

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 De 2-Amino-4-Phosphono-4H-Pyranes

Lilia Ben Gaied<sup>a</sup>, Hedi Zantour<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Synthèse Organique, Fuculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, Tunis, Tunisie

**To cite this Article** Gaied, Lilia Ben and Zantour, Hedi(2000) 'Synthese De 2-Amino-4-Phosphono-4H-Pyranes', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 165: 1, 17 — 32

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426500008076322

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426500008076322>

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 DE 2-AMINO-4-PHOSPHONO-4H-PYRANES

LILIA BEN GAIED et HEDI ZANTOUR\*

*Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences de Tunis,  
Campus Universitaire, Le belvédère 1060 Tunis – Tunisie*

*(soumis le 18 avril 2000 ; accepté le 23 mai 2000)*

The reaction of  $\beta$ -diketones, ethylacetoacetate and malononitrile with  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturated  $\beta$ ,  $\beta$ -difonctionnalized phosphonates constitutes a performant new route leading to the formation of substituted 2-amino-4-phosphono-4H-pyranes.

Moreover the reaction of dialkylphosphonates with 2-hydroxybenzylidenemalononitrile affords a new series of phosphorylated benzopyranes.

**Mots-clés:** phosphonoaminopyranes; phosphonates  $\alpha$ ;  $\beta$ -insaturés  $\beta$ ;  $\beta$ -bifonctionnalisés; éthoxyalkylidènes; 2-hydroxybenzylidènemalononitrile; phosphonobenzopyranes

## 1. INTRODUCTION

Durant ces dernières années, la chimie des aminopyranes a connu un abondant développement<sup>(1-9)</sup>. Ces composés et leurs dérivés trouvent en effet leurs applications dans le domaine pharmacologique<sup>(10-11)</sup>. A notre connaissance, le groupement phosphoryle n'a été introduit que récemment comme substituant des cycles pyraniques<sup>(12-16)</sup>. Poursuivant les travaux de recherches entrepris dans notre laboratoire et qui nous ont permis de synthétiser des phosphonoaminopyrazoles et isoxazoles<sup>(17)</sup>, nous nous proposons de décrire dans cet article une méthode de synthèse d'une nouvelle famille de phosphonoaminopyranes diversement substitués.

---

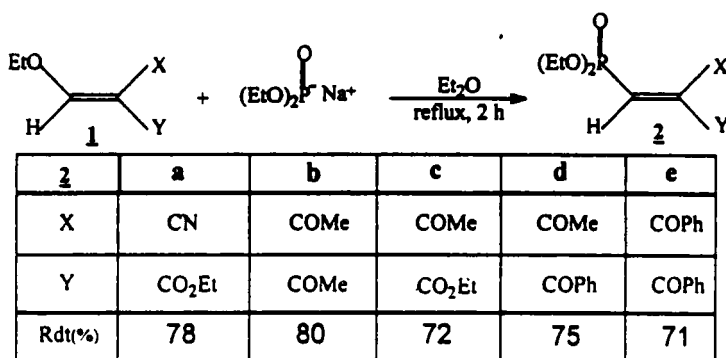
\* Correspondence Author

## 2. RESULTATS ET DISCUSSION

### 2.1 Synthèse des phosphonates $\alpha$ , $\beta$ -insaturés $\beta$ , $\beta$ -bifonctionnalisés **2**<sup>(19)</sup>

Les éthoxyalkylidènes fonctionnalisés **1** qui constituent les substrats de base de ce travail ont été synthétisés par des méthodes empruntées à la littérature<sup>(18)</sup>.

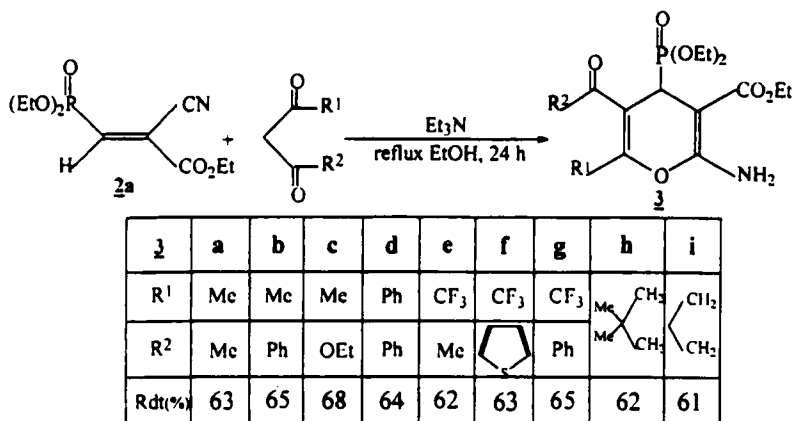
L'action du diéthylphosphite sodé en solution dans l'éther sec sur les composés **1**, pendant deux heures à reflux du solvant, conduit, après refroidissement et hydrolyse acide (HCl 6M), à des phosphonates  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés  $\beta$ ,  $\beta$ -bifonctionnalisés du type **2** (schéma 1).



SCHEMA 1

### 2.1 Action des $\beta$ -dicétones et de l'éthylacétoacétate sur le 2-cyano-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle **2a** : Synthèse de 2-amino-3-carbéthoxy-4-phosphono-4H-pyranes **3**

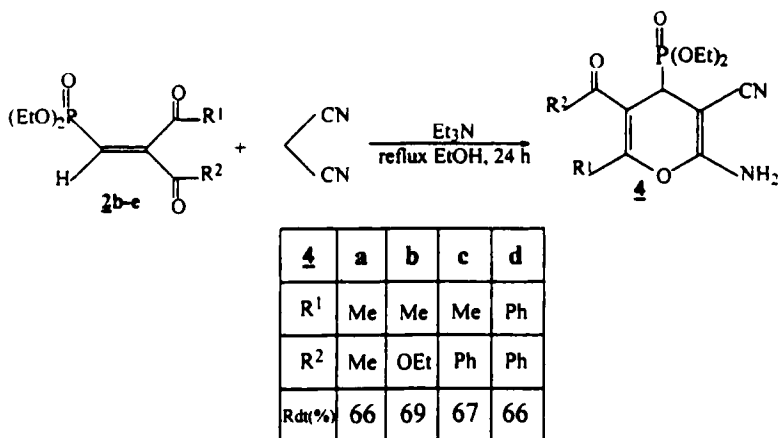
La condensation mole à mole du 2-cyano-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle **2a** sur les  $\beta$ -dicétones (ou l'acétoacétate d'éthyle) réalisée sous reflux d'éthanol, pendant 24 heures en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine, nous a permis d'accéder aux aminopyranes diversement substitués **3**. L'avancement de la réaction a été suivi par chromatographie sur couche mince. Le brut final a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant. Les rendements, après purification, varient de 61 à 68 % (schéma 2).



SCHEMA 2

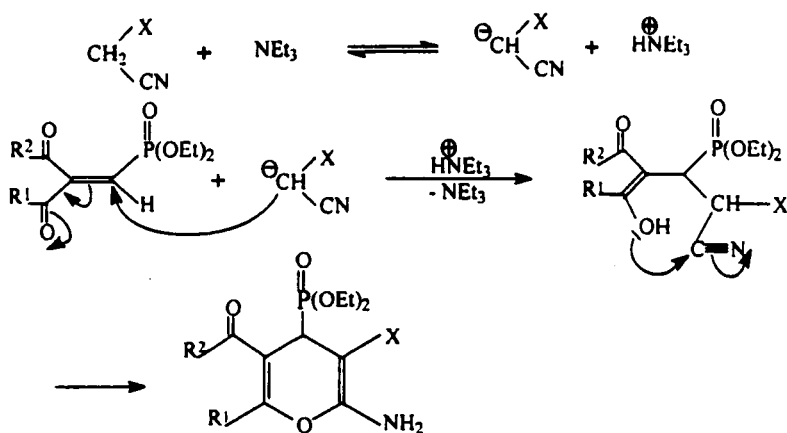
## 2.2 Action de malononitrile sur les phosphonates $\alpha,\beta$ insaturés $\beta,\beta$ -bifonctionnalisés **2b-e** : synthèse de 2-amino-3-cyano-4-phosphono-4H-pyranes **4**

L'action du malononitrile sur les phosphonates **2b-e**, réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, nous a permis d'isoler une nouvelle série d'aminopyranes **4** avec des rendements de l'ordre de 67% (schéma 3).



