

Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 chaînons par une stratégie combinant des réactions S_NAr et $S_{RN}1$

René Beugelmans*, Mohamed Chbani

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

(reçu le 15 novembre 1994, accepté le 14 février 1995)

Summary – Synthesis of 5- and 6-membered heterocycles by a strategy combining S_NAr and $S_{RN}1$ reactions. The $S_{RN}1$ mechanism is compatible with many substituents on the benzenic substrate and allows $S_{RN}1$ reactions to be combined with S_NAr reactions in a strategy which brings together their corresponding synthetic advantages. Thus, compounds containing benzene fused to 5- or 6-membered heterocycles containing N (indoles), N and P (benzazaphospholes) and N and S (benzothiazines) are readily obtained.

nucleophilic aromatic substitution / $S_{RN}1$ / S_NAr / benzene-fused heterocycles

Les réactions de substitution nucléophile radicalaire en chaîne ($S_{RN}1$) en série aromatique permettent de créer sur des substrats ArX (Ar = benzène, naphthalène, pyridine; $X = I, Br$) des liaisons carbone-carbone, carbone-soufre et carbone-phosphore en utilisant comme nucléophiles des énolates de cétone, certains thiolates et des anions dérivant de divers composés phosphorés [1, 2]. Depuis leur découverte, ces réactions de substitution aromatique ont l'acquis de l'importance en synthèse, car leur mécanisme ne nécessite pas de groupe activant le départ du nucléofuge et est compatible avec des groupes électrodonneurs ou électroattracteurs variés : OR , CO_2H , Ph [2]; NH_2 , $CONH_2$, CH_2NH_2 [3, 4], SR , $PO(OR)_2$ [5].

Toutefois, une limitation importante provient de l'impossibilité d'utiliser les oxanions et les anions dérivés d'amines pour créer des liaisons carbone-oxygène ou carbone-azote. La réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) par contre permet l'utilisation de ces nucléophiles ainsi que celle d'une gamme large de sulfanions, mais comporte l'inconvénient de nécessiter sur le cycle aromatique en position *ortho* et/ou *para* un groupe électro-attracteur (NO_2 en général) pour activer le processus d'addition-élimination.

Le présent mémoire rapporte une voie générale de synthèse d'hétérocycles azotés, soufrés, phosphorés, accolés à un noyau benzénique grâce à une stratégie combinant les avantages respectifs des réactions par mécanisme S_NAr et $S_{RN}1$. A notre connaissance, il n'existe pas de précédent à une telle approche en dehors d'une synthèse d'aza indoles à partir d'*ortho* fluoroiodopyridines [6].

Hétérocycles bicycliques

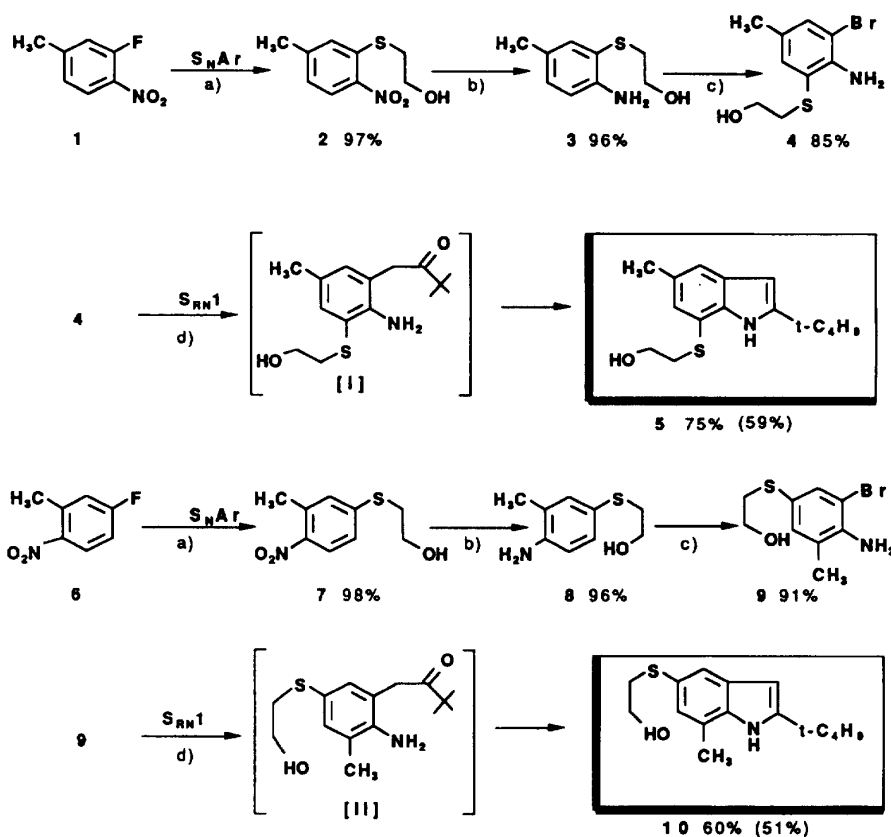
Indoles

La substitution d'un substrat benzénique par l'anion thiolate $^-SCH_2CH_2OH$ (Nu_1) dans une réaction par mécanisme radicalaire ($S_{RN}1$) conduit au produit attendu $C_6H_5SCH_2CH_2OH$ en faible rendement en raison de la fragmentation subie par le radical anion intermédiaire $ArSCH_2CH_2OH^\cdot$ qui ralentit considérablement la réaction et provoque la formation d'un mélange de sous produits [7]. Par contre, le mécanisme ionique (S_NAr) ne présente pas cet inconvénient et à partir du 2-fluoro-3-nitrotoluène **1**, il est possible d'obtenir quantitativement le produit substitué **2** $ArNu_1NO_2$. La réduction du groupe nitro live quasi quantitativement **3** dont la bromation fournit **4** $ArNu_1NH_2Br$ (schéma 1).

