

SPIROPHOSPHORANYLATION D' α -AMINOACIDES—I

PREPARATION ET TAUTOMERIE[†]

BERNARD GARRIGUES, AURELIO MUÑOZ,* MAX KOENIG,
MICHEL SANCHEZ et ROBERT WOLF

Equipe de Recherche du C.N.R.S. No. 82, Laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

(Received in France 21 April 1976; Received in the UK for publication 14 September 1976)

Résumé—Une vingtaine de spirophosphoranes nouveaux (Tableaux 1 et 2) ont été préparés en faisant réagir les α -aminoacides sur des composés du phosphore tricoordiné possédant un groupement partant convenable. Dans le cas du composé II, un équilibre chaîne-cycle $P^{III} \rightleftharpoons P^V$ a été mis en évidence.

Abstract—New spirophosphoranes have been prepared by reaction of α -aminoacids with tricoordinate phosphorus substrates. In one case, II, an equilibrium chain-cycle $P^{III} \rightleftharpoons P^V$ has been observed.

La fonction anhydride mixte ayant été introduite dans l'édifice spirophosphoranique au moyen des α -hydroxyacides,¹ la suite naturelle de ce travail consistait à faire appel aux α -aminoacides.

En 1972, nous avons réussi à synthétiser quelques spirophosphoranes de formule générale nx .² Depuis, nous avons étendu ces recherches à d'autres substrats et à d'autres α -aminoacides. Ce mémoire a pour objet de décrire la synthèse de ces spirophosphoranes, ainsi que quelques unes de leurs propriétés.

intérêt. D'une part, l'accès à une famille nouvelle de composés du phosphore pentacoordiné capable d'apporter des renseignements intéressants au niveau de la pentacoordination, et d'autre part la découverte d'un nouveau groupement protecteur des α -aminoacides susceptible d'entraîner des applications importantes dans la chimie de ces composés.

Introduction des α -aminoacides dans l'édifice spirophosphoranique

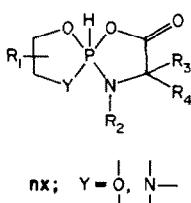
Le caractère zwitterionique des α -aminoacides leur confère une insolubilité quasi générale, notamment pour les premiers termes, dans les solvants organiques usuels. Aussi les fait-on réagir, le plus souvent, sous forme "activée" soit à l'état d'esters, de chlorhydrates ou de sels métalliques. Si le premier cas paraît défavorable à la formation de spirophosphoranes, les deux autres permettent d'espérer, en revanche, une réussite dans ce projet. On sait, en effet, que les chlorhydrates d'éthanolamines réagissent plus facilement que ces composés libres sur les substrats à liaison P-N du phosphore tricoordiné.¹²

Ainsi le spirophosphorane symétrique dérivant de l'éphédrine est obtenu plus facilement à partir du chlorhydrate d'éphédrine qu'à partir de l'éphédrine libre et du diméthyl - amino - 2 diméthyl - 3,4 phényl-5 oxazaphospholane-1,3,2; nous pouvons donc raisonnablement envisager un résultat analogue dans le cas des α -aminoacides (équation A).

Par ailleurs, les sels de sodium d' α -hydroxyacides conduisent, en réagissant avec les chlorures de l'acide phosphoreux convenablement choisis, à des spirophosphoranes.¹ Nous avons appliqué cette réaction à nos composés (équation B).

L'utilisation des α -aminoacides libres comme réactif soulève le problème de leur structure.

De nombreux travaux en spectrographie IR ont montré qu'à l'état cristallisé ces composés existent sous forme bipolaire x .¹³ Cela reste encore valable en solution dans les solvants protiques.¹⁴ En revanche, les solutions de N,N-diéthylglycine dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, contiennent essentiellement la forme libre x' .¹⁴ Il est donc indiqué de prendre en considération



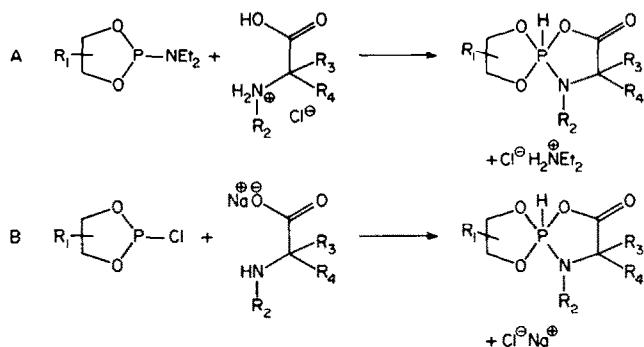
L'intérêt de ces composés dépasse le cadre des composés pentacoordinés du phosphore; en effet, la préparation de dérivés cycliques à partir des α -aminoacides a été le souci d'un grand nombre de chercheurs depuis la découverte du rôle essentiel de ces composés. Ainsi, les entités les plus anciennement décrites sont sans doute les oxazolidine-2,5-diones, plus connues sous le nom d'anhydrides de Leuchs,^{3a} auxquelles il convient d'ajouter les N-acyl 5-oxazolidones.^{3b} Ces composés sont couramment utilisés dans la synthèse de polymères d'acides aminés.

Parmi ce type d'hétérocycles, citons des dérivés du silicium⁴ et du germanium,⁵ ainsi que des complexes avec des métaux.^{6,7}

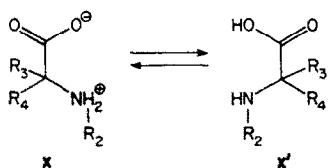
Enfin dans la chimie des composés organophosphorés, nous avons relevé des composés hétérocycliques^{5,8-10} et des dérivés acycliques.¹¹

L'obtention de spirophosphoranes contenant des α -aminoacides comme ligands présente donc un double

[†]Ce travail constitue une partie du doctorat de spécialité de B. Garrigues No. 1501, Toulouse (1973).

