

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>

ACCÈS À L'ACIDE AMINO-2 PROPYLPHOSPHONIQUE OPTIQUEMENT ACTIF

F. Sauveur Et^a; N. Collignon^a; A. Guy^b; Ph. Savignac^c

^a Laboratoire de Chimie Organique, INSCIR, Mont-Saint-Aignan ^b Laboratoire de Chimie Organique, CNAM, Paris Cedex 03 ^c Equipe CNRS-SNPE, Henry Dunant

To cite this Article Et, F. Sauveur, Collignon, N., Guy, A. and Savignac, Ph.(1983) 'ACCÈS À L'ACIDE AMINO-2 PROPYLPHOSPHONIQUE OPTIQUEMENT ACTIF', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 14: 3, 341 — 346

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308073266

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308073266>

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.

ACCÈS À L'ACIDE AMINO-2 PROPYLPHOSPHONIQUE OPTIQUEMENT ACTIF

F. SAUVEUR et N. COLLIGNON

*Laboratoire de Chimie Organique, INSCIR, BP 08, 76130
Mont-Saint-Aignan*

A. GUY

*Laboratoire de Chimie Organique, CNAM, 292 rue Saint Martin 75141 Paris
Cedex 03*

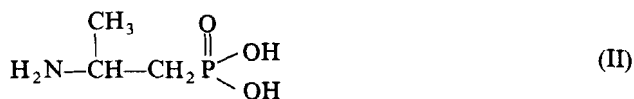
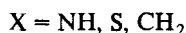
PH. SAVIGNAC

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

(Received September 24, 1982)

The reaction of optically active α -methylbenzylamine with phosphonates containing an unsaturated carbon in the β position results in a mixture of *cis*- and *trans*-aminovinylphosphonates. Reduction with $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{COOH}/\text{THF}$ produces benzylaminopropylphosphonates in good yield and stereoselectivity (72%); the selectivity is closely dependent on the phosphorus environment. Reduction with hydrogen in the presence of Pd/C as catalyst gives better selectivity (90%); however, the reaction is limited to phosphonates bearing a *t*-Bu substituent. After hydrolysis, debenzilation and purification, we isolated optically active 2-aminopropylphosphonic acid. The rotations are reported.

Depuis quelques années les esters phosphoriques sont les prototypes d'un nouveau courant synthétique fondé sur le principe d'isostérie.¹ Ce principe implique le remplacement d'un atome d'oxygène covalent ou "interne" d'un phosphate (I) par un atome d'azote (phosphoramide) ou de soufre (thiolphosphate) ou par un groupe méthylène (phosphonate). De telles substitutions conduisent à l'obtention d'analogues dont les propriétés physiques, chimiques et biologiques sont profondément altérées. Dans la famille des phosphonates ce principe s'est vu valorisé par la mise en évidence² chez les êtres vivants dès 1960 de composés naturels à liaison P—C covalente, les acides β -aminoalkylphosphoniques. La stabilité de la liaison P—C vis à vis de l'hydrolyse acide ou basique constitue la propriété saillante de ces composés. Alors que leur synthèse racémique³ est amplement développée, la synthèse asymétrique⁴ en revanche est à peu près inexistante; cette lacune est importante. Les seuls exemples d'acides aminophosphoniques isolés du milieu naturel appartenant à la série β , nous avons pris pour cible l'acide amino-2 propylphosphonique (II) qui n'a pas été isolé sous forme optiquement active.



