

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>

ADDITIONS NUCLEOPHILES D'AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES SUR LA LIAISON ETHYLENIQUE DES PHOSPHOMONO- ET DI-(ENOLPYRUVATE). ESSAIS DE SYNTHESE DE COMPOSES MACROCYCLIQUES DE PHOSPHOAMINOETHANOL

Corine Despax^a; Jacques Navech^a

^a Unité Associée du CNRS n° 454, Université, Toulouse, Cedex, France

To cite this Article Despax, Corine and Navech, Jacques(1993) 'ADDITIONS NUCLEOPHILES D'AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES SUR LA LIAISON ETHYLENIQUE DES PHOSPHOMONO- ET DI-(ENOLPYRUVATE). ESSAIS DE SYNTHESE DE COMPOSES MACROCYCLIQUES DE PHOSPHOAMINOETHANOL', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 78: 1, 257 – 264

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308032441

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308032441>

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.

ADDITIONS NUCLEOPHILES D'AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES SUR LA LIAISON ETHYLENIQUE DES PHOSPHOMONO- ET DI-(ENOLPYRUVATE). ESSAIS DE SYNTHESE DE COMPOSES MACROCYCLIQUES DE PHOSPHOAMINOETHANOL

CORINE DESPAX et JACQUES NAVECH

Unité Associée du CNRS n° 454, Université Paul Sabatier, 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse, Cedex, France

(Received May 25, 1992; in final form October 2, 1992)

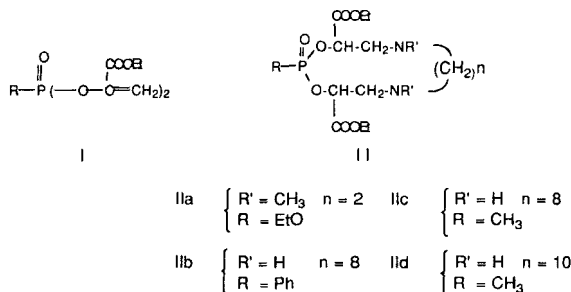
The reaction of primary and secondary amines on the ethylenic bond of phosphomono- and di-(enolpyruvate) is studied. With long chain diamine, the formation of macrocyclic compounds is observed.

Key words: Phosphoenolpyruvate; phosphoaminoéthanol; macrocyclic compound.

INTRODUCTION

Dans un article précédent,¹ nous décrivons la synthèse de plusieurs analogues du phosphoénolpyruvate (P.E.P.) et celles de phosphodi(énolpyruvates) I. Ces derniers possèdent deux liaisons éthyléniques susceptibles de réagir avec une diamine pour conduire aux macrocycles II.

Ces macrocycles comportant deux enchaînements phosphoaminoéthanol dont on connaît l'importance dans de nombreux processus biologiques pourraient posséder d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques: leur synthèse est donc tout à fait justifiée.



L'addition d'amines sur des doubles liaisons activées est bien connue^{2,3} et ne nécessite pas en général de catalyseur. L'addition d'amines sur des dérivés phosphorés dans lesquels le phosphore est directement lié à un groupe vinylique est fortement influencée par la nature des substituants portés par l'atome de phosphore.⁴ Dans le cas de nos composés comportant le reste phosphoénolpyruvate, la présence d'un groupe phosphoryle rend la polarité du reste méthylénique terminal moins favorable à l'attaque nucléophile; c'est la raison pour laquelle ces

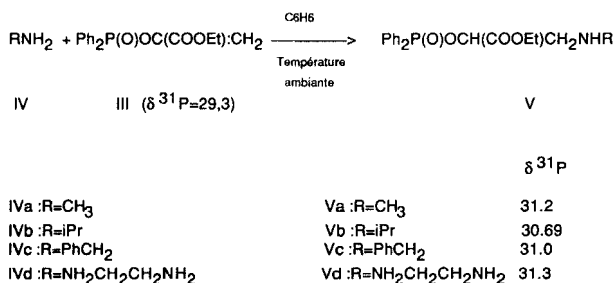
additions sont relativement lentes (quelques heures à quelques jours). Par ailleurs, une réaction de quaternisation de l'amine par attaque directe de l'amine sur le carbone en β du phosphore est observée dans tous les cas en proportions variables. Cette dernière réaction est plus marquée dans le cas des amines secondaires.

