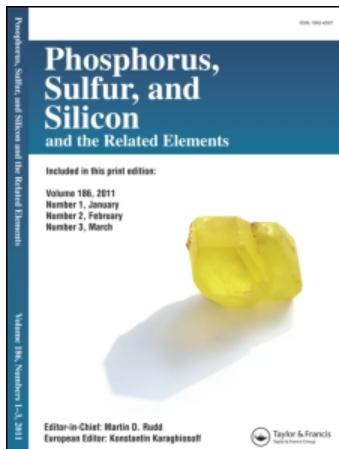


This article was downloaded by:
On: 30 January 2011
Access details: Access Details: Free Access
Publisher Taylor & Francis
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE DE DERIVES DIAMIDIQUES N-PHOSPHORYLES D'AMINOACIDES

M. Mulliez^a

^a Equipe de recherche n° 15 du C.N.R.S.; Institut de Biochimie, Université PARIS-SUD, ORSAY, FRANCE

To cite this Article Mulliez, M.(1980) 'SYNTHESE DE DERIVES DIAMIDIQUES N-PHOSPHORYLES D'AMINOACIDES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 9: 2, 209 — 220

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648008078242

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078242>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE DE DERIVES DIAMIDIQUES N-PHOSPHORYLES D'AMINOACIDES

M. MULLIEZ†

*Equipe de recherche n° 15 du C.N.R.S.; Institut de Biochimie,
Université PARIS-SUD, 91405 ORSAY (FRANCE)*

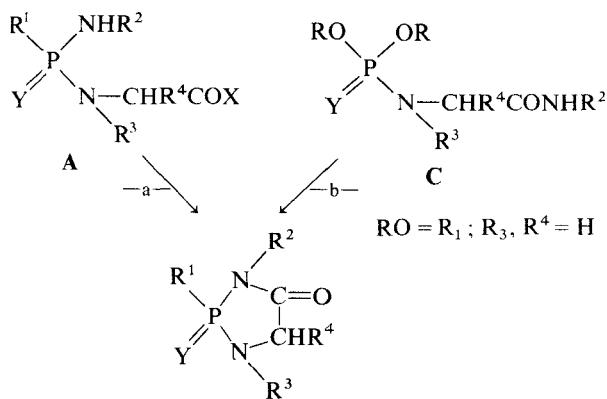
(Received January 18, 1980)

Vingt sept phosphordiamides incorporant un (**3**, **3'**) ou deux (**5**) résidus d'α aminoesters et sept diesters phosphoryles d'α aminoamides (**6**), ont été généralement synthétisés à partir les chlorures d'acide du phosphore tétraèdrique correspondant respectivement **1** et **7**.

Twenty seven phosphordiamides incorporating one (**3**, **3'**) or two (**5**) α aminoester residues and seven aminoamide phosphodiesters (**6**) were synthesised starting generally from the corresponding tetrahedral phosphorus chlorides **1** and **7**, respectively.

INTRODUCTION

Dans un nouveau schéma de synthèse peptidique, la cyclisation (-a) des dérivés N-amino N'-amino-acide du phosphore tétraèdrique **A**, conduisant aux cycles **B** a été postulée¹.



X = OAlk; Y = O, S; R, R¹, R² = Alk, Ar;
R³, R⁴ = H, Alk, Ar;

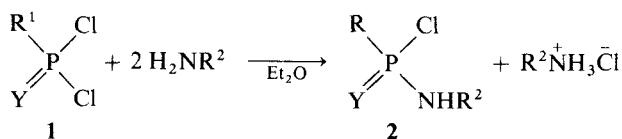
Dans la présente publication, nous reportons (I) la synthèse de dérivés modèles de **A** permettant l'étudier cette cyclisation² et celle (II) de diesters

phosphoriques de glycinamides substitués **C** permettant d'accéder de façon indirecte² (-b-) aux cycles **B**.

RESULTATS

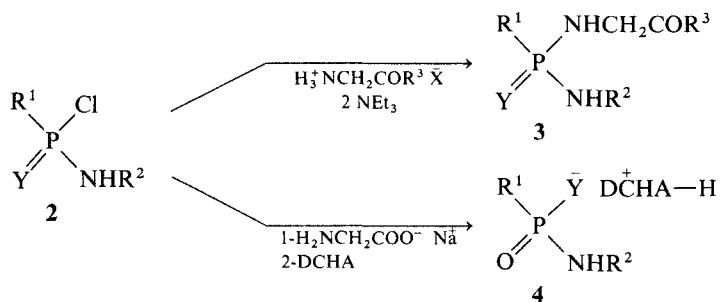
I Synthèse de Phosphordiamides incorporant un ou deux résidus d'α aminoesters

Les composés **A**:**3**, **3'** dans lesquels une amine et un résidu d'α aminoacide sont liés au phosphore sont synthétisés, comme les phosphordiamides mixtes correspondants décrits,³ à partir des dichlorures d'acide **1**. Dans un premier temps les monochlorures **2** (Tableau I), sont synthétisés en général par la réaction:



(les dérivés **2a**, **b** sont préparés suivant la réaction phosphazo⁴). Ensuite, ils sont couplés, en milieu anhydre, avec les esters de la glycine et on isole les dérivés non symétriques **3** (Tableau II). Lorsqu'on opère avec la glycine, en milieu dioxyde-soude en contrôlant le pH avec un titrateur automatique, suivant Schnabel,⁵ on isole les sels le dicyclohexylammonium des acides phosphoramidiques **4**.

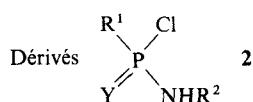
† Adresse actuelle: Cercoa, 2 rue Henry-Dunant, 94320 Thiais (France). Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat d'Etat de M. Mulliez, soutenue le 28/2/78, à Orsay (n° d'enregistrement: 1958).



Les dérivés **3'** d'acides aminés ayant une fonction amine secondaire (Tableau III) sont de même généralement synthétisés via le monochlorure **2**. Lorsque le couplage subséquent ne s'effectue pas (cas des dérivés de la N Phénylglycine) on suit l'autre voie de synthèse possible à partir du dichlorure **1**: formation, dans la pyridine au reflux,

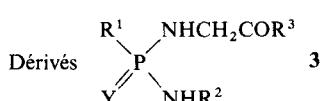
du monochlorure dérivé de l' α aminoester puis couplage *in situ* avec l'amine en excès. Cette voie permettant d'éviter l'isolement du monochlorure **2** instable (*vide infra*), est également utilisée pour la synthèse du dérivé **3'h**. Avex l'ester benzylique de la L-Proline, les deux diastéréoisomères formés sont isolés (**3'a, b**).

