

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 23153

(54) Procédé de préparation de phosphinamides, applications et nouveaux produits.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 F 9/36, 9/30.

(22) Date de dépôt..... 11 décembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 24 du 17-6-1983.

(71) Déposant : Société anonyme dite : SOCIÉTÉ NATIONALE ELF AQUITAINE. — FR.

(72) Invention de : Sylvain Juge.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Armand Kohn,
5, av. Foch, 92380 Garches.

La présente invention concerne un nouveau procédé pour la production de phosphinamides ; elle comprend, en tant que produits chimiques nouveaux, certains phosphinamides. L'invention s'applique à l'utilisation de phosphinamides, à la préparation de différents composés organiques du phosphore, parmi lesquels des phosphinates ont une importance particulière. Un avantage marqué de l'invention réside en ce qu'elle rend possible l'obtention de différents composés optiquement actifs avec des bons rendements et une haute pureté optique.

L'utilité de composés organiques phosphorés, et en particulier de tels composés optiquement actifs, est bien connue à l'heure actuelle. On sait, en effet, que de nombreux produits naturels et synthétiques peuvent être préparés, à présent, par synthèse asymétrique, catalysée au moyen de métaux de transition, et notamment avec des catalyseurs comprenant des ligands organo-phosphorés, optiquement actifs. On prépare ainsi des substances intéressant l'agriculture, l'alimentation, la pharmacie ou la parfumerie. La production de L-DOPA, si utile en thérapeutique, en particulier pour le traitement de la maladie de Parkinson, en est un exemple. Le développement et l'étude de ces synthèses sont actuellement limités par la difficulté de préparer les ligands organophosphorés, optiquement actifs, très souvent employés dans les catalyseurs asymétriques.

La présente invention apporte un perfectionnement à cette technique, en rendant possible la synthèse plus facile et plus économique de toute une série de composés organophosphorés, notamment de phosphinamides et, à partir d'elles, des phosphinates, des oxydes de phosphines, des phosphines, des phosphoniums, des phosphinimides, etc.

C'est à partir de phosphinates qu'il est aisé d'obtenir les différents produits sus-indiqués. Il est donc

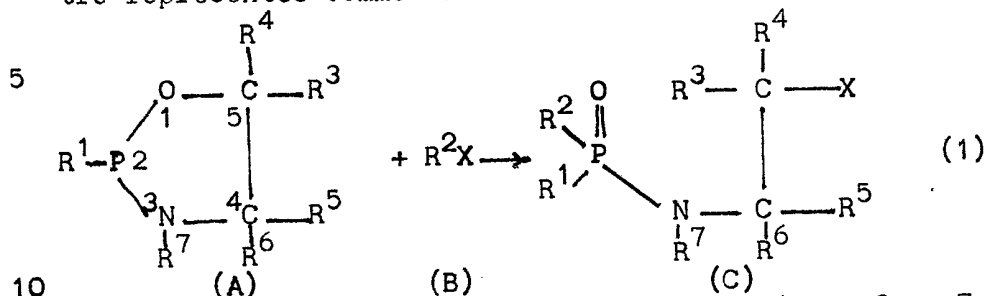
important de pouvoir produire les phosphinates d'une façon plus économique que par le passé. Or, les méthodes de l'art antérieur sont assez laborieuses ; ainsi, celle de Mislou, De Bruin et Coll. (Journ. Am. Chem. Soc. 91, 7393, 1969 et J. Org. Chem. 37, 2272-1972) opère par l'intermédiaire du phosphinate de menthyle, à partir d'une dichlorophosphine, avec dédoublement du phosphinate, l'ensemble du procédé comportant 7 étapes. Une autre voie de synthèse de phosphinates optiquement actifs utilise, comme matière de départ, l'oxazaphosphole-1,3,2 (Tetrahedron Let. 571, 1980) ; elle nécessite également un dédoublement de l'oxazaphosphole et l'emploi de réactifs organo-métalliques, l'ensemble des opérations comportant 4 étapes.

D'une façon générale, les procédés, utilisés jusqu'à présent, conduisent à un faible rendement final en phosphinates, ils sont longs, nécessitent un dédoublement plus ou moins difficile de l'intermédiaire et exigent l'emploi d'un produit intermédiaire clé, accessible industriellement, qui possède deux des substituants du phosphinate voulu ; dans ces procédés, on est d'ailleurs limité quant au choix du 3ème substituant du phosphinate.

Le nouveau procédé suivant l'invention, qui utilise un phosphinamide, par une réaction en une seule étape, permet d'accéder à tout phosphinate voulu, par une alcoolyse réalisable facilement et dans des conditions économiques. La préparation des phosphinamides, suivant l'invention, est fort rapide, elle peut se faire notamment en environ 15 minutes, et il suffit généralement d'environ 1 heure pour passer de l'amide au phosphinate correspondant. Les intermédiaires du procédé ont une bonne stabilité chimique ; on n'a pas besoin de réactifs, ni de réactions compliquées, ni de conditions opératoires sévères. Un autre avantage considérable, pour les synthèses de produits optiquement actifs, est l'induction asymétrique très élevée.

Le procédé, suivant l'invention, consiste à pré-

parer un phosphinamide par l'action d'un halogénure organique sur de l'oxazaphospholidine. Cette réaction peut être représentée comme suit.



Dans les formules ci-dessus, les symboles R^1 et R^3 à R^7 désignent des groupements hydrocarbonés ou des atomes d'hydrogène. Ces groupements, semblables ou différents, peuvent être notamment aliphatiques, cycloaliphatiques ou/et aryliques. De préférence, lorsque R^3 ou/et R^6 sont des radicaux hydrocarbonés, R^4 et R^6 représentent des atomes d'hydrogène. Parmi les substituants R^1 et R^3 à R^7 , les plus courants sont des alkyles en C_1 à C_4 , le phényle et le benzyle ; on peut cependant avoir des alkyles par exemple en C_1 à C_{18} , des cyclopentyles, cyclohexyles, phényles substitués par des alkyles, des naphtyles, etc. R^2 est un alkyle, aralkyle, cycloalkyle, aryle ou une chaîne saturée portant des fonctions telles qu'ester, éther, cétone, etc.

Selon un mode opératoire préféré, l'oxazaphospholidine A est prise à l'état solide et chauffée avec un halogénure d'alkyle, de cycloalkyle ou d'aryle, B, liquide et le phosphinamide C formé est cristallisé dans un solvant approprié, ou séparé sous une forme huileuse.

