HAL
open science

PREPARATION DE L'ACIDE AMINOMETHYLPHOSPHONIQUE α-DIDEUTERIE

Sylvie Berté-Verrando, François Nief, Carl Patois, Philippe Savignac

To cite this version:

Sylvie Berté-Verrando, François Nief, Carl Patois, Philippe Savignac. PREPARATION DE L'ACIDE AMINOMETHYLPHOSPHONIQUE α-DIDEUTERIE. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 1995, 103 (1-4), pp.91-100. 10.1080/10426509508027368 . hal-03166580

HAL Id: hal-03166580

https://hal.science/hal-03166580

Submitted on 11 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PREPARATION DE L'ACIDE AMINOMETHYLPHOSPHONIQUE α–DIDEUTERIE*

SYLVIE BERTÉ-VERRANDO, FRANÇOIS NIEF, CARL PATOIS et PHILIPPE SAVIGNAC

Hétéroatomes et Coordination, URA CNRS 1499, DCPH, Ecole Polytechnique,
91128 Palaiseau Cedex France

Nucleophilic amination of chloromethylphosphonic esters was studied. α-Dideuteriared aminomethylphosphonic acid was obtained from bis(trifluoroethyl) chloromehylphosphonic ester and sodium azide through substitution of the chlorine, reduction of the azide and acidic hydrolysis. Incorporation of the deuterium was greater than 95% and overall yields were in the range 55-65%.

Key words : nucleophilic amination ; chloromethylphosphonic esters ; α-dideuteriated chloromethylphosphonic esters ; sodium azide ; aminomethylphosphonic acid ; deuterium oxide ; trifluoroethanol d ; α-dideuteriated aminomethylphosphonic acid.

INTRODUCTION

Les acides aminométhylphosphoniques naturels ou de synthèse constituent actuellement les composés les plus prometteurs de la famille des acides aminoalkylphosphoniques [1]. Ils interviennent à l'état libre ou associés, dans les peptides par exemple, en qualité d'antibiotiques [2], d'inhibiteurs d'enzymes [3], d'herbicides et de fongicides [4] ; ils sont également utilisés comme pseudomimétiques [5] et évalués dans une large gamme de tests [6].

Dans le cadre de nos travaux sur les acides aminophosphoniques nous souhaitions réaliser la synthèse de l'acide aminométhylphosphonique α-dideutéri,qui à notre connaissance,n'est pas décrit. Pour atteindre cet objectif nous disposions d'un précurseur, le diéthyl chlorométhylphosphonate α-dideutérié **7**, dont nous avons récemment décrit la préparation [7] et qui est obtenu avec un taux d'incorporation en deutérium très élevé [%D] > 95. Afin de valoriser ce précurseur nous avons mis au point la préparation de l'acide aminométhylphosphonique **5** à partir des esters de l'acide chlorométhylphosphonique **2** puis nous avons adapté la méthode aux esters de l'acide chlorométhylphosphonique α-dideutérié. Les esters **2** ont été choisis en raison de leur disponibilité ; ils sont obtenus par estérification du chlorométhyl dichlorophosphonate **1** qui est un composé phosphoré préparé à l'échelle industrielle. A partir de **1** nous avons retenu un schéma de synthèse en

* **Dédié au Professeur Reinhard Schmutzler à l'occasion de son 60ème anniversaire**

quatre étapes : estérification du chlorométhyl dichlorophosphonate, substitution nucléophile du chlore par l'azoture de sodium, réduction de l'azoture et hydrolyse acide des fonctions esters (Schéma 1).

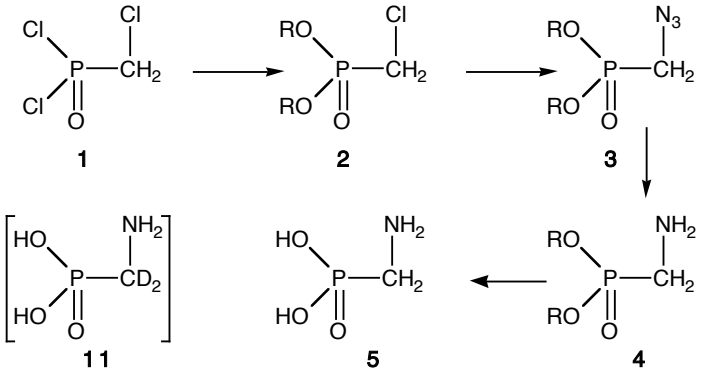


Schéma 1

L'examen de la littérature montre que la substitution nucléophile du chlore par une amine ou un agent aminant a été peu exploitée [8]. Elle exige habituellement des conditions dures peu compatibles avec les propriétés alkylantes des esters phosphoriques et phosphoniques qui se développent dans des conditions relativement douces et en présence d'une grande variété de nucléophiles [9] (Schéma 2).

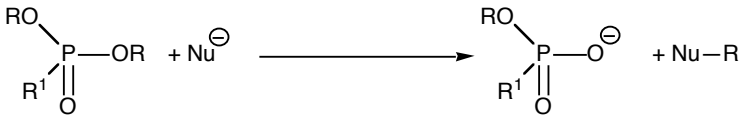


Schéma 2

La substitution nucléophile du chlore par une amine ou un agent aminant va donc entrer en concurrence avec l'attaque des fonctions esters. Afin de privilégier la substitution du chlore nous avons recherché les conditions structurales et expérimentales inhibant la désalkylation des esters phosphoriques et phosphoniques. Dans ce but nous avons préparé une série d'esters chlorométhylphosphoniques **2** dont les alcools estérifiants R—OH ont été choisis afin de dégager les influences, stériques ou électroniques, sur la réaction de désalkylation.

RESULTATS ET DISCUSSION

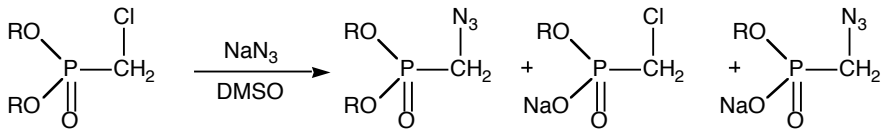
Toutes les réactions sont suivies et contrôlées par RMN du ^{31}P. L'estérification du chlorométhyl dichlorophosphonate **1** s'effectue sans difficulté. Les esters chlorométhylphosphoniques **2** sont obtenus en opposant **1** à deux équivalents d'alcool dans le THF en présence de triéthylamine (**2a-2e**) ou dans le dichlorométhane (**2f**) en absence de base. Les alcools R—OH sélectionnés sont primaires ou secondaires, saturés ou insaturés, donneurs ou attracteurs, linéaires ou cycliques. Tous les esters **2** sont isolés et distillés (**2a-2e**) ou cristallisés (**2f**) (Schéma 3 et Tableau I).

1 Schéma 3 2 a - f

Tableau I

	Composés **2**	R	Rdt (%)
1	**2a**	C_2H_5	95
2	**2b**	i-C_3H_7	85
3	**2c**	CH_2-CH=CH_2	92
4	**2d**	CCl_3-CH_2	90
5	**2e**	CF_3-CH_2	92
6	**2f**	-CH_2-C(CH_3)$_2$-CH_2	93

L'ester chlorométhylphosphonique **2** le plus apte à subir la substitution du chlore a été choisi après une série de réactions entre chacun des esters (**2a-f**) et l'azoture de sodium dans le DMSO à 90°C. Dans cette réaction trois produits peuvent se former (Schéma 4) : le produit de substitution du chlore **3**, le produit de désalkylation **3'** et le produit de substitution-désalkylation **3"**. Les résultats de ces essais sont rassemblés dans le Tableau II.



2 3 3' 3''

Schéma 4

Lorsque l'alcool estérifiant R—OH est primaire donneur, saturé ou insaturé (entrées 1, 3) la réaction de désalkylation est toujours privilégiée ; lorsque l'alcool est secondaire (entrée 2) les deux réactions de substitution du chlore et de désalkylation sont concurrentes. Par contre lorsque l'alcool estérifiant est primaire et attracteur (entrée 4) la substitution du chlore l'emporte sur la désalkylation ; la substitution du chlore devient quasiment exclusive lorsque l'alcool estérifiant est fortement attracteur (entrée 5). L'ester cyclique (entrée 6) réagit assez proprement mais le temps de réaction est particulièrement long. La réussite de la substitution nucléophile au carbone porteur du chlore passe donc par une activation réalisée soit par l'introduction d'un substituant CF_3 électroattracteur (**2e**), soit

par une décompression stérique en engageant le phosphore dans un cycle (**2f**). Pour la suite du Schéma 1 nous avons retenu le bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate **2e** qui par sa performance se détache de l'ensemble des esters chlorométhylphosphoniques **2** mis en réaction.

Tableau II

	Composés **3**	R	temps (h)	**3** (%)	**3'** (%)	**3''** (%)
1	**3a**	C_2H_5	3,5	0	85	15
2	**3b**	i-C_3H_7	18	15	65	20
3	**3c**	CH_2-CH=CH_2	0,5	0	100	0
4	**3d**	CCl_3-CH_2	3	65	25	10
5	**3e**	CF_3-CH_2	3	90	10	0
6	**3f**	-CH_2-C(CH_3)$_2$-CH_2	7	85	15	0

Le choix de l'azoture de sodium a été confirmé après plusieurs essais comparatifs réalisés entre **2e** et deux autres agents aminants, le phthalimide potassique et la benzylamine. Les résultats du Tableau III font clairement apparaître les performances de l'azoture de sodium dont la quantité mise en réaction est fixée à 1,5 éq. Avec un plus faible excès d'azoture (1,05 éq.) le diester **2e** n'est pas totalement consommé alors qu'avec un plus large excès d'azoture (2 éq.) la formation des produits de désalkylation **3'** et **3"** n'est pas inhibée.

Tableau III

	agent aminant	solvant	Temp.(°C)	temps (h)	**3e** (%)
1	phthalimide potassique	DMSO	110	10	0
2	C_6H_5-CH_2-NH_2	toluène	110	9	15
3	C_6H_5-CH_2-NH_2	DMSO	100	22	47
4	NaN_3	DMSO	90	3	90

Deux autres paramètres, le solvant et la température, ont été optimisés. Le DMSO constitue le meilleur solvant de réaction ; il est préférable au DMF et au mélange DMF/H_2O ou à l'eau seule dans lesquels la réaction de désalkylation est toujours favorisée. La température favorise également la désalkylation ainsi que l'illustre le Tableau IV qui réunit plusieurs essais comparatifs réalisés entre **2e** et NaN_3 dans le DMSO. Une température supérieure à 100°C (entrées 4, 5) réduit le temps de réaction

mais exalte la formation des produits indésirables **3'** et **3"**, par contre lorsque la température de réaction est inférieure à 100°C (entrées 1, 2, 3) le pourcentage de produits parasites n'excède pas 10%.

Tableau IV

	Temp.(°C)	temps (h)	**3'e** + **3''e** (%)
1	60	20	12
2	80	9	10
3	90	3	10
4	110	1	22
5	120	1	23

En conclusion les conditions optimales de substitution du chlore par l'azoture de sodium dans un ester chlorométhylphosphonique **2** sont les suivantes : R = CF_3CH_2, solvant = DMSO, T = 90°C, t = 3h. L'azidométhylphosphonate **3e** est aisément isolé après addition d'eau au DMSO et extraction alors que les produits de désalkylation **3'e** et **3"e** restent en phase aqueuse. Après élimination des solvants **3e** est directement soumis à la réduction.

La réduction de l'azidométhylphosphonate **3e** dans les conditions usuelles (H_2, Pd/C, EtOH) à pression et température ordinaires aboutit à des mélanges. L'examen en RMN du ^{31}P montre plusieurs produits (> à 5 produits) qui n'ont pas été caractérisés plus avant. Pour obtenir la réduction univoque de l'azoture en amine il est indispensable d'opérer en milieu acide fort. Les acides trifluoroacétique et chlorhydrique ont été utilisés avec succès, par contre les acides acétique et formique favorisent les mélanges. En présence d'acide trifluoroacétique (1 éq.) on observe en 3 heures la réduction complète de l'azidométhylphosphonate **3e** en aminophosphonate **4e** (δ ^{31}P (EtOH) + 23,5 ppm). Avec l'acide chlorhydrique 12 N (3 éq.) on observe la réduction de l'azoture et l'hydrogénolyse d'une fonction ester ; le monoester aminométhylphosphonique **6** partiellement salifié par l'acide chlorhydrique précipite dans l'éthanol (Schéma 5).

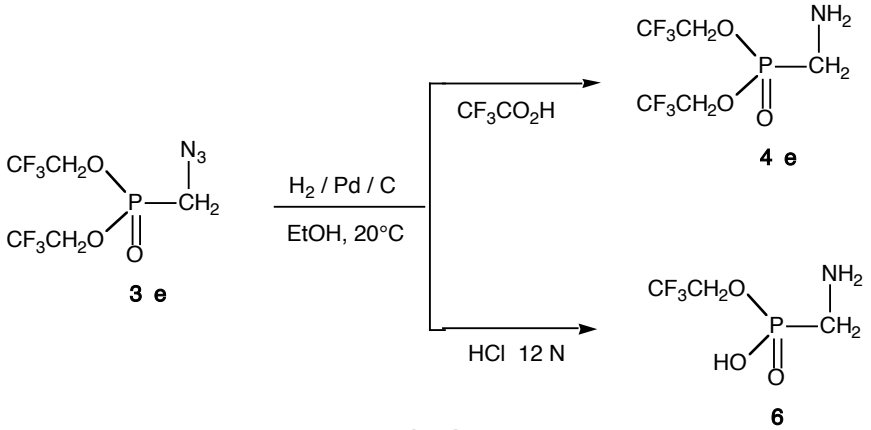


Schéma 5

L'hydrolyse du monoester **6** par l'acide chlorhydrique 12 N libère l'acide aminométhylphosphonique **5** qui précipite spontanément dans l'éthanol après addition d'oxyde de propylène. Après quatre étapes, nous isolons **5** avec un rendement global de 65%. Nous avons étendu cette préparation au diéthyl chlorométhylphosphonate α-dideutérié **7**.

L'ester **7** est préalablement chloré puis estérifié par le trifluoroéthanol (Schéma 6). Pour la chloration de **7** nous avons mis au point [10] un mélange particulièrement actif constitué de $PCl_5/POCl_3$ dans les proportions 2,5/1,3 chauffé 4 heures à 110°C. Le chlorométhyl dichlorophosphonate α-dideutérié **8** est isolé avec un très bon rendement (Rdt = 85%) puis estérifié par le trifluoroéthanol dans le THF pour donner le bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate α-dideutérié **9** (Rdt = 95%). A chaque étape nous vérifions par RMN du ^1H l'absence du doublet caractéristique du méthylène (CH_2) qui témoigne de la conservation du deutérium.

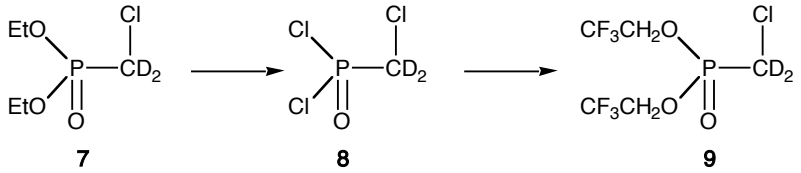


Schéma 6

A partir du bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate α-dideutérié **9** nous reproduisons les opérations décrites au Schéma 1 : substitution du chlore par l'azoture de sodium dans le DMSO (Rdt = 80%), hydrogénation de l'azoture **10** en présence d'acide chlorhydrique (12N) (Rdt = 88%) et hydrolyse acide du monoester (Schéma 7). Les résultats obtenus à chaque étape confirment les conditions expérimentales mises au point pour **2e**. L'acide aminométhylphosphonique α-dideutérié **11** est obtenu avec un rendement global de 55% et un taux d'incorporation en deutérium très élevé [%D] > 95.

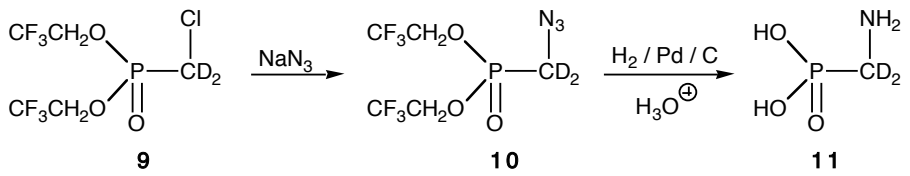


Schéma 7

Cette préparation de l'acide aminométhylphosphonique α-dideutérié **11** compte six étapes à partir du diéthyl chlorométhylphosphonate **2a**. Nous l'avons écourtée en incorporant le deutérium au stade du bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate **2e**. Cet ester n'est pas stable en présence de bases fortes telles que le diisopropylamidure ou le tétraméthylpipéridinure de lithium. Par contre en présence d'hexaméthyldisilazane lithié, base plus faible, et de chlorotriméthylsilane, **2e** conduit à la formation d'un carbanion unique α-phosphorylé α-silylé stable **12**, observable par RMN du ^{31}P (δ ^{31}P (THF) + 47,6 ppm), à comparer avec le déplacement du carbanion lithié préparé à partir de **2a** (δ ^{31}P (THF) + 44,6 ppm).

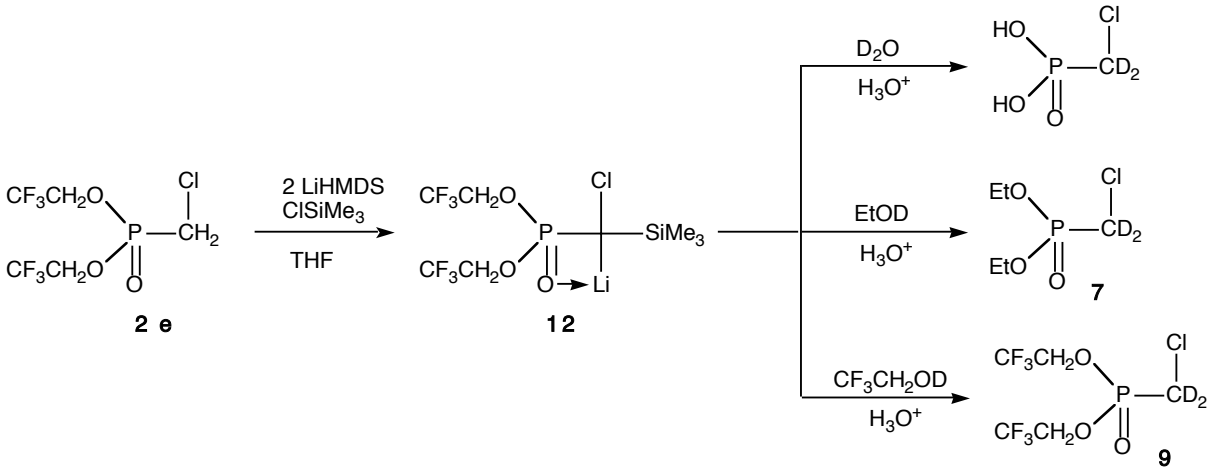


Schéma 8

Le carbanion **12** a été successivement traité à basse température avec l'eau lourde, l'éthanol deutérié -OD et le trifluoroéthanol deutérié-OD (Schéma 8). L'addition d'eau lourde [%D] > 99,9 libère de la lithine qui attaque l'atome de phosphore en formant l'acide chlorométhylphosphonique lithié. L'addition d'éthanol -OD [%D] > 99,5 (4éq.) libère de l'éthylate de lithium qui attaque simultanément le phosphore et le silicium. L'attaque du phosphoryle conduit à sa transestérification totale [11] et on récupère le diéthyl chlorométhylphosphonate α-dideutérié **7** avec un rendement de 90% et un taux d'incorporation en deutérium de 92%. Le trifluoroéthanol -OD n'est pas un produit commercial mais il est accessible au laboratoire par échange proton-deutérium entre le trifluoroéthanol et l'eau lourde. Deux opérations successives d'échange sont nécessaires pour obtenir du trifluoroéthanol -OD à 91-93%. Le traitement du carbanion lithié **12** par le trifluoroéthanol -OD (3éq.) conduit au bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate dideutérié **9** avec un taux d'incorporation en deutérium de 82% (Schéma 8). Le pourcentage d'incorporation en deutérium est donc très sensible à la richesse

de la source en deutérium. A son tour le phosphonate **9** a été mis en réaction avec l'azoture de sodium (Rdt = 85%) puis l'azoture est réduit en présence d'acide chlorhydrique (12N) (3éq.) et l'ester est hydrolysé en milieu acide (Rdt = 90%). L'acide aminométhylphosphonique α-dideutérié **11** obtenu dans cette seconde opération possède un taux d'incorporation en deutérium inférieur au précédent [%D] > 80%.

CONCLUSION

L'acide aminométhylphosphonique α-dideutérié **11** est accessible par deux voies à partir des esters de l'acide chlorométhylphosphonique : a) en quatre étapes à partir de l'ester trifluoroéthylique **9** avec un rendement global de 65% et un taux d'incorporation en deutérium supérieur à 80% ; b) en six étapes à partir de l'ester éthylique **7** avec un rendement global de 55% et un taux d'incorporation en deutérium supérieur à 95%. La disponibilité de la matière première **1** et l'efficacité de chacune des étapes rendent ces préparations de l'acide aminométhylphosphonique α-dideutérié **11** particulièrement attractives.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions décrites sont effectuées sous azote avec des solvants anhydres : le tétrahydrofurane (THF) est distillé sur sodium-benzophénone ; le diméthylsulfoxyde (DMSO) , l'ethanol anhydre et l'éthanol à 95-96% sont achetés "purs pour synthèses" et utilisés sans purification ; le chlorométhyl dichlorophosphonate nous a été gracieusement fourni par Hoechst AG ; nous remercions le Docteur Jurgen Svara.Tous les autres réactifs sont commerciaux et utilisés sans purification.Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre multinoyaux AC 200 SY Bruker opérant à 81,02 MHz (^{31}P), à 50,32 MHz (^{13}C) et à 200,13 MHz (^{1}H) ainsi que sur un AM 400 Bruker opérant à 61,4 MHz pour le ^{2}H ; les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à la référence externe H_3PO_4 (85%) pour le ^{31}P, et par rapport à la référence interne du solvant deutérié utilisé pour le ^{13}C , le ^{1}H et le ^{2}H. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres de RMN : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet), sx (sextuplet), h (heptuplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), dq (doublet de quadruplet), etc...Les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été enregistrés sur spectromètre de masse VG ZAB-HSQ ou Bruker CMS 47X ICR FT. Les spectres IR ont été enregistrés sur un Perkin-Elmer 1600 Séries FTIR et les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1}. Les distillations sont effectuées avec un appareil à boules de type Büchi GKR-50 dans lequel la boule contenant le

produit brut de réaction est dans la partie supérieure du four (capacité 80 ml) et le collecteur juste à l'extérieur du four (capacité 130 ml).

Préparation des esters chlorométhylphosphoniques :

Produits **2a-e** :

Dans un ballon de 1000 ml sont introduits 16,75 g (0,1 mol) de chlorométhyl dichlorophosphonate **1** dans 400 ml de THF puis sont additionnés successivement, à température ambiante et sous vive agitation, 0,205 mol d'alcool anhydre approprié dans 100 ml de THF et goutte à goutte 21,21 g (0,21 mol) de triéthylamine dans 50 ml de THF. La solution est ensuite agitée pendant 2h. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et lavé (THF). Le filtrat organique est concentré, repris dans l'éther (où précipitent les traces de chlorhydrate) et retraité comme précédemment. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite à l'appareil à boules.

Le O,O-diéthyl chlorométhylphosphonate : **2a**

Rdt = 95% / Eb. (20 mmHg) 150-155°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +19,30 / δ^1H ($CDCl_3$) 1,36 (t, 6H, $^3J_{H-H}$ = 7, $OCH_2C\underline{H_3}$) ; 3,52 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,5, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,20 (dq, 4H, $^3J_{P-H}$ = $^3J_{H-H}$ = 7, $OC\underline{H_2}CH_3$).

Le O,O-diisopropyl chlorométhylphosphonate : **2b**

Rdt = 92% / Eb. (20 mmHg) 190-195°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +20,0 / δ^1H ($CDCl_3$) 1,27 (d, 12H, $^3J_{H-H}$ = 6, $OCH(C\underline{H_3})_2$) ; 3,42 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,5, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,70 (m, 2H, $OC\underline{H}(CH_3)_2$).

Le O,O-diallyl chlorométhylphosphonate : **2c**

Rdt = 80-85% / Eb. (20 mmHg) 140-150°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +17,40 / δ^1H ($CDCl_3$) 3,65 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,5, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,72 (m, 2H, $OC\underline{H_2}$-CH=CH_2) ; 5,32-5,62 (m, 2H, OCH_2-CH=$C\underline{H_2}$) ; 5,94-6,13 (m, 1H, OCH_2-$C\underline{H}$=CH_2).

Le O,O-bis(trichloroéthyl) chlorométhylphosphonate : **2d**

Rdt = 90% / F 63-65°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +20,15 / δ^1H ($CDCl_3$) 3,84 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,85, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,75 (d, 4H, O-$C\underline{H_2}$-CCl_3).

Le O,O-bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate : **2e**

Rdt = 92% / Eb. (20 mmHg) 155-160°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +22,15 / δ^1H ($CDCl_3$) 3,71 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,85, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,48 (m, 4H, O-$C\underline{H_2}$-CF_3) / analyse élémentaire : calculé : 20,37(C), 2,04 (H) ; trouvé : 20,32 (C), 2,12 (H).

Produit **2f** :

Dans un ballon de 1000 ml sont introduits 17,60 g (0,105 mol) de chlorométhyl dichlorophosphonate dans 300 ml de CH_2Cl_2 et 10,40 g (0,1 mol) de 2,2-diméthyl propane-1,3-diol. Le ballon est adapté immédiatement à l'évaporateur rotatif et le solvant est chassé lentement sous vide de la trompe à eau ; on récupère un solide blanc qui est lavé à l'hexane, filtré et séché.

Le 5,5-diméthyl 2-chlorométhyl 2-oxo 1,3,2-dioxaphosphorinane : **2f**

Rdt = 93% / F 118°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +11,20 / δ^1H ($CDCl_3$) 1,04 (s, 3H, $C\underline{H_3}$) ; 1,19 (s, 3H, $C\underline{H_3}$) ; 3,68 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 10,5, P-$C\underline{H_2}$) ; 4,15 (dq, 4H, $^3J_{P-H}$ = $^3J_{H-H}$ = 7, $OC\underline{H_2}$).

Préparation des esters azidométhylphosphoniques **3d, 3e** et **10** :

Dans un ballon tricol de 250 ml, muni d'un réfrigérant, sont introduits sous azote 0,05 mol d'ester chlorométhylphosphonique **2d,e** (ou **9**) et 4,87 g (0,075 mol) d'azoture de sodium dans 165 ml de DMSO. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à 90-95°C pendant 3h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité par un volume d'eau équivalent à celui de DMSO. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x80 ml) ; les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées jusqu'à poids constant. Les azides sont contrôlés, mais n'ont jamais été purifiés par distillation à l'appareil à boules.

Le O,O-bis(trichloroéthyl) azidométhylphosphonate : **3d**

Rdt(brut) **= 65%** / F 68-70°C / δ $^{31}P_X$ ($CDCl_3$) +21,55 / δ ^1H ($CDCl_3$) 3,80 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 12, P-C$\underline{H_2}$) ; partie AB d'un système ABX δ H_A ≈ 4,75, δ H_B ≈ 4,70, $J_{AX} \approx J_{BX}$ ≈ 1,6 et J_{AB} ≈ 3,5, P_X-O-C$\underline{H_A}\underline{H_B}$-$CCl_3$.

Le O,O-bis(trifluoroéthyl) azidométhylphosphonate : **3e**

Rdt(brut) **= 90%** / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +23,45 / δ ^1H ($CDCl_3$) 3,67 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 12, P-C$\underline{H_2}$) ; 4,45 (m, 4H, O-C$\underline{H_2}$-CF_3) / I.R. (CCl_4) 764 (CF_3) ; 1177 (C-F) ; 1333-1272 (P=O) ; 2098 (N_3).

Le O,O-bis(trifluoroéthyl) dideutérioazidométhylphosphonate : **10**

Rdt (brut) **= 80%** / **[%D]>95** / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +23,5 / δ ^1H ($CDCl_3$) 4,49 (m, 4H, OC$\underline{H_2}$$CF_3$).

Préparation des esters aminométhylphosphoniques **4e, 6** :

Dans un réacteur d'hydrogénation de 1000 ml sont introduits 15,05 g (0,05 mol) d'ester azidométhylphosphonique **3e**,200 ml d'éthanol à 95%, 1,50 g (10% en poids) de palladium sur charbon à 10% ainsi que 5,70 g (0,05 mol) d'acide trifluoroacétique (préparation du diester **4e**) ou 12,50 ml (0,15 mol) d'acide chlorhydrique 12N (préparation du monoester **6**). Sous pression atmosphérique d'hydrogène, le milieu réactionnel est fortement agité à température ambiante pendant 3h (pour **4e**), 12h (pour **6**). Le milieu réactionnel est filtré sur célite, le gâteau est lavé à l'eau (pour le produit **6**) ; la solution, contenant le produit **6** est concentrée et directement soumise à l'hydrolyse acide pour conduire à l'acide α-aminométhylphosphonique **5**. Les produits bruts, diester **4e** et monoester **6** ont été isolés après évaporation de l'éthanol jusqu'à poids constant.

Le O,O-bis(trifluoroéthyl) aminométhylphosphonate : **4e**

Rdt(brut) **= 92%** / δ ^{31}P (C_2H_5OH) +23,6, ; (THF d^8) 24,2 / δ ^{13}C (THF) 39,0 (d, $^1J_{P-C}$ = 199, P-$\underline{C}H_2$) ; 68,3 (qd, $^2J_{P-C}$ = 2,1 et $^2J_{F-C}$ = 38,1, O-$\underline{C}H_2$-CF_3) ; 122,3 (q, $^1J_{F-C}$ = 292, $\underline{C}F_3$-CO_2H) ; 128,6 (qd, $^3J_{P-C}$ = 7,8 et $^1J_{F-C}$ = 276, O-CH_2-$\underline{C}F_3$) ; 166,7 (q, $^2J_{F-C}$ = 35,4, CF_3-$\underline{C}O_2H$).

L'acide O-trifluoroéthyl aminométhylphosphonique : **6**

δ ^{31}P (D_2O) +15,46 / δ ^1H (D_2O) 3,05 (d, 2H, $^2J_{P-H}$ = 12,9, P-C$\underline{H_2}$) ; 4,45 (m, 2H, O-C$\underline{H_2}$-CF_3) / analyse élémentaire : calculé : (* forme chlorhydrate) 15,68* / 18,65 (C), 3,48* / 3,62 (H), 6,10* / 7,25 (N), 15,45 * / 0 (Cl) ; trouvé : 17,02 (C), 3,46 (H), 6,39 (N), 7,45 (Cl).

Préparation de l'acide α-aminométhylphosphonique **5** et **11** :

Au mélange recueilli à l'étape précédente, est ajouté un large excès (5 éq.) d'acide chlorhydrique 12N. L'acide est porté au reflux (T = 95°C) pendant 6h ; après refroidissement, le ballon est adapté à un évaporateur rotatif et la solution est concentrée. Le brut est dissous à nouveau dans l'eau puis

évaporé et l'opération renouvelée trois fois. Le produit brut est un liquide épais de couleur brune. Il est dissous dans l'éthanol à 95% où l'acide précipite spontanément après addition d'oxyde de propylène. Le solide est séché sous vide et isolé après 4 à 5 jours.
Recristallisation de l'acide : dans un ballon de 100 ml est introduit l'acide dissous dans un minimum d'eau puis il est porté à reflux pendant quelques minutes. A cette solution bouillante est ajouté, goutte à goutte, de l'éthanol jusqu'à l'observation d'un trouble. La solution est abandonnée au congélateur pendant une nuit. L'acide α-aminométhylphosphonique cristallise sous forme de fines aiguilles blanches.

L'acide aminométhylphosphonique : **5**
Rdt = 88% / F > 260°C ; litt. > 300°C [12] / δ ^{31}P (D_2O) +12,15 / δ ^{1}H (D_2O) 2,96 (d, 2H, $^{2}J_{P-H}$ = 12,9, P-C$\underline{H_2}$) / δ ^{13}C (C_3D_6O/H_2O) 36,75 (d, $^{1}J_{P-C}$ = 142, P-$\underline{C}H_2$) / analyse élémentaire : calculé : 10,81 (C), 5,40 (H), 12,61 (N) ; trouvé : 10,86 (C), 5,32 (H), 12,67 (N).

L'acide aminodideutériométhylphosphonique : **11**
Rdt = 88% / **[%D]>95** / F > 260°C / δ ^{31}P (D_2O) +14,7 / δ ^{2}H (C_3D_6O/H_2O) 2,93 (s, 2D, P-C$\underline{D_2}$) / δ ^{13}C (C_3D_6O/H_2O) 36,6 (dp, $^{1}J_{P-C}$ = 141 et $^{1}J_{C-D}$ = 21,5, P-$\underline{C}D_2$).

Préparation d'esters chlorométhylphosphoniques α-dideutériés :

Produit **7**

Dans un réacteur de 1000 ml, équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, est introduit sous azote 0,21 mol de n-butyllithium (*e.g.* 132 ml à 1,6 M dans l'hexane). A -20°C, 135 ml de THF sont ajoutés et la solution est refroidie à -80°C. A cette température, un mélange de 18,56 g (0,1 mol) de diéthyl chlorométhylphosphonate **2a** et de 11,40 g (0,105 mol) de chlorotriméthylsilane dans 60 ml de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu 15 mn à -80°C sous agitation puis 50 ml d'eau lourde sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ramené lentement à température ambiante et lorsque la deutérolyse est terminée (1h), le milieu réactionnel est traité à l'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x50 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées, concentrées. Le brut réactionnel est purifié par distillation à l'appareil à boules.

Le O,O-diéthyl chlorodideutériométhylphosphonate : **7**
Rdt = 91% / **[%D]>95** / Eb. (20 mmHg) 160-165°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +18,9 / δ ^{1}H ($CDCl_3$) 1,36 (t, 6H, $^{3}J_{H-H}$ = 7, $OCH_2C\underline{H_3}$) ; 4,20 (dq, 4H, $_{3}J_{P-H}$ = $^{3}J_{H-H}$ = 7, $OC\underline{H_2}CH_3$) / δ ^{2}H ($CDCl_3$) 3,37 (s, 2D, C$\underline{D_2}$) / SMHR : trouvé M^+ : 188,0364 ; calculé pour $C_5H_{10}{}^{35}ClD_2O_3P$ M : 188,0333.

Produit **9**

Dans un réacteur de 500 ml, équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, est introduit sous azote un mélange de 0,084 mol de n-butyllithium (*e.g.* 52,5 ml à 1,6 M dans l'hexane) et de 65 ml de THF refroidi à -80°C puis sont additionnés 13,81 g (0,086 mol) d'hexaméthyldisilazane dans 30 ml de THF. On laisse le milieu réactionnel se réchauffer jusqu'à -10°C et cette température est maintenue pendant 15 mn ; il est ensuite refroidi à -80°C et un

mélange de 11,78 g (0,040 mol) de bis(trifluoroéthyl) chlorométhylphosphonate **2e** et de 4,6 g (0,042 mol) de chlorotriméthylsilane dans 60 ml de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu 15 mn à -80°C sous agitation puis 10,1 g (0,1 mol) de trifluoroéthanol deutérié sont ajoutés. Le milieu réactionnel revient lentement à température ambiante et lorque la deutérolyse est terminée (1h), le milieu réactionnel est traité par 13,68 g (0,12 mol) d'acide trifluoroacétique et 50 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x50 ml), les phases organiques sont rassemblées, séchées, concentrées. Le brut réactionnel est purifié par distillation à l'appareil à boules.

Le O,O-bis(trifluoroéthyl) dideutériochlorométhylphosphonate : **9**

Rdt = 85% / [%D]=82 / Eb. 155-160°C / δ ^{31}P ($CDCl_3$) +22,5 / δ ^{1}H ($CDCl_3$) 4,49 (m, 4H, $OC\underline{H_2}CF_3$).

REFERENCES

1. a. B. Dhawan et D. Redmore, *Phosphorus and Sulfur* , **119**, 32 (1987). b. E. Neuzil et A. Cassaigne, *Exp. Ann. Biochim. Med.*, **165**, 34 (1980). c. *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, ed R. Engel, Marcel Dekker inc. (1992).

2. F.R. Atherton, C.H. Hassall et R.W. Lambert, *J. Med. Chem.*, **29**, 29 (1986).

3. a. P. P. Giannousis et Bartlett P. A., *J. Med. Chem.*, **1603**, 30 (1987). b. E. W. Logusch, D. M. Walker, J. F. Mc Donalds, C. G. Leo et J. E. Franz, *J. Org. Chem.*, **4069**, 53 (1988). c. M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade et J. M. Wood, *J. Med. Chem.*, **1652**, 32 (1989).

4. P. Mastalerz, p.277 ,J. A. Sikorski et E. W. Logusch, p. 739 dans *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, ed R. Engel, Marcel Dekker inc. (1992).

5. a. N. E. Jacobsen et P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **654**, 103 (1981). b. P.A. Bartlett et R. W. Kezer, *J. Am. Chem. Soc.*, **4282**, 106 (1984). c. C. H. Hasall, Atherton F. R. Hall, M. J. Lambert, W. J. Llyod et P. S. Ringrose, *Peptides, Proc. Eur. Pept. Sym., 17 th,* (1982), Pub. (1983), K. Blaha et P. G. Malon, ed Walter de Gruyer Co., Berlin, New York.

6. P. A. Bartlett et C. K. Marlowe, *Biochemistry*, **4618**, 22 (1983), voir aussi réf. 5 et 3a.

7. S. Berté-Verrando, F. Nief, C. Patois et P. Savignac, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **821** (1994).

8. a. M. I. Kabachnik et T. Y. Medved, *Izvest. Akad. Nauk.S.S.S.R*, *Otdel. Khim. Nauk.*, **635** (1950), C.A. (1951) 8444b. b. M. I. Kabachnik et T. Y. Medved, *Izvest. Akad. Nauk.S.S.S.R*, *Otdel. Khim. Nauk.*, **95** (1951), C.A. (1952) 421c. c. S. B. Mirviss et E. D. Weil, *U.S. Pat.*, 4,661,298., (1987). d. D. P. Phillion et S. S. Andrew, *Tetrahedron Lett.*, **1477**, 27 (1986). d. S. Hanessian, Y. L. Bennani et Delorme D., *Tetrahedron Lett.*, **6461**, 31 (1990). e. S. Hanessian, Y. L. Bennani et Delorme D., *Tetrahedron Lett.*, **6465**, 31 (1990). f. S. K. Chakraborty et R. Engel, *Synth. Comm.*, **1039**, 21 (1991).

9. A. J. Kirby et S.G. Warren,*The Organic Chemistry of Phosphorus*, Elsevier Publishing Compagny, Amsterdam, Londres, New York (1987).

10. C. Patois, S. Berté-Verrando et P. Savignac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*; **485**, 130 (1993).

11. M. Froneman et T. A. Modro, *Synthesis*, **201** (1991).

12. a. V. Chavane, *Compt. rend.*, **406**, 224 (1947). b. V. Chavane, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **774**, 15 (1948).