Une réaction $S_{RN}1$ pratiquée sur ce substrat avec l'énolate de pinacolone livre directement le dérivé indolique **5** disubstitué en position 5 et 7 qui résulte de l'hétérocyclisation spontanée dans le milieu de la β -aryl cétone *ortho* aminée [I]. Un dérivé indolique **10**, isomère de **5** est accessible à partir de **6** (2-fluoro-5-nitrotoluène) par une séquence analogue *via* **7**, **8** et **9** sur lequel est pratiquée une réaction ($S_{RN}1$) avec l'énolate de pinacolone menant à la β -aryl cétone *ortho* aminée [II] précurseur de **10**.

Un substrat homologue de **14** portant en position 6 une fonction phosphonate est accessible à partir de $ArNH_2FI$ **15** qui porte un bon nucléofuge pour une réaction par mécanisme $S_{RN}1$ livrant $ArNu_1FNH_2$ **16** qui a conservé intégralement son fluor. La bromation de **16** livre **17** qu'il est nécessaire d'oxyder pour obtenir $ArNu_1NO_2BrF$ **18** sur lequel la substitution du fluor en *para* sera effectuée par la 1-méthylpipérazine

* Correspondance et tirés à part



Conditions et réactifs a) $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMSO}$, 80°C ; b) $\text{Fe}/\text{SO}_4\text{Fe}$, OH_2 ; reflux; c) NBS/DMF , t° amb; d) $\text{tC}_4\text{H}_9\text{COCH}_3$, $\text{tC}_4\text{H}_9\text{OK}$, **4** ou **9**, NH_3 liq (-33°C), h v.

Schéma 1. Accès aux indoles isomères **5** et **10**.

par une réaction ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$). Enfin, la fonction amine est restaurée pour obtenir $\text{ArNu}_1\text{Nu}_2\text{NH}_2\text{Br}$ **20**, porteur d'une fonction NH_2 compatible avec la réaction ($\text{S}_{\text{RN}}1$) finale.

Ainsi, les deux synthons **14** et **20** sont utilisables pour la synthèse. Le premier traité avec l'énolate de la pinacolone livre le dérivé indolique **21**, substitué en position 5 par la 1-méthylpipérazine et le second livre de manière analogue le dérivé **22** disubstitué en position 5 et 7 (schéma 2).

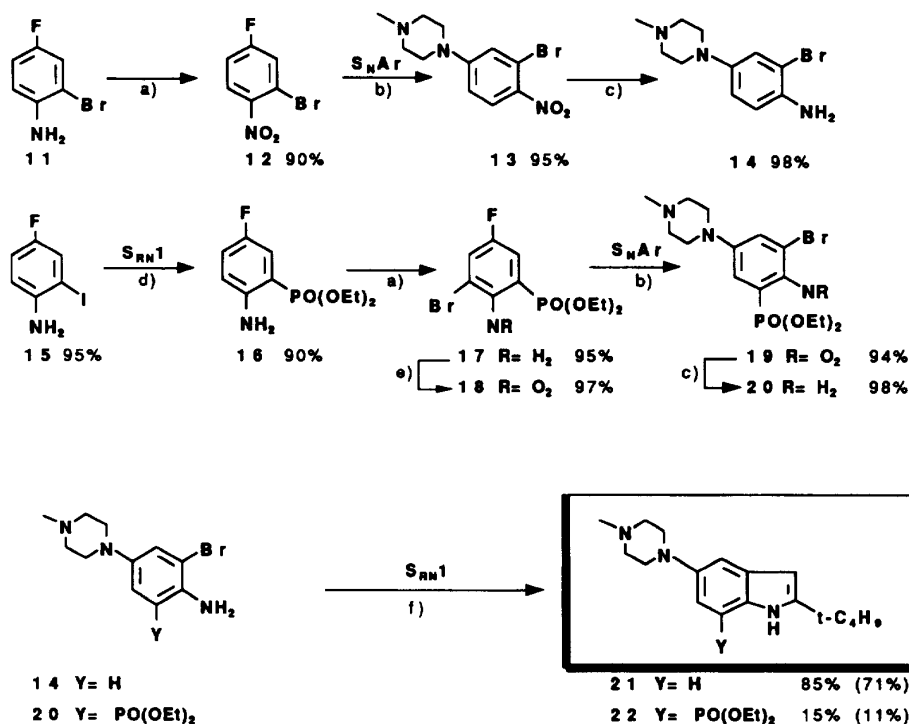
Benzazaphospholes

D'autres hétérocycles bicycliques sont également accessibles à partir de ces deux synthons. Ainsi, par exemple, une réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ pratiquée sur **14** avec le diéthyl phosphonate livre **23** que la réduction à l'hydruure d'aluminium lithium [8] convertit en phosphine **24**. Le traitement par le vétraldéhyde permet d'accéder au 1*H*-1,3-benzazaphosphole **25**, analogue phosphoré [9] du dérivé indolique **21** (schéma 3).