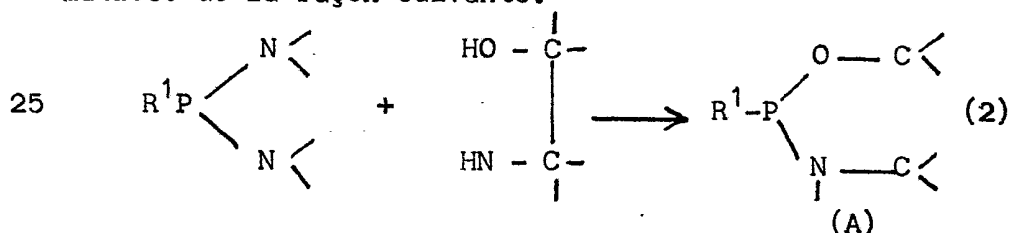
Cette nouvelle réaction, qui fournit le phosphinamide avec un rendement convenable, est d'autant plus surprenante qu'elle n'a pas pu être réalisée dans le passé pour donner un tel résultat. En effet, les auteurs qui ont essayé de l'appliquer en travaillant en solution dans du toluène ou dans un autre solvant, ont pu l'utiliser seu-

lement pour des polymères, ou bien ont obtenu des produits mal définis, non identifiabiles [Arbuzov et col. (Akad. Nauk.SSSP Otd Kim. Nauk. 789, 1952) ou Mukaiyama et col. (Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 147, 1967)]

5 Dans la réalisation du procédé suivant l'invention, à l'halogénure B, c'est-à-dire R^2X , chauffé à une température de 30° à $100^\circ C$, selon son point d'ébullition, est ajouté l'oxazaphospholidine A, solide, préalablement portée à $100^\circ C$ sous une atmosphère d'azote.

10 Le rendement en phosphinamide, de l'ordre de 60%, selon la nature des matières premières mises en jeu, est très bon en comparaison avec les méthodes connues.

La matière de départ, l'oxazaphospholidine A est une substance facile à obtenir avec des bons rendements, 15 par des procédés connus dans l'art, notamment par l'action d'une diamino-phosphine sur un amino-alcool. Par exemple, par la méthode décrite par Ternaki Mukaiyama et Yasuto Kodaira (Bull. Chem. Soc. Japan 39, (6), 1287-301 (1966), on obtient des oxazaphospholidines-1,3,2 par l'action de 20 la diaminophosphine sur un amino-alcool, qui, dans le cas présent, peut être l'éphédrine. La réaction peut être schématisée de la façon suivante.

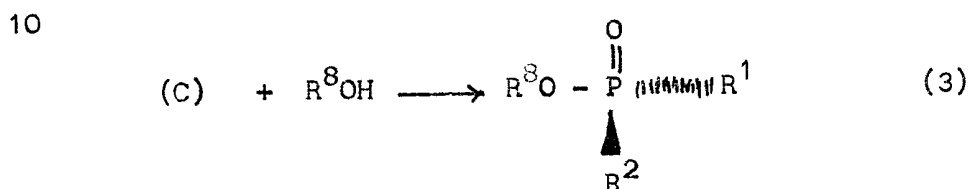


Un diastéréoisomère de cette oxazaphospholidine peut être 30 donné par la réaction sus-indiquée, si l'on part d'un amino-alcool optiquement actif. Un avantage imprévu de l'invention réside en ce que, à partir d'une telle oxazaphospholidine, par l'action de l'halogénure (B), on obtient un phosphinamide (C) avec une très bonne conservation de la pureté 35 té diastéréoisométrique. Ainsi, en partant de (-) éphédrine,

5

en tant qu'amino-alcool, on assiste à la formation pratiquement d'un seul des diastéréoisomères possibles de l'oxazaphospholidine ; la configuration absolue, par rapport à l'atome de phosphore, est alors fixée.

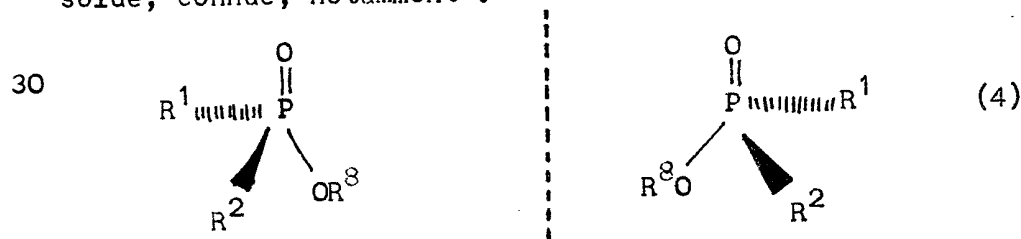
En ce qui concerne les transformations possibles des phosphinamides obtenus par le procédé de l'invention, la plus importante est l'alcoolyse qui permet de passer aisément aux phosphinates correspondants, suivant la réaction



15 (D) (E)

On voit que le procédé de l'invention permet de choisir, à volonté, les radicaux R^1 , R^2 et R^8 pour le phosphinate E voulu. En effet, R^1 provient de l'oxazaphospholidine A de départ, R^2 est donné par l'halogénure B, tandis que R^8 dépend du choix de l'alcool ou du phénol employé pour l'alcoolyse dans la réaction (3).