RESULTATS ET DISCUSSION

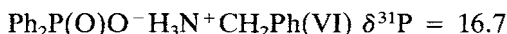
Action des Diamines Primaires et Secondaires sur des Phosphoenolpyruvates

Dans un premier temps nous avons étudié la réactivité de cette liaison éthylénique dans le diphénylphosphinicoénolpyruvate d'éthyle III vis-à-vis de quelques amines primaires et secondaires. Le choix de ce modèle a été déterminé par la grande stabilité de ce composé, la facilité de sa synthèse¹ et la limitation des réactions secondaires de quaternisation par l'amine qui, dans ce cas, ne peut se faire qu'au niveau d'un carbone sp.²

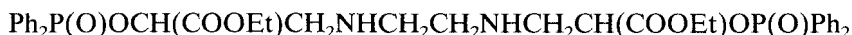
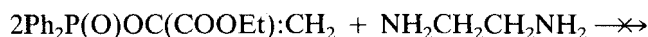
a) Le schéma général de l'addition des amines primaires est le suivant:



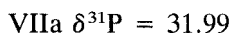
Les composés Va et Vb ont pu être isolés purs, les composés Vc et Vd ont pu être caractérisés par RMN ³¹P, ¹H, ¹³C et IR mais n'ont pas été purifiés. Dans le cas de la benzylamine, l'addition est lente et le rendement mauvais car on observe dans ce cas, en plus du produit d'addition, une grande quantité de phosphate d'ammonium (VI) que l'on a pu extraire du milieu réactionnel et caractériser par IR et RMN ¹H et ³¹P.



Dans le cas de l'éthylène diamine, la réaction est lente et on ne voit jamais, quelles que soient les proportions utilisées, l'addition d'une seule molécule d'amine sur deux de III:

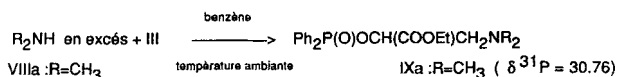


Dans le cas de la méthylamine, en prenant un excès d'amine, nous observons en plus de l'addition sur la double liaison, la formation d'un amide par substitution nucléophile sur le carbone de l'ester.



Cette réaction n'est jamais observée pour les autres amines étudiées ici, même si on les utilise en gros excès. Le composé VIIa a été isolé et bien caractérisé.

b) Avec les amines secondaires, l'addition sur la double liaison est plus lente et nous avons toujours utilisé un excès d'amine en particulier pour la diisopropylamine qui, vraisemblablement pour des raisons d'encombrement, ne s'additionne pas.

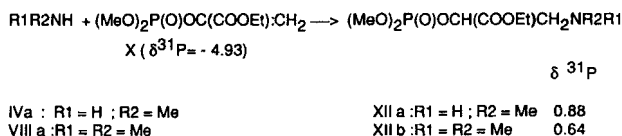


Dans le cas de la diméthylamine, même en travaillant avec un excès très important (10 fois les quantités stœchiométriques), nous n'observons jamais la formation d'amide par substitution sur le CO de l'ester. IXa a été isolé et analysé.

Avec la diisopropylamine, il se forme une grosse quantité d'un solide blanc qui a été identifié: $\delta^{31}\text{P} = +15$ dans CDCl_3 . Il s'agit de $\text{Ph}_2\text{P(O)O}^-$, $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$.

L'addition d'amines sur le diméthylphosphoénol pyruvate d'éthyle X conduit le plus souvent à de nombreuses réactions secondaires.

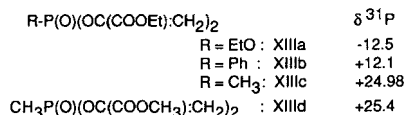
Les produits d'addition de la méthylamine et de la diméthylamine (XIIa et XIIb) ont bien été caractérisés par RMN du proton, du phosphore et par IR mais n'ont pas été isolés complètement purs en raison de leur instabilité.



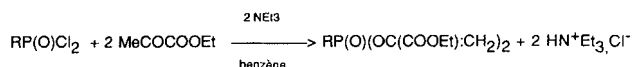
On peut remarquer que l'addition d'amines conduit, dans le cas des phosphates, à une différence de déplacement chimique en RMN du phosphore plus importante que dans le cas des phosphinates ($\Delta\delta^{31}\text{P} = 5.5$ ppm dans les phosphates contre 2 ppm dans les phosphinates).

Synthese des Phosphodi(énolpyruvates)

Afin d'étudier la réactivité de la double liaison sur ce type de composés, nous avons réalisé la préparation de quelques phosphodi(énolpyruvates d'éthyle ou de méthyle).



