

This article was downloaded by:

On: 28 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>

### SYNTHESE ET MECANISME DE FORMATION D'AMINOPHOSPHONATES SOUS ULTRASON

Cathy Hubert<sup>a</sup>; Bernard Garrigues<sup>a</sup>; Aurelio Munoz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hétérochimie Fondamentale et Appliquée ESA 5069, Université Paul Sabatier, Toulouse, Cedex, France

**To cite this Article** Hubert, Cathy , Garrigues, Bernard and Munoz, Aurelio(1999) 'SYNTHESE ET MECANISME DE FORMATION D'AMINOPHOSPHONATES SOUS ULTRASON', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 152: 1, 229 – 240

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509908031632

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426509908031632>

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.

## SYNTHESE ET MECANISME DE FORMATION D'AMINOPHOSPHONATES SOUS ULTRASONS

CATHY HUBERT, BERNARD GARRIGUES\* and AURELIO MUNOZ

*Hétérochimie Fondamentale et Appliquée ESA 5069, Université Paul Sabatier,  
118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex France*

*(Received January 19, 1999; In final form February 26, 1999)*

### Résumé

La réaction des phosphonates **1a**, **1b**, **1c** sur l'imine **2** suit un processus ionique et aucun effet ultrasonore n'a été observé. A partir du phosphonate **1d**, le mécanisme est complexe et se traduit par un processus ionique et radicalaire en parallèle. Cette dernière réaction est accélérée sous ultrasons.

*Mots clés:* phosphonate

### Abstract

Phosphonates **1a**, **1b**, **1c** react with imine **2** following a polar mechanism without any ultrasonic effect.

Starting with phosphonate **1d**, a more complex (polar and radical) mechanism has been pointed out. This latter reaction was accelerated under ultrasound.

*Keywords:* ; phosphonate; ultrasound

## INTRODUCTION

Il a été établi dans la littérature que les réactions en phase homogène sensibles aux ultrasons comportaient dans leur mécanisme réactionnel au moins une étape radicalaire <sup>[1-3]</sup>. Nous avons montré dans un travail précédent, que l'addition du diéthylphosphite sur des imines thiophéniques qui conduit aux aminophosphonates est très fortement accéléré sous ultrasons <sup>[4]</sup>. Les résultats que nous avons obtenus dans ce cas, nous permettent de pro-

\* Correspondence Author.

poser un mécanisme radicalaire faisant intervenir la coupure homolytique de la liaison P-H avec formation du radical  $(\text{EtO})_2\dot{\text{P}} = \text{O}$ . Ce mécanisme repose sur les arguments suivants: présence d'un temps d'induction, mise en évidence en RPE du radical  $(\text{EtO})_2\dot{\text{P}} = \text{O}$  par piégeage et enfin, l'influence des inhibiteurs de réactions radicalaires [5].

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier le mécanisme d'addition de différents hydrogène phosphonates, sous agitation classique et sous irradiation ultrasonore, sur une imine thiophénique.

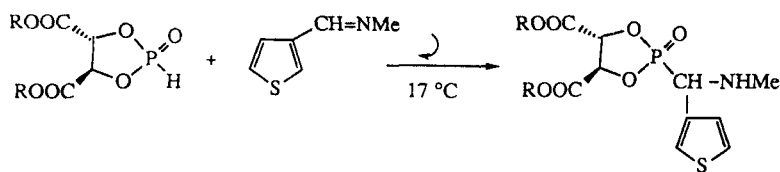
## RESULTATS

Nous avons préparé [6] 4 phosphonates à liaison P-H (**1a**, **1b**, **1c**, **1d**) que nous avons fait réagir avec l'imine **2**, dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées dans le cas du diéthylphosphite.

Nous nous sommes imposé les conditions standard suivantes:

- une concentration de l'imine et de phosphonate de 0,2 M soit 0,8 mmole dans 4 ml de solvant.
- nous avons choisi le toluène comme solvant afin de comparer les résultats avec les travaux déjà effectués.

