

This article was downloaded by:

On: 29 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 D'ACIDES ω -AMINO- ω -CARBOXY-ALKYLPHOSPHONIQUES

E. Elia Aboujaoude^a; N. Collignon^a; P. Savignac^b; J. Bensoam^c

^a Laboratoire des Composés Organophosphorés INSA-IRCOF, Mont-Saint-Aignan, France ^b Laboratoire de Chimie du Phosphore et des Métaux de Transition, DCPH, Ecole Polytechnique, Palaiseau, Cedex, France ^c Centre de Recherche de l'IRCHA, Vert-le-Petit, France

To cite this Article Aboujaoude, E. Elia , Collignon, N. , Savignac, P. and Bensoam, J.(1987) 'SYNTHESE D'ACIDES ω -AMINO- ω -CARBOXY-ALKYLPHOSPHONIQUES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 34: 3, 93 — 104

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708074312

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708074312>

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 D'ACIDES ω -AMINO- ω -CARBOXY- ALKYLPHOSPHONIQUES

E. ELIA ABOUJAOUDE et N. COLLIGNON

*Laboratoire des Composés Organophosphorés INSA-IRCOF, BP 8,
F-76130 Mont-Saint-Aignan (France)*

P. SAVIGNAC

*Laboratoire de Chimie du Phosphore et des Métaux de Transition, DCPH,
Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex (France)*

J. BENSOAM

Centre de Recherche de l'IRCHA, BP 1, F-91710 Vert-le-Petit (France)

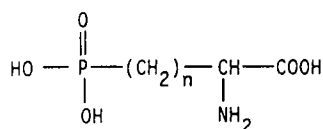
(Received April 9, 1987)

La synthèse des acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques **1**, a été réexaminée. Pour $n = 4, 5$ et 6 , une synthèse générale, efficace et économique en 3 étapes est proposée: les acétamido (ω -bromoalkyl) malonates **12** sont préparés par transfert de phase à partir de l'acétamidomalonate de diéthyle et des dibromoalcane commerciaux, puis condensés quantitativement sur le phosphite de triéthyle par une réaction d'Arbuzov. Une hydrolyse acide et une purification sur résine Dowex fournissent les aminoacides **1** ($n = 4, 5, 6$) avec un rendement global de l'ordre de 70%. L'acide amino-2 carboxy-2 éthylphosphonique **1** ($n = 2$) isolé de façon analogue avec un rendement de 70% est préparé par réaction de l'acétamidomalonate de diéthyle avec un halogéno-2 éthylphosphonate dans les conditions du transfert de phase liquide-solide.

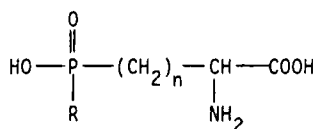
ω -Amino ω -carboxyalkylphosphonic acids **1** synthesis is reviewed. For $n = 4, 5, 6$ a general, efficient and inexpensive synthesis is described; acetamido(ω -bromoalkyl)malonates **12** are prepared from commercial dibromoalkanes and acetamidomalonate using the phase transfer catalysis process, then condensed with triethylphosphite through an Arbuzov reaction. An acid hydrolysis followed by purification on Dowex gives aminophosphonic acids **1** ($n = 4, 5, 6$) with a 70% overall yield. The lower acid **1** ($n = 2$) is obtained with an identical overall yield from acetamidomalonate and 2-haloethylphosphonate using also liquid-solid phase transfer catalysis.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Chavanne en 1940¹ et plus intensément pendant ces vingt dernières années, à la suite de leur découverte dans le milieu naturel,² les acides aminophosphoniques sont l'objet de recherches actives. Dans cette famille, les acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques **1** suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés de neurotransmetteurs et d'antibactériens.



1



2

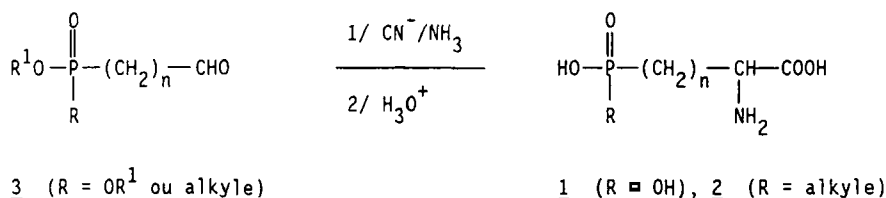
Un axe de recherche particulièrement prometteur est né de l'analogie entre les acides aminocarboxyliques traditionnels (aspartique, glutamique) et les acides aminocarboxyalkylphosphoniques **1**. Il est rapidement apparu que ceux-ci pouvaient constituer d'excellents modèles d'antagonistes des aminoacides transmetteurs de l'excitation.³ Si le premier terme ($n = 1$) semble apparemment dénué d'effet, les termes supérieurs ($n = 3, 5$) développent une puissante action inhibitrice sur les récepteurs des acides glutamique et aspartique.⁴ En inhibant la glutamine synthétase,⁵ l'un au moins de ces acides ($n = 2$) présente des propriétés antivirales⁶ alors que l'analogue phosphinique **2** ($R = CH_3$, $n = 2$) (phosphinothricine) développe à la fois des propriétés antibiotiques⁷ et herbicides.⁸

De nombreuses méthodes de synthèse de ces acides ont été décrites dans la littérature: elles suivent des séquences identiques en série phosphonique⁹ et phosphinique.¹⁰ Si les premiers termes ($n = 1$ ou 2) sont souvent préparés avec de bons rendements, il n'en est pas de même pour les termes supérieurs. En général, les voies d'accès aux acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques **1** ou phosphiniques **2** se rangent en deux catégories qui se distinguent au niveau de l'étape de formation de la liaison phosphore-carbone, celle-ci précédant (stratégie A) ou suivant (stratégie B) l'introduction du bloc fonctionnel aminocarboxylique.

A. Stratégie A

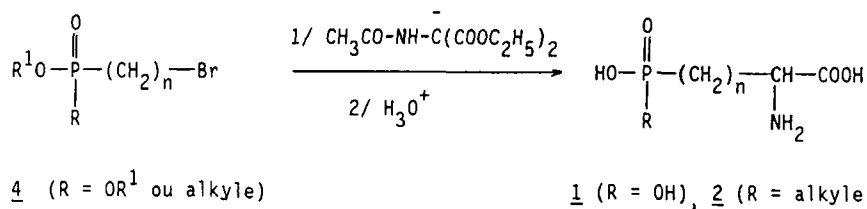
Le bloc fonctionnel α -aminocarboxylique (ou son équivalent) est greffé sur un précurseur phosphonique (ou phosphinique) dont la chaîne carbonée contient un site fonctionnel d'accueil (CHO , CH_2Br , $CH=CH_2$, etc. . .).

