

This article was downloaded by:

On: 27 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-5-(phosphonomethyl) Thiophenes

Lilia Ben Gaied^a; Soufiane Touil^a; Hedi Zantour^a

^a Département de Chimie, Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Faculté des Sciences de Tunis, Tunis, Tunisie

To cite this Article Gaied, Lilia Ben , Touil, Soufiane and Zantour, Hedi(2006) 'Synthese de 2-Amino-5-(phosphonomethyl) Thiophenes', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 181: 3, 601 — 608

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500500269844

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500500269844>

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-5-(phosphonomethyl) Thiophenes

Lilia Ben Gaied
Soufiane Touil
Hedi Zantour

Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, Tunis, Tunisie

*The reaction of γ -ketophosphonates **1** with malonic derivatives and sulfur in basic conditions leads to 2-amino-5-(phosphonomethyl)thiophenes **2**. The structure of compounds **2** was confirmed by NMR and IR spectroscopy and in some cases by mass spectrometry.*

Keywords 2-Amino-5-(phosphonomethyl)thiophenes; γ -ketophosphonates; ^{31}P NMR; ^{13}C NMR; ^1H NMR; IR; MS

INTRODUCTION

Nous nous sommes intéressés depuis quelques années à la synthèse d'hétérocycles phosphorés soit à partir de cétones γ -phosphonylées,^{1,2} soit à partir de phosphonates β,β -bifonctionnalisés.^{3,4}

Dans le but de valoriser et d'élargir le champ d'application des γ -cétophosphonates, nous décrivons dans ce travail la synthèse d'une nouvelle famille de phosphonoaminothiophènes **2** dont l'étape clé est une cyclocondensation de type Gewald^{5–8} entre une cétone γ -phosphonylée **1** et un dérivé malonique en présence de soufre.

Rappelons que la synthèse des dérivés du thiophène connaît un grand essor depuis quelques années. L'intérêt des chimistes pour ces composés s'explique notamment à travers leurs applications comme précurseurs de molécules biologiquement actives.^{9–12}

Received May 12, 2005; accepted May 12, 2005.

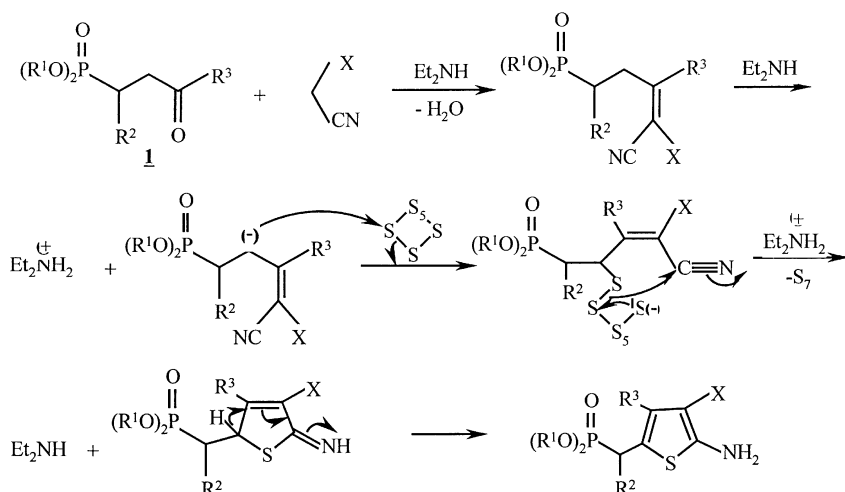
Note from the editor: This article was originally submitted on March 20, 2001, but was not published for an unknown reason.

Address correspondence to Lilia Ben Gaied, Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, Tunis, 1060, Tunisie. E-mail: Lilia.BGaiedBSaid@issatm.rnu.tn

RESULTATS ET DISCUSSION

L'action du soufre sur un mélange de dérivé malonique et d'une cétone γ -phosphonylée, réalisée dans l'éthanol, à 50°C en présence d'une quantité catalytique de diéthylamine, nous a permis d'accéder, en une seule étape, aux phosphonoaminothiophènes **2**. Les rendements, après purification du produit final, varient entre 45 et 64%.