Le composé XIIa avait déjà été isolé,¹ nous avons isolé XIIb, XIIc et XIId par action du phényl ou du méthyl dichlorophosphate sur le pyruvate d'éthyle ou de méthyle en présence de triéthylamine dans le benzène à température ambiante. Après filtration du chlorhydrate, les composés XIIc et XIId peuvent être purifiés par distillation sous vide avec un mauvais rendement car ils se décomposent assez rapidement au chauffage (pour XIIc, rendement après distillation <20% et pour XIId, rendement = 50% environ).

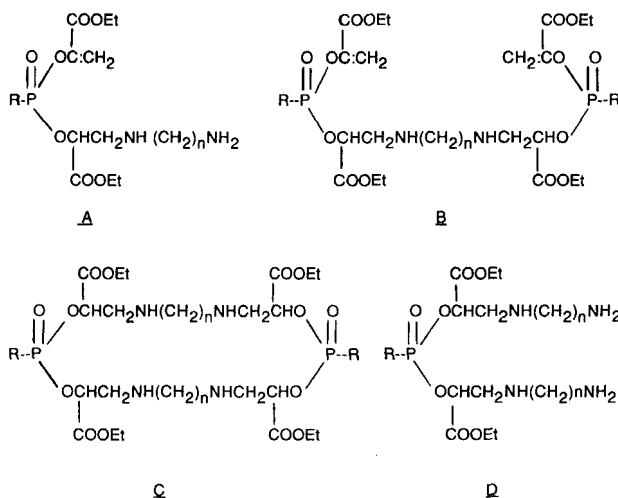


Action des Diamines sur les Phosphodi(énolpyruvates)

Nous avons utilisé les diamines suivantes:

- L'éthylène diamine
- la *N,N'*-diméthyl éthylènediamine
- la 1,8-octanediamine
- la 1,10-décanediamine.

L'action des diamines sur les phosphodi(énolpyruvates) peut conduire à plusieurs composés; l'addition peut se faire soit sur une seule liaison éthylénique conduisant ainsi à un composé linéaire (**A**), soit sur deux liaisons éthyléniques d'une même molécule conduisant au macrocycle attendu (**II**), soit sur deux liaisons éthyléniques de deux molécules distinctes conduisant au composé linéaire (**B**). Dans ce dernier cas, l'utilisation de la diamine en quantité stœchiométrique permet d'envisager la formation d'un dimère (**C**). Par ailleurs, nous avons montré que si nous travaillons en gros excès de diamine nous obtenons, en plus du macrocycle (**II**) le composé résultant de l'addition de deux molécules de diamines sur le composé de départ (**D**).



Dans tous les cas, nous observons une partie insoluble dont la quantité dépend de la dilution; il s'agit probablement de polymères résultant d'une réaction en chaîne à partir de composés de type **A**. Remarquons que dans les conditions stœchiométriques la réaction d'addition n'est jamais totale.

L'action de la *N,N'*-diméthyl éthylènediamine sur XIIIa dans le benzène conduit à plusieurs composés dont un très majoritaire ($\delta^{31}\text{P} = -2$). La spectrométrie de masse par ionisation chimique à l'ammoniac nous permet de connaître sa masse moléculaire ($M + 1 = 411$). Nous pensons qu'il s'agit d'un composé cyclique à 11 chaînons (**IIa**) plutôt qu'un composé linéaire car nous observons en RMN du phosphore des pics fins, mais cet argument n'est pas suffisant pour exclure la forme linéaire **A**.

L'action de la 1,8-octanediamine sur XIIIb dans le même solvant permet d'obtenir un phosphonate dont le $\delta^{31}\text{P} = 16.4$.

Ce composé n'a pas été isolé, mais bien caractérisé par spectroscopie de masse en ionisation chimique avec l'ammoniac (masse obtenue $M + 1 = 499$). Nous pensons qu'il s'agit du composé cyclique IIb car le déplacement chimique en RMN ^{31}P de ce composé est très proche de celui de PhP(O)(OEt)_2 ($\delta = 16,9$)⁵ alors que celui de $\text{PhP(O)(OEt)(OC(COOEt):CH}_2\text{)}$ est de 15¹ et celui de XIIIb de 12,1 ce qui est en parfait accord avec toutes les observations que nous avons faites à savoir que lorsqu'on passe d'une liaison insaturée à une liaison saturée en β du phosphore on constate un déblindage en RMN ^{31}P . Le déplacement chimique observé est donc en faveur de la formation d'un macrocycle car si nous avions un composé linéaire il resterait une double liaison en β du phosphore. L'effet de la cyclisation sur le déplacement chimique du phosphore doit être faible car il s'agit d'un grand cycle.