SCHEMA 3

Du point de vue mécanisme, le chemin réactionnel conduisant aux composés 3 ( $X = \text{CO}_2\text{Et}$ ) ou 4 ( $X = \text{CN}$ ) peut s'interpréter par la formation du carbanion du composé méthylénique activé, suivie d'une addition nucléophile de type Michael de ce carbanion sur la double liaison éthylénique activée pour conduire à un intermédiaire non isolable qui se cyclise in situ (schéma 4).

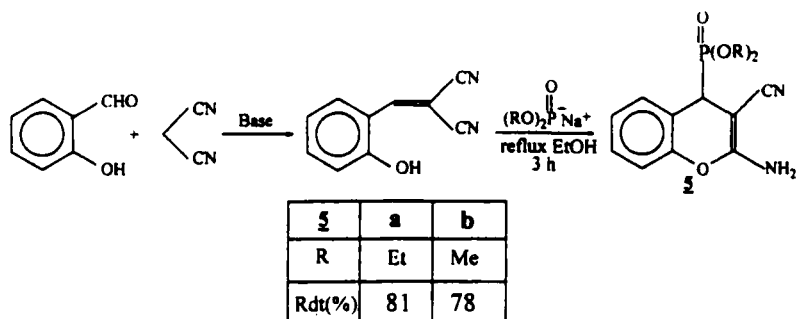


SCHEMA 4

### 2.3 Action des dialkylphosphites sur le 2-hydroxybenzylidènemalononitrile : synthèse de 2-amino-3-cyano-4-phosphonobenzopyranes 5

Tenant compte des propriétés pharmacologiques des dérivés du benzopyrane<sup>(20)</sup>, nous avons jugé intéressant dans ce travail d'étendre notre étude à la synthèse de 2-amino-3-cyano-4-phosphonobenzopyrane 5 par addition basocatalysée des dialkylphosphites sur le 2-hydroxybenzylidènemalononitrile<sup>(21)</sup>. La réaction se fait mole à mole dans l'éthanol porté au reflux pendant 3 heures (schéma 5).

L'avancement de toutes les réactions que nous avons étudiées est suivi par chromatographie sur couche mince et la purification des produits est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant.



SCHEMA 5

### 3. ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Les résultats de la spectroscopie IR et de RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  confirment la structure des composés obtenus et sont conformes aux données de la littérature<sup>(5,6,15,16)</sup>.

La formation des composés **3**, **4** et **5** est facilement détectable en RMN du  $^1\text{H}$ ; on note, en particulier, l'apparition d'un doublet vers 4.4 ppm correspondant au proton situé au pied du groupement phosphoryle et un singulet large vers 6 ppm, échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ , attribuable aux protons du motif  $\text{NH}_2$ .

Les données de la RMN du  $^{13}\text{C}$  consignées au tableau I sont en accord avec la structure des composés **3**, **4** et **5**. Les déplacements chimiques des carbones du cycle pyranique sont très différenciés en raison de la présence de différents substrats.

Le carbone  $\text{C}_4$  porteur du groupement phosphoryle dans tous les cas que nous avons étudiés est assez peu perturbé.

Le carbone  $\text{C}_3$  possède un déplacement chimique qui est influencé de façon importante par le substituant qu'il porte. Il résonne vers 75 ppm pour les composés **3** et vers 50 ppm pour les composés **4** et **5**. Ce déplacement vers les champs forts de 25 ppm du carbone  $\text{C}_3$  peut provenir du fait que ce dernier se trouve dans le cône de blindage de la triple liaison du groupement CN.

Ce phénomène est également observé dans d'autres structures pyraniques<sup>(6,22)</sup>.

TABLEAU I RMN du <sup>13</sup>C pour les composés 2, 3e et 4 δ en ppm (J<sub>CP</sub> en Hz)