A-1: Synthèse de Strecker, à partir des aldéhydes ω -phosphorés **3**



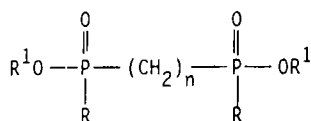
Ce schéma a été suivi par Mastalerz et Coll.¹¹ ($n = 2$, $R = OH$ et CH_3), Suzuki et Coll.^{8c} ($n = 2$, $R = CH_3$). Pour les termes supérieurs la méthode est tributaire des aldéhydes homologues qui ne sont pas disponibles.

A-2: Condensation d'un carbanion d'acylamidomalonate sur un phosphonate (ou phosphinate) ω -bromé **4**

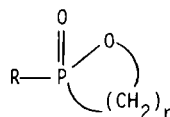


Les exemples les plus fréquemment décrits concernent $n = 2$ ($R = OH$, CH_3).¹² Pour les termes supérieurs ($n = 3, 4, 5, 6$), bien que les modes opératoires

“adaptés de la méthode de Chambers et Isbell”^{12b} ne soient pas toujours explicités,⁴ il préconisent l’usage des dérivés bromés **4** correspondants.¹³ Il ne fait aucun doute que la synthèse des intermédiaires **4** rencontre des difficultés avec l’allongement de la chaîne carbonée: elles résultent de la fragilité thermique des phosphonates ω -bromés dans les conditions de la réaction de Michaelis–Arbuzov. Si pour $n = 2$ un excès (4 éq.) de dibromo-1,2 éthane permet d’isoler le phosphonate recherché (**4**, $n = 2$, $R^1 = C_2H_5$, $R = C_2H_5O$) avec un rendement de 65%,¹⁴ lorsque $n = 3$, il faut utiliser 20 équivalents de dibromo-1,3 propane pour obtenir un rendement de 77% (**4**, $n = 3$, $R^1 = C_2H_5$, $R = C_2H_5O$);^{12c} l’emploi de 5 équivalents seulement est rapporté,¹⁵ mais dans ce cas le phosphonate n’est pas isolé pour $n = 5$ le diethylphosphite sodé a été condensé avec 4 équivalents de dibromo-1,5 pentane (réaction de Michaelis–Becker). Le phosphonate (**4**, $n = 5$, $R^1 = C_2H_5$, $R = C_2H_5O$) est purifié par chromatographie, sans indication de rendement.^{13b} Au cours de l’étape thermique, la formation de **4** s’accompagne d’une activité parallèle du second site réactionnel conduisant à la formation de bis-phosphonates (ou-phosphinates) **5** et d’oxaphospholanes (ou phosphorinanes) **6**.^{15,16}



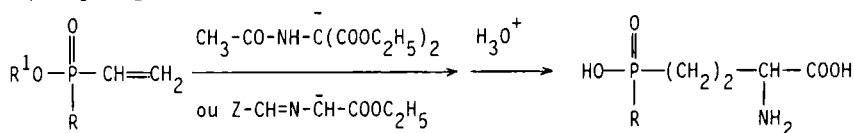
5 ($R = OR^1$ ou alkyle)



6

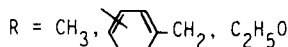
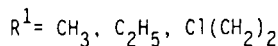
Le rendement de l’étape anionique entre **4** et l’anion de l’acétamidomalonate est souvent très faible pour les termes supérieurs ($n = 3$, Rdt 25%).^{12c}

Un procédé voisin, mais limité, consiste à additionner l’anion de l’acétamidomalonate¹⁷ ou l’anion d’un glycinate protégé¹⁸ sur un vinylphosphonate (ou -phosphinate) **7**.



7

8



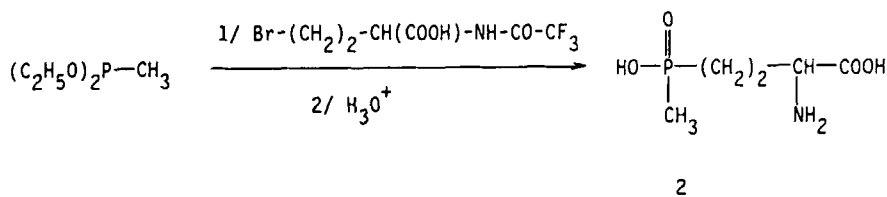
Bien qu’applicable aux dérivés de l’acide phosphoneux ($R = H$)¹⁹ ou aménageable pour la synthèse asymétrique (Z chiral),^{18b} cette méthode est limitée à la préparation des composés **8** de la série $n = 2$.

B. Stratégie B

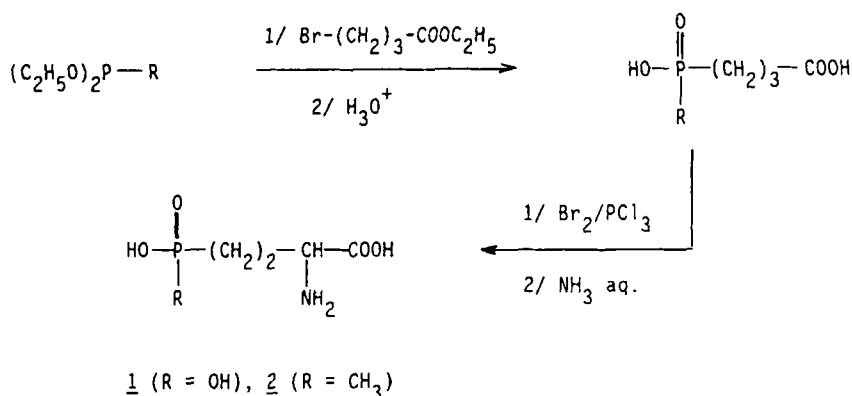
Le groupe phosphoré est greffé sur une chaîne carbonée contenant le bloc fonctionnel α -aminocarboxylique protégé (ou son équivalent). Il s’agit toujours

d'une réaction de type Michaelis-Arbuzov dont nous donnons quelques exemples:

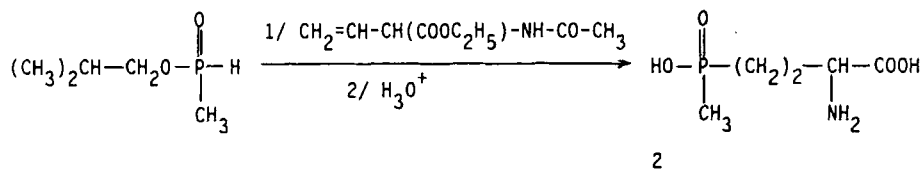
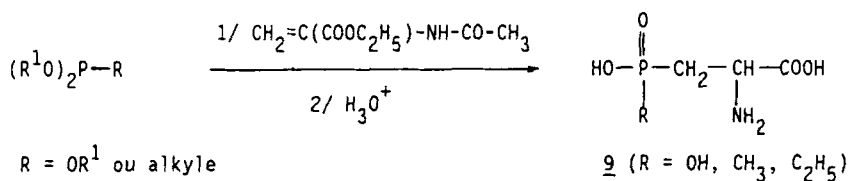
- La condensation peut avoir lieu avec un dérivé bromé de l'homosérine⁷



- Un procédé plus efficace introduit le groupe amino en fin de séquence²⁰



- Enfin, le groupe phosphoré peut être introduit sur un précurseur insaturé d'acidoamine, en série $n = 1^{12b,19,21}$ ou $n = 2$.^{8c}



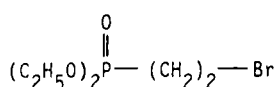
Compte tenu de l'intérêt des acides aminocarboxyalkylphosphoniques et des difficultés signalées pour la préparation des termes à longue chaîne, il nous a semblé important d'introduire des procédés de synthèse efficaces et performants faisant appel autant que possible à des techniques faciles à mettre en oeuvre tel le transfert de phase liquide-solide. Nous avons limité notre étude aux acides de la

série phosphoniques **1** et nous avons été amenés à proposer des schémas différents suivant les valeurs de *n*.

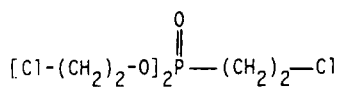
RESULTATS ET DISCUSSION

1. Synthèse des précurseurs

Des précurseurs de la stratégie A, nous n'avons conservé que les plus simples d'accès, c'est à dire *n* = 2. Nous travaillons soit avec le bromo-2 éthylphosphonate de diéthyle **10** [Rdt = 65% selon¹⁴], soit avec le chloro-2 éthylphosphonate de di(chloro-2 éthyle) **11** qui est commercial.²²

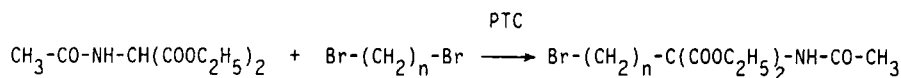


10



11

Des précurseurs de la seconde stratégie B, nous avons conservé les réactifs ω-bromés contenant le bloc fonctionnel α-aminocarboxylique protégé **12** en privilégiant les valeurs *n* = 3, 4, 5, 6, complémentaires de la première stratégie. Nous préparons ces acétamido(ω-bromoalkyl)malonates **12** à partir de produits commerciaux, dans des conditions du transfert de phase (PTC):

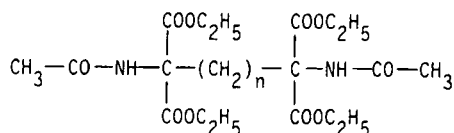


13

14

12

Les réactions sont effectuées avec l'acétamidomalonate de diéthyle **13** dans l'acétonitrile, en présence de carbonate de potassium solide (1,5 éq.), le catalyseur est le chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBAC). Le dibromoalcane **14** est employé en excès (Tableau I), mais dans des proportions telles que la formation du produit secondaire de disubstitution **15** soit réduite au minimum. Des quantités plus faibles de **14** ou un excès de base favorisent la formation de **15**.



15

Le dibromoalcane en excès est éliminé par entraînement à la vapeur et la purification de l'acétamido(ω-bromoalkyl)malonate **12** achevée par élution sur silice.

TABLEAU I

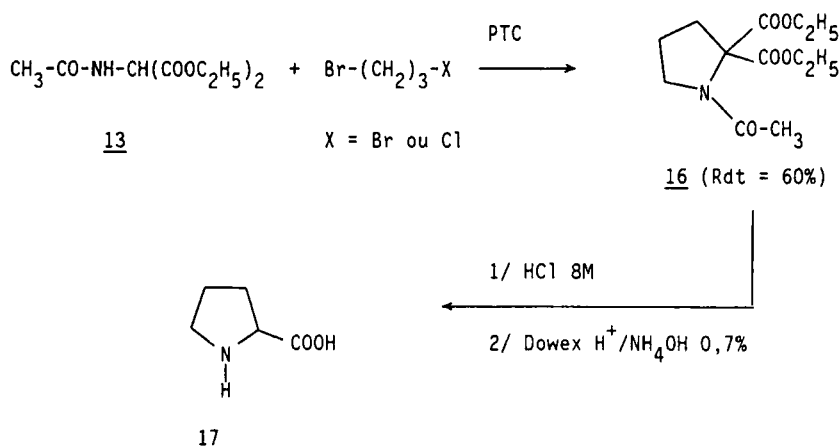
$$\text{CH}_3\text{—CO—NH—C(COOC}_2\text{H}_5)_2\text{—(CH}_2)_n\text{—Br}$$

<i>n</i>	14	Temps de réaction	Rdt % en 12*	F°C**
4	2,5 éq.	15 h	60	50–51
5	2 éq.	5 h	60	47–48
6	2,5 éq.	8 h	60	39–40

* Rdt en produits purs en CPG et microanalyse.

** Produits conformes aux données de la littérature.²³

Pour $n = 3$, la réaction ne conduit pas au composé **12** attendu, mais au produit de cyclisation **16** (caractérisé par RMN ^1H et spectrométrie de masse) et dont l'hydrolyse fournit la proline **17** (purifiée et caractérisée par son spectre de RMN ^1H). Le remplacement du dibromo-1,3 propane par le bromo-1 chloro-3 propane ne modifie pas le résultat:

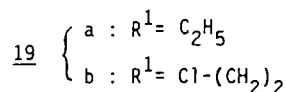
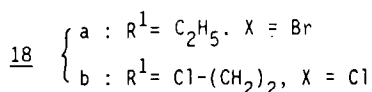
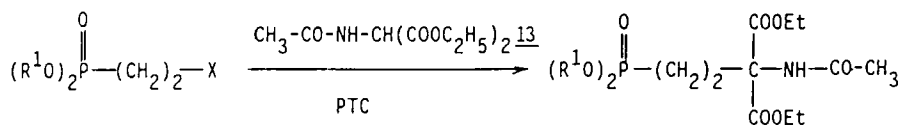


Un essai de condensation du carbanion sodé de **13** sur le bromo-1 chloro-3 propane au reflux du carbonate de diéthyle (8h) conduit également à **16** (60%).