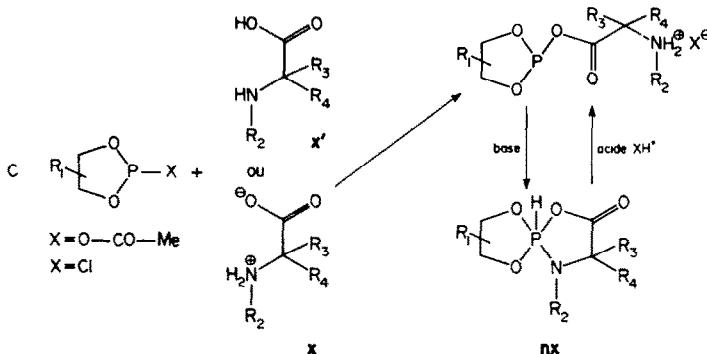


pour les α -aminoacides, en solution dans les solvants aprotiques, un équilibre entre les deux formes x et x' .



La spirophosphoranylation de ces dernières paraît possible compte-tenu des réactions déjà décrites.^{15,16}

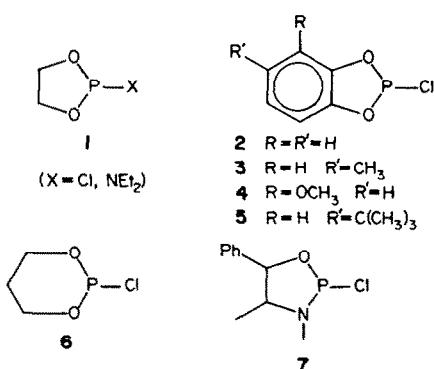
Nous avons imaginé par analogie, les réactions C:



*Cette réaction a été mise en évidence seulement avec l'acide CF_3COOH

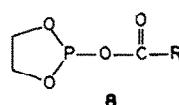
RÉSULTATS ET DISCUSSION

En réalisant les réactions représentées par les Schémas A, B, C, avec les substrats 1-7 et les α -aminoacides a: glycine, b: alanine (*d,l*), b*: alanine (*d*), c: α -phénylglycine (*d,l*), d: acide α -aminobutyrique (*d,l*), e: acide α -aminoisobutyrique, f: phénylalanine (*d,l*), g: valine (*d*), h: sarcosine et i: N-phénylglycine, nous avons préparé dix neuf spirophosphoranes nouveaux (Tableaux 1 et 2).



que les α -aminoacides tel quels se montrent inertes, à la température ordinaire, vis-à-vis du N,N - diéthyl - amino - 2 - dioxaphospholane [1, 3, 2], 1 ($X = \text{NEt}_2$).

L'action des α -aminoacides libres sur les chlorures d'acide 1-6 mérite quelques commentaires. Peu solubles à la température ordinaire dans le DMF, où ces réactions ont été effectuées, les α -aminoacides s'y "dissolvent", pour la plupart, assez rapidement en présence des chlorures d'acide. Il est évident qu'un tel phénomène traduit une réaction entre les deux entités en présence, ce qui est confirmé par l'étude en RMN de ^{31}P , de la solution obtenue en mélangeant mole à mole l'alanine (*d,l*) et le substrat 1 ($X = \text{Cl}$). Le spectre présente deux signaux correspondant respectivement à un composé tricoordiné ($35 \pm 5\%$, $\delta^{31}\text{P} = -129$), et un spirophosphorane ($65 \pm 5\%$, $\delta^{31}\text{P} = +42$, $J_{\text{P}-\text{H}} = 830 \text{ Hz}$). La bonne connaissance des $\delta^{31}\text{P}$ relatifs aux anhydrides mixtes 8 (18), permet d'attribuer le premier signal au phosphite 1b' et non à 1b¹⁸ (réaction D ci-après).

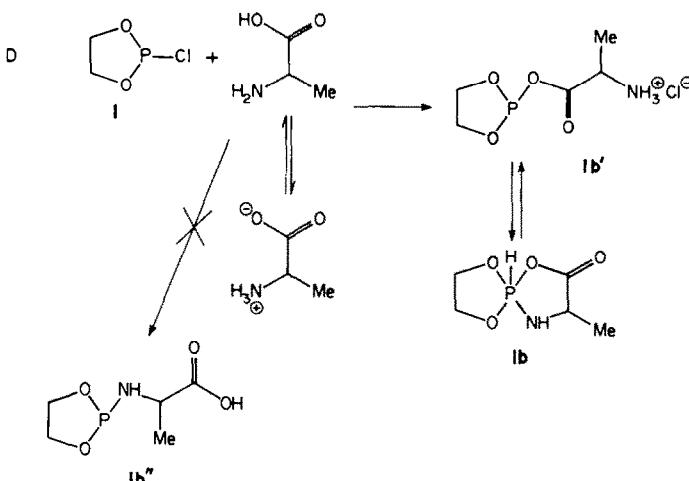


Si la réaction a lieu suivant le processus C, la fonction amine doit être salifiée par l'acide chlorhydrique; en la déplaçant de son chlorhydrate par une base plus forte, il doit être possible de la cycliser, de façon équilibrée ou totale, en spirophosphorane **1b**. Effectivement, l'addition de triéthylamine conduit quantitativement à ce dernier ($\delta^{31}\text{P} = +42$, $J_{\text{P}-\text{H}} = 830$ Hz). Ce résultat confirme la formation de l'anhydride mixte **1b'** à fonction amine salifiée. La formation initiale (avant l'addition de triéthylamine) du spirophosphorane **1b** peut s'expliquer par une action de masse du DMF dont la basicité, même modeste est néanmoins suffisante, dans ces conditions, pour déplacer la fonction amine de son chlorhydrate et conduire au spirophosphorane (réaction D).

