

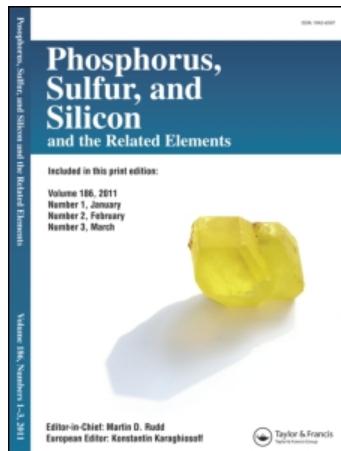
This article was downloaded by:

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>

### ETUDE DÉS REACTIONS DE KABACHNIK-FIELDS ET DE MOEDRITZER-IRANI. I RÉACTION DU TRANS DIAMINO 1,2-CYCLOHEXANE DL

Théodorine Bailly<sup>a</sup>, Ramon Burgada<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie des Organoéléments, CNRS (URA 473), Université Pierre et Marie Curie, Paris Cedex 05, France

**To cite this Article** Bailly, Théodorine and Burgada, Ramon(1995) 'ETUDE DÉS REACTIONS DE KABACHNIK-FIELDS ET DE MOEDRITZER-IRANI. I RÉACTION DU TRANS DIAMINO 1,2-CYCLOHEXANE DL', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 101: 1, 131 — 140

**To link to this Article:** DOI: [10.1080/10426509508042509](https://doi.org/10.1080/10426509508042509)

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509508042509>

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.

# ETUDE DES RÉACTIONS DE KABACHNIK-FIELDS ET DE MOEDRITZER-IRANI. I RÉACTION DU TRANS DIAMINO 1,2-CYCLOHEXANE DL

THÉODORINE BAILLY et RAMON BURGADA

*Laboratoire de Chimie des Organométalques, CNRS (URA 473), Université Pierre  
et Marie Curie, 4 Place Jussieu 75252 Paris Cedex 05, France*

(Received September 8, 1994; in final form October 25, 1994)

The Kabachnik-Fields and Moedritzer-Irani reactions are studied in the case of 1,2 diamino trans cyclohexane dl as aminated component. The new bicyclic bis phosphonates **1**, **1'**, **1a** have been obtained in the first case and the tetra phosphonic acid **2'** in the second one. The methylene bridge between the two nitrogen atoms in **1** and **1a** is a protecting group that is stable in basic medium and readily removed at 20°C in acidic conditions. The <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P spectra are reported for all new compounds.

**Key words:**  $\alpha$ -Amino phosphonates, phosphonomethylation, Kabachnik-Fields reaction, bicyclic bis amino phosphonates, Moedritzer-Irani reaction, tetra phosphonic acid.

## INTRODUCTION

Les acides  $\alpha$  amino phosphoniques, dont un certain nombre existent dans la nature, sont connus de longue date pour leurs propriétés complexes ou leur activité biologique,<sup>1</sup> ceux-ci peuvent participer au métabolisme des organismes vivants par exemple comme inhibiteurs d'enzymes,<sup>2</sup> neurotransmetteurs,<sup>3</sup> antibiotiques,<sup>4</sup> herbicides<sup>5</sup> etc. . . .

Il est clair que de telles propriétés ont suscité la mise au point de diverses procédures synthétiques.<sup>6</sup> Parmi celles-ci citons deux des méthodes les plus simples et les plus utilisées, qui dérivent de la réaction de Mannich:

*a) La réaction de Kabachnik-Fields*—Kabachnik et Medved<sup>7</sup> ont montré que la réaction entre l'ammoniac et un aldéhyde et un hydrogène phosphonate conduisait à la formation d'un ester  $\alpha$  amino phosphonique. Simultanément Fields<sup>8</sup> découvrait la même réaction étendue au cas des cétones, des amines primaires et secondaires. Ce dernier auteur a logiquement obtenu le même résultat par condensation des hydrogènes phosphonates sur les imines.

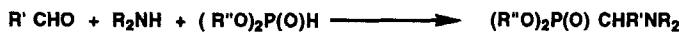
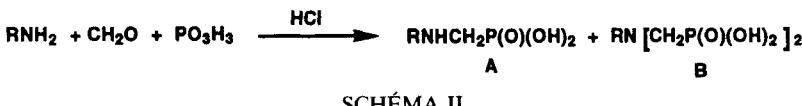


SCHÉMA I

Cette réaction s'effectue généralement avec des rendements élevés et sans isolement d'intermédiaires. Compte tenu de certaines limitations de cette procédure, comme de faibles rendements dans le cas de la benzophénone ou de la fluorénone<sup>12</sup> ou encore l'impossibilité d'obtenir le tétraéthyle phosphonate dérivant du cyclam<sup>13</sup> (1-4-8-11-tétraaza cyclo tétradécane), il est permis de considérer que le mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields n'est pas clairement élucidé.

b) *La réaction de Moedritzer-Irani*<sup>9</sup>—Cette réaction qui ne diffère des précédentes que par le fait que l'hydrogène phosphonate est remplacé par l'acide phosphoreux a le mérite de conduire aux acides  $\alpha$ -amino phosphoniques libres avec des rendements presque quantitatifs. La réaction de Moedritzer-Irani qui doit impérativement être réalisée en milieu acide concentré (HCl) présente cependant des restrictions. D'une part elle est limitée à l'utilisation du formaldehyde et d'autre part les amines primaires (et l'ammoniac) ne conduisent pas sélectivement à un acide monoaminométhyl phosphonique.



## SCHÉMA II

Dans le Schéma II la proportion équimoléculaire des réactifs conduit majoritairement à la formation de l'acide bis phosphonique B ( $R = C_6H_{11}$  ou  $PhCH_2$ ) avec récupération d'environ 40% de  $RNH_2$ . L'acide monophosphonique A n'étant présent qu'à l'état de traces ( $R = C_6H_{11}$ ) ou dans la proportion d'environ 10% ( $R = PhCH_2$ ). Ceci met clairement en évidence la plus grande réactivité des amines secondaires par rapport aux amines primaires avec le réactif formol-acide phosphoreux.<sup>10</sup> Cette difficulté peut être contournée en faisant réagir, en milieu anhydre, les imines avec l'acide phosphoreux.<sup>11</sup>

L'extension de la procédure du Schéma II aux cas des diamines aliphatiques 1-2 ou 1-6 conduit à des résultats voisins. Par exemple l'éthylène diamine réagissant avec le formol et l'acide phosphoreux dans les proportions 1-2-2 permet l'obtention<sup>10</sup> de  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2)_2$  37% et de  $(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2)_2)_2$  19%. Ce dernier composé est obtenu avec un rendement très élevé<sup>9</sup> en utilisant des quantités doubles de formol et d'acide phosphoreux. Récemment une étude par RMN (<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C) du déroulement de la réaction de Moedritzer-Irani, dans le cas d'amines primaires, secondaires (aza macrocycles) et dans le cas de guanidines<sup>14</sup>; a montré la relation qui existe entre la basicité de l'amine et la cinétique de la réaction. Ainsi un macrocycle triaminé dissymétrique peut être phosphonylé séquentiellement.

## RÉSULTATS

L'application de la réaction de Kabachnik-Fields au système trans 1,2-diamino cyclohexane, 1 mol.—paraformaldehyde, 4 mol.—diéthyle hydrogène phosphonate, 4 mol. dans le THF à reflux pendant quatre heures devrait conduire, compte tenu des résultats cités plus haut, à la formation du tétra phosphonate 2.

L'examen en RMN  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ , et  $^{13}\text{C}$  du produit brut obtenu montre que 46% du

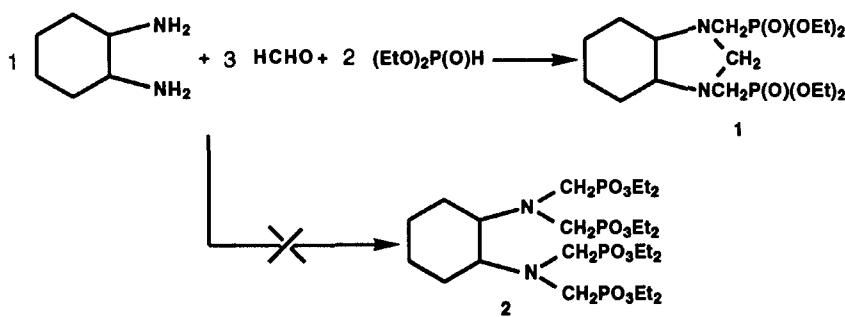


SCHÉMA III

diéthyle hydrogène phosphonate n'a pas été engagé dans la formation d'une liaison PC; soit 34,5% se retrouvent sous la forme de diéthyle hydrogène phosphonate inchangé et 11,5% sous la forme de  $\text{EtOP(O)H(OH)}$ . De même la présence d'une petite quantité d'hydroxyméthylène phosphonate de diéthyle a été mise en évidence ( $\delta^{31}\text{P}$  24,5;  $\text{PCH}_2\text{OH}$ :  $^1\text{H}$  3,90  $J_{\text{HCP}}$  6,05 Hz d.;  $^{13}\text{C}$  56,8  $J_{\text{CP}}$  161,8 Hz d.) ainsi que la présence d'une autre impureté phosphorée à liaison PC que nous n'avons pas encore identifiée. Le reste du produit de la réaction, soit la majorité, est constitué par le bis phosphonate ponté 1.

La même réaction effectuée avec une proportion molaire des réactifs de 1-3-2 (Schéma III) conduit à la formation du bis phosphonate 1 avec un rendement de 78%. La formation du tétraphosphonate 2 paraît donc exclue dans cette réaction.

Dans la réaction du Schéma III, le diméthyle hydrogène phosphonate réagit quatre fois plus vite que son homologue éthylique, avec un rendement de 90% en 1a; tandis que l'ester isopropyle malgré une période de reflux dans le THF de 8 heures (4 heures sont nécessaires pour l'ester éthylique) ne donne qu'un mélange de produits (6 pics en  $^{31}\text{P}$  19,6-21,6-22,6-22,9-24 et 24,4 ppm.). L'un d'eux, isolé par distillation, a été identifié comme l'ester isopropyle de l'hydroxyméthylène phosphonate ( $\delta^{31}\text{P}$  22,6;  $\text{PCH}_2\text{OH}$ :  $^1\text{H}$  3,8  $J_{\text{HCP}}$  6,6 Hz d.;  $^{13}\text{C}$  57,4  $J_{\text{CP}}$  165,5 Hz d.).

La structure bicyclique de 1 (ou de 1a, Tableau I) est confirmée par l'hydrolyse sélective du pont méthylène à 20°C, qui conduit au bis phosphonate 3 et par le retour, quantitatif, à la structure de départ par réaction de 3 avec le tétraméthyle diamino méthane.

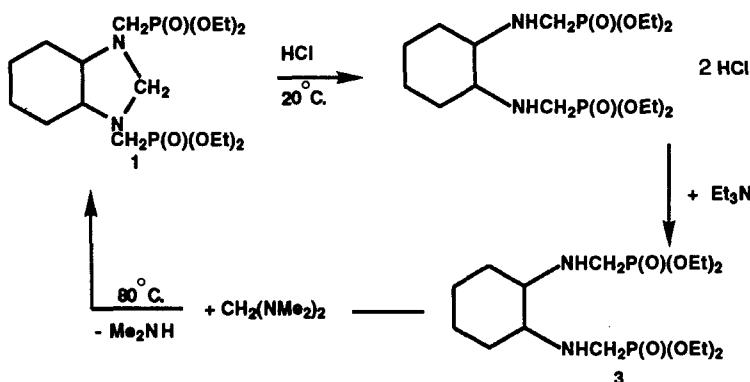


SCHÉMA IV

TABLEAU I  
NMR data des composés 1, 1a, 1', 3, 3', et 2'

Produits	N°	$^{31}\text{P}$	$^1\text{H}$						$^{13}\text{C}$						Solvant	F.C.		
			$\text{CH}_2\text{P}$		Cyclo.	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$		$\text{NCH}_2\text{N}$		$\text{CH}_2\text{P}$		$\text{NCH}_2\text{N}$						
			$\delta$	$J$		$\delta$	$\delta$	$J$	$\delta$	$\delta$	$J$	$\delta$	$J$	$\delta$				
	1	24,4		2,62 dd. 3 dd.	voir texte	1,19 m. 1,77 m. 1,92 m. 2,3 m.	1,33 2t. 4,10 à 4,18 m.	7,15	3,87 s.	48,8 d.	167	79,9 s.		$\text{CDCl}_3$	Huile			
	1a	26,6		2,71 dd. 3,15 dd.	voir texte	1,19 m. 1,78 m. 1,93 m. 2,15 m..	3,77 d.. 3,8 d.	8,25	3,86	47,8 d.	167	79,7 s.		$\text{CDCl}_3$	Huile			
	1'	17,6 (6)	2,84 dd. 2,24 dd.	voir texte	1,12 m. 1,71 m. 1,95 m. 1,97 m. (6)	—	—	—	3,80 s.	54,5 d. (6)	141,5	79 s.	$\text{D}_2\text{O}$	205 (5)				
	3	26,4	2,77 t. 3,08 t. (1)	13,7 13,7	1,2 m. 1,5 m. 1,8 m. 2,02 m	1,19 t. 1,22 t.	7,15 7,15	—	—	42 d.	154,5			$\text{C}_6\text{D}_6$	Huile			
	3'	20 (3) 11,7 (4)	2,52 t. 2,76 t. (3)	13,2 13,2 (3)	1,14 à 1,27 m. 1,71 m. 2,05 m. 2,41 m.	—	—	—	—	—	—	—	—	$\text{D}_2\text{O}$	260 (185) (7)			
	2'	17,2 18,4 ou 13,6 15 (2)	3,2 à 3,4 m. 3,5 à 3,58 m.	—	1,2 m. 1,32 m. 1,76 m. 2,1 m. 2,97 m.	—	—	—	—	48,7 d. 51,6 d.	150 145			$\text{D}_2\text{O}$	300 (1)			

(1) Voir texte, (2) à pH 14, (3) Sel de Na, (4) à pH 1, (5) Acide libre, (6) Sel de Na à pH 14, (7) Chlorhydrate.  
s. singulet, d. doublet, dd. doublet de doublet, t. triplet, m. multiplet

La réaction du Schéma IV nous paraît fort intéressante, car le pont méthylène entre les deux atomes d'azote constitue un groupe protecteur stable en milieu basique qui permet d'envisager une fonctionnalisation de la structure 1.

De manière à mettre en évidence un éventuel intermédiaire ponté, avant réaction de l'hydrogène phosphonate, dans la formation de 1, nous avons effectué une tentative pour obtenir l'une des structures 5, 5' ou 5" du Schéma V. Le seul produit que nous avons pu isoler (avec un rendement de 38%) et caractériser dans cette réaction est la structure cage 4 qui est en quelque sorte le dimère de la bis méthylène imine du diamino cyclohexane et qui à notre connaissance n'a pas été décrit antérieurement. A noter que la réaction du Schéma V effectuée avec du paraformaldehyde dans le THF, à la place du tétraméthyle diaminométhane, ne conduit qu'à un mélange complexe de produits. Dans le spectre 1H de ce mélange il est possible de distinguer les signaux caractéristiques des ponts méthylènes de la structure cage 4 formée en petite quantité.

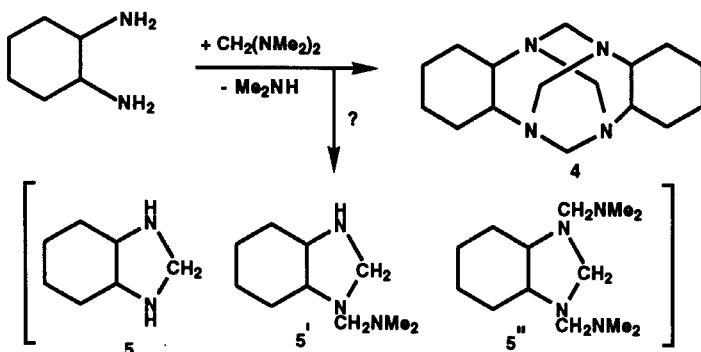


SCHÉMA V

Nous avons vu Schéma IV que le pont méthylène pouvait être coupé par hydrolyse acide douce à 20°C avec conservation des fonctions ester de l'acide phosphonique. Inversement le bis phosphonate **1** peut être déestérifié en acide phosphonique libre **1'** par le bromo triméthyle silane avec conservation du pont méthylène ou encore déestérifié avec rupture du pont méthylène pour conduire à l'acide bis phosphonique libre **3'**.

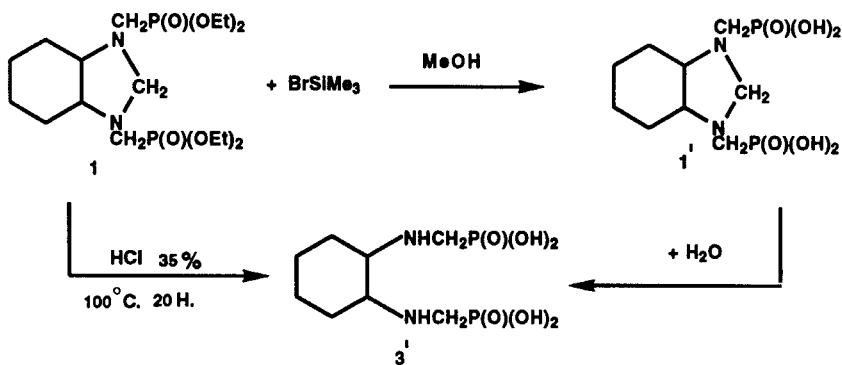


SCHÉMA VI

Comme prévu **1'** est un solide instable en milieu aqueux acide et évolue assez rapidement vers le phosphonate **3'**. Comme l'acide **1'** n'est soluble que dans l'eau nous avons néanmoins déterminé ses paramètres RMN sous sa forme sel de sodium en le dissolvant dans  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOH}$ , conditions dans lesquelles **1'** est stable plusieurs jours.

Comme nous l'avons vu dans le Schéma III, il n'est pas possible d'obtenir par la réaction de Kabachnik-Fields le tétraphosphonate estérifié **2**. Nous avons alors tenté d'obtenir son acide libre **2'** par la réaction de Moedritzer-Irani, Schéma VII, deuxième réaction.

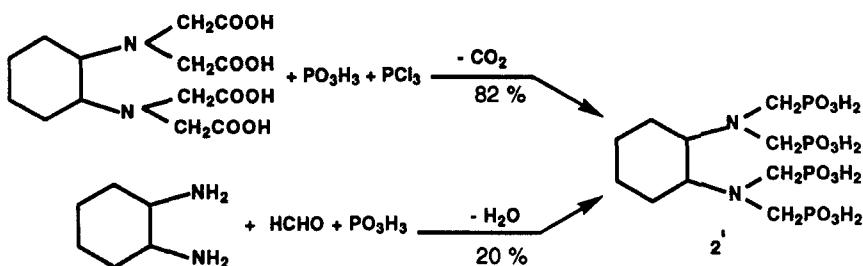


SCHÉMA VII

Celui-ci est effectivement obtenu mais accompagné de six autres produits, de telle sorte que le rendement n'est que de environ 20% et la séparation laborieuse.

Par contre l'application de la méthode de Kruger et Bauer<sup>15</sup> au 1,2 diamino cyclohexane N,N,N',N' tétraacétique acide nous a permis d'obtenir 2' avec un rendement de 82% (première réaction du Schéma VII).

Les deux atomes d'hydrogène du groupement  $\text{CH}_2\text{P}$ , inéquivalents, donnent avec l'atome de phosphore un spectre  $^1\text{H}$  de type AMX:

$^1\text{H}$   $\text{CH}_2\text{P}$  (400 MHz) Les six  $\delta$  indiqués sont pour des dd.

N°	Ha			Hb		
	$\delta$	$J_{\text{HCP}}$	$J_{\text{HH}}$	$\delta$	$J_{\text{HCP}}$	$J_{\text{HH}}$
1	2,63	4,68	15,11	3	18,4	15,2
1a	2,71	4,95	15,3	3,15	18,4	15,11
1'	2,24	6	14,29	2,84	15	15

L'irradiation de Ha transforme Hb en doublet. Nous n'avons pas décelé de couplage  $\text{H}_{\text{CNCH}}$ . La structure fine, en  $^{31}\text{P}$  (NOE), de 1a montre un signal de 15 pics sur les 28 attendus, la forme de ce signal pourrait correspondre à un doublet d'heptuplet dédoublé. Pour les bis phosphonates 3 et 3' les valeurs indiquées dans le Tableau I, pour  $\text{CH}_2\text{P}$ , correspondent à des triplets; en fait l'intensité relative des pics et un effet de solvant montrent que ce sont des doublets de doublets dont les branches latérales se recouvrent. La structure fine de 3 en  $^{31}\text{P}$  (13 pics) permet sans plus de précision de déceler au moins trois pentuplets avec un  $J_{\text{POCH}}$  de 7,5 Hz et un  $J_{\text{PCH}}$  de 13,2 Hz. Comme on le remarque dans le Tableau I le tétraphosphonate 2' présente en RMN  $^{31}\text{P}$  deux pics séparés par environ 1 ppm, une multiplicité du groupe méthylène phosphonique en proton et également en  $^{13}\text{C}$ , à l'exception de tous les autres produits présentés, on observe 2 doublets avec des constantes de couplage voisines. Nous ne pouvons pas encore préciser si cette multiplicité est due à des états d'ionisation différents des fonctions acide phosphonique.<sup>10,16</sup>

## DISCUSSION

Dans la réaction du Schéma III, les deux fonctions amine primaire qui présentent une certaine rigidité stérique sont à l'origine de la création du pont méthylène qui

limite la réaction à la formation du bis et non du tétraphosphonate. Ce bis phosphonate n'est plus réactif, dans les conditions de la réaction, avec un excès de paraformaldehyde et d'hydrogène phosphonate. Dans le cas des amines secondaires stériquement contraintes comme le cyclam<sup>13</sup> celui-ci pourrait par pontage des fonctions aminées devenir inerte.

Dans les bis phosphonates bicycliques comme **1** ou **1a** le groupe méthylène lié aux deux atomes d'azote est un groupe protecteur stable en milieu basique et facilement éliminable à 20°C en milieu acide comme le montre la formation de **3**. Ceci permet d'envisager une nouvelle fonctionnalisation des atomes d'azote. Par ailleurs le bis phosphonate **1** est susceptible de réagir avec le diéthyle hydrogène phosphonate à température plus élevée, de l'ordre de 160°C, pour conduire probablement à la forme estérifiée de **2'** (en cours).

La même observation peut être faite pour la structure **4** du Schéma V qui à 90–100°C, sans solvant, réagit avec le diéthyle hydrogène phosphonate pour former un mélange de **1** et de **3** (en cours). Cette dernière propriété rappelle la réaction du trimère de la pyrrolidine avec le diéthyle hydrogène phosphonate pour former quantitativement une phosphonopyrrolidine.<sup>17</sup>

La différence de réactivité des hydrogènes phosphonates OME > OEt > OiPr que nous avons observée n'est pas encore clairement expliquée. Le trans 1-2 diaminocyclohexane chauffé à reflux dans le THF pendant quatre heures avec quatre équivalents molaires de paraformaldehyde donne en RMN <sup>1</sup>H (produit brut) un spectre assez complexe et mal résolu dans lequel il est possible de distinguer les signaux de la structure **4** du Schéma V, accompagnée peut être des sous produit représentés dans le même Schéma. Si on ajoute à ce mélange quatre équivalents de diéthyle hydrogène phosphonate et porte six heures à reflux; le composé **1** est formé en très faible quantité tandis que l'hydroxy méthyle phosphonate de diéthyle est majoritaire, les autres produits de la réaction n'ont pas été identifiés. Ceci confirme que le dimère de la diamino cyclohexane méthylène di

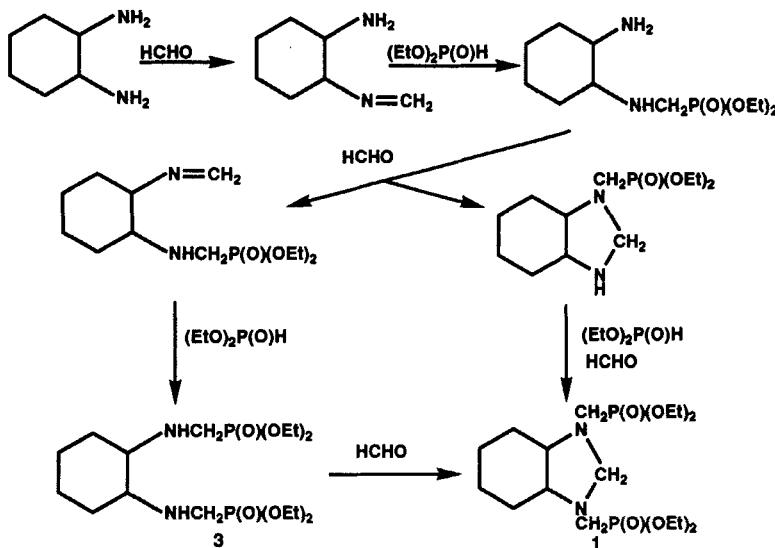


SCHÉMA VIII

imine **4** n'est pas un intermédiaire dans la formation du bis phosphonate **1**. Sachant que l'hydroxyméthylène phosphonate n'est pas non plus un intermédiaire dans cette réaction,<sup>8</sup> nous attribuons la formation de celui-ci à une réaction directe de la fonction P(O)H avec le paraformaldehyde excédentaire. L'hydroxy méthylène phosphonate est également le produit très majoritaire quand dans cette réaction on remplace l'hydrogène phosphonate de diéthyle par le tri èthyle phosphite. La formation quantitative de **1** à partir de **3** (Schéma IV) permet de suggérer que **3** pourrait être un intermédiaire dans la synthèse de **1** présentée Schéma III. Le Schéma VIII rend compte de l'évolution possible du système en accord avec les observations précédentes.

En ce qui concerne la synthèse du téraphosphonate **2'** présentée Schéma VII le mauvais rendement obtenu dans l'application du procédé de Moedritzer-Irani (deuxième équation) pourrait également être dû à des réactions secondaires plutôt qu'à l'encombrement stérique des quatre groupes méthylène phosphonique, comme le prouve l'excellent rendement obtenu dans la première réaction du Schéma VII.

Les structures comme **2'** présentent d'intéressantes propriétés complexes.<sup>18</sup>

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres RMN de <sup>31</sup>P sont enregistrés sur un appareil Jeol FX90Q (à 36,22 MHz) avec l'acide phosphorique à 85% comme référence externe. Les spectres RMN de <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur un appareil Jeol GSK400 avec le TMS comme référence interne. Les points de fusion sont déterminés par la méthode "au capillaire." La distillation "boule à boule" a été réalisée avec un appareil Kugelrohr Buchi. Les microanalyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS.

**Bis phosphonate 1:** A 3,42 g (30 mmol) de trans diamino 1,2-cyclohexane dissout dans 40 ml de THF on ajoute 8,3 g (60 mmol) de diéthyle phosphite. Le mélange est chauffé à reflux et on ajoute par petites fractions sous agitation 2,8 g (93 mmol) de paraformaldehyde. Après la fin de l'addition on maintient le reflux pendant 4 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous vide à l'évaporateur rotatif.

Le produit brut obtenu (12,5 g) est dissout dans 50 ml de chloroforme et lavé avec deux fois 10 ml d'eau. Le chloroforme est séché sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et évaporé. Il reste 10 g d'une huile mobile de couleur jaune marron, ne contenant que très peu d'impuretés. Rdt 78%.

La distillation de 2 g de cette huile au four à boule sous 0,1 mm à environ 280°C permet l'obtention de 1,3 g d'une huile incolore qui a les mêmes caractéristiques RMN que l'huile de départ.

Microanalyse: Pm. 426 Calculé C 47,88; H 8,45; N 6,57; P 14,55. trouvé C 47,44; H 8,62; N 5,85; P 14,10.

**Bis phosphonate 1a:** Ce phosphonate est préparé et purifié par la même technique que ci-dessus à la seule différence que la réaction est terminée au bout d'une heure de reflux. Le rendement en produit brut est de l'ordre de 90%; cependant le lavage à l'eau provoque une perte importante qui ramène celui-ci à environ 60%. Nous n'avons pas cherché à optimiser cette purification.

**Bis phosphonate 1':** 2g (4,69 mmol) de composé **1** sont dissout dans 40 ml de tétrachlorure de carbone on ajoute 5,75 g (37,5 mmol) de BrSiMe<sub>3</sub>, et le mélange homogène est agité pendant 70 heures à 20°C. Le solvant et les fractions volatiles sont ensuite chassés à l'évaporateur rotatif sous vide. Le résidu huileux est repris par 50 ml de méthanol, on observe la formation d'un précipité qui est filtré après 30 minutes d'agitation. Le précipité est lavé sur filtre avec du méthanol et séché sous vide. On obtient 0,8 g de **1'** F. 205°C, soit un rendement de 54%.

Le filtrat méthanolique contient encore un peu de **1'** et des impuretés que nous n'avons pas identifiées.

**Bis phosphonate 3:** A 2,5 g (5,86 mmol) de **1** dissout dans 15 ml de méthanol on ajoute 3 ml d'HCl à 35% et agite à 20° pendant environ 4 heures (Si au bout de ce temps l'examen en RMN de <sup>31</sup>P ne montre pas la disparition totale du signal de **1** au profit de **3** on chauffe la solution à 40–50°C pendant 10 minutes). Le mélange est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif puis dilué par 20 ml d'eau et

concentré à nouveau deux fois de suite pour éliminer l'HCl non fixé sous forme de chlorhydrate. Le dernier concentrat est repris par 5 ml d'eau et alcalinisé jusqu'à pH 7-8 par NaOH N. On extrait alors le mélange par trois fois 20 ml d'éther. L'éther séché et évaporé il reste 0,4 g d'une huile qui contient une très faible quantité de **1** non transformé le produit **3** et des impuretés. La phase aqueuse est concentrée à 7 ml et alcalinisée à nouveau jusqu'à pH 9 par NaOH N et on extrait à nouveau trois fois par 20 ml d'éther. L'éther est séché sur sulfate de magnésium puis éliminé sous vide; on obtient 1,1 g d'une huile légèrement jaune qui est le phosphonate **3**, rendement 45% (Le rendement réel évalué sur l'intégration des spectres de  $^{31}\text{P}$  est de 80%).

*Synthèse du phosphonate **1** à partir du phosphonate **3**:* A 0,3 g (0,704 mmol) de **1** on ajoute 0,8 g de bis diméthyle amino méthane. Le mélange est porté à 80° sous agitation magnétique dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux dont la partie supérieure comporte un balayage d'azote. Le courant d'azote passe dans un flacon laveur contenant de l'HCl N/10. Qui permet le titrage de la diméthyle amine dégagée. Au bout de 30 minutes on a neutralisé deux équivalents molaires d'HCl par rapport à **1** (100%). L'excès d'aminal est chassé sous vide (0,1 mm Hg—50°) et il reste une huile 0,308 g soit un rendement quantitatif en produit **1**.

*Bis phosphonate **3'**:* Le composé **3'** est obtenu soit par hydrolyse avec HCl à 35% pendant 20 heures à reflux de **1** ou de **3** soit par hydrolyse avec HCl à 20°C quelques heures de **1'**. Soit enfin par hydrolyse avec H<sub>2</sub>O de **1'** à reflux pendant 6 heures.

*Tetraphosphonate **2'**:* *Méthode 1.* A 3,46 g (9,5 mmol) de 1,2-diamino cyclohexane N,N,N',N' tétraacétique acide (hydraté) dispersé dans 20 ml de chloro toluene on ajoute sous agitation 3,28 g (40 mmol) d'acide phosphoreux et porte à 80°C sous agitation. On ajoute ensuite lentement 5,5 g (40 mmol) de  $\text{PCl}_3$ , la température est maintenue à 80-90°C pendant 2 heures. Les mousses qui se forment au début (départ de  $\text{CO}_2$ ) disparaissent à la fin de la réaction. Le produit a l'aspect d'un miel de couleur jaune orangée totalement insoluble. Le solvant organique est décanté et le miel repris par 25 ml d'eau (légèrement exothermique). La solution opalescente est filtrée et les eaux sont évaporées jusqu'au trois quart à l'évaporateur rotatif. On observe alors une précipitation qui est accentuée par addition d'un large excès de méthanol sous agitation. Le mélange est filtré et on obtient 3,8 g de solide presque blanc. La solution méthanolique évaporée à sec laisse une huile incolore 2,4 g qui est de l'acide phosphoreux hydraté. Le rendement est de 82,6%.

Le produit **2'** obtenu peut être purifié de nouveau, sans pertes importantes, par dispersion dans le méthanol à reflux ajout d'eau et filtration à chaud; qui permet d'éliminer une petite fraction de solide jaune insoluble. Le filtrat est concentré puis précipité par addition de méthanol, filtré et séché sous vide.

F 300°C. Pm. 490 Microanalyse: Calculé C 24,48; H 5,3; N 5,71; P 25,3. Trouvé C 24,01; H 5,9; N 4,99; P 24,3.

*Méthode 2.* (Par application de la procédure générale classique de Moedritzer-Irani, à partir de trans 1,2-diamino cyclohexane (1 mol) d'acide phosphoreux (4 mol) et de formol (10 mol).)

Le trans diamino cyclohexane est dissout dans HCl concentré puis on ajoute  $\text{PO}_3\text{H}_3$  et on porte à reflux. Dans la solution au reflux on ajoute goutte à goutte le formol. Le système est maintenu à reflux pendant environ 8 heures. Au bout de ce temps le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous le vide de la trompe à eau ce qui conduit à un miel de couleur marron. Un échantillon de ce brut examiné en RMN  $^{31}\text{P}$  montre la présence de 8 pics principaux: 27,5; 26,4; 26,7; 19,2; 19,7; 15,6; 13,4; 9,3.

Ce produit brut est porté à reflux avec une solution d'éthanol contenant 10% d'eau puis on filtre à chaud l'insoluble (celui-ci montre un enrichissement en produit de 8 19,2 et 19,7). Ce précipité est ensuite extrait à l'acétone bouillant. Le solide blanc obtenu après extraction acétonique ne présente plus en RMN  $^{31}\text{P}$  que les signaux du composé **2'** soit 19,2 et 19,7 ppm.

*Aminal polycyclique **4**:* A 2 g (17,5 mmol) de trans diamino cyclohexane on ajoute 3 g (41,6 mmol) de bis diméthylamino méthane (ceci dans le même appareil que celui utilisé pour la synthèse de **1** à partir de **3**). Le mélange est chauffé au bain d'huile à 120-140°C et la diméthylamine entraînée par le courant d'azote neutralise 61 ml. d'acide sulfurique normal. On laisse alors refroidir le mélange et le produit brut est trituré avec de l'hexane bouillant et filtré, on lave sur filtre avec de l'hexane chaud et on obtient après séchage 0,9 g de solide blanc F 180°C. (Rdt. 38%). RMN:  $^1\text{H}$  1,21 à 1,30 m (8H); 1,72 à 1,8 m. (8H); 2,5 d,  $J$  3,34 Hz (4H); 3,93 système AB (4 pics)  $J_{\text{AB}}$  14,3 Hz (8H).  $^{13}\text{C}$  25,9; 34; 68,7; 71. Ce dernier signal correspond aux atomes de carbone du cyclohexane liés à l'azote (séquence DEPT). En "off resonance" ce signal est un doublet tandis que le signal à 68,7 ppm qui est un triplet correspond aux atomes de carbone des groupes méthylène de la cage.

Pm. 276 Microanalyse: Calculé C 69,56; H 10,14; N 20,28. Trouvé C 67,97; H 10,19; N 19,80.

La solution des eaux mères est évaporée à sec et laisse un résidu incolore huileux 1,8 g qui se décompose à la distillation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. F. I. Bel'skii, Yu M. Polikarpov et M. I. Kabachnik, *Russian Chem. Rev.*, **61**, 221 (1992); P. Kafarski et B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **63**, 193 (1991).
2. J. Oleksyszyn et J. C. Powers, *Biochem.*, **28**, 3549 (1989).
3. B. Bioulac, E. de Tinguy-Moreaud, J. D. Vincent et E. Neuzil, *Gen. Pharm.*, **10**, 121 (1979).
4. T. Kamiyu, K. Hemmi, H. Takeno et M. Ashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 95 (1980).
5. J. E. Franz, US Pat. 3.799.758 (1974) et 4.450.531 (1983).
6. D. Redmore in "Topics in Phosphorus Chemistry," E. J. Grifith et M. Grayson Ed., John Wiley & Sons, Vol. 8, 515, New York 1976; L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **14**, 295 (1983); V. P. Kukhar et V. A. Solodenko, *Russian Chem. Rev.*, **56**, 589 (1987); P. Mastalerz in "Handbook of Organophosphorus Chemistry," Robert Engel Ed., Marcel Dekker, 277, New York 1992.
7. M. I. Kabachnik et T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR Khim.*, **83**, 689 (1952).
8. E. K. Fields, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 1528 (1952).
9. K. Moedritzer et R. R. Irani, *J. Org. Chem.*, **31**, 1603 (1966), K. Moedritzer, *Synth. Inorg. Met. Org. Chem.*, **2**, 317 (1972) and **3**, 75 (1973).
10. D. Redmore et B. Dhawan, *Phosphorus and Sulfur*, **16**, 233 (1983).
11. D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **43**, 992 (1978).
12. R. Gancarz, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **83**, 59 (1993).
13. H. Mollier, M. Vincens, M. Vidal, R. Pasqualini et M. Duet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **128**, 787 (1991).
14. P. B. Iveson, M. P. Lowe et J. C. Lockhart, *Polyhedron*, **12**, 2313 (1993).
15. F. Kruger et L. Bauer, *Chem. Ztg.*, **36**, 691 (1972).
16. D. G. Cameron, H. R. Hudson, I. A. O. Ojo et M. Pianka, *Phosphorus and Sulfur*, **40**, 183 (1988).
17. E. W. Petrillo Jr. et E. R. Spitzmiller, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4929 (1979).
18. T. Bailly, R. Burgada, G. N. Stradling et S. A. Gray, *EULEP Newsletter*, **75**, 38-41 (1994).