Benzothiazines

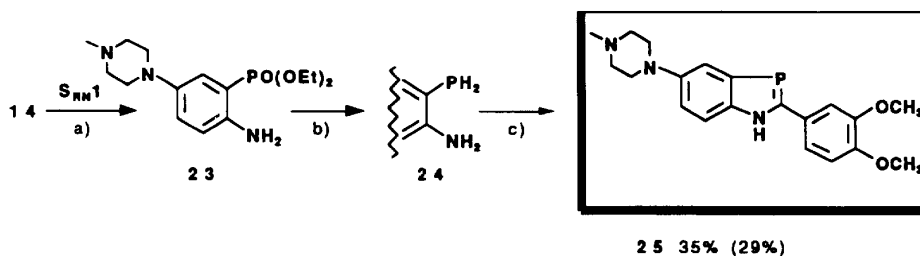
Les substituants Nu_1 et NH_2 portés par **4** sont compatibles avec le mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ et la réaction avec le phosphonate de diéthyle livre le produit disubstitué **26** porteur de deux substituants Nu_1 et Nu_2 introduits par une séquence $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ - $\text{S}_{\text{RN}}1$. Une manipulation fonctionnelle simple livre finalement l'hétérocycle bicyclique **28**, substitué par un groupe phosphonate en position 4.

Un système hétérocyclique **31** analogue de **28**, mais où le méthyl porté en position 4 est remplacé par la 1-méthylpipérazine est accessible à partir de **20**. La réaction avec l'anion du 2-mercapto éthanol dans les conditions de la réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ livre **29** avec un excellent rendement grâce à la présence du groupe électroattracteur $\text{PO}(\text{OEt})_2$ qui supprime les réactions secondaires de fragmentation observées lorsque ce nucléophile est opposé à des substrats benzéniques non désactivés par des groupes électroattracteurs convenables (schéma 4).



Conditions et réactifs a) NBS/DMF, t° amb; b) 1-méthylpipérazine, CO₃K₂/DMSO, 80°C; c) Fe/SO₄Fe, OH₂, reflux, 3 h; d) tC₄H₉OK, HPO(OEt)₂, NH₃ liq (-33°C), h v; e) O₂H₂ 90%, CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, reflux, 1 h; f) tC₄H₉COCH₃, tC₄H₉OK, 14 ou 20, NH₃ liq (-33°C), h v.

Schéma 2. Accès aux indoles isomères 21 et 22.



Conditions et réactifs a) tC₄H₉OK, HPO(OEt)₂, NH₃ liq (-33°C), h v; b) AlLiH₄; c) vératraldéhyde, APTS/benzène, reflux.

Schéma 3. Accès au benzazaphosphole 25.

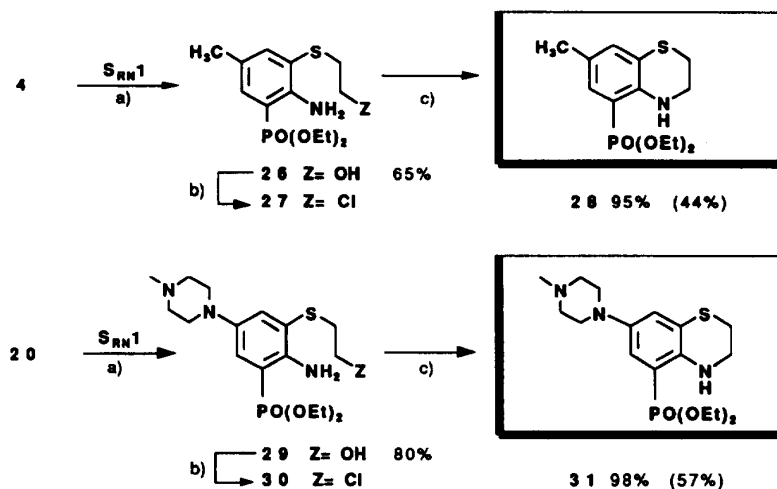
Hétérocycles tricycliques

La fluoro diamine **33** obtenue par réduction de **32** est bromée spécifiquement pour donner **34** et l'oxydation simultanée des deux fonctions amines livre le substrat ArNO₂NO₂FBr **35** dont la structure est celle d'un réactif de Sanger modifié [10, 11] et qui de manière prévisible doit donc subir une réaction S_NAr à haut rendement. Des réactions entre **35** et une série de nucléophiles Nu₁ (XCH₂CH₂OH, X = S, NH, NCH₃) conduisent aux composés **36-38** ArNu₁NO₂NO₂Br dont les deux groupes nitro sont simultanément réduits. A partir de **39a-41a** via **39b-41b** sont obtenus les hétérocycles **42-44** qui sont les substrats HetArNH₂Br appropriés pour

la réaction de S_{RN}1 finale avec Nu₂. L'énolate de pinacone conduit aux dérivés indoliques **45-47** qui présentent la particularité structurale de posséder un hétérocycle 1,4-thiazine ou 1,4-diazine accolés sur la face [f] à un noyau indole **45**, **46**, **47** (schéma 5).