Nous avons fait réagir à température ambiante le composé **1a** sur l'imine **2**:



**1a** R = butyl

**2**

**3a**

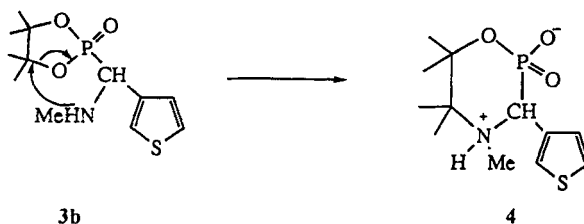
Une réaction très rapide se produit dès la mise en contact des réactifs. L'analyse du mélange réactionnel par RMN  $^{31}\text{P}$ , effectuée immédiatement après le mélange, montre la disparition rapide du signal du produit de départ, et l'apparition d'un pic à champ faible, caractéristique du produit d'addition. Ces résultats montrent que le composé **1a** réagit spontanément avec l'imine **2** à la température ambiante, sans l'aide d'initiateur de radi-

Un essai dans les conditions standard a montré que la réaction était encore trop rapide pour suivre son évolution. C'est pourquoi nous avons opéré à 17°C, dans le toluène (4mL) avec une concentration de 0,2M en réactif, sous agitation, pendant une heure.



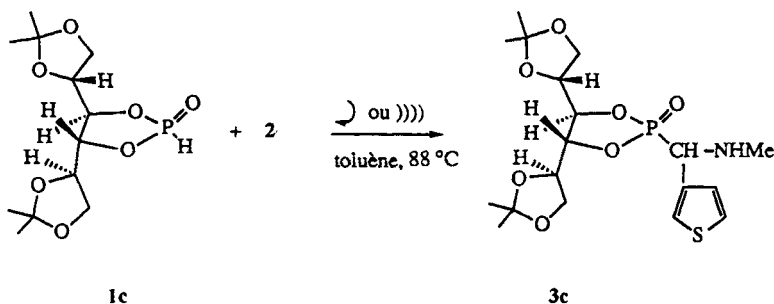
Le signal de RMN  $^{31}\text{P}$  à  $\delta = 7$  ppm est nettement blindé par rapport à celui de l'aminophosphonate attendu **3b** ( $\delta^{31}\text{P} = 31$ ). Les spectres de RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) montrent l'existence d'une liaison P-CH et une nette inéquivalence des deux atomes de carbone du reste pinacol et des groupements méthyle, ce qui incline à conclure qu'il reste inclus dans un système cyclique. Cependant, il ne s'agit pas d'un cycle dioxaphospholane 1,3,2 qui a pour effet de déblinder nettement les signaux de RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta^{31}\text{P}$  attendu = 30).

Nous pouvons proposer, une expansion de cycle par aminolyse:



On sait que les cycles 2-oxo-1,3,2-dioxaphospholanne sont facilement aminolysés [8–12]. La structure zwitterionique du composé **4** expliquerait en outre son manque de solubilité dans les solvants organiques.

Dans le but d'introduire des centres asymétriques susceptibles d'induire une diastéréosélectivité, tout en se maintenant dans les temps de réaction moyens de quelques minutes à une ou deux heures, nous avons fait réagir sur l'imine **2** le phosphonate **1c**.



Ce dernier présente deux carbones asymétriques inclus dans le cycle dioxophospholane 1,3,2. Nous nous trouvons dans la même situation qu'avec le phosphonate de tartrate de butyle. Cependant, nous pouvons supposer que l'effet inductif des deux restes exocycliques sera moins important, ce qui devrait se traduire par une réactivité moins grande.

En fait, dans les conditions standard et sous ultrasons, le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  présente au bout d'une heure le pic du produit de départ (40%), deux signaux à 41,1 et 40,7 ppm (30%, 30%). Des résultats comparables ont été observés sous agitation.

