)	$\nu_{\text{P-C}}$	$\nu_{\text{P-C}}$
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$	2,0 q(7,19) P-CH ₂	3,4 s 4,1 m CH-N	1,45 d(6,5) CH ₃	26,0 (25,9)	10,5 (10,1)	7,3 (7,2)	2400 3 3300	1165-1020-930	765	
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1,3 s 2,2 mu P-CH ₂ -C-CH ₂	3,0 s 3,8 m CH-N	1,0 t(7) CH ₃	31,4 (31,4)	9,1 (9,15)	7,7 (7,9)	2300 3 3200	1145-1015-915	755	
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	1,5 s 2,3 mu P-CH ₂ -C-CH	2,9 s 3,7 m CH-N	1,0 d(7) C(CH ₃) ₂	36,0 (35,9)	7,9 (8,4)	8,5 (8,4)	2200 3 3100	1150-990-920	770	
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,3 s 2,0 mu P-CH ₂	2,7 s 3,5 m CH-N	1,0 s C(CH ₃) ₃	39,8 (39,8)	7,7 (7,7)	8,9 (8,9)	2400 3 3100	1160 - 930	740	
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	1,7 s 3,2 P-CH ₂ -CH		0,2 s 1,5 m -CH-CH ₂ -CH-CH ₂	36,0 (36,4)	8,5 (8,5)	7,5 (7,2)	2400 3 3100	1150-975-900	755	
$\text{HO}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	0,6 s 2,3 m P-CH ₂ -C-(CH ₂) ₄ -CH ₃	3,1 s 4,0 m CH-N		43,2 (43,1)	7,4 (7,2)	9,2 (9,3)	2400 3 3100	1170-995-930	780	

Tableau 6 (Contd.)

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	0,6 à 2,5 m autre que CH-N	3,2 à 4,1 m CH-N			47,9 (48,4)	6,3 (6,3)	9,8 (9,9)	2400 à 3100	1170-995-935	775
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	1,2 à 2,3 m P-CH ₂ -C-CH ₂ -CH	3,1 à 4,0 m CH-N	1,0 s d(5) C(CH ₃) ₂		39,5 (39,8)	7,6 (7,7)	8,7 (8,9)	2400 à 3100	1155-990-930	760
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	1,4 à 2,4 m P-CH ₂ -C-CH ₂	3,1 à 4,0 m CH-N	1,05 s CH ₃		42,9 (43,1)	7,0 (7,2)	9,15 (9,3)	2400 à 3100	1140-1030-915	755
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	2,4 q(7,19) P-CH ₂	vers 4,7 m CH-N	7,5 s C ₆ H ₅		47,5 (47,8)	7,1 (7,0)	5,8 (6,0)	2200 à 3100	1130-1010-920	750
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	2,3 q(6,5-18) P-CH ₂	3,6 à 4,4 m CH-N	3,0 à 3,3 m -CH ₂ - 7,4 s C ₆ H ₅		49,9 (50,2)	6,3 (6,5)	6,3 (6,5)	2400 à 3100	1140-915	750
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	2,5 q(7,19) P-CH ₂	4,1 à 4,8 m CH-N	2,3 s -CH ₃ 7,3 s C ₆ H ₄		50,3 (50,2)	6,6 (6,5)	6,55 (6,5)	2200 à 3100	1135-920	740
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F} \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	2,7 q(7,5,20) P-CH ₂	4,8 s déd. (7,5-7,5) CH-N	7,0 à 7,8 mu C ₆ H ₄		43,9 (43,8)	6,2 (6,4)	5,1 (5,1)	2200 à 3100	1130-1015-915	745
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	2,65 q(7,5-19) P-CH ₂	vers 4,0 mu CH-N	7,5 s C ₆ H ₄		40,6 (40,8)	6,0 (5,9)	4,7 (4,7)	2200 à 3100	1130-1020-910	770
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \\ \oplus \text{NH}_3 \end{array}$	1,8 à 3,1 m CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ -	3,3 à 4,1 m CH-N	7,5 s C ₆ H ₅		52,2 (52,4)	6,1 (6,0)	7,2 (7,0)	2200 à 3300	1150-925	755

Tableau 6 (Contd.)