TABLEAU I



| No. | Y | R ¹ | R ² | % Rdt. | F °C (solv. de recristallisation) | Analyse ou F °C (litt.) |
|-----|---|---|--------------------------------------|--------|--|---|
| a | O | Ph | Ph | 67 | 140–142 (C ₆ H ₆) | 139–140 (4) |
| b | O | Ph | C ₆ H ₄ Me (p) | 50 | 133–136 (C ₆ H ₆) | 137–138 (4) |
| c | O | PhO | C ₆ H ₄ Me (p) | 75 | 76 (Et ₂ O-hexane) | 76 (11) |
| d | S | PhO | C ₆ H ₄ Me (p) | 31 | huile | –(14) |
| e | S | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ O | Bzl | 94 | 67–70 (Et ₂ O-hexane) | C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ ClPS |
| f | S | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ O | C ₆ H ₁₁ | 85 | 69–72 (Et ₂ O-hexane) | — |
| g | S | CHCl ₂ | Bzl | 94 | 45–47 (hexane) | C ₇ H ₇ NCl ₃ PS |
| h | O | Cl ₃ C | CH ₂ COOBzl | 75 | 75–76 (Et ₂ O-hexane) | C ₁₀ H ₁₀ O ₃ N ₄ Cl ₄ P |

TABLEAU II



| no. | Y | R ¹ | R ² | R ³ | % Rdt. | F °C (solv. de recristallisation) | rf | Analyse |
|-----|---|---|-------------------------------------|------------------|---------------------|--|------|---|
| a | O | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | OBzl | 90 | 110–115(MeOH-Et ₂ O) | 0.80 | C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ P* |
| b | O | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | OMe | 75, 85 ^a | 129–130(MeOH-Et ₂ O) | 0.62 | C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N ₂ P* |
| c | O | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | OBu ^t | 72 | 125–126(MeOH-Et ₂ O) | 0.79 | C ₁₉ H ₂₅ O ₃ N ₂ P |
| d | O | Ph | Ph | OMe | 73 | 137–139(MeOH-H ₂ O) | 0.79 | — |
| e | O | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OBzl | 88 | 83–84 ^b (MeOH-H ₂ O) | 0.88 | C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₂ P |
| f | O | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OMe | 84, 90 ^a | 132–133(MeOH-Et ₂ O) | 0.78 | C ₁₆ H ₁₉ O ₄ N ₂ P |
| g | S | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OBzl | 58 | 132–133(MeOH) | 0.84 | C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ PS* |
| h | S | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ O | Bzl | OEt | 95 | 68–69(MeOH) | 0.88 | C ₁₇ H ₂₀ O ₅ N ₃ PS* |
| i | S | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ O | Bzl | OBu ^t | 67 | 49–53(Et ₂ O-hexane) | 0.89 | — |
| j | S | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ O | C ₆ H ₁₁ | OBu ^t | 59 | 95–97(Et ₂ O-hexane) | 0.82 | — |
| k | O | MeO | C ₆ H ₄ Me(p) | NH ₂ | 90 | 129–131(MeOH-Et ₂ O) | — | C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₃ P |

^a Par transestérification de l'ester benzylique.^b Une autre forme cristallisante fond à 60–62°C (CCl₄-hexane).

TABLEAU II
Dérivés 3: caractéristiques spectrales

| no. | ν N-H | JR (cm ⁻¹) | | ¹ H RMN ^a | | | | | | Constantes de couplage en hertz |
|--|------------|------------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | | ν C=O | R ¹ | R ² | R ³ | NH R ² | NHCH ₂ | CH ₂ | | |
| δ signaux en ppm (multiplicité) | | | | | | | | | | |
| a | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| b ^b | 3380, 3200 | 1740 | — | 7.8-7.5-6.95(mf) | 3.55(s) | masqué H Arom. | 5.2(quint) | 3.62(q) | 3 J _{NHCH₂} = 6.75; 2 J _{PNHCH₂} = 12; | 3 J _{PCH} = 11.3 |
| c | 3320, 3200 | 1725 | — | 7.8-7.5-6.95(mf) | 1.3(s) | masqué H Arom. | 5(sex) | 3.5(q) | 3 J _{NHCH₂} = 7; 2 J _{PNHCH₂} = 11; | 3 J _{PCH₂} = 12 |
| d | 3370, 3190 | 1735 | — | 7.8-7.5-6.95(mf) | 3.55(s) | masqué H Arom. | 5.5(quint) | 3.65(q) | 3 J _{NHCH₂} = 6.7; 2 J _{PNHCH₂} = 11.7; | 3 J _{PCH₂} = 12.3 |
| e | 3340 | 1700 | — | 7.34-7.0(mf) | 5.1(s):CH ₂ | 7.8(d) | 5.7(quint) | 3.7(q) | 2 J _{PNHAR} = 9; 2 J _{PNHCH₂} = 12.7; | 3 J _{PCH₂} = 12; 3 J _{CH₂NHCO} = 7.4; |
| f | 3370, 3190 | 1735 | — | 7.25 + 7.05(2s) | 3.55(s) | 7.75 ^c (d) | 5.6(sex,d avec irr. à 5.6) | 3.65(q,d avec irr. à 5.6) | 2 J _{PNHAR} = 9; 2 J _{PNHCH₂} = 12; | 3 J _{PCH₂} = 12; 3 J _{NHCH₂CO} = 6.7; |
| g | 3370, 3280 | 1720 | — | 2.2(s):CH ₃ | 7.3(mf) | 7.95(d) | 5.11(quint) | 3.75(q) | 2 J _{PNHAR} = 10.5; 2 J _{PNHCH₂} = 14.7; | 3 J _{PCH₂} = 14.9; 3 J _{CH₂NHCO} = 6; |
| h | 3290 | 1745 | — | 7.45(mf) | 1.26(l):CH ₃ | — | 6.05(m) | 3.8(q,d avec irr. à 5.85) | 3 J _{PCH₂} = 14; 3 J _{NHCH₂Ph} = 7; | 3 J _{PCH₂} = 15; 3 J _{NHCH₂CO} = 7; |
| i | 3360, 3290 | 1735 | — | 7.3(mf) | 8.25(a) | 4.1(g,d avec irr. à 5.85):CH ₂ | — | 3.6(q,d avec 5.85(sex)) | 3 J _{PCH₂} = 12; 3 J _{NHCH₂Ph} = 6.7; | 3 J _{PCH₂} = 13.5; 3 J _{NHCH₂CO} = 6.7; |
| j ^d | 3410, 3240 | 1630 | 3.6(d) | 6.9(s) | 7.2(s):C ₆ H ₄ | 7.55(d) | — | 3.55(quint) avec D ₂ O | 3.55(q,d avec D ₂ O) | 2 J _{PNHAR} = 9; 3 J _{PCH₂} = 12; |
| k ^d | 3180 | — | — | — | 2.2(s):CH ₃ | — | — | — | — | 3 J _{NHCH₂} = 6.8; 3 J _{PNHCH₂} = 12; |
| | | | | | | | | | | 3 J _{POCH₃} = 12; |

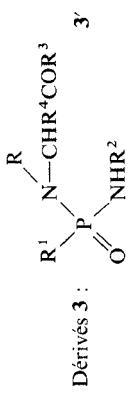
^a Spectres pris dans le DMSO-d₆.