Pour les composés XIIIc et XIId les résultats sont les suivants: L'addition de la 1,8-octanediamine sur XIIIc conduit à plusieurs composés dont un très majoritaire au bout de 24 h (RMN ^{31}P : $\delta = 29,4$). En plus du composé de départ, la RMN ^{31}P révèle la présence de composés minoritaires à $\delta = 27,8$; 30; 31,8 et 32,7. La spectroscopie de masse montre que nous avons le produit d'addition (Masse observée: $M + 1 = 437$).

L'addition de la 1,10-décanediamine sur XIIIc conduit à des résultats comparables: les composés observés en RMN ^{31}P présentent les déplacements chimiques suivants: ($\delta = 29,6$ majoritaire; 32; 32,9; 28). Dans ce dernier cas, la spectroscopie de masse par ionisation chimique révèle la présence du monomère et du dimère: les masses $M + 1$ (465) et $2M + 1$ (929) sont obtenues.

Au niveau de la RMN ^{31}P , nous observons le même phénomène que pour le composé XIIIb. Les produits d'addition IIc et IId ont un déplacement chimique en RMN ^{31}P très proche de celui de $\text{CH}_3\text{P(O)(OEt)}_2$ ($\delta = 29,1$)⁵ ce qui est en faveur là aussi du macrocycle car la forme linéaire possède une double liaison en β du phosphore et nous savons que le composé $\text{CH}_3\text{P(O)(OPr)(OC(COOEt):CH}_2\text{)}$ a un $\delta^{31}\text{P}$ de 27,1¹ alors que celui de XIIIc est de 24,98.

Les déplacements chimiques de l'ordre de 28 ppm peuvent correspondre à la forme ouverte car dans ce cas il reste une liaison éthylénique en β du phosphore.

Le spectre IR du mélange montre une forte diminution de la bande C=O (1734 cm^{-1}) conjuguée ainsi qu'une liaison C=C (1638 cm^{-1}) très peu intense. La présence d'une quantité non négligeable de produit de départ ne permet pas de savoir si la forme ouverte est présente ou non. Nous avons donc réalisé l'addition en prenant un très gros excès d'amine (5 fois la quantité stœchiométrique); dans ces conditions le produit de départ est très rapidement consommé (24 h). Les déplacements chimiques observés en RMN du phosphore 30 minutes après l'addition montre qu'il s'est formé majoritairement le composé dont le $\delta^{31}\text{P}$ est de 29,6; on note aussi en plus du produit de départ les composés à $\delta = 28$ et 32. Au bout de 24 h à la température ambiante on n'a plus de produit de départ; les deux composés observés par RMN ^{31}P sont dans un rapport 50/50 ($\delta = 32$ et $\delta = 32,9$).

La spectroscopie de masse par ionisation chimique montre que nous avons le composé correspondant à l'addition de deux molécules de diamines sur XIIIc (D) ($M = 636$) et le composé d'addition attendu ($M = 464$): masses observées: $M + 1 = 637$; $M + 1 = 465$. Dans ce cas le dimère n'est pas observé.

Le spectre IR de ce mélange montre de manière non ambiguë l'absence de bande C=O conjuguée ainsi qu'une disparition totale de la bande C=C ce qui prouve

que nous n'avons pas, dans ce cas, de forme ouverte **A**. Un des deux composés correspond au macrocycle attendu et l'autre à un composé de type **D** mais il est difficile d'attribuer chaque signal car l'environnement autour du phosphore est le même.

L'attribution que nous avons faite précédemment pour les signaux dont le déplacement chimique est de l'ordre de 29,5 est peut-être erronée car on voit une évolution de ce composé au cours du temps en faveur du composé à 32 ce qui pourrait signifier une fermeture de la forme ouverte au cours du temps; cependant, on ne peut pas exclure la formation de plusieurs stéréoisomères cycliques correspondant à des positions cis-cis, cis-trans ou trans-trans des groupes ester entraînant des déplacements chimiques significatifs.