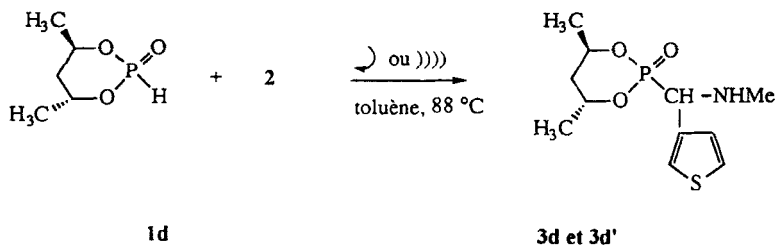
L'étude s'est résumée à une approche qualitative de la réaction: nous avons montré que l'addition du phosphonate **1c** sur l'imine **2**, comme dans le cas des composés **1a** et **1b** n'est pas sensible aux ultrasons. De façon surprenante, le composé **1c** réagit plus lentement que le phosphonate **1b** alors que les restes exocycliques de l'alditol exercent un effet électroattracteur qui augmente le caractère électrophile de l'atome de phosphore. Toutefois l'encombrement stérique des substituants exocycliques doit gêner lors de l'addition sur l'imine.

En résumé ces résultats permettent de dégager deux points importants:

- Les phosphonates cycliques à 5 chaînons sont très réactifs
- Aucun effet ultrasonore n'a été mis en évidence. Les réactions sont rapides et s'effectuent à température ambiante sauf pour le composé **1c**. On peut émettre l'hypothèse qu'elles ne suivent pas un mécanisme monoélectronique. On n'observe pas de signal en RPE, les initiateurs (AIBN) ou les inhibiteurs de réactions radicalaires n'ont aucun effet.

Pour compléter ces résultats, nous avons étudié la réaction avec un phosphonate présentant un cycle à 6 atomes (**1d**).

Avec le 2R,4R(-)pentanediol, nous avons introduit deux centres asymétriques. Il était intéressant de vérifier si l'on observait une induction asymétrique aussi bien sous ondes ultrasonores que sous agitation et l'on espérait également trouver une information sur l'intermédiaire radicalaire.



La mise au point de la réaction a été effectuée sur le phosphonate préparé à partir du mélange d'isomères (mésio et d,l). Dans les conditions standard, nous avons étudié l'avancement de la réaction des phosphonates isomères sur l'imine **2** (Fig. 1).

Ces deux courbes montrent que la réaction est sensible aux ultrasons. En particulier, sous agitation, on observe en 15 mn en RMN  $^{31}\text{P}$  un pic faible

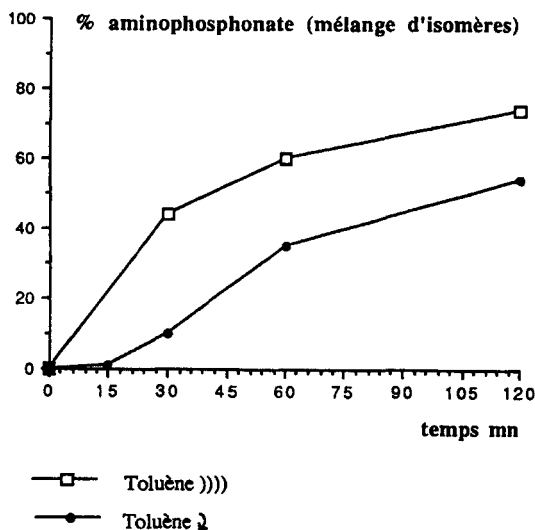


FIGURE 1 Pourcentage d'aminophosphonates **3d** en fonction du temps sous ultrasons et sous agitation classique

mais détectable. Le temps d'induction est inférieur à ce temps et nettement inférieur à celui du phosphonate de diéthyle <sup>[5]</sup>.

Nous avons fait réagir le phosphonate préparé à partir du 2R,4R(-)pentanediol optiquement actif (**1d**) dans les mêmes conditions. Le temps de réaction est fixé à deux heures. Nous avons porté dans le tableau I les résultats:

TABLEAU I Etude de la stéréosélectivité sous ultrasons et sous agitation

Conditions	)))) 2h	↺ 2h
Pourcentage <b>3d</b> + <b>3d'</b>	88	57
<b>3d</b> / <b>3d'</b>	0,95	1,11

Que ce soit sous agitation ou sous ultrasons, on obtient deux diastéréoisomères **3d** et **3d'** dans des proportions voisines.

