

N° d'ordre : 1220

50376  
1993  
278

50376  
1993  
278

# THESE

présentée à

L' UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Eric DENIAU



## $\alpha$ -AMINOCARBENOIDES PHOSPHORYLES SYNTHESE ET REACTIVITE

1993

Soutenu le 3 décembre devant la commission d' examen

Président : A. LABLACHE-COMBIER

Rapporteurs : J. VILLIERAS

M. LE CORRE

Examineurs : H. SLIWA

A. COUTURE

P. GRANDCLAUDON

Cette étude a été réalisée dans le Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois, dirigé par Monsieur le Professeur A.LABLACHE-COMBIER, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour le soutien permanent et la bienveillance qu'il m'a toujours manifestés.

Monsieur A.COUTURE, Directeur de Recherches au CNRS a dirigé ce travail. Il m'a fait bénéficier de ses compétences en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace. Je lui exprime ici toute ma gratitude pour ses conseils, sa rigueur et ses encouragements précieux.

Je remercie également

Monsieur J.VILLIERAS, Directeur de Recherches au CNRS, Directeur de l'URA 475 de la Faculté des Sciences et Techniques de Nantes.

Monsieur M.Le CORRE, Professeur à l'Université de Rennes.

Monsieur H.SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

qui ont bien voulu juger ce travail. Qu'ils veuillent bien accepter mes plus respectueux remerciements.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur P.GRANDCLAUDON Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille qui m'a "éveillé" à la Chimie Organique pour son aimable collaboration et sa grande disponibilité .

Que tous mes camarades de laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leurs côtés. Je tiens notamment à remercier Hélène, Cristian et Patrice pour leur disponibilité et leur patience à mon égard.

Ma gratitude va également à Mr M.BRIA Ingénieur d'étude pour sa compétence et sa collaboration amicale et diligente dans mes études par RMN.

A ma famille

A mes parents

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

<b>A/ GENERALITES</b>	<b>1</b>
<b>B/ GENERATION DES <math>\alpha</math>-AMINOCARBENOÏDES</b>	<b>4</b>
<b>1°/ Génération d'<math>\alpha</math>-aminocarbénoïdes assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote</b>	<b>4</b>
<b>2°/ Génération d'<math>\alpha</math>-aminocarbénoïdes assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone</b>	<b>7</b>
<b>3°/ Techniques permettant la génération d'<math>\alpha</math>-métalloamines non stabilisées</b>	<b>8</b>
<b>C/ NOTRE STRATEGIE</b>	<b>10</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>15</b>

## CHAPITRE I

### **UTILISATION DU CARACTERE NUCLEOPHILE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I DANS UN PROCESSUS D'ANNELATION MONO ET BIMOLECULAIRE.**

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>17</b>
<b>II. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS BIDENTATES <math>\beta</math>-HYDROXY ET AMINOPHOSPHORYLES INDOLIQUES</b>	<b>19</b>
<b>A/ INTRODUCTION</b>	<b>19</b>

<b>B/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-3-HYDROXY-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 2-DIMETHOXYPHOSPHORYL-1<i>H</i>-INDOLES 1a-f et 2a-e</b>	<b>27</b>
1° Synthèse des 2- <i>N</i> -alkylamino- <i>N'</i> , <i>N'</i> -diéthylbenzamides 3a-f	27
2° Synthèse des 2-( <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diméthoxyphosphoryl- méthylamino)- <i>N'</i> - <i>N'</i> -diéthylbenzamides 7a-f et 8a-e	32
3° Synthèse des <i>N</i> -alkyl-3-hydroxy-2-diphénylphosphinoyl et 2-diméthoxy- phosphoryl-1 <i>H</i> -indoles 1a-f et 2a,e	35
<b>C/ SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-3-AMINO-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1<i>H</i>- INDOLES 10a-c</b>	<b>38</b>
1° Synthèse des 2- <i>N</i> -alkylaminobenzonitriles 11a-c	38
2° Synthèse des 2-( <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthylamino)benzonitriles 13a-c	40
3° Synthèse des <i>N</i> -alkyl-3-amino-2-diphénylphosphinoyl-1 <i>H</i> -indoles 10a-c	41
<b>D/ CONCLUSION</b>	<b>43</b>
<b>III. SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1<i>H</i>-PYRIDO[2,3-b] [1,4]THIAZINES</b>	<b>44</b>
<b>A/ INTRODUCTION</b>	<b>44</b>
<b>B/ SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1<i>H</i>-PYRIDO [2,3-b] [1,4] THIAZINES</b>	<b>48</b>
1° Synthèse des 3-( <i>N</i> -alkylamino)-2-chloropyridines 15-17	48
2° Synthèse des 3-( <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl)-2-chloropyridines 22-24	49
3° Synthèse des alkyl et des arylthiocarboxylates d' éthyle (thioesters) 25a-f	50
4° Synthèse des <i>N</i> -alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1 <i>H</i> -pyrido [2,3-b] [1,4] thiazines 27c-f, 28c et 29c	52
5° Tentatives d'accès aux <i>N</i> -alkyl-3-aryl-1 <i>H</i> -pyrido [2,3-b] [1,4] thiazines	55

C/ CONCLUSION	57
Références bibliographiques	58

## CHAPITRE II

### MISE A PROFIT DU CARACTERE YLURIQUE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I. NOUVELLE METHODE D'ELABORATION DE LA CHARPENTE INDOLIQUE

A/ INTRODUCTION	61
B/ SYNTHÈSE DE <i>N</i> -ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1 <i>H</i> -INDOLES 30a-e et 31	65
1° Synthèse des 2-( <i>N</i> -alkylaminophényl) alkyl et aryl cétones 32a-f et 33	65
2° Synthèse des 2-( <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthylaminophényl)alkyl et aryl cétones 34a-f et 35	66
3° Métallation à l'aide du diisopropylamide de lithium	67
4° Métallation à l'hexaméthylsilazide de potassium	70
C/ CONCLUSION	72
Références bibliographiques	73

## CHAPITRE III

### EXPLOITATION DU CARACTERE ELECTROPHILE DES GROUPES PHOSPHORYLES D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I. EXTENSION DU PROTOCOLE DE PARHAM

A/ INTRODUCTION	75
-----------------	----

<b>B/ ETUDE DU COMPORTEMENT DE <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIALKOXYPHOSPHORYL-METHYL-2-BROMOANILINE DANS UN PROTOCOLE DE TYPE PARHAM.</b>	<b>80</b>
1°/ Synthèse du modèle parent 38	80
2°/ Etude du comportement de 38 en milieu basique	81
<b>C/ ETUDE DU COMPORTEMENT DES OXYDES DE DIPHENYLPHOSPHINES</b>	
42a-e	83
1°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl-2-bromoanilines 39a-e	83
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-2-bromoanilines 42a-e	85
3°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholines 45a-e selon le protocole de "Parham" modifié	86
<b>D/ CONCLUSION</b>	<b>88</b>
références bibliographiques	89

## CHAPITRE IV

### **SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX PRECURSEURS**

#### **D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II**

<b>A/ INTRODUCTION</b>	<b>91</b>
<b>B/ SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i>-DIETHOXY-PHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a-h, 47b,f</b>	<b>96</b>
1°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl alkyl et arylcarboxamides 48a-h	96
2°/ Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl-méthylalkyl et arylcarboxamides 46a-h et 47b,f	97
<b>C/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA METHODE</b>	<b>101</b>

D/ SYNTHESE DE <i>N</i> -ALKYL- <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i> -DIETHOXY- PHOSPHORYLALKYLBENZAMIDES 57-61	103
E/ SYNTHESE DE <i>N</i> -ALKYL- <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYL ET <i>N</i> -DIETHOXY- PHOSPHORYLALKYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 62-74	106
F/ CONCLUSION	108
Références bibliographiques	109

## CHAPITRE V

### SYNTHESE D' $\alpha$ -AMINO PHOSPHONATES ET DIPHENYLPHOSPHINE OXYDES BASEE SUR LES PROPRIETES NUCLEOPHILES DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II

A/ INTRODUCTION	112
B/ SYNTHESE DES <i>N</i> -ALKYL- <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYL ET DES <i>N</i> -ALKOXYPHOSPHORYLALKYLAMINES 77a-c, 78a-c et 79a,b	115
1° Synthèse des <i>N</i> -alkyl et des <i>N</i> -aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoyl et <i>N</i> -alkoxy- phosphorylméthyl formamides 80a-c, 81a-c et 82a,b	115
2° Synthèse des <i>N</i> -alkoxyphosphorylméthyl et <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl alkyl et arylamines 77a-c, 78a-c et 79a,b	117
C/ SYNTHESE DES <i>N</i> -ALKYL- <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYL ET DES <i>N</i> -ALKOXYPHOSPHORYLALKYLAMINES 83-88	121
1° Synthèse des <i>N</i> -alkyl tertio-butyl carbamates 89,90	121
2° Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl- méthyltertio-butyl carbamates 91-94	122

3° Synthèse des <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylalkyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl-alkyltertiobutyl carbamates 95-100	123
4° Synthèse des <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylalkyl et <i>N</i> -diéthoxyphosphoryl-alkylamines 83-88	124
D/ CONCLUSION	125
Références bibliographiques	126

## CHAPITRE VI

### ETUDE ET EXPLOITATION DU CARACTERE YLURIQUE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II

I. SYNTHÈSE D' <i>N</i> -ACYLENAMINES ET DIENAMINES	128
A/ INTRODUCTION	129
B/ SYNTHÈSE D'ENAMIDES ET DE DIENAMIDES 101-115	132
II. SYNTHÈSE DE <i>N</i> -ALKYL-4-ARYL-1(2 <i>H</i> )-ISOQUINOLONES	137
A/ INTRODUCTION	137
B/ SYNTHÈSE DE <i>N</i> -ALKYL-4-ARYL ET HETEROARYL-1(2 <i>H</i> )-ISOQUINOLONES 116a-e ET 117	141
1° Synthèse des acides 2-arylbénzoïques 118a-e	141
2° Synthèse des <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylméthyl-2-arylbenzamides 119a-e et 120	142
3° Synthèse des <i>N</i> -alkyl-4-aryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones 116a-e et 117	144

C/ CONCLUSION	145
Références bibliographiques	147
CONCLUSION	151

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **GENERALITES**

#### **Partie expérimentale** **relative au CHAPITRE I**

#### **UTILISATION DU CARACTERE NUCLEOPHILE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I DANS UN PROCESSUS D'ANNELATION MONO ET BIMOLECULAIRE.**

<b>I. SYNTHÈSE DE N-ALKYL-3-HYDROXY-ET 3-AMINO-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 2-DIMETHOXYPHOSPHORYL-1H-INDOLES</b>	<b>155</b>
<b>A/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYLAMINO-N',N'-DIETHYLBENZAMIDES 3a-f</b>	<b>155</b>
1°/ Synthèse des composés 3a-f	156
2°/ Caractéristiques physiques des composés 3a-c	159
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 3d	161
4°/ Synthèse des composés 3e-f	163
5°/ Caractéristiques physiques des composés 3e-f	164

<b>B/ SYNTHESE DES 2-(N-ALKYLDIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL-AMINO)-N',N'-DIETHYLBENZAMIDES ET DES 2-(N-ALKYLDIMETHOXY-PHOSPHORYLMETHYLAMINO)-N',N'-DIETHYLBENZAMIDES 7a-f et 8a,e</b>	<b>165</b>
1°/ Synthèse des composés 7a-f	165
2°/ Caractéristiques physiques des composés 7a-f	166
3°/ Synthèse des composés 8a,e	169
4°/ Caractéristiques physiques des composés 8a,e	170
<b>C/ SYNTHESE DES N-ALKYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 2-DIMETHOXYPHOSPHORYL-3-HYDROXY-1H- INDOLES 1a-f et 2a,e</b>	<b>171</b>
1°/ Synthèse des composés 1a-f et 2a,e	171
2°/ Caractéristiques physiques des composés 1a-f et 2a,e	172
<b>D/ SYNTHESE DES 2-N-ALKYLAMINOBENZONITRILES 11a-c</b>	<b>176</b>
1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11a	176
2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11b	177
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11c	178
<b>E/ SYNTHESE DES 2-(N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL-AMINO)BENZONITRILES 13a-c</b>	<b>179</b>
1°/ Synthèse des composés 13a-c	179
2°/ Caractéristiques physiques des composés 13a-c	179
<b>F/ SYNTHESE DES N-ALKYL-3-AMINO-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-INDOLES 10a-c</b>	<b>181</b>
1°/ Synthèse des composés 10a-c	181
2°/ Caractéristiques physiques des composés 10a-c	182

<b>II. SYNTHÈSE DE N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-PYRIDO</b>	
<b>[2,3-b] [1,4]THIAZINES</b>	<b>184</b>
<b>A/ SYNTHÈSE DES 3-(N-ALKYLAMINO)-2-CHLOROPYRIDINES 15-17</b>	<b>184</b>
1°/ Synthèse des composés 15,16	184
2°/ Caractéristiques physiques des composés 15, 16	187
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 17	188
<b>B/ SYNTHÈSE DES 3-(N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO)-</b>	
<b>2-CHLOROPYRIDINES 22-24</b>	<b>188</b>
1°/ Synthèse des composés 22-24	188
2°/ Caractéristiques physiques des composés 22-24	189
<b>C/ SYNTHÈSE DES ALKYL ET DES ARYLTHIOCARBOXYLATES D'ETHYLE</b>	
<b>(THIOESTERS) 25a-f</b>	<b>190</b>
1°/ Synthèse des composés 25a-f	190
2°/ Caractéristiques physiques des composés 25a-f	191
<b>D/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-3-ARYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-PYRIDO</b>	
<b>[2,3-B] [1,4] THIAZINES 27c-f, 28c ET 29c</b>	<b>193</b>
1°/ Synthèse des composés 27c-f, 28c et 29c	193
2°/ Caractéristiques physiques des composés 27c-f, 28c et 29c	194
<b>Références bibliographiques</b>	<b>198</b>

Partie expérimentale  
relative au CHAPITRE II

**MISE A PROFIT DU CARACTERE YLURIQUE DES  $\alpha$ -AMINO-CARBENOÏDES DE TYPE I. NOUVELLE METHODE D'ELABORATION DE LA CHARPENTE INDOLIQUE**

<b>A/ SYNTHESE DES 2-N-ALKYLAMINOBENZONITRILES 11a,c</b>	<b>199</b>
<b>B/ SYNTHESE DES 2-(N-ALKYLAMINOPHENYL) ALKYL ET ARYL CETONES 32a-f ET 33</b>	<b>200</b>
1° Synthèse des composés 32a-f et 33	200
2° Caractéristiques physiques des composés 32a-f et 33	201
<b>C/ SYNTHESE DES 2-(N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO-PHENYLALKYL ET ARYL CETONES 34a-f et 35</b>	<b>204</b>
1° Synthèse des composés 34a-f et 35	204
2° Caractéristiques physiques des composés 34a-f et 35	205
<b>D/ SYNTHESE DES N-METHYL-3-ALKYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-INDOLES 36a,b,f ET 37</b>	<b>208</b>
1° Synthèse des composés 36a,b,f et 37	208
2° Caractéristiques physiques des composés 36a,b,f et 37	209
<b>E/ SYNTHESE DES N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-INDOLES 30a-e ET 31</b>	<b>211</b>
1° Synthèse des composés 30a-e et 31	211
2° Caractéristiques physiques des composés 30a-e et 31	212
<b>Références bibliographiques</b>	<b>215</b>

Partie expérimentale  
relative au CHAPITRE III

**EXPLOITATION DU CARACTERE ELECTROPHILE DES GROUPES  
PHOSPHORYLES D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I. EXTENSION  
DU PROTOCOLE DE PARHAM**

<b>A/ SYNTHÈSE DES <i>N</i>-ALKYL-2-BROMOANILINES 39a-e</b>	<b>216</b>
1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 39b	216
2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 39c	218
3°/ Synthèse des composés 39a,d,e	218
4°/ Caractéristiques physiques des composés 39a,d,e	219
<b>B/ SYNTHÈSE DE LA <i>N</i>-BENZYL-<i>N</i>-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL- 2-BROMO ANILINE ET DES <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL- 2-BROMOANILINES 38 ET 42a-e</b>	<b>220</b>
1°/ Synthèse et caractéristique physiques du composé 38	
2°/ Synthèse des composés 42a-e	221
3°/ Caractéristiques physiques des composés 42a-e	222
<b>C/ SYNTHÈSE DE LA <i>N</i>-BENZYL-3-OXO-3-ETHOXY ET DES <i>N</i>-ALKYL-3-OXO- 3-PHENYL-1,3-BENZAZAPHOSPHOLINES 40 ET 45a-e</b>	<b>224</b>
1°/ Synthèse et caractéristique physique du composé 40	224
2°/ Synthèse des composés 45a-e	225
3°/ Caractéristiques physiques des composés 45a-e	226
<b>Référence bibliographique</b>	<b>229</b>

Partie expérimentale  
relative au CHAPITRE IV

**SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX PRECURSEURS**

**D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II**

<b>A/ SYNTHESE DES N-ALKYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 48a-h et 54</b>	<b>230</b>
1° Synthèse des composés 48a-g	230
2° Caractéristiques physiques des composés 48a-g	231
3° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 48h	233
4° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 54	233
<b>B/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY- PHOSPHORYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a-h, 47b,f et 51-53</b>	<b>235</b>
1° Synthèse des composés 46a-h, 47b,f et 51-53	236
2° Caractéristiques physiques des composés 46a-h, 47b,f et 51-53	239
<b>C/ SYNTHESE DES N-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET 1-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL)METHYL-N-METHYLBENZAMIDES 57-61</b>	<b>245</b>
1° Synthèse des composés 57-61	245
2° Caractéristiques physiques des composés 57-61	246
<b>D/ SYNTHESE DES N-(1-ARYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY- PHOSPHORYL)METHYL-N-ALKYL ET N-ARYL ALKYL ET ARYL CARBOXAMIDES 62-74</b>	<b>249</b>
1° Synthèse des composés 75,76	249
2° Synthèse des autres imines	249

<b>E/ SYNTHESE DES N-(1-ARYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY- PHOSPHORYL)METHYL-N-ALKYL ET N-ARYLALKYL ET ARYL CARBOXAMIDES 62-74</b>	<b>250</b>
1° Synthèse des composés 62-74	250
2° Caractéristiques physiques des composés 62-74	251
<b>Références bibliographiques</b>	<b>258</b>

Partie expérimentale  
relative au CHAPITRE V

**SYNTHESE D' $\alpha$ -AMINO PHOSPHONATES ET DIPHENYL  
PHOSPHINE OXYDES BASEE SUR LES PROPRIETES  
NUCLEOPHILES DES  $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II**

<b>A/ SYNTHESE DES N-ALKYL ET DES N-ARYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL- METHYL ET N-DIALKOXYPHOSPHORYLMETHYLFORMAMIDES 80a-c, 81a-c, 82a,b</b>	<b>259</b>
1° Synthèse des composés 80a-c, 81a-c et 82a,b	259
2° Caractéristiques physiques des composés 80a-c, 81a-c et 82a,b	260
<b>B/ SYNTHESE DES N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET DES N-DIALKOXYPHOSPHORYLMETHYLALKYL ALKYL ET ARYLAMINES 77a-c, 78a-c et 79a,b</b>	<b>264</b>
1° Synthèse des composés 77a-c	264
2° Caractéristiques physiques des composés 77a-c	264
3° Synthèse des composés 78a-c et 79a,b	265
4° Caractéristiques physiques des composés 78a-c et 79a,b	266
<b>C/ SYNTHESE DES N-ALKYL TERTIOBUTYL CARBAMATES 89, 90</b>	<b>268</b>
1° Synthèse et caractéristique physique du composé 89	268

2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 90	268
<b>D/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL TERTIOBUTYLCARBAMATES 91-94</b>	<b>269</b>
1°/ Synthèse des composés 91-94	269
2°/ Caractéristiques physiques des composés 91-94	270
<b>E/ SYNTHESE DES N-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY-PHOSPHORYL)METHYL-N-METHYL TERTIOBUTYLCARBAMATES 95-100</b>	<b>272</b>
1°/ Synthèse des composés 95-100	272
2°/ Caractéristiques physiques des composés 95-100	272
<b>F/ SYNTHESE DES N-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY-PHOSPHORYLMETHYL)METHYLBENZYLAMINES 83-88</b>	<b>275</b>
1°/ Synthèse des composés 83-88	275
2°/ Caractéristiques physiques des composés 83-88	276
<b>Références bibliographiques</b>	<b>279</b>

**Partie expérimentale**  
**relative au CHAPITRE VI**

**ETUDE ET EXPLOITATION DU CARACTERE YLURIQUE  
DES  $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II**

<b>I. SYNTHESE D'ENAMIDES ET DE DIENAMIDES</b>	<b>280</b>
<b>A/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a,b,f,h, 47b,f et 51,52</b>	<b>280</b>

<b>B/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-ALKYLETHENYL ET DES <i>N</i>-ARYLETHENYL- ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 100-115</b>	<b>281</b>
1°/ Synthèse des composés 100-115	281
2°/ Caractéristiques physiques des composés 100-115	282
 <b>II. SYNTHESE DE <i>N</i>-ALKYL-4-ARYL-1(2<i>H</i>)-ISOQUINOLONES</b>	 <b>290</b>
 <b>A/ SYNTHESE DES ACIDES 2-AROYLBENZOIQUES 118c-e</b>	 <b>290</b>
1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118c	290
2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118d	291
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118e	292
 <b>B/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINES 77a,b</b>	 <b>293</b>
 <b>C/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-<i>N</i>-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL-2-AROYL BENZAMIDES 119a-e ET 120</b>	 <b>293</b>
1°/ Synthèse des composés 119a-e et 120	294
2°/ Caractéristiques physiques des composés 119a-e et 120	294
 <b>D/ SYNTHESE DES <i>N</i>-ALKYL-4-ARYL-1(2<i>H</i>)-ISOQUINOLONES 116a-e et 117</b>	 <b>297</b>
1°/ Synthèse des composés 116a-e et 117	297
2°/ Caractéristiques physiques des composés 116a-e et 117	298
 <b>Références bibliographiques</b>	 <b>301</b>

# INTRODUCTION

## A/ GENERALITES

La chimie des carbanions représente incontestablement l'une des disciplines les plus riches de la chimie organique. Les trois remarquables volumes de la collection "Comprehensive Carbanion Chemistry" éditée par E. Bunzell et T. Durst<sup>1</sup> en constituent une excellente preuve. Ils occupent très souvent une place de choix dans de nombreuses bibliothèques de laboratoires de chimie et cela quels que soient leurs propres domaines d'activité. La raison en est simple. Par réaction de ces espèces carbanioniques avec une extrême diversité d'entités à caractère électrophile, on peut envisager la création de nouvelles liaisons qui pourront être indifféremment "carbonées" ou hétéroatomiques et, par voie de conséquence, la connexion de divers groupes hautement réactifs ou potentiellement réactifs sous la forme notamment de fonctions masquées. Ce type de réaction se révélera donc de première importance puisque constituant l'étape clé dans de nombreuses stratégies de synthèse polyséquentielle.

Parmi ces espèces carbanioniques, il est incontestable que les carbanions substitués en  $\alpha$  par un hétéroatome occupent une place particulière et privilégiée. Ils sont en effet impliqués dans toute une série de transformations qui ont fait l'objet ces dernières années de très nombreuses revues et mises au point<sup>2</sup>.

L'examen des différents articles consacrés à cette chimie très particulière des  $\alpha$ -hétérocarbanions, communément appelés "carbénoides", montre que s'il est relativement facile de créer un centre carbanionique en  $\alpha$  de certains hétéroatomes tels que le soufre, le sélénium ou le phosphore, la génération des mêmes espèces en série oxygénée et azotée reste beaucoup plus problématique. Ceci est évidemment dommageable car ces séries restent incontestablement les plus populaires de la chimie organique aussi bien en série linéaire qu'en série hétérocyclique.

Les disparités de comportement des hétéroatomes vis à vis du centre carbanionique ont fait l'objet de nombreuses études<sup>2</sup> et ont pu être interprétées de la façon suivante:

-Pour les éléments d'une même rangée de la classification périodique, les différences s'expliquent par un phénomène de répulsion entre les électrons non liants de l'hétéroatome et le centre carbanionique.

-Pour les éléments d'une même colonne, deux théories peuvent rendre compte du comportement des hétérocarbanions mais restent un sujet de controverse. La "théorie des orbitales d" rend compte de la stabilisation du carbanion par délocalisation de la charge dans les orbitales 3d ou 4d non occupées. La "théorie de la polarisation" privilégie la diffusion de la paire d'électrons carbanionique dans la charpente carbonée.

De plus, il faut noter que les hétéroatomes, de par leur électronégativité supérieure à celle du carbone (effet -I) et leur capacité à stabiliser une charge positive (effet +M), confèrent aux groupements carbonés auxquels ils sont connectés des propriétés électrophiles.

La création d'un  $\alpha$ -hétérocarbanion aura donc pour effet d'inverser la polarisation de la liaison carbone-hétéroatome en transformant un groupement carboné qui devrait être normalement sujet à des attaques nucléophiles en un centre de substitution électrophile (effet "umpolung")<sup>3</sup>. Le prix à payer pour cette inversion de polarité et donc de réactivité, impliquera dans la majorité des cas, une transformation du modèle parent.

Cette inversion de polarité pourra être réalisée de 2 façons représentées symboliquement par les schémas 1 et 2.

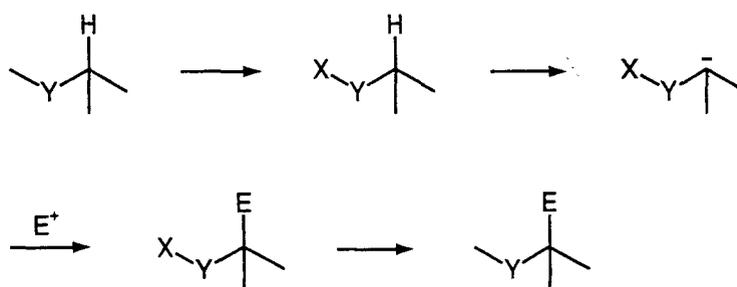
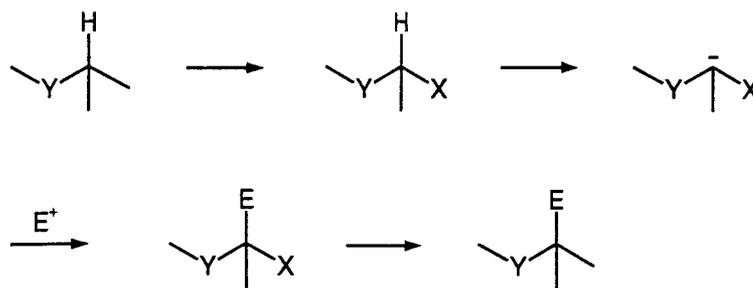


Schéma 1



**Schéma 2**

Y: hétéroatome  
 X: groupement électroattracteur  
 E: électrophile

Elle sera effectuée selon le protocole suivant :

-Connexion d'un groupement stabilisant (X) soit sur la partie hétéroatomique (schéma 1) soit sur la partie carbonée (schéma 2).

-Métallation

-Addition d'un électrophile (E)

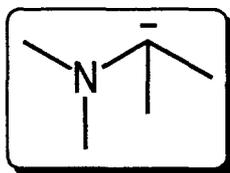
-Élimination du groupement stabilisant

Bien entendu, ce protocole n'est en rien restrictif et sera susceptible d'être aménagé en fonction des contraintes définies par le chimiste et imposées par le modèle ciblé (réaction intra ou inter moléculaire, nécessité de garder le groupement stabilisant, etc....).

Dans ce domaine, la synthèse de dérivés aminés par des réactions d' $\alpha$ -amino alkylation électrophiles constitue une approche séduisante et particulièrement attractive lorsque l'on connaît l'importance considérable des familles de composés auxquels ce type de stratégie permet d'accéder : alcaloïdes,  $\alpha$ -amino acides, hétérocycles azotés de toutes tailles et de toutes distributions atomiques.

Les difficultés associées à la création d' $\alpha$ -métalloamines représentent cependant le principal obstacle à une exploitation plus complète et plus diversifiée de ces espèces et il nous a semblé intéressant, en préalable, de "faire le point" sur l'arsenal des techniques dont dispose le chimiste organicien pour accéder à de telles entités anioniques.

## B/ GENERATION DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES



Les réactions de métallation et de substitution électrophile en  $\alpha$  de l'atome d'azote dans un certain nombre de dérivés aminés ayant fait l'objet de deux mises au point particulièrement exhaustives par l'équipe du professeur Beak en 1978<sup>4</sup> et 1984<sup>5</sup>, notre propos ne sera donc pas de reprendre, par le *détail*, le contenu de ces deux mises au point. L'objet de cette introduction sera plutôt axé sur les dernières techniques élaborées et décrites dans une littérature postérieure à 1984.

La présentation que nous nous proposons d'utiliser s'appuie sur un "modèle" préconisé par Tsunoda et Itô qui fait désormais autorité<sup>6</sup>. Les  $\alpha$ -aminocarbénions de type *N*-(di)alkyl et *N*-(di)arylalkyl sont dits *non stabilisés*. Par opposition, les modèles possédant divers groupements électroattracteurs connectés soit sur le carbone anionique tels que différents systèmes  $\pi$  (groupes allyl, styryl, aryl en général) soit sur l'atome d'azote (groupement acyl) seront appelés *stabilisés*.

Nous reprendrons dans cette présentation bibliographique la nomenclature utilisée par Tsunoda en distinguant les méthodes préconisant l'assistance de groupements stabilisants sur l'azote puis sur le carbone pour terminer par les différentes techniques de métallation conduisant aux  $\alpha$ -aminocarbénoïdes "non stabilisés".

### 1°/ Génération d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote

La génération d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote a donné lieu à de nombreux travaux. Les principaux groupements introduits dans ce type de stratégie jusqu'en 1984 et qui ont été recensés par Beak et ses collaborateurs<sup>5</sup> ont été rassemblés dans le tableau I.

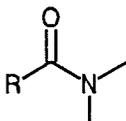
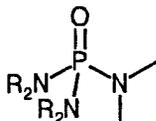
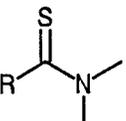
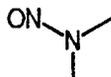
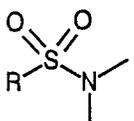
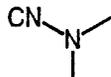
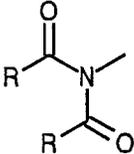
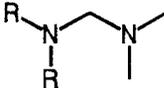
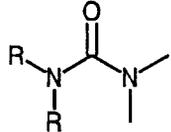
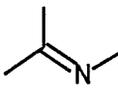
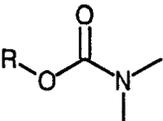
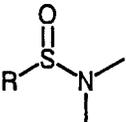
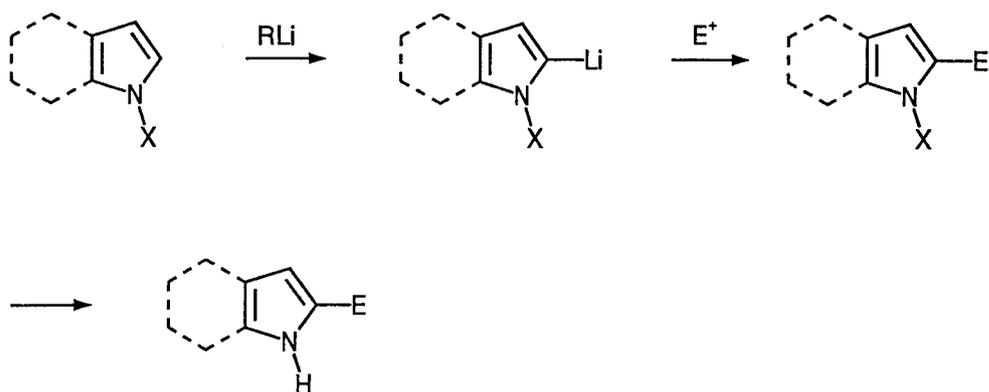
Groupement	Formule	Groupement	Formule
amide		phosphoramide	
thioamide		nitrosamine	
sulfonamide		isonitrile	
imide		formamidine	
urée		imine	
carbamate		isothiocyanate	
sulfinylamine		oxyde d'amine	

TABLEAU I

Depuis 1984, les recherches liées à l'introduction de nouveaux groupements fonctionnels se sont considérablement ralenties. Les études ont, par la suite, été plus particulièrement centrées sur différents modèles aromatiques azotés, les réactions de métallation "assistées" à partir de tels modèles constituant notamment l'étape clé de plusieurs synthèses alcaloïdiques. C'est ainsi que différents auteurs ont fonctionnalisé un certain nombre de composés aromatiques azotés tels que les pyrroles et/ou les indoles en pratiquant une réaction de métallation régiosélective en position 2 assistée par la présence d'un groupement carbonate<sup>7,8</sup> ou encore *tert*-butylcarbamoyl<sup>9</sup> (schéma 3).



X = CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, *tert*-butylcarbamoyl

Schéma 3

Récemment et dans un registre différent, l'équipe de Meyers<sup>10</sup> a remarquablement utilisé diverses formamidines chirales afin de permettre la synthèse d'amines optiquement actives par le biais d'une réaction de métallation. C'est cette approche originale qui lui a permis d'accéder à de nombreux alcaloïdes bâtis autour d'un cycle azoté saturé à 5, 6 ou 7 chaînons tels que les tétrahydroisoquinoléines ou les systèmes polyhétérocycliques indoliques (schéma 4).

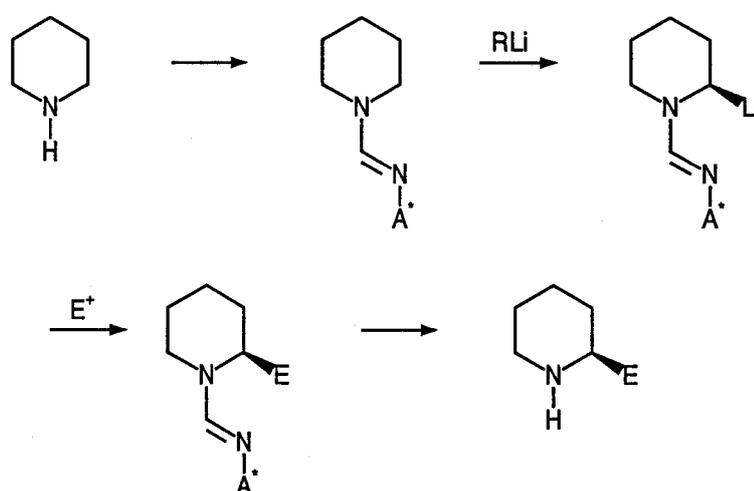
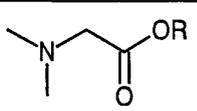
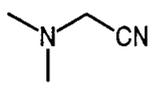
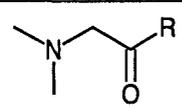
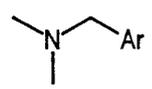
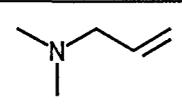


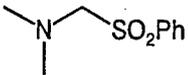
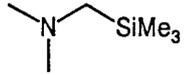
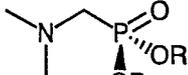
Schéma 4

## 2°/ Génération d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone

La deuxième voie d'accès aux  $\alpha$ -aminocarbénoïdes passe par la connexion d'un groupement électroattracteur directement sur l'atome de carbone qui sera le siège de la réaction de métallation. On peut faire le distinguo entre deux catégories de groupements : les groupements connectés au site à déprotoner par l'intermédiaire d'un atome de carbone (tableau II) ou par l'intermédiaire d'un hétéroatome (tableau III).

fonction	composés	référence
ester		11
nitrile		11
cétones		11,12
aryl		13
allyl		13

**TABLEAU II**

fonction	composés	référence
phényl sulfone		14
triméthyl silyl		15
dialkoxy phosphoryl		16
diphényl phosphoryl		17

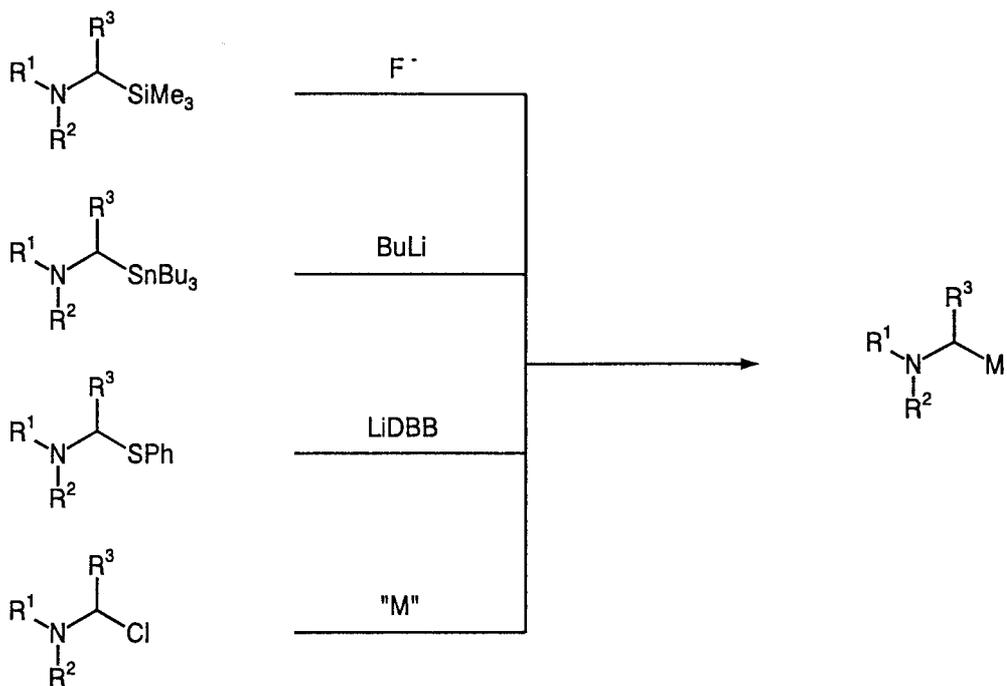
**TABLEAU III**

Si la stabilisation d'une charge négative par un groupement carboné insaturé est un phénomène très bien maîtrisé et mis à contribution par de nombreuses équipes afin de réaliser des réactions de métallation en  $\alpha$  d'atomes d'azote ou d'oxygène, l'utilisation de groupements hétéroatomiques est demeurée plus confidentielle.

Les principales raisons qui ont limité l'utilisation de ces  $\alpha$ -aminohétérocarbanions sont liées aux difficultés associées à la synthèse de ces espèces dans lesquelles un centre carboné sera donc connecté à deux groupements hétéroatomiques de nature différente.

### **3°/ Techniques permettant la génération d' $\alpha$ -métalloamines non stabilisées**

La génération d'un carbanion  $\alpha$ -aminé non stabilisé peut s'effectuer de plusieurs manières. Les techniques utilisées sont peu classiques en chimie des carbanions. Elles nécessitent la connexion préalable de groupes triméthylsilyl<sup>9</sup>, tributylétain<sup>18-20</sup>, sulfure<sup>6</sup> ou d'un halogénure<sup>21</sup> et leur traitement respectif par des ions fluorures, des bases alkylolithiées, une espèce radical-anion ou un métal (schéma 5).



$\text{R}^1$  = alkyl ou aryl

$\text{R}^2$  = alkyl

Schéma 5

Très récemment Itô et col.<sup>22</sup> ont proposé un nouveau principe de métallation relativement sophistiqué *via* les dérivés organosamariés mais il nécessite impérativement la présence dans les modèles d'un groupe ortho-iodobenzyl (schéma 6).

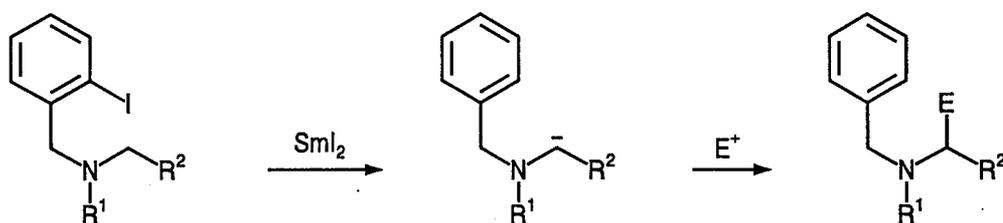


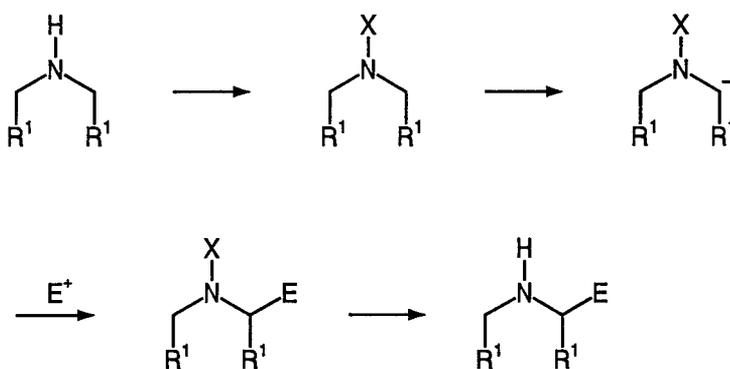
Schéma 6

## C/ NOTRE STRATEGIE

Le "bilan" bibliographique qui vient d'être présenté appelle un certain nombre de remarques.

Les réactions de métallation assistées par la présence d'un groupement stabilisant (électroattracteur) connecté au niveau de l'atome d'azote ne sont pas sélectives. Les effets de cette stabilisation étant transmis par l'intermédiaire d'un hétéroatome, ils s'appliquent par conséquent à tous les groupements hydrocarbonés qui lui sont connectés. A titre d'exemple il sera impossible de métaller un groupement méthyle si un groupement benzyle est aussi branché sur l'atome d'azote. De plus, cette stabilisation étant indirectement transmise au site à déprotoner, son effet est considérablement affaibli. C'est la raison pour laquelle, il est bien souvent nécessaire d'avoir recours à des bases très fortes telles que le *s*-butyllithium lors de l'étape de métallation.

Ce sont les raisons qui ont conduit bien souvent les auteurs utilisant cette technique à axer leurs travaux sur des systèmes relativement pauvres en groupements fonctionnels, symétriques ou ne possédant qu'un seul site susceptible d'être déprotoné (schéma 7).



R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

X = groupe stabilisant

Schéma 7

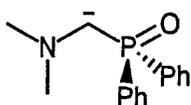
Ces différents inconvénients nous ont conduits à préférer l'assistance d'un groupement stabilisant directement connecté au site de métallation, cette approche étant la seule permettant une réaction de métallation régiosélective dans des conditions moins drastiques (utilisation d'une base plus faible telle que le diisopropylamide de lithium).

La possibilité de déconnecter en phase ultime le groupe stabilisant nous a amenés à privilégier dans notre étude les entités hétéroatomiques. Parmi les différents groupements utilisables et représentés dans le tableau III (p 8) (groupements soufrés de type sulfone, groupements silylés et groupements phosphorylés tels que les phosphonates ou les oxydes de diphenylphosphine) ce sont les groupements phosphorylés qui ont retenu notre attention et ce pour plusieurs raisons.

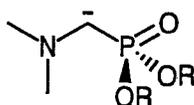
-Le phosphore possède une gamme de réactivité "éclatée" qui permet d'envisager la connexion maîtrisée d'un groupement phosphorylé sur divers centres carbonés de nature et d'environnement différents.

-Les composés  $\alpha$ -amino phosphorylés possèdent de nombreux débouchés en raison de leur structure proche de celle des  $\alpha$ -amino acides<sup>23,24</sup>.

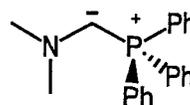
-Les groupement phosphorylés permettent très simplement la création de liaisons carbone-carbone et entrent dans une stratégie dont les applications restent extrêmement nombreuses et diversifiées comme en témoigne la liste impressionnante des articles qui y font référence: elles s'inscrivent dans le cadre très général des "*Réactions de WITTIG*". A ce stade il est intéressant de préciser que la formation d'alcènes par action d'aldéhydes ou de cétones avec des entités carbanioniques stabilisées par des oxydes de phosphine entrent dans le cadre des réactions d'HORNER. Elles doivent être distinguées des réactions faisant intervenir des phosphonates (WADSWORTH-EMMONS) ou des ylures de phosphonium (WITTIG).



**HORNER**



**WADSWORTH-EMMONS**



**WITTIG**

Cette thèse de doctorat sera donc consacrée à la synthèse et à l'étude des différentes propriétés des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés.

L'écriture des différentes formes mésomères de ces espèces anioniques permet de mettre en évidence leurs différentes propriétés chimiques (schéma 8):

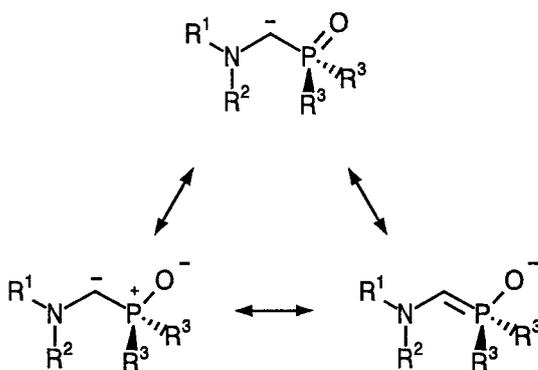
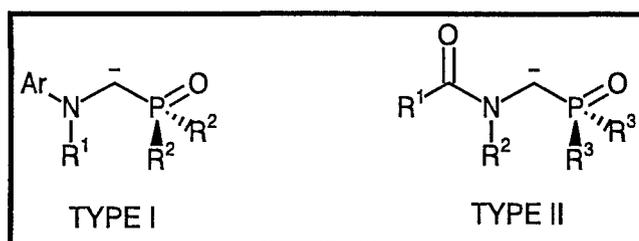


Schéma 8

- ♦ Le caractère anionique de l'atome de carbone lui confère des propriétés nucléophiles conformément au principe "umpolung".
- ♦ La structure du groupement phosphoryle confère à l'atome de phosphore des propriétés électrophiles.
- ♦ Les deux propriétés précitées confèrent à la liaison carbone-phosphore un caractère de double liaison propre aux ylures.

En conclusion nous pouvons considérer que ces espèces polyréactives sont amphiphiles et possèdent un caractère ylurique dû à la présence d'un centre carbanionique adjacent à un groupement phosphoryle dont l'atome de phosphore est déficitaire en électrons.

Notre étude portera sur les deux principaux modèles dont les structures sont représentées ci-dessous.



L'étude des  $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I bâtis autour d'une arylamine tertiaire fera l'objet des chapitres I à III. L'étude du second modèle ( $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II) élaboré autour d'un méthylcarboxamide fera l'objet des chapitres IV à VI.

Le chapitre I sera plus précisément consacré à l'étude de diverses réactions d'annélation mettant en évidence le caractère nucléophile du centre carboné des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I.

Le chapitre II portera sur l'étude d'une réaction d'annélation s'appuyant sur le caractère ylurique de la liaison carbone-phosphore des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I et constituera une nouvelle approche conceptuelle du squelette indolique.

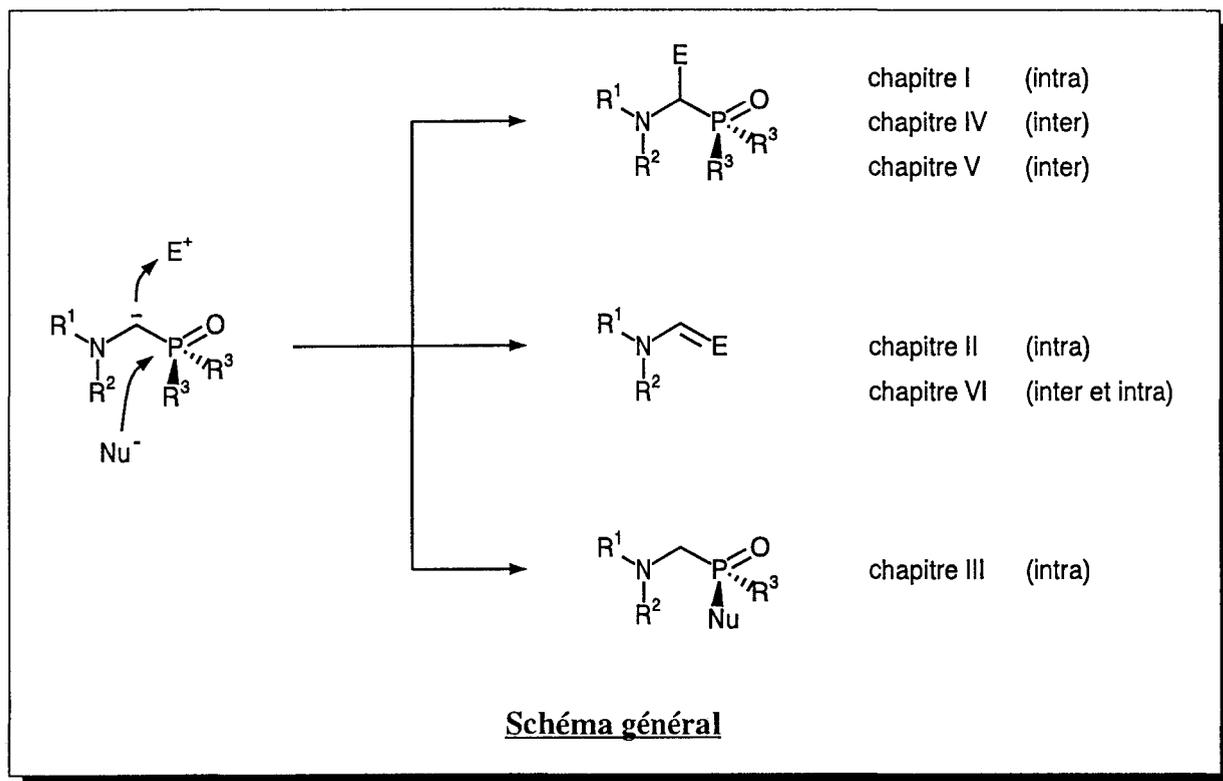
Le chapitre III sera consacré à l'étude d'une réaction d'annélation basée sur le protocole de PARHAM mettant en évidence les propriétés électrophiles du groupement phosphoryle des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I.

Le chapitre IV aura trait à l'étude de deux nouvelles voies d'accès aux précurseurs des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type II et mettra l'accent sur les propriétés nucléophiles de ces dérivés.

Le chapitre V aura pour objectif la synthèse de composés  $\alpha$ -aminophosphorylés, analogues en série phosphorée des esters des  $\alpha$ -aminoacides, qui passera par une étape de fonctionnalisation mettant à contribution les propriétés nucléophiles des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type II.

Enfin le chapitre VI mettra à profit le caractère ylurique des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type II et décrira l'engagement de ces espèces dans un processus d'oléfination inter et intramoléculaire.

Le schéma général suivant reprend l'ensemble des propriétés de ces  $\alpha$ -aminocarbénoïdes et les chapitres correspondant à l'exploitation de ces propriétés.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. "Comprehensive Carbanion Chemistry", Volumes A, B et C, E. Bunce et T. Durst eds., Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
2. Voir par exemple: A. Krief, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2531 et références citées.
3. D. Seebach et D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1975**, *14*, 15.
4. P. Beak et D.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.
5. P. Beak, W.J. Zajdel et D.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
6. T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y. Yamamoto et S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975 et références citées.
7. A.R. Katritzky et K. Akutagawa,
  - a) *Org. Prep. Proc. Int.* **1988**, *20*, 585
  - b) *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935.
8. J. Bergman et L. Venemalm,
  - a) *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3741
  - b) *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2993.
9. M. Gharpure, A. Staller, F. Bellamy, G. Firnau et V. Snieckus, *Synthesis* **1991**, 1079.
10. A.I. Meyers, *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 59 et références citées.
11. C.D. Jones, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3624.
12. C.D. Jones et T. Suarez, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3622.
13. H. Greuter et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 281.
14. L. Berthon et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3975.
15. J.C. Cuevas, P. Patil et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.
16. S.F. Martin et R. Gompper, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2814.

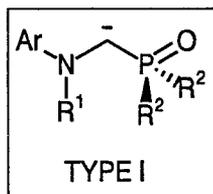
17. J. Zordrager, N.L.J.M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *108*, 441
18. D.J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4027.
19. J.P. Quintard, B. Elissando et B. Jousseume, *Synthesis* **1984**, 495.
20. W.H. Pearson et A.C. Lindbeck, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5651.
21. P. Knochel, T-S. Chou, C. Jubert et D. Rajagopal, *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 588.
22. M. Murakami, M. Hayashi et Y. Itô, *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 793.
23. P. Coutrot, C. Grison et C. Charbonnier-Gerardin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9841.
24. P. Kafarski ET P. Mastarler, "*Aminophosphonates. Natural Occurence, Biochemistry and Biological Properties*", Beiträge zur Wirkstoffforschung, Berlin **1984**, *H21*, 1.
25. R.S. Edmundson dans "*The Chemistry of Organophosphorus Compounds*" Volume 2, S. Patai et F.R. Harley eds., John Wiley and Sons Ltd., Chichester **1992**, p 253
26. B.E. Marianoff et A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

# CHAPITRE I

## UTILISATION DU CARACTERE NUCLEOPHILE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I DANS UN PROCESSUS D'ANNELEMENT MONO ET BIMOLECULAIRE.

### I INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu, les  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés de type I constituent une famille de composés ambiphiles de type ylurique. Ils possèdent une partie nucléophile carbonée connectée à la fois à un atome de phosphore électrophile et à l'atome d'azote.



L'objet de ce chapitre portera sur l'exploitation des propriétés nucléophiles de la partie carbonée.

Ce type d'utilisation a déjà quelques antécédents puisque van der Gen et ses collaborateurs ont démontré à plusieurs reprises que ces composés se prêtent très facilement à des réactions de substitution nucléophile sur des espèces aussi diversifiées que les halogénures et les disulfures de dialkyle ainsi que les esters (schéma 1)<sup>1</sup>.

Les excellents résultats obtenus par ces auteurs nous ont amenés à envisager une utilisation originale de ces hétérocarbanions puisque nous nous sommes proposés de mettre à profit la remarquable nucléophilie de ces  $\alpha$ -aminocarbénoïdes dans divers processus d'annélation.

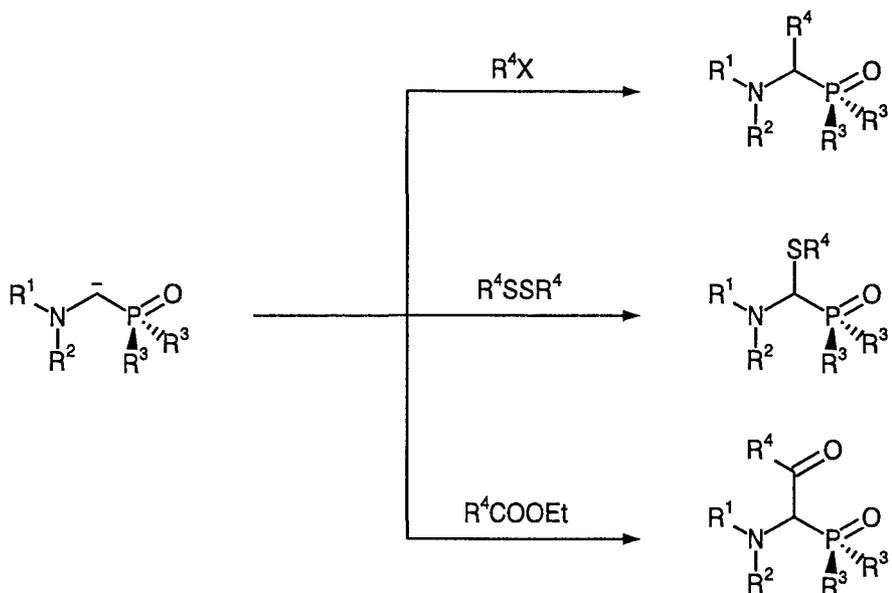


Schéma 1

Dans les deux protocoles utilisés et représentés très symboliquement par les schémas 2 et 3, ces réactions d'annélation seront le résultat d'une addition et/ou d'une substitution nucléophile pratiquée sur une espèce déficitaire en électrons (électrophile).

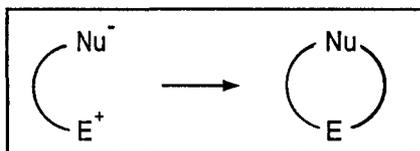


Schéma 2

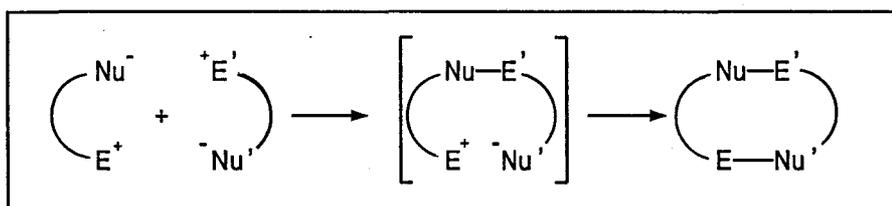


Schéma 3

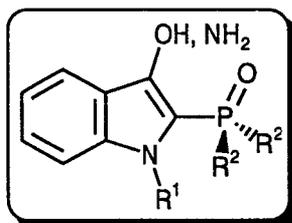
Deux cas sont alors à distinguer :

- ♦ Les cyclisations monomoléculaires illustrées par le schéma 2 dans lesquelles le groupement électrophile et le groupement nucléophile sont présents sur le même substrat (composé amphiphile).
- ♦ Les cyclisations bimoléculaires représentées sur le schéma 3 dans lequel deux composés amphiphiles réagissent l'un sur l'autre, le premier étant le siège de la cyclisation proprement dite et le second jouant le rôle d'un relais.

Il est à noter que l'étape de cyclisation pourra être l'objet de divers réarrangements (isomérisations, réactions d'élimination...) avant de donner naissance au produit de cyclocondensation.

La première partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude d'une réaction de cyclisation monomoléculaire faisant intervenir un certain nombre d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I. La seconde sera axée sur l'étude et la mise au point d'une réaction d'annélation bimoléculaire faisant intervenir ces même espèces et "relayée" par diverses entités fortement polarisées incorporant notamment une fonction thiocarbonyle.

## II SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS BIDENTATES $\beta$ -HYDROXY ET AMINO PHOSPHORYLES INDOLIQUES

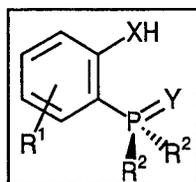


### A/ INTRODUCTION

Parmi le très grand nombre de ligands étudiés en chimie des complexes organométalliques, les composés incorporant un atome de phosphore pentavalent lié à un chalcogène (O, S, Se, Te) occupent une place de choix<sup>2</sup>.

Les dernières contributions dans ce domaine ont porté sur la synthèse de nouvelles espèces bi ou polydentates incorporant divers hétéroatomes donneurs mixtes afin d'en mieux contrôler la sélectivité vis à vis des ions métalliques<sup>3</sup>.

Dans cette famille de composés, les ligands  $\beta$ -hydroxy<sup>4,5</sup>, mercapto<sup>6,7</sup> ou amino<sup>3,8,9,10</sup> phosphorylés bâtis autour d'une entité aromatique benzénique ont reçu une attention particulière de la part des chimistes organiciens.

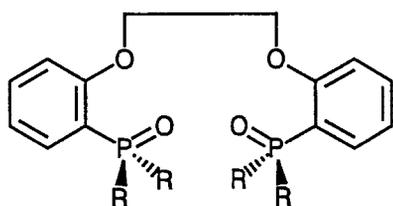


X = O, S, Se, NR

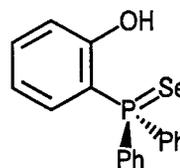
Y = O, S, Se

Les raisons qui sont à l'origine de ce choix sont multiples et liées aux différents domaines d'application dans lesquels ils interviennent soit directement, soit comme intermédiaires de synthèse.

Différents auteurs ont pu mettre en évidence leur capacité à former des complexes stables avec les métaux alcalins tels que le sodium (modèle I) ou avec les métaux de transition tels que l'or, le nickel, le cobalt ou le zinc (modèle II)<sup>2</sup>.



modèle I



modèle II

Si les propriétés chimiques et physico-chimiques de ces systèmes sont relativement bien établies, paradoxalement peu de stratégies en permettant l'accès ont été mises au point et développées.

Bien souvent, l'étape clé relative à la synthèse d'un système aromatique fonctionnalisé par un groupement phosphoryle consiste à créer une liaison entre un carbone sp<sup>2</sup> et un atome de phosphore tri ou pentavalent. La création de cette liaison peut s'effectuer suivant un processus ionique ou radicalaire. Deux cas sont alors à distinguer en fonction de la nature du réactif phosphoré utilisé.

Tout d'abord, ce réactif peut être nucléophile et donc appelé à réagir avec une espèce aromatique électrophile (schéma 4).

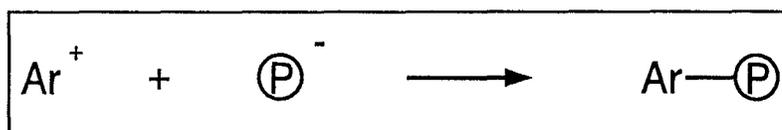


Schéma 4

Le tableau suivant rassemble les principales techniques de conception mises au point et développées qui s'inspirent de ce principe réactionnel.

Ar <sup>+</sup>	P <sup>-</sup>	conditions	références
ArX	P(OEt) <sub>3</sub>	Ni <sup>II</sup>	11
ArI	P(OEt) <sub>3</sub>	hν	12
	HP(O)(Et) <sub>2</sub>	hν	13
ArX	HP(O)(R) <sub>2</sub>	Pd <sup>0</sup>	14
ArI	HP(O)(OEt) <sub>2</sub>	Cu <sup>I</sup>	15
Ar <sub>2</sub> I <sup>+</sup> , X <sup>-</sup>	NaP(O)(OEt) <sub>2</sub>		16
Ar	P(OEt) <sub>3</sub>	e <sup>-</sup>	17
	P(OEt) <sub>2</sub> OSiMe <sub>3</sub>		18

TABLEAU I

Les nucléophiles phosphorés peuvent être indifféremment trivalents ou pentavalents, anioniques ou neutres. Les composés aromatiques utilisés sont en général des halogénures d'aryle et plus particulièrement des iodures qui se prêtent plus facilement aux réactions de substitution nucléophile.

Il est à noter cependant qu'une alternative à l'emploi d'halogénures d'aryle fût récemment proposée par Chem et Col. qui les remplacèrent avantageusement par des halogénures d'aryl iodonium beaucoup plus souples d'utilisation<sup>16</sup>. Ces dérivés permettent en effet d'éviter l'emploi de catalyseurs issus de métaux particulièrement toxiques et d'éviter d'avoir recours aux réactions photoinduites, propres aux stratégies de type  $S_{RN}1$ <sup>12,13</sup>, peu compatibles avec la présence de groupes "sensibles".

Une seconde stratégie permettant la création d'une liaison carbone-phosphore consiste à utiliser un réactif phosphoré électrophile suivant un processus comparable à celui précédemment décrit dans lequel les rôles sont inversés (schéma 5).

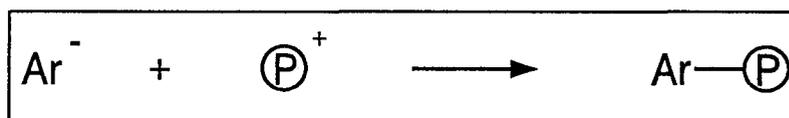


Schéma 5

Cette fois encore, ces réactifs pourront être indifféremment tri ou pentavalents. Cependant l'utilisation d'un réactif phosphoré trivalent tel que la chlorodiphénylphosphine nécessitera une réaction d'oxydation supplémentaire. Les dérivés aromatiques nucléophiles carbanioniques seront en général des dérivés organolithiés, sodés ou magnésiens générés de façon classique, à l'aide d'une base forte, soit par interconversion métal-halogène, soit par addition de magnésium sur un dérivé aromatique halogéné<sup>19</sup>.

Si les deux principes réactionnels qui viennent d'être décrits sont particulièrement adaptés à l'élaboration de systèmes benzéniques phosphorylés relativement simples, ils s'avèrent difficilement applicables à la synthèse de systèmes polyfonctionnels incorporant des groupements hydroxy, amino ou mercapto particulièrement sensibles à la présence d'agents métallés.

Pour palier ce handicap, diverses stratégies ont été proposées. Lorsque le chimiste organicien doit concevoir la synthèse d'une entité possédant plusieurs sites réactifs, il a le plus souvent recours aux groupements protecteurs. C'est ce que firent Albert et Col. en protégeant la fonction alcool de divers 2-diphénylphosphinoyl phénols sous la forme d'éthers méthyliques (schéma 6)<sup>20</sup>.

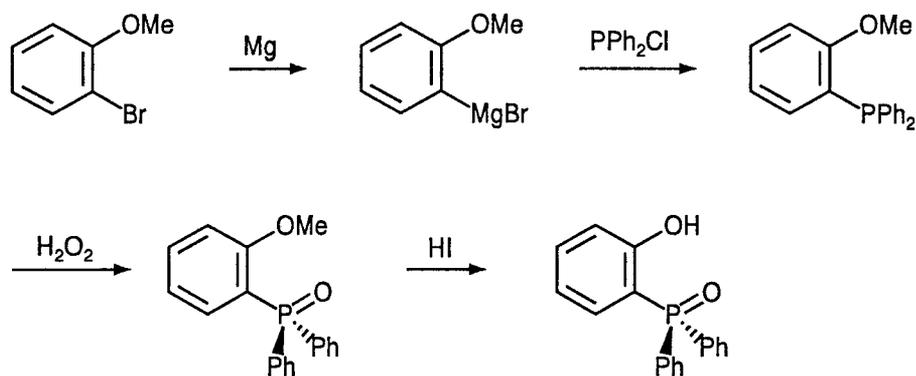


Schéma 6

Si cette stratégie permet bien d'accéder aux dérivés β-hydroxy phosphorylés aromatiques, les étapes de protection et de déprotection nécessaires rallongent considérablement la séquence réactionnelle aux dépens du rendement.

Dans le but d'éviter le passage par l'introduction de groupements protecteurs, divers auteurs proposent d'étendre les transpositions anioniques [1,3] d'esters phénoliques aux phosphoesters<sup>4,5</sup>, phosphothioesters<sup>7</sup> ainsi qu'aux phosphoramides<sup>10</sup> (schéma 7).

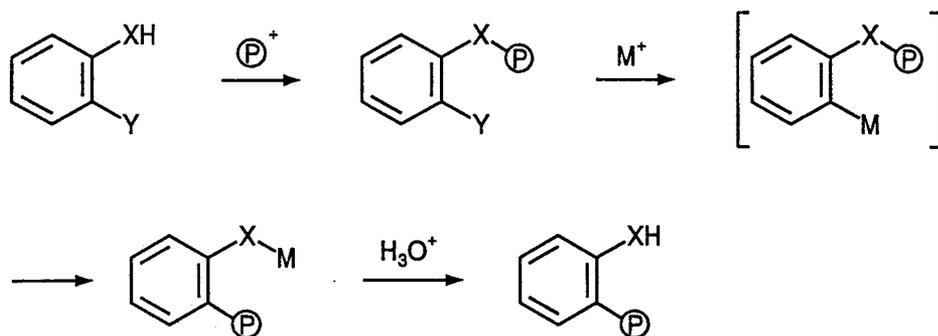


Schéma 7

Les différentes contributions au développement de ce principe sont répertoriées dans le tableau II.

P	X	Y	base	références
P(O)(OR) <sub>2</sub>	O	H	LDA	4 et 5
P(O)Ph <sub>2</sub>	O	H	LDA	5e
P(O)(OR) <sub>2</sub>	S	H	LDA	7
P(O)Ph <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	Br	BuLi	10

TABLEAU II

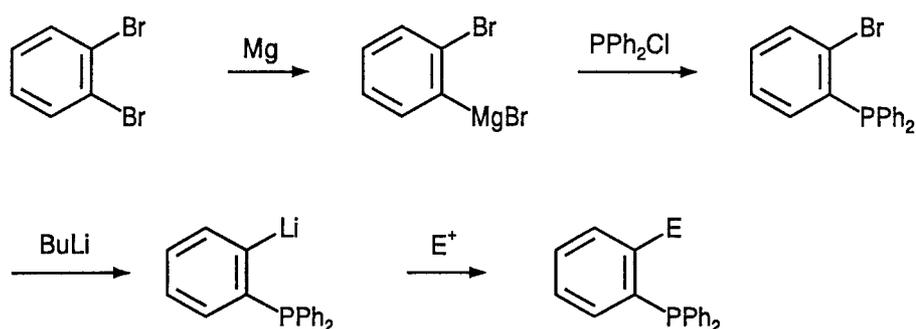


Schéma 8

Une approche radicalement différente fût proposée par Schumann et Col.<sup>21</sup> qui fonctionnalisèrent diverses aryldiphénylphosphines ortho-lithiées par réaction avec différents électrophiles (schéma 8). Même si cette méthode n'a pas été utilisée pour connecter des groupes fonctionnels simples (OH, SH, NH<sub>2</sub>), réactions pourtant envisageables par le biais de t-butylpéroxyde de lithium<sup>63</sup>, de tosylazide<sup>24</sup> ou de soufre<sup>64</sup>, elle évite d'avoir recours aux groupements protecteurs. Cette méthodologie nécessite cependant pour être étendue à d'autres systèmes, la synthèse de précurseurs ortho-dibromés pas toujours accessibles.

L'examen des différentes techniques permettant d'accéder aux dérivés aromatiques β-hydroxy, mercapto et amino phosphorylés, nous apprend qu'il sera très délicat d'envisager leur extension à des systèmes hétéroaromatiques, les précurseurs nécessaires à leur synthèse étant soit difficilement accessibles soit particulièrement instables.

Pour élaborer de tels modèles il sera nécessaire dans un premier temps de bâtir la charpente hétérocyclique possédant les diverses fonctionnalités. Elle devra en outre disposer, sur le carbone adjacent, d'un site qui pourra être le siège de diverses substitutions (hydrogène acide, halogène susceptible d'interconversion...).

Devant les problèmes inhérents à la construction de ces modèles hétérocycliques élaborés, nous avons été amenés à envisager une nouvelle approche synthétique s'appuyant cette fois sur la création de la liaison carbone-carbone reliant les deux parties hétéroatomiques. Il est bien évident que la méthodologie développée devra passer par une réaction d'annélation puisque la liaison que nous envisageons de créer fait partie intégrante du cycle.

Nous pouvons considérer que les divers ligands synthétisés jusqu'à présent sont des  $\beta$ -cétones, thiocétones ou des  $\beta$ -imines phosphorylées présentes sous leur forme tautomère énolique pour des raisons évidentes de stabilité due à l'aromaticité (schéma 9).

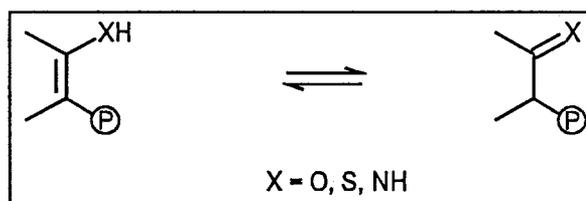


Schéma 9

Différents auteurs ont démontré qu'il était possible d'accéder aux cétones ou aux imines précitées par addition de divers carbanions  $\alpha$ -phosphorylés sur une fonction carbonyle<sup>22</sup> ou nitrile<sup>8,9</sup> appropriée (schéma 10).

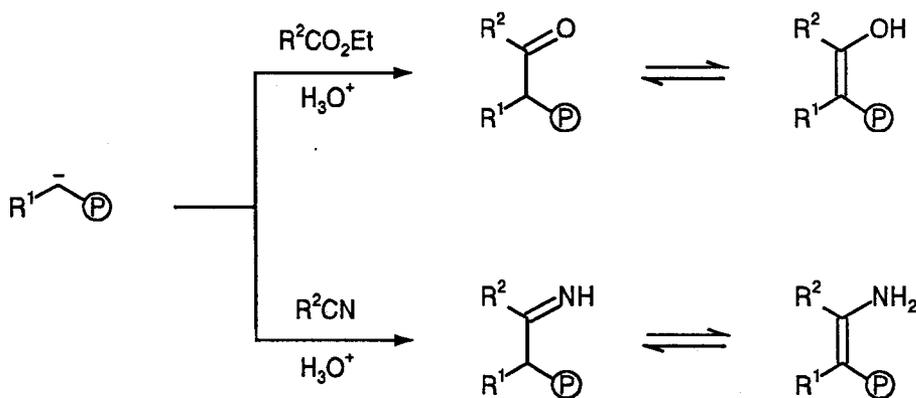


Schéma 10

Sur la base de ces réactions nous avons donc entrepris l'étude d'un nouveau processus d'annélation monomoléculaire faisant intervenir un composé aromatique ambiphile dont le centre nucléophile sera un  $\alpha$ -aminocarbénoïde phosphorylé de type I et le centre électrophile un groupement amide ou un groupement nitrile.

Parmi les différents modèles hétérocycliques bifonctionnels potentiellement accessibles par cette méthode, notre choix s'est porté sur le noyau indolique dont on connaît l'importance dans tous les domaines de la chimie organique.

Les schémas de rétrosynthèse 11 et 12 illustrent les différentes espèces intervenant dans le processus d'annélation conduisant au squelette indolique et permettant l'incorporation concomitante de groupes hydroxy, amino et phosphorylé.

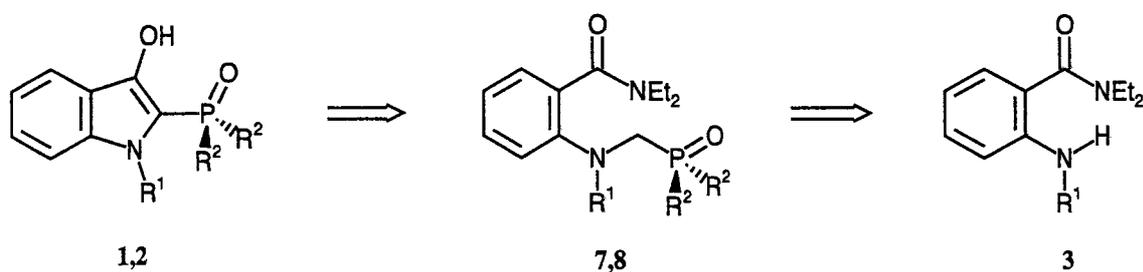


Schéma 11

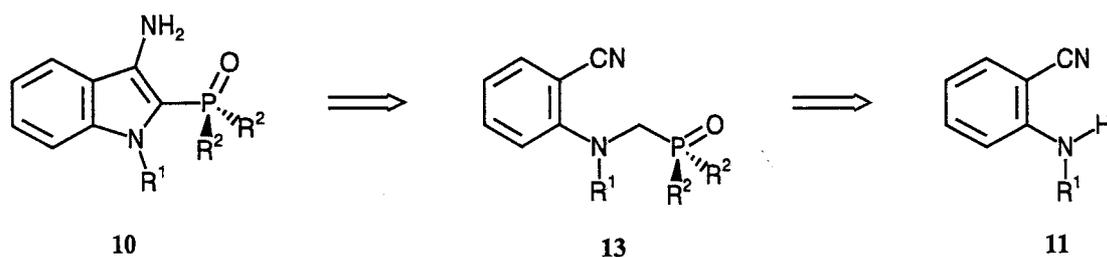
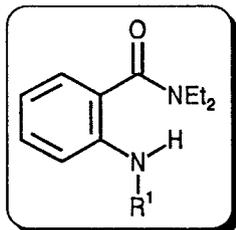


Schéma 12

**B/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-3-HYDROXY-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET  
2-DIMETHOXYPHOSPHORYL-1*H*-INDOLES, 1a-f et 2a,e**

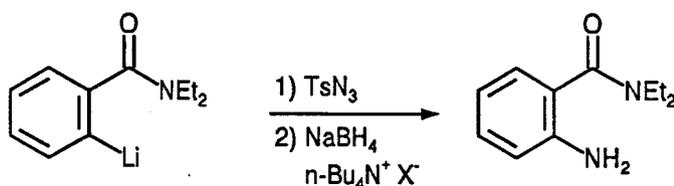
**1° Synthèse des 2-*N*-alkylamino-*N',N'*-diéthylbenzamides 3a-f**



Les 2-*N*-alkylaminobenzamides **3a-f** appartiennent à la famille des dérivés anthraniliques. Cette famille de composés, bâtis autour d'une entité aromatique de type aniline ortho fonctionnalisée par un groupement insaturé (amide, nitrile, ester, cétone, etc...), a fait l'objet de très nombreuses recherches, notamment en pharmacochimie. En effet, ces dérivés se sont avérés être les précurseurs de nombreux systèmes hétérobicycliques azotés de première importance, tels que les quinazolines, les quinolones ou encore les benzodiazépines<sup>23</sup>.

Paradoxalement, si les propriétés des dérivés anthraniliques ont été largement étudiées et mises à contribution en chimie hétérocyclique, relativement peu de travaux ont été consacrés à leur synthèse. C'est particulièrement le cas des aminobenzamides (anthranilamides).

Une voie d'accès à ces composés consiste à traiter le dérivé lithié du *N,N*-diéthylbenzamide par le tosylazide<sup>24</sup> puis à réduire le composé obtenu par du borohydrure de sodium dans des conditions de transfert de phase (schéma 13).



**Schéma 13**

Ces mêmes auteurs généralisèrent par la suite leur méthode aux dérivés monoalkylés en substituant le tosylazide utilisé par un dérivé organocuprique (schéma 14). Ces synthèses sont assez séduisantes mais restent d'un rendement relativement faible (40 % environ)<sup>25</sup>.

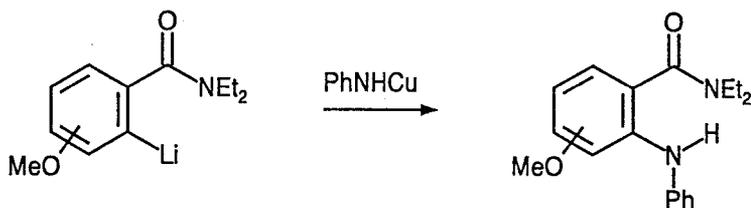


Schéma 14

Une autre approche synthétique fût ultérieurement proposée par R.P. Staiger et par E.B. Miller<sup>26</sup> qui, lors d'une étude générale portant sur les réactions d'ouverture de dérivés d'anhydride isatoïque en présence de nucléophiles, réalisèrent l'aminolyse de ces espèces par de la diméthylamine (schéma 15).

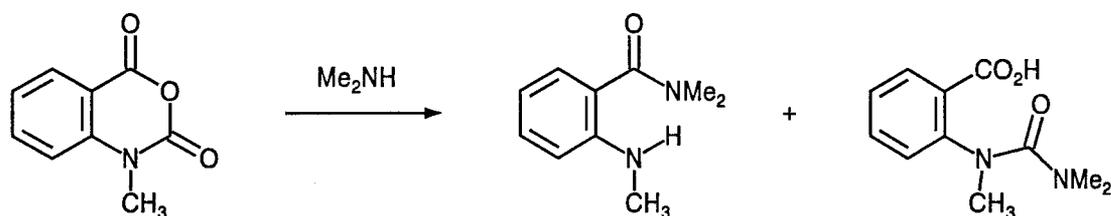


Schéma 15

Si cette méthode a l'avantage d'être très simple, elle reste cependant d'un rendement limité. Cette limitation est due au fait que l'attaque nucléophile de la dialkylamine peut se produire sur l'un ou l'autre des groupements carbonyles conduisant à la formation du 2-aminobenzamide désiré et d'une urée.

Pour palier le manque de chimiosélectivité de la réaction d'aminolyse évoquée précédemment d'autres auteurs<sup>27</sup> eurent l'idée de la pratiquer non plus sur les anhydrides isatoïques *N*-alkylés eux mêmes mais sur leurs produits d'ouverture par le méthanol, la méthanolyse étant chimiosélective puisqu'elle conduit uniquement aux 2-*N*-alkylaminobenzoates de méthyle (schéma 16).

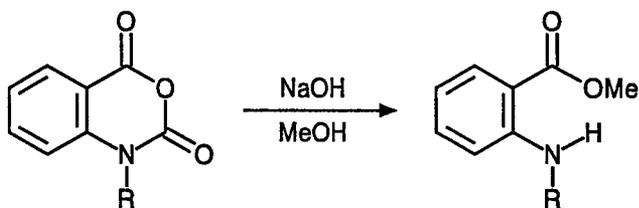


Schéma 16

Pour réaliser l'aminolyse de la fonction ester les auteurs eurent recours, avec cependant des rendements modestes (50 %), au traitement par un mélange de diéthylamine et d'iodure d'éthylmagnésium (schéma 17).

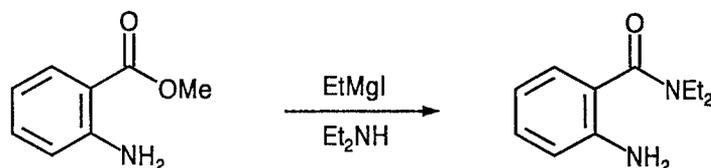


Schéma 17

Les rendements moyens de ces différentes synthèses, l'impossibilité pour certaines d'être réalisées à l'échelle préparative nous ont conduits à développer de nouvelles voies d'accès à ces 2-*N*-alkylamino-*N,N*-diéthylbenzamides.

Deux méthodes ont été utilisées qui sont fonction de la nature du substituant sur l'atome d'azote.

La méthode A (schéma 18) requiert la synthèse préalable du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide **4**. Ce composé a pu être facilement préparé à partir du 2-aminobenzoate de méthyle commercial. A ce stade et devant les faibles rendements obtenus par utilisation du mélange EtMgI, Et<sub>2</sub>NH nous avons utilisé un protocole mis au point au laboratoire<sup>28</sup> et ultérieurement exploité par d'autres groupes<sup>29</sup> qui consiste à réaliser l'aminolyse de cet ester par traitement au diéthylamidure de lithium. Par condensation de l'anthranilamide **4** ainsi préparé avec une cétone ou un aldéhyde nous avons pu obtenir, après réduction au borohydrure de sodium, les composés désirés **3d, e, f**.

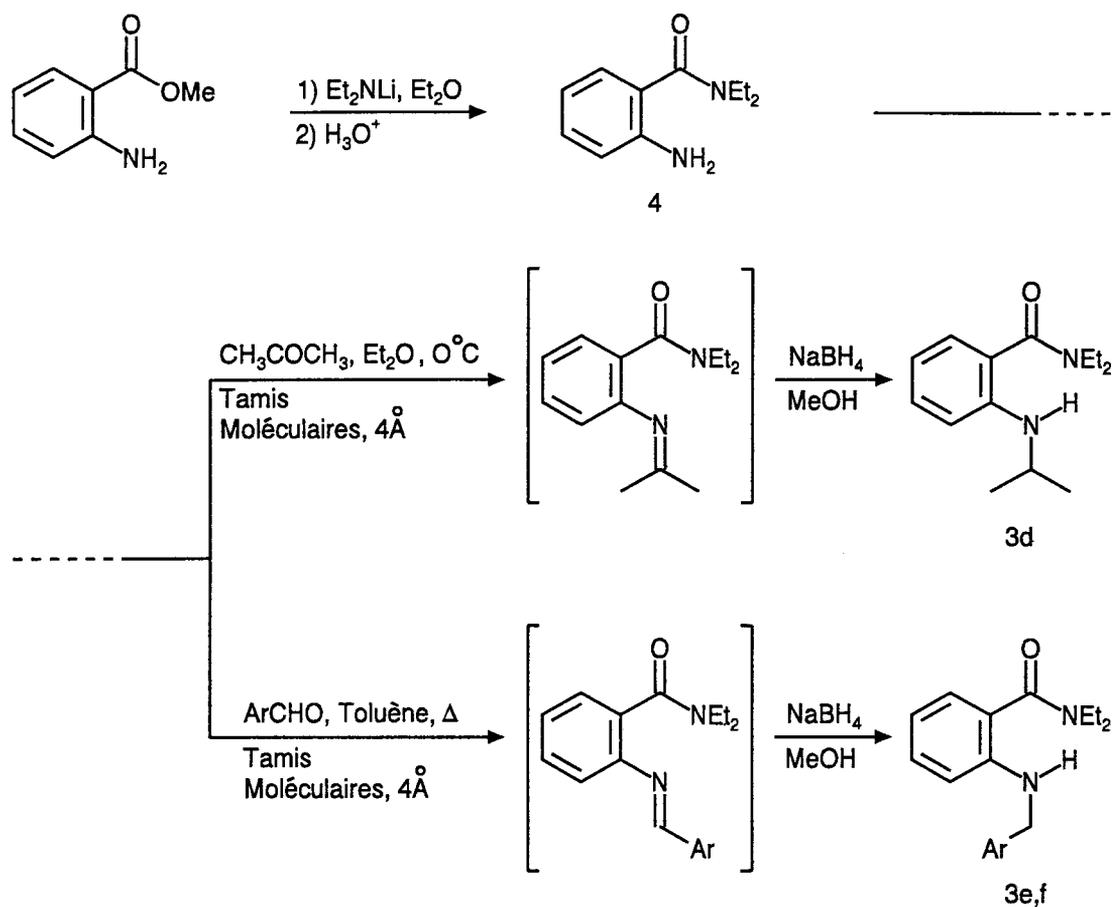
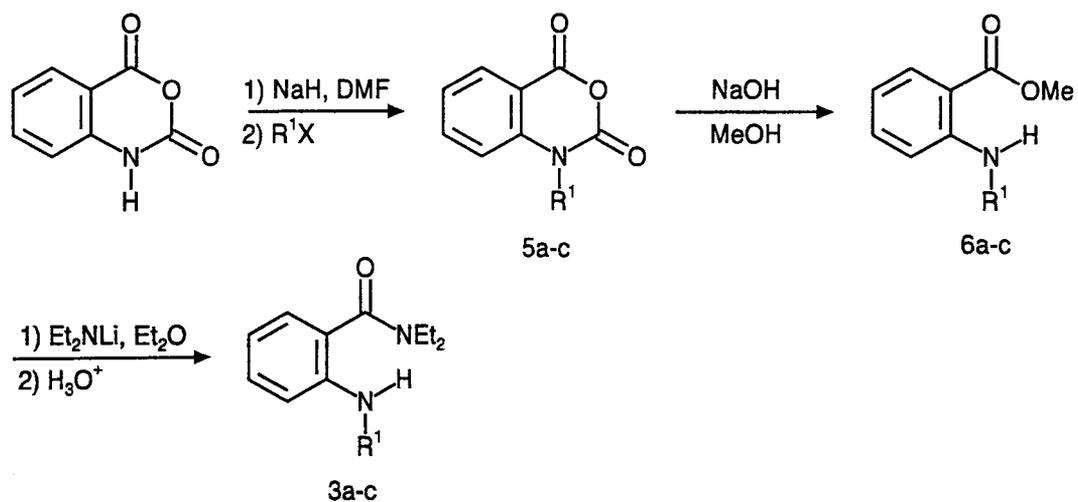


Schéma 18

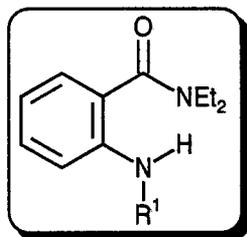
La méthode **B** (schéma 19) consiste en une alkylation préalable<sup>30</sup> de l'anhydride isoïque qui fournit les composés **5b,c** suivie d'une méthanolyse qui conduit aux 2-*N*-alkylaminobenzoates de méthyle **6a-c**. Le passage aux anthranilamides correspondant s'effectue selon le procédé d'aminolyse précédemment décrit.



5a ( $R^1 = CH_3$ ) est commercialisé.

### Schéma 19

Les différents 2-*N*-alkylamino-*N,N*-diéthylbenzamides **3a-f** accessibles selon ces deux méthodes sont répertoriés dans le tableau III.



n°	R <sup>1</sup>	méthode	Rdt (%)
<b>3a</b>	méthyl	B	68
<b>3b</b>	allyl	B	64
<b>3c</b>	propargyl	B	65
<b>3d</b>	isopropyl	A	58
<b>3e</b>	benzyl	A	88
<b>3f</b>	furfuryl	A	76

TABLEAU III

2°/ Synthèse des 2-(N-alkyl-N-diphénylphosphinoyl et N-diméthoxyphosphorylméthyl amino)-N'-N'-diéthylbenzamides 7a-f et 8a,e

La synthèse de ces composés bifonctionnels comportant une fonction amine en  $\alpha$  d'un groupement phosphorylé a intéressé de nombreux groupes de recherche depuis une quarantaine d'années. Historiquement Fields<sup>31</sup> fût le premier à envisager la synthèse d' $\alpha$ -amino phosphonates par réaction d'une amine secondaire avec le diéthyl phosphite en présence de paraformaldéhyde (schéma 20).

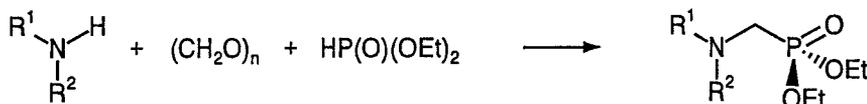


Schéma 20

Plutôt que d'en faire le recensement fastidieux, nous les avons regroupées dans le tableau IV où sont indiqués les différents réactifs ainsi que les références auxquelles ces techniques se rapportent.

entrée	dérivé aminé	dérivé phosphorylé	référence
1	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{N}-\text{H} \\   \\ \text{R}^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Ti}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{R}^3)_2 \\   \\ \text{R}^3 \end{array}$	32
2	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{R}^1 \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^2 \end{array}$	$(\text{R}^3)_2\text{P}(\text{O})\text{H}$	31
3	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{OR} \\   \\ \text{R}^2 \end{array}$	$(\text{R}^3)_2\text{P}(\text{O})\text{H}$	31
		$(\text{R}^3)_2\text{PCI}$	35
4	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{Cl} \\   \\ \text{R}^2 \end{array}$	$(\text{R}^3)_2\text{POR}$	33
5	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{Li} \\   \\ \text{R}^2 \end{array}$	$(\text{R}^3)_3\text{P}(\text{O})$	34

TABLEAU IV

Dans un article relativement récent A. van der Gen<sup>1</sup> s'est livré à un examen critique des principales méthodes d'élaboration de ces espèces d'où il ressort que la voie d'accès la plus souple (applicable à tous types d'amine secondaire), la plus efficace (rendements oscillant entre 66 et 95 %) est incontestablement celle qui préconise le passage par les *N,O*-acétals (entrée 3, tableau IV). En outre, ces intermédiaires qui sont en fait des bases de Mannich permettent la connexion indifféremment du groupe diphénylphosphinoyle (*via* la chlorodiphénylphosphine)<sup>35</sup> ou du groupe dialkoxy phosphoryle (*via* les dialkyl phosphites)<sup>31</sup>.

Nous avons appliqué avec succès ces deux protocoles réactionnels (schéma 21) sur les 2-*N*-alkyl-*N',N'*-diéthylbenzamides **3a-f**.

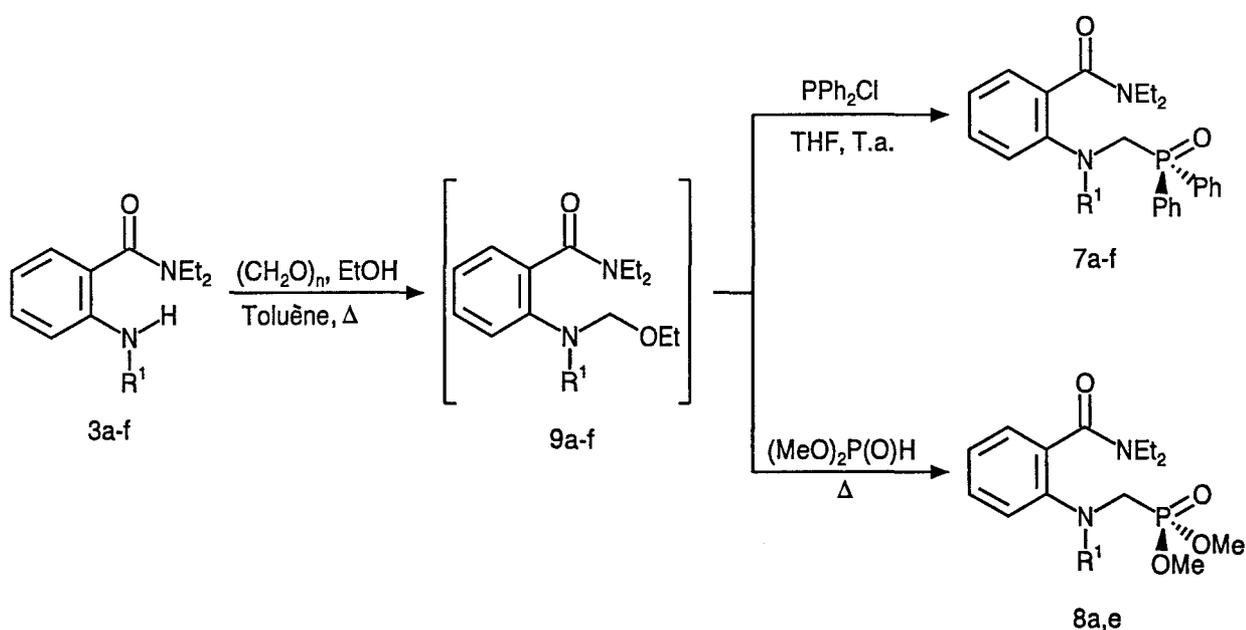
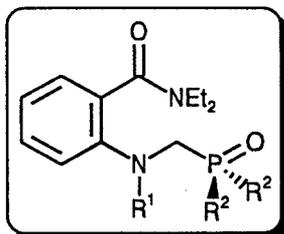


Schéma 21

Les *N,O*-acétals intermédiaires **9a-f** ont été obtenus par traitement de ces composés par un mélange paraformaldéhyde-éthanol<sup>36,37</sup>. En raison de leur instabilité et notamment de leur mauvaise résistance aux traitements thermiques et chromatographiques les *N,O*-acétals ont été utilisés sans purification particulière pour réaliser l'étape de phosphorylation.

Les différents composés élaborés selon les deux méthodes sont répertoriés dans le tableau V.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdt (%)
7a	méthyl	phényl	68
7b	allyl	phényl	64
7c	propargyl	phényl	68
7d	isopropyl	phényl	72
7e	benzyl	phényl	66
7f	furfuryl	phényl	64
8a	méthyl	méthoxy	68
8e	benzyl	méthoxy	70

TABLEAU V

Leur structure a été déterminée par RMN <sup>31</sup>P (δ 27.0 pour 7a-f) et par RMN <sup>1</sup>H qui indique la présence dans tous les modèles du groupement diéthylcarboxamide et du chaînon méthylénique apparaissant sous forme d'un massif complexe centré vers 4.1 ppm (pour 7a-f) ou 3.5 ppm (pour 8a,e).

Le mécanisme de formation des oxydes de diphénylphosphine est brièvement rappelé par le schéma 22 et peut être assimilé à une réaction d'Arbusov<sup>38</sup>. Il peut se décomposer en trois principaux points:

- ♦ Substitution nucléophile du groupement alkoxy par le phosphore
- ♦ Substitution nucléophile du chlore par le groupement alkoxy
- ♦ Réarrangement conduisant à l'oxydation du phosphore et à l'élimination d'un chlorure d'alkyle.

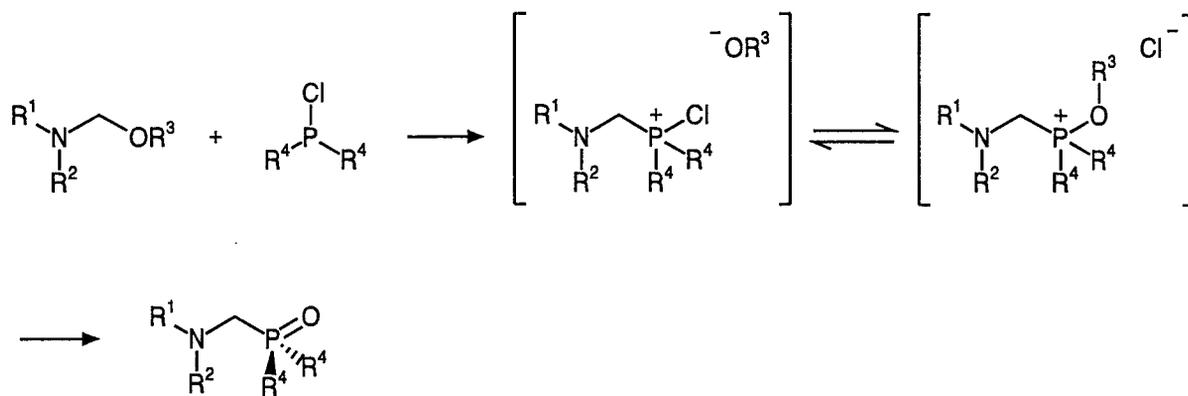


Schéma 22

La formation des phosphonates s'explique, quant à elle, par une simple réaction de substitution nucléophile.

### 3°/ Synthèse des *N*-alkyl-3-hydroxy-2-diphénylphosphinoyl et 2-diméthoxyphosphoryl-1*H*-indoles 1a-f et 2a,e

La génération des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes issus des aminobenzamides phosphorylés **7a-f** et **8a,e** a été réalisée par traitement par une base forte telle que le diisopropylamide de lithium (LDA). Un suivi chromatographique de la réaction indique que le processus d'annélation (schéma 23) est particulièrement rapide, la disparition du produit parent étant totale après 15 minutes. Un traitement classique par simple hydrolyse fournit un produit brut qui est simplement purifié par recristallisation.

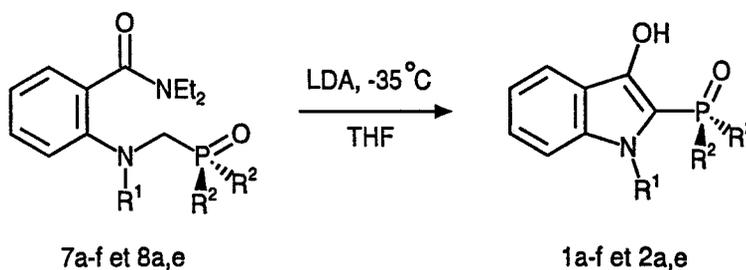
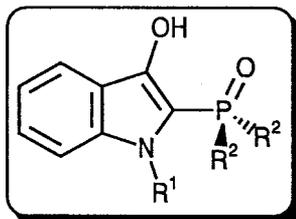


Schéma 23

La liste des *N*-alkyl-3-hydroxy-2-diphénylphosphinoyl et 2-diméthoxyphosphoryl-1*H*-indoles, **1a-f** et **2a,e** respectivement, qui sont accessibles par cette méthode est indiquée dans le tableau VI. L'examen de ce tableau montre que cette méthode est très générale et reste applicable quelles que soient la nature du substituant sur l'azote et la nature du groupement phosphorylé.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdt (%)
<b>1a</b>	méthyl	phényl	90
<b>1b</b>	allyl	phényl	88
<b>1c</b>	propargyl	phényl	85
<b>1d</b>	isopropyl	phényl	91
<b>1e</b>	benzyl	phényl	87
<b>1f</b>	furfuryl	phényl	85
<b>2a</b>	méthyl	méthoxy	87
<b>2e</b>	benzyl	méthoxy	86

TABLEAU VI

La structure des composés **1a-f** et **2a,e** a été déterminée par RMN <sup>31</sup>P (δ 32.0) et par RMN <sup>1</sup>H qui se caractérise par la disparition des signaux caractéristiques des éthyles du groupe carboxamide et du méthylène adjacent au phosphore et à l'azote. On observe l'apparition d'un singulet élargi vers 10.0 ppm échangeable et caractéristique des OH phénoliques. La spectrométrie de masse et le spectre infra-rouge (bande OH à 3400 cm<sup>-1</sup>) confirment la structure.

Ces réactions d'annélation sont le résultat combiné de la nucléophilie des carbanions transitoires des amines phosphorylées et de la sensibilité du groupement *N,N*-diéthylcarboxamide aux attaques nucléophiles<sup>39,40</sup>.

Le mécanisme d'obtention des hydroxy indoles phosphorylés est représenté sur le schéma 23 et peut se décomposer en différentes étapes :

- ♦ Génération du carbanion  $\alpha$ -aminé par action du *n*-butyllithium sur l'amino amide.
- ♦ Cyclisation selon une réaction de substitution nucléophile du groupement diéthylamido par le carbanion suivant un mécanisme d'addition-élimination.
- ♦ Métallation de la cétone énolisable formée par le diéthylamidure de lithium libéré lors de l'étape précédente.
- ♦ Neutralisation de l'alcoolate conduisant à l'hydroxy indole phosphorylé.

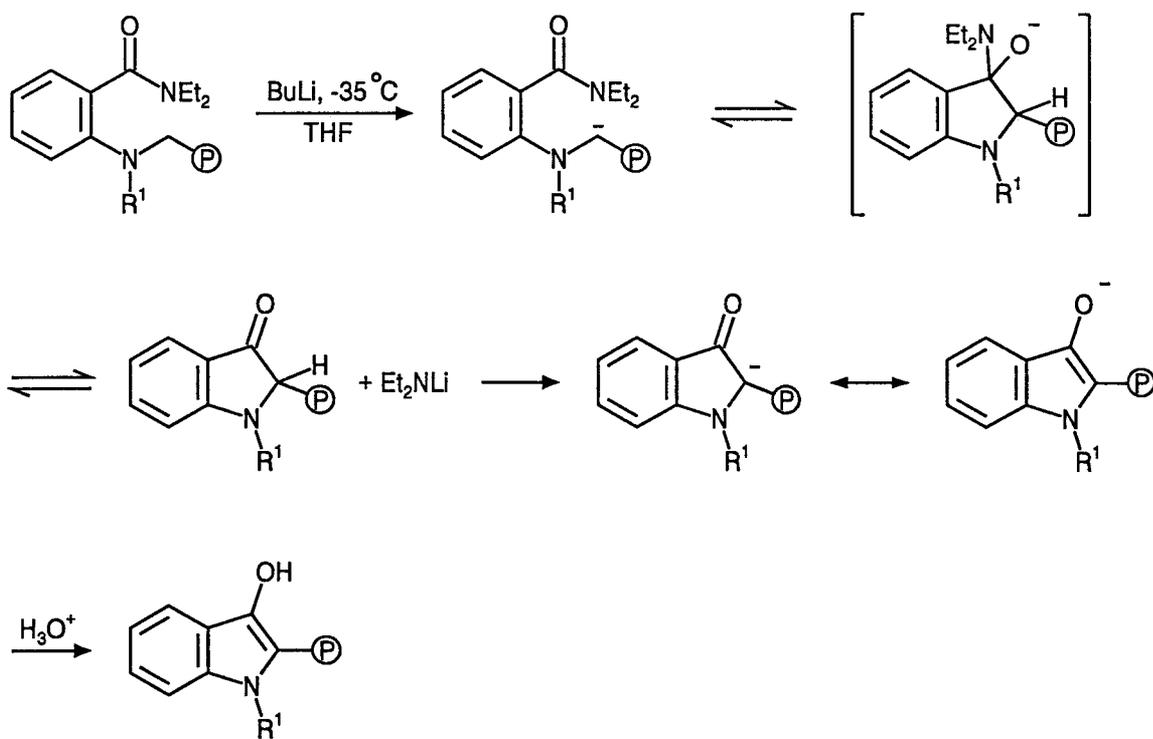


Schéma 23

## C/ SYNTHESE DE N-ALKYL-3-AMINO-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-INDOLES

### 10a-c

Leur synthèse a nécessité la préparation préalable de 2-*N*-alkylaminobenzonitriles, l'incorporation du groupement diphenylphosphinoylméthyle et la cyclisation des modèles ainsi élaborés s'effectuant selon le même protocole que pour les hydroxy indoles phosphorylés qui viennent d'être décrits.

### 1°/ Synthèse des 2-*N*-alkylaminobenzonitriles 11a-c

Les 2-*N*-isopropyl et benzylaminobenzonitrile **11b** et **11c** ont été synthétisés par condensation de l'antranilonitrile commercial avec, respectivement, l'acétone et le benzaldéhyde. La réduction au borohydrure de sodium des imines intermédiaires n'affecte pas la fonction nitrile et conduit quantitativement aux aminobenzonitriles désirés (schéma 24).

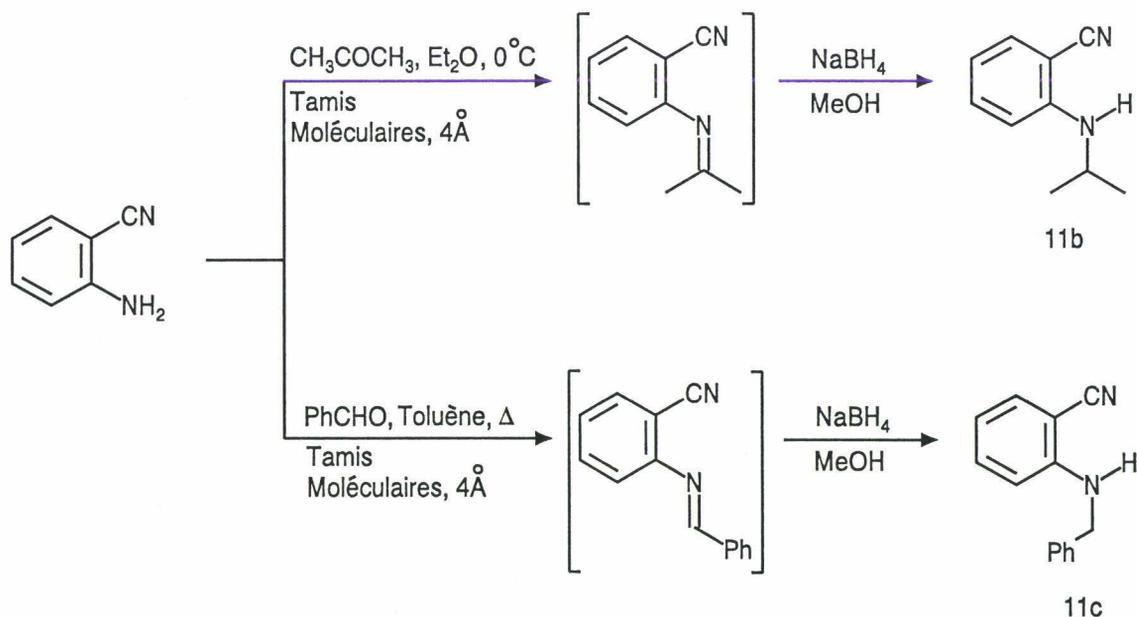


Schéma 24

Ce protocole ne pouvant être appliqué à la synthèse du dérivé monométhylé **11a**, nous avons tout d'abord utilisé le procédé récemment introduit par Bergman<sup>41</sup> qui préconise l'utilisation d'oxalate de diméthyle comme agent de méthylation et dont le principal avantage est d'éviter tout processus de dialkylation (schéma 25). Ces réactions nécessitent cependant des quantités importantes de tertiobutylate de potassium qui doit être impérativement préparé en laboratoire, le produit commercial donnant curieusement de très mauvais résultats.

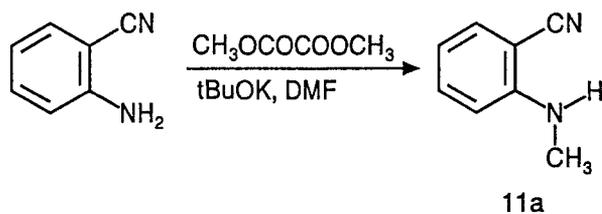


Schéma 25

Ceci nous a amenés à abandonner ce procédé au profit d'une méthode plus ancienne qui consiste à déshydrater<sup>42</sup> la fonction carboxamide du 2-N-méthylaminobenzamide **12** résultant de l'ouverture de l'anhydride *N*-méthylisatoïque commercial **5a** par l'ammoniaque (schéma 26).

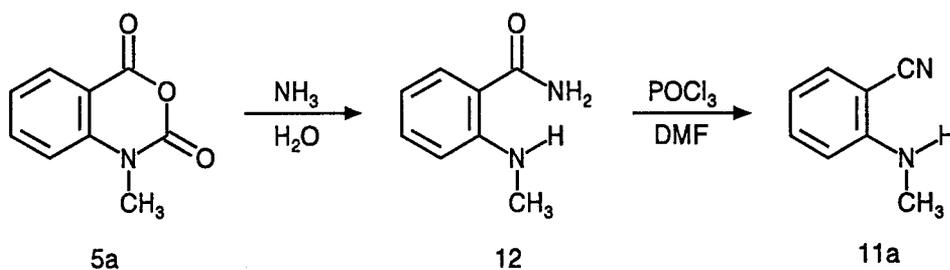
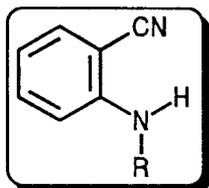


Schéma 26

Les trois aminobenzonitriles "parents" dont la synthèse vient d'être évoquée sont répertoriés dans le tableau VII.



n°	R	rdt (%)
11a	méthyl	62
11b	isopropyl	77
11c	benzyl	60

TABLEAU VII

**2°/ Synthèse des 2-(N-alkyl-N-diphénylphosphinoylméthylamino)benzonitriles 13a-c**

La présence du groupement nitrile dans les modèles 11a-c n'affecte pas l'incorporation du groupement diphénylphosphinoylé à partir des *N,O*-acétals 14a-c toujours accessibles par réaction de Mannich sur les 2-*N*-alkylaminobenzonitriles 11a-c (schéma 27).

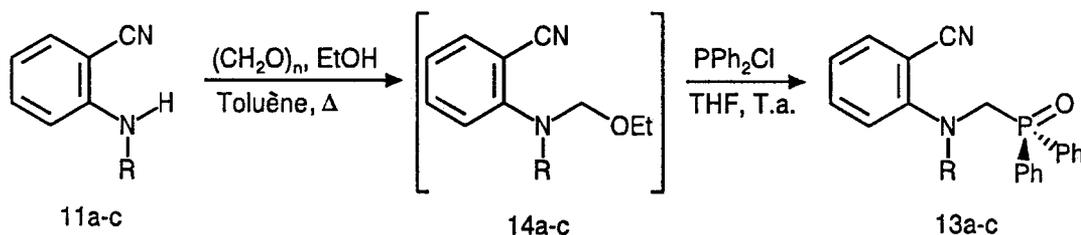
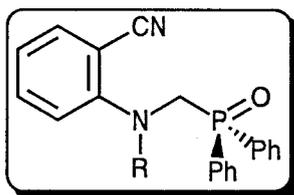


Schéma 27

Les rendements en 2-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)benzonitriles **13a-c** préparés selon cette méthode et indiqués dans le tableau VIII restent en effet comparables à ceux des amides correspondants rassemblés dans le tableau V (p 34).



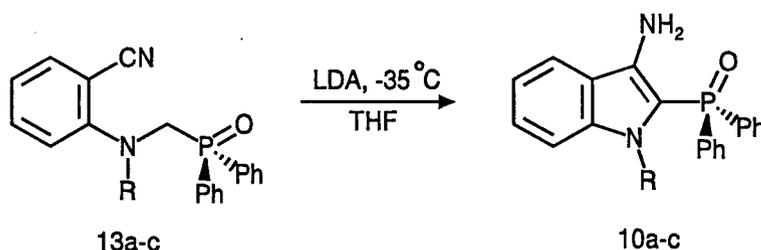
n°	R	rdt (%)
<b>13a</b>	méthyl	78
<b>13b</b>	isopropyl	75
<b>13c</b>	benzyl	73

**TABLEAU VIII**

La structure des composés polyfonctionnels a été principalement établie par RMN  $^1\text{H}$  qui indique notamment l'existence d'un doublet correspondant au méthylène connecté à l'atome de phosphore avec une constante de couplage  $J_{\text{H,P}}$  oscillant entre 3 et 7 Hz selon la nature du substituant sur l'atome d'azote. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  27.5), IR, masse et analyse centésimale confirment la structure.

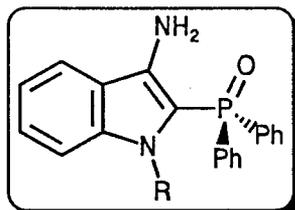
### 3°/ Synthèse des *N*-alkyl-3-amino-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-indoles 10a-c

La présence du groupement nitrile dans les précurseurs nécessite l'utilisation d'une base encombrée donc peu nucléophile telle que le diisopropylamidure de lithium à basse température (schéma 28).



**Schéma 28**

Les réactions sont conduites comme dans le cas des amides précédemment décrits et les produits de cyclocondensation répertoriés dans le tableau IX sont obtenus avec d'excellents rendements.



n°	R	rdt (%)
10a	méthyl	93
10b	isopropyl	91
10c	benzyl	92

TABLEAU IX

L'existence dans les spectres IR des composés 10a-c d'une bande oscillant aux alentours de  $3300\text{ cm}^{-1}$  selon les modèles confirme la présence d'un groupe amino aromatique. Ceci est corroboré par l'apparition dans leurs spectres RMN  $^1\text{H}$  d'un large singulet vers 4.00 ppm échangeable. La présence de l'entité phosphorylée est en outre mise en évidence par RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  23.5).

Le mécanisme de formation de ces amino indoles phosphorylés est indiqué sur le schéma 29 et peut se décomposer en quatre étapes:

- ♦ Génération du carbanion  $\alpha$ -aminé par action du diisopropylamidure de lithium sur l'amino nitrile.
- ♦ Cyclisation suivant une réaction d'addition du carbanion sur le groupement nitrile.
- ♦ Prototropie
- ♦ Neutralisation de l'amidure conduisant à l'amino indole.

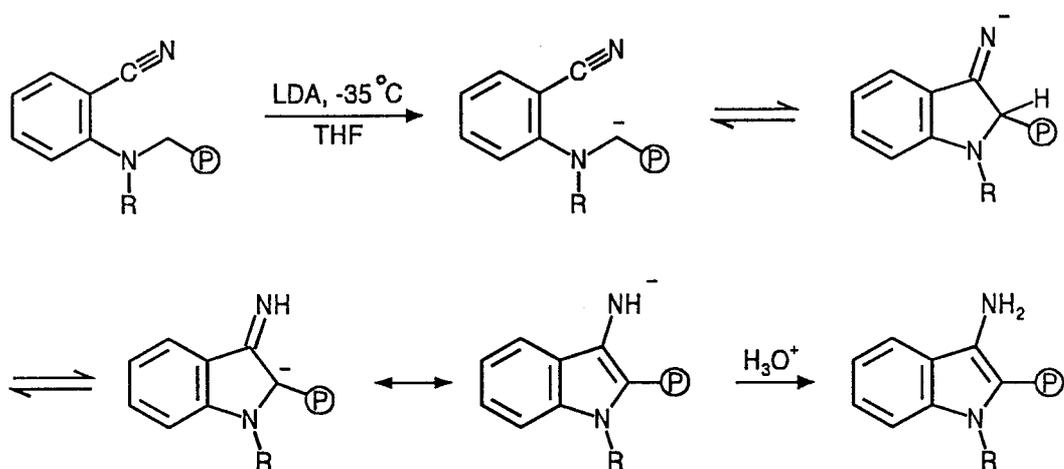


Schéma 29

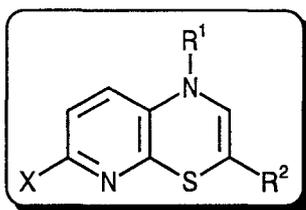
#### D/ CONCLUSION

Les réactions qui viennent d'être décrites illustrent la souplesse et le potentiel synthétique de la méthode. Elle permet, en une seule étape, la création du motif β-hydroxy et β-amino phosphorylé dont on a souligné l'importance dans notre introduction et son incorporation simultanée dans un modèle hétérocyclique de type indolique. Les composés élaborés représentent une nouvelle classe de ligands bidentates polyhétéroatomiques.

En outre, à la différence des systèmes aromatiques hydrocarbonés qui ont polarisé l'attention des chercheurs, la présence, dans les modèles, de l'atome d'azote qui constitue un nouveau point d'ancrage devrait permettre l'incorporation de diverses chaînes plus ou moins fonctionnalisées notamment par des entités hétéroatomiques (éther, sulfure, diméthylamine).

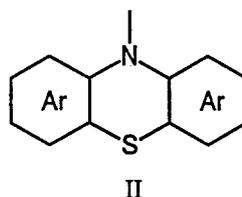
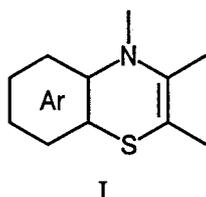
La seconde partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude et à la mise au point d'une réaction d'annélation bimoléculaire faisant intervenir les  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I "relayés" par une fonction thiocarbonyle incorporée par le biais des thioesters.

### III SYNTHÈSE DE N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-PYRIDO[2,3-b][1,4]THIAZINES



#### A/ INTRODUCTION

Les systèmes polyhétérocycliques condensés résultant de la fusion entre une thiazine [1,4] et un ou plusieurs noyaux aromatiques constituent une classe de composés très importants en pharmacochimie en raison de la remarquable diversité de leurs propriétés.



Ces composés se répartissent en deux familles :

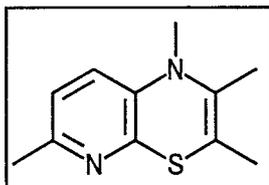
-Les systèmes bicycliques qui sont le résultat de la fusion entre une thiazine [1,4] et un dérivé benzénique (benzothiazines I).

-Les systèmes tricycliques dans lesquels la partie thiazine connecte deux unités aromatiques très souvent hydrocarbonées (phénothiazines II).

Les phénothiazines se caractérisent par leurs activités antihistaminiques, parasympholytiques, adrénolytiques, antinicotiniques, spasmolitiques et analgésiques<sup>44,45</sup>.

Les benzothiazines sont des intermédiaires de synthèse très utilisés, notamment lors de la conception de dérivés carbonylés ou de systèmes hétérocycliques complexes<sup>46</sup>.

Notre intérêt s'est porté sur les analogues structuraux des benzothiazines résultant de la fusion entre une thiazine [1,4] et un noyau pyridinique.



En effet l'examen de la littérature révèle pour ces composés un intérêt pharmaceutique croissant. Leurs propriétés antiallergiques<sup>47</sup>, anti-inflammatoires<sup>47</sup>, antibiotiques<sup>48</sup> et comme inhibiteurs de lipoxigénase<sup>49</sup> ont notamment fait l'objet de différents brevets. Par contre la synthèse de ces composés hétérocycliques n'a suscité que des études très confidentielles.

Il n'existe à notre connaissance que deux méthodes d'élaboration de cette charpente hétérobicyclique. La première consiste à faire réagir une 3-amino-2-mercaptopyridine avec divers composés cétoniques  $\alpha$ -halogénés tels que le bromure de phénacyle (schéma 30)<sup>50,51</sup>.

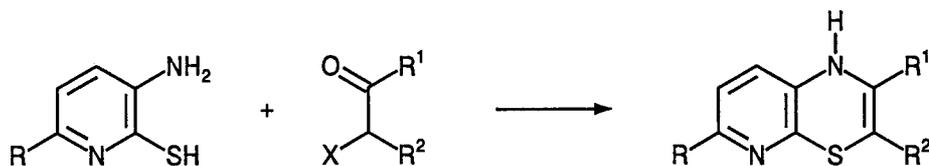


Schéma 30

Les différents résultats sont répertoriés dans le tableau X.

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	référence
H	Ph	H	Cl	50
OMe	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Br	51

Tableau X

La seconde<sup>52</sup> préconise le traitement basique d'un système pyridinique polyhétérofonctionnel, la cyclisation résultant de l'attaque de l'ion énolate sur une fonction carboxamide (schéma 31).

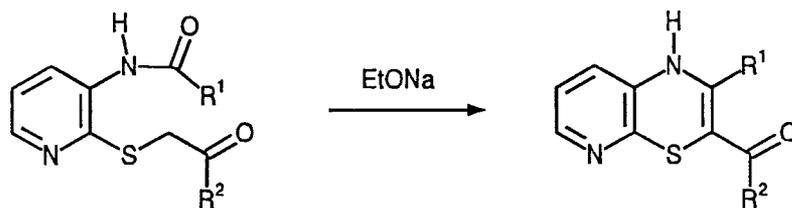


Schéma 31

Ces deux méthodes reposent sur la préparation préalable d'ortho-amino mercapto pyridines de manipulation délicate à plusieurs titres.

Nous avons donc cherché une voie alternative faisant l'impasse sur ces composés bifonctionnels et qui s'appuie sur différents travaux réalisés au laboratoire. Ils concernent la mise au point d'un principe général d'insertion de l'atome de soufre dans un certain nombre de systèmes polycycliques de taille, de géométrie, de composition et de distribution atomique maîtrisées. La synthèse de pyridothiazépinones<sup>53</sup> représentée par le schéma 32 en constitue une bonne illustration.

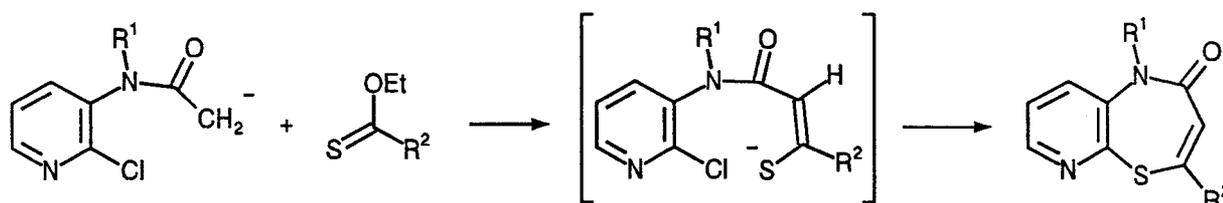
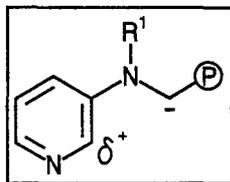


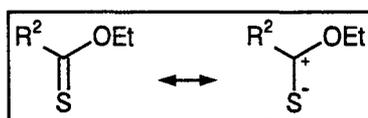
Schéma 32

Toutes ces synthèses reposent sur une réaction de substitution nucléophile aromatique d'un chlore pyridinique par un anion soufré obtenu par condensation d'une espèce anionique sur un thioester.

Sur la base de ce principe nous avons envisagé la construction d'un modèle pyridinique possédant un centre nucléophile sous la forme d'un  $\alpha$ -aminocarbénoïde phosphorylé de type I ainsi qu'un centre électrophile carboné déficitaire en électrons de par sa situation au sein du cycle pyridinique et sa liaison avec un halogène.



Cette espèce devra être condensée avec un thioester, espèce ambiphile qui jouera le rôle de relais et permettra l'insertion de l'atome de soufre.



Le schéma de rétrosynthèse 33 résume la stratégie envisagée et les différents intermédiaires intervenant dans le processus d'hétérocyclisation. A l'intérieure de cette séquence seule l'étape ultime de déphosphorylation pouvait se révéler problématique.

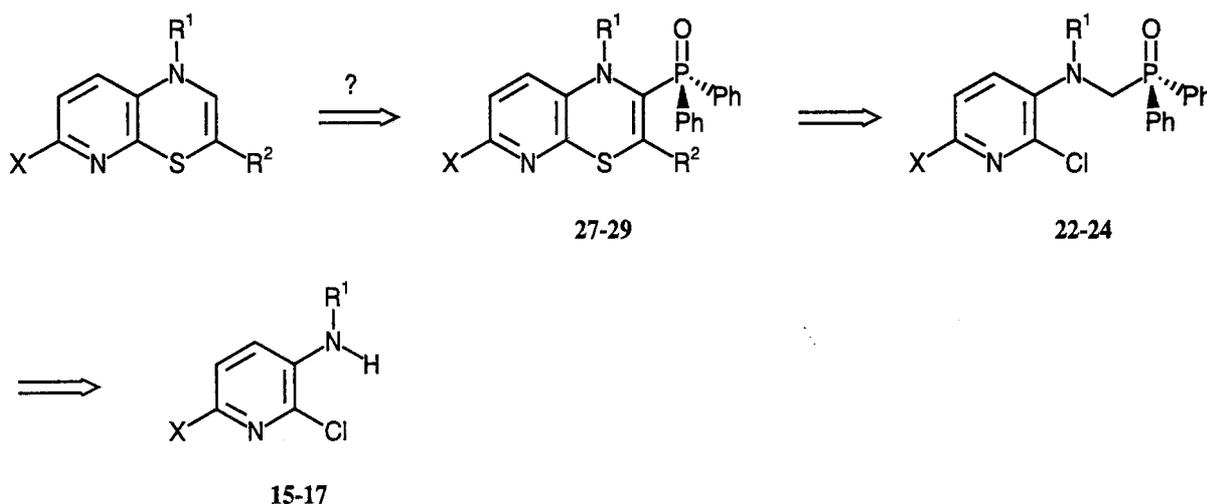


Schéma 33

## B/ SYNTHÈSE DE N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-PYRIDO [2,3-b] [1,4]THIAZINES

### 1° Synthèse des 3-(N-alkylamino)-2-chloropyridines 15-17

Trois aminochloropyridines ont été préparées pour cette étude. La 2-chloro-3-N-benzylamino pyridine **17** a été synthétisée selon un procédé désormais classique, par réduction de l'imine appropriée obtenue à partir de la 2-chloro-3-aminopyridine commerciale (schéma 34, tableau XI).

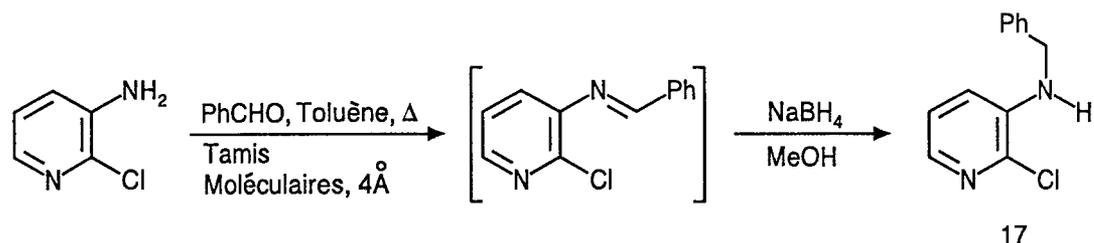


Schéma 34

Cette méthode ne pouvant pas être étendue aux dérivés monométhylés **15** et **16**, ces composés ont été obtenus après acylation des 2-chloro et 2,6-dichloro-3-aminopyridines, N-alkylation par le sulfate de diméthyle en présence d'hydrure de sodium et finalement, hydrolyse des N-méthylacétamides obtenus, **20** et **21**, par une solution concentrée d'acide chlorhydrique (schéma 35, tableau XI).

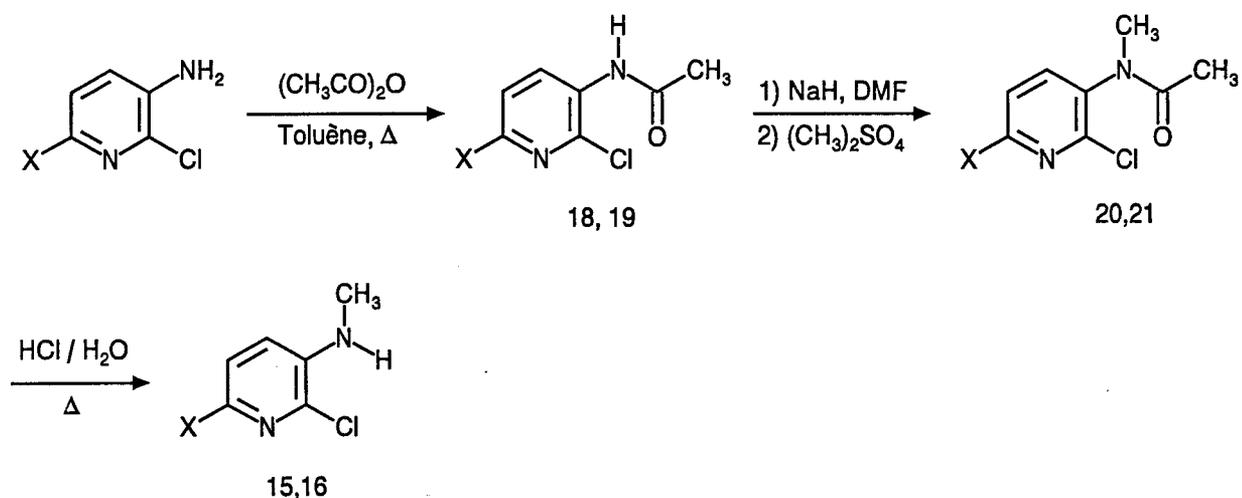
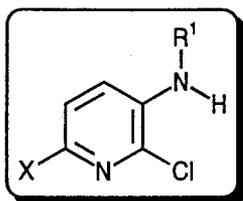


Schéma 35



n°	R <sup>1</sup>	X	rdt (%)
15	méthyl	H	65
16	méthyl	Cl	62
17	benzyl	H	75

TABLEAU XI

2°/ Synthèse des 3-(N-alkyl-N-diphénylphosphinoylméthyl)-2-chloropyridines 22-24

La méthode préconisant le passage intermédiaire par les *N,O*-acétals a été appliquée avec succès à la série pyridinique (schéma 36), ces réactions n'étant perturbées ni par la présence du noyau hétérocyclique ni par les atomes de chlore (tableau XII).

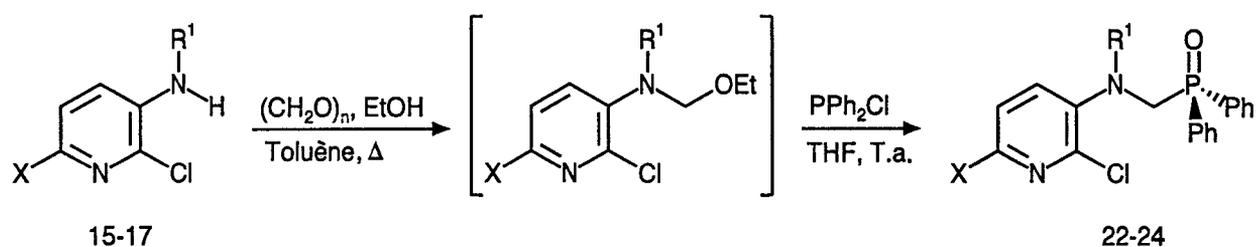
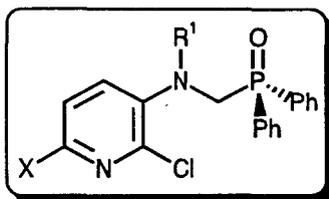


Schéma 36



n°	R <sup>1</sup>	X	rdt (%)
22	méthyl	H	70
23	méthyl	Cl	67
24	benzyl	H	65

TABLEAU XII

La structure des composés 22-24 se caractérise par la présence dans le spectre RMN <sup>1</sup>H d'un doublet centré vers 4.2 ppm avec une constante de couplage  $J_{H,P}$  de l'ordre de 2.5 Hz et des signaux caractéristiques de protons pyridiniques ( $\delta$  6.8, 7.1, 7.7 ppm). Cette structure est précisée par RMN <sup>31</sup>P ( $\delta$  27.7 ppm).

### 3°/ Synthèse des alkyl et des arylthiocarboxylates d' éthyle (thioesters) 25a-f

Rappelons que les thioesters ont été obtenus pour la première fois par Matsui<sup>54</sup> et presque simultanément par Delepine<sup>55</sup>. Ce dernier a reconnu que la méthode de Matsui, qui préconise de faire réagir l'hydrogène sulfuré sur les iminoesters (schéma 37) était supérieure à la sienne consistant à faire réagir divers organomagnésiens sur le thiochlorocarbonate d'éthyle (schéma 38).

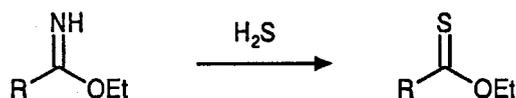


Schéma 37



Schéma 38

Toutefois, Moreau et Col.<sup>56</sup> ont repris la synthèse de Matsui et l'ont améliorée sensiblement en effectuant une recherche complète sur les paramètres influant sur la réaction. Les auteurs ont constaté que les bases telles que la pyridine ou l'ammoniac catalysent l'addition du sulfure d'hydrogène sur la double liaison C=NH et la rendent très rapide, la pyridine semblant donner les meilleurs résultats.

Nous avons repris cette méthode qui consiste initialement à créer les imidates **26a-f** puis à les traiter par de l'hydrogène sulfuré (schéma 39).

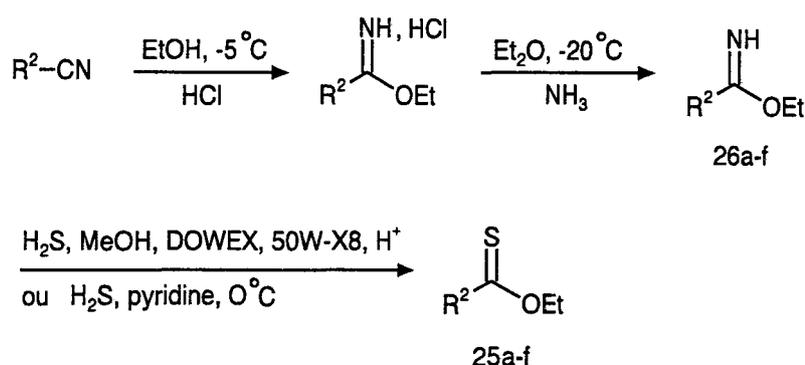
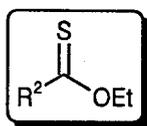


Schéma 39

Néanmoins, en raison des difficultés associées à la manipulation d'un solvant de type pyridine nous avons jugé plus judicieux d'effectuer la réaction dans le méthanol en présence d'une résine échangeuse d'ions de type DOWEX, 50 W-X8, H<sup>+</sup>. Outre l'avantage précité, l'utilisation d'un tel milieu évite la formation de précipité de sulfure d'ammonium, les ions ammoniums formés durant la réaction restant fixés sur la résine. Cette technique facilite également le traitement du brut de réaction (pas de lavage acide, simple filtration et distillation).

Cependant, dans le cas de produits volatils comme le méthylthiocarboxylate d'éthyle, **25a**, l'utilisation de la pyridine comme solvant de thioconversion se révèle incontournable. Le rendement de ces réactions est pratiquement quantitatif et a été répertorié dans le tableau XIII.



n°	R <sup>2</sup>	rdt (%)
25a	méthyl	70
25b	tertiobutyl	73
25c	phényl	85
25d	4-chlorophényl	83
25e	4-méthoxyphényl	83
25f	2-furyl	78

TABLEAU XIII

4°/ Synthèse des *N*-alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-pyrido [2,3-*b*] [1,4] thiazines 27c-f, 28c et 29c

La génération de l' $\alpha$ -aminocarbénoïde issu de **22-24** est réalisée à l'aide de *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane à basse température (schéma 40). L'addition du thioester sur la solution "rouge profond" de l'anion provoque la décoloration du mélange réactionnel. L'obtention des produits d'hétérocyclisation nécessite la mise à reflux préalable et le remplacement progressif du tétrahydrofurane par un solvant à plus haut point d'ébullition, le dioxanne.

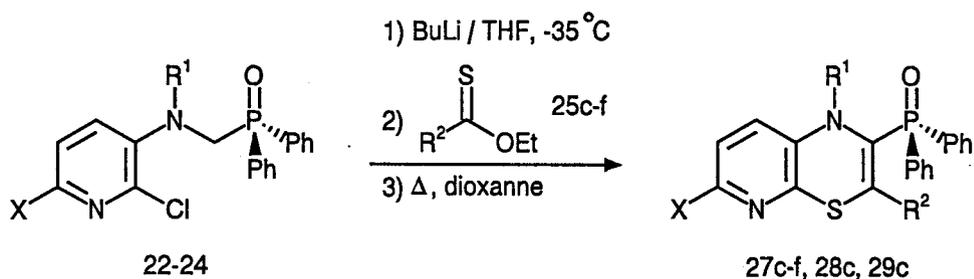
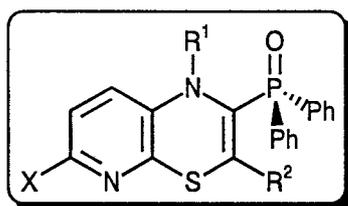


Schéma 40

Comme l'indique le tableau XIV, la synthèse des *N*-alkyl-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-pyrido [2,3-*b*] [1,4] thiazines **27c-f**, **28c** et **29c** est réalisée avec de bons rendements.

Il faut cependant observer que ce type d'annélation est limité aux thioesters aromatiques comme l'atteste l'absence de réactivité entre le dérivé métallé de **22-24** et les thioesters aliphatiques **25a,b**. Ces phénomènes s'expliquent vraisemblablement, dans le premier cas, par une réaction de transmétallation entre l' $\alpha$ -aminocarbénoïde issu de **22** et le thioester énoisable **25a**. Pour le tert-butylthiocarboxylate d'éthyle **25b**, ce sont plutôt des considérations d'ordre stérique qui justifient la non réactivité de ces modèles.



n°	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	rdt (%)
<b>27c</b>	méthyl	H	phényl	78
<b>27d</b>	méthyl	H	4-chlorophényl	75
<b>27e</b>	méthyl	H	4-méthoxyphényl	76
<b>27f</b>	méthyl	H	2-furyl	66
<b>28c</b>	méthyl	Cl	phényl	70
<b>29c</b>	benzyl	H	phényl	72

TABLEAU XIV

La structure des composés cyclocondensés **27**, **28** et **29** a été principalement établie par RMN <sup>31</sup>P ( $\delta$  21.0) et par RMN <sup>1</sup>H où l'on observe la disparition des signaux correspondant au chaînon méthylénique des précurseurs **22-24**. La spectrométrie de masse et l'analyse centésimale confirment l'incorporation du soufre dans les modèles.

Le mécanisme de formation des pyridothiazines phosphorylées représenté sur le schéma 41 peut se décomposer en quatre principaux points:

- ♦ Génération du carbanion  $\alpha$ -aminé par action du *n*-butyllithium sur l'aminochloropyridine.
- ♦ Substitution nucléophile du groupement éthoxy du thioester par le carbanion suivant un mécanisme d'addition-élimination.
- ♦ Métallation de la thiocétone formée par l'éthylate de lithium libéré lors de l'étape précédente.
- ♦ Cyclisation, suivant une réaction de substitution nucléophile aromatique, du chlore pyridinique par le thioénolate, selon un mécanisme d'addition élimination.

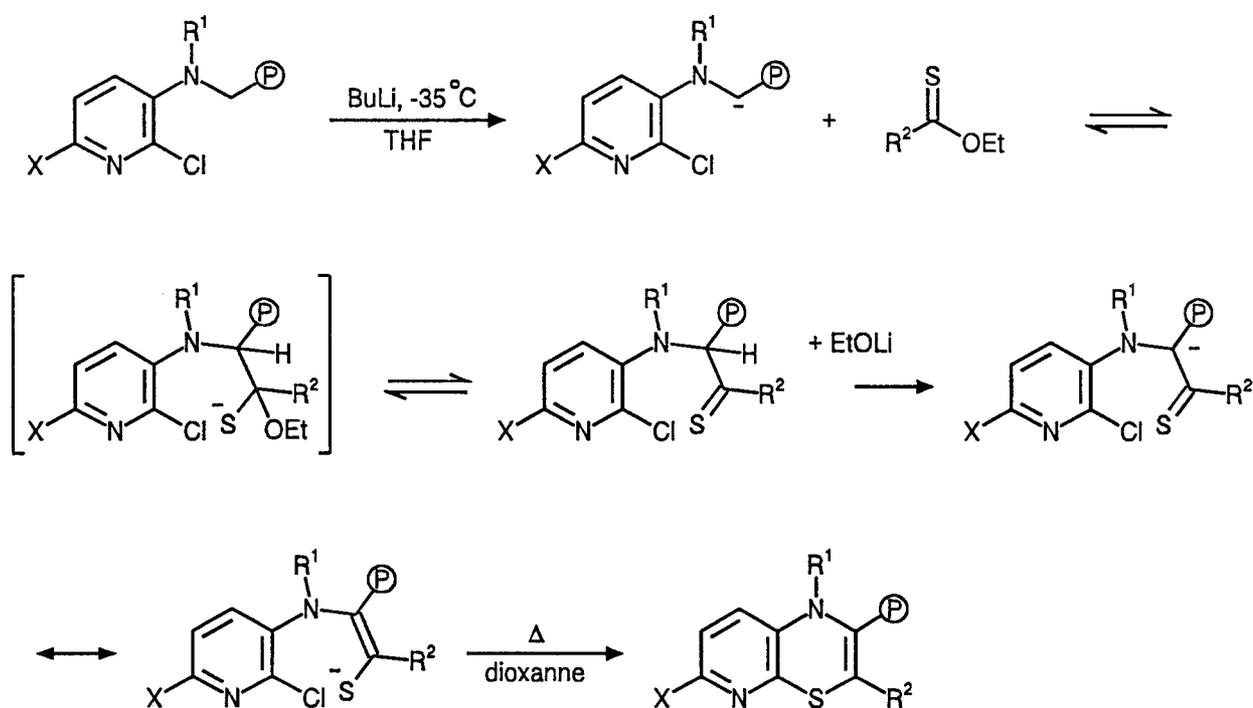


Schéma 41

## 5°/ Tentatives d'accès aux *N*-alkyl-3-aryl-1*H*-pyrido [2,3-*b*] [1,4] thiazines

Le processus permettant la déconnexion du groupement diphénylphosphinoyle et représenté par le schéma de rétrosynthèse 42 pouvait être réalisable en deux étapes à partir des modèles précédemment élaborés 27, 28 et 29.

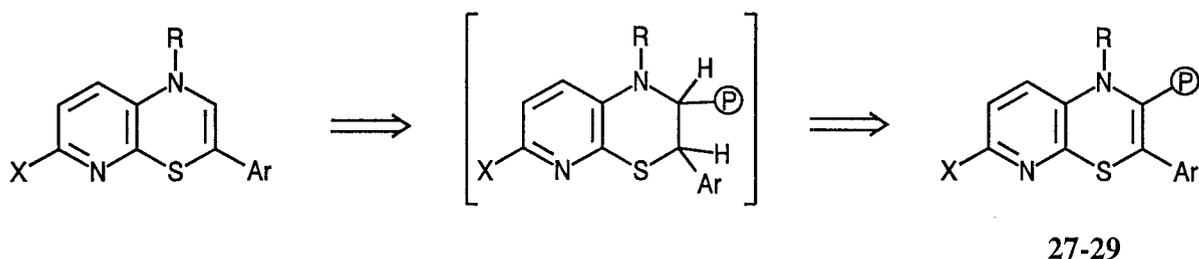


Schéma 42

La principale étape repose sur la possibilité d'éliminer ce groupe phosphorylé et de faire apparaître une double liaison carbone-carbone dans des conditions très sensiblement différentes de celles utilisées dans les réactions de type HORNER-WITTIG, propriété très peu exploitée par les chimistes organiciens. Elle nécessite la présence d'un proton suffisamment labile au niveau d'un carbone situé en  $\beta$  du groupement diphénylphosphinoyle.

Les deux exemples décrits par les schéma 43 et 44 en série linéaire<sup>57</sup> ou cyclique<sup>58</sup> en constituent deux excellentes illustrations.

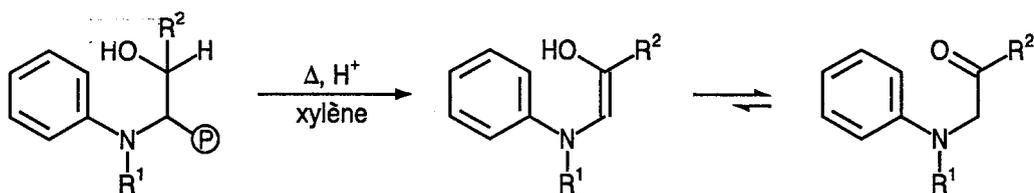


Schéma 43

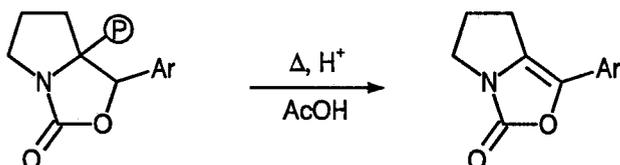


Schéma 44

Pour mettre en oeuvre ce processus de déphosphorylation il était donc nécessaire de réduire préalablement la double liaison carbone-carbone de la partie thiazine connectant les deux hétéroatomes dans les composés 27-29. Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe de J.P. Pradère spécialisée dans l'étude des réductions sélectives des thiazines<sup>59</sup> et qui a plus particulièrement examiné les possibilités de réduction par voie électrochimique.

Nous avons, pour notre part, fait appel à d'autres techniques de réduction en utilisant l'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN ou en solution méthanolique<sup>60</sup>, l'hydrure de triéthylsilane en milieu trifluoroacétique<sup>61</sup> et l'aluminium amalgamé en solution éthanolique<sup>62</sup>.

Malheureusement ces différentes méthodes n'ont pas permis d'obtenir de façon significative le produit 2,3-dihydro attendu, la réduction électrochimique, la plus séduisante, provoquant notamment l'éclatement du cycle. Les méthodes de réduction catalytique étant par ailleurs difficilement compatibles avec la présence de l'atome de soufre, peu d'alternatives restaient envisageables.

On peut néanmoins imaginer une autre stratégie qui s'appuiera sur les différentes propriétés qui viennent d'être exposées, à savoir:

- la nucléophilie des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés et celle des espèces soufrées (thioénols).
- la mobilité des halogènes sur un noyau pyridinique, notamment en position 2.
- la possibilité de déphosphorer.

Cette stratégie est représentée par le schéma 45 et fait actuellement l'objet d'une étude au laboratoire.

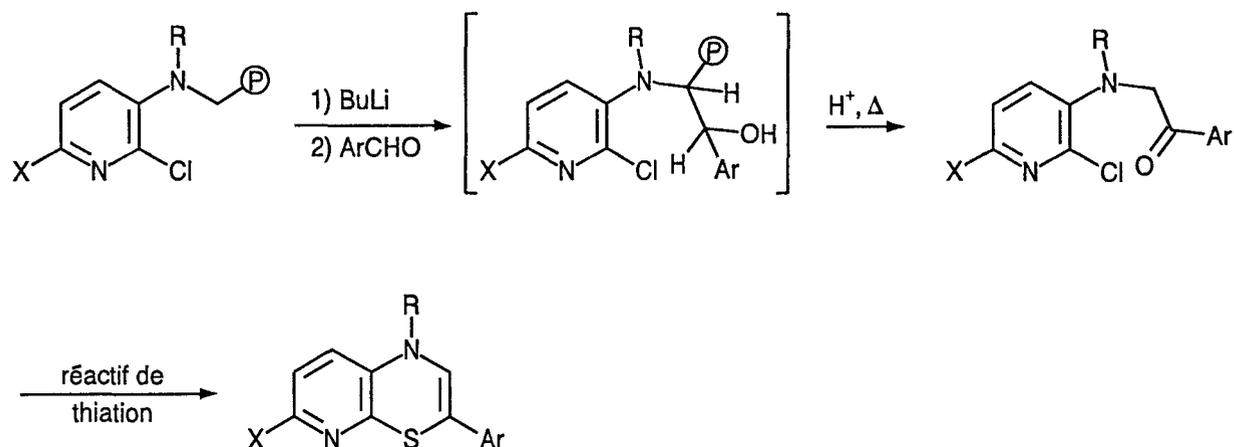


Schéma 45

### C/ CONCLUSION

En conclusion, si le concept développé constitue une approche intéressante et originale du squelette pyridothiazinique (la réaction d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes sur une entité thiocarbonylée étant sans précédent dans la littérature) la séquence réactionnelle devra être modifiée. Elle restera fidèle aux différents concepts exploités dans ce chapitre mais devra impérativement comporter une étape de déphosphorylation antérieure à la réaction d'hétérocyclisation.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

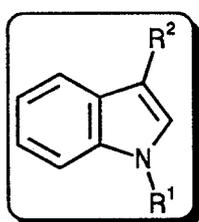
1. Voir par exemple: N.L.J.M. Broekhof, P. van Elburg et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 312.
2. T.S. Lobana dans "The Chemistry of Organophosphorus Compounds", Volume 2, S. Patai et F.R. Hartley eds., John Wiley and Sons, Chichester **1992**, p. 409.
3. Voir par exemple: S.T. Liu et C.Y. Liu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6079.
4. L.S. Melvin, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3375.
5. B. Dhawan et D. Redmore,
  - a) *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4018.
  - b) *Synth. Commun.* **1985**, 411.
  - c) *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 179.
  - d) *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1989**, 42, 177.
  - e) *J. Chem. Res.* **1988**, 7, 222.
6. E. Block, G. Ofori-Okai et J. Zubietta, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2327 et références citées.
7. S. Masson, J.F. Saint-Clair et M. Saquet, *Synthesis* **1993**, 485.
8. J. Barluenga, F. Lopez et F. Palacios, *J. Chem. Res.* **1985**, (S) 211, (M) 2541.
9. M.K. Tay, E.E. Abarjaoude, N. Collignon et P. Savignac, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3241.
10. D. Hellwinkel, G. Hofmann et F. Lämmerzahl, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3241.
11. P. Tavs, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2428
12. R. Obrycki et C.E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 362.
13. J.F. Bunnett et R.H. Weiss, *Org. Synth.* **1978**, 58, 134.
14. T. Hiras, T. Masunaga, N. Yamada, Y. Oshiro et T. Agawa, *Bull. Soc. Chim. Jpn* **1982**, 55, 909.
15. A. Osuka, N. Ohmasa, Y. Yoshida et H. Suzuki, *Synthesis* **1983**, 69.
16. Z.D. Liu et Z.C. Chen, *Synthesis* **1993**, 373.
17. Y.M. Kargin, E.V. Nikitin, O.V. Parakin, E.V. Romanov ET A.N. Podovik, *Phosphorus, Sulfur*, **1980**, 8, 55.

18. E.V. Nikitin, Y.A. Ignatev, V.G. Mamaev, A.S. Romakin, O.V. Parakin, G.V. Romanov, Y.M. Kargin et A.N. Podovik, *Zh. Obshch. Khim.* **1983**, 53, 233.
19. Parmi les nombreuses illustrations évoquées dans ", *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*", S. Patai et F.R. Hartley eds., John Wiley and Sons, Chichester, Volume 1, **1990**, p. 214, 223; Volume 2, **1992**, p. 270.
20. A.H. Alberts, K. Timmer, J.G. Naltes at A.L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3375.
21. V. Ravindar, H. Hemling, H. Schumann et J. Blum,  
a) *Synth. Commun.* **1992**, 841  
b) *Synth. Commun.* **1992**, 1453.
22. M. Mikalajczyk, P. Kielbasinski, M.W. Wieczorek et J. Blaszczyk, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1198.
23. G.M. Coppola, *Synthesis* **1980**, 505.
24. J.N. Reed et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3795.
25. V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 19, 306.
26. R.P. Staiger et E.B. Miller, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1214.
27. P.A. Petyuin et Y.V. Korhevnikov, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3795.
28. A. Couture, H. Cornet et P. Granclaudon, *Synthesis* **1991**, 1009.
29. M. Rivière-Baudet, A. Morel et M. Dias, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6453.
30. G.E. Hardtmann et G. Koletar, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 565.
31. E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.
32. D.P. Phillion et S.S. Andrew, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1477.
33. H. Böhme, L. Koch et E. Kohler, *Chem. Ber.* **1962**, 1849.
34. D.J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4027.
35. W. Dietsche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 21, 712.
36. R.I. Kruglikova, G.R. Kalinina, Ya.V. Khaetskaya, G.S. Leonova, *J. Org. Chem. (USSR)* **1966**, 1147.
37. V.A. Anfinogenov, V.D. Filimonov, E.E. Sirotkina, *J. Org. Chem (USSR)* **1979**, 14, 1605.
38. D. Redmore dans "Topics in Phosphorus Chemistry" Vol. 8, edit. E.J. Griffith et M. Grayson, Wiley-Interscience, New-York **1976**, p. 518.
39. Jahangir et R.I. Clark, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5378.
40. M. Date, M. Watanabe et S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 902.
41. J. Bergman, A. Brynolf, E. Vuorinen, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3689.
42. E.C. Taylor, R.V. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2622.
43. I.M. Heilbrom, F.N. Kitchen, E.B. Parkes, G.D. Sutton, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 2167.

44. J.K. Landquist dans "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", O. Meth-Cohn, A.R. Katritzky et C.W. Rees eds., Pergamon Press, Oxford 1984, Volume 1, pp. 143-184.
45. E. Schenker et H. Herbst, *Prog. Drug. Res.* **1963**, 5, 269.
46. M. Sainsbury dans "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", A.J. Boulton, A. Mc Killop, A.R. Katritzky et C.W. Rees eds., Pergamon Press, Oxford, **1984**, volume 3, p. 995.
47. R.D. Youssefeyeh, U.S. 4,576,942; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 42826.
48. K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori, A. Moriguchi et T. Ikeda, *Jpn Kokai Kokkyo Koho JP.* 6308387; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 149209.
49. G. Fengler, A. Klausemer et H.J. Buysch, Ger. offen. DE 3701737; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 170449.
50. T. Takahashi et Y. Maki, *Yakugaku Zasshi*, **1957**, 77, 481; *Chem. Abst.* **1957**, 51, 14738.
51. L.G. Levkovskaya et T.S. Safonova, *Puti Sin. Izyskaniya Protivoopukholevykh Prep.* 1968, 3, 155; *Chem. Abstr.* **1971**, 75, 35906.
52. N.I. Traven, T.S. Safonova, (Uses. Nauchno-Issled. Khim.-Farm. Inst., Moscow, USSR). *Khim. Geterosike. Soedin.* **1980**, 6, 787. *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 186273.
53. A. Couture, P. Granclaudon et E. Huguerre, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4337.
54. M. Matsui, *Mem. Coll. Sc. Eng. Kyoto* **1912**, 3, 248.
55. M. Delepine, *Bull. Soc. Chim. France.* **1911**, 9, 904.
56. P. Reynaud, R.C. Moreau et J.P. Samana, *Bull. Soc. Chim. France.* **1965**, 3623.
57. J. Zorgdrager, N.L.J.M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 441.
58. T. Shono, Y. Matsumura et T. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 4577.
59. A. Abouelfida, J.C. Roze, J.P. Pradère et M. Jubault, *Phosphorus, Sulfur et Silicon* **1990**, 54, 123.
60. M. Pereyre, J.P. Quintard et A. Rahm dans "*Tin in Organic Chemistry*", Butterworth and Co., London, **1987**, chap. 7, p. 112.
61. D.N. Kursanov, Z.N. Parnes et N.M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633.
62. S.H. Eggers, V.V. Kane et G. Lome, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1262.
63. M. Julia, V. Pfeuty Saint-James et J.N. Verpeaux, *Synlett* **1993**, 233.

## CHAPITRE II

### MISE A PROFIT DU CARACTERE YLURIQUE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I. NOUVELLE METHODE D'ELABORATION DE LA CHARPENTE INDOLIQUE



Ce chapitre aura pour objet la mise à profit du caractère ylurique des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I. Il portera sur une réaction d'annélation par création d'une double liaison carbone-carbone. De façon plus générale, les réactions qui y seront décrites reposeront sur une utilisation plus classique des carbanions phosphorylés et viendront enrichir le répertoire des réactions de type HORNER-WITTIG.

#### A/ INTRODUCTION

Le noyau indolique est indubitablement l'entité hétérocyclique la plus intensivement étudiée<sup>1</sup> et la plus ciblée par les chimistes organiciens. C'est aussi celle à laquelle le plus grand nombre de chimistes éminents ont associé leur nom. En dépit du fait que de nombreuses voies d'accès ont été développées depuis plus d'un siècle<sup>2,3</sup>, la recherche de nouvelles méthodes de synthèse continue d'être un champ d'investigation permanent.

Le nombre impressionnant de publications récentes sur ce sujet démontre l'intérêt que porte la communauté scientifique à cette charpente hétérocyclique. Ceci est dû au fait que le noyau indolique constitue l'unité structurale principale de nombreuses variétés d'alcaloïdes et de produits naturels<sup>4,5</sup>. En particulier, divers indoles substitués en position 3 sont connus pour avoir une fonction biologique en tant qu'intermédiaires biochimiques et comme médicaments d'origine naturelle<sup>1a</sup>.

La plupart des méthodes de synthèse permettant l'élaboration du squelette indolique consistent à créer le cycle azoté à partir d'un précurseur benzénique qui sera mono ou orthodisubstitué<sup>6</sup>. Les synthèses classiques de FISHER, BISCHLER et MADELUNG du noyau indolique<sup>1a</sup> et dont les principes sont rappelés dans les schémas 1-3 sont basées sur ce concept et ont fait récemment l'objet de nombreuses améliorations<sup>7,8</sup>.

♦ Synthèse de FISHER

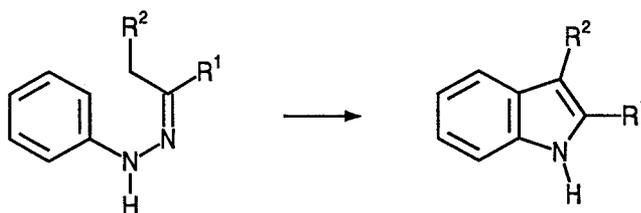


Schéma 1

♦ Synthèse de BISCHLER

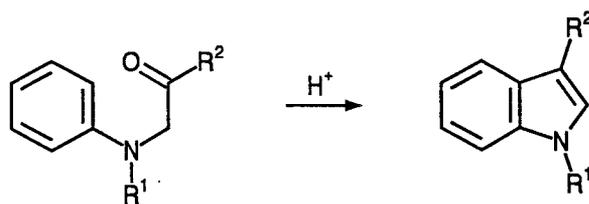


Schéma 2

♦ Synthèse de MADELUNG

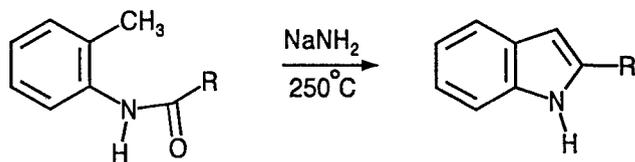


Schéma 3

La réaction de Wittig qui représente une méthode de choix pour la création inter et intramoléculaire de doubles liaisons carbone-carbone a également été utilisée avec succès par l'équipe de M. LE CORRE<sup>9</sup> dans la synthèse d'indoles diversement substