

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>

### SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES $\alpha$ -PHOSPHONIQUES. NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS

Elie Elia Aboujaoude<sup>a</sup>; Noël Collignon<sup>a</sup>; Philippe Savignac<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire des Composés Organophosphorés, INSA-IRCOF, Mont-Saint-Aignan, France <sup>b</sup> Equipe CNRS-SNPE, Thiais, France

**To cite this Article** Aboujaoude, Elie Elia , Collignon, Noël and Savignac, Philippe(1987) 'SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES  $\alpha$ -PHOSPHONIQUES. NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 31: 3, 231 – 243

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648708080642

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708080642>

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.

## SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES $\alpha$ -PHOSPHONIQUES. NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS

ELIE ELIA ABOUJAOUDE, NOËL COLLIGNON

*Laboratoire des Composés Organophosphorés—INSA-IRCOF, BP 08 F 76130,  
Mont-Saint-Aignan, France*

et

PHILIPPE SAVIGNAC

*Equipe CNRS-SNPE, 2-8 rue Henry Dunant, BP 28, F 94320 Thiais, France*

*(Received July 21, 1986; in final form October 7, 1986)*

On réalise la synthèse d'hétérocycles  $\alpha$ -phosphoniques par condensation de bis-nucléophiles-1,2-, -1,3 et -1,4 avec des énamines  $\beta$ -phosphoniques **2** portant un groupe fonctionnel [C(O)R, C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CN]. Avec la guanidine, l'acétamidine, la S-méthyl-isothiourée et l'acétomalonimide on prépare les diéthoxyphosphinyl-4 pyrimidines **5** et **8** avec des rendements supérieurs à 50%. Les hydrazines substituées conduisent aux diéthoxyphosphinyl-4 pyrazoles **11** à plus de 90%. Avec l'hydroxylamine, on obtient par déshydratation spontanée de l'intermédiaire réactionnel l'énol du  $\beta$ -cétophosphonate  $\alpha$ -nitrile **18**. Dans le cas de l'orthophénylène diamine la réaction ne donne pas la diazépine **23** mais évolue vers la régénération du  $\beta$ -cétophosphonate de départ par élimination de benzimidazole.

Synthesis of  $\alpha$ -phosphonic heterocycles is described by condensation of 1,2-, 1,3- or 1,4-bis-nucleophiles with  $\beta$ -phosphonic enamines **2** bearing a functional group. From guanidine and analogs 4-diethoxyphosphinyl pyrimidines **5** and **8** are obtained with yields up to 50%. Substituted hydrazines give 4-diethoxyphosphinyl pyrazoles **11** with very good yields. With hydroxylamine a spontaneous dehydration gives the enolic form **18** of a  $\beta$ -ketophosphonate  $\alpha$ -nitrile. Orthophenylene diamine is a special example in fact the departure  $\beta$ -ketophosphonate is recovered with benzimidazole elimination.

### INTRODUCTION

Parmi les nombreuses motivations du développement de la chimie des phosphonates fonctionnels, la synthèse d'hétérocycles porteurs d'un groupe phosphonyle constitue un objectif prioritaire.<sup>1-4</sup> Nous avons récemment proposé dans ce domaine une synthèse d'hétérocycles azotés C-phosphonylés dont l'étape clé est une condensation entre un  $\beta$ -(N-diméthyl)aminovinylphosphonate  $\alpha$ -fonctionnel et une diamine.<sup>5</sup>

Nous décrivons ici l'extension de ce schéma synthétique à de nouvelles énamines fonctionnelles et de nouveaux nucléophiles. Des aménagements expérimentaux portant sur les conditions opératoires et les techniques d'isolement ont parallèlement permis d'améliorer les rendements antérieurs et la pureté des produits. Nous avons plus particulièrement porté notre effort sur la synthèse de pyrimidines et pyrazoles C-phosphonylés ainsi que sur la condensation des énamines fonctionnelles avec l'hydroxylamine et l'orthophénylènediamine.<sup>6</sup>