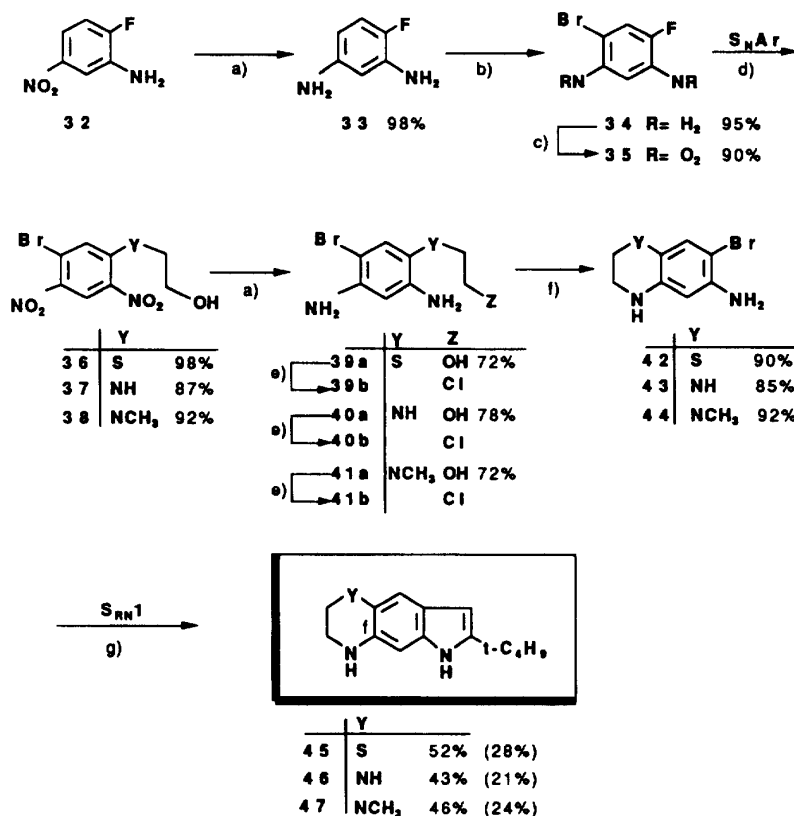
Conclusion

La synthèse de ces divers hétérocycles montre la flexibilité remarquable du mécanisme de la réaction de substitution nucléophile radicalaire en chaîne (S_{RN}1) qui rend aisée la combinaison avec des réactions (S_NAr).



Conditions et réactifs a) tC_4H_9OK , $HSCH_2CH_2OH$, NH_3 liq ($-33^\circ C$), h v; b) PCl_5/CH_2Cl_2 ; c) CO_3K_2/DMF , reflux.

Schéma 4. Accès aux benzothiazines 28 et 31.



Conditions et réactifs a) Fe/SO_4Fe , OH_2 , reflux; b) NBS/DMF , $t^\circ amb$; c) O_2H_2 90%, CF_3CO_2H , CH_2Cl_2 , reflux; d) $HSCH_2CH_2OH$ ou $NH_2CH_2CH_2OH$ ou $CH_3NHCH_2CH_2OH$, $CO_3K_2/DMSO$, $80^\circ C$; e) PCl_5/CH_2Cl_2 ; f) CO_3K_2/DMF , reflux; g) $tC_4H_9COCH_3$, tC_4H_9OK , NH_3 liq ($-33^\circ C$), h v.

Schéma 5. Accès aux hétérocycles tricycliques 45 et 47.

Le domaine synthétique pourrait être élargi en ajoutant aux exemples rapportés ici des réactions $S_{RN}1$ effectuées sur des substrats benzéniques porteurs d'au-

tres groupes compatibles ($CONH_2$, CH_2NH_2 , CO_2H) et des réactions S_NAr mettant en jeu d'autres nucléophiles (oxanions, phosphanions).

Partie expérimentale

Généralités

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ^1H (déplacements chimiques δ , ppm; constantes de couplage J , Hz) sont enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 SY. Les spectres de Masse (IE) sont enregistrés sur un appareil AEI MS 50. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de micro-analyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaque de silice Schleicher & Schull réf F 1500/LS 254 et les chromatographies préparatives sont effectuées sur plaques (CPP, solvant) ou sur colonne de silice Merck 60H (230-400 mesh) (CC, solvant).

Procédure générale pour la réaction $S_N\text{Ar}$

Le substrat (1 mmol), le nucléophile (1,5 mmol) et l'hydrogénéocarbonate de sodium (3 mmol) placés dans un bicol contenant du DMSO (10 mL) sont chauffés à 80°C. Après achèvement de la réaction (CCM) et retour à la température ambiante, la masse réactionnelle, diluée dans (90 mL) d'eau est extraite au chlorure de méthylène (3 \times 30 mL) puis lavée plusieurs fois à l'eau pour enlever l'excès de DMSO. Les phases organiques, lavées et séchées, livrent un brut qui est purifié.

• 2-[(5-Méthyl-2-nitrophényl)thio]éthanol **2**

1 traité pendant 15 min avec le 2-mercaptoéthanol selon le protocole général donne **2**. (0,206 g, 97%); F = 96-98°C.

RMN ^1H : 2,1 (s, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,2 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,9 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz), 7,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H, J = 8 Hz).

MS : 213 (M^+), 152, 120, 104.

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: C 50,69; H 5,20. Tr : C 50,3; H 5,04.

• 2-[(2-Amino-5-méthylphényl)thio]éthanol **3**

Le produit nitré **2** (1 équiv) est chauffé à reflux avec du fer (10 équiv) et du sulfate de fer (1 équiv) dans l'eau pendant 3 h. Une fois la réaction achevée, l'extraction et la purification (CC; CH_2Cl_2) livrent **3**. (0,175 g, 96%). huile.

RMN ^1H : 2,2 (s, 3H), 2,85 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,6 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,95 (s, 2H, NH_2), 6,65 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,9 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

MS : 183 (M^+), 150, 138.

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$: C 58,98; H 7,15. Tr : C 58,7; H 7,08.

• 2-[(2-Amino-3-bromo-5-méthylphényl)thio]éthanol **4**

A une solution de **3** (0,2 g, 1 mmol) dans l'éthanol, on ajoute du NBS (0,17 g, 1 mmol). Après agitation à la température ambiante, l'extraction et la purification (CC) livrent **4**. (0,222 g, 85%). F = 76-77°C.

RMN ^1H : 2,2 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 4 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H).

MS : 262 (M^+), 230 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 151 (230-Br).

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNOS}$: C 41,23; H 4,61. Tr : C 41,11; H 4,4.