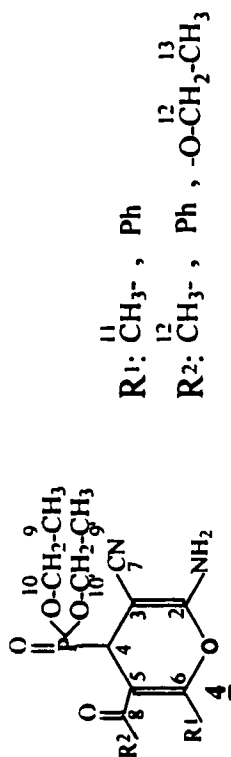
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
C <sub>2</sub>	163,3 (d:2,9)	167,8 (d:3,1)	164,2 (d:2,8)	168,9 (d:2,9)	165,5 (d:3,0)	168,0 (d:3,3)	164,9 (d:2,7)	163,4 (d:3,1)	166,7 (d:7,8)
C <sub>3</sub>	74,9 (d:8,2)	72,6 (d:7,8)	78,6 (d:7,9)	75,8 (d:7,7)	79,6 (d:8,0)	76,3 (d:7,9)	73,9 (d:8,1)	76,2 (d:8,0)	72,3 (d:7,8)
C <sub>4</sub>	36,2 (d:135,3)	37,3 (d:138,9)	35,6 (d:143,3)	35,5 (d:141,4)	38,3 (d:148,6)	42,1 (d:145,8)	37,4 (d:142,3)	35,6 (d:140,6)	37,8 (d:139,7)
C <sub>5</sub>	117,6 (d:4,4)	118,2 (d:3,5)	117,3 (d:3,7)	116,8 (d:4,0)	119,2 (d:4,1)	119,0 (d:3,4)	118,7 (d:3,7)	116,6 (d:3,9)	117,3 (d:3,6)
	161,2	159,4	148,1	158,5	160,4	160,8	159,9	151,6	160,8

R<sup>1</sup>: CH<sub>3</sub>, Ph, CF<sub>3</sub>  
R<sup>2</sup>: CH<sub>3</sub>, Ph, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

C <sub>6</sub>	(d:2,8)	(d:3,5)	(d:3,7)	(d:2,8)	(d:3,8)	(d:4,0)	(d:3,3)	(d:3,7)	(d:3,5)
	166,7	169,7	165,8	168,2	167,7	168,9	170,4	168,6	167,1
C <sub>7</sub>	(d:3,4)	(d:3,5)	(d:2,9)	(d:3,7)	(d:2,8)	(d:3,7)	(d:3,8)	(d:2,9)	(d:3,4)
	195,2	200,8	168,7	198,4	203,2	195,0	201,3	194,5	196,1
C <sub>8</sub>	(d:5,8)	(d:6,6)	(d:5,7)	(d:6,4)	(d:6,2)	(d:5,9)	(d:5,8)	(d:6,0)	(d:5,9)
	15,2	16,2	15,0	16,3	15,3	16,1	15,6	15,8	15,4
C <sub>9</sub>	(d:6,0)	(d:5,7)	(d:5,5)	(d:5,3)	(d:6,2)	(d:5,9)	(d:5,7)	(d:5,5)	(d:5,3)
	15,3	16,4	15,5	16,5	15,6	16,2	15,7	16,1	15,6
C <sub>9</sub>	(d:6,2)	(d:5,9)	(d:5,5)	(d:5,5)	(d:6,0)	(d:5,8)	(d:5,7)	(d:5,4)	(d:5,1)
	62,6	62,0	62,3	61,6	62,5	62,6	62,3	63,0	60,3
C <sub>10</sub>	(d:6,9)	(d:7,1)	(d:8,2)	(d:7,7)	(d:6,8)	(d:7,0)	(d:7,3)	(d:8,1)	(d:7,5)
	63,3	62,9	62,7	61,8	62,8	63,2	62,1	63,1	61,0
C <sub>10</sub>	(d:7,2)	(d:7,4)	(d:7,5)	(d:8,3)	(d:7,6)	(d:8,1)	(d:8,0)	(d:7,8)	(d:6,9)
	14,7	14,9	14,3	13,8	13,3	14,7	13,9	14,8	14,2
C <sub>11</sub>	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)
	61,3	60,7	60,1	61,0	59,4	60,5	60,9	59,6	59,6
C <sub>12</sub>	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)
	18,4	19,3	19,0	-	125,6	123,9	124,3	28,7	27,9