CONCLUSION

L'addition de diamines sur les phosphodi(énolpyruvates) conduit à la formation de macrocycles que nous avons pu caractériser par RMN ^{31}P , IR et spectroscopie de masse en travaillant dans des conditions non stœchiométriques. La réaction n'étant pas totale (même au bout de plusieurs semaines) si l'on travaille dans les conditions stœchiométriques, il subsiste une ambiguïté quant à l'attribution des signaux observés en RMN ^{31}P en particulier ceux correspondant aux différents stéréoisomères.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse de Va. $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OCH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$. 0,093 g (0,003 moles) de CH_3NH_2 sont ajoutés à 1 g (0,003 moles) de phosphinate III dans 50 cm^3 de benzène sous argon. Le mélange est maintenu sous agitation 3 h. Après évaporation du solvant on obtient un liquide visqueux jaune.

RMN ^{31}P : δ ^{31}P = 31,2. IR: $\nu_{\text{C=O}}$ = 1750 cm^{-1} .

RMN ^1H dans C_6D_6 : δ = 0,86 (3 H, triplet, $\text{CH}_3\text{—CH}_2$, $^3J_{\text{H—H}}$ = 7 Hz), 2,06 (3 H, singulet, $\text{CH}_3\text{—N}$), 2,78 (2 H, doublet, $\text{CH}_2\text{—N}$, $^3J_{\text{H—H}}$ = 5,45 Hz), 3,9 (2 H, quadruplet, $\text{O—CH}_2\text{—CH}_3$, $^3J_{\text{H—H}}$ = 7 Hz), 5,3 (1 H, multiplet, partie A d'un système AM_2X , CH , $^3J_{\text{H—H}}$ = 5,45 Hz, $^3J_{\text{P—H}}$ = 10,3 Hz), 7,08 et 8,02 (6 H et 4 H, 2 multiplets, CH phényles).

Spectre de masse: masses observées; $M + 1$ (348).

Synthèse de VIIa. $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OCH}(\text{CONHCH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_3$. A Va est ajouté un excès de méthylamine avant d'évaporer le solvant. Au bout de quelques heures, on obtient un seul composé dont le δ ^{31}P = 31,99. Après élimination complète du solvant on obtient un composé très visqueux jaune vif.

IR: $\nu_{\text{C=O}}$ = 1680 cm^{-1} .

Analyse élémentaire: % Calculés: C 61,44; H 6,32; N 8,43

% Trouvés: C 60,67; H 6,36; N 8,38

Masse: $M + 2$; et $M + 19$ par DCI/NH_3 .

RMN ^1H : δ = 2,04 (3 H, singulet, $\text{CH}_3\text{—N}$), 2,55 (3 H, doublet, $\text{CH}_3\text{NHC(O)}$, $^3J_{\text{H—H}}$ = 4,68 Hz), 3,07 (2 H, 2 quadruplets, CH_2 , partie AB d'un système ABKX , $^3J_{\text{H—H}}$ = 4,77 Hz, $^2J_{\text{Ha—Hb}}$ = 10,65 Hz), 5,05 (1 H, multiplet: partie K d'un système ABKX , CH), 7,04 et 8,01 (6 H et 4 H deux multiplets, protons phényles).

RMN ^{13}C : δ = 25,9 (singulet, CH_3NHCH_2), 35,76 (singulet, CH_3NHCO), 54,2 (doublet NCH_2CO , $^3J_{\text{P—C}}$ = 4,1 Hz), 76,6 (doublet, CH—O , $^3J_{\text{P—C}}$ = 6,05 Hz), 128 et 132 (carbones des cycles aromatiques), 169,1 (doublet, C=O , $^3J_{\text{P—C}}$ = 4 Hz).

Synthèse de Vb. $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OCH}(\text{COOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$. Le mode opératoire est le même que pour Va.

RMN ^{31}P : $\delta = 30,69$. IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1755 \text{ cm}^{-1}$.

Masse: pic parent $M + 1 = 376$ ($M = 375$).

RMN ^1H : $\delta = 0,84$ (3 H, triplet, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 7,08 \text{ Hz}$), $0,85$ (6 H, doublet, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6,15 \text{ Hz}$), $2,3$ (1 H, pic large NH), $3,14$ (2 H, multiplet, partie AB d'un système ABM, $^2J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 12,85 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_a-\text{H}_m} = 6,11 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_b-\text{H}_m} = 3 \text{ Hz}$), $3,89$ (2 H, quadruplet dédoublé, CH_3-CH_2 , $^3J_{\text{H-H}} = 7,08 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-H}} = 1,6 \text{ Hz}$), $5,2$ (1 H multiplet, $\text{CH}-\text{O}-\text{P}(\text{O})$), $7,05$ et $8,09$ (10 H, protons phényles).