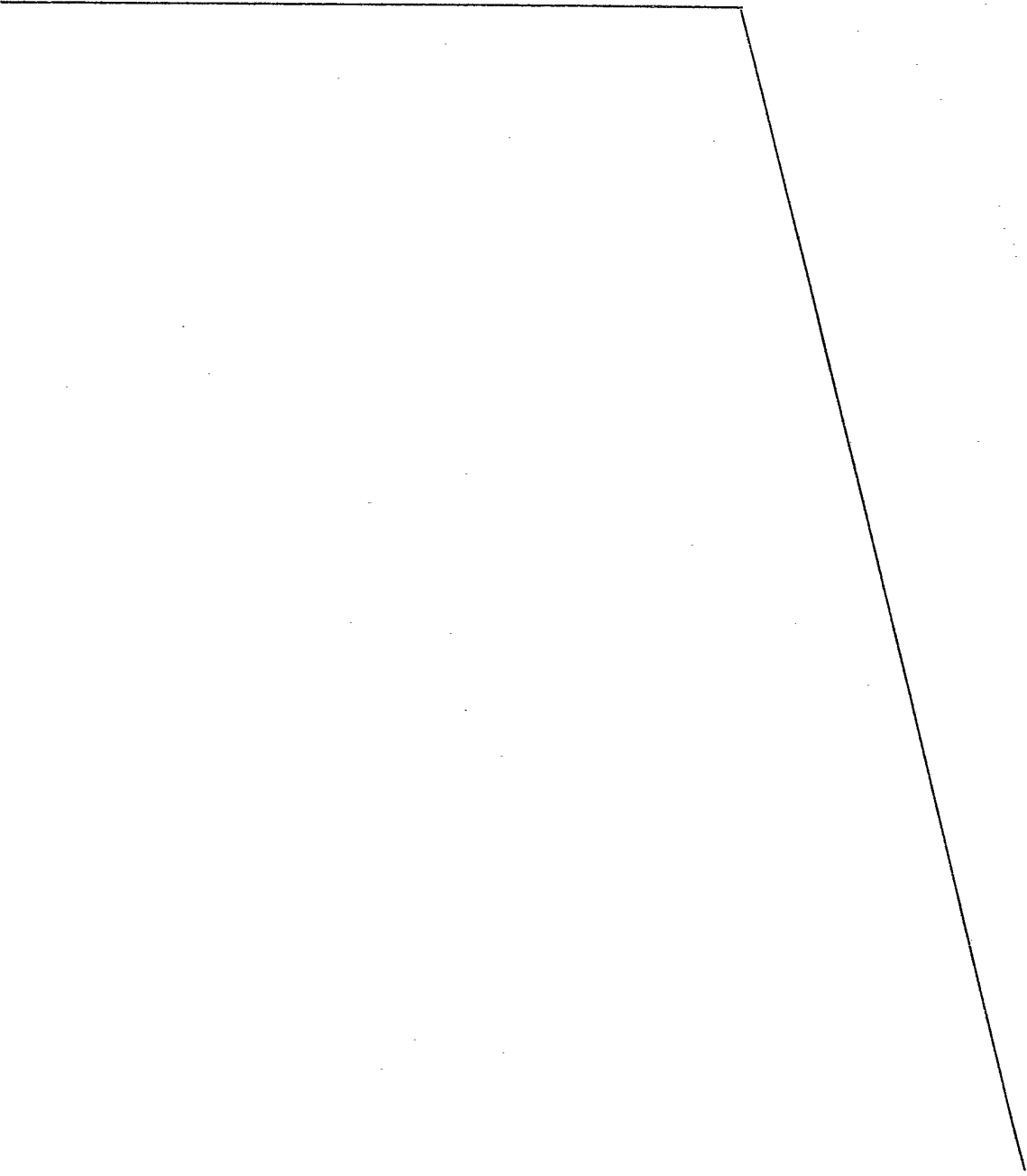
L'avantage, signalé plus haut, de pouvoir préparer le phosphinamide C à partir d'une oxazaphospholidine A optiquement active, se répercute sur l'obtention des phosphinates suivant la réaction (3). En effet, on peut, dans le cadre de l'invention, obtenir les phosphinates correspondant aux deux antipodes de configuration absolue, connue, notamment :



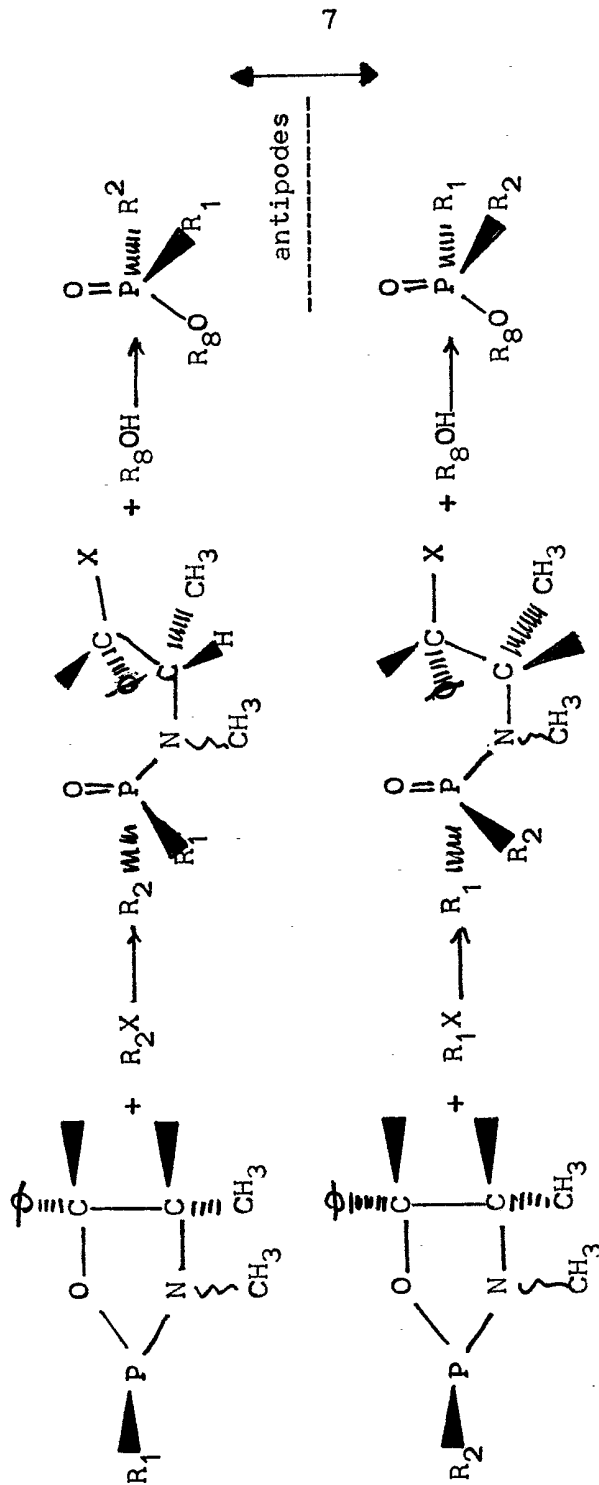
35 Conformément aux conventions, d'après la notation ci-dessus,

R^2 se trouve au-dessus de la page et R^1 au-dessous, tandis que O et OR^3 sont dans le plan de celle-ci. Les antipodes de configuration absolue R ou S déterminée du phosphinate E peuvent être obtenus respectivement par l'emploi
5 de l'alcool aminé (+) ou (-) dans la réaction (2) conduisant à l'oxazaphospholidine. Ce résultat peut être obtenu également par l'introduction des groupements R^1 et R^2 dans un ordre différent. Le tableau suivant de formules illustre ces possibilités.

