

This article was downloaded by:  
On: 30 January 2011  
Access details: Access Details: Free Access  
Publisher Taylor & Francis  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### DERIVES PHOSPHORYLES DES METHYL-1 ET METHYL-2 AMINO-2 ETHANETHIOLS

Anne Breque<sup>a</sup>; Philippe Savignac<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Equipe CNRS-IRCHA, Thiais, France

**To cite this Article** Breque, Anne and Savignac, Philippe(1980) 'DERIVES PHOSPHORYLES DES METHYL-1 ET METHYL-2 AMINO-2 ETHANETHIOLS', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 8: 1, 89 — 93

**To link to this Article: DOI:** 10.1080/03086648008078167

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078167>

### PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## DERIVES PHOSPHORYLES DES METHYL-1 ET METHYL-2 AMINO-2 ETHANETHIOLS

ANNE BREQUE et PHILIPPE SAVIGNAC

Equipe CNRS-IRCHA, 2-8 rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

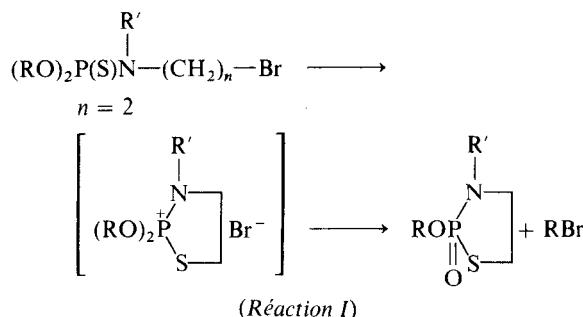
(Received June 19, 1979)

Nous avons étudié la réactivité des bromo-2-propylamine et méthyl-1-bromo-2-éthylamine avec le 0,0-diéthylchlorothiophosphate. Les hétérocycles, thiazaphospholanes-1,3,2 et propylène-imines thiophosphorylées, provenant du réarrangement des intermédiaires  $\beta$ -bromés ont ainsi été obtenus.

The reactivity of 2-bromopropylamine and 1-methyl-2-bromoethylamine with 0,0-diethylchlorothiophosphate is studied. Various heterocycles, 1,3,2-thiazaphospholanes and thiophosphorylated propylene-imines, have been obtained through the rearrangement of  $\beta$ -brominated intermediates.

### INTRODUCTION

La condensation d'une amine  $\beta$ -bromée sur un 0,0-dialkylchlorothiophosphate conduit à un thiophoramide  $\beta$ -bromé<sup>1</sup> particulièrement instable à température ambiante qui subit à la chaleur un réarrangement en *oxo*-2-thiazaphospholane-1,3,2 (réaction I).



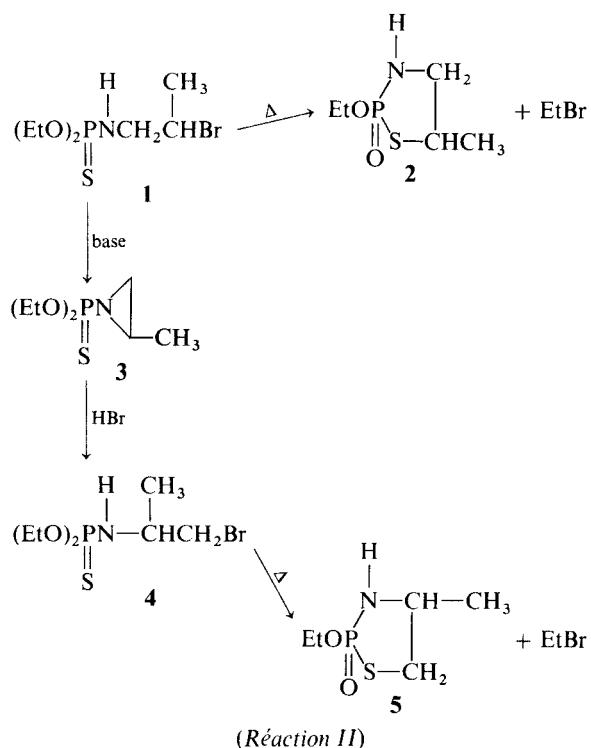
Ce réarrangement qui peut être assimilé à celui de Michaelis-Arbuzov doit, par analogie avec les

diverses données relatives à cette réaction, procéder en deux étapes: formation d'un sel de phosphonium par attaque  $SN_2$  de l'atome de soufre sur le carbone porteur du brome, puis déalcoylation de l'alcoxyphosphonium par l'anion déplacé.