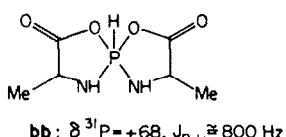
comparaison entre les α -aminoacides et les éthanolamines. Dans le premier cas, elle a lieu à la température ordinaire, alors qu'il est nécessaire de chauffer dans le second. Les rendements observés sont plus bas que lors de l'application des deux autres types de synthèse. Enfin, la réaction C a été mise en pratique avec succès dans presque tous les cas, à l'exception de **3e** et **4e**. Elle a l'avantage appréciable de faire appel aux α -aminoacides libres, ce qui lui confère une grande généralité.

Preuves de la structure pentacoordinée

La structure spirophosphorane des composés **nx** a été établie par RMN de ^{31}P et de ^1H , et par IR.



Des réactions secondaires ont été mises en évidence quand on tarde à ajouter la triéthylamine. Elles conduisent à la formation, aux dépens des formes **1b'** et **1b**, d'un autre composé du phosphore tricoordiné, non identifié ($\delta^{31}\text{P} = -132$) et du spirophosphorane symétrique **bb**, que nous avons préparé par ailleurs (*vide infra*). Proportions



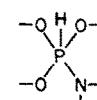
deux heures après le mélange de **1** ($\text{X} = \text{Cl}$) + **b**: $\delta = -132$ (50%), $\delta = -129$ (20%), $\delta = +68$, $J_{\text{P}-\text{H}} = 800$ Hz (30%).

L'addition de triéthylamine ne fait plus disparaître le signal à champ faible ($\delta = -132$) au profit de celui du spirophosphorane attendu **1b**.

L'existence de ces réactions, mal connues, explique pourquoi il est si important, dans la préparation des spirophosphoranes **nx**, d'ajouter rapidement la triéthylamine au mélange α -aminoacide, chlorure d'acide phosphoreux.

Les trois réactions A, B, et C constituent donc des méthodes de synthèse valables des composés **nx**. Nous accorderons, cependant, la préférence à la seconde (réaction B), malgré la servitude que représente la préparation des sels de sodium. En effet, par cette voie, les dérivés les plus difficiles à préparer (**1b**, **6e**, **3e**, **4e**, **5e**) ont été obtenus dans les meilleures conditions alors que les deux autres modes de préparation avaient parfois échoué (**3e**, **4e**). La première méthode (réaction A), n'a pas été utilisée de façon systématique: elle présente un intérêt dans la mesure où elle permet d'établir la

Les spectres de RMN ^{31}P présentent un doublet dont le déplacement chimique et la constante de couplage sont caractéristiques de l'environnement.¹⁹



Les Tableaux 1 et 2 groupent les paramètres RMN ^{31}P des composés préparés. Son examen appelle quelques brefs commentaires: (a) le produit final est dans tous les cas le spirophosphorane à liaison P-H attendu, à l'exception du composé **1i** où un équilibre tautomère entre formes penta et tricoordinées a été décelé à la température ordinaire (équation E); (b) l'introduction de groupements méthyle sur le cycle α -aminoacide provoque un blindage assez sensible au niveau de l'atome de phosphore (Tableau 1, composés **1a**, **1b** et **1c**).

Un phénomène analogue a été observé pour des spirophosphoranes porteurs du reste amino-2 éthanol²⁰ et α -hydroxyacide.¹

Comme pour les phosphines, dans les spirophosphoranes dérivant des α -aminoacides et des α -hydroxyacides, l'introduction d'un ligand à six chaînons à la place d'un cycle pentagonal, provoque une augmentation sensible du déplacement chimique (**1e** \rightarrow **6e** et **9** \rightarrow **10**).²¹

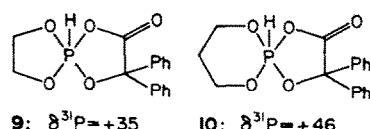
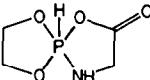
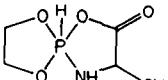
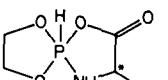
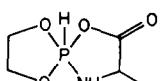
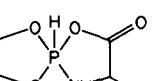
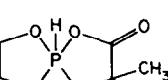
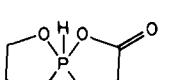
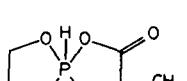
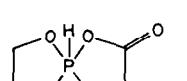
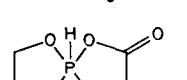


Tableau 1.

Composés	Réaction de préparation	Rdt %	Paramètres RMN ^{31}P			Calculés %	Analyses			Trouvés %	
			$\delta \times 10^6$	$J_{\text{P-H}}$ Hz	P		N	C	H		
	B C	60 60	+38	825	18.76	8.48	29.10	4.88	18.94	7.83	28.14 5.04
Ia											
	A B C	30 80 80	+42	830	17.31	7.82	33.52	5.58	17.10	7.73	33.42 5.83
Ib											
	B C	60 30	+42	830	17.31	7.82	33.52	5.58	17.27	7.85	33.39 5.68
Ib*											
	C	80	+42	830	12.86	5.81	49.79	4.97	12.63	5.95	50.61 5.42
Ic											
	C	60	+42	830	16.04	7.25	37.31	6.26	15.72	7.33	37.78 6.49
Id											
	A B C	30 90 60	+47	830	16.04	7.25	37.31	6.26	15.80	7.02	37.51 6.44
Ie											
	B C	80 60	+44	835	12.15	5.49	51.17	5.49	12.36	5.51	49.93 5.77
If											
	C	30	+43	830	14.99	6.77	40.61	6.82	14.71	6.61	40.36 7.00
Ig*											
	A B C	50 90 60	+43	840	17.31	7.82	33.52	5.58	17.14	7.90	33.21 5.50
Ih											
	B C	80 80	+45	855	12.86	5.81	49.79	4.97	12.70	5.81	47.37 5.23
II											