Quant au mécanisme réactionnel, nous pouvons affirmer, compte tenu de certains résultats de la littérature,⁵ que la réaction fait intervenir en premier lieu une condensation, catalysée par la diéthylamine, du dérivé malonique sur la cétone γ -phosphonylée **1**. L'intermédiaire **I** obtenu subit une deuxième condensation baso-catalysée avec le soufre, pour conduire au phosphonoaminothiophène **2** (Schéma 1).



SCHEMA 1

Les résultats de la synthèse des composés **2** sont rassemblés dans le Tableau I.

Nous avons constaté que dans le cas des cétones γ -phosphonylées **1** comportant le motif $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ($\text{R}^3=\text{Me}$), la réaction est régiosélective et se fait uniquement du côté du CH_2 . Ce résultat est en accord avec certaines données de la littérature^{5,13,14} et peut être attribué au fait que la base utilisée, la diéthylamine, n'est pas très forte. La réaction conduit donc à la double liaison la plus substituée qui est la plus stable.

TABLEAU I

2	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R ¹	Et	Et	Et	Et	Me	Et	Me	Et	Et	Me	Et
R ²	Ph	H		Ph	Ph	Ph	Ph	H	Ph	Ph	H
R ³		Ph	Me	Ph	Me	Ph	Me	Ph	Ph	Me	Ph
X	CN	CN	CN	CN	CN	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CONH ₂	CONH ₂	CONH ₂
Rd t%	53	45	53	59	64	55	61	46	50	62	48

ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Les résultats de la spectroscopie IR et de RMN du ¹H, du ³¹P et du ¹³C confirment la structure des composés obtenus.

La formation des composés **2** est facilement détectable en RMN du ¹H; on note, en particulier, l'apparition d'un singulet large vers 5,5 ppm, échangeable par D₂O, attribuable aux protons du groupement NH₂. Le proton du motif CH—P(O) résonne vers 3,6 ppm sous la forme d'un doublet par suite du couplage avec le phosphore avec une constante de couplage ²J_{PH} de l'ordre de 30 Hz.

En RMN du ¹³C, nous retrouvons les signaux des divers types de carbones et en particulier ceux correspondants au cycle thiophénique (Tableau II).

L'analyse des spectres de RMN ¹H et ¹³C montre aussi que pour les composés **2** présentant un carbone asymétrique en α du phosphore, les deux groupements alcoyles R¹—O sont magnétiquement non équivalents à cause du voisinage du carbone chiral.¹⁵

PARTIE EXPERIMENTALE

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

Les spectres de RMN du ¹H, du ³¹P et du ¹³C ont été enregistrés en solution dans CDCl₃ ou DMSO-d₆ 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 ¹H et le ¹³C et par rapport à H₃PO₄ à 85% comme référence externe pour le ³¹P. Pour la RMN du ¹H et du ¹³C, 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.

TABLEAU II RMN du ^{13}C Pour Les Composés 2 δ en ppm (J_{CP} en Hz)