RMN ^{13}C : $\delta = 14,02$ (singulet, CH_3-CH_2), $22,54$ et $23,08$ (2 singulets, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), $48,26$ (singulet, $\text{N}-\text{CH}-$), $49,9$ (doublet, $\text{CH}_2-\text{N}-$, $^3J_{\text{PC}} = 3,2 \text{ Hz}$), $61,19$ (singulet, OCH_2CH_3), $73,7$ (doublet, $\text{CH}-\text{OP}(\text{O})$, $^2J_{\text{P-C}} = 5,8 \text{ Hz}$), $128,7$ et 132 (carbones des cycles phényles), $169,48$ (doublet, $^3J_{\text{P-C}} = 5,3 \text{ Hz}$, $\text{C}=\text{O}$).

Analyse élémentaire: % Calculés: C 64,0; H 6,93; N 3,73; P 8,26

% Trouvés: C 62,2; H 6,89; N 4,0; P 8,03

Synthèse de IXa. $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OCH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Même procédure que pour Va mais avec un excès d'amine (5 fois). Le produit précipite au bout de quelques jours. Le rendement est proche de 100%.

RMN ^{31}P : $\delta = 30,76$. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1754 \text{ cm}^{-1}$.

Masse: Pic parent: $M + 1 = 362$ (DCI/NH_3).

RMN ^1H : $\delta = 0,83$ (3 H, triplet, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$), $2,04$ (6 H, singulet, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), $2,77$ (2 H partie AB d'un système ABM, CH_2-N , $^2J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 13,3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_a-\text{H}_m} = 4,9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_b-\text{H}_m} = 6,2 \text{ Hz}$), $3,87$ (2 H, quadruplet dédoublé, CH_2-O , $^3J_{\text{H-H}} = 7,1 \text{ Hz}$), $5,23$ (1 H, multiplet, CH), $7,07$ et $8,03$ (2 multiplets correspondants aux CH des cycles phényles).

RMN ^{13}C : $\delta = 14$ (singulet, CH_3-CH_2), $45,99$ (singulet, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 72 (doublet CH, $^2J_{\text{P-C}} = 5,66 \text{ Hz}$), $61,07$ (singulet, OCH_2CH_3), $61,92$ (doublet, CH_2-N , $\text{C}=\text{O}$ $^3J_{\text{P-C}} = 4,5 \text{ Hz}$), $128,7$ et $132,03$ (carbones des cycles benzéniques), $169,85$ (doublet, $^3J_{\text{P-C}} = 3,9 \text{ Hz}$).

Analyse élémentaire: % Calculés: C 63,15; H 6,65; N 3,88; P 8,59

% Trouvés: C 63,25; H 6,65; N 4,04; P 8,04

Synthèse de XIIIa. $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{NHMe}$. A 2,06 g (0,0092 moles) de X en solution dans le benzène sont ajoutés 1,4 g (0,045 moles) de méthylamine. (On pèse la bouteille d'amine avant et après addition; un excès est nécessaire pour que le produit de départ soit complètement consommé.) Dès l'addition d'amine un précipité blanc se forme dans le milieu; au bout de quelques heures ce précipité prend un aspect pâteux que l'on peut partiellement dissoudre dans D_2O : son spectre RMN ^{31}P présente un seul pic à $\delta = 0,45$; le spectre RMN ^1H montre de larges raies difficiles à analyser mais qui suggère la formation du phosphate: $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-\text{MeNH}_3^+$. La partie liquide, après évaporation du solvant, représente environ 50% de produit formé: son spectre RMN ^1H permet d'identifier le produit d'addition.

RMN ^1H : $\delta = 0,89$ (3 H, triplet, CH_3-CH_2- , $^3J_{\text{H-H}} = 7,1 \text{ Hz}$), $2,15$ (3 H, singulet CH_3N), $2,87$ et $2,89$ (2 H, doublet dédoublé, CH_2-N), $3,5$ et $3,9$ (6 H, 2 doublets, $\text{CH}_3\text{a}-\text{O}-\text{P}$ et $\text{CH}_3\text{b}-\text{O}-\text{P}$, $^3J_{\text{H}_a-\text{P}} = 11,2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}_b-\text{P}} = 11,2 \text{ Hz}$), $3,9$ (2 H, multiplet), $5,1$ (1 H, multiplet).