^b ν P=O 1200 cm⁻¹.

^c δ 6.35 dans CDCl₃.

^d ν P=O 1195 cm⁻¹.

TABLEAU III



| No. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | % Rdt. | F °C (solv. de recristallisation) | rf | Analyse |
|----------------|------------------|-------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|--|------|--|
| a ^a | Ph | Ph | OBzI | —(CH ₂) ₃ — | —(CH ₂) ₃ — | 62 | 162-163(MeOH-H ₂ O) | 0.93 | C ₂₄ H ₅ O ₃ N ₂ P |
| b ^b | Ph | Ph | OBzI | —(CH ₂) ₃ — | —(CH ₂) ₃ — | 63 | 156-157(MeOH-H ₂ O) | 0.77 | C ₂₄ H ₅ O ₃ N ₂ P |
| c | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | OMe | H | Ph | 62 ^c | 117-120 (CCl ₄ -éther diisopropyle) | 0.65 | C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ P* |
| d | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OMe | H | Ph | 63 ^c | 94-96(MeOH) | 0.70 | C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₂ P |
| e | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OMe | H | Me | 73 ^d | 122-123(MeOH) | 0.77 | C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ P |
| f | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | OEt | H | Me | 65 | 126-127(MeOH) | 0.62 | C ₁₈ H ₁₃ O ₄ N ₂ P* |
| g | PhO | C ₆ H ₄ Me(p) | NHBzI | H | Me | 73 | 127-128(MeOH) | 0.85 | C ₂₃ H ₂₆ O ₃ N ₃ P |
| h | CHF ₂ | BzI | OEt | H | Me | 12 ^c | 38-40 (éther diisopropyle) | 0.90 | — |

^a $[\alpha]_D^{22} = -81.4^\circ$ ($c = 2$, MeOH); $[\alpha]_D^{24} = -78.5$ ($c = 2$, pyridine); produit insoluble dans un mélange C_6H_6 (1 vol.)-Et₂O (2 vol.).

^b $[\alpha]_D^{22} = -59.2^\circ$ ($c = 2$, MeOH); produit soluble dans un mélange C₆H₆ (1 vol)-Et₂O (2 vol).

^c Rendement global à partir du dichlorure (réaction dans la pyridine).

^d Par transestérification de l'ester éthylique.

TABLEAU III'
Dérivés 3; caractéristiques spectrales

| No | I.R. (cm^{-1}) | | $^1\text{H RMN}$ | | | | | | Constantes de couplage en hertz |
|----------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|---|
| | $\nu \text{ N-H}$ | $\nu \text{ C=O}$ | Solv. | CH_2 ($\text{R}^4 \equiv \text{H}$) | R^5 | R^1 | R^2 | R^3 | |
| a | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| b | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| c ^a | 3180 | 1750 | CCl ₄ | 4.2(d) | — | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2} = 10.5; ^2J_{\text{PNH}} = 9$ |
| d ^b | 3200 | 1750 | CCl ₄ | 4.25(d) | — | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2} = 11$ |
| e | 3160 | 1750 | CDCl ₃ | 3.9(d) | 2.8(d) | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2} = 12; ^3J_{\text{PNCH}_3} = 9$ |
| f | 3160 | 1750 | CDCl ₃ | 3.85(d) | 2.8(d) | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2,\text{CO}} = 12; ^3J_{\text{PNCH}_3} = 9.3;$ |
| g | 3270, 3170 | 1640 | CDCl ₃ | 3.75(d) | 2.7(d) | — | — | — | $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.15$ |
| h | 3220 | 1740 | DMSOD ₆ | 3.85(d) | 2.7(d) | 6.2(sex) | — | — | $^2J_{\text{PNHAR}} = 10; ^3J_{\text{NHCH}_2\text{Pb}} = 5.7;$ |
| | | | | | | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2,\text{CO}} = 11; ^3J_{\text{PNCH}_3} = 10$ |
| | | | | | | — | — | — | $^2J_{\text{PCCH}_2} = 25; ^3J_{\text{PCCH}_2,\text{CO}} = 48;$ |
| | | | | | | — | — | — | $^3J_{\text{PCCH}_2,\text{CO}} = 10.7; ^3J_{\text{PNCH}_3} = 8.7$ |
| | | | | | | — | — | — | $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.25$ |

^a $\nu \text{ P=O} 1175 \text{ cm}^{-1}$.

^b $\nu \text{ P=O} 1180 \text{ cm}^{-1}$.

Les esters méthyliques **3'b,f** et **3'e** sont aussi préparés par transestérification, en présence de triéthylamine, des esters **3a,e**, et **3'f**. En présence d'ammoniac dans le MeOH, il y a ammonolyse au niveau de carboxyle et transestérification au niveau du phosphoryle (**3e** → **3k**), cette dernière réaction résultant² de la formation intermédiaire du cycle **B** correspondant qui n'est pas ammonolysé mais méthanolysé.

La voie de synthèse des dérivés non symétriques **3, 3'** est limitée par l'instabilité des monochlorures **2**, qui se dimérisent facilement sous l'effet de la chaleur⁶ ou des bases⁷: suivant la littérature, à notre connaissance, lorsque l'hétéroatome Y est l'oxygène et l'amine est primaire, seulement deux dérivés ont été isolés^{8,9}; lorsque l'amine est secondaire¹⁰ ou aromatique,¹¹ les monochlorures **2** sont plus facilement isolables, bien que restant d'une stabilité limitée^{12,13}. Lorsque l'hétéroatome Y est le soufre, les dérivés **2** sont facilement préparés.¹⁴ Aussi pour l'obtention de dérivés dans lesquels le phosphoryl est lié à deux résidus d'aminoesters (dérivés **5**; Tableau IV), nous avons utilisé une voie de synthèse évitant l'isolement du monochlorure intermédiaire en opérant soit en présence de triéthylamine (A), soit de pyridine (B).

On n'observe pas de couplage par la méthode A lorsque le sel d'aminoester, n'est pas bien soluble dans le solvant utilisé (THF, CH₂Cl₂, MeCN). Par contre lorsqu'on opère dans la pyridine (méthode B) les diamides symétriques **5**, sont formés¹⁵; cependant, l'anion X⁻ ne doit pas alors être le paratoluène sulfonate, car celui-ci peut être en compétition avec l'aminoester dans la substitution sur le phosphore.