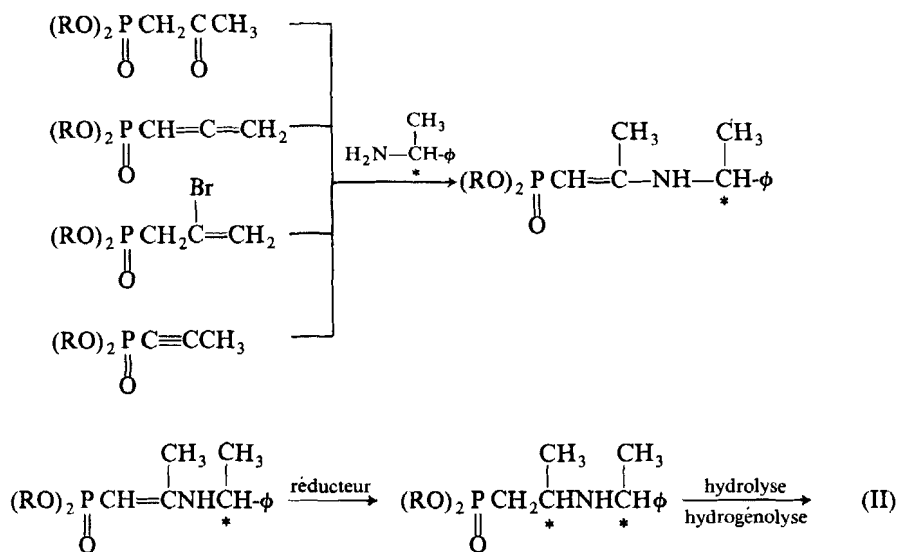
CHOIX DU SUBSTRAT PROCHIRAL

(a) Schéma de synthèse

Nous avons le choix entre deux démarches qui sont l'une de partir d'un phosphonate dont la chiralité est portée par le phosphore et d'aminer par une amine achirale, soit à l'inverse d'utiliser un phosphonate achiral et d'introduire une amine chirale. La première démarche peu conventionnelle et également plus difficile n'a pas encore été abordée; la seconde nous est apparue plus accessible.

La formation de la liaison carbone-azote est réalisée par amination de phosphonates fonctionnels insaturés tels que β -cétophosphonates,³ allénylphosphonates,⁵ bromo-2 propénylphosphonates⁶ et propynylphosphonates⁷ qui tous convergent vers un même aminovinylphosphonate dont le carbone en β est prochiral.

La réduction asymétrique de l'énaminophosphonate en aminoalkylphosphonate suivie d'une hydrolyse acide puis d'hydrogénolyse conduit à l'acide amino-2 propylphosphonique optiquement enrichi (Schéma 1).

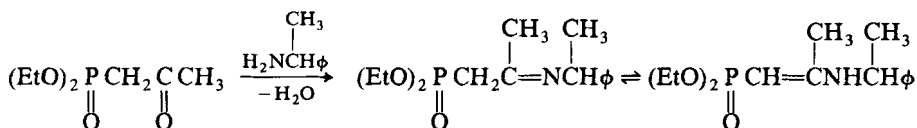


SCHEMA 1

Hormis certains allényl phosphonates difficiles à préparer, tous les phosphonates utilisés sont accessibles quel que soit le substituant R; nous pouvons ainsi déterminer l'effet de l'environnement du phosphore sur la stéréosélectivité de réduction. Les propynylphosphonates trop inertes vis à vis de l'addition nucléophile des amines ont été écartés.

(b) *Nature du substrat prochiral*

L'amination de l'oxo-2 propylphosphonate diéthylique par l' α -méthylbenzylamine en milieu aprotique conduit à un mélange tautomère imine \rightleftharpoons énamine très largement déplacé vers la forme énamine grâce à l'effet conjuguant du phosphore du groupe phosphoryle⁸ (Schéma 2).

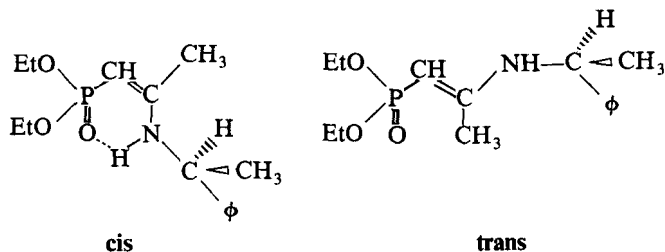


SCHEMA 2

L'étude spectroscopique (IR, RMN ^1H et ^{31}P) des produits de réaction révèle l'existence d'un mélange en équilibre de *cis*- et *trans*-aminovinylphosphonates dans lequel l'isomère *cis* prédomine (amine et phosphoryle-*cis*) aux dépens de l'isomère *trans* généralement plus stable. Dans ce système la configuration *cis* est stabilisée par liaison hydrogène forte entre le proton du groupe amino et l'atome d'oxygène du phosphoryle. Son poids s'accroît régulièrement avec la polarisation de la liaison P=O c'est à dire avec l'apport de substituants R de plus en plus donneurs. Ce facteur électrostatique n'intervient pas seul, en effet le groupe méthyle en β du phosphore en rapprochant les groupes α -méthylbenzyle et phosphoryle déstabilise la forme *cis* au profit de la forme *trans* (Schéma 3).