En résumé, avec le phosphonate cyclique à 6 chaînons, nous avons mis en évidence un effet ultrasonore. Cet élément sera important pour la compréhension du mécanisme.

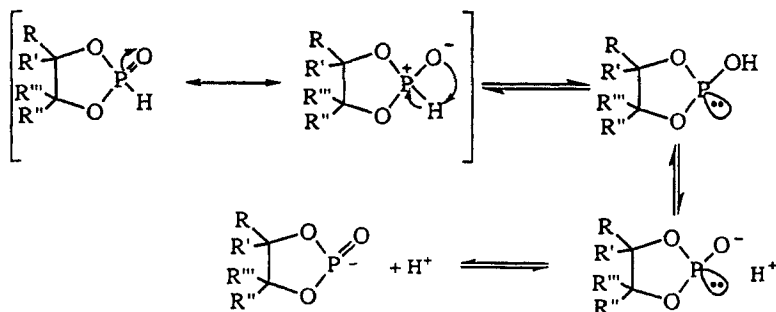
## DISCUSSION

Peu de travaux ont décrit le mécanisme d'addition des phosphonates sur des imines.

Des publications intéressantes figurent néanmoins sur ce sujet. Nous citerons celle de Shu-Sen et coll.<sup>[13]</sup>. Ces auteurs ont modélisé par calculs MNDO, l'approche du phosphonate vers l'imine et l'état de transition qui en résulte. Appliqués à tous les états de transitions possibles, les calculs montrent que l'état le plus probable résulterait d'une attaque simultanée du groupement P-OH sur la double liaison.

Nous avons synthétisé des phosphonates de volatilité et de la polarité variées. Nous pouvions ainsi envisager de faire varier la mobilité du soluté dans le solvant afin de mettre en évidence sa diffusion vers ou dans la bulle de cavitation. Par exemple, il apparaît logique qu'un composé lourd réagisse plus difficilement à proximité ou à l'intérieur du site de cavitation. Les résultats précédents montrent que les réactions ne suivent pas toutes les mêmes mécanismes. C'est le cas notamment des composés **1a**, **1b**, **1c** dont les réactions ne sont pas sensibles aux ultrasons.

Cela n'a rien de surprenant quand on sait que l'atome de phosphore inclus dans un cycle dioxaphospholane 1,3,2 voit son caractère acide de Lewis exalté. Il en résulte une augmentation concomitante de l'acidité de Bronsted de la forme tricoordonnée:





A l'intérieur de cette famille, la vitesse de réaction croît dans l'ordre **1c** < **1b** << **1a**. Dans le composé **1a**, à l'effet de cycle s'ajoute celui, électroattracteur, des groupements carboxylate, d'où l'augmentation importante de sa réactivité. En revanche, l'encombrement stérique des groupements dioxolannes du composé **1c** peut expliquer son temps de réaction plus long. Rappelons que l'aminophosphonate **3b** est instable et donne lieu à une expansion de cycle par aminolyse intramoléculaire.

Des résultats plus surprenants ont été observés avec le composé **1d**. Les réactions sonochimiques sont plus rapides que les réactions thermiques. Cependant, dans ce dernier cas on observe une réduction du temps d'induction. S'il semble acquis qu'un processus radicalaire est bien impliqué, la diminution du temps d'induction laisse déjà prévoir qu'une composante ionique peut être présente dans ce mécanisme.

Afin de déterminer l'importance de l'un ou l'autre des processus, les réactions suivantes ont été effectuées: dans un premier temps nous avons étudié, dans les conditions standard, l'influence de l'azoture de sodium sur la réaction du phosphonate **1d** sur l'imine **2** (tableau II).