Synthèse de XIIIa. $\text{EtOP}(\text{O})\text{OC}(\text{COOEt})\text{CH}_2$. 4,17 g (0,03 moles) de diéthylchlorophosphite $(\text{EtO})_2\text{PCl}$ sont ajoutés dans 50 ml de benzène à 3,48 g (0,03 moles) de méthyl pyruvate d'éthyle $(\text{CH}_3\text{COCOEt})$ et à 3,03 g (0,03 moles) de triéthylamine sous argon. Au bout de 6 h, le mélange réactionnel présente en RMN ^{31}P un pic à $\delta = +132$ correspondant au phosphite $(\text{EtO})_2\text{POC}(\text{COOEt})\text{CH}_2$. Le chlorhydrate est filtré sous argon. Au filtrat est ajouté 5,85 g (0,03 moles) de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 24 h. La RMN ^{31}P du mélange réactionnel montre la présence d'un produit majoritaire à $\delta = -12$ et de quelques impuretés. La distillation du mélange brut permet d'éliminer les impuretés. Le résidu traité par l'éther précipite: il s'agit du produit pur. Dans ce cas le rendement est proche de 90%.

RMN ^1H : $\delta = 0,896$ (6 H, triplet, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1 \text{ Hz}$), $1,05$ (3 H triplet dédoublé, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,08 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-P}} = 1,1 \text{ Hz}$), $3,9$ (4 H, quadruplet, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,1 \text{ Hz}$), $4,17$ (2 H, quadruplet dédoublé, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,08 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{P-H}} = 8,7 \text{ Hz}$), $5,66$ et $5,83$ (4 H, partie AB d'un système ABX, $\text{CH}_2\text{:C}(\text{COOEt})\text{OP}$, $^2J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,4 \text{ Hz}$ et $^4J_{\text{H}_a-\text{P}} = ^4J_{\text{H}_b-\text{P}} = 2,4 \text{ Hz}$).

Analyse élémentaire: % Calculés: C 44,7; H 5,90; P 9,6

% Trouvés: C 43,4; H 5,85; P 9,45

Synthèse de XIIIb. $\text{PhP}(\text{O})\text{OC}(\text{COOEt})\text{CH}_2$. 9,75 g (0,05 moles) de phényldichlorophosphonate $(\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2)$ sont mélangés à 11,6 g (0,1 mole) de pyruvate d'éthyle dans 100 cm^3 de benzène sous argon. A ce mélange est ajouté rapidement 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine. La solution devient

rapidement jaune foncé. On laisse sous agitation pendant 48 h. Le spectre RMN ^{31}P du mélange brut montre que l'on obtient le produit attendu à $\delta^{31}\text{P} = +12$. Après filtration du chlorhydrate sous argon, le produit est utilisé sans purification supplémentaire, la distillation conduisant toujours à une décomposition.

RMN ^1H : $\delta = 0.86$ (6 H, triplet, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$, $^3J_{\text{H—H}} = 7$ Hz), 3.88 (4 H, quadruplet, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$, $^3J_{\text{H—H}} = 7$ Hz), 5.6 et 5.8 (4 H, partie AB d'un système ABX, $\text{CH}_2=\text{C—O—P}$, $^2J_{\text{H—H}} = ^4J_{\text{P—Ha}} = ^4J_{\text{P—Hb}} = 2.2$ Hz), 7.7 et 8.2 (multiplets correspondants aux protons du cycle phényl).

Synthèse de XIIIc. $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{COOEt})\text{:CH}_2)_2$. A la température ambiante et sous argon, à 16,9 g (0,127 moles) de méthylchlorophosphonate placé dans 250 cm³ de benzène sont ajoutés 29,47 g (0,254 moles) de méthylpyruvate d'éthyle et 25,65 g de triéthylamine (0,254 moles). Le mélange devient rapidement rouge foncé. Au bout de 4 h la réaction est totale: le spectre RMN ^{31}P du mélange réactionnel brut révèle la présence d'un seul pic à $\delta^{31}\text{P} = +25,9$. Après filtration du chlorhydrate sous argon et concentration, le rendement brut est de 90%. Le produit peut être distillé sous vide avec un très mauvais rendement (<10%) car le produit se décompose au chauffage. $\text{Eb}_{0,01} = 90^\circ\text{C}$.