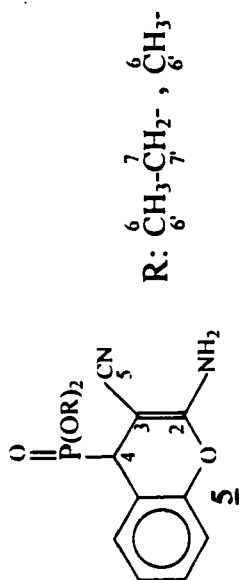


		(s)	(s)	(s)	—	(q;247,8)	(q;243,0)	(q;251,4)	(s)	(s)
C <sub>13</sub>	28,2	—	14,9	—	—	26,6	—	—	29,8	22,6
C <sub>14</sub>	(s)	—	(s)	—	—	(s)	—	—	(s)	(s)
C <sub>15</sub>	—	—	59,6	—	—	—	—	—	27,5	25,2
C <sub>16</sub>	—	—	(s)	—	—	—	—	—	(s)	(s)
C <sub>arom</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	14,5	—
		—	—	—	—	—	—	—	(s)	—
		126,1–139,8	—	126,8–140,7	—	127,9–134,5	128,1–136,0	—	—	—



	4a	4b	4c	4d
C <sub>2</sub>	166,1(d;3,1)	165,1(d;3,2)	167,7(d;3,0)	169,0(d;2,8)
C <sub>3</sub>	48,9(d;7,3)	49,9(d;7,7)	51,0(d;8,0)	50,3(d;7,9)
C <sub>4</sub>	37,0(d;133,5)	35,2(d;135,7)	35,7(d;142,9)	38,2(d;145,5)

C <sub>5</sub>	116,1(d;3,8)	117,4(d;3,5)	116,2 (d;4,0)	117,1(d;3,7)
C <sub>6</sub>	160,2(d;3,0)	164,0(d;2,5)	164,7(d;3,1)	163,1(d;2,6)
C <sub>7</sub>	111,4(d;5,5)	114,3(d;6,0)	106,4(d;5,4)	109,1(d;5,3)
C <sub>8</sub>	198,1(d;2,8)	169,3(d;2,5)	194,9(d;2,6)	196,0(d;2,4)
C <sub>9</sub>	15,9(d;5,4)	16,1(d;5,8)	15,6(d;4,2)	15,8(d;5,5)
C <sub>9'</sub>	16,1(d;5,3)	16,2(d;5,3)	15,7(d;5,0)	16,0(d;4,7)
C <sub>10</sub>	61,8(d;7,8)	62,0(d;8,1)	62,4(d;8,0)	62,2(d;7,5)
C <sub>10'</sub>	62,0(d;7,2)	62,8(d;6,9)	62,6(d;7,1)	62,3(d;6,8)
C <sub>11</sub>	19,2(s)	18,6(s)	18,9(s)	—
C <sub>12</sub>	24,8(d;2,5)	59,6(s)	—	—
C <sub>13</sub>	—	14,9(s)	—	—
C <sub>arom</sub>	—	—	124,7–131,6	127,2–139,5



	<i>5a</i>	<i>5b</i>
C <sub>2</sub>	162,1(d;3,1)	162,2(d;2,8)
C <sub>3</sub>	50,1(d;7,9)	50,0(d;7,9)
C <sub>4</sub>	35,2(d;148,6)	34,9(d;148,5)
C <sub>5</sub>	116,2(d;5,1)	116,0(d;5,6)
C <sub>6</sub>	16,1(d;2,5)	53,4(d;7,9)
C <sub>6'</sub>	16,2(d;2,6)	53,8(d;8,0)
C <sub>7</sub>	62,8(d;7,3)	—
C <sub>7'</sub>	63,1(d;7,9)	—
C <sub>arom</sub>	116,3–149,7	116,5–149,7

## 4. PARTIE EXPERIMENTALE

L'appareil infrarouge utilisé est un Perkin Elmer Paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de  $4\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ . Tous les spectres ont été enregistrés en solution dans le chloroforme. Les nombres d'onde sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans  $\text{CDCl}_3$  ou du DMSO sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS comme référence interne pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$  et par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% comme référence externe pour le  $^{31}\text{P}$ . Pour la RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ , les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, qd : quadruplet dédoublé, m : multiplet, td : triplet dédoublé, dd : doublet dédoublé, qn : quintuplet.

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires sur un appareil Büchi.

La purification des produits a été faite par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Fluka).

Les produits suivants ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.

éthoxylidèncyanoacétate d'éthyle **1a**, éthoxylidèneacétylacétone **1b**, éthoxylidèneacétylacétate d'éthyle **1c**, éthoxylidèneacétylacétophénone **1d** et éthoxylidènebenzylacétophénone **1e**<sup>(18)</sup>, 2-cyano-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle **2a**, 2-(diéthylphosphonométhylène)pentan-2, 4 dione **2b** et 2-acétyl-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle **2c**<sup>(19)</sup>.