On visualise qualitativement ce système en RMN de ^{31}P où l'on observe deux signaux distincts. L'existence d'une relation *cis* entre le phosphoryle et le groupe amino se traduisant par un déplacement vers les champs faibles,⁷ nous attribuons le signal le plus positif à l'isomère *cis*.

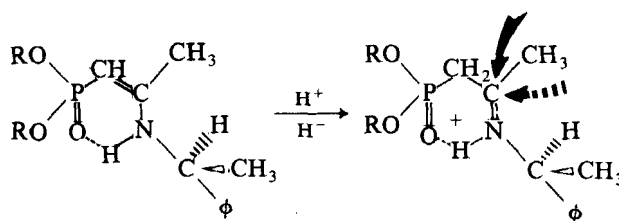
En nous basant également sur les spectres de ^{31}P nous avons estimé la distribution des isomères en fonction du solvant. Les résultats sont cohérents quel que soit le phosphonate d'origine. Pour un solvant donné la distribution des isomères, quoique difficilement chiffrable en transformée de Fourier, est sensible à l'environnement du



SCHEMA 3

phosphore et à la nature du solvant. Dans C_6H_6 , THF, CH_2Cl_2 et CCl_4 nous observons toujours la forme *cis* majoritaire alors que dans un alcool ou la liaison hydrogène intramoléculaire est défavorisée nous observons la formation préférentielle de l'isomère *trans* solvaté. Dans tous les cas l'augmentation de l'effet inducteur des substituants R du phosphore favorise la formation de l'isomère *cis*.

A la lumière de résultats récents obtenus en synthèse asymétrique⁹ le système cyclique rigide "*cis*" devait se prêter particulièrement bien à une induction asymétrique en favorisant une attaque énantiotopique (Schéma 4).



SCHEMA 4

RÉDUCTION DU SUBSTRAT PROCHIRAL

Nous opérons par réduction chimique au moyen d'hydrures de bore ($NaBH_3CN$, $NaBH_4$) ou en catalyse hétérogène par l'hydrogène moléculaire en présence de Pd/C.



(a) Les hydrures de bore

Une étude préliminaire de réduction de l'aminovinylphosphonate diéthylique ($R = Et$) par le système $[NaBH_3CN/HCl/MeOH]$ à $20^\circ C$ a été réalisée afin de tester des effets de l'amine chirale sur la stéréosélectivité. Bien que le rendement chimique soit dépendant de l'amine (α -méthylbenzylamine, 74%; α -naphtyléthylamine, 56%) les effets sur la synthèse asymétrique sont peu importants (α -méthylbenzylamine, 30%; α -naphtyléthylamine, 36%). Sur la base de ces résultats nous avons choisi l' α -méthylbenzylamine qui par ses qualités (accessibilité, prix, dégradation) représente le meilleur inducteur chiral pour une étude prospective. Le système réducteur a été abandonné car il nécessite de travailler en milieu méthanol qui défavorise la formation du système rigide ce qui explique à notre avis la faible sélectivité observée. Les dosages des diastéréoisomères par CPG, RMN ^{13}C et ^{31}P sont cohérents; ils montrent également la pureté des produits isolés après double extraction.

Le second milieu réducteur $[NaBH_4/CH_3COOH/THF]$ offre plusieurs avantages: rapidité de réactions, bons rendements chimiques et bonne stéréosélectivité ainsi qu'en témoigne le Tableau I. La température est maintenue entre 0 et $+5^\circ C$ afin

TABLEAU I

R	Rdt %	[ee] %
Me	78	50
Et	92	62
iPr	82	72
tBu	80	50

d'éviter les réactions parasites de N-alkylation ou de N-acylation.¹⁰ Les effets de l'environnement du phosphore sur la stéréosélectivité apparaissent comme décisifs (Me, 50%; Et, 62%; iPr, 72%; tBu, 50%). Ils sont vraisemblablement liés à la stabilisation de la configuration *cis*. L'interprétation du résultat du tBu est difficilement appréciable étant donné sa dégradation rapide en milieu acide et son encombrement qui gêne de façon identique les deux faces. La réduction dans le méthanol (R = Et) provoque une chute de la stéréosélectivité de 62 à 10%; ce résultat milite en faveur de la participation de la forme *cis* au cours de la réaction.