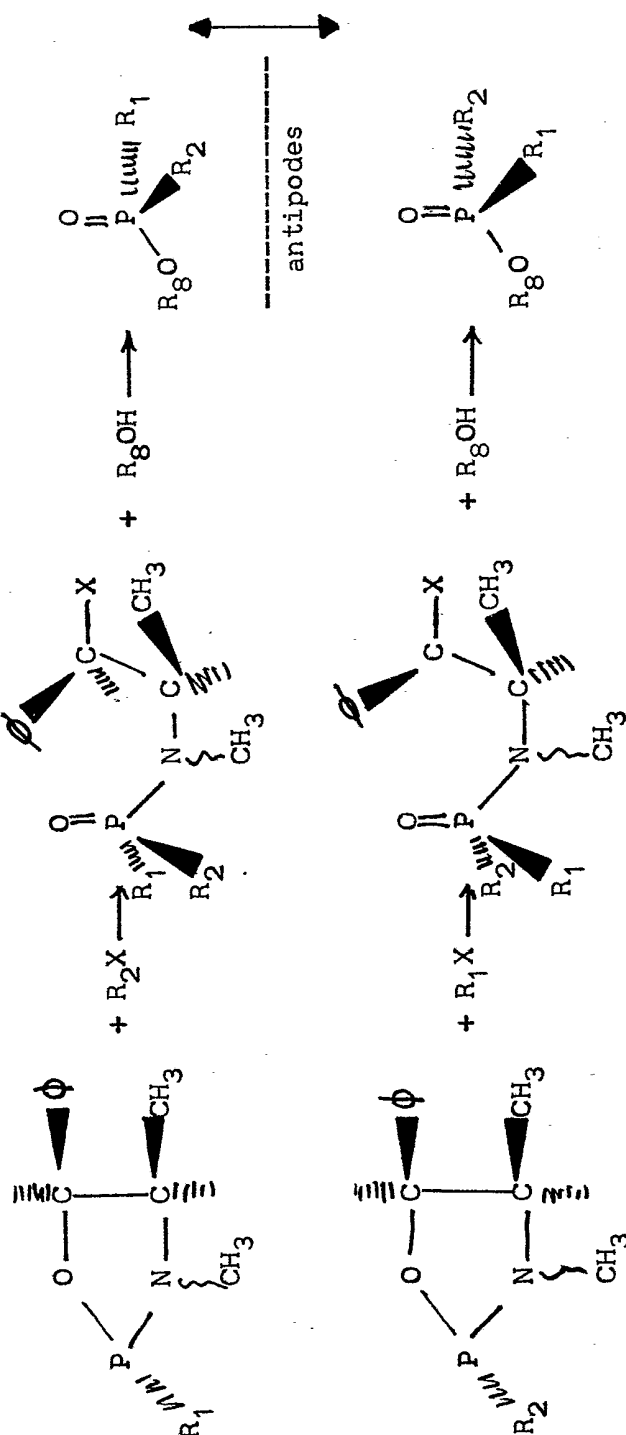
10 (Voir tableau à la page suivante)



Oxazaphospholidine à partir de la (-) éphédrine :



oxazaphospholidine à partir de la (+) éphédrine) :

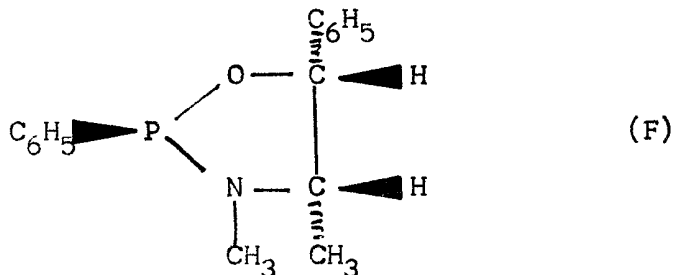


Bien que la préparation des oxazaphospholidines suivant la réaction (2) soit connue en soi, et que l'on sache déjà faire l'alcoolyse (3) des phosphinamides pour les transformer en phosphinates, la combinaison du procédé
 5 suivant l'invention (1) avec ces deux réactions, forme un ensemble à trois étapes, fort intéressant, pour l'obtention de phosphinates. Selon la nature des composés mis en oeuvre, le rendement de chacune des étapes est d'environ 60 à 100%, et les durées sont d'environ 12 h pour la ré-
 10 action (2), 1/4 d'heure pour la transformation (1) et de l'ordre de 1 h pour l'étape (3).

Les exemples non limitatifs, qui suivent, illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

15 Etant donné l'importance des oxazaphospholidines pour la préparation des phosphinamides, suivant l'invention, on décrit, ci-après, le mode opératoire d'obtention d'une de ces phospholidines, notamment la (+) diméthyl-3,4 di-
 20 phényl-2,5 oxazaphospholidine-1,3,2 (2R,4S,5R)



25 C'est le composé A de l'équation (1) donnée plus haut, dans lequel R¹ et R⁴ sont des phényles, R³ et R⁵ sont des atomes
 30 d'hydrogène, tandis que R⁶ et R⁷ sont des méthyles. C'est un composé nouveau qui n'a pas encore été décrit dans la littérature technique.

La préparation est effectuée dans un ballon tricol de 1 litre, équipé d'un agitateur et muni de 2 buses servant
 35 à l'arrivée et à l'évacuation de l'azote de balayage. De la

sorte l'amine, libérée au cours de la réaction, est entraînée hors du milieu et peut être dosée dans un flacon laveur.

On fait réagir 0,1 mole de (-) éphédrine avec 0,1 mole de
5 bis(diéthyl-amino)phényl phosphine, pendant 12 h dans 500 ml de toluène, entre 100 et 110°C, sous un léger balayage d'azote.

Au bout de ce temps, le mélange réactionnel est transvasé dans une fiole d'évaporation, et le volume de solvant est
10 amené à environ 250 ml. Par simple refroidissement, sous azote, la solution laisse précipiter le produit sus-indiqué. Après filtration et une nouvelle évaporation partielle de la liqueur mère, on recueille encore une fraction de ce composé.