Procédure générale pour la réaction $S_{\text{RN}}1$

Les réactions sont effectuées dans un ballon tricol de 100 mL en Pyrex, préalablement séché, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant contenant un mélange d'acétone et de carboglace et purgé à l'argon. L'ammoniac est condensé (50-60 mL) puis on introduit alors successivement le *tert*-butylate de potassium fraîchement sublimé, le nucléophile et, après 1 à 2 min, le substrat. La solution est agitée et irradiée par une lampe à vapeur de mercure haute pression Hanovia 400 W (λ max 360, 400-440, 540-580 nm) refroidie par circulation d'eau et placée à 3 cm du ballon. L'évolution de la réaction est suivie en prélevant par siphonnage un aliquot qui est extrait comme ci-dessous et examiné sur CCM. Une fois l'irradiation terminée, la réaction est stoppée par addition de chlorure d'ammonium et le résidu obtenu après évaporation de l'ammoniac est repris dans 50 mL d'eau. L'extraction au chlorure de méthylène (4 \times 30 mL) suivie du lavage à l'eau et du séchage sur sulfate de sodium anhydre livre un produit brut qui est purifié.

• 2-[(2-*tert*-Butyl-7-méthyl-1H-indol-5-yl)thio]éthanol **5**

L'irradiation pendant 2 h d'une solution de **4** (0,13 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80 μL , 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5) livre **5**. (0,098 g, 75%); huile.

RMN ^1H : 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,9 (s, 1H, NH).

MS : 263 (M^+).

Anal calc % pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOS}$: C 68,40; H 8,04. Tr : C 68,65; H 7,77.

• 2-[(3-Méthyl-4-nitrophényl)thio]éthanol **7**

La réaction $S_{\text{N}}\text{Ar}$ pratiquée sur **6**, après 15 min à 80°C livre **7**. (0,208 g, 98%); F = 50-52°C.

RMN ^1H : 2,6 (s, 3H), 3,2 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,2 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 8 Hz).

MS : 213 (M^+), 196, 182, 169, 152, 136.

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: C 50,69; H 5,20. Tr : C 50,57; H 5,05.

• 2-[(4-Amino-3-méthylphényl)thio]éthanol **8** obtenu par la méthode décrite pour **3**

(0,175 g, 96%); huile.

RMN ^1H : 2,1 (s, 3H), 2,8 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,4 (s, 2H), 3,5 (t, 2H, J = 6 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,1 (dd + s, 2H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz).

MS : 183 (M^+), 152, 138, 108.

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$: C 58,98; H 7,15. Tr : C 59,24; H 7,16.

• 2-[(4-Amino-3-bromo-5-méthylphényl)thio]éthanol **9** obtenu par le protocole décrit pour **4**

(0,238 g, 91%); F = 53-54°C.

RMN ^1H : 2,15 (s, 3H), 2,25 (t, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H).

MS : 262, 230 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 151 (230-Br).

Anal calc % pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNOS}$: C 41,23; H 4,61. Tr : C 41,57; H 4,56.

• 2-[(2-*tert*-Butyl-7-méthyl-1H-indol-5-yl)thio]éthanol **10**

La réaction $S_{\text{RN}}1$ pratiquée pendant 2 h sur une solution de **9** (0,13 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80 μL , 1 mmol) et de

tert-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) livre **10**. (0,078 g, 60%); huile.

RMN ¹H : 1,4 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 6 (s, 1H), 7,1 (d, 1H, *J* = 1 Hz), 7,3 (d, 1H, *J* = 1 Hz), 8 (s, 1H).

MS : 263 (M⁺).

Anal calc % pour C₁₅H₂₁NOS : C 68,40; H 8,04. Tr : C 68,55; H 7,89.

• 3-Bromo-4-fluoro-1-nitrobenzène **12**

Dans un ballon de 150 mL placé dans un bain de glace on introduit H₂O₂ (90%) (3,6 mmol) en solution dans (25 mL) de CH₂Cl₂ et l'anhydride trifluoroacétique (20 mL). Après 15 min d'agitation, le bain est retiré on additionne **11** (1 mmol) dissous dans quelques gouttes de CH₂Cl₂ et on chauffe à reflux pendant 1 h. L'extraction et la purification (CC, CH₂Cl₂/heptane, 5/95) livrent **12**. (0,197 g, 90%); F = 158-160°C.

RMN ¹H : 7,2 (td, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,5 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,95 (td, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz).

MS : 219 (M⁺).

Anal calc % pour C₆H₃BrFNO₂ : C 32,87; H 1,37. Tr : C 32,66; H 1,52.

• 1-(3-Bromo-4-nitrophényl)-4-méthylpipérazine **13**

La réaction entre **12** et la 1-méthylpipérazine selon la méthode générale pour la S_NAr (30 min), après purification (CC, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) livre **13**. (0,284 g, 95%); F = 90-92°C.

RMN ¹H : 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H, *J* = 6 Hz), 3,4 (t, 4H, *J* = 6 Hz), 6,67 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8 (d, 1H, *J* = 8 Hz).

MS : 299 (M⁺), 257, 228, 198.

Anal calc % pour C₁₁H₁₄BrN₃O₂ : C 44,17; H 4,38. Tr : C 44,5; H 4,63.

• 2-Bromo-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline **14**

La réduction de **13** par la méthode utilisée pour obtenir **3** livre **14**. (0,264 g, 98%); huile.

RMN ¹H : 2,35 (s, 3H), 2,5 (t, 4H, *J* = 6 Hz), 3 (t, 4H, *J* = 6 Hz), 3,8 (s, 2H, NH₂), 6,75 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,8 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz).

MS : 270 (M⁺).