	2a	2b	2c	2d	2e

C ₁	38.4 (d; 138.6)	37.6 (d; 142.5)	30.8 (d; 144.8)	37.3 (d; 140.6)	36.6 (d; 137.9)	31.5 (d; 141.6)
C ₂	136.8 (d; 4.4)	135.5 (d; 5.6)	137.3 (d; 5.2)	135.8 (d; 4.8)	136.2 (d; 4.5)	136.8 (d; 4.7)
C ₃	117.8 (d; 3.3)	119.0 (d; 3.8)	118.3 (d; 4.1)	117.6 (d; 3.8)	120.2 (d; 3.6)	119.5 (d; 3.4)
C ₄	101.2 (s)	98.6 (s)	102.0 (s)	97.4 (s)	102.4 (s)	103.2 (s)
C ₅	160.6 (s)	163.4 (s)	165.0 (s)	164.3 (s)	162.9 (s)	165.8 (s)
C ₆	168.0 (s)	165.9 (s)	169.6 (s)	160.4 (s)	161.5 (s)	160.2 (s)
C ₇	60.5 (s)	61.3 (s)	60.8 (s)	163.4 (s)	163.4 (s)	163.4 (s)
C ₈	163.4 (s)	163.4 (s)	163.4 (s)	—	—	—
C ₉	16.2 (d; 5.5)	53.1 (d; 6.3)	15.8 (d; 5.7)	16.3 (d; 5.9)	52.2 (d; 5.3)	16.0 (d; 5.3)
C ₉ '	16.6 (d; 5.1)	54.6 (d; 6.9)	—	16.5 (d; 5.6)	54.0 (d; 5.5)	—
C ₁₀	62.6 (d; 6.7)	19.8 (s)	62.2 (d; 7.2)	61.6 (d; 6.9)	20.6 (s)	61.3 (d; 2.8)
C ₁₀ '	63.2 (d; 7.1)	—	—	62.4 (d; 7.2)	—	—
C _{arom}	124.3–134.8	126.0–135.2	124.8–36.3	125.1–133.7	124.7–131.6	124.6–135.7

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hewlett Packard 5989 A à 70 ev.

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).

Synthèse des γ -Cétophosphonates 1

Les cétones γ -phosphonylées **1** ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.^{15–20}

Synthèse de 2-Amino-5-(phosphonométhyl)thiophène 2

A un mélange d'une cétone γ -phosphonylée **1** (0.02 mole), d'un dérivé malonique (0.02 mole) et de soufre (0,70 g, 0.022 mole) dans EtOH (30 mL), on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de diéthylamine (2 mL) dans EtOH (5 mL). Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation à une température de 50°C pendant le temps t.r. On évapore le solvant sous pression réduite et au résidu obtenu on ajoute du CHCl_3 (150 mL); la phase organique est lavée avec une solution d'HCl 1,6 M (2×75 mL), séchée sur MgSO_4 , puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

2a: huile; Rdt = 53%; tr = 24 h; RMN^{31}P ; δ = 28.3; RMN^1H (CDCl_3): 1.0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}$), 1.3 (td, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 2.1 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}$), 4.1 (m, 5H, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$, CH--P), 5.5 (s large, 2H, NH_2), 7.4 (m, 5H, H arom); IR (cm^{-1}): ν_{NH} = 3288–3374, ν_{CN} = 2208, δ_{NHZ} = 1623.

2b: huile; Rdt = 45%; tr = 24h; RMN^{31}P ; δ = 29.2; RMN^1H (CDCl_3): 1.1 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 2.7 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 31.3 Hz, $\text{CH}_2\text{--P}$), 4.1 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 5.3 (s large, 2H, NH_2), 7.8 (m, 5H, H arom); IR (cm^{-1}): ν_{NH} = 3208–3313, ν_{CN} = 2212, δ_{NH_2} = 1619.

2c: F°C = 148°C; Rdt = 53%; t = 48 h; RMN^{31}P ; δ = 26.8; RMN^1H (CDCl_3 + DMSO-d_6): 1.2 (td, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 1.8 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{--C=C}$), 3.6 (d, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ = 30.1 Hz, CH--P), 4.1 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 5.4 (s large, 2H, NH_2), 6.4–7.3 (m, 3H, H arom); IR (cm^{-1}). ν_{NH} = 3211–3324, ν_{CN} = 2205, δ_{NH_2} = 1625.