15 Le rendement global en produit cristallisé est de 70% ; le produit fond à 100°C et peut être cristallisé dans du toluène; il est conservé dans un récipient étanche, au réfrigérateur.

Le spectre RMN du produit brut de la réaction indique une
20 très bonne pureté chimique et diastéréoisométrique. On trouve les paramètres suivants :

	RMN(C ₆ D ₆)	doublet	(3H)	0,5 ppm
		"	"	2,4 "
		multiplet	(1H)	3,1 "
25		doublet	(1H)	5,4 "
		multiplet	(10H)	7,7-8ppm

Analyse :	C%	H%	N%	O%	P%
théorie	70,84	6,69	5,16	5,90	11,42
trouvé	70,69	6,66	5,27	0,65	11,50

30 Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{22} = +40^\circ \pm 5^\circ$ C = 2,3(C₆H₆)

EXEMPLE 2

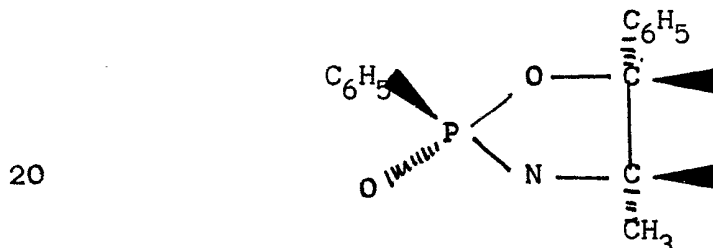
Préparation de la (-) diméthyl-3,4 diphényl-2,5
oxo-2 oxazaphospholidine-1,3,2 (2R,4S,5R)

3 g de l'oxazaphospholidine (F) de l'exemple 1, en solution
35 dans 50 ml de toluène, sont laissés sous agitation pendant

2 jours dans une fiole fourneau non bouchée. Au bout de ce temps, le toluène est évaporé et le résidu repris à l'acétone. On ajoute alors à chaud (50°C environ) de l'éther diisopropylique, jusqu'à la limite de solubilité. Le volume total de solvant ne doit pas être trop grand (20 ml environ). Par refroidissement l'oxyde attendu précipite. Le solvant de recristallisation est également un mélange acétone/éther diisopropylique.

Dans le cas d'une non précipitation du produit, il faut chromatographier le résidu obtenu par oxydation sur une colonne de silice Merck art. N° 7734 -éluant éther/acétone 8/2. Le produit sort avec un rf de 0,7, ce qui correspond en général à une dizaine de fractions de 100 ml.

Cette préparation a été effectuée pour vérifier la configuration du composé F ; en effet, le dérivé oxo



a été décrit par D.B. Cooper and al. Tet. Lett. 2697 (1974) et que sa configuration absolue est ainsi connue, son obtention, à partir du composé F, confirme la configuration proposée plus haut pour le composé F.

Le point de fusion trouvé est de 161°C.

La RMN (CDCl₃) donne :

	doublet	(3H)	0,91 ppm
	"	"	2,62 "
30	multiplet	(1H)	3,76 "
	triplet	(1H)	5,76 "
	multiplet	(10H)	7,2 - 8.-

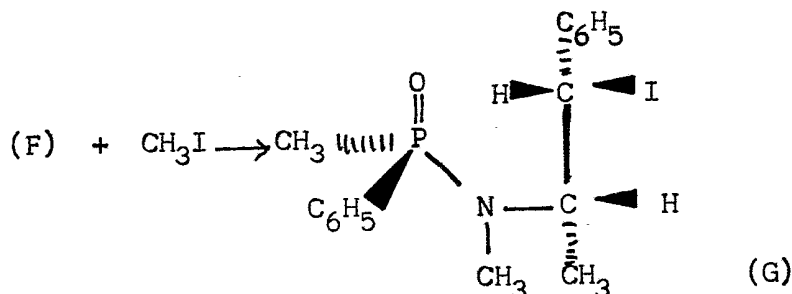
EXEMPLE 3

Préparation du (+) N-méthyl N-(méthyl-1 iodo-2 phényl-2)-éthyl(1S,2S) P-méthyl P-phényl phosphinamide (R).

12

Ce composé est obtenu par l'action de l'iodure de méthyle sur la phospholidine F décrite dans l'exemple 1.

5



10 Le phosphinamide G correspond à la formule C dans laquelle R^2 , R^6 et R^7 sont des méthyles, R^1 et R^4 des phényles, R^3 et R^5 des atomes d'hydrogène, l'halogène X étant de l'iode.

La préparation est effectuée selon le mode opératoire suivant : 0,1 mole d'oxazaphospholidine F à l'état solide est
15 chauffé 10 mn à 95-100° sous azote, dans un tube à filtration de large embouchure. On l'ajoute alors rapidement à un excès (0,3-0,4 mole) d'iodure de méthyle chauffé à ébullition sous azote également. On laisse la réaction, pratiquement instantanée, se poursuivre pendant 5 à 10 minutes.
20 Par refroidissement le produit attendu cristallise, s'il n'y a pas trop d'iodure en excès. Néanmoins, ce dernier s'élimine facilement par évaporation. Le résidu, cristallisé ou non, est repris à l'acétone chaude et amené en limite de solubilité par de l'éther diisopropylique (volume total de
25 solvant 200 ml). Par refroidissement le produit attendu précipite ; rendement 60%.

Le point de fusion du produit obtenu est de 160-162°C.

30 RMN ($CDCl_3$) :

	doublet (3H)	1,1 ppm
	" "	1,95 "
	" "	2,45 "
	multiplet (1H)	4,30 "
	doublet "	5,15 "
	multiplet (10H)	7,1-8,20 ppm

35

Analyse élémentaire :

	C	H%	N%	O%	P%	I%
théorie	: 49,41	5,20	3,39	3,87	7,50	30,70
trouvé	: 49,63	5,29	3,35	3,87	7,54	30,57
5 $[\alpha]_D^{21}$	= + 162,5° c = 2,5 (CH ₃ OH)					

EXEMPLE 4

Préparation du (+) N-méthyl N-(méthyl-1 iodo-2
phényl-2)éthyl (1S,2S) P-éthyl P-phényl phosphinamide (R).
C'est un analogue du phosphinamide G de l'exemple 3, dans
10 lequel le méthyle sur l'atome de phosphore est remplacé
par un éthyle. Ce composé est préparé à partir de la phos-
pholidine F de l'exemple 1, par une opération similaire à
celle de l'exemple 3, l'iodure de méthyle étant remplacée
par de l'iodure d'éthyle. Le chauffage à reflux à 70° a
15 lieu pendant 8 min.