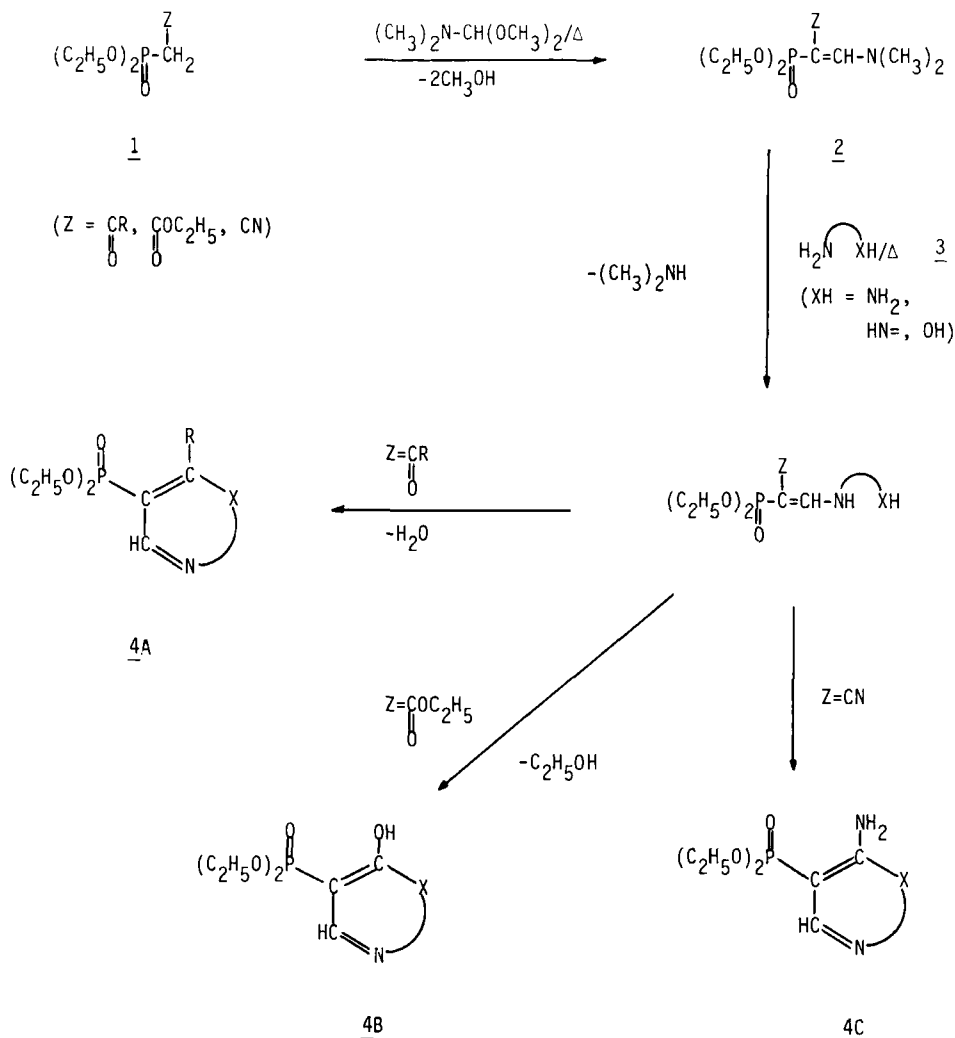


SCHÉMA 1

Le Schéma 1 rappelle le principe de la méthode. L'énamine phosphonique (2) obtenue par condensation thermique entre un phosphonate fonctionnel (1) et l'acétal diméthylque du diméthylformamide est chauffée en présence du bis-nucléophile (3) contenant au moins une fonction amine primaire. Il est vraisemblable que la condensation débute par la transamination de l'énamine et se poursuit par la cyclisation généralement suivie d'un déplacement tautomère vers la structure aromatique stable et parfois accompagnée de l'élimination d'eau [Z = C(O)R] ou d'éthanol [Z = C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]. Ce schéma donne accès aux hétérocycles C-phosphonylés substitués en "ortho" par un groupe hydrocarboné (4A), hydroxy (4B) ou amino (4C).

# I CONDENSATION AVEC LA GUANIDINE ET ANALOGUES. SYNTHÈSE DE DIÉTHOXYPHOSPHINYL-5 PYRIMIDINES

## I1. Avec la guanidine (Schéma 2)

Nous avons repris deux exemples précédents ( $Z=C(O)CH_3$  et  $Z=C(O)C_6H_5$ ) en améliorant les conditions opératoires et décrivons cinq exemples nouveaux de condensation de la guanidine avec les énamines phosphoniques (**2**) portant soit une fonction cétone ( $Z=C(O)R$ ) en série aliphatique ( $R = C_6H_{11}$  et  $nC_5H_{11}$ ) et aromatique ( $R = \text{thiényl-2}$ ), soit une fonction ester ( $Z=C(O)OC_2H_5$ ), soit une fonction nitrile ( $Z=CN$ ). Ces condensations fournissent des amino-2 diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidines (**5**) ( $R = \text{alkyl, aryl, OH, NH}_2$ ).

La réaction est réalisée dans le THF au reflux en présence d'éthylate de sodium. La condensation est suivie en CPG; elle dure entre 4 et 8 heures.

Le mélange réactionnel fortement basique est hydrolysé à l'eau; dans ces conditions l'énamine non consommée est transformée en énolate (**6**) qui reste dans la phase aqueuse,<sup>5</sup> ainsi que la guanidine en excès. L'extraction au chlorure de méthylène fournit la pyrimidine phosphonique avec une pureté très satisfaisante. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I. Pour les essais (5-f) et (5-g), le pH de la phase aqueuse est ramené aux environs de 8 avant extraction. Dans tous les cas, les spectres infrarouges mettent clairement en évidence le cycle pyrimidinique ( $1660$ ,  $1580$  et  $1560\text{ cm}^{-1}$ ), ainsi que le groupe  $NH_2$  ( $3330$  et  $3170\text{ cm}^{-1}$ ).

## I2 Avec les analogues 7 de la guanidine (Schéma 3)

L'amine réactive est libérée in situ de son sel par la triéthylamine. La réaction a lieu au reflux de l'éthanol. Les résultats, reportés dans le Tableau II dépendent de la nature de Y.

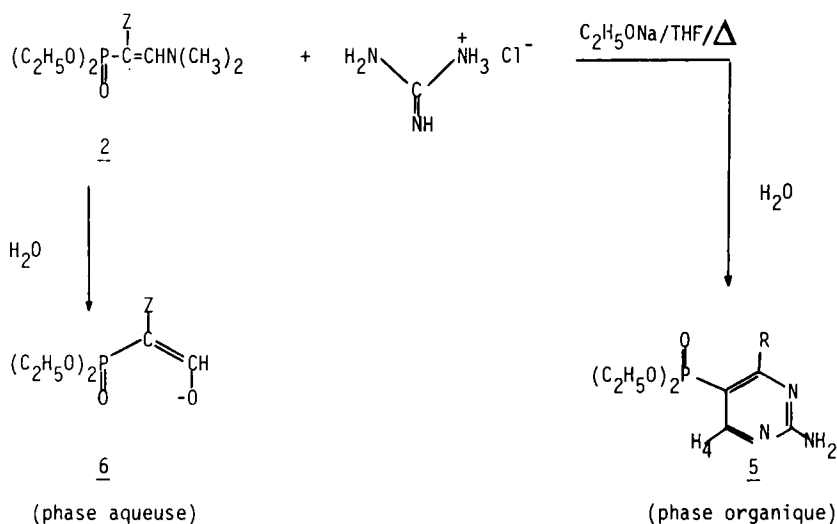



SCHÉMA 2

TABLEAU I  
 Amino-2 diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidines 5

Essai	R	RMN <sup>31</sup> P (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)H <sub>4</sub> ( <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> Hz)	Rdt % <sup>aa</sup>	F°C
5-a	CH <sub>3</sub>	+15.0	8,5(7)	60	118°C
5-b	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	+15.5	8,6(6)	72	192°C
5-c	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	+15.3	8,55(7)	58	52°C
5-d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+13.9	8,5(7)	85	197°C
5-e		+14.3	8,8(7)	80	158°C
5-f	OH	+17.2 <sup>ab</sup>	7,85(8,5)	55	216°C
5-g	NH <sub>2</sub>	+17.4	7,85(8)	35	(>200°C déc.)