La cyclisation, sous des conditions basiques des ω -haloalkylmalonates est un procédé bien connu d'accès aux carbocycles fonctionnels et ce sont les cycles à 3 et 5 côtés qui se forment le plus facilement (25). En série acétamidomalonate, la formation du cycle à 5 côtés (pyrrolidine fonctionnelle **16**) est donc aussi très favorable et constitue un handicap pour la synthèse de l'acide amino-4 carboxy-4 butylphosphonique. Notons que l'acétamido(bromo-3 propyl)malonate **12** ($n = 3$) attendu a été préparé par une voie indirecte à partir de l'alcool correspondant,²⁶ l'emploi de dihalo-1,3 propanes variés s'étant révélé complètement inopérant.²⁷ Pour les autres aminoacides phosphoniques, la suite de la synthèse dépend de la longueur de la chaîne carbonée.

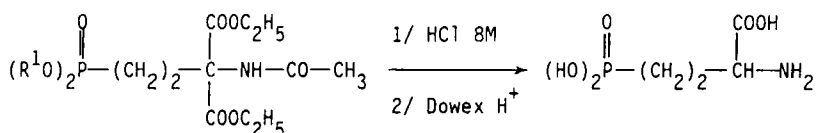
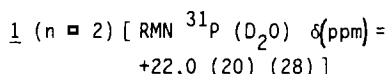
2. Stratégie A—Préparation de l'acide amino-3 carboxy-3 propylphosphonique ($n = 2$)

Appliquant la stratégie A, nous introduisons par transfert de phase

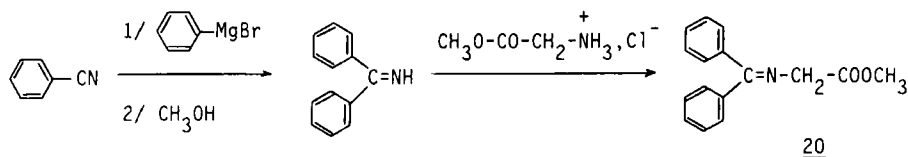
l'acétamidomalonate **13**

En travaillant en proportions stoechiométriques de **13** et **18**, avec 2,2 équivalents de K_2CO_3 au reflux de l'acétonitrile pendant 8 heures, les phosphonates **19a** et **19b** se forment quantitativement: ce sont des huiles visqueuses. Leur pureté, contrôlée par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ (ppm): +27,6 (**19a**); +29,2 (**19b**), autorise à les utiliser tels quels pour la suite. Dans cette méthode, il est probable que l'intermédiaire réactionnel soit le vinylphosphonate résultant de la déhydrohalogénéation de **18** sous l'action de K_2CO_3 .

L'hydrolyse totale de **19a** et **19b** conduit directement à **1** ($n = 2$) isolé avec un rendement de 70%.

**19**

Nous avons examiné une seconde voie d'accès à l'acide **1** ($n = 2$), faisant appel à la diphenylimine **20** du glycinate de méthyle qui constitue une forme protégée intéressante du groupe α -aminoacide.²⁹ Elle est obtenue à partir de réactifs commerciaux³⁰ avec un bon rendement (75%).

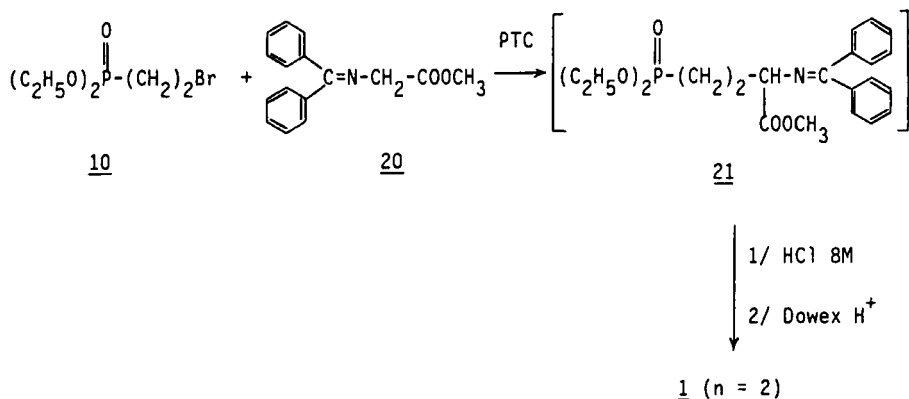


La condensation de l'imine **20** sur **10**, toujours dans les conditions de transfert de phase conduit à **21** dont l'hydrolyse acide sans purification conduit également à **1** ($n = 2$) (65%).

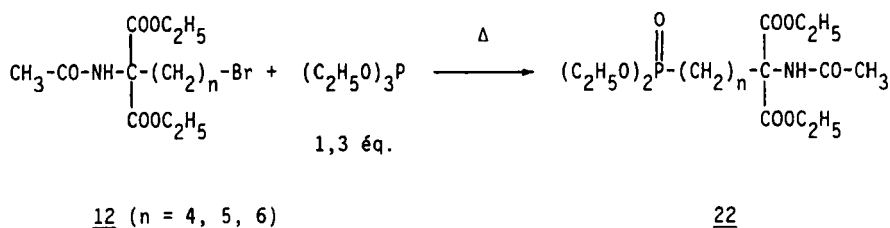
L'un des avantages de cette seconde voie réside dans la possibilité d'isoler le phosphonate intermédiaire **21** dont l'hydrolyse acide ménagée permet une déprotection sélective à l'azote.