### 4.1 Synthèse de phosphonates $\alpha$ , $\beta$ -insaturés $\beta$ , $\beta$ -bifonctionnalisés **2d** et **2e**

Méthode générale : A une solution de diéthylphosphite sodée formée à partir de 0,01 mole de diéthylphosphite et de 0,01 mole de sodium dans 10 mL d'éther éthylique anhydre, on ajoute goutte à goutte sous agitation et à l'abri de l'humidité 0,01 mole d'éthoxyalkylidène dissous dans 10 mL d'éther éthylique. Lorsque l'addition est terminée on porte le mélange réactionnel au reflux d'éther éthylique pendant 2 heures. On ajoute ensuite au milieu réactionnel, refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , 2 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 6M. L'addition terminée, on enlève le bain de glace et on laisse le

mélange revenir à la température ambiante. La phase étherée est extraite puis lavée à l'eau (10 mL) et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est ensuite évaporé sous vide. On obtient une huile jaunâtre qu'on distille sous pression réduite.

**2d** :  $\text{Eb}_{0,5} = 185^\circ\text{C}$ ;  $\text{Rdt} = 72\%$ ;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 11,0\text{--}11,2$  [(Z/E), 62/38];  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,3 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 2,3 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 2,4 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 4,2 (m, 4H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 6,6 (dd, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 17,2$  Hz, P-CH), 7,8 (m, 5H, H arom);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  : 13,3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 15,6 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 26,1 (s,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 30,1 (s,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 62,1 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 62,3 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 72,7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 8,8$  Hz, P-C=C), 74,8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 8,6$  Hz, P-C=C), 127,2 (dd,  $^1J_{\text{CP}} = 183,1$  Hz, P-C=C), 147,5 (dd,  $^1J_{\text{CP}} = 165,8$  Hz, P-C=C), 191,7 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,2$  Hz, Ph-C=O), 192,7 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 21,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 194,8 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 19,1$  Hz, Ph-C=O), 199,8 (d,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 128,3–137,4 (m, Ph).

**2e** :  $\text{Eb}_{0,5} = 205^\circ\text{C}$ ;  $\text{Rdt} = 71\%$ ;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 11,3$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,2 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 4,2 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 6,7 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 15,4$  Hz, P-CH), 7,6 (m, 10H, H arom);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  : 14,2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 4,8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 15,8 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 60,5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7,9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 63,0 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 8,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 122,1 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 167,5$  Hz, P-C=C), 143,5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 21,5$  Hz, P-C=C), 195,7 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,8$  Hz, Ph-C=O), 199,8 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5,4$  Hz, Ph-C=O), 125,3–138,6 (m, Ph).

## 4.2 Synthèse de 2-amino-3-carbéthoxy-4-phosphono-4H-pyranes 3

A une solution de 2-cyano-3-diéthylphosphonoprop-2-énoate d'éthyle **2a** (2,61 g, 0,01 mole) dans l'éthanol (20 mL) contenant une quantité catalytique de triéthylamine, on ajoute goutte à goutte et sous agitation, de l'acétoacétate d'éthyle (1,3 g, 0,01 mole) (ou une  $\beta$ -dicétone). Le mélange est porté à reflux d'éthanol pendant 24 heures. L'éthanol est chassé sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant.

**3a** : Fusion :  $136^\circ\text{C}$ ;  $\text{Rdt} = 63\%$ ;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 23,3$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,1 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 1,2 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 2,3 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 2,4 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,6$  Hz, P-CH), 4,2 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 5,9

(massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3328\text{--}3422$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1675$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1691$ .

**3b**: Fusion:  $148^\circ\text{C}$ ; Rdt= 65%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 25,4$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ): 1,1 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C--O}$ ), 3,5 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,8$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 3,9 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 4,1 (qd, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 6,0 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,8 (m, 5H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3303\text{--}3398$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1668$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1711$ .

**3c**: Fusion:  $139^\circ\text{C}$ ; Rdt= 68%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 23,8$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 (m, 9H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 2,3 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C--O}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,8$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 4,1 (m, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 6,5 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3211\text{--}3324$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1682$ , 1709.