	2,7 q (7,5-20) P-CH ₂	4,95 m CH-N		7,2 à 7,8 m C ₆ H ₅ S	34,7 (34,8)	6,8 (6,8)	5,0 (4,8)	2200 à 3150	1120-1010-925	770
	1,1 à 2,8 m CH ₂ -C-(CH ₂) ₂	3,2 à 4,1 m CH-N			30,5 (30,5)	6,8 (7,1)	6,3 (6,1)	2200 à 3200	925	760
	1,5 à 2,3 m P-CH	3,2 à 4,0 m CH-N	1,1 à 1,5 m P-C-CH ₃	1,0 d(7,5) N-C-CH ₃	31,2 (31,4)	9,0 (9,15)	8,1 (7,9)	2200 à 3200	1130-925	725
	0,7 à 2,4 m autre que CH-N	3,3 à 4,3 m CH-N			35,9 (35,9)	8,3 (8,4)	8,55 (8,4)	2200 à 3300	1135-1060-920	760
	1,95 q(7,5-18) P-CH ₂	vers 3,5 m CH-N	1,5 d(7) CH ₃ -C	2,7 m N-CH ₃	31,0 (31,4)	8,85 (9,15)	7,3 (7,9)	2400 à 3200	1135-1030-935	770
	1,9 q (7,18) P-CH ₂	vers 3,4 m CH-N	1,4 d(6) CH ₃	3,1 q(7) N-CH ₂	35,6 (35,9)	8,2 (8,4)	8,5 (8,4)	2300 à 3200	1140 1020-930	760
	1,7 à 2,3 m P-CH ₂	3,2 à 4,0 m CH-N	1,4 d(7) CH ₃	4,2 m N-CH ₂	7,4 m C ₆ H ₅	6,2 (6,1)	6,9 (7,0)	2000 à 3200	1150-1050-910	750
	0,7 à 2,3 P-CH ₂ -C-CH ₃ N-C-(CH ₂) ₂ -CH ₃	2,8 à 3,9 m CH-N-CH ₂			43,0 (43,1)	7,3 (7,2)	9,0 (9,3)	2000 à 3300	1150-1050-910	750
	1,9 q(7,18) P-CH ₂	3,1 à 3,6 m CH-N	1,4 d(7) CH ₃	3,6 d(6) N-CH ₂		-	-	2100 à 3200	1140-1030-920	750
	1,7 à 2,3 m P-CH ₂	vers 3,5 m CH-N	1,4 d(6) C-CH ₃	2,7 m N(CH ₃) ₂	35,7 (35,9)	8,2 (8,4)	8,1 (8,4)	2000 à 3200	1140 1050-915	750

2H; 2.7–3.3 (mu) 1H; 3.6 (s) 1H; 4.1 (qui) 4H. IR 3290 (ν_{N-H}) 1230 ($\nu_{P=O}$). Essai 4, Tableau 2: RMN-¹H: 1.0–2.4 (mu) 5H (P-CH₂-C-CH₃); 1.3 (t) 6H; 2.5 (s) 1H; 2.5–3.4 (m) 1H; 3.7 (s) 2H; 4.1 (qui) 4H; 7.2 (s) 5H. IR 3300 (ν_{N-H}) 1230 ($\nu_{P=O}$). Essai 5, Tableau 2: RMN-¹H: 1.0–2.1 (mu) 5H; 1.3 (t) 6H; 2.4 (s) 1H; 2.7–3.4 (mu) 3H (CH₂-N-CH-) 4.1 (qui) 4H; 4.8–6.4 (mu) 3H. IR 3300 (ν_{N-H}) 1240 ($\nu_{P=O}$). 1610 ($\nu_{C=C}$). Essai 6, Tableau 2: RMN-¹H: 1.3 (t) 6H; 1.3 (mu) 3H; 1.6–2.1 (mu) 2H; 2.35 (s) 6H; 2.8–3.5 (mu) 1H; 4.1 (qui) 4H. IR 1230 ($\nu_{P=O}$).

Hydrolyse des aminophosphonates—mode opératoire général

Dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant à reflux, 5 mmoles d'aminophosphonate sont mis en solution dans 15 ml de HCl 8M. Le mélange est porté 18 h au reflux. Après refroidissement, la solution est diluée par 15 ml d'eau, lavée au CH₂Cl₂ (2 × 30 ml). L'eau est éliminée à l'évaporateur rotatif. Le résidu se présente généralement sous forme d'une huile orangée qui est reprise par 30 ml d'eau puis évaporée de nouveau. Ces deux opérations sont répétées quatre fois afin d'éliminer le maximum de HCl. L'huile obtenue est reprise par 50 ml d'eau permutée afin d'obtenir une solution en acide aminophosphonique à 1 à 2% en poids. A ce stade, on procède à une décoloration à chaud en présence de noir animal. On obtient une solution limpide incolore, qui est placée dans une ampoule de coulée et traverse une colonne de verre de ϕ 16 mm de 150 mm de hauteur remplie de résine Amberlite IRA 410, préalablement mise sous forme OH⁻ et lavée jusqu'à neutralité par de l'eau permutée, de bas en haut à un débit de 1.5 ml/minute environ. La coloration de la partie inférieure de la résine passe du brun au jaune. La colonne est ensuite lavée par de l'eau permutée jusqu'à neutralité de l'éluat.