Le produit brut de la réaction, après évaporation de l'ha-
logénure, est soumis à la chromatographie sur alumine avec
de l'acétate d'éthyle comme éluant. Le phosphinamide atten-
du est recueilli après une dizaine de fractions de 100 ml.
20 Le produit se présente sous la forme d'une huile épaisse.
Sa configuration est la même, c'est-à-dire (R)_p, que celle
du composé G, décrit dans l'exemple 3.

L'examen en RMN (CDCl₃) indique :

	doublet (3H)	1,1 ppm
25	triplet "	1,25 "
	" "	2,40
	multiplet (2H)	2,10
	" (1H)	4,20
	doublet (1H)	5,25
30	multiplet (10H)	7,2-8,25

Micro analyse :	C%	H%	N%
calculé	50,60	5,43	3,28
trouvé	50,48	5,54	3,24
$[\alpha]_D^{21}$	= + 116° c = 5(CHCl ₃).		

EXEMPLE 5

Préparation du (+) N-méthyl N-(méthyl-1 bromo-2 phényl-2)-éthyl (1S,2S) P-benzyl P-phényl phosphinamide (R).

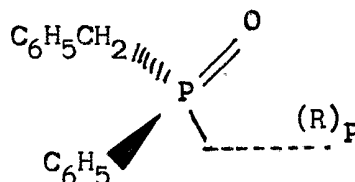
- 5 Le produit visé est un phosphinamide analogue à celui de la formule C de la réaction (1) ; c'est un corps dans lequel R^1 est un phényle, R^2 un benzyle, R^3 un atome d'hydrogène, R^4 un phényle, X un atome de brome, R^5 un atome d'hydrogène, R^6 et R^7 étant des méthyles.
- 10 La préparation consiste à chauffer 0,1 mole d'oxazaphospholidine F de l'exemple 1 à 90°C sous azote, et l'ajouter rapidement à 8 moles de bromure de benzyle maintenu à la même température, également sous azote. On laisse réagir pendant 10 minutes.
- 15 Après refroidissement et évaporation sous vide de l'excès de bromure de benzyle, le résidu est repris avec de l'acétone chaude.
- Au refroidissement, il se dépose des cristaux d'un mélange de diastéréoisomères du phosphinamide formé.
- 20 On constate, en effet, qu'avec cet halogénure, et dans les conditions opératoires sus-indiquées, une certaine épimérisation a lieu sur l'atome de phosphore.
- Après filtration et évaporation de l'acétone, le résidu est chromatographié sur de l'alumine basique, à raison de 3 g
- 25 pour 100 g d' Al_2O_3 . Le phosphinamide sort après une dizaine de fractions de 50 ml et l'analyse en RMN révèle une pureté diastéréoisomérique correcte. Elle donne, pour le diastéréoisomère le plus abondant, de configuration (R)_p, les indications suivantes :

30	RMN (CDCl ₃)	doublet (3H)	1,05 ppm
		" "	2,50 "
		multiplet (2H)	3,65
		" (1H)	4,30
		doublet (1H)	5,05
35		multiplet (15H)	7-8,2

Le mélange des diastéréoisomères, isolé par cristallisation, présente une température de fusion de 180-183°C.

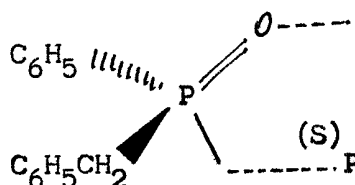
RMN(CDCl₃) :

	doublet (3H)	0,65 ppm
5	" (3H)	1,05 "
	triplet "	2,55 "
	multiplet(1H)	3,65 "
	" "	4,30 "



10 d'autre part

	doublet (1H)	5,05 ppm
	" "	4,85 "



15	Analyse :	C%	H%	Br%	N%	O%	P%
	calculé :	62,45	5,70	18,06	3,17	3,62	7,00
	trouvé :	62,81	5,80	17,94	2,83	3,76	7,01
	$[\alpha]_D^{21} = +130^\circ$		$c = 1,2(\text{CHCl}_3)$.				

EXEMPLE 6

20 On prépare un phosphinamide analogue à celui de l'exemple 5, mais portant un atome de chlore à la place du brome.

La préparation a lieu comme dans le cas précédent, mais avec du chlorure de benzyle, ce qui conduit à une pureté diastéréoisomérique de 80/20. La cristallisation dans l'acétone, du mélange des diastéréoisomères, élimine la majeure partie de l'épimère.

Après l'évaporation du solvant, le résidu obtenu est soumis à la chromatographie sur alumine basique (3 g pour 100 g d'alumine ; éluant : acétate d'éthyle). Le diastéréoisomère sort après une dizaine de fractions de 50 ml.

Le diastéréoisomère principal, préparé, de configuration (R)_p, présente un point de fusion de 154-157°C.

La RMN (CDCl₃) donne :

35	doublet (3H)	1,05 ppm
----	--------------	----------

16

doublet (3H) 2,50 ppm
 multiplet (2H) 3,60
 " (1H) 4,30
 doublet (1H) 4,95
 5 multiplet(15H) 7,20-8,00

$[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ $c = 3 \text{ CHCl}_3$

Analyse :	C%	H%	Cl%	N%	O%	P%
calculé	69,43	6,33	8,91	3,52	4,02	7,78
trouvé	68,55	6,43	8,69	3,43	4,54	7,17

10 Quant au mélange de diastéréoisomères, isolé par cristallisation, $(R)_p + (S)_p$, il présente un point de fusion de 175°C .