A l'appui des structures proposées, les spectres IR en solution diluée dans CH_2Cl_2 présentent les bandes d'absorption attendues: ν_{NH} et non ν_{NH_2} à 3440 cm^{-1} , $\nu_{\text{P-H}}$ à 2420 cm^{-1} et $\nu_{\text{C=O}}$ intracyclique à 1750 cm^{-1} .

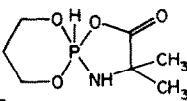
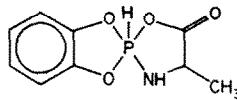
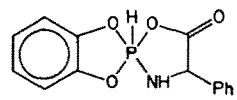
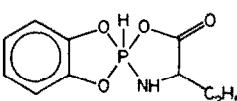
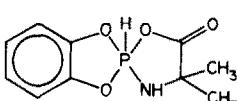
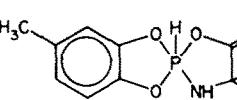
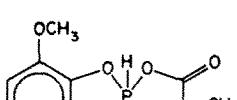
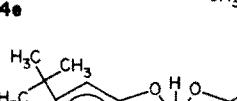
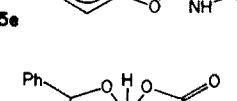
Des déterminations en spectrographie IR sur l'acidité du proton N-H ont été réalisées.³²

L'étude des spectres RMN ^1H sera exposée dans un mémoire concernant la stéréochimie de ces composés.

Tautomerie

Le composé II a particulièrement retenu notre attention. Son spectre RMN ^{31}P , en solution dans CH_2Cl_2 à la

Tableau 2.

Composés	Réaction de préparation	Rdt %	Paramètres de RMN ^{31}P			Calculés %			Analyses			Trouvés %			
			$\delta \times 10^3$	$J_{\text{P-H}}$ Hz	P	N	C	H	P	N	C	H	N	C	H
	B		+55	855	14.97	6.76	40.57	6.76		7.17	39.11	6.53			
	C	50	-44	890	13.67	6.17	47.62	4.44	13.90	6.36	47.46	4.40			
	C	50	+42	900	10.74	4.85	58.18	4.19	10.40	4.85	58.13	4.25			
	B C	80 60	+44	880	12.88	5.81	49.83	5.02	12.85	5.86	49.16	5.13			
	C	70	+47	885	12.88	5.81	49.83	5.02	12.82	5.79	49.68	5.25			
	B	50	+46	880	12.17	5.49	51.81	5.53	11.93	5.54	51.16	5.79			
	B	70	+46	880	11.45	5.17	48.75	5.19	11.45	5.10	47.44	5.14			
	C	20	+46	885	10.45	4.72	56.10	6.79	10.22	4.95	55.42	5.80			
	B				10.48	9.45	56.75	7.09	10.24	9.33	55.60	6.99			

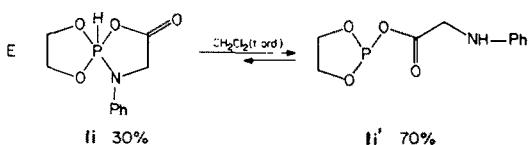
Tous les composés ont été isolés sous forme de cristaux à l'exception de **13h** et **13i** obtenus sous forme d'huile indistillable.

température ordinaire, présente un doublet à $\delta = +45$, $J_{\text{P-H}} = 855$ Hz, caractéristique du spirophosphorane **1i**, et un singulet à $\delta = -129$, correspondant à un composé du phosphore tricoordiné. Nous avons déjà remarqué que les signaux ayant ce déplacement chimique¹⁸ étaient cohérents avec une structure anhydride mixte **1i'**. Cette attribution est confirmée par le spectre IR de la solution

diluée de **1i** dans CH_2Cl_2 qui présente une bande d'absorption ν_{NH} , et non ν_{OH} , à 3412 cm^{-1} .

L'existence d'un équilibre entre les formes penta et tricoordinées est bien démontrée en suivant l'évolution, en fonction de la température, du spectre RMN ^{31}P à 40.5 MHz , d'une solution de **1i** dans CH_2Cl_2 . A la température ordinaire, $30 \pm 5\%$ de forme spiranique

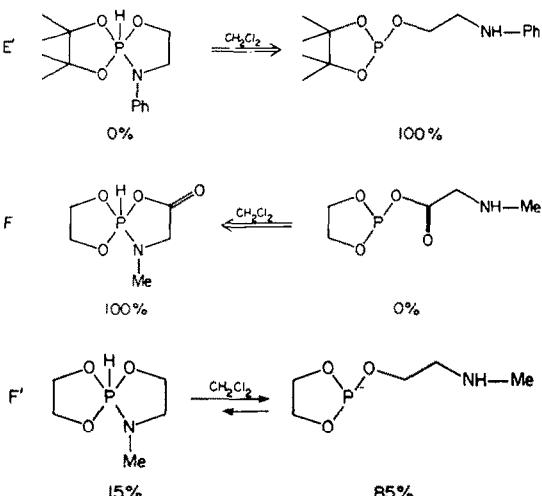
coexistent avec $70 \pm 5\%$ de forme tricoordinée. En refroidissant la solution, le déplacement de l'équilibre vers la forme pentacoordinée a été observé. À -60°C , cette dernière structure est nettement majoritaire ($70 \pm 5\%$). En revenant à la température ordinaire, il a été possible de retrouver la répartition $\text{P}^{\text{V}}/\text{P}^{\text{III}}$ initiale. Nous pouvons donc représenter l'équilibre par l'équation E.