Anal calc % pour C₁₁H₁₆BrN₃ : C 48,90; H 5,97. Tr : C 49,16; H 5,89.

• 4-Fluoro-2-iodoaniline **15**

Dans un ballon on introduit la 4-fluoro aniline (0,15 g, 1,2 mmol), NaHCO₃ (0,12 g, 1,8 mmol), de l'iode (0,25 g, 1 mmol) et de l'eau (25 mL). Après agitation pendant 1 h, l'extraction et la purification livrent **15**. (0,27 g, 95%); huile foncée.

RMN ¹H : 3,9 (s, 2H), 6,6 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 8 Hz), 6,9 (td, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz).

MS : 237 (M⁺).

Anal calc % pour C₆H₅FIN : C 30,37; H 2,11. Tr : C 30,56; H 2,43.

• (2-Amino-5-fluorophényl)phosphonate de diéthyle **16**

La réaction S_{RN}1 pratiquée pendant 90 min sur une solution de **15** (0,17 g, 1 mmol), de phosphonate de diéthyle (200 μL, 1,2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium

(0,15 g, 1,2 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP, CH₂Cl₂) livre **16**. (0,246 g, 90%); huile.

RMN ¹H : 1,3 (t, 6H, *J* = 6 Hz), 3,9 (s, 2H), 4,15 (q, 4H, *J* = 6 Hz), 6,6 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz), 6,85 (td, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz).

MS : 274 (M⁺).

Anal calc % pour C₁₀H₁₅FNO₃P : C 32,08; H 4,01. Tr : C 32,27; H 4,07.

• (2-Amino-3-bromo-5-fluorophényl)phosphonate de diéthyle **17** obtenu par la méthode décrite pour **4**

(0,31 g, 95%); huile.

RMN ¹H : 1,2 (t, 6H, *J* = 6 Hz), 4,1 (q, 4H, *J* = 6 Hz), 5,5 (s, 2H), 7,15 (ddd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz).

MS : 326 (M⁺), 297 (M⁺-C₂H₄), 269 (297-C₂H₆), 251.

Anal calc % pour C₁₀H₁₄BrFNO₃P : C 36,80; H 4,29. Tr : C 36,55; H 4,02.

• (3-Bromo-5-fluoro-2-nitrophényl)phosphonate de diéthyle **18**

L'oxydation de **17** (0,650 g, 2 mmol) après reflux de 2 h selon le protocole décrit pour **12** livre **18**. (0,663 g, 97%); huile.

RMN ¹H : 1,2 (t, 6H, *J* = 6 Hz), 4,25 (q, 4H, *J* = 6 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,8 (ddd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz).

MS : 342 (M⁺), 325 (M⁺-C₂H₅), 295 (325-NO), 267 (295-C₂H₄).

Anal calc % pour C₁₀H₁₂BrFO₅P : C 35,08; H 3,50. Tr : C 35,25; H 3,35.

• 3-Bromo-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-nitrophényl]phosphonate de diéthyle **19**

La réaction S_NAr pratiquée sur **18** (0,40 g, 1 mmol) livre **19**. (0,409 g, 94%); huile.

RMN ¹H : 1,25 (t, 6H, *J* = 6 Hz), 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 4H), 3,6 (t, 4H), 4,25 (q, 4H, *J* = 6 Hz), 7,2-7,6 (m, 2H).

MS : 436 (M⁺) 405 (M⁺-CH₃).

Anal calc % pour C₁₅H₂₃BrN₃O₅P : C 41,28; H 5,27. Tr : C 41,23; H 5,13.

• [2-Amino-3-bromo-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]phosphonate de diéthyle **20**

La réduction de **19** (0,40 g, 1 mmol) selon le protocole utilisé pour **2** donne **20**. (0,4 g, 98%); huile.

RMN ¹H : 1,3 (t, 6H, *J* = 6 Hz), 2,3 (s, 3H), 2,55 (t, 4H), 3 (t, 4H), 4,15 (q, 4H, *J* = 6 Hz), 5,2 (s, 2H, NH₂), 7,1 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,25 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz).

MS : 406 (M⁺), 377 (M⁺-C₂H₅), 349 (377-C₂H₄), 334 (349-CH₃), 306, 260.

Anal calc % pour C₁₅H₂₅BrN₃O₃P : C 44,35; H 6,20. Tr : C 44,28; H 6,12.

• 2-tert-Butyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-indole **21**

La réaction S_{RN}1 pratiquée pendant 30 min sur une solution de **14** (0,1 g, 0,5 mmol), de pinacolone (160 μL, 2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,24 g, 2 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) livre **21**. (0,115 g, 85%); huile.

RMN ¹H : 1,35 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 3,15 (t, 4H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,1 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,2 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,85 (s, 1H).

MS : 271 (M⁺), 255 (M⁺-CH₃), 200.

Anal calc % pour C₁₇H₂₅N₃ : C 75,23; H 9,28. Tr : C 75,35; H 9,19.

• *2-tert-Butyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-indol-7-yl]phosphonate de diéthyle 22*

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 30 min sur une solution de **20** (0,2 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80 μ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (1 mmol; 0,12 g) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 95/5) livre **22**. (0,03 g, 10-15%); pâte.

RMN 1H : 1,2 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 1,5 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 3,2 (t, 4H), 4,2 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 6,2 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,3 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 9,2 (s, 1H).

MS : 407 (M^+).

Anal calc % pour $C_{21}H_{34}N_3O_3P$: C 61,90; H 8,41. Tr : C 61,53; H 8,13.

• *[2-Amino-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]phosphonate de diéthyle 23*

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 3 h sur une solution de **14** (0,17 g, 1 mmol), de phosphonate de diéthyle (200 μ L, 1,2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,15 g, 1,2 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 99/1) livre **23**. 10-15%, (0,2 g, 60%), (KI, 1 mmol); huile.