<sup>aa</sup> Rdt brut par pesée; pureté contrôlée par RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H et microanalyse (C, H, N ± 0.5%)

<sup>ab</sup> solvant DMSO

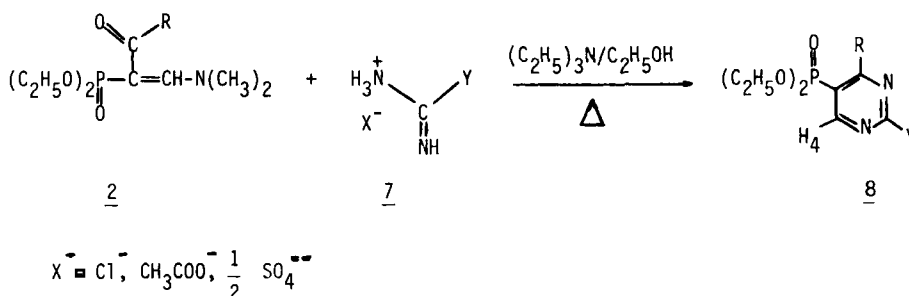


SCHÉMA 3

Avec le chlorhydrate d'acétamidine (7, Y = CH<sub>3</sub>), nous obtenons les pyrimidines phosphoniques avec de très bons rendements pour les deux énamines utilisées. Avec le sulfate de 5-méthylisothiourée (7, Y = SCH<sub>3</sub>) et le chlorhydrate d'acétomalonimide (7, Y = CH<sub>2</sub>—CO—NH<sub>2</sub>), il convient de travailler avec un excès de bisnucléophile pour rendre la réaction totale. Enfin, avec l'acétate de

 TABLEAU II  
 Diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidines 8

Essai	Y	R	RMP <sup>31</sup> P (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm) H <sub>4</sub> ( <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> Hz)	Rdt% <sup>aa</sup>
8-a	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+11.8	8.9(8)	92 <sup>ab</sup>
8-b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+12.5	8.65(7,5)	95 <sup>ab</sup>
8-c	S—CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+12.2	8.8(7)	90 <sup>ab</sup>
8-d	S—CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+13.0	8.7(7)	90 <sup>ab</sup>
8-e	CH <sub>2</sub> —CO—NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+10.7	9.2(8)	90 <sup>ac</sup>

<sup>aa</sup> Rdt brut par pesée; pureté contrôlée par RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H; liquides visqueux sauf pour 8-e (F°C = 116–118)

<sup>ab</sup> Purification par double extraction

<sup>ac</sup> Filtration sur SiO<sub>2</sub>, élution à l'éther

formamidine (**7**, Y = H), les hétérocycles attendus n'ont pas été isolés, bien que la transamination initiale soit complète dans les deux exemples traités.

## II. CONDENSATION AVEC L'HYDRAZINE ET SES HOMOLOGUES: SYNTHÈSE DE DIÉTHOXYPHOSPHINYL-4 PYRAZOLES (Schéma 4)

Les pyrazoles porteurs d'un groupe phosphonique directement lié à un carbone du cycle sont généralement préparés soit par phosphorylation directe de noyau pyrazolique,<sup>7</sup> soit par cycloaddition dipolaire [1-3] entre un phosphonate insaturé et un dipôle diazoté,<sup>2a,2b,4a,8</sup> soit enfin par condensation d'une hydrazine avec un phosphonate difonctionnel.<sup>8h,9</sup> Dans la ligne de cette dernière stratégie, nous avons privilégié l'emploi des énamines phosphoniques  $\beta$ -fonctionnelles (**2**). Nous complétons l'étude précédente<sup>5</sup> en particulier par l'emploi d'hydrazines substituées (**9**). Dans ce cas, il est possible d'obtenir un mélange de deux pyrazoles phosphoniques isomères (**11A**) et (**11B**) suivant la nature de R<sup>1</sup>. Si

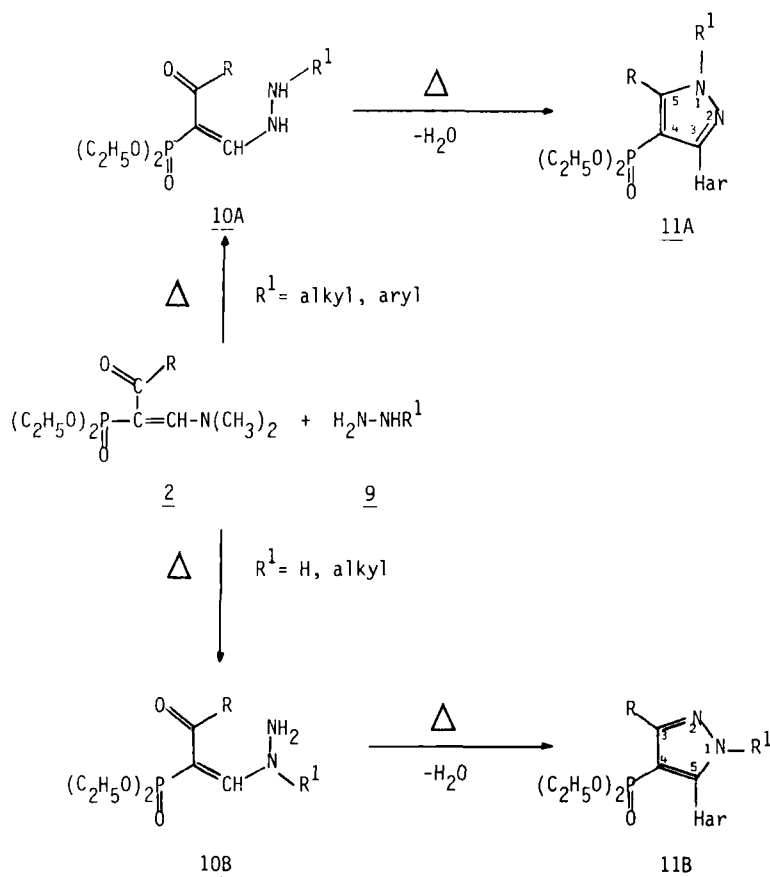



SCHÉMA 4

TABLEAU III  
 Diethoxyphosphinyl-4 pyrazoles **11**

Essai	R <sup>1</sup>	R	RMN <sup>31</sup> P(CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	RMN <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)H <sub>ar</sub> ( <sup>3</sup> J <sub>PH</sub> Hz)	Rdt% <sup>aa</sup> ( <b>11</b> -A%/ <b>11</b> -B% <sup>ab</sup> )	F°C
11-a	H	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	+13.2	7.75(0,5)	95(0/100)	<sup>ac</sup>
11-b	H		+11.8	7.95(2)	95(0/100)	116°C
11-c	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	+10.7	7.65(0,5)	90(100/0)	50°C
11-d	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+12.2/+12.1	7.4(1)/7.6(1)	100(27/73)	<sup>ac</sup>
11-e	CH <sub>3</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	+12.8/+12.6	7.3(1)/7.6(1)	100(39/61)	<sup>ac</sup>
11-f	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+11.6/+11.1	7.8	100(28/72)	<sup>ac</sup>