La variation de la proportion des entités tri et pentacoordinées a été également observée en fonction des solvants. Trois d'entre eux, le benzène, l'éther éthylique et le tétrachlorure de carbone favorisent la forme tricoordinée ($\text{P}^{\text{III}} > 95\%$, $\text{P}^{\text{V}} < 5\%$); dans les trois autres le chlorure de méthylène, l'acetonitrile et le dichloroéthane-1,2, le taux de forme P^{III} tombe à 70% ($\text{P}^{\text{V}} = 30\%$).

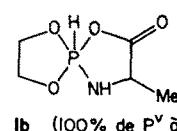
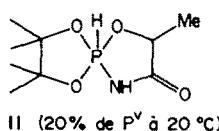
Nous avons montré, dans un travail précédent que dans le cas de tétraoxyspirophosphoranes à liaison P-H, la présence dans l'un ou dans les deux hétérocycles d'un groupement carbonyle favorisait la forme pentacoordinée par rapport aux spirophosphoranes isologues dépourvus de ce groupement.^{1,24} Cet effet est encore plus marqué pour les trioxazaspriophosphoranes à liaison P-H, comme le montre la comparaison entre les dérivés **1h** et **1i** et les composés isologues sans groupement C=O, préparés à partir des éthanolamines correspondantes (équations E, E' et F, F').

Dans la réaction E' notre observation se trouve vérifiée à fortiori puisque le remplacement d'un cycle glycol par un cycle pinacol favorise la forme pentacoordinée.^{20a, 20b}



Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que dans le cas des α -amidoalcohols, ce même groupement carbonyle destabilise la forme pentacoordinée au profit de la forme tricoordinée tautomère. Par exemple, le composé **11** existe en grande partie, à l'état de phosphite,²⁵ tandis que le dérivé **1b**, isomère de position, aux substituants près est exclusivement sous forme P^{V} .

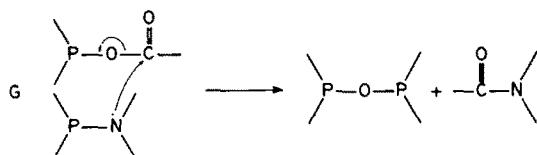
Nous avons vu que les spirophosphoranes **nx** étaient suffisamment stables pour être obtenus, dans la plupart des cas, analytiquement purs. Cela peut surprendre si l'on



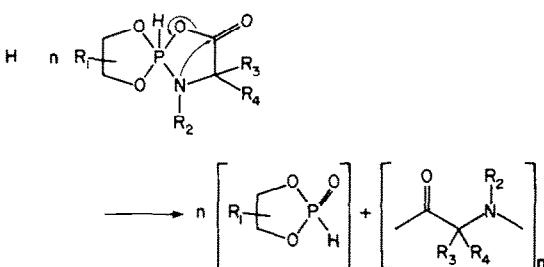
II (20% de P^{V} à 20°C)

1b (100% de P^{V} à 20°C)

remarque que, dans ces molécules, les deux fonctions anhydride mixte $\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ et amide $\text{P}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ coexistent engagées dans le même hétérocycle alors qu'habituellement, elles réagissent l'une sur l'autre²⁶ (réaction G).



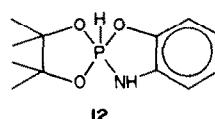
En fait, si cette réaction est observée, elle n'intervient qu'à une température supérieure à 40°C (réaction H). Le résultat est la formation de phosphonates à liaison P-H et de restes α -aminoacide à l'état d'enchaînement peptidique.²⁷



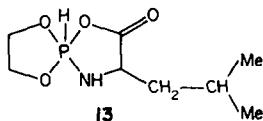
Le spirophosphorane **1e**, plus stable que ses homologues, peut être chauffé pendant six heures à 80°C sans qu'aucune décomposition ne soit observée. De même, il demeure insensible à l'action de l'acide acétique, seul l'acide trifluoroacétique réagit comme il a été montré dans le schéma C. Notons enfin que le composé isologue sans groupement C=O réagit quantitativement avec l'acide acétique.¹⁵

Il est encore intéressant de remarquer que les spirophosphoranes **nx** contrairement aux composés préparés à partir des α -hydroxyacides,¹⁵ sont stables en milieu basique.

Cette stabilité relative peut s'expliquer par le caractère aromatique de l'hétérocycle α -aminoacide. En effet, la présence du groupement carbonyle a pour résultat de rendre ce cycle pratiquement plan et d'augmenter l'effet de délocalisation des électrons, par rapport aux hétérocycles éthanolamines. D'ailleurs, des déterminations de fréquence $\nu_{\text{N-H}}$ dans divers solvants²² ont montré que dans ces composés l'acidité du proton N-H est du même ordre de grandeur que celle du proton N-H des spirophosphoranes dérivant de l'orthoaminophénol **12**²⁸ pour lesquels le cycle contenant l'azote est parfaitement plan.