Les dérivés **3, 3', 5** sont des solides facilement cristallisés, particulièrement lorsque R¹ = OPh et R₂ = NHC⁶H⁴Me (p). Ils sont homogènes en chromatographie sur couche mince de gel de silice. Leur solubilité dans les solvants organiques est beaucoup plus importante lorsque Y = S, que lorsque Y = 0.

Les spectres IR et ¹H RMN (tableaux II', III', IV') confirment la structure de ces dérivés. Dans certains cas (voir notamment **5 a, b, c**) les spectres IR montrent clairement des associations par liaisons hydrogène. Les spectres de ¹H RMN montrent des signaux bien séparés s'ils sont pris dans DMSO-d₆: à 3.7 ppm, correspondant au méthylène de la glycine (quadruplet, ³J_{PCH₂} ~ 12 Hz et ³J_{NHCH₂} ~ 7 Hz); à 5.5 ppm correspondant aux

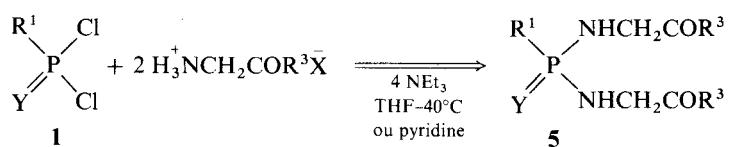
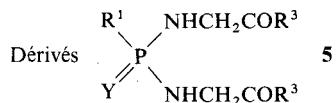


TABLEAU IV



| No. | Y | R ¹ | R ³ | % Rdt. | F °C (solv. de recristallisation) | rf | Analyse |
|-----|---|---|----------------|-----------------|-----------------------------------|------|--|
| a | S | Ph | OEt | 62 ^a | 45-47 (éther diisopropylique) | 0.88 | C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₂ PS* |
| b | O | Ph | NHBzI | 54 | 158-159 (MeOH-THF) | 0.78 | C ₂₄ H ₂₇ O ₃ N ₄ P* |
| c | S | PhO | OBzI | 87 | 75-77 (MeOH) | 0.70 | C ₂₄ H ₂₅ O ₅ N ₂ PS* |
| d | O | Me | OBzI | 61 | 74-76 (Et ₂ O) | 0.73 | C ₁₉ H ₂₃ O ₅ N ₂ P* |
| e | S | Me | OBzI | 89 | 88-89 (MeOH-Et ₂ O) | 0.89 | C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N ₂ PS |
| f | O | CHF ₂ | OBzI | 32 | 76-78 (MeOH-H ₂ O) | 0.85 | C ₁₉ H ₂₁ O ₅ N ₂ PF ₂ |
| g | O | CHCl ₂ | OBzI | 76 | 86-88 (MeOH-H ₂ O) | 0.80 | C ₁₉ H ₂₁ O ₅ N ₂ PCl ₂ |
| h | O | (p) O ₂ NC ₆ H ₄ | OBzI | 48 | 115-117 (AcOEt) | 0.90 | C ₂₄ H ₂₄ O ₇ N ₃ P |

^a Par réaction dans la pyridine en présence 2.2 équiv. de Gly-OEt-HCl.

TABLEAU IV
Dérivés 5 : caractéristiques spectrales

| No. | ν_{NH} (cm $^{-1}$) | $\nu_{\text{C=O}}$ | Solv. | ^1H RMN | | | R^3 | Constantes de couplage en herz |
|----------------|---------------------------------|--------------------|---|---|---|--|--|--|
| | | | | \mathbf{R}^1 | NH | CH ₂ | | |
| a | 3360, 3230 | 1745, 1720 | DMSOd ₆ | 7.9-7.5(<i>m</i>) 8-7.4(<i>m</i>) 7.8-7.5(<i>m</i>) | 5.6(<i>sext</i>) 3.7(<i>m</i>) 5.05(<i>quint</i>) | 3.7(<i>q</i>) 3.7(<i>m</i>) 3.45(<i>q,d</i> + D ₂ O) | 4.1(<i>q</i>):2CH ₂ :1.2(<i>q</i>):2CH ₃ 4.1(<i>q</i>):2CH ₂ :1.2(<i>q</i>):2CH ₃ 8.9H _{1,0} + D ₂ O):2NH; | $^2J_{\text{PNH}} = 11$; $^3J_{\text{PNCH}_3} = 14$; $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_1} = 7.4$; $^3J_{\text{PNCH}_2\text{CO}} = 12$; $^3J_{\text{NHCH}_2\text{CO}} = 6$ |
| b | 3420, 3390 | 1670, 1650 | DMSOd ₆ | — | — | — | 7.35(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ : 4.3(<i>d,s</i> + D ₂ O):2CH ₂ | $^3J_{\text{PNCH}_2} = 6$; $^3J_{\text{PNCH}_2\text{CO}} = 10$ |
| c | 3360, 3340 | 1725 | DMSOd ₆ | 7.2(<i>s</i>) 7.15(<i>s</i>) 1.2(<i>d</i>) | 5.6(<i>sext</i>) — 4.5(<i>sext</i>) | 3.7(<i>q</i>) 3.8(<i>d</i>) 3.6(<i>q,d</i> irr à 4.5) | 7.35(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.1(<i>q</i>):2CH ₂ 7.25(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.16(<i>q</i>):2CH ₂ 7.2(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.16(<i>s</i>):2CH ₂ | $^2J_{\text{PNH}} = 11.3$; $^3J_{\text{PCCH}_3} = 14.3$; $^3J_{\text{PCH}_2} = 12$; $^3J_{\text{NHCH}_3} = 7$ $^2J_{\text{PCH}} = 12$; $^2J_{\text{PCH}_1} = 12.6$; |
| d ^a | 3230 | 1740 | DMSOd ₆ | 1.7(<i>d</i>) | 4.8(<i>sext</i>) | 3.7(<i>q,d</i> irr à 4.8) | 7.4(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.16(<i>s</i>):2CH ₂ | $^3J_{\text{PCH}_2} = 12$; $^3J_{\text{NHCH}_3} = 7.2$ |
| e | 3380, 3280, | 1750, 1730 | DMSOd ₆ | 1.7(<i>d</i>) | 6(<i>sext</i>) | 3.7(<i>q,d</i> irr à 4.8) | 7.3(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.1(<i>s</i>):2CH ₂ | $^2J_{\text{PNH}} = 10.5$; $^3J_{\text{NHCH}_3} = 6.75$; |
| f ^b | 3360, 3140 | 1735 | DMSOd ₆ | 6(<i>sext</i>) | 5.2(<i>m,O</i> + D ₂ O) | 3.6(<i>q,d</i> + D ₂ O) | 7.3(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.1(<i>s</i>):2CH ₂ | $^2J_{\text{PCH}} = 15$; $^3J_{\text{PCCH}_3} = 13.5$ $^2J_{\text{PCH}} = 30$; $^2J_{\text{PCH}_1} = 25$; $^3J_{\text{PCCH}_3} = 11.3$ |
| g | 3220 | 1735 | CDCl ₃ DMSOd ₆ | 6.1(<i>sext</i>) 6.25(<i>s</i>) | 3.9(<i>m</i>) 5.2(<i>sext</i>) | 3.9(<i>d</i>) 3.8(<i>q</i>) | 7.35(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.15(<i>s</i>):2CH ₂ 7.4(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.20(<i>s</i>):2CH ₂ | $^2J_{\text{PCH}} = 50$; $^2J_{\text{PCH}_1} = 25$; $^3J_{\text{PCCH}_3} = 11.3$ $^3J_{\text{NHCH}_3} = 7.3$; $^3J_{\text{PCH}_1} = 12$; |
| h | 3220 | 1730 | DMSOd ₆ | 8.2-8(<i>m</i>) | 5.25(<i>quint</i>) | 3.75(<i>q</i>) | 7.25(<i>s</i>):2C ₆ H ₅ :5.1(<i>s</i>):2CH ₂ | $^2J_{\text{PNH}} = 10$ $^3J_{\text{NHCH}_2\text{CO}} = 6$; $^3J_{\text{PCCH}_3} = 12$ |