Si l'on admet ce mécanisme de réaction on s'attend à observer des différences de comportement des 0,0-dialkylthiophoramides  $\beta$ -bromés en fonction des substituants portés par les atomes d'azote ou de carbone. Ainsi la substitution du brome par le chlore rend le thiophoramide stable<sup>2</sup> et sa transformation en dérivé cyclique ne se déroule que dans des conditions très énergiques. Également l'introduction de substituants en position  $\beta$  doit conduire à une meilleure stabilité des intermédiaires tout en offrant des possibilités réactionnelles nouvelles; c'est ce dernier point de vue que nous nous proposons de développer ici en étudiant les thiophoramides dérivés des bromo-2-propylamine et méthyl-1-bromo-2-éthylamine.

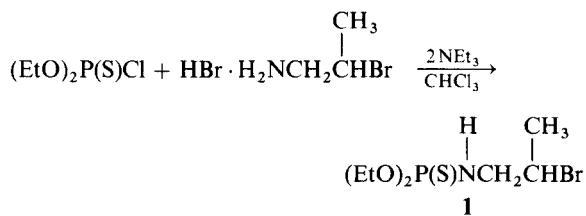
*Préparation et Réactivité des Thiophosphoramides Dérivés de la bromo-2-Propylamine*

L'ensemble des réactions est rassemblé en II (Réaction II).



(Réaction II)

La bromo-2-propylamine obtenue par bromuration de l'hydroxy-2-propylamine selon Cortese<sup>3</sup> est condensée sur le 0,0-diéthylchlorothiophosphate à température ambiante et dans le chloroforme pour conduire à un produit unique le diéthyl N-2-bromopropylthiophosphoramido (1) avec un rendement satisfaisant (85–90%) (Réaction III).



(Réaction III)

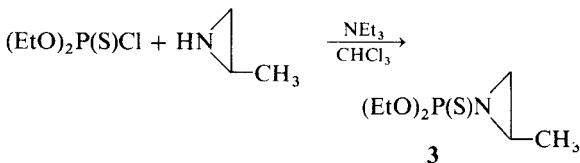
La présence du groupe méthyle n'induit pas de réaction parasite de cyclisation de l'amino  $\beta$ -bromée antérieure à sa condensation sur le chlorure d'acide ainsi qu'il est parfois observé;<sup>4</sup> le produit (1) n'est souillé d'aucune impureté phosphorée ainsi que le montre son spectre de

<sup>31</sup>P: le thiophosphoramido (1) qui contient un brome secondaire est conservé à température ambiante sans signe apparent de transformation. Il peut également être distillé sous bon vide sans réarrangement. En fin de distillation des vapeurs de décomposition annoncent l'amorce d'une réaction de cyclisation (départ de EtBr) et seules les queues de distillation contiennent l'-oxo-2-méthyl-5-thiazaphospholane-1,3,2 (2).

La stabilisation de la forme acyclique par le groupe méthyle est compatible avec les observations relatives à la réaction de Michaelis-Arbuzov pour laquelle on observe une décroissance de la réactivité lorsque l'on passe d'un halogénure d'alkyle primaire à l'halogénure secondaire.<sup>5</sup>

Le chauffage préalable du thiophosphoramido  $\beta$ -bromé (1) à 100–110° suivi d'une distillation, conduit uniquement à l'oxo-2-méthyl-5-thiazaphospholane-1,3,2 (2).

En présence d'une base (EtO<sup>-</sup>/EtOH, ou NaH/THF) (1) (utilisé brut) évolue vers la formation du dérivé thiophosphorylé de la propylène imine (3) qui a été comparé à un échantillon obtenu directement à partir du 0,0-diéthylchlorothiophosphate et de la propylène imine (Rdt 93%) (Réaction IV). Les spectres de RMN du proton ainsi que les déplacements chimiques en <sup>31</sup>P des deux composés sont identiques.



(Réaction IV)

Additionnée à une solution d'acide chlorhydrique ou d'acide bromhydrique sec dans l'éther à –10°, la propylène imine thiophosphorylée (3) s'ouvre instantanément et à peu près quantitativement. L'attaque du carbone primaire de l'ion immonium asymétrique intermédiaire est nettement favorisée et la proportion de thiophosphoramido porteur d'un halogène primaire est supérieure à 90%. L'attaque de la position secondaire a lieu dans des proportions identiques (environ 8%) quel que soit l'halogène (Cl ou Br). L'intermédiaire obtenu (4) peu stable se réarrange spontanément à la distillation pour fournir l'oxo-2-méthyl-4-thiazaphospholane-1,3,2 (5).