3. Stratégie B—Préparation des acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques homologues ($n = 4, 5, 6$)

Disposant des acétamido(ω -bromoalkyl)malonates **12**, nous avons étudié leur



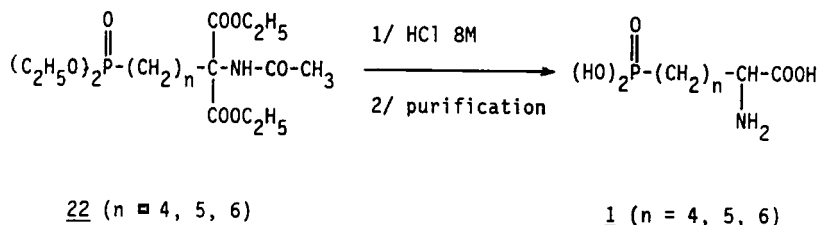
réaction avec le phosphite de triéthyle:



La réaction, suivie en CPG et RMN ^1H , est quantitative en 2 heures à 140°C ; l'excès de phosphite est éliminé par évaporation sous vide et les phosphonates bruts **22** présentent chacun un seul signal en RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: +29,0 ($n = 4$); +25,2 ($n = 5$); +24,4 ($n = 6$).

Par contre, la substitution du brome de **12** par l'anion du phosphite de diéthyle (réaction de Michaelis-Becker) réalisée dans les conditions du transfert de phase, sur un exemple ($n = 4$), s'est révélée incomplète (60%).

L'hydrolyse acide des phosphonates **22**, bruts de réactions, provoque l'hydrolyse complète de toutes les fonctions esters et conduit aux acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques **1** correspondants.



La purification finale est réalisée, soit par chromatographie sur une résine Dowex H^+ en éluant par une solution diluée d'ammoniaque, soit en éliminant l'acide chlorhydrique résiduel au moyen d'oxyde de propylène et en recristallisant dans un mélange éthanol-eau. Les rendements (calculés à partir de l'acétamido (ω -bromoalkyl)malonate **12**) sont de l'ordre de 70% et les aminoacides phosphoniques obtenus sont purs en RMN ^{31}P (D_2O) $\delta(\text{ppm})$: +25,6 ($n = 4$), +26,0

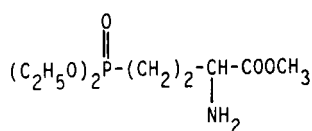
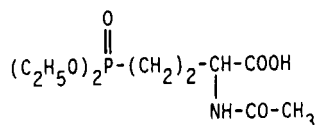
($n = 5$), +26,7 ($n = 6$). Par exemple, l'acide amino-6 carboxy-6 hexylphosphonique **1** ($n = 5$) a été préparé de manière répétitive par lots de 6 g (pureté contrôlée par HPLC et microanalyse) avec un rendement de 75% à partir de l'acétamido(bromo-5 pentyl)malonate de diéthyle.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous proposons d'utiliser le procédé de transfert de phase liquide-solide (acétonitrile-carbonate de potassium) comme étape clé des synthèses d'acides ω -amino ω -carboxyalkylphosphoniques **1**. Ce procédé est utilisé pour une préparation simplifiée de l'acide amino-2 carboxy-2 éthylphosphonique **1** ($n = 2$) à partir d'un halogéno-2 éthylphosphonate [stratégie A]. Pour la préparation des homologues supérieurs **1** ($n = 4, 5$ et 6), il ouvre une voie d'accès très commode aux acétamido (ω -bromoalkyl)malonates [stratégie B], à partir des dibromoalcane commerciaux.

Dans tous les cas, la formation de la liaison phosphore-carbone est réalisée par voie thermique (réaction d'Arbuzov), soit au début de synthèse (stratégie A), soit en fin de synthèse (stratégie B). Les acides aminophosphoniques sont isolés après une hydrolyse acide des groupes protecteurs et purifiés de manière traditionnelle. Toutes ces étapes paraissent transposables aux dimensions d'un atelier de chimie fine.

Conjointement à la recherche d'une préparation efficace de l'acide amino-4 carboxy-4 butylphosphonique **1** ($n = 3$), nous développons ce travail dans la perspective de l'utilisation de ces aminoacides phosphoniques en couplage peptidique. Par exemple, pour $n = 2$, les déprotections sélectives du site amino de **21** et des sites carboxy de **19a** peuvent fournir les intermédiaires **23** et **24**, respectivement.

2324

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) sont effectuées sur chromatographe Girdel 300 (Col OV 17). Les chromatographies en phase liquide (HPLC) sont effectuées sur chromatographe Varian Vista 5500. Les spectres de RMN 1H sont enregistrés sur spectromètre Varian T60; les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; qi, quintuplet; m, multiplet; bl, bande large. Les spectres RMN ^{31}P sont enregistrés sur spectromètre Bruker WP 80. Les spectres infrarouge sont tracés sur spectrophotomètre Beckmann 4250. Les spectres de masse sont réalisés à 70 eV sur spectromètre Ribermag R 10-10. Les microanalyses sont effectuées sur Carlo Erba Mod. 1106. Les points de fusion sont mesurés au banc de Koffler.

Bromo-2 éthylphosphonate de diéthyle 10. Préparé selon un procédé adapte de:¹⁴ dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule de coulée et d'une courte colonne à distiller, on préchauffe à 120°C, 188 g (1 mole) de dibromo-1,2 éthane puis introduit goutte

à goutte 41,5 g (0,25 mole) de phosphite de triéthyle. Le bromure d'éthyle distille progressivement lorsque la température du mélange atteint 150°C. Après l'introduction du phosphite, l'agitation est poursuivie 2 heures à 160°C. Le mélange réactionnel est ensuite distillé sous vide. Eb. 128°C/2 mmHg. Rdt: 40 g (65%). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): +22,8.

Acétamido(bromo-4 butyl)malonate de diéthyle 12 ($n = 4$). Dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant à reflux protégé par une garde à CaCl_2 et d'un agitateur magnétique on place 21,7 g (0,1 mole) d'acétamidomalonate de diéthyle, 100 ml d'acétonitrile sec, 54 g (0,25 mole) de dibromo-1,4 butane, 20,7 g (0,15 mole) de K_2CO_3 solide et 1 g de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBAC). On porte au reflux du solvant pendant 15 heures, sous vive agitation en contrôlant l'avancement de la réaction (CPG). Le mélange réactionnel, filtré, est débarrassé du solvant à l'évaporateur rotatif, puis repris à l'eau et évaporé, l'opération étant répétée plusieurs fois jusqu'à élimination du dibromo-1,4 butane en excès. Le résidu est dissous dans le minimum d'éther chaud (environ 100 ml) et la solution laissée reposer au réfrigérateur une nuit. Le précipité formé est filtré et identifié à **15** ($n = 4$). Le filtrat, concentré, est chromatographié sur colonne de silice (Merck 60–100 mesh), l'éluant étant le mélange éther/éther de pétrole (40–60): 70/30. On récupère 21,1 g (Rdt: 60%) d'un solide. $F = 50\text{--}51^\circ\text{C}$ [Litt. 52°C^{23c}]. Analyse ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$) Calc. C, 44,32; H, 6,25; N, 3,98. Tr. C, 44,6; H, 6,5; N, 4,0. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,3 t ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 6H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 2,05 s 3H ($\text{CH}_3\text{—CO—NH}$); 1,3 à 2,7 m 6H [$(\text{CH}_2)_3\text{—C}$]; 3,2 t ($^3J_{\text{HH}} = 6\text{ Hz}$) 2H (Br—CH_2); 4,25 q ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 4H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 6,8 bl, 1H (NH).