^a $\nu_{\text{P=O}} 1190 \text{ cm}^{-1}$.^b $\nu_{\text{P=O}} 1200 \text{ cm}^{-1}$.

TABLEAU V

| no. | Y | R | R ² | Conditions de la synthèse | F °C (solv. de recristallisation) | | rf | Analyse |
|-----|---|----|-------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------|--|
| | | | | | % Rdt. | °C (solv. de recristallisation) | | |
| a | O | Me | C ₆ H ₄ Me(p) | transestérification de 6b en présence de méthyleate (a) ou de NEt ₃ (b) | 30(a), 70(b) | 127-128(H ₂ O) | 0.81 | C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ P |
| b | O | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | à partir de (PhO) ₂ P(O)Cl | 79 | 149-150(DMF-Et ₂ O) | 0.88 | C ₂₁ H ₂₁ O ₄ N ₂ P [*] |
| c | O | Et | C ₆ H ₄ Me(p) | à partir du diéthylphosphite ¹⁷ | 95 | 92-93(AcOEt-hexane) | 0.80 | C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N ₂ P [*] |
| d | O | Et | Me | à partir de N ₃ CH ₂ -CONHMe ²⁰ et du triéthylphosphite, et acidolysé ¹⁹ | 35 | 50-52(Et ₂ O-hexane) | 0.70 | — |
| e | O | Ph | BzL | à partir de (PhO) ₂ P(O)Cl | 77 | 87-89(THF-H ₂ O) | 0.85 | C ₂₁ H ₂₁ O ₃ N ₂ PS |
| f | S | Ph | C ₆ H ₄ Me(p) | à partir de (PhO) ₂ P(S)Cl ³⁰ | 92 | 115-117(Et ₂ O-hexane) | 0.80 | C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₂ PS |
| g | S | Me | C ₆ H ₄ Me(p) | transestérification de 6f en présence de méthyleate | 92 | 86-88(MeOH-H ₂ O) | 0.90 | C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₂ PS |

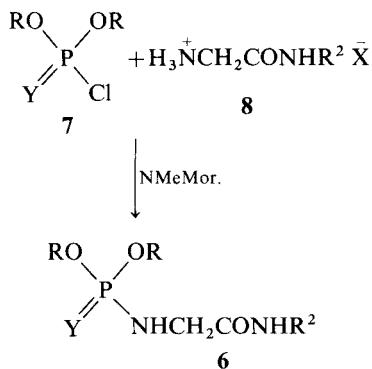
TABLEAU V
Dérivés 6: caractéristiques spectrales

| no. | I.R. (cm ⁻¹) | ¹ H RMN | | | | | | Constantes de couplage en hertz | |
|-----|---------------------------|--------------------|--|---|--|--|------------------|---------------------------------|--|
| | | v N-H | v C=O | Solvant | R | NHCH ₂ | R ² | NHR ² | CH ₂ |
| a | 3280, 3260, 3100 | 1675 | DMSO _d ₆ | 3.6(<i>a</i>) | 5.26(<i>quint</i>) 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 7.2(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 9.8(<i>s</i>) | 3.7(<i>q</i>) | ² J _{PtHCH₂} = 12.3; ³ J _{NHCH₂} = 7.3; ³ J _{PtCH₂} = 11 |
| b | 3280 | 1660 | DMSO _d ₆ | 7.3(<i>s</i>) | 6.2(<i>quint</i>) 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 7.25(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 9.75(<i>s</i>) | 3.8(<i>q,d</i> irr 6.2) | ³ J _{PtCH₂} = 12; ³ J _{NHCH₂} = 6; ² J _{PtNHCH₂} = 12; ³ J _{NH} = 8.5 ³ J _{PtCH₂} = 12; ³ J _{NHCH₂} = 6; ³ J _{AB} = 8.5 |
| c | 3240 | 1650 | CCl ₄ + DMSO _d ₆ 1/1 | 4.1(<i>m</i>):CH ₂ 1.25(<i>t</i>):CH ₃ | 4.8(<i>quint</i>) 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 7.25(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 9.25(<i>s</i>) | 3.6(<i>q</i>) | ³ J _{AB} = 8.25; ² J _{PtNHCH₂} = 12; ³ J _{NHCH₂} = 6.7 ³ J _{CH₂CH₃} = 7.5; ³ J _{PtCH₂} = 12 |
| d | 3280 | 1650 | DMSO _d ₆ | 4(<i>hept</i>):CH ₂ 1.2(<i>t</i>):CH ₃ | 5.05(<i>quint</i>) 2.7(<i>d</i>) | 7.25(<i>d</i>) 1.25(<i>s</i>):CH ₃ | 7.25(<i>q</i>) | 3.3(<i>q</i>) | ³ J _{NHCH₃} = 7; ² J _{PtNHCH₂} = 10; ³ J _{NHCH₂} = 7; ³ J _{PtCH₂} = 9; ³ J _{PtCH₂CO} = 13; ³ J _{CH₂CH₃} = 7 |
| e | 3340, 3280, 3220, 3100 | 1675 | DMSO _d ₆ | 7.3(<i>s</i>) | 6.2(<i>quint</i>) 7.3(<i>s</i>):C ₆ H ₅ | 4.3(<i>a</i>):CH ₂ 7.25(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ | 8.4(<i>t</i>) | 3.65(<i>q,d</i> irr 6.2) | ³ J _{NHCH₂Ph} = 6; ³ J _{PtNHCH₂} = 13; ³ J _{PtCH₂CO} = 13; ³ J _{NHCH₂CO} = 6.75 |
| f | 3380, 3260 | 1650 | DMSO _d ₆ | 7.3(<i>mJ</i>) | 6.75(<i>quint</i>) 7.25(<i>qAB</i>):CH ₃ | 7.25(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ 2.25(<i>s</i>):CH ₃ | 9.8(<i>s</i>) | 3.95(<i>q,d</i> irr 6.75) | ³ J _{AB} = 8.5; ² J _{PtNHCH₂} = 6.75; |
| g | 3320 | 1675 | DMSO _d ₆ | 3.6(<i>a</i>) | 5.7(<i>quint</i>) 7.3(<i>qAB</i>):C ₆ H ₄ | 2.2(<i>s</i>):CH ₃ | 9.7(<i>s</i>) | 3.6(<i>q</i>) | ³ J _{PtCH₂} = 14; ³ J _{NH} = 8.5; ² J _{PtNHCH₂} = 13; ³ J _{NHCH₂} = 6.7; ³ J _{PtCH₂} = 13; ³ J _{PtCH₃} = 13 |