TABLEAU II Influence de  $\text{NaN}_3$  (1 équivalent) sur la réaction avec le phosphonate **1d**

Conditions	))) 2h	↪ 2h
% de <b>3d</b> + <b>3d'</b> en présence de $\text{NaN}_3$	32	25
% de <b>3d</b> + <b>3d'</b> sans $\text{NaN}_3$	88	57

Que ce soit sous agitation ou sous ultrasons, on observe une diminution du pourcentage de **3d** + **3d'** en présence d'un équivalent de  $\text{NaN}_3$ . Cependant d'après la littérature, cette entité piège les radicaux  $\text{H}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{OOH}\cdot$  et même l'oxygène singulet <sup>[14]</sup>.

Le tableau II montre une inhibition incomplète en présence de  $\text{NaN}_3$ , que ce soit sous agitation ou sous ultrasons: on observe au moins 25% de phosphonate **3d** + **3d'**. Ce résultat serait dû à une composante ionique.

- Dans un deuxième temps, pour compléter notre étude, nous avons effectué l'addition en condition thermique du phosphonate de diéthyle sur l'imine **2**, en présence de 15% d'AIBN. Après 15 mn, nous avons vérifié que le pourcentage de phosphonate était bien de 12%. Ensuite, nous avons rajouté au mélange réactionnel un excès de  $\text{NaN}_3$ . Nous avons analysé notre solution en RMN  $^{31}\text{P}$ , au bout de 60 minutes et 90 minutes: dans les deux cas, le même pourcentage est observé à savoir 12%. Ce résultat montre que l'azoture de sodium agit sur l'étape d'initiation et de propagation de la réaction, puisque la réaction est stoppée par ajout du réactif.

En conclusion, l'analyse de tous nos résultats montre que

- la réaction des phosphonates **1a**, **1b** et **1c** sur l'imine **2** suit un processus ionique.
- avec le composé **1d**, le mécanisme est complexe et se produit pour un processus ionique et radicalaire en parallèle. En outre, le fait que pour une même réaction, deux processus puissent se produire simultanément est assez original pour être mentionné. Ce changement de mécanisme est intéressant puisque peu courant en chimie organique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Généralités

Ultrasons: les réactions que nous avons décrites ont été réalisées avec un générateur Bioblock Scientific et une sonde de 13mm de diamètre dans un réacteur thermostaté double paroi. La puissance est variable jusqu'à 600 w.

Point de fusion, non corrigés, en capillaires (appareil Tottoli, Büchi).

Spectres IR: sans solvant ou KBr, enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257.

Spectres de RMN  $^1\text{H}$ : déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS, constantes de couplage en Hz; appareil Bruker AC 250 ou AC 80. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse. En outre, les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaque de silice Riedel-de Haen réf. 37 333.

Les séparations sur colonne sont effectuées sur gel de silice par chromatographie flash.

### Préparation des esters aminophosphoniques 3a-3d

$8,10^{-4}$  mole de phosphonate **1a-1d** préparés d'après [6] et  $8,10^{-4}$  d'imine **2** sont dissous sous argon dans 4 mL de toluène. La réaction est chauffée à 88 °C, sous agitation ou sous ultrasons et suivie par RMN  $^{31}\text{P}$ . Les produits sont purifiés sur colonne (éluant: AcOEt). Les produits ont été caractérisés par les méthodes d'analyses usuelles. Les rendements sont compris entre 70–85%.

#### 3a

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,18–7,00 (m, 3H, thio); 4,61–4,41 (m, 6H,  $\text{CH}_2$  et CH); 3,95 (d, 1H,  $^2J_{\text{HP}} = 22,2$  Hz, PCH); 2,15 (d, 3H,  $^4J = 0,8$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ); 1,80 (s, 1H, NH); 1,26–0,7 (m, 14H). RMN  $^{31}\text{P}$ : 13,3

IR:  $3295\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1741\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $1213\text{ cm}^{-1}$  (P=O).

Rdt = 71% huile

#### 3b

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,15–6,99 (m, 3H, thio); 4,00 (d, 1H,  $^2J_{\text{HP}} = 24$  Hz, HCP); 2,26 (d, 3H,  $^4J = 0,8$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ); 1,85 (s, 1H, NH); 1,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$ : 14,3

IR:  $3240\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1240\text{ cm}^{-1}$  (P=O).