Bis(acétamidodiéthylmalonyl)-1,4 butane 15 ($n = 4$). Le précipité isolé ci-dessus est recristallisé dans l'éther. $F = 132^\circ\text{C}$ [Litt. 135°C^{23c}]. Analyse ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$) Calc. C, 54,10; H, 7,38; N, 5,74; Tr. C, 54,2; H, 7,0; N, 5,5. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,3 t ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 12H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 2,0 s, 6H ($\text{CH}_3\text{—CO—NH}$); 1,2 à 2,5 m, 8H [$(\text{CH}_2)_4$]; 4,2 q ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 8H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$) 6,8 bl, 2H (NH).

Acétamido(bromo-5 pentyl)malonate de diéthyle 12 ($n = 5$). Le mode opératoire est analogue au précédent. On isole 22 g (Rdt: 60%) d'un solide. $F = 47\text{--}48^\circ\text{C}$ [Litt. 46°C^{23c}]. Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$) Calc. C, 45,90; H, 6,56; N, 3,82. Tr. C, 46,0; H, 6,6; N, 3,8. RMN ^1H : analogue au précédent, sauf pour le nombre des protons méthyléniques.

Acétamido(bromo-6 hexyl)malonate de diéthyle 12 ($n = 6$). Mode opératoire analogue. On isole 22,5 g (Rdt: 60%) d'un solide $F = 39\text{--}40^\circ\text{C}$ [Litt. 38°C^{23c}]. Analyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$) Calc. C, 47,37; H, 6,84; N, 3,68. Tr. C, 47,2; H, 6,9; N, 3,5. Spectre RMN ^1H analogue aux précédents.

N-acétyl bis-éthoxycarbonyl-2,2 proline 16. On porte au reflux pendant 12 heures, sous vive agitation, le mélange suivant: 8,7 g (0,04 mole) d'acétamidomalonate de diéthyle, 8,2 g (0,04 mole) de dibromo-1,3 propane, 5,6 g (0,04 mole) de K_2CO_3 solide, 0,3 g de TEBAC et 30 ml d'acétonitrile sec. Après filtration et évaporation du solvant, la chromatographie du produit brut (CPG, Col. OV17) montre un pic principal. La distillation du brut (Eb = $154^\circ\text{C}/2\text{ mmHg}$) fournit 6,1 g (Rdt: 60%) d'un liquide pur par CPG (pic de même temps de rétention que le brut). Infrarouge (film, cm^{-1}): 1735–1745 (ν_{CO} ester), 1,665 (ν_{CO} amide). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 t ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 6H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OCO}$); 1,6 à 2,3 m, 2H; 2,1 s, 3H ($\text{CH}_3\text{—CO—N}$); 2,45 t ($^3J_{\text{HH}} = 6\text{ Hz}$) 2H [$\text{CH}_2\text{—C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$]; 3,6 t ($^3J_{\text{HH}} = 6\text{ Hz}$) 2H ($\text{CH}_2\text{—N}$); 4,25 q ($^3J_{\text{HH}} = 7\text{ Hz}$) 4H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—CO}$). S.M.: 257 (M^+); 184 ($\text{M—COOC}_2\text{H}_5$) (15%); 142 ($184\text{—CH}_2\text{=C=O}$) (100%); 114 (20%); 96 (20%); 68 (15%). Analyse ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$) Calc. C, 56,03; H, 7,39; N, 5,45. Tr. C, 55,7; H, 7,5; N, 5,8.

Proline 17. 2 g (0,008 mole) de N-acétyldiéthoxycarbonyl-2,2 proline sont mélangés à 15 ml d'HCl 8M et portés au reflux pendant 12 heures. Après évaporation et lavages à l'eau répétés, le résidu est chromatographié sur résine Dowex H^+ (éluant solution aqueuse à 0,7% d'ammoniaque). L'éluant évaporé fournit 0,5 g (56%) de proline ($F > 200^\circ\text{C}$). RMN ^1H (DMSO) δ (ppm): 1,5 à 2,4 m, 4H ($\text{CH}_2\text{—CH}_2$); 3,2 t (6 Hz) 2H ($\text{CH}_2\text{—N}$); 4,2 t (6 Hz) 1H (CH—COOH); 9 bl, 2H (NH, OH).

(N-acétylamino-3 bis-éthoxycarbonyl-3,3)-propylphosphonate de diéthyle 19a. Dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant à reflux protégé par une garde à CaCl_2 et d'un agitateur magnétique on place 13,05 g (0,06 mole) d'acétamidomalonate de diéthyle, 60 ml d'acétonitrile sec, 13,8 g (0,056 mole) de bromo-2 éthylphosphonate de diéthyle, 16,8 g (0,122 mole) de K_2CO_3 solide et 0,6 g de TEBAC. ON agit vivement au reflux de l'acétonitrile pendant 8 heures. Le mélange réactionnel refroidi et filtré est évaporé jusqu'à masse constante (22,5 g; Rdt brut 100%). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,1 à 1,6 m, 12H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 1,6 à 2,9 m, 4H ($\text{CH}_2\text{—CH}_2$); 2,0 s, 3H ($\text{CH}_3\text{—CO}$); 3,8 à 4,5 (q + qi) 8H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 6,8 s, 1H (NH).

(*N*-acétylamino-3 bis-éthoxycarbonyl-3,3)-propylphosphonate de di(chloro-2 éthyle) **19b**. Un essai analogue au précédent est réalisé avec 13,4 g (0,05 mole) de chloro-2 éthylphosphonate de di(chloro-2 éthyle). Après réaction, le résidu pèse 22,4 g (Rdt Brut 100%). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,3 t (7 Hz) 6H ($\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O}$); 1,6 à 3 m, 4H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---PO}$); 2,05 s, 3H ($\text{CH}_3\text{---CO}$); 3,7 t (6 Hz) 4H ($\text{CH}_2\text{---Cl}$); 4 à 4,6 m, 8H ($\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{O}$ et $\text{Cl---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O}$); 6,8 bl, 1H (NH).