L'ensemble des réactions est suivi en R.M.N. du <sup>31</sup>P; le Tableau I rassemble les caractéristiques physiques de chacun des composés préparés.

TABLEAU I

Composés	Eb/0.01	$\delta^{31}\text{P}$	Rdt %
1	107-110	+68.9	90 <sup>a</sup>
2	132-136	{+55.0 +57.0	70
3	57-59	+86.0	75-80
4	—	+67.6	96
5	134-137	{+50.5 +53.0	80

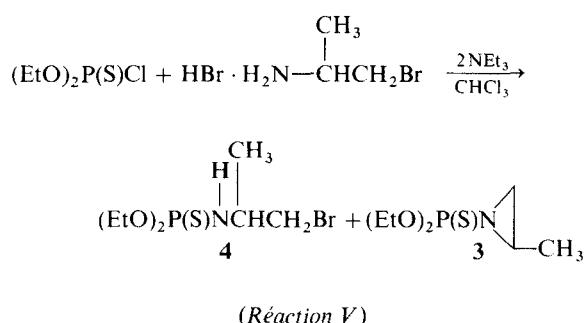
<sup>a</sup> Rendement en produit brut.

## *Préparation et Réactivité des Thiophosphoramides Dérivés de la Méthyl-1-bromo-2-éthylamine*

Une autre voie potentielle d'obtention de (4) est la condensation de la méthyl-1-bromo-2-éthylamine sur le 0,0,-diéthylchlorothiophosphate suivie de la cyclisation de l'intermédiaire ainsi obtenu.

La méthyl-1-bromo-2-éthylamine est préparée par ouverture de la propylène imine par l'acide bromhydrique aqueux (48 %); un lavage du bromhydrate par un mélange acétone-éther (50/50) fournit le produit recherché ( $F^\circ = 112\text{--}114^\circ\text{C}$ ).

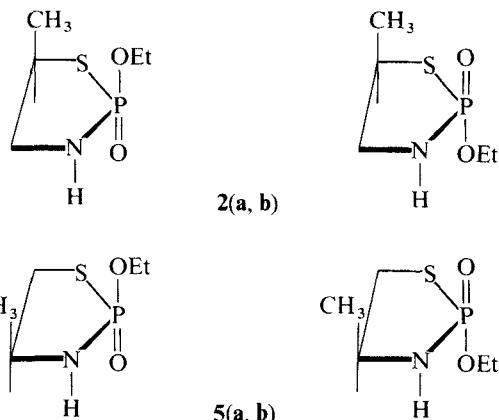
En présence d'un dialkylchlorothiophosphate à température ambiante dans le chloroforme cette amine ne conduit jamais à un produit unique; on observe toujours à côté du produit  $\beta$ -bromé attendu (4) la forme propylène imine thiophosphorylée (3) (Réaction V).



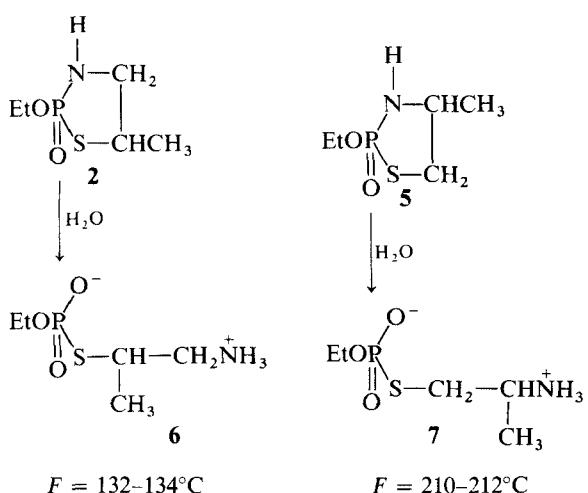
Quelle que soit la température de réaction (+5° ou +20°) on obtient toujours le mélange (3) + (4) dans les proportions de 40% pour (3) et 60% pour (4). Traité par l'éthylate de sodium dans l'éthanol ce mélange conduit à (3) seul. Ce phénomène a pu être étendu à d'autres amine  $\alpha$ -substituées  $\beta$ -bromées, telle l'éthyl-1-bromo-2-éthylamine qui lors de sa condensation sur un thioclorophosphate conduit également au mélange des deux

formes. Une explication vraisemblable est que l'amine  $\beta$ -bromée substituée en position  $\alpha$  réagit intramoléculairement plus vite qu'elle n'attaque le thiochlorophosphate; l'ion immonium intermédiaire formé pouvant alors soit réagir avec l'halogène pour régénérer le produit de départ soit réagir avec le chlorure d'acide: la première voie de préparation de (4) (Réaction II) se révèle donc nettement plus intéressante.