RMN 1H : 1,25 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H), 3,1 (t, 4H), 4,15 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 4,8 (s, 2H), 6,6 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,05 (m, 2H).

MS : 327 (M^+), 299, 256, 242.

• *2-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-1,3-benzazaphosphole 25*

L'aminophosphine **24** (1 mmol), condensée avec le véraldéhyde (1 mmol), de l'acide *p*-toluène-sulfonique (0,01 mmol) et chauffé à reflux dans le benzène pendant 3 h livre **25**. (0,13 g, 35%); huile.

RMN 1H : 2,4 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 3,1 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,1 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,9 (s, 1H).

MS : 369 (M^+).

Anal calc % pour $C_{20}H_{24}N_3O_2P$: C 65,03; H 6,55. Tr : C 65,53; H 6,33.

• *{2-Amino-3-[(2-hydroxyéthyl)thio]-5-méthylphényl}phosphonate de diéthyle 26*

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 90 min sur une solution de **4** (0,08 g, 0,5 mmol), de phosphonate de diéthyle (140 μ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP, CH_2Cl_2) livre **26**. (0,103 g, 65%); huile.

RMN 1H : 1,3 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 3,2 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 5,6 (s, 2H, NH_2), 7,2 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7,4 (d, 1H, J_{neg}).

MS : 319 (M^+); Anal calc % pour $C_{13}H_{22}NO_4PS$: C 48,89; H 6,94. Tr : C 48,68; H 6,76.

• *(7-Méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-5-yl)phosphonate de diéthyle 28*

Le composé **26**, dissous dans CH_2Cl_2 , réagit instantanément avec PCl_5 pour donner **27**, qui est extrait et chauffé à reflux dans le DMF avec K_2CO_3 pendant 1 h livre **28**. (0,285 g, 95%); huile.

RMN 1H : 1,5 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 1,7 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 4,15 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 2H).

MS : 301 (M^+).

Anal calc % pour $C_{13}H_{20}NO_3PS$: C 51,82; H 7,69. Tr : C 51,68; H 6,56.

• *{2-Amino-3-[(2-hydroxyéthyl)thio]-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl}phosphonate de diéthyle 29*

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 60 min sur une solution dans l'ammoniac liquide de **20** (0,2 g, 0,5 mmol), de mercapto-2-éthanol (110 μ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 99/1) livre **29**. (0,17 g, 80%); huile.

RMN 1H : 1,4 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H), 2,9 (m, 2H), 3 (t, 4H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 4,15 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 5,65 (s, 2H, NH_2), 7,1 (dd, 1H, $J = 13$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,3 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

MS : 403 (M^+), 375 ($M^+ - C_2H_4$).

Anal calc % pour $C_{17}H_{30}N_3O_4PS$: C 50,61; H 7,49. Tr : C 50,55; H 7,54.

• *[7-(4-Méthylpipérazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-5-yl]phosphonate de diéthyle 31*
préparé à partir de **29** selon le protocole décrit pour **28**

(0,38 g, 98%); huile.

RMN 1H : 1,4 (t, 6H, $J = 6$ Hz), 2,4 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,1 (t, 4H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 6,6 (s, 1H), 6,8 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 6,86 (s, 1H).

MS : 385 (M^+).

Anal calc % pour $C_{17}H_{28}N_3O_3PS$: C 52,97; H 7,32. Tr : C 52,72; H 7,35.

• *4-Fluorobenzène-1,3-diamine 33*

La réduction de **32** (0,39 g, 1 mmol) selon le protocole décrit pour **3** livre **33**. (0,123 g, 98%); huile.

RMN 1H : 3,5 (s, 4H), 6-6,1 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H, $J = 11$ Hz, $J = 8,5$ Hz).

MS : 126 (M^+).

Anal calc % pour $C_6H_7FN_2$: C 57,14; H 5,55. Tr : C 57,36; H 5,35.

• *4-Bromo-6-fluoro benzène-1,3-diamine 34*

La bromation de **33** (0,24 g, 1 mmol) selon la méthode décrite pour **3** livre **34**. (0,39 g, 95%); F = 114-115°C.

RMN 1H : 3,6 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 6,1 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

MS : 205 (M^+), 176, 98.

Anal calc % pour $C_6H_6BrFN_2$: C 35,29; H 2,94. Tr : C 35,14; H 2,78.

• *1-Bromo-5-fluoro-2,4-dinitrobenzène 35*

L'oxydation de **34** selon le protocole utilisé pour obtenir **12** livre **35**. (0,24 g, 90%); F = 87-89°C.

RMN 1H : 7,9 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 9 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz).

MS : 265 (M^+), 233, 184.

Anal calc % pour $C_6H_2BrFN_2O_4$: C 27,17; H 0,75. Tr : C 27,35; H 0,72.

• *2-[(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)thio]éthanol 36*

35 traité par le 2-mercaptoéthanol selon la méthode générale de S_NAr donne **36**. (0,316 g, 98%); F = 95-96°C.

RMN 1H : 2,5 (t, 1H), 3,5 (t, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

MS : 323 (M^+).

Anal calc % pour $C_8H_7BrN_2O_5S$: C 29,74; H 2,18. Tr : C 29,6; H 2,21.

• *2-[(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)amino]éthanol 37*

35 traité avec l'éthanolamine selon la méthode générale de S_NAr donne **37**. (0,266 g, 87%); F = 160-162°C.

RMN 1H : 2,5 (t, 1H), 3 (s, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

MS : 306 (M^+), 274, 228.