Acide amino-3 carboxy-3 propylphosphonique **1** ($n = 2$). 3,05 g (0,008 mole) de (*N*-acétylamino-3 bis-éthoxycarbonyl-3,3)-propylphosphonate de diéthyle **19a** sont mélangés avec 15 ml d'une solution aqueuse d'HCl 8 M et portés au reflux pendant 8 heures. La solution est évaporée sous vide, le résidu repris à l'eau est évaporé à nouveau et l'opération répétée 3 ou 4 fois. Le produit brut est chromatographié sur résine Dowex H^+ et élué à l'eau. La fraction de pH 2 à 5, après évaporation fournit 1,02 g (Rdt: 70%) d'un solide blanc. RMN ^1H (D_2O) δ (ppm): 1,2 à 2,8 m, 4H ($\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{PO}$); 3,8 à 4,4 m, 1H (CH---COOH). Analyse ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{P}$) Calc. C, 26,23; H, 5,46; N, 7,65. Tr. C, 25,9; H, 5,7; N, 7,5. Un résultat analogue est obtenu en traitant, dans les mêmes conditions le (*N*-acétylamino-3 bis éthoxycarbonyl-3,3)propylphosphonate de di(chloro-2 éthyle) **19b**.

N(diphénylméthylène)glycinate de méthyle **20**. La diphénylméthylénimine est préparée suivant³⁰ avec un rendement de 80% en produit distillé (Eb. = 128°C/3 mmHg). Le *N*-(diphénylméthylène)glycinate de méthyle **20** est préparé suivant^{29b} avec un rendement de 95% en produit pur par CPG et RMN ^1H .

Acide amino-3 carboxy-3 propylphosphonique **1** ($n = 2$) via **20**. 5,06 g (0,02 mole) de *N*-(diphénylméthylène)glycinate de méthyle sont mélangés avec 5,2 g (0,037 mole) de K_2CO_3 , 4,3 g (0,017 mole) de bromo-2 éthylphosphonate de diéthyle, 0,3 g de TEAC, 30 ml d'acétonitrile et portés au reflux sous vive agitation pendant 24 heures. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est mélangé à 20 ml d'une solution aqueuse d'HCl 8% et porté au reflux pendant 8 heures. Le traitement habituel fournit 2,37 g (Rdt. 65%) d'acide amino-3 carboxy-3 propylphosphonique **1** ($n = 2$).

(*N*-acétylamino-5 bis-éthoxycarbonyl-5,5)-pentylphosphonate de diéthyle **22** ($n = 4$). 2 g (0,0057 mole) d'acétamido(bromo-4 butyl)malonate de diéthyle **12** ($n = 4$) sont mélangés à 1,25 g (0,0075 mole) de phosphite de triéthyle et portés au reflux pendant 2 heures. Après évaporation sous vide de l'excès de phosphite, et chromatographie rapide sur silice (éluant CH_2Cl_2 /éther 50/50), on récupère 2,3 g d'huile (pure en CPG). RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) = +29,0. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,9 à 2,5 m, 20H [$\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O}$ et $(\text{CH}_2)_4$]; 2,0 s, 3H ($\text{CH}_3\text{---CO}$); 3,6 à 4,4 m, 8H ($\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O}$); 6,8 bl, 1H (NH).

(*N*-acétylamino-6 bis-éthoxycarbonyl-6,6)hexylphosphonate de diéthyle **22** ($n = 5$). 7,3 g (0,02 mole) d'acétamido(bromo-5 pentyl)malonate de diéthyle **12** ($n = 5$) sont chauffés à 150°C avec 5 g (0,03 mole) de phosphite de triéthyle pendant 2 heures. Après évaporation de l'excès de phosphite et chromatographie rapide sur silice, on récupère un produit (8,4 g) qui présente un seul pic en RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) = +25,2 et en CPG et un spectre de RMN ^1H analogue au précédent.

(*N*-acétylamino-7-bis-éthoxycarbonyl-7,7)heptylphosphonate de diéthyle **22** ($n = 6$). 5 g (0,011 mole) d'acétamido(bromo-6 hexyl)malonate de diéthyle **12** ($n = 6$) sont chauffés au reflux avec 3,5 g (0,021 mole) de triéthyle phosphite pendant 3 heures. Après évaporation de l'excès de phosphite, le produit brut (4,5 g) présente un seul pic en RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm): +24,4 et un spectre RMN ^1H conforme à la structure.

Acide amino-5 carboxy-5 pentylphosphonique **1** ($n = 4$). 4,1 g (0,01 mole) de (*N*-acétylamino-5 bis-éthoxycarbonyl-5,5)pentylphosphonate de diéthyle sont mélangés avec 25 ml d'une solution aqueuse d'HCl 8 M et portés au reflux pendant 8 heures. La solution est évaporée sous vide; le résidu repris à l'eau est évaporé à nouveau et l'opération répétée plusieurs fois. Le produit brut est chromatographié sur résine Dowex H^+ et élué avec une solution aqueuse d'ammoniaque à 1%. L'éluat évaporé fournit 1,45 g (69%) de cristaux blancs ($F > 200^\circ\text{C}$, dec.). RMN ^1H (D_2O) δ (ppm): 1 à 2 m, 8H [$(\text{CH}_2)_4$]; 3,6 m, 1H (CH---COOH). Analyse ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}$) Calc. C, 34,12; H, 6,63; N, 6,63. Tr. C, 33,8; 6,8; N, 6,5.

Acide amino-6 carboxy-6 hexylphosphonique **1** ($n = 5$). 15 g (0,035 mole) de (*N*-acétylamino-6 bis-éthoxycarbonyl-6,6)hexylphosphonate de diéthyle sont mélangés avec 70 ml d'une solution aqueuse d'HCl 8 M et portés au reflux sous agitation pendant 8 heures. Le résidu d'évaporation est repris plusieurs fois à l'eau puis évaporé comme précédemment, puis repris dans l'éthanol et traité par de l'oxyde de propylène jusqu'à fin de précipitation. Le précipité est filtré, lavé à l'éthanol et

recristallisé dans le mélange eau-éthanol. On isole 6 g (76%) d'un solide (F = 210°C, dec.). RMN ^1H (D_2O) ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$) Calc. C, 37,33; H, 7,11; N, 6,22. Tr. C, 37,4; H, 7,1; N, 5,9. HPLC (Tampon 2,5): 1 pic (Ret. 3,04 mn).