<sup>aa</sup> Rdt brut par pesée; pureté contrôlée par RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H et microanalyse (C, H, N ± 0,5%)<sup>ab</sup> Proportions déterminées en RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H<sup>ac</sup> Liquide visqueux

R<sup>1</sup> = aryl, la plus grande nucléophilie du groupe NH<sub>2</sub> oriente régiosélectivement l'étape initiale de transamination vers l'intermédiaire (**10A**) qui conduit au pyrazole (**11A**). Lorsque R<sup>1</sup> = alkyl, la transamination initiale peut être réalisée concurremment par les deux sites azotés de l'hydrazine dont les réactivités sont rendues voisines par effet d'encombrement du group alkyle et un mélange des deux isomères (**11A**) et (**11B**) est obtenu (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>). Les proportions respectives des deux pyrazoles sont déterminées par RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H. Dans le cas de l'essai (**11-d**) (Tableau III), en RMN <sup>1</sup>H le signal du groupe R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> résonnant à champ faible [δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 2, 5] est attribué à l'isomère (**11B**) et le signal à champ fort [δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 2, 25] à l'isomère (**10B**), par analogie avec ce qui est observé pour les diméthyl-3,5 pyrazoles. A l'inverse le proton aromatique H<sub>5</sub> de l'isomère (**11B**) résonne à champ plus fort [δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7, 6] que le proton aromatique H<sub>3</sub> [δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7, 3] de l'isomère (**11A**). Dans les autres cas semblables (**11-e** et **11-f**) les attributions sont faites par comparaison avec l'essai (**11-d**) (RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H). La réaction est conduite au reflux de l'éthanol (2 à 4 heures), en présence de triéthylamine, lorsqu'on emploie le chlorhydrate de l'hydrazine (**9**). Les résultats sont reportés dans le Tableau III.

Nous avons envisagé une stratégie de synthèse de nos pyrazoles phosphoniques (**11**), voisine de celle décrite ci-dessus, en utilisant l'énamine fonctionnelle (**13**) résultant de la condensation thermique du phosphonate (**1**) avec le N-phénylformimide d'éthyle (**12**) (Schéma 5, voie A). Ce schéma présente l'avantage sur le précédent (voie B) de faire appel à un réactif (**12**) peu coûteux, préparé à partir d'aniline et d'orthoformiate d'éthyle.<sup>10</sup> Cette méthode a été employée une fois à notre connaissance<sup>11</sup> dans la série de l'oxyde de diphenylphosphine (avec Z = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), elle conduit aux pyrazoles correspondants via l'imine (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>P(O)—CH(Z)—CH=NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Nous obtenons les énamines N-phénylées (**13**) après un chauffage prolongé du phosphonate (**1**) en présence de l'iminoéther (**12**) seulement dans le cas des cétophosphonates (Z = COR) et du cyanométhylphosphonate (Z = CN); la réaction échoue avec Z = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ce qui en limite l'intérêt. Nous avons vérifié dans un cas (Z = COCH<sub>3</sub>) que l'énamine (**13**) correspondante, chauffée avec

TABLEAU IV  
Enamines phosphoniques fonctionnelles **13**

Essai	Z	RMN $^{31}\text{P}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)=CHN( $^3J_{\text{PH}}$ Hz)	IR (film) ( $\text{cm}^{-1}$ )	Rdt% <sup>aa</sup>
13-a <sup>ac</sup>	CO—CH <sub>3</sub>	+20.6	8.05(14)	1630 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ )	95
13-b <sup>ab</sup>	CN	+16.0	8.05(14)	$\begin{cases} 2200 (\nu_{\text{CN}}) \\ 1640 (\nu_{\text{C}=\text{C}}) \end{cases}$	96

<sup>aa</sup> Rdt brut par pesée; produit pur en CPG après chromatographie sur  $\text{SiO}_2$

<sup>ab</sup> Conditions: 3 h à 130°C

<sup>ac</sup> Conditions: 8 h à 130°C

l'hydrazine fournit le pyrazole (**11**) ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ) attendu, dans des conditions plus difficiles que celles de la voie B. De plus nous savons que les énamines (**13**) s'obtiennent aussi par transamination des énamines (**2**) en présence d'aniline.<sup>5</sup> Le Tableau IV regroupe les résultats des 2 essais d'obtention des énamines (**13**) selon la voie A (Schéma 5).