protiens phosphoramidiques >P(Y)NHCH_2 (parfois sextuplet et plus généralement quintuplet provenant du recouvrement partiel des deux triplets dédoublés (${}^2J_{\text{PNH}} \sim 40$ Hz) par le phosphore. En aucun cas, en particulier avec les dérivés de la sarcosine, on n'observe de dédoublement de signaux indiquant une isométrie *cis-trans* avec les phosphoramides comme avec les carboxamides.¹⁶

II Synthèse de Diesters Phosphoriques de Glycinamides Substitués (C) (Tableau V)

Les dérivés 6b, e, f sont préparés par couplage du monochlorure 7 (également formé *in situ* à partir du phosphite correspondant, suivant Atherton *et al.*¹⁷), avec les glycinamides 8, en présence de N-Méthylmorpholine (NME Mor.).



La synthèse du dérivé soufré 6f s'opère au mieux en présence d'eau¹⁸. Les esters méthyliques 6a,g sont préparés par transestérification des esters phényle 6b,f. Le diester éthylique 6d est préparé par acidolyse suivant Kabachnik¹⁹ de la phosphorimine obtenue par réaction du triéthylphosphite avec le N-méthylazidoacétamide.²⁰

Les spectres (Tableau V) IR (en particulier bande amide à 1675 cm^{-1}) et ${}^1\text{H-RMN}$ (en particulier quadruplet à 3.8 ppm pour le méthylène de la glycine), confirment la structure des produits.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Monsieur J. Savrda pour de fructueuses discussions, pour les spectres de ${}^1\text{H-RMN}$ pris sur l'appareil Perkin-Elmer 60 MHz et l'aide apportée dans leur interprétation. Madame J. Sainton et Monsieur D. Rouselle, pour les spectres de ${}^1\text{H-RMN}$, pris respectivement sur les appareils Jéol G60 et Bruker 90 MHz, Mademoiselle J. Pagenel pour une deuxième synthèse des dérivés 5d et 3f.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. La chromatographie analytique est effectuée sur couche mince de gel de silice 60 sans indicateur fluorescent (Merck n° 5721), à l'aide du mélange éluant : n butanol (éthanol/ammoniaque concentrée ($d = 0.90$)/eau (4/4/1/1; v/v). La révélation est assurée par pulvérisation des trois réactifs suivants employés successivement: ninhydrine en solution acétonique à 0.1% (amines, phosphoramides basiques ou possédant en α une fonction carboxyle): chlore²¹—tolidine²² (amides); acide molybdique-H₂²³(phosphore). Les spectres IR sont pris à l'aide des appareils Perkin-Elmer 257 ou Beckman Acculab 4, les produits étant en suspension dans le nujol (solides) ou sous forme de film (liquides), en utilisant des fenêtres en NaCl ou CaF₂. Les spectres ${}^1\text{H RMN}$ sont pris à des concentrations $\sim 0.4\text{M}$ à l'aide des appareils Jéol C 60 H, Perkin-Elmer 60 MHz ou 90 MHz (R32) ou Bruker 90 MHz. En cas de massifs (*mf*) ou de multiplets (*m*) non symétriques, les valeurs indiquées des déplacements chimiques correspondent à celles des pics de plus grande intensité. Lorsqu'une formule moléculaire explicite est indiquée, les valeurs trouvées dans l'analyse élémentaire en C, H, N, P (et le cas échéant X ou S) correspondent à celles de la formule, à $\pm 0.2\%$ près lorsqu'elle est affectée en exposant d'une astérisque. Afin de ne pas allonger inutilement la partie expérimentale nous donnons la description de la synthèse d'un seul produit, à titre d'illustration, pour chaque méthode de synthèse (pour plus de détails se reporter à la Thèse de M. Mulliez).

Les valeurs détaillées des analyses centesimales étaient jointes au manuscrit, et ont été contrôlées par un Rapporteur.

I Synthèse des monochlorures 2

A l'exception des dérivés 2a,b, synthétisés, à partir de $\text{PhPCl}_4^{24,25}$, suivant la réaction phosphazo et acidolyse par l'acide formique,⁴ les monochlorures 2 sont préparés à partir des dichlorures 1 selon le mode opératoire suivant, illustré par la *préparation de 2e*: à -10°C , sous agitation magnétique, à une solution dans 350 ccm d' Et_2O anhydre de 16.67 g (61.2 mmol) de $(\text{pO}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OP(S)Cl})_2^6$, on ajoute, goutte-à-goutte, en 45 min. une solution dans 50 ccm d' Et_2O de 13.4 ccm de benzylamine (122.4 mmol). Après avoir laissé 1 h à température ambiante et essoré le précipité de chlorhydrate apparu dès le début de l'addition, le filtrat légèrement trouble est concentré à ~ 30 ccm. Après filtration, concentration presqu'à sec et addition d'hexane, une huile précipite qui cristallise après plusieurs heures à -20°C . Après essorage, rincages à l'hexane et à l'eau, séchage en présence de P_2O_5 , on obtient 19.94 g de produit: IR 3280 (N-H), 1585, 1454 (NO_2) cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 8.15–7.3 (*mf*, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$), 4.3 (*d*, ${}^3J_{\text{PCl}_2} = 13.7$, CH_2).

Dérivé 2c: IR 31440 (N-H) cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 7.4 (*d*, ${}^2J_{\text{PNH}} = 9$, NH), 7.1 + 7.05 (2s, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$), 2.25 (s, CH₃).