La différentiation des deux thiazaphospholanes isomères (**2**) et (**5**) n'est pas aisée en RMN du proton; en RMN du  $^{31}\text{P}$  on observe pour chaque composé deux signaux correspondant aux isomères (**a**) et (**b**).



En solution dans l'acétone ou l'acetonitrile les thiazaphospholanes (**2**) et (**5**) s'ouvrent au contact de l'eau avec rupture de la liaison P—N; les sels obtenus (**6**) et (**7**) ont des points de fusion très différents; ils ont été différenciés en RMN du proton à 250 MHz. Dans (**6**) le groupe méthyle



résonne à champ plus faible (0.76 ppm) que dans (7) (0.72 ppm); de plus dans (6) les protons ( $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ ) donnent un massif complexe (2.58 ppm) alors que dans (7) on a deux massifs distincts à (2.3 ppm) ( $-\text{CH}_2-$ ) et à (2.94 ppm) ( $-\text{CH}-$ ). En RMN du  $^{31}\text{P}$  (6) donne un signal à +18,4 ppm et (7) à +19,2 ppm.

## CONCLUSION

A partir d'une amine  $\beta$ -bromée unique, nous avons pu synthétiser directement les deux thiazaphospholanes isomères ainsi que les produits d'hydrolyse correspondants. Les rendements satisfaisants de chaque étape ainsi que la bonne sélectivité observée nous incitent à développer ce type de composé dans la perspective d'un intérêt biologique.

## EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

- leurs spectres de RMN du proton enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R 24 à 60 MHZ et Cameca à 250 MHZ, en solution dans  $\text{CCl}_4$  ou  $\text{D}_2\text{O}$  (pour les sels) le tétraméthylsilane (TMS) servant de référence interne pour les solvants organiques.
- leurs spectres de RMN du phosphore enregistrés sur appareil Brucker WH 90 à 36.4 MHZ ( $\text{H}_3\text{PO}_4$  en référence externe).

Les points de fusion sont pris par projection sur un banc de Kofler. Les analyses centésimales, conformes aux normes exigées ont été réalisées sur les deux sels répertoriés 6 et 7 dans le texte.

La bromo-2-propylamine a été préparée par la méthode de Cortese. La méthyl-1-bromo-2-éthylamine a été obtenue par ouverture de la propyleneimine par l'acide bromhydrique à 48% dans l'eau; le bromhydrate est lavé par un mélange acétone/éther (50/50).

### Synthèse du 0,0-diéthyl N-bromo-2-propyl thiophosphoramide 1

On dispose 0.1 mole de bromo-2-propylamine et 0.1 mole de 0,0-diéthylthioclorophosphate dans 250 ccm de chloroforme sec. En maintenant la température entre +15° et +20°C on additionne goutte à goutte une solution de 0.22 mole de triéthylamine dans 60 ccm de chloroforme. L'addition terminée le milieu est complètement homogène; on maintient sous agitation 3 h puis lave la solution à l'eau (3 × 50 ccm) sèche sur sulfate de magnésium et chasse le solvant; on récupère une huile distillée à la pompe à palette.

$$\text{Eb}/0.01 = 115-118^\circ\text{C} \quad n_D^{20} = 1,5020$$

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.3 (*t*, 6H); 1.65 (*d*, 3H); 2.83-3.66 (*m*, 4H) 3.93 (*m*, 4H)

IR: P = S à 640  $\text{cm}^{-1}$ .

### Synthèse du 0-éthyl-2-oxo-2-méthyl-5-thiazaphospholane-1,3,2 2

Identique au précédent. Lors de la distillation on chauffe le phosphoramido bromé quelques minutes à 150°C sous 3 mm dans un appareil de distillation, puis après départ du bromure d'éthyle on établit le vide maximum et distille.

$$\text{Eb}/0.01 = 135-139^\circ\text{C} \quad n_D^{20} = 1,5107$$

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.35 (*m*, 6H); 2.55-3.77 (*m*, 3H); 4. (*d.q.*, 2H); 5.5 (*m*, 1H)