A l'intérieur de chaque famille, nous avons remarqué que les spirophosphoranes porteurs du ligand α -phénylglycine **c** et surtout acide α -aminoisobutyrique **e** sont les plus stables. Quand l' α -aminoacide ne porte pas de substituant, comme dans la glycine **a**, ou un substituant encombrant, comme la valine **g***, la stabilité diminue. Enfin, le composé **13** a été seulement caractérisé en solution par son spectre RMN ^{31}P ($\delta = +43$. $J_{\text{P}-\text{H}} = 830 \pm 5$ Hz).

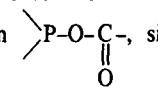


Les composés porteurs d'un ligand éthanediol sont plus stables que les dérivés où ce ligand est remplacé par un orthodiphénol. L'instabilité est aggravée quand ces deux ligands sont remplacés par le propanediol-1,3. Ainsi, pour le composé **6e**, le processus de décomposition (H) intervient rapidement, dès la température ordinaire.

Ce résultat traduit la grande difficulté à préparer des spirophosphoranes à liaison P-H, dont l'un des hétérocycles aurait plus de cinq côtés. Le composé **6e** est, à notre connaissance, la seule de ces structures actuellement décrite. Nous avons également observé, en solution, le dérivé **10**, moins stable encore que **6e** (réaction I).

CONCLUSION

En préparant les spirophosphoranes **nx** décrits dans ce mémoire, nous avons atteint la seconde étape de l'étude des composés pentacoordinés contenant la liaison anhydride mixte. Ces résultats complètent ceux qui ont été obtenus à partir des α -hydroxyacides. L'ensemble de ces travaux fait ressortir que la fonction $\text{P}-\text{O}-\text{C}-$, si



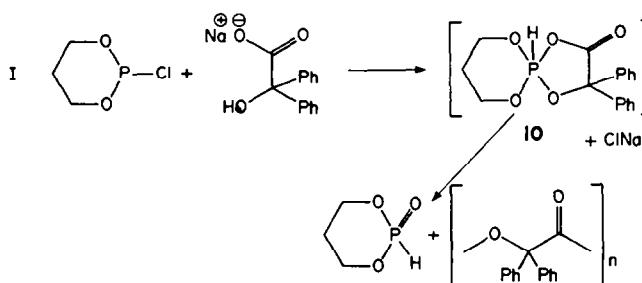
réactive dans les substrats du phosphore tricoordiné perd une grande partie de cette réactivité dans les composés pentacoordinés décrits. Ce résultat s'explique, selon nous par la conjugaison du groupement carbonyle à l'intérieur de l'hétérocycle formé par l'atome de phosphore et par le ligand α -hydroxyacide ou α -aminoacide.

D'un autre côté, les dérivés **nx** et les composés symétriques **b*b*** et **ee** comptent parmi les rares exemples décrits de combinaisons chimiques isolées et caractérisées entre les α -aminoacides non protégés et des substrats phosphorés. En plus de cette originalité, ces spirophosphoranes sont intéressants, dans le cadre de la pentacoordination, d'un point de vue stéréochimique. Cet aspect sera développé dans un autre mémoire.

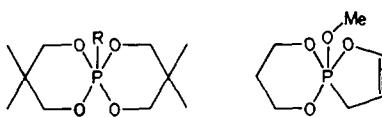
PARTIE EXPÉIMENTALE

Préparation des sels de sodium des α -aminoacides

A la méthode de Voss et Guttman,²¹ qui ont obtenu ces dérivés



Remarquons que les spirophosphoranes à liaison P-OR,^{28,29} et P-R,³⁰ ayant un ou deux hétérocycles hexagonaux paraissent relativement stables.



R = O-Et, C₆H₅, Me, CH₂-Ph

Préparation de spirophosphoranes symétriques **xx**

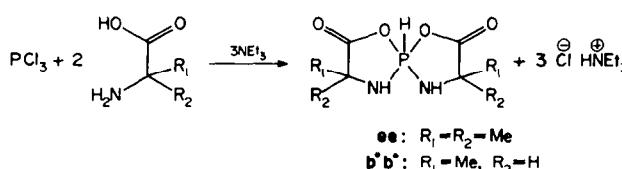
La synthèse de spirophosphoranes contenant deux ligands α -aminoacide est moins développée que celle des composés homologues contenant deux restes α -hydroxyacide.¹ Toutefois elle a été abordée: ainsi les composés **ee** et **b*b*** ont été préparés par action des α -aminoacides correspondants (respectivement l'acide α -aminoisobutyrique et la L-alanine) sur le trichlorure de phosphore en présence de triéthylamine.

en faisant réagir le sodium dans l'ammoniac liquide sur les α -aminoacides, nous avons préféré le mode opératoire suivant. A 0.01 mole d' α -aminoacide en suspension dans 200 ml d'eau distillée, sont ajoutés 100 ml d'une solution de soude normale; la dissolution totale de l' α -aminoacide est observée après 5 min d'agitation. Le sel de sodium est isolé après évaporation de l'eau et déshydratation par chauffage, pendant 3 h à 140°C sous 20 torr et en présence d'anhydride phosphorique.

Préparation des spirophosphoranes **nx**

Pour ne pas allonger inutilement la partie expérimentale, nous présenterons les trois méthodes de synthèse, pour le seul composé **1e**.

(a) A partir du chlorure d'acide **1** et du sel de sodium de l'acide α -aminoisobutyrique (réaction B). 1.25 g de sel de sodium de l'acide α -aminoisobutyrique (0.01 mole) sont dispersés sous agitation et à la température ordinaire, dans une solution de 1.26 g de chlorure **1** (0.01 mole) dans 25 ml de CH₂Cl₂ ou de CH₃CN. Au bout d'une heure, le précipité de sel de sodium se transforme en une suspension colloïdale. La réaction est alors considérée comme terminée. La suspension de ClNa est séparée par centrifugation et lavée à CH₂Cl₂. La solution de lavage est réunie au filtrat, qui,



débarrassé du solvant, fournit le spirophosphorane brut sous forme d'une poudre cristalline blanche. Ce dernier est purifié par dissolution dans CH_2Cl_2 (5-10 ml) et reprécipitation par l'hexane (30-55 ml).