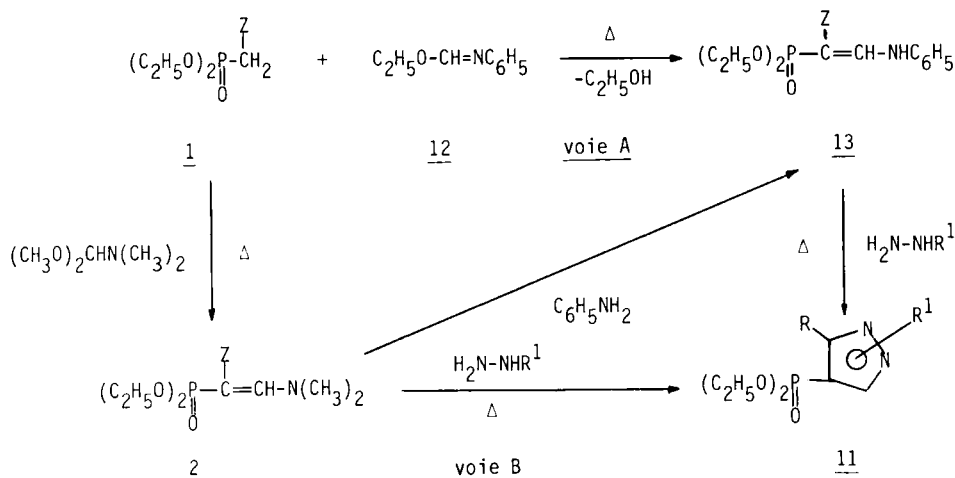


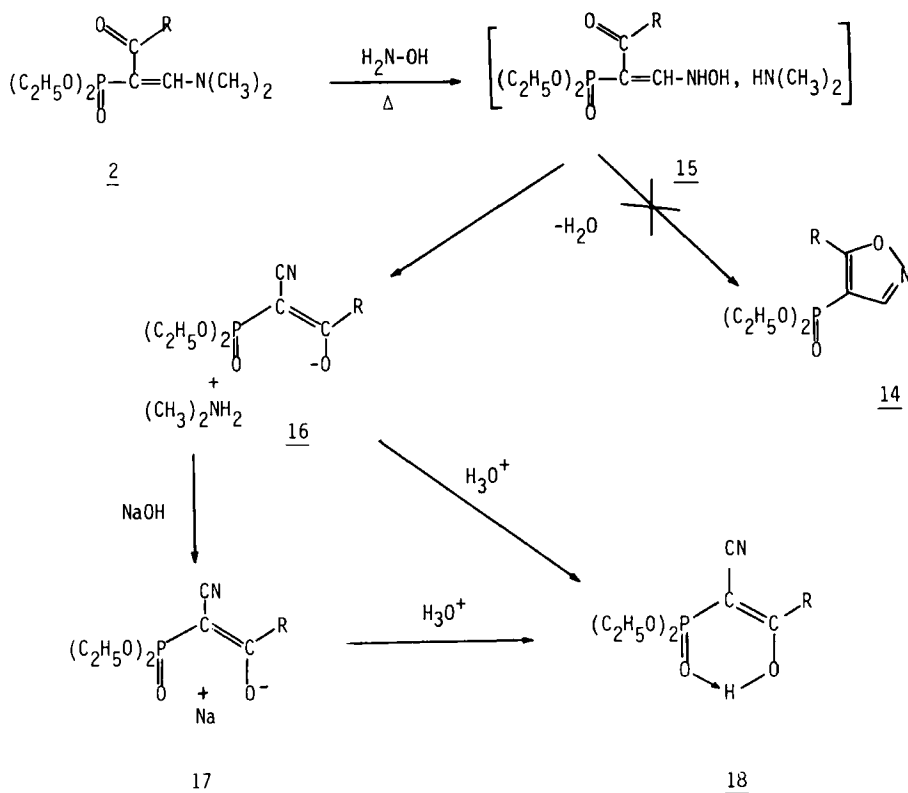
SCHÉMA 5

Un travail récent<sup>12</sup> décrit la synthèse de pyrazoles phosphoniques par réaction des orthoesters sur des hydrazones de  $\beta$ -cétophosphonates.

### III. CONDENSATION AVEC L'HYDROXYLAMINE (Schéma 6)

La réaction de l'hydroxylamine (bis-nucléophile-1,2) avec les énamines  $\beta$ -phosphoniques,  $\beta$ -fonctionnelles n'a pas été rapportée à notre connaissance, mais il est connu qu'une énamine  $\beta$ -cétonique par exemple, condensée avec l'hydroxylamine, conduit à la formation du cycle isoxazolinique.<sup>13</sup> Des oxazoles (ou dihydrooxazoles) porteurs d'un groupe phosphoré ont été synthétisés soit par réaction de cycloaddition entre un vinylphosphonate et un oxyde de nitrile,<sup>14</sup> soit





par condensation entre un orthoaminophénol et un acétal phosphinique,<sup>15</sup> soit enfin par condensation d'un chlorure d'acide sur un isocyanométhylphosphonate  $\alpha$ -métallé.<sup>1</sup> Lorsque nous chauffons les énamines fonctionnelles  $\beta$ -phosphoniques (2) au reflux de l'éthanol, en présence d'hydroxylamine libérée in situ de son chlorhydrate, nous obtenons après filtration des sels et évaporation de solvant, un produit brut dont les caractéristiques spectroscopiques excluent la structure isoxazolinone (14) attendue. Par exemple, lorsque  $R = \text{CH}_3$ , les spectres infrarouges ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2180 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1550 \text{ cm}^{-1}$ ), RMN  $^1\text{H}$  [(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta(\text{ppm})$ : 2.2(CH<sub>2</sub>-C=C); 2.65(CH<sub>3</sub>-N)] et RMN  $^{31}\text{P}$  [(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta(\text{ppm})$ : +23.6] du produit brut suggèrent l'existence du sel (16) résultant de la déshydratation de l'intermédiaire (15). En effet lorsqu'on acidifie ce produit brut jusqu'à pH 1 et extrait à l'éther, la phase organique donne un produit pur [RMN  $^{31}\text{P}$  (CCl<sub>4</sub>)  $\delta(\text{ppm})$ : +16.0] dont les spectres infrarouges ( $\nu_{\text{OH}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2210 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ ) et RMN  $^1\text{H}$  [(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta(\text{ppm})$ : 2.35(CH<sub>3</sub>-C=C), 11-12 (OH)] sont en accord avec la structure (18). De plus, en traitant le mélange brut de réaction par la soude, on obtient l'énolate sodique (17) qui fournit (18) par acidification. Ce comportement est observé pour les différents groupes R que nous avons testés (Tableau V). L'existence de phosphonates  $\beta$ -carbonylés  $\alpha$ -fonctionnels sous la seule forme énol stabilisée par liaison

TABLEAU V  
Phosphonates énoïques **18**

Essai	R	IR(film) (cm <sup>-1</sup> )			RMN <sup>31</sup> P (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm) OH <sup>ab</sup>	Rdt% <sup>aa</sup>
18-a	CH <sub>3</sub>	3400	2210	1600	+16.0	11-12	83
18-b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3400	2210	1595	+14.3	11-12	43
18-c	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3400	2210	1580	+15.2	11	45
18-d	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	3400	2210	1580	+14.8	10.5	62

<sup>aa</sup> Rdt brut par pesée; pureté contrôlée par RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H; liquides visqueux

<sup>ab</sup> bande large, échangeable à D<sub>2</sub>O; les autres bandes du spectre confirment la structure

hydrogène avec le groupe phosphonyl est bien connue;<sup>5</sup> par contre la déshydratation spontanée de l'émanine (**15**) ou de son sel est plus inattendue: généralement la conversion d'une aldoxime en nitrile exige l'activation préalable de l'oxime.<sup>16</sup>

Enfin signalons qu'il est possible d'accéder au phosphonate énoïque (**18a**) à partir du cyanométhylphosphonate de diéthyle (**1**) (Z = CN) via l'énamine (**20**) (Schéma 7). Par contre pour un groupe Z (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) moins attracteur que CN, l'homologue (**19**) de l'acétaldiméthylque du DMF se condense très difficilement avec le phosphonate fonctionnel correspondant.