Dérivé 2h: la méthode générale est modifiée: à 4.72 g (30 mmol) de $\text{Cl}_3\text{CP(O)Cl}_2^{27}$ et 6.74 g (20 mmol) de Gly-OBz·pts²⁸, on ajoute 40 ccm d' Et_2O et, à 0°C , 5.74 ccm (40 mmol) de NEt₃. Après avoir laissé sous agitation 1 h 30 à température ambiante, on essore le précipité puis concentre à sec le filtrat. Au résidu obtenu on ajoute 50 ccm d' Et_2O et laisse sous forte agitation magnétique, 20 min. Le surnageant est prélevé et l'opération est répétée une fois. Les extraits éthérrés sont concentrés; après addition d'hexane, le produit cristallise: 3.49 g, F = 62–67°C. Une autre fraction (2.26 g, F = 60–64°C) est obtenue par dissolution dans quelques ccm d' EtOH du résidu insoluble dans l' Et_2O et cristallisation par addition de 20 ccm d'eau.

II—Synthèse des dérivés non symétriques 3, 3'

1) *Méthode générale* elle est illustrée par la préparation du dérivé **3e**: à 3.37 g (10 mmol) de Gly-OBzL·pts²⁸ et 2.81 g (10 mM) de **2c**¹¹, on ajoute 30 ccm de THF puis, à 0°C, sous agitation magnétique, une solution de 2.82 ccm (20 mmol) de NEt₃ dans 20 ccm de THF. Après avoir laissé la nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec. On ajoute 30 ccm d'une solution à 10% d'acide citrique: une huile précipite que l'on extrait à l'Et₂O (2 × 30 ccm). La phase organique est rincée deux fois avec une solution d'acide citrique à 10% (2 × 30 ccm), de NaHCO₃ 0.8 M (2 × 30 ccm) et enfin à l'eau distillée (3 × 30 ccm). Après séchage (MgSO₄), concentration presque à sec, et addition de 50 ccm d'hexane, on obtient une huile visqueuse qui cristallise après plusieurs jours à 0°C.

La réaction de **2a** avec le sel de sodium de la proline en milieu dioxane-eau suivant Schnabel⁵ à pH 9 est terminée en 3 heures et consomme 2.7 eq. de soude. Après addition d'acide citrique jusqu'à pH 2, extraction au CHCl₃, concentration à sec et addition de 1.1 eq. de DCHA, on isole, par cristallisation dans l'Et₂O, 42% du sel **4** correspondant: F = 205–206°C; rf = 0.54 et 0.75 (DCHA); Le même sel est isolé (rdt 5%) lors de la préparation de **3'a,b**.

De même, la réaction de **2g** avec la glycine, à pH 10 est terminée en 2 h 30 et consomme 2.8 eq. de soude. Après acidification jusqu'à pH 2.5 et extraction à l'AcOEt, on isole une huile qui conduit après addition de DCHA, à l'isolement du sel correspondant; rdt 62%; F = 278–280°C (méthanol); rf = 0.9; IR: absence de bande carbonyle.

2) *Par transestérification ou aminolyse* cette voie est illustrée par la préparation de l'ester méthylique **3'e**: à une solution dans 2 ccm de MeOH de 181 mg (0.5 mmol) de l'ester éthylique **3'f** on ajoute 1 ccm de NEt₃. Après avoir laissé la nuit, la solution est concentrée à sec. On redissout le résidu dans du MeOH et on reconcentre à sec (3 fois). Par addition d'eau, le produit cristallise. L'amide **3k** est préparé par aminolyse: 300 mg (0.9 mmol) de **3f** sont dissous dans 5 ccm d'une solution de MeOH saturée en NH₃. Après 2 jours, la solution est concentrée à sec (forte odeur de phénol) et le résidu est trituré dans 5 ccm d'Et₂O. Après 2 jours à –30°C le produit a cristallisé.

3) *Par réaction dans la pyridine* cette voie est illustrée par la préparation du dérivé de la N-phénylglycine **3'd**: A une solution dans 30 ccm de pyridine anhydre de 1.22 g (6 mmol) de **8e**, on ajoute 0.89 ccm (6 mmol) de PhOP(O)Cl₂. Après 2 h 30 de reflux, le mélange réactionnel noir est ramené à température ordinaire, et on ajoute 1.5 g (16 mmol) de paratoluidine. Après avoir laissé la nuit sous agitation magnétique, on concentre à sec et le résidu est traité comme ci-dessus 1) (préparation de **3e**).

III—Synthèse des dérivés symétriques 5

1) *Méthode générale* Elle est illustrée par la préparation du diester de benzyle **5c**: à –35°C à une suspension de 7.4 g (22 mmol) de Gly-OBzL·pts²⁸ dans 50 ccm de THF, on ajoute 1.35 g (10 mmol) de MeP(O)Cl₂²⁷ puis, sous agitation magnétique, goutte-à-goutte, en 1 h, une solution de 5.92 ccm de NEt₃ dans 20 ccm de THF. Après avoir laissé revenir à température ambiante pendant la nuit, on concentre à sec la suspension et traite le résidu comme ci-dessus II – 1) (solvant CHCl₃).

Aucun produit de couplage n'est extrait lorsqu'on utilise le chlorhydrate des esters méthyliques ou éthyliques de la glycine aussi bien avec MeP(O)Cl₂²⁷ que MeP(S)Cl₂²⁹ ou PhO(O)Cl₂ ou pO₂NC₆H₄ P(O)Cl₂^{3a}.

2) *par réaction dans la pyridine* voir ci-dessus 3) et réf.^{15d}. Lorsqu'on cherche à préparer le dérivé **5f** par cette voie (réaction pendant 15 h, à température ordinaire avec 2.2 eq. de Gly-OBzL·pts²⁸), on isole (rdt 35%) par cristallisation dans le CCl₄ un produit de F = 60–63°C correspondant à un mélange 1/1 de Tos-Gly-OBzL (montrant la formation intermédiaire d'un anhydride mixte phosphonique-sulfonique aminolysé par attaque au niveau du soufre): IR = bande supplémentaire à 3260 (SO₂-NH) cm^{–1}; RMN (DMSO d₆): signaux supplémentaires à 8.15 (s, NH), 7.75–7.6 (partie observable du pAB, (C₆H₄), 5.05 (s, CH₂Ph), 2.4 (s, CH₃). Après addition d'un mélange 2/1 de MeOH et de NEt₃, on isole, après concentration à sec, après 30 h (le spectre IR du résidu montre 2 bandes CO à 1745 et 1660 cm^{–1} (transposition²)), par cristallisation dans l'eau, 83% de Tos-Gly-OMe; rf = 0.77 (P[–]); F 85–87°C; IR: 3260 (SO₂NH), 1750 (C=O) cm^{–1}; RMN (CDCl₃) δ 7.5 (qAB, J_{AB} = 7.5, C₆H₄), 5.3 (s, O(+D₂O), NH), 3.8 (d,s, (+D₂O), ³J_{NHCH₂} = 5.3, CH₂), 3.6 (s, OCH₃), 2.4 (s, CCH₃).