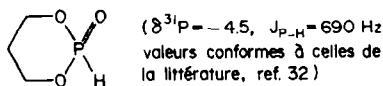
(b) A partir de l'amide 1 et du chlorhydrate de l'acide α -aminoisobutyrique (réaction A). 1.40 g (0.01 mole) de chlorhydrate de l'aminoacide e sont mis en suspension sous agitation et à la température ordinaire, dans 10 ml de DMF. 1.63 g de composé 1 (0.01 mole) sont ajoutés en une seule fois. Le mélange réactionnel est laissé dans ces conditions pendant 3 h. Le chlorhydrate de diéthylamine formé est essoré. Le filtrat, débarrassé du solvant sous 10^{-2} torr, à la température ordinaire, fournit le spirophosphorane brut qui est purifié comme au para (a).

(c) A partir du chlorure 1 et de l'acide α -aminoisobutyrique (réaction C). 1.03 g d'aminoacide e (0.01 mole) sont dispersés dans une solution de 1.27 g de chlorure d'acide 1 (0.01 mole) dans 10 ml de DMF. La dissolution progressive de l'aminoacide, accompagnée d'échauffement, est observée. 1.01 g de triéthylamine (0.01 mole) sont ajoutés rapidement, en maintenant la température à -20°C . Le chlorhydrate de l'amine précipite. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 min. Le chlorhydrate est ensuite filtré, lavé à l'éther anhydre, puis séché. Son poids correspond à celui attendu pour la réaction C. Le filtrat, débarrassé du DMF, par évaporation sous 10^{-2} torr, fournit le spirophosphorane brut. Ce dernier est purifié suivant la méthode exposée au para (a).

Composé 1a. Ce dérivé obtenu pur dans un premier temps, à l'exclusion de toute autre espèce chimique phosphorée, se dégrade assez rapidement, même en ampoule scellée à -20°C .

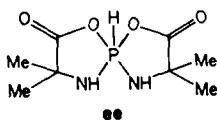
Composé 1b. Il se présente sous l'aspect d'une huile qu'il nous a été difficile de débarrasser complètement du solvant.

Composé 6e. Il est préparé d'après la réaction B. Le produit brut, en solution dans CH_2Cl_2 , présente en RMN ^{31}P le signal du spirophosphorane attendu (intense) et un doublet, peu intense, à champ un peu plus faible, correspondant au phosphonate:



Plusieurs essais de purification suivant la technique appliquée pour les autres spirophosphoranes, n'ont pas permis de progresser en degré de pureté. Ces difficultés expliquent que les résultats des analyses de ces trois composés soient moins satisfaisants que ceux des autres phosphoranes.

Préparation des spirophosphoranes symétriques

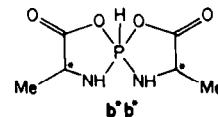


0.06 g (0.02 mole) d'acide α -aminoisobutyrique e sont dispersés dans 20 ml de N,N diméthylacétamide (DMA). 1.37 g (0.01 mole) de PCl_3 sont ajoutés en refroidissant le mélange par l'azote liquide. L'aminoacide se dissout assez rapidement. 3.03 g de triéthylamine (0.03 mole) sont ajoutés d'un seul coup dans la solution. Le chlorhydrate de l'amine précipite quantitativement. Il est essoré et lavé au DMA. Le filtrat, débarrassé du solvant à 10^{-2} torr (chauffage à 30°C au bain-marie) abandonne une poudre cristalline blanchâtre.

Celle-ci est reprise par 10 ml de CH_3CN bouillant. Une partie reste insoluble que l'on filtre. Le filtrat, refroidi, dépose des aiguilles blanches, solubles dans le DMF, le DMSO, peu solubles dans CH_2Cl_2 et le benzène, insolubles dans l'éther et l'hexane. Rendement: 40 à 50%. Analyse: $\text{PO}_2\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2$; P, 13.24; N, 11.97; C, 41.02; H, 6.41; trouvé: P, 13.14; N, 12.05; C, 41.36; H, 6.53%. Spectre de RMN ^{31}P , en solution dans le DMSO, référence externe H_3PO_4 : un doublet $\text{P}-\text{H}$ à $\delta = +72 \times 10^{-6}$, $J_{\text{P}-\text{H}} = 826 \text{ Hz}$ (fréquence 24.3 MHz). Spectre de RMN ^1H en solution dans le DMSO-D₆, référence interne TMS: un doublet $\text{P}-\text{H}$ à $\delta =$

$+7.19 \times 10^{-6}$, $J_{\text{H}-\text{P}} = 815 \text{ Hz}$, un doublet $\text{P}-\text{N}-\text{H}$ à $\delta = +5.9 \times 10^{-6}$, $J_{\text{P}-\text{N}-\text{H}} = 20 \text{ Hz}$, deux signaux CH_3 à $\delta = 1.33 \times 10^{-6}$ et $+1.30 \times 10^{-6}$. Fréquence 60 MHz. Spectre IR, en solution diluée dans CH_2Cl_2 : bandes ν_{NH} à 3435 cm^{-1} , ν_{PH} à 2428 cm^{-1} et ν_{CO} intracyclique à 1755 cm^{-1} .

En adoptant le mode opératoire précédent pour la L(+)-alanine, nous avons obtenu, brut, le spirophosphorane correspondant, avec un rendement de 40%.