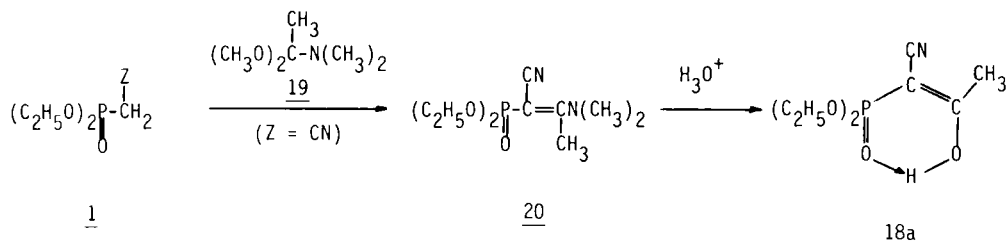


SCHÉMA 7

#### IV. CONDENSATION AVEC L'ORTHO-PHÉNYLÈNEDIAMINE (Schéma 8)

La littérature mentionne quelques exemples d'azépinyl- ou de diazépinylphosphonates. Les premiers sont identifiés dans le mélange résultant de la réduction d'un nitroarène par un phosphite de trialkyle<sup>17</sup> ou de dialkyle.<sup>18</sup> Les seconds, de la série des benzodiazépinylphosphonates, sont obtenus par cycloaddition intramoléculaire d' $\alpha$ -diazophosphonates portant en  $\beta$  un reste (*o*-vinyl-)benzène et sont relativement instables.<sup>2a</sup>

Il est connu depuis longtemps que la condensation d'un dérivé  $\beta$ -dicarbonylé (acétoacétate d'éthyle et homologues) avec l'*o*-phénylène diamine, en milieu neutre ou basique, peut conduire à la formation de benzodiazépinones, parfois avec des rendements élevés.<sup>19</sup> Par contre, en milieu acide, le produit de la réaction est un benzimidazole substitué.<sup>19b,19c</sup> Récemment cette condensation en milieu acide a été réexaminée: la formation du cycle benzimidazolique peut

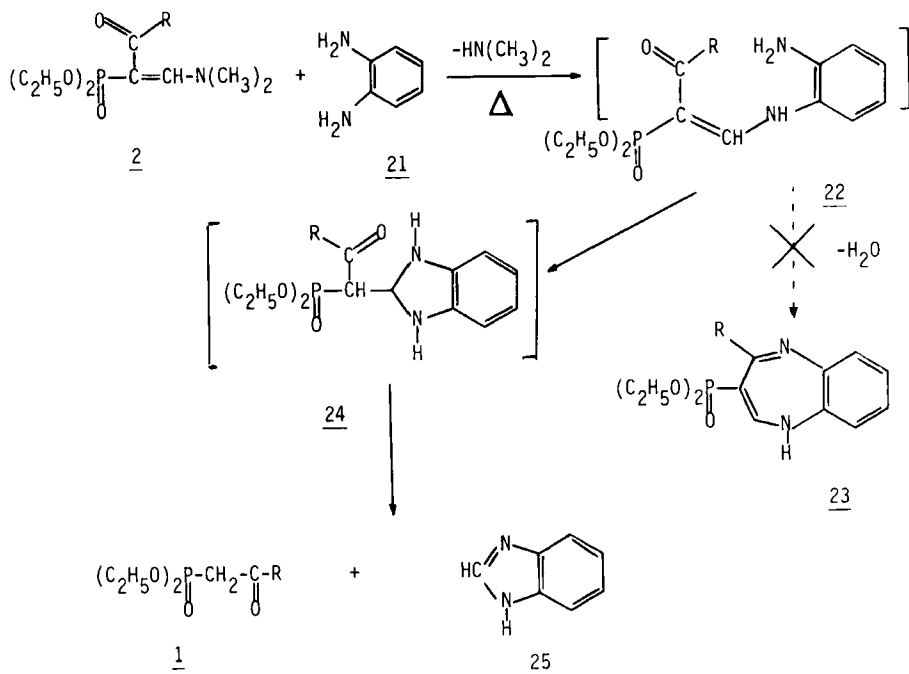


SCHÉMA 8

s'accompagner du clivage d'une liaison carbone-carbone qui libère quantitativement une molécule d'ester.<sup>20a</sup> Des réactions analogues sont observées avec les orthoaminophénol<sup>20b</sup> et thiophénol.<sup>20c</sup> La condensation d'une énamine  $\beta$ -phosphonique  $\beta$ -carbonylée (2) avec un bis-nucléophile-1,4 comme l'o-phénylènediamine (21) doit pouvoir constituer en principe une voie d'accès aux benzodiazépines-1,5-1H (23) porteuses d'un groupe phosphonate en position-3.

Ce schéma de synthèse n'ayant pas été utilisé à notre connaissance, nous avons rapporté précédemment un essai dans cette direction.<sup>5</sup> En reprenant cet exemple et en essayant d'étendre la méthode à d'autres énamines phosphoniques, nous avons observé la formation prépondérante de benzimidazole (25) accompagnée de la libération du phosphonate (1). La disparition de l'énamine (2) indique que la première étape (transamination) est complète, conduisant vraisemblablement à l'énamine (22). L'attaque nucléophile intramoléculaire par le second groupe  $\text{NH}_2$  s'effectue préférentiellement sur le carbone  $\alpha$  de l'énamine formée, plus électrophile que celui du carbonyle et conduit en majorité à l'aminal (24) dont la liaison centrale carbone-carbone très fragile, se rompt spontanément avec transfert d'hydrogène, élimination du benzimidazole (25) stable et régénération du  $\beta$ -cétophosphonate (1). Dans tous les exemples que nous avons examinés ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) (1) et (25) sont isolés quantitativement du milieu réactionnel et caractérisés.

## CONCLUSION

Avec ce travail nous complétons notre schéma d'accès aux hétérocycles C-phosphonylés. Nous confirmons l'intérêt et la généralité de la méthode pour la préparation de diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidines substituées en position -2 et -6; une grande variété de substituants alkyl et aryl sont susceptibles d'être introduits en position -6, celle-ci dépendant de la structure de l'énamine phosphonique  $\beta$ -cétonique. Le substituant de la position -2 est déterminé par le choix du nucléophile.

La condensation de l'hydrazines et de ses homologues fournit les diéthoxyphosphinyl-4 pyrazoles substitués au carbone ou à l'azote par des groupements aryles ou méthyles. Avec l'hydroxylamine la déshydratation spontanée de l'intermédiaire génère la fonction nitrile apportant ainsi une méthode pratique d'introduction d'une fonction nitrile en  $\alpha$  d'un  $\beta$ -cétophosphonate.