2d: F°C = 132°C; Rdt = 59%; tr = 48 h; RMN^{31}P ; δ = 28.5; RMN^1H (DMSO-d_6): 1.1 (td, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 3.8 (d, 1H, $^2J_{\text{PH}}$ = 27.2 Hz, CH--P), 4.2 (qd, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, $2\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$), 5.3 (s large, 2H, NH_2), 7.5 (m, 10H, H arom); IR (cm^{-1}): ν_{NH} = 3249–3357, ν_{CN} = 2213, δ_{NH} = 1618.

2e: F°C = 168°C; Rdt = 64%; tr = 24 h; RMN³¹P: δ = 31.1; RMN¹H (CDCl₃+DMSO-d₆): 1.7 (s, 3H, CH₃-C=C), 3.6 (d, 1H, ²J_{PH} = 27.7 Hz, CH-P), 3.8 (d, 3H, ³J_{PH} = 10.9 Hz, CH₃-O-P), 3.9 (d, 3H, ³J_{PH} = 10.7 Hz, CH₃-O-P), 5.3 (s large, 2H, NH₂), 7.4 (m, 5H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3203–3312, ν_{CN} = 2205, ν_{NH_2} = 1619; SM (EI): (abundance relative): 336 (56, M⁺), 227 (100), 199 (31), 137 (23), 109 (8), 90 (18), 77 (10).

2f: F°C = 143°C; Rdt = 55%; tr = 24 h; RMN³¹P: δ = 27.2; RMN¹H (CDCl₃): 1.3 (m, 9H, 2CH₃-CH₂-O-P, CH₃-CH₂-O-C), 3.6 (d, 1H, ²J_{PH} = 28.9 Hz, CH-P), 4.2 (m, 6H, 2CH₃-CH₂-O-P, CH₃-CH₂-O-C), 5.6 (s large, 2H, NH₂), 7.6 (m, 10H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3331–3429, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1688, δ_{NH_2} = 1624.

2g: F°C = 127°C; Rdt = 61%; tr = 48 h; RMN³¹P: δ = 29.2; RMN¹H (DMSO-d₆): 1.2 (t, 6H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 1.7 (s, 3H, CH₃-C=C), 3.6 (d, 1H, ²J_{PH} = 30.6 Hz, CH-P), 3.8 (d, 3H, ³J_{PH} = 10.8 Hz, CH₃-O-P), 3.9 (d, 3H, ³J_{PH} = 11.0 Hz, CH₃-O-P), 4.1 (q, 2H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-CH₂-O-P), 5.5 (s large, 2H, NH₂), 7.5 (m, 5H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3208–3310, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1685, δ_{NH_2} = 1617; SM (EI): (abundance relative): 383 (44, M⁺), 335 (31), 310 (60), 274 (100), 201 (12), 184 (13), 90 (21), 77 (14), 73 (4).

2h: huile; Rdt = 46%; tr = 48 h; RMN³¹P: δ = 27.9; RMN¹H (CDCl₃): 1.1 (t, 6H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 1.3 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-CH₂-O-C), 2.7 (d, 2H, ²J_{PH} = 29.7 Hz, CH₂-P), 4.0 (m, 6H, 2CH₃-CH₂-O-P, CH₃-CH₂-O-C), 5.4 (s large, 2H, NH₂), 7.8 (m, 5H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3182–3288, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1710, δ_{NH_2} = 1625.

2i: F°C = 152°C; Rdt = 50%; tr = 72 h; RMN³¹P: δ = 28.6; RMN¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆): 1.3 (td, 6H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 3.6 (d, 1H, ²J_{PH} = 29.4 Hz, CH-P), 4.1 (qd, 4H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 5.4 (s large, 2H, NH₂), 5.8 (s large, 2H, H₂N-C=O), 7.5 (m, 10H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3344–3336, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1647, ν_{NH_2} = 1624, $\delta_{\text{NH}_2(\text{amide})}$ = 1624.

2j: F°C = 133°C; Rdt = 62%; tr = 72 h; RMN³¹P: δ = 30.7; RMN¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆): 1.8 (s, 3H, CH₃-C=C), 3.7 (d, 1H, ²J_{PH} = 28.8 Hz, CH-P), 3.8 (d, 1H, ³J_{PH} = 10.7 Hz, CH₃-O-P), 3.9 (d, 3H, ³J_{PH} = 10.5 Hz, CH₃-O-P), 5.2 (s large, 2H, NH₂), 5.6 (s large, 2H, H₂N-C=O), 7.4 (m, 5H, H arom); IR (cm⁻¹): δ_{NH} = 3348–3442, $\nu_{\text{NH}(\text{amide})}$ = 3218–3322, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1642, δ_{NH_2} = 1623, $\delta_{\text{NH}_2(\text{amide})}$ = 1615.

2k: huile; Rdt = 48%; tr = 72 h; RMN³¹P: δ = 28.4; RMN¹H (CDCl₃): 1.2 (t, 6H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 2.9 (d, 2H, ²J_{PH} = 30.24 Hz, CH₂-P), 4.2 (q, 4H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2CH₃-CH₂-O-P), 5.5 (s large, 2H, H₂N-C=O), 7.8 (m, 5H, H arom); IR (cm⁻¹): ν_{NH} = 3340–3437, $\nu_{\text{NH}(\text{amide})}$ = 3229–3332, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1638, ν_{NH_2} = 1621, $\delta_{\text{NH}_2(\text{amide})}$ = 1615.

REFERENCES

- [1] S. Touil, M. T. Ben Dhia, H. Zantour, et B. Baccar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **119**, 295 (1996).
- [2] S. Touil et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **134**, 493 (1998).
- [3] L. Ben Gaied et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **157**, 153 (2000).
- [4] L. Ben Gaied et H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **165**, 17 (2000).
- [5] K. Gewald, E. Schinke, et H. Bottcher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
- [6] W. O. Foye, J. Mickles, et G. M. Boyce, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1348 (1970).
- [7] E. F. Elslager, P. Jacob, et L. M. Werbel, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 775 (1972).
- [8] R. P. Kreher, *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Hetarenel, Teil 1, p. 220 (1994).
- [9] J. K. Chakrabarti, L. Horsman, J. M. Hotten, I. A. Pullar, D. E. Tupper, et F. C. Wright, *J. Med. Chem.*, **23**, 878 (1980).
- [10] I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev, N. V. Samsonova, E. K. Parrisheva, N. V. Kaplina, I. S. Nikolaeva, T. V. Pushkina, and G. N. Pershin, *Khim. Farm. Zh.*, **15**, 40 (1981).
- [11] V. J. Ram, H. K. Pandey, et A. J. Vlietinck, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1277 (1981).
- [12] P. Nussbaumer, G. Petranyi, et A. Stutz, *J. Med. Chem.*, **34**, 65 (1991).
- [13] A. Rosowsky, K. K. N. Chen, et M. Lin, *J. Med. Chem.*, **16**, 191 (1973).
- [14] L. G. Sharniana et S. N. Baranov, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, 196 (1974); *Chem. Abstr.*, **80**, 133379 (1974).
- [15] S. Touil, E. Kremp, B. Baccar, et H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **4**, 85 (1997); *Chem. Abstr.*, **130**, 209751 (1999).
- [16] A. N. Pudovik et B. A. Arbusov, *Doklady. Akad. Nauk SSSR*, **73**, 327 (1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 2853 b (1951).
- [17] R. C. Miller, J. S. Bradley, et L. A. Mamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5299 (1956).
- [18] A. N. Pudovik et I. V. Konovalova, *Synthesis*, 81 (1979).
- [19] T. C. Myers, R. G. Harvey, et E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3101 (1955).
- [20] B. E. Ivanov, V. F. Zheltukhin, et T. G. Vavilov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **6**, 1285 (1967).