IR: P = O à 1220  $\text{cm}^{-1}$ ; P-S à 580  $\text{cm}^{-1}$

### Synthèse du 0,0-diéthyl N-propylène thiophosphoramide 3

a) Le composé 1 fraîchement préparé, non distillé, mais débarrassé de toutes traces de solvant est dissout dans 25 ccm d'éthanol sec puis additionné à une solution d'éthylate de sodium (0.1 mole plus 10%, 7.5 g) dans 100 ccm d'éthanol sec. La température demeure entre 20° et 25°C. La précipitation de bromure de sodium est lente. On abandonne sous agitation une nuit, puis évapore l'éthanol sous vide reprend par 50 ccm d'eau, extrait au chloroforme (4 × 50 ccm) et sèche sur sulfate de magnésium. Le solvant évaporé on distille à la pompe à palette.

$$\text{Eb}/0.01 = 57-59 \quad n_D^{20} = 1,4739$$

b) On dispose 0.1 mole de propyleneimine et 0.11 mole de triéthylamine dans 250 ccm de chloroforme sec. En maintenant la température à 20°C on additionne goutte à goutte une solution de 0.1 mole de 0,0-diéthylthioclorophosphate dans 50 ccm de chloroforme. L'addition terminée, le milieu homogène est maintenu sous agitation 3 h à 20°C puis lave la solution à l'eau (3 × 50 ccm) sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant et distille (Rdt = 93%).

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.26 (*t*, 9H); 1.5-2.5 (*m*, 3H); 4. (*d.q.*, 4H).

### Synthèse de 0,0-diéthyl N-méthyl-1-bromo-2-éthylthiophosphoramide 4 et conversion en 0-éthyl-2-oxo-2-méthyl-4-thiazaphospholane-1,3,2 5

A une solution fraîchement préparée d'acide chlorhydrique dans l'éther sec ou d'acide bromhydrique (léger excès) on additionne goutte à goutte à -10° 0.1 mole de N-propylène thiophosphoramide 3 dilué dans 100 ccm d'éther sec. L'addition achevée on maintient sous agitation en laissant la température revenir à l'ambiente puis lave la solution éthérée plusieurs fois par une solution de bicarbonate, sèche sur sulfate de magnésium et évapore l'éther. L'huile obtenue 4 est chauffée graduellement sous vide dans un appareil de distillation; après départ du bromure d'éthyle on recueille 5  $\text{Eb}/0.01 = 134-138^\circ\text{C}$ .

Composé 4: RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 (*t*, 9H); 3.0-3.83 (*m*, 4H); 4.0 (*d.q.*, 4H)

Composé 5: RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.33 (*m*, 6H); 2.65-3.77 (*m*, 3H); 4. (*d.q.*, 2H) 5.45 (*m*, 1H).

### Préparation des sels 6 et 7

Les thiazaphospholanes distillés 2 et 5 sont dissous dans l'acétone ou l'acetonitrile; on additionne à ces solutions de l'eau distillée et abandonne 24 h à température ambiante. On

filtre l'abondant précipité formé lave plusieurs fois à l'acétone et sèche.

**6** F° = 132-134°C

RMN (D<sub>2</sub>O) (250 MHZ) 0.61 (*t*, 3H); 0.76 (*d*, 3H); 2.58 (*m*, 3H); 3.32 (d.q., 2H)

**7** F° = 210-212°C

RMN (D<sub>2</sub>O) (250 MHZ) 0.61 (*t*, 3H); 0.72 (*d*, 3H); 2.3 (*m*, 2H); 2.94 (*m*, 1H); 3.32 (d.q., 2H).

## BIBLIOGRAPHIE

1. P. Savignac, N. T. Thuong, et P. Chabrier, *C.R. Acad. Sci. C.*, **266**, 1791 (1968).  
P. Savignac, N. T. Thuong, et P. Chabrier, *C.R. Acad. Sci. C.*, **267**, 183 (1968).
2. G. G. Curtis et B. Buchner, U.S. 3.337.656 (CA. **68**: P. 86839u).
3. F. Cortese. *Organic Syntheses Col. Vol. II*, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. 91 (1943). D. L. Klayman, J. W. Lown, T. R. Sweeney, *J. Org. Chem.*, **30**, 2275 (1965). O. A. Reutov, A. S. Gudkova, G. M. Ostapchuk, V. G. Akimova. *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.*, **8**, 1922 (1968).
4. A. Streitwieser, *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York (1962).
5. R. G. Harvey, et E. R. de Sombre, *Topics in Phosphorous Chemistry*, Vol 1, John Wiley and Sons, New York, 1964.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions bien sincèrement M. Jean-Yves Lallemand (Ecole Normale Supérieure PARIS) pour la réalisation et l'interprétation des spectres à 250 MHZ.