Avec l'orthophénylène diamine la condensation ne conduit pas à une benzo-diazépine comme nous l'avions décrit,<sup>5</sup> mais induit l'élimination d'une molécule de benzimidazole et régénère le phosphonate  $\beta$ -fonctionnel de départ. Les diazépines phosphoniques ne semblent donc pas accessibles par cette voie.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) sont réalisées avec un chromatographe Girdel 300 (Col OV 17). Les spectres infrarouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman 4250. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés sur un spectromètre Varian T 60 et les abréviations suivantes sont utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quintuplet, m = multiplet, bl = bande large. Les spectres de RMN  $^{31}\text{P}$  sont enregistrés sur spectromètre Bruker WP80. Les microanalyses sont réalisées avec un analyseur Carlo Erba Mod. 1106.

Les phosphonates **1** sont soit commerciaux, soit préparés d'après des méthodes conventionnelles. La synthèse des énamines fonctionnelles **2** a été décrite précédemment.<sup>5</sup>

Pour chacun des Tableaux I à V nous décrivons un exemple type de préparation des phosphonates correspondants.

*A. Amino-2 diéthoxyphosphinyl-5 (2-thiényle)-6 pyrimidine (essai 5-e, Tableau I)*

1 g (0.02 mole) de NaH est lavé à l'hexane et au THF et couvert par 10 ml de THF. On ajoute sous argon 1 g (0.02 mole) d'éthanol absolu en solution dans 10 ml de THF et laisse réagir à 20°C jusqu'à transformation complète en éthoxyde de sodium. On y ajoute 1.91 g (0.02 mole) de chlorhydrate de guanidine, puis 6.34 g (0.02 mole) de (2-thiényle)-1 diéthoxyphosphinyl-2 N,N-diméthylamino-3 propène-2 one-1 en solution dans 15 ml de THF et porte au reflux pendant 6 h. On hydrolyse par 5 ml d'eau et extrait à  $\text{CHCl}_3$ . Les extraits séchés et évaporés fournissent 5 g (Rdt brut 80%) d'un solide jaune ( $F = 158^\circ\text{C}$ ). RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): +14.3 ppm. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 4.1 ppm, q(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 5.7 ppm, bl, 2H,  $\text{NH}_2$ ; 7.15 ppm, m, 1H  $\text{H}_4$ -thiényle; 7.5 ppm, dd(5 Hz et 1 Hz), 1H,  $\text{H}_5$ -thiényle; 8.25 ppm, dd(4 Hz et 1.5 Hz), 1H,  $\text{H}_5$ -thiényle; 8.8 ppm, d(7 Hz), 1H,  $\text{H}_4$ -pyrimidine. Microanalyse pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{PO}_3\text{S} = 313$ : Calc. %, C 46.00; H 5.11; N 13.42; Tr. C 46.5; H 5.5; N 12.9.

*B. Diméthyl-2,6 diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidine (essai 8-b, Tableau II)*

Dans 10 ml d'éthanol, on mélange 1 g ( $4 \cdot 10^{-3}$  mole) de diéthoxyphosphinyl-3 N,N-diméthylamino-4 butène-3 one-2, 0.38 g ( $4 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate d'acétamidine et 1 ml de triéthylamine et porte au reflux pendant 6 h. On évapore, purifie par double extraction et isole 0.93 g (Rdt brut 95%)

d'un liquide visqueux. RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ : +12.5 ppm. RMN  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ : 1.3 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2.6 ppm, m, 6H,  $\text{CH}_3\text{—Ar}$ ; 4.1 ppm, qi(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 8.65 ppm, d(7.5 Hz), 1H,  $\text{H}_4\text{-pyrimidine}$ .

C. *p*-Nitrophényl-1 diéthoxyphosphinyl-4 méthyl-5 pyrazole (essai 11-c, Tableau III)

Dans 30 ml d'éthanol, on mélange 5 g (0.02 mole) de diéthoxyphosphinyl-3 N,N-diméthylamino-4 butène-3 one-2 3.1 g (0.02 mole) de *p*-nitrophénylhydrazine et porte au reflux pendant 4 h. L'évaporation du solvant donne un solide rouge qui est dissous dans  $\text{CHCl}_3$ ; la solution lavée à l'eau acidulée, séchée et évaporée fournit 6.1 g (Rdt 90%) d'un solide fondant à 50°C. RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ : +10.7 ppm. RMN  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ : 1.4 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2.6 ppm, d(1 Hz), 3H,  $\text{CH}_3\text{—Ar}$ ; 4.1 ppm, qi(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 7.65 ppm, d(0.5 Hz), 1H,  $\text{H}_3\text{-pyrazole}$ ; 7.6 à 8.4 ppm (AA'BB'), 4H, phényle. Microanalyse pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{PO}_5$  = 339: Calc. % C 49.55; H 5; 30; N 12.30; Tr. C 49.6; H 5.5; N 11.9.

D. Diéthoxyphosphinyl-2 anilino-3 acrylonitrile (essai 13-b, Tableau IV)

3.55 g (0.02 mole) de diéthoxyphosphinylacétonitrile et 3.3 g (0.022 mole) de N-phénylformimide d'éthyle sont chauffés à 130°C pendant 3 h. Après évaporation sous vide, le solide brut pèse 5.4 g (Rdt 96%), il est lavé à l'éther et purifié par chromatographie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ : +16.0 ppm. RMN  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ : 1.4 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 4.15 ppm, qi(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 6.8 à 7.5 ppm, m, 5H, phényle; 8.05 ppm, dd( $^3J_{\text{PH}} = 14$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12$  Hz), 1H,  $=\text{CH—NH—}$ ; 9.5 ppm, d( $^3J_{\text{HH}} = 12$  Hz), 1H,  $\text{NH}$ . Microanalyse pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$  = 280: Calc. % C 55.71; H 6.07; N 10.00; Tr. C 55.4; H 6.0; N 9.9.