On passe ensuite, toujours dans le même sens, une solution d'acide acétique à 5% en poids. La partie supérieure de la résine se colore en jaune et la fraction d'élution, dont le pH est compris entre 6 et 3, est conservée. Elle est évaporé au vide de la trompe à eau. Le résidu est repris à l'eau et évaporé à nouveau afin d'éliminer l'acide acétique. L'évaporation à sec conduit à l'acide aminophosphonique qui est séché sous vide à 113° (pistolet à n-BuOH). Les caractéristiques spectrales des acides aminophosphoniques nouveaux sont rassemblées dans le Tableau 6.

REFERENCES

¹F. A. Cotton et R. A. Schunn, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2394 (1963); C. N. Lestas et M. R. Truter, *Ibid.* **85**, 738 (1963); C. M. Mikulski, W. Henry, L. L. Pytlewski et N. M. Karayannis, *J.*

Inorg. Nucl. Chem. **40**, 769 (1978); D. Sevdic et H. Meider-Gorican, *J. Less. Common Metals* **27**, 403, (1972); P. Bronzan et H. Meider-Gorican, *Ibid.* **29**, 407 (1972); J. L. Martin, Thèse Strasbourg (1980).

²G. Sturtz, *Les phosphonates en Synthèse Organique*, Colloque CNRS, p. 217 (1970); J. Boutagy et R. Thomas, *Chem. Rev.* **74**, 87 (1974); W. S. Wadsworth, *Organic Reactions* **25**, 73 (1977).

³W. S. Emerson, *Ibid.* **4**, 174 (1948); M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*. Wiley Interscience, New York (1971); C. A. Grob et W. Krasnobajew, *Helv. Chim. Acta* **47**, 2145 (1964); L. Haskelberg, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2811 (1948); H. Zondler, *Brev. All.* 2,358,836 (1972); *Chem. Abstr.* **81**, 78,085 (1974); A. F. Isbell, L. F. Englert et H. Rosenberg, *J. Org. Chem.* **34**, 755 (1969).

⁴M. L. Moore, *Organic Reactions*, **5**, 301 (1949); O. Wallach, *Ann. Chem.* **343**, 54 (1905); R. Leuckart, *Chem. Ber.* **2341** (1885); W. Eischweiler, *Ibid.* **38**, 880 (1905); H. T. Clarke, H. B. Gillespie et S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).

⁵H. O. House *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, London (1972); E. R. H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* **5**, 23 (1976); Y. Watanabe, M. Yamashita, T. Mitsudo, M. Tanaka et Y. Tagami, *Tetrahedron Letters* 1879 (1974); G. P. Boldrini, M. Panunzio et A. Umami-Ronchi, *Synthesis* 733 (1974); H. C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*. Cornell University Press (1972); K. D. Berlin, N. K. Roy, R. T. Claunch et D. Bude, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4494 (1968); K. A. Schellenberg, *J. Org. Chem.* **28**, 3259 (1969); R. F. Borch et H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3996 (1969); C. F. Lane, *Synthesis* 135 (1975); R. F. Borch et A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **37**, 1673 (1972).

⁶R. F. Borch, M. D. Bernstein et H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2897 (1971).

⁷F. Mathey et P. Savignac, *Tetrahedron* **34**, 649 (1978); F. Mathey et P. Savignac, *Synthesis* 766 (1976).

⁸M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*. Wiley-Interscience, New York (1971).

⁹R. O. Hutchins, B. E. Moryanoff et C. A. Milewski, *Chem. Comm.* 1097 (1971); R. O. Hutchins et K. D. Kandaşamy, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6131 (1973).

¹⁰R. P. Cross et P. Fugassi, *Ibid.* **71**, 223 (1949).

¹¹F. F. Blicke et J. H. Burckhalter, *Ibid.* **64**, 477 (1942).