Anal calc % pour $C_8H_8BrN_3O_5$: C 31,39; H 2,63. Tr : C 31,32; H 2,75.

• 2-[(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)méthyl]amino]éthanol **38**

35 traité par le 2-méthylaminoéthanol selon la méthode générale de S_NAr donne **38**. (0,294 g, 92%); F = 68-70°C.

RMN 1H : 2,3 (t, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

MS : 320 (M^+), 299, 242, 214, 196.

Anal calc % pour $C_9H_{10}BrN_3O_5$: C 33,77; H 3,15. Tr : C 33,54; H 3,1.

• 2-[(5-Bromo-2,4-diaminophényl)thio]éthanol **39a**

La réduction de **36** par la méthode générale, fournit **39a**. (0,189 g, 72%); huile.

RMN 1H : 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 263 (M^+).

Anal calc % pour $C_8H_{11}BrN_2OS$: C 36,51; H 4,21. Tr : C 36,35; H 4,23.

• 2-[(5-Bromo-2,4-diaminophényl)amino]éthanol **40a**

La réduction de **37** par la même méthode, fournit **40a**. (0,191 g, 78%); huile.

RMN 1H : 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (s, 1H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 246 (M^+).

Anal calc % pour $C_8H_{12}BrN_3O$: C 39,04; H 4,91. Tr : C 39,42; H 4,9.

• 2-[(5-Bromo-2,4-diaminophényl)méthyl]amino]éthanol **41a**

La réduction de **38** par la même méthode, fournit **41a**. (0,187 g, 72%); huile.

RMN 1H : 2,5 (s, 3H), 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 260 (M^+).

Anal calc % pour $C_9H_{14}BrN_3O$: C 41,55; H 5,42. Tr : C 41,9; H 5,51.

• 7-Bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-amine **42**

La méthode utilisée pour obtenir **28**, pratiquée sur le composé **39a**, livre **42**. (0,22 g, 90%); huile.

RMN 1H : 3 (t, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,8 (t, 2H), 6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,7 (s, 1H).

MS : 245 (M^+).

Anal calc % pour $C_8H_9BrN_2S$: C 39,20; H 3,70. Tr : C 39,54; H 3,78.

• 7-Bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-6-amine **43**

La même méthode appliquée à **40a** fournit **43**. (0,19 g, 85%); huile.

RMN 1H : 2,9 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5 (t, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

MS : 228 (M^+).

Anal calc % pour $C_8H_{10}BrN_3$: C 42,13; H 4,42. Tr : C 42,35; H 4,4.

• 7-Bromo-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-6-amine **44**

La même méthode appliquée à **41a** fournit **44**. (0,222 g, 92%); huile.

RMN 1H : 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,1 (s, 1H), 7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

MS : 242 (M^+).

Anal calc % pour $C_9H_{12}BrN_3$: C 44,65; H 5,00. Tr : C 44,65; H 4,82.

• 7-tert-Butyl-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-g]-1,4-benzothiazine **45**

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 30 min sur **42** (0,2 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80 μ L, 1 mmol) et le *tert*-butylate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 95/5) livre **45**. (0,06 g, 52%); huile.

RMN 1H : 1,4 (s, 9H), 2,7 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 6,1 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

MS : 246 (M^+), 221, 206.

Anal calc % pour $C_{14}H_{18}N_2S$: C 68,25; H 7,36. Tr : C 68,44; H 7,56.

• 7-tert-Butyl-2,3,4,6-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]quinoxaline **46**

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 30 min sur **43** (0,12 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80 μ L, 1 mmol) et le *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 95/5) livre **46**. (0,05 g, 43%); huile.

RMN 1H : 1,3 (s, 9H), 3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 6 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,2 (s, 1H).

MS : 229 (M^+), 214, 198.

Anal calc % pour $C_{14}H_{19}N_3$: C 73,32; H 8,35. Tr : C 73,52; H 8,19.

• 7-tert-Butyl-1-méthyl-2,3,4,6-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]quinoxaline **47**

La réaction $S_{RN}1$ pratiquée pendant 30 min sur **44** (0,2 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80 μ L, 1 mmol) et le *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH_2Cl_2 /MeOH, 95/5) livre **47**. (0,055 g, 46%); huile.

RMN 1H : 1,3 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

MS : 243 (M^+), 227, 198.

Anal calc % pour $C_{15}H_{21}N_3$: C 74,03; H 8,70. Tr : C 74,15; H 8,6.

Références

- 1 Bunnett JF, *Acc Chem Res* (1978) 11, 413 et références citées
- 2 Rossi RA, de Rossi RH, *Aromatic Substitution by the $S_{RN}1$ Mechanism*. ACS Monograph 178, Washington DC 1983
- 3 Beugelmans R, *Bull Soc Chim Belge* (1977) 93, 547
- 4 Norris RK, *Nucleophilic Coupling with Aryl Radicals*. Comprehensive Organic Synthesis, vol 4, p 451, Trost BM Ed, Pergamon, Oxford, 1991
- 5 Beugelmans R, Chbani M, *New J Chem* (1994) 18, 949
- 6 Estel L, Marsais F, Queguiner G, *J Org Chem* (1988) 53, 2740
- 7 Rossi R, *Acc Chem Res* (1982) 15, 164
- 8 Issleib K, Vollmer R, *Z Chem* (1978) 18, 451
- 9 Issleib K, Vollmer R, Oehme H, Meyer H, *Tetrahedron Lett* (1978) 19, 441
- 10 Schroeder WA, Legette J, *J Am Chem Soc* (1953) 75, 4612 et références citées
- 11 Pirkle WH, Gates M, *J Org Chem* (1965) 30, 1769