E. Diéthoxyphosphinyl-2 butène-2 ol-3 nitrile (essai 18-a, Tableau V)

On mélange 2.5 g (0.01 mole) de diéthoxyphosphinyl-3 N,N-diméthylamino-4 butène-3 one-2, 0.7 g (0.01 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0.4 g (0.01 mole) de soude dans 15 ml d'éthanol et porte au reflux pendant 4 h. On filtre et évapore l'éthanol. Le brut est dissous dans une solution aqueuse de soude qu'on lave au chloroforme. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à pH 1 et extraite au chloroforme. Les extraits séchés et évaporés fournissent 1.82 g (Rdt 83%) d'une huile. RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ : +16.0 ppm. RMN  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ : 1.4 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2.35 ppm, s, 3H,  $\text{CH}_3\text{—C}=\text{C}$ ; 4.2 ppm, qi(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 11 à 12 ppm, bl, 1H,  $\text{C}=\text{C—OH}$ .

F. Condensation avec l'orthophénylènediamine. Exemple  $\text{R} = \text{CH}_3$  (schéma 8)

7.5 g (0.03 mole) de diéthoxyphosphinyl-3 N,N-diméthylamino-4 butène-3 one-2 et 3.3 g (0.03 mole) d'o-phénylènediamine sont portés au reflux de l'éthanol (20 ml) pendant 4 h. L'évaporation de l'éthanol fournit 8.8 g de brut dont le spectre de RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$  montre 1 seul pic à +17.1 ppm et le spectre de RMN  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$  correspond à la superposition du spectre de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle 1,3 ppm, t(7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2.35 ppm, s, 3H,  $\text{CH}_3\text{—C}=\text{O}$ ; 2.95 ppm, d(23 Hz), 2H,  $\text{P}(\text{O})\text{—CH}_2\text{—C}=\text{O}$ ; 4 ppm, qi(7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$  et du benzimidazole 6.9 à 7.7 ppm, m, AA'BB', 4H; 8 ppm, s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ; 10 ppm, bl, 1H,  $\text{NH}$ . Le mélange brut repris dans l'éther laisse déposer un solide ( $F = 172^\circ\text{C}$ ) dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  est celui du benzimidazole. La solution éthérée fournit l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle RMN  $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ : +17.1 ppm.

## BIBLIOGRAPHIE

1. J. Rachon et H. Schoellkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1186** (1981).
2. a. E. Oehler et E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 493 (1984).  
b. E. Oehler et E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 629 (1984).  
c. E. Oehler, M. El Badawi et E. Zbiral, *Chem. Ber.* **117**, 3034 (1984).  
d. E. Oehler et E. Zbiral, *Chem. Ber.* **118**, 2917 (1985).  
e. E. Oehler, M. El Badawi et E. Zbiral, *Chem. Ber.* **118**, 4099 (1985).  
f. G. Penz et E. Zbiral, *Chem. Ber.* **118**, 4131 (1985).
3. R. K. Singh et M. D. Rogers, *J. Heter. Chem.* **22**, 1713 (1985).

4. a. W. Theis et M. Regitz, *Tetrahedron*, **41**, 2625 (1985).  
b. M. Regitz et W. Shoder, *Synthesis*, 178 (1985).
5. E. Elia Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *Tetrahedron*, **41**, 427 (1985).
6. R. F. Abdulla et R.S. Brinkmeyer, *Tetrahedron*, **35**, 1675 (1979).
7. I. I. Granberg et A. N. Kost, *Zh. Obsh. Khim.* **31**, 129 (1961).
8. a. B. C. Saunders et P. Simpson, *J. Chem. Soc.* 3351 (1963).  
b. D. Seyferth et J. D. H. Paetsh, *J. Org. Chem.* **34**, 1438 (1969).  
c. A. N. Pudovik et N. G. Khusainova, *Zh. Obsh. Khim.* **40**, 697 (1970).  
d. A. N. Pudovik, N. G. Khusainova et T. V. Timoshina, *Zh. Obsh. Khim.* **44**, 257 (1974).  
e. A. N. Pudovik, N. G. Khusainova, T. V. Timoshina et O. E. Raevskaya, *Zh. Obsh. Khim.* **41**, 1476 (1971).  
f. A. N. Pudovik et N. G. Khusainova, *Zh. Obsh. Khim.* **42**, 2162 (1972).  
g. W. Welter, A. Hartmann et M. Regitz, *Chem. Ber.* **111**, 3068 (1978).  
h. E. Zbiral, E. Oehler, G. Penz et M. El Badawi, *Phos. Sulf.* **18**, 357 (1983).
9. a. M. H. Maguire, R. K. Ralph et G. Shaw, *J. Chem. Soc.*, 2299 (1958).  
b. E. E. Nifantev, S. I. Patlina et E. I. Matrosov, *Khim. Geter. Soed.* **4**, 513 (1977).
10. R. M. Roberts et P. J. Vogt, *Org. Syn. Coll.* Vol IV, 464 (1963).
11. H.-G. Henning, G. Petzold et G. Busse, *Z. Chem.* **8**, 320 (1968).
12. A. Ben Akacha, B. Baccar et N. Ayed, Poster Session, ICPC, Nice (1983).
13. E. E. Garcia, L. E. Benjamin et R. I. Fryer, *J. Heter. Chem.* **11**, 275 (1974).
14. I. G. Kolokoltseva, V. N. Chistokletov, B. I. Ionin et A. A. Petrov, *Zh. Obsh. Khim.* **38**, 1248 (1968).
15. a. A. I. Razumov, B. G. Liorber et P. A. Gurevitch, *Zh. Obsh. Khim.* **37**, 2782 (1967).  
b. A. I. Razumov, P. A. Gurevitch, B. G. Liorber et T. B. Borizova, *Zh. Obsh. Khim.* **39**, 392 (1969).
16. A. Saednya, *Synthesis*, 748 (1983) et Litt. citée.
17. J. I. Cadogan, D. J. Sears, D. M. Smith et M. J. Todd, *J. Chem. Soc. (C)*, 2813, (1969).
18. W. Danikiewicz et M. Makosza, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1792 (1985).
19. a. W. A. Sexton, *J. Chem. Soc.* 303 (1942).  
b. F. B. Wigton et M. M. Jouille, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5112 (1959)  
c. J. Davoll, *J. Chem. Soc.* 308 (1960).  
d. A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle et K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1046 et 1298 (1960).
20. a. G. Kaupp, H. Frey et G. Behmann, *Synthesis*, 555 (1985) et Litt. citée  
b. Z. T. Fomum, A. E. Nkengfack, G. W. P. Mpango, S. R. Landor et P. D. Landor, *J. Chem. Res. (s)* 69 (1985).  
c. E. C. Alyea et A. Malek, *J. Heter. Chem.* **22**, 1325 (1985).