(b) Hydrogénation catalytique

La réduction de la double liaison des énamines est réalisable par hydrogénation catalytique (Pt, Pd, Rh). Nous avons choisi le catalyseur commercial Pd/C à 10%.¹¹

Plusieurs réductions ont été faites à température et pression ordinaire sur trois structures (R = Et, iPr, tBu). La réduction n'est complète que dans le seul cas où R = tBu. Dans les autres cas la réduction incomplète s'accompagne d'une débenzylation partielle; une élévation de température (60°C) ne permet pas d'obtenir une réduction totale. L'énaminophosphonate diterbutylique est réduit sans débenzylation avec un excellent rendement chimique (96%) et une excellente stéréosélectivité (90%). Il n'y a réduction que dans l'éthanol; dans les autres solvants (hexane, C₆H₆, THF, acétate d'éthyle, acide acétique) la réduction est nulle ou partielle. Nous n'avons aucun modèle qui permette d'expliquer la remarquable stéréosélectivité observée.

ISOLEMENT DE L'ACIDE AMINO-2 PROPYLPHOSPHONIQUE

On procède à l'hydrolyse par l'acide HCl dilué. Suivant la nature de R on observe une dégradation lente (R = Et), rapide (R = i-Pr) ou extrêmement rapide (R = t-Bu). Cette opération s'effectue sans épimérisation. Nous le contrôlons en réestérifiant un échantillon d'acide. Le mélange d'acides diastéréoisomères est ensuite purifié sur colonne échangeuse d'ions également sans enrichissement. L'acide est débenzylé dans l'eau à 100°C en présence de Pd/C. Tous ces essais ont été effectués sur des échantillons issus de réduction chimique ou catalytique. Le rendement chimique global de l'opération se situe entre 70 et 75%. Les pouvoirs rotatoires sont rassemblés dans le Tableau II. Avec le système réducteur NaBH₃CN/HCl/MeOH nous avons inversé l'ordre des opérations en procédant d'abord à la débenzylation des esters diastéréoisomères en présence de Pd(OH)₂/C dans l'éthanol puis à l'hydrolyse; le pouvoir rotatoire donné par cette opération est étoilé (*).

TABLEAU II^a

A	$[\alpha]_{25}^{589}$	$[\alpha_0]_{25}^{589b}$
Et	+3°.4	+5°.1
Et*	+1°.9	+4°.7
i-Pr	+3°.0	+4°.6
t-Bu	+4°.9	+5°.4

^aNaOH 1N.^bExprimé à partir de la mesure ¹³C.

Cette approche préliminaire se révèle très encourageante bien que plusieurs points demeurent obscurs. Sur la base de ces résultats nous allons nous efforcer d'affiner nos synthèses et de les étendre à d'autres structures.

Quelques modes opératoires ont déjà fait l'objet de publications (Ref. 3 par exemple) le détail sera publié ultérieurement.

REMERCIEMENTS

Nous remercions la société Diamond Shamrock (USA) et l'IRCHA (France) pour l'aide financière apportée à l'un d'entre nous (F.S.).

RÉFÉRENCES

1. R. Engel, *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977).
2. M. Horiguchi et M. Kandatsu, *Nature*, **184**, 901 (1959).
3. P. Savignac et N. Collignon, A.C.S. Symposium Serier No. 171, 255 (1981); J. M. Varlet, N. Collignon et P. Savignac, *Tetrahedron*, **21**, 3713 (1981); G. Fabre, N. Collignon et P. Savignac, *Can. J. Chem.*, **59**, 2864 (1981).
4. G. Märkl et B. Märkl, *Tetrahedron Letters*, **22**, 4459 (1981).
5. J. Y. Merour, N. T. Thuong et P. Chabrier, *C. R. Acad. Sci. Paris 280C*, 473 (1975).
6. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim.*, 1345 (1967).
7. M. S. Chattha et A. M. Aguiar, *J. Org. Chem.*, **38**, 820 (1973).
8. B. A. Shainyan et A. N. Mirskova, *Russian Chem. Rev.*, **48**, 107 (1979).
9. J. W. ApSimon et R. P. Seguin, *Tetrahedron*, **35**, 2797 (1979); D. Valentine et J. W. Scott, *Synthesis*, 329 (1978).
10. G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton et J. L. Johnson, *J. A.C.S.*, **96**, 7812 (1974).
11. K. Harada in "The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond" by S. Patai, p. 276, Interscience Publishers (1970).