IV Synthèse des diesters phosphoriques 6

1) *Par phosphorylation des glycinamides substitués 8* Cette voie est illustrée par la préparation de **6b**: à 1.21 g (6 mmol) de **8**, on ajoute 50 ccm de THF puis 1.3 ccm (12 mmol) de N-méthyl morpholine. Après 30 min d'agitation magnétique (suspension fine homogène) on ajoute goutte-à-goutte 1.25 ccm (6 mmol) de (PhO)₂P(O)Cl. Après avoir laissé la nuit sous agitation, la suspension est concentrée à sec. Par addition d'eau, **6b** cristallise.

La préparation de **6f** est de même effectuée à partir de 2 mmol de **8** dissout dans 20 ccm de THF après addition de 1.1 ccm d'eau. Sans addition d'eau et après 2 h de reflux dans le THF **6f** est obtenu à l'état brut (F 86–91°C) et avec un plus faible rendement (75%).

2) *Par transestérification* Cette voie est illustrée par la préparation de **6a**: à 396 mg (1 mmol) de **6b**, on ajoute 3.5 ccm de MeOH: le produit n'est pas dissout après chauffage au reflux. Après refroidissement, on ajoute 0.3 ccm de NEt₃: la dissolution est complète après 5 min. et s'accompagne de libération de phénol; le chromatogramme montre uniquement la présence de **6a**. La solution est neutralisée avec de l'HCl 1N, et concentrée à sec. Le résidu est repris par le minimum de MeOH et quelques ccm d'eau; le surnageant contenant le phénol et une partie de **6a** est séparé de l'huile qui a précipité. Ce traitement est répété 3 fois: finalement **6a** cristallise.

REFERENCES ET NOTES

1. M. Mulliez, *Tetrahedron letters*, 2352 (1974).
2. M. Mulliez (en préparation).
3. E. Fluck et W. Houbold dans *Organic Phosphorus compounds* (G. M. Kosolapoff and L. Maier), vol. 6, chap. 16 (Wiley, Interscience, 1973). Les essais de synthèse de phosphordiamides à partir des diacides phosphoriques plus aisément accessibles (en présence de 2 équiv. soit d'isocyanate de phényle, soit de chlorure de tosyle puis d'amine) se sont révélés négatifs (M. Mulliez, Thèse p. 128).
4. I. N. Zhmurova et A. V. Kirsanov, *J. Gen. Chem. USSR*, 31, 334 (1961).
5. E. Schnabel, *Liebig Ann. Chem.*, 702, 188 (1967).
6. voir par ex. R. A. Shaw et T. Ogawa, *J. Polym. Sci. C*, 1479 (1965).
7. voir par ex. S. Tritpatt, *J. Chem. Soc.*, 4731 (1962).

8. K. C. Kennarl et C. J. Hamilton, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1196 (1955).
9. J. H. Van Boom, P. M. Burgers, R. Crea, W. C. Levyten, et A. B. Vink, *Tetrahedron*, **31**, 2953 (1975).
10. voir K. Sasse dans *Phosphorverbindungen* tome I, p. 526; dans Methoden der organischen chemie (Houben-Weyl) Georg Thieme Verlag, 1963.
11. A. Michaelis, *Liebig Ann. Chem.*, **326**, 223 (1903).
12. M. N. Mel'nikov, A. F. Grapov, L. U. Razvodovskaya, et S. L. Portnova, *J. Gen. Chem. USSR*, **35**, 1769 (1965).
13. J. Healy *et al.*, *J. Chem. Soc.*, Dalton trans., 1974, 1286.
14. voir par ex. E. H. Blair et H. Tolkmith, *J. Org. Chem.*, **25**, 1620 (1960).
15. Un phénomène analogue a été observé par Doak et Freedman a- G. O. Doak, et L. D. Freedman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 1625 (1954). Il y a probablement formation avec le dichlorure **1** d'un sel d'ammonium peu stable avec la triéthylamine mais relativement stable et isolable avec la pyridine (b-M. Revel, J. Navech et J. P. Vives, *Bull. Soc. Chim. France* 1963, 2327): dans le premier cas la décomposition de ce sel est plus rapide que son couplage avec l'amine, lorsque celle-ci est lentement libérée à partir de son sel. Ultérieurement, nous avons tiré parti de cette stabilité des dichlorures **1** dans la pyridine pour réaliser la synthèse des cycles **B** (c-M. Mulliez et M. Wakselman, *Synthesis*, 1977, 478) et de phosphordiamides (d-M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur*, sous presse).
16. voir par ex. E. Mark et M. Goodman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 1267 (1969).
17. F. R. Atherton, A. T. Openshaw, et A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1945, 660.
18. d'autres cas d'aminolyse en milieu aqueux de chlorures d'acide du phosphore tétraèdrique ont été décrits, notamment: —M. Ueki et S. Ikeda, *Chem. Lett.*, 1976, 827. —P. I. Alimov et O. N. Federova, *Bull. Acad. Sci. USSR*, 1966, 1316, —L. F. Audrieth, et A. D. T. Toy, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 1327 (1942).
19. M. I. Kabachnik et V. A. Giliyarov, *Bull. Acad. Sci. USSR*, 1959, 809.
20. T. Wieland et H. Urbach, *Liebigs Ann. Chem.*, **613**, 84 (1958).
21. R. H. Mazur, B. W. Ellis, et P. S. Camarata, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1619 (1962).
22. F. Reindel et W. Hoppe, *Chem. Ber.*, **87**, 1103 (1954).
23. A. Lamotte, A. Francina, et J. C. Merlin, *J. Chromatog.*, **44**, 75 (1969).
24. A. Michaelis, *Ber. dfoch. Chem. Ges.*, **6**, 816 (1878).
25. J. Linder, W. Wirth, et B. Zaunbauer, *Monatsh. Chem.*, **70**, 1 (1937).
26. H. Tolkmith, *J. Org. Chem.*, **23**, 1685 (1958).
27. A. M. Kinnear et E. A. Perren, *J. Chem. Soc.*, 1952 3477.
28. J. P. Greenstein et M. Winitz, *Chemistry of amino-acids*, vol. II, p. 942, Wiley (1961).
29. Z. Pelchowicz, *J. Chem. Soc.*, 1961, 238.
30. N. N. Godovikov et M. J. Kabachnik, *J. Gen. Chem. USSR*, **31**, 1516 (1961).