Sa RMN (CDCl_3) indique :

doublet (3H) 0,55 ppm
 15 " " 1,00 "
 triplet (EH) 2,50 "
 multiplet (2H) 3,50 "
 " (1H) 4,20 "
 doublet " 4,80
 20 " " 4,95

multiplet (15H) 7,00-8,20 ppm

$[\alpha]_D = +123^\circ$ $c = 1,2 \text{ CHCl}_3$

EXEMPLE 7

Application du phosphinamide de l'exemple 3(G)
 25 à la préparation de méthyl phényl phosphinate de méthyle,
 de configuration R(+).
 290 mg de phosphinamide sont dissous dans une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 1,76 N. Au bout d'une heure, on ajoute 10 ml d'une solution méthanolique d'ammoniaque 2,8 N pour neutraliser l'acide.
 30 Après l'évaporation du solvant et reprise du résidu par
 10 ml de chlorure de méthylène, on filtre pour éliminer les sels minéraux. Une nouvelle évaporation du solvant donne un résidu qui est soumis à la chromatographie sur silice
 35 avec de l'acétone comme éluant (plaque 20 x 20). Après ex-

17

traction au méthanol de la bande comprise entre les rf 0,55 et 0,65, on récupère le phosphinate formé.

On trouve $[\alpha]_D = + 52^\circ$ $c = 3$ (benzène, ce qui représente 93% de pureté optique).

- 5 L'examen en RMN a confirmé la structure de ce phosphinate connue par la littérature antérieure (M.J.P. Harguer, Journ. Chem. Soc. Perkin I, 1294 (1979).

EXEMPLE 8

- 10 Application du phosphinamide de l'exemple 4 à la préparation de l'éthyl phényl phosphinate de méthyle, configuration R(+).

500 mg de phosphinamide sont dissous dans 50 ml d'une solution méthanolique d'acide méthane sulfonique 0,15 M, et la solution est laissée au repos pendant 1/2 heure, à 60°C.

- 15 Au bout de ce temps, on neutralise avec 100 ml d'une solution ammoniacale 4M. Après évaporation du solvant, le résidu est repris avec 30 ml de chlorure de méthylène, et les sels minéraux insolubles sont séparés par filtration. Après une nouvelle évaporation, le résidu est chromatogra-
20 phié sur silice avec de l'acétone comme éluant.

Le phosphinate formé est récupéré, après élution d'une dizaine de fractions de 50 ml environ.

Ce produit, connu dans l'art, est huileux et présente un $[\alpha]_D = + 22,7^\circ$, $c = 7$ (méthanol) ; pureté optique = 47%.

- 25 La RMN confirme la structure indiquée plus haut.

EXEMPLE 9

Application du phosphinamide de l'exemple 7 à la préparation de benzylphénylphosphinate de méthyle R(-).

- 2,2 g de phosphinamide sont dissous dans 50 ml d'une solu-
30 tion méthanolique d'acide méthane sulfonique 0,1M, et la solution est maintenue à 55°C, pendant 2 h.

Après neutralisation avec une solution méthanolique d'ammoniaque 1M, on chasse le solvant. Repris par du chlorure de méthylène, le résidu est filtré et le solvant à nouveau

- 35 évaporé.

Une filtration sur 50 g d'alumine pour 2 g conduit à l'obtention du phosphinate après quelques fractions, l'éluant étant de l'acétate d'éthyle.

Le point de fusion du racémique est de 96°C. Le phosphinate optiquement actif présente un $[\alpha]_D = -3,2^\circ$ pour $c = 6$ (méthanol), à 77% de pureté optique.

La RMN (CDCl_3) donne :

	doublet (2H)	3,3 ppm
	" (3H)	3,6 "
10	multiplet (H)	7-7,8

On est là en présence d'un phosphinate nouveau, obtenu suivant l'invention, qui n'était pas connu jusqu'à présent. A partir des phosphinates, issus des phosphinamides obtenus, suivant l'invention, on a préparé, par la méthode de Mislow et col. (Journ. Am. Chem. Soc., 90, 4842 (1968)), toute une série d'oxydes de phosphines, notamment :

	oxyde de benzyl méthyl phényl phosphine R(+)
	oxyde de benzyl méthyl phényl phosphine S(-)
	oxyde d'éthyl méthyl phényl phosphine R(+)
20	oxyde d'éthyl méthyl phényl phosphine S(-)
	oxyde de méthyl o-méthoxy-phényl phényl phosphine R(+)
	oxyde de méthyl phényl β -naphtyl phosphine R(+).

Il est à noter que l'oxazaphospholidine (F), préparée selon l'exemple 1, tous les phosphinamides des exemples 3 à 7, ainsi que le benzylphénylphosphinate de méthyle de l'exemple 9, et en particulier leurs isomères optiquement actifs, sont des produits chimiques nouveaux.

EXEMPLE 10

Préparation du (+) N-méthyl N-(méthyl-1 iodo-2 phényl-2) éthyl (1S,2S) phosphonamide R, en solution dans le toluène.

Ce composé est obtenu par action de l'iodure de méthyle sur l'oxazaphospholidine F de l'exemple 1.

Dans un ballon tricol de 1 litre, on dissout 0,1 mole d'oxazaphospholidine F dans 500 ml de toluène ; on ajoute sous

agitation 0,5 mole d'iodure de méthyle. Le mélange est chauffé sous azote à 80°C, pendant 1 heure. Après repos, une huile jaune clair se dépose ; on évapore le toluène, et l'iodure de méthyle en excès. L'huile obtenue par évaporation du toluène, est soumise à la chromatographie sur alumine basique, avec de l'acétate d'éthyle comme éluant. Le phosphinamide est recueilli après une dizaine de fractions de 150 ml. Le produit pur se présente sous la forme cristallisée, dont les caractéristiques RMN sont identiques à celles du produit de l'exemple 3, mais le rendement en produit cristallisé n'est que d'environ 7% contre 60% dans l'exemple 3 où la préparation était effectuée sans solvant.

Cet exemple montre donc que pour le travail en phase homogène les rendements en phosphinamide sont mauvais (5 à 10%).

EXEMPLE 11

Préparation d'un phosphinamide P-méthyl P-phényl N-méthyl N(méthyl-1 bromo-2 phényl-2)-éthyl phosphinamide.

La préparation de ce phosphinamide diffère de celle de l'exemple 3, car le bromure de méthyle étant gazeux, il n'est pas possible de la faire réagir facilement avec l'oxazaphospholidine solide.

On utilise le mode opératoire suivant.

A 500 ml d'une solution toluénique d'oxazaphospholidine F de l'exemple 1 on ajoute du bromure de méthyle gazeux, en le faisant barboter, en excès, dans la solution maintenue à 80°C, pendant une demi-heure. On élimine ensuite le solvant et l'excès de bromure de méthyle. L'huile, obtenue par évaporation du toluène, est soumise à la chromatographie sur alumine avec de l'acétate d'éthyle comme éluant. Le rendement de la réaction est inférieur à 5%, ce qui confirme la conclusion de l'exemple 10.