**3d**: Fusion:  $182^\circ\text{C}$ ; Rdt= 64%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 22,3$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO): 1,1 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,7 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,7$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 4,0 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 6,3 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,6 (m, 10H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3245\text{--}3353$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1674$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1714$ .

**3e**: Fusion:  $145^\circ\text{C}$ ; Rdt= 62%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 24,8$ ;  $\text{RMN}^{19}\text{F}$ :  $\delta = 87,4$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 (m, 9H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 2,2 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C=O}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,9$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 4,2 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 5,0 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3225\text{--}3341$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1666$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1704$ .

**3f**: Fusion:  $168^\circ\text{C}$ ; Rdt= 63%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 24,1$ ;  $\text{RMN}^{19}\text{F}$ :  $\delta = 92,1$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 (m, 9H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,7 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,7$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 4,0 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 4,2 (qd, 4H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 5,3 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,4–7,8 (m, 3H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3233\text{--}3354$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1662$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1712$ .

**3g**: Fusion:  $172^\circ\text{C}$ ; Rdt= 62%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 25,6$ ;  $\text{RMN}^{19}\text{F}$ :  $\delta = 90,5$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ): 1,1 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,5 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,8$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 4,1 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 5,9 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,3 (m, 5H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3213\text{--}3327$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1668$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1707$ .

**3h**: Fusion:  $151^\circ\text{C}$ ; Rdt= 62%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ :  $\delta = 24,7$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ): 1,2 (m, 9H,  $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,5$  Hz,  $\text{P--CH}$ ), 2,1 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--C--CH}_3$ ), 2,2 (s, 3H,

$\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ), 3,1 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2$ ), 4,0 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$ ) 6,1 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3238\text{--}3335$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1664$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1715$ .

**3i** : Fusion :  $143^\circ\text{C}$ ; Rdt = 61%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 25,2$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO) : 1,2 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$ ), 3,8 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,5$  Hz, P-CH), 2,9 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4,2 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$ ), 5,8 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3218\text{--}3331$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1665$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1714$ .

### 4.3 Synthèse de 2-amino-3-cyano-4-phosphono-4H-pyranes 4

A une solution de phosphonates  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés **3**,  $\beta$ -bifonctionnalisés **2b-e** (0,01 mole) dans l'éthanol (20 mL) contenant une quantité catalytique de triéthylamine, on ajoute goutte à goutte et sous agitation, du malononitrile (0,66 g, 0,01 mole). Le mélange est porté à reflux d'éthanol pendant 24 heures. L'éthanol est chassé sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant.

**4a** : Fusion :  $146^\circ\text{C}$ ; Rdt = 66%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 24,1$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,2 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 2,2 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,9$  Hz, P-CH), 6,1 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3320\text{--}3420$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2196$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1668$ .

**4b** : Fusion :  $170^\circ\text{C}$ ; Rdt = 69%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 25,6$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO) : 1,2 (m, 9H,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$ ), 2,3 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 3,5 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,8$  Hz, P-CH), 4,1 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$ ), 6,6 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3298\text{--}3393$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2197$ ,  $\nu_{\text{C=O(ester)}} = 1710$ .

**4c** : Fusion :  $154^\circ\text{C}$ ; Rdt = 67%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 23,5$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,3 (td, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 1,8 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 3,7 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,6$  Hz, P-CH), 4,1 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 4,2 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 5,5 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,5 (m, 5H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3318\text{--}3421$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2200$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1670$ .

**4d** : Fusion :  $178^\circ\text{C}$ ; Rdt = 66%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 24,8$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO) : 1,1 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 3,6 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 12,8$  Hz, P-CH), 4,2 (qd, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$ ), 6,0 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,4 (m, 10H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3406\text{--}3510$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2194$ ,  $\nu_{\text{C=O(cétone)}} = 1669$ .

#### 4.4 Synthèse de 2-amino-3-cyano-4-phosphono-4H-benzopyranes 5

A un mélange de 2-hydroxybenzylidènemalononitrile<sup>(20)</sup> (8,5g, 0,05 mole) et de diéthylphosphite (6,9g, 0,05 mole) (ou de diméthylphosphite) dans l'éthanol (25 mL) (ou le méthanol), on ajoute goutte à goutte et sous agitation, une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol ou de méthylate de sodium dans le méthanol (0,25 g de sodium dans 5 mL d'alcool). Une fois l'addition terminée, on chauffe au reflux d'éthanol (ou de méthanol) pendant 3 heures puis on refroidit et chasse le solvant. Au résidu obtenu, on ajoute 50 mL de  $\text{CHCl}_3$ . La phase organique est lavée à l'eau (50 mL) puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Le chloroforme est ensuite évaporé. Les produits solides obtenus sont lavés à l'hexane ou à l'her de pétrole, puis filtrés.

**5a** : Fusion :  $140^\circ\text{C}$ ; Rdt = 81%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 21,5$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,2 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 1,3 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,8 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 17,6$  Hz, P-CH), 3,9 (qn, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,1 (qn, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 5,5 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,3 (m, 4 H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{NH}} = 3406\text{--}3510$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2194$ .

**5b** : Fusion :  $152^\circ\text{C}$ ; Rdt = 78%;  $\text{RMN}^{31}\text{P}$  :  $\delta = 24,1$ ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,6 (d, 3H,  $^3J_{\text{PH}} = 10,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-O-P}$ ), 3,7 (d, 3H,  $^3J_{\text{PH}} = 10,6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-O-P}$ ), 3,9 (d, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 17,7$  Hz, P-CH), 5,4 (massif, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,9–7,3 (m, 4 H, H arom); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{NH}} = 3407\text{--}3509$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2194$ .

#### Références

- [1] M. H. Elnagdi, R. M. Abdel-Motaleb, M. Mustafa, M. Foad et E. Mustafa Kamel, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 167781 (1987).
- [2] N. Martin, C. Seoane et J.L. Soto, *Tetrahedron*, **44**, 5861 (1988).
- [3] D. Armesto, W. M. Horspool, N. Martin, A. Ramos et C. Seoane, *J. Org. Chem.*, **54**, 3069 (1989).
- [4] R. Gonzalez, N. Martin, C. Seoane, J. L. Marco, A. Albert et F. H. Cano, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3809 (1992).
- [5] J. L. Marco, N. Martin, A. Martinez-Gran, C. Seoane, A. Albert et F. H. Cano, *Tetrahedron*, **50**, 3509 (1994) et références citées.
- [6] J. L. Marco, *J. Org. Chem.*, **62**, 6575 (1997).
- [7] H. Abdel-Ghany, H. M. Moustafa et A. Khodairy, *Synth. Commun.*, **28**, 3431 (1998).
- [8] A. Dandia, H. Taneja, R. Gupta et S. Paul, *Synth. Commun.*, **29**, 2323 (1999).
- [9] A. M. El-Sayed, H. Abdel-Ghany et A. M. M. El-Saghier, *Synth. Commun.*, **29**, 3561 (1999).
- [10] Ashkinazi, Rimma Iliinichna, *PCT Int. Appl.* WO 99 25, 718; *Chem. Abstr.*, **130**, 352280 u (1999).
- [11] A. A. Hassanien, M. A. Zahran, M. S. A. El-Galy et M. M. Ghorab, *J. Indian Chem. Soc.*, **76**, 350 (1999).
- [12] E. Öhler et E. Zbiral, *Chem. Ber.*, **118**, 2917 (1985).
- [13] L. A. Telan, C. D. Poon et S. A. Evans, *J. Org. Chem.*, **61**, 7455 (1996).



- [14] R. Neidlein, D. Uwe Hahn, W. Kramer et C. Krieger; *Heterocyclic*, **47**, 221 (1998).
- [15] W. M. Abdou et Y. O. Elkhoshniah, *Synth. Commun*, **29**, 2657 (1999) et références citées.
- [16] W. M. Abdou et A. A. Sedick, *Tetrahedron*, **55**, 14777 (1999).
- [17] L. B. Gaied et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, accepté May 1999 (sous presse).
- [18] L. Crombie, D. E. Games et W. G. Alun. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, 464 (1979).
- [19] N. Kreutzkamp et H. Schindler, *Chem. Ber.*, **92**, 1695 (1959).
- [20] A. Alberola, R. Alvaro, A. Gonzalez Ortego et C. Sanudo, *Tetrahedron*, **53**, 16185 (1997).
- [21] W. Baker et C. S. Howes, *J. Chem. Soc.*, 119 (1953).
- [22] Y. Okamoto, Y. Kaneda, T. Yamasaki, T. Okawara et M. Furukawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1323 (1997).