BIBLIOGRAPHIE

1. V. Chavanne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 774 (1948).
2. (a) L. D. Quin, in *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 4, p. 23, Ed. Grayson & Griffith, New York (1966); (b) A. Cassaigne, A. M. Lacoste et E. Neuzil, *Act. Chim.* 19 (1979).
3. (a) A. N. Clements et T. E. May, *J. Exp. Biol.* 61, 421 (1974); (b) H. Shimizu, H. Ichishita, M. Tateishi, I. Umeda, *Mol. Pharm.* 11, 223 (1975).
4. (a) D. Dawbarn et C. J. Pycok, *Arch. Pharm.* 318, 100 (1981); (b) J. Davies, A. A. Francis, A. W. Jones et J. C. Watkins, *Neuroscience Letters* 21, 77 (1981); (c) M. J. Croucher, J. F. Collins et B. S. Meldrum, *Science* 216, 899 (1982); (d) R. H. Evans, A. A. Francis, A. W. Jones, D. A. S. Smith, J. C. Watkins, *Br. J. Pharmac.* 75, 65 (1982).
5. (a) P. Mastalerz, *Arch. Immunol. Exp. Ther.* 7, 201 (1959); (b) B. Lejczak, H. Starzemska et P. Mastalerz, *Experientia* 37, 461 (1981).
6. H. Fukuyasu, Z. Oya, K. Kawakami, T. Kikuchi, T. Shomura, T. Tsuruoka, T. Watanabe, Y. Kazuno, S. Inoue et Y. Sekizawa, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 7902, 336 [*Chem. Abstr.* 90, 198338r (1979)] et Ger. Offen. 2,823,346 [*Chem. Abstr.* 90, 1330525s (1979)].
7. E. Bayer, K. H. Gugel, K. Haegele, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W. A. Koenig et H. Zaehner, *Helv. Chim. Acta* 55, 224 (1972).
8. (a) W. Rupp, M. Finke, H. Bieringer et P. Langelueddeke, DOS 2717 440 Hoechst AG. (1977); (b) K. Weissmermel, H.-J. Kleiner, M. Finke et U.-H. Felcht, *Angew. Chem. Int. Ed.* 20, 223 (1981); (c) A. Suzuki, T. Tsuruoka, K. Mizutani et S. Inouye, *Sci. Reports of Meiji Seika Kaisha* 20, 33 (1981).
9. D. Redmore, in "Topics in Phosphorus Chemistry", Vol. 8, p. 515; Ed. Grayson & Griffith, New York (1976).
10. L. Maier, *Phosphorous and Sulfur* 14, 295 (1983).
11. (a) E. Gruszecka, P. Mastalerz et M. Soroka, *Rocz. Chem.* 49, 2127 (1975); (b) E. Gruszecka, M. Soroka et P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* 53, 937 (1979).
12. (a) P. Mastalerz, *Acta Biochim. Polon.* 4, 19 (1957) et *Rocz. Chem.* 33, 985 (1959); (b) J. R. Chambers et A. F. Isbell, *J. Org. Chem.* 29, 832 (1964); (c) K. Matoba, H. Yonemoto, M. Fukul et T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* 32, 3918 (1984).
13. (a) J. F. Collins, K. Curry et R. Schwarz, Brev. All. DE 3.229.82 (1983) [*Chem. Abstr.* 99, 6041e (1983)]; (b) J. F. Collins, K. Curry et R. Schwarz, Brev. Belg. BE 894.116 (1983) [*Chem. Abstr.* 98, 198451n (1983)].
14. G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 109 (1944) et 70, 1971 (1948).
15. G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1511 (1944).
16. B. Helferich et U. Curtius, *Liebigs Ann. Chem.* 59 (1962).
17. (a) D. Gross et T. Gnauk, *J. Prakt. Chem.* 318, 157 (1976); (b) L. Maier et P. J. Lea, *Phosphorous and Sulfur* 17, 1 (1983).
18. (a) N. Minoua, S. Fukatsu, T. Niida, M. Takada et K. Sato, *Tetrahedron Letters* 24, 2391 (1983); (b) N. Minoua, M. Hirayama et S. Fukatsu, *Tetrahedron Letters* 25, 1147 (1984); (c) G. Sturz et G. Guillaumot, *Eur. J. Med. Chem.-Chem. Ther.* 19, 267 (1984).
19. L. Maier et G. Rist, *Phosphorous and Sulfur* 17, 21 (1983).
20. C. Wasielewski et K. Antczak, *Synthesis* p. 540 (1981).
21. M. Soroka et P. Mastalerz, *Rocz. Chem.* 50, 661 (1976).
22. Nous remercions la société CFPI (Gaillon) de nous avoir approvisionnés en phosphonate 11.
23. (a) K. Veres, J. Benes, J. Hanus et V. Prochazkova, *Prepn. Bio. Med. Appl. Labeled Mol. Proc. Symp. Venice* (1964) 67-75 [*Chem. Abstr.* 64, 14263b (1966)]; (b) L. Birkofer et K. Morgenroth, *Chem. Ber.* 96, 1909 (1963); (c) J. Hanus et K. Veres, *J. Label. Compounds* 6, 143 (1970).
24. M. Servigne et E. Szarvai, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 36, 1093 (1954).
25. (a) A. C. KNipe et C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* 67 (1968); (b) V. P., Gol'mov, *Zh. Obsh. Khim.* 22, 1944 (1952) [*Chem. Abstr.* 47, 9267h (1953)].
26. M. Rothstein et C. J. Claus, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 2981 (1953).
27. P. Olynyk, D. B. Camp, A. M. Griffith, S. Woislowski et R. W. Helmkamp, *J. Org. Chem.* 13, 465 (1948).
28. J.-M. Varlet, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon et P. Savignac, *Tetrahedron* 37, 1377 (1981).
29. (a) M. J. O'Donnell, K. Wojciechowski, L. Ghosez, M. Navarro, F. Sainte et J.-P. Antoine, *Synthesis* 313 (1984); (b) M. J. O'Donnell et R. L. Polt, *J. Org. Chem.* 47, 2663 (1982).
30. P. L. Pickard et T. L. Tolbert, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 520 (1973).