IR: $\nu_{\text{CO}} = 1734.8 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H : $\delta = 0.96$ (6 H, triplet, $\text{O—CH}_2\text{—CH}_3$, $^3J_{\text{H—H}} = 7,1$ Hz), 1.76 (3 H doublet, $\text{CH}_3\text{—P}$, $^2J_{\text{H—P}} = 18.8$ Hz), 3.94 (4 H, quadruplet, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$, $^3J_{\text{H—H}} = 7,1$ Hz), 5.58 et 5.62 (4 H, partie AB d'un système ABX, $\text{CH}_2=\text{C—O—P}$, $^2J_{\text{Ha—Hb}} = 2$ Hz, $^4J_{\text{Ha—P}} = 2.8$ Hz, $^4J_{\text{Hb—P}} = 2.4$ Hz).

Analyse élémentaire: % Calculés: C 45,2; H 5,8; P 10,62

% Trouvés: C 44,6; H 5,8; P 11,0

Synthèse de XIIId. $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{COOMe})\text{:CH}_2)_2$. La méthode de synthèse est la même que pour XIIIc en prenant 12,6 g (0,0947 moles) de méthylchlorophosphonate et 19,3 g (0,189 moles) de méthylpyruvate de méthyle en présence de 0,189 moles de triéthylamine. La réaction est quantitative. Le produit est distillé. $\text{Eb}_{0,01} = 115\text{--}120^\circ\text{C}$. Le rendement après distillation est de l'ordre de 50%.

RMN ^1H : $\delta = 1.6$ (3 H, doublet, $\text{CH}_3\text{—P}$, $^2J_{\text{P—H}} = 18,4$ Hz), 3.39 (6 H, singulet, CH_3OCO) 5.52 et 5.77 (4 H, partie AB d'un système ABX, P—O—C=CH_2 , $^4J_{\text{P—Ha}} = ^4J_{\text{P—Hb}} = ^2J_{\text{H—H}} = 2.8$ Hz).

RMN ^{13}C : $\delta = 11.97$ (doublet, CH_3P , $^1J_{\text{PC}} = 145,7$ Hz), 52.29 (singulet, CH_3O), 111.77 (doublet, $\text{CH}_2=\text{C}$, $^3J_{\text{PC}} = 4,9$ Hz), 143.85 (doublet, O=C=CH_2 , $^2J_{\text{PC}} = 9.6$ Hz), 162.34 (doublet, C=O , $^3J_{\text{PC}} = 4.3$ Hz).

Analyse élémentaire: % Calculés: C 40,90; H 4,92; P 11,74

% Trouvés: C 40,63; H 4,99; P 11,21

Synthèse des Macrocyclus II (a-d)

On dissout 0,005 moles de phosphodi(énolpyruvate) dans environ 100 cm³ de benzène ou de toluène. On dissout par ailleurs 0,005 moles de diamine dans environ 100 cm³ du même solvant; on mélange les 2 solutions et on laisse sous agitation à la température ambiante pendant plusieurs jours. Dans tous les cas, un produit visqueux, insoluble dans la plupart des solvants organiques, se dépose au fond du ballon; cet insoluble en très faible quantité au départ devient majoritaire au bout de deux semaines. Toutes les tentatives pour isoler ces macrocycles ont échoué jusqu'à présent. C'est le spectre de masse de la solution brute, le spectre de RMN ^{31}P et dans certains cas la spectroscopie IR qui permet d'identifier ces composés. Nous espérons pouvoir isoler un composé macrocyclique en travaillant avec un excès de diamine car, dans ces conditions, nous n'avons plus que deux entités phosphorées.

Tous les spectres de RMN ^{31}P ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER AC 80. Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils BRUCKER AC 80, BRUCKER AC 250.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER-1600-FTIR.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil NERMAG-R10-10H.

REFERENCES

1. C. Despax and J. Navech, *Tetrahedron Letters*, **31**, 31, 4471 (1990).
2. R. Mozingo et J. H. MC. Cracken, *Organic Syntheses, Collective Vol. 3*, 258.
3. P. A. Bartlett, "Asymmetric Synthesis," Ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York, **3**, Part B, Chap. 6, (1984).
4. M. I. Kabachnik, *Tetrahedron*, **20**, 655 (1964).
5. V. Mark, C. Dungan, M. Crutchfield and J. Van Wazer, *Topics in Phosphorus Chemistry*, **5**, 294 (1967).