Rdt = 82% huile

#### 3c

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,30–7,14 (m, 3H, thio); 3,84 (m, 9H,  $\text{CH}_2$  et CH); 2,22 (d, 3H,  $^4J = 0,7$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ); 1,83 (s, 1H, NH); 1,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$ : 15,6

IR:  $3261\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1238\text{ cm}^{-1}$  (P=O).

Rdt: 79%, huile.

**3d + 3d'**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 7,18–6,88 (m, 3H, thio); 4,31–4,26 (m, 1H, CHO); 4,08–3,74 (m, 2H, CH-O et CH); 2,15–2,13 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ ); 2,1 (s, 1H, NH); 1,09–0,77 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{31}\text{P}$ : 13,3 et 13,1

IR: 3312  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1261  $\text{cm}^{-1}$  (P=O).

Rdt: 82%, huile

SM: m/e = 274 (100%)

**4**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 7,58–7,51 (m, 2H, thio); 7,25 (m, 1H, thio); 4,38 (d, 1H,  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 15,85$ , CH-P); 2,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-NH}$ ); 1,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 133,1 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 4,40$ ,  $\text{C}_3$  thio); 129 (s, 3C, thio); 90,0 (d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 10$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 78,7 (d,  $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 6,85$ ;  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 60,0 (d,  $^1\text{J}_{\text{P-C}} = 147,3$ , CH); 34,7 (s, NH- $\text{CH}_3$ ); 26,1–24,1 (m, 4  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 7,36

IR 3313  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 2524–2368  $\text{cm}^{-1}$  (P-O)); 1168  $\text{cm}^{-1}$  (P=O).

Rdt: 85%; F: 210–220 °C

Analyse:  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NPS}$ , M = 289. Calc.: C (49,82) H (6,84) N (4,84)

Tr. C (45,49) H (7,14) N (4,35).

**Acknowledgements**

Nous remercions Madame A. Colomer pour l'enregistrement des spectres IR.

**References**

- [1] J.L. Luche, C. Petrier, C. Einhorn, J. Einhorn, J.C. de Souza Barboza, C. Dupuy, P. Delair et C. Allavena, T. Tuschl, *Ultrasonics*, **28**, 316 (1990).
- [2] J.L. Luche, *Ultrasonics*, **30**, 156 (1992).
- [3] B. Oussaid, O. Diallo, M. Soufiaoui et B. Garrigues, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **132**, 461 (1995).
- [4] C. Hubert, B. Oussaid, G. Etemad-Moghadam, M. Koenig et B. Garrigues, *Synthesis*, **51**, (1994).
- [5] C. Hubert, A. Munoz, B. Garrigues et J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, **60**, 1488 (1995).
- [6] A. Munoz, C. Hubert et J.L. Luche, *J. Org. Chem.* **61**, 6015 (1996).
- [7] M. Koenig, A. Munoz, B. Garrigues et R. Wolf, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **6**, 435 (1979).
- [8] A.T. Hutton, T.A. Modro, M.L. Niven et S. Scaillet, *J. Chem. Soc., Perkin 2*, **17**, (1986).
- [9] V.E. Bel'skii, L.S. Novikova, L.A. Kudryavtseva et B.E. Ivanov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* (traduction de Izv. Akad. Nauk. SSR Ser. Khim.) **1188**, (1977).
- [10] R.F. Hudson et R. Greenhalgh, *J. Chem. Soc. B*, 325, 1969.
- [11] L. Horner, *J. Prakt. Chem.* **334**, 645 (1992).

- [12] J.M. Grevy et M. Mulliez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1809 (1995).
- [13] L. Shu-Sen, W. Guo-Quan et Y. Cheng-Ye, *Acta Chimica Sinica*, **51**, 713 (1993).
- [14] T. Kondo, C.M. Krishna, P. Riesz, *Int. J. Radiat. Biol.* **53**, 891 (1988).