Le phosphinamide est recueilli après une dizaine de fractions de 100 ml de solvant. Il se présente sous la

20

forme d'une huile dont l'examen en RMN (CDCl_3) indique :

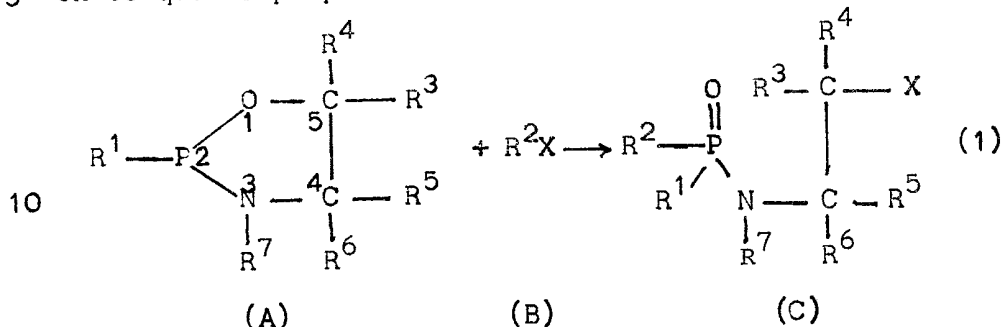
	doublet	(3H)	1,1 ppm
	"	"	1,9 "
	"	"	2,4 "
5	multiplet	(1H)	4,5 "
	doublet	"	5
	"	(10H)	7,2-8

Ce composé est nouveau.

Revendications

1. Procédé pour la préparation d'un phosphinamide, caractérisé en ce que l'on fait agir un halogénure organique sur une oxazaphospholidine.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la préparation est réalisée suivant la réaction



où les symboles R^1 et R^3 à R^7 désignent des atomes d'hydrogène ou des groupements hydrocarbonés, semblables ou différents, aliphatiques, cycloaliphatiques ou/et aryliques, X est un halogène, notamment chlore, brome ou iode, R^2 étant un alkyle, aryl-alkyle, aryl cycloalkyle ou une chaîne saturée portant des groupes fonctionnels, notamment ester, éther ou cétone.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que les alkyles sont en C_1 à C_{18} et, plus particulièrement, en C_1 à C_4 .

4. Procédé suivant la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que certains des symboles R^1 et R^3 à R^7 représentent des phényles, phényles substitués, benzyles, naphtyles, cyclopentyles ou/et cyclohexyles.

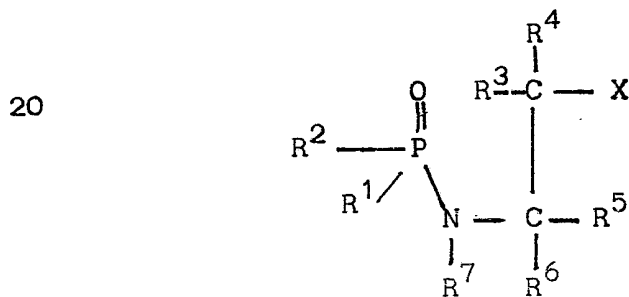
5. Procédé suivant une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oxazaphospholidine, prise à l'état solide, est chauffée avec un excès d'halogénure organique.

6. Procédé suivant une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la préparation a lieu à une température de 50° à 120°C et, de préférence, entre 60° et 100°C .

7. Procédé suivant une des revendications précédentes, pour la préparation de phosphinamides optiquement actifs, caractérisé en ce que, selon la configuration désirée pour le stéréoisomère à obtenir, on utilise une oxazaphospholidine issue d'un amino-alcool/optiquement actif (+) ou (-).

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que des stéréoisomères antipodes de configuration absolue, connue, sont préparés à partir de l'un ou l'autre des dits types d'oxazaphospholidines, en utilisant un halogénure organique R^2X avec une oxazaphospholidine (A) portant un groupe R^1 sur le phosphore, et - au contraire - un halogénure R^1X avec une oxazaphospholidine dont le P porte un groupe R^2 , étant entendu que les deux substituants R^1 et R^2 sont différents l'un de l'autre.

9. Produit chimique nouveau, constitué par un phosphinamide de structure :



où les symboles R^1 et R^3 à R^7 représentent des atomes d'hydrogène ou/et des groupes hydrocarbonés semblables ou différents, X étant un halogène, caractérisé en ce que les groupes R^1 , R^3 et R^6 sont choisis parmi les alkyles en C_1 à C_4 , le phényle, phényles substitués et le benzyle, R^4 et R^5 étant des atomes d'hydrogène et R^7 , ainsi que R^2 des alkyles en C_1 à C_4 .

10. Phosphinamide suivant la revendication 9, caractérisé en ce que R^1 et R^4 sont des phényles, R^2 , R^6 et R^7 sont des méthyles, tandis que X est un atome d'iode.

23

11. Phosphinamide suivant la revendication 9, caractérisé en ce que R^1 et R^4 sont des phényles, R^2 , R^6 et R^7 sont des méthyles, X étant un atome de brome.

5 12. Phosphinamide suivant la revendication 9, caractérisé en ce que R^1 et R^4 sont des phényles, R^2 un éthyle, R^6 et R^7 des méthyles, et X un atome d'iode.

13. Phosphinamide suivant la revendication 9, caractérisé en ce que R^1 et R^4 sont des phényles, R^2 un benzyle, R^6 et R^7 des méthyles et X un atome de brome.

10 14. Phosphinamide suivant la revendication 9, caractérisé en ce que R^1 et R^4 sont des phényles, R^2 un benzyle, R^6 et R^7 des méthyles, et X un atome de chlore.

15 15. Phosphinamides suivant les revendications 9 à 14, caractérisés en ce qu'ils sont optiquement actifs, de configuration connue (R) ou (S).

20 16. Application du phosphinamide suivant une des revendications 9 à 15 à la préparation d'un phosphinate correspondant, en particulier d'un phosphinate optiquement actif, de configuration absolue, connue, par l'alcoolyse du phosphinamide.

17. Application suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle consiste en la préparation du nouveau produit chimique qu'est le benzyl phényl phosphinate de méthyle optiquement actif.