Ce composé a été repris par le chlorure de méthylène: une partie se dissout. Après filtration de l'insoluble, le filtrat est débarrassé du solvant par évaporation. Une poudre cristalline, légèrement teintée de jaune est obtenue. Elle est soluble dans le DMSO, le DMF, moyennement soluble dans CH_2Cl_2 , peu soluble dans le benzène et très peu soluble dans l'éther. Analyse $\text{PO}_2\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2$; P, 15.04; N, 13.25; C, 34.95; H, 5.33; trouvé: P, 14.38; N, 13.21; C, 34.43; H, 5.46%. Spectre de RMN ^{31}P , en solution dans le DMSO, référence externe H_3PO_4 : un doublet $\text{P}-\text{H}$ à $\delta = +68 \times 10^{-6}$, $J_{\text{P}-\text{H}} = 800 \pm 10 \text{ Hz}$ (fréquence: 24.3 MHz). Spectre de RMN ^1H à 60 MHz, en solution dans le DMSO, référence interne TMS: deux doublets $\text{H}-\text{P}$ à $\delta = +7.3 \times 10^{-6}$, $J_{\text{H}-\text{P}} = 815 \text{ Hz}$ et $\delta = +7.4 \times 10^{-6}$, $J_{\text{H}-\text{P}} = 816 \text{ Hz}$ (complexe), un doublet $\text{P}-\text{N}-\text{H}$ à $\delta = +5.95 \times 10^{-6}$, $J_{\text{H}-\text{N}-\text{P}} = 20 \pm 1 \text{ Hz}$ et deux signaux CH_3 à $\delta = +1.32 \times 10^{-6}$ et $+1.43 \times 10^{-6}$.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Koenig, A. Munoz et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4185 (1971).
- A. Munoz, M. Koenig, B. Garrigues et R. Wolf, *C.R. Acad. Sci. 274C*, 9413 (1972).
- H. Leuchs, *Chem. Ber.* 39, 857 (1906); ^aI. Masumi, *Chem. Pharm. Bull. Jap.* 17, 1679 (1969).
- J. Klebe, H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7255 (1968).
- H. Lavayssiere, *Thèse*, No. 1640, Toulouse (1974).
- M. Drew, J. Dunlop, R. Gillard et D. Rogers, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 42, (1966) et références incluses.
- G. Barclay et F. Stephens, *J. Chem. Soc. 2027* (1963); et références incluses.
- R. Maggi, *Brevet 1592 564, Chem. Abs.* 74, 31753c (1971).
- N. M. Chung, R. Lohrmann, L. E. Orgel et J. Rabinowitz, *Tetrahedron* 27, 205 (1971).
- I. Zhmurova et B. Drack, *Zh. obshch. Khim.* 35, 344 et 718 (1965).
- M. Kosolapoff et L. Maier, *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 6, p. 224, Wiley, New York (1973).
- R. Contreras, R. Wolf et M. Sanchez, *Synthesis, Inorganic and metal-organic Chem.* 3, 37 (1973).
- M. Lehmann, T. Koetzle et W. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2657 (1972).
- J. Barrow, *Ibid.* 80, 86 (1958).
- M. Koenig, A. Munoz, R. Wolf et D. Houalla, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1413 (1972).
- C. Laurencio et R. Burgada, *C.R. Acad. Sci. 275C*, 237 (1972).
- R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4161 (1972).
- Pour cinq anhydrides mixtes de formule générale 8: nous avons observé le même $\delta^{31}\text{P}$: -129×10^{-6} ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}, \text{H}_2\text{N}\overset{\oplus}{\text{Et}}_2, \overset{\ominus}{\text{O}-\text{C}}(\text{CH}_2)_n-\text{n} > 2$). Ce paramètre ne varie qu'avec la présence dans le reste R, de plusieurs halogènes en β du groupement carbonyle: $\delta^{31}\text{P} = -132 \times 10^{-6}$ pour $\text{R} = \text{CCl}_3$ et CF_3 (A. Munoz, travaux non publiés).
- M. Sanchez, L. Beslier et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2778 (1969).
- M. Sanchez, *Thèse*, No. 433, Toulouse (1971); M. Sanchez, J. Ferekh, J. F. Brazier, A. Munoz et R. Wolf, *Rozcniki Chem.* 45, 131 (1971).
- L. Quin et J. Breen, *Org. Mag. Res.* 5, 17 (1973).
- M. Barthelat, B. Garrigues et R. Mathis, *C.R. Acad. Sci. 277C*, 414 (1973).

- ²³M. Sanchez, J. F. Brazier, D. Houalla et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3930 (1967).
- ²⁴A. Munoz, M. Sanchez, M. Koenig et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2193 (1974).
- ²⁵R. Burgada et C. Laurencio, *J. Organometal. Chem.* **66**, 255 (1974).
- ²⁶D. Houalla, M. Sanchez et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2368 (1965).
- ²⁷Communication personnelle de G. Spach (1973).
- ²⁸B. C. Chang, W. E. Conrad, D. B. Denney, D. Z. Denney, R. Edelmann, R. L. Powell et D. W. White, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4004 (1971).
- ²⁹B. A. Arbusov, Y. M. Marreev, U. S. Vinogradova et Y. Y. Samitov, *Dokl. Akad. Nauk., S.S.R.* **205**, 843 (1972).
- ³⁰S. A. Bone et S. Tripett, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1583 (1975).
- ³¹W. Voss et R. Guttman, *Chem. Ber.* **7**, 1726 (1930).
- ³²A. Munoz, M. T. Boisdon, J. F. Brazier et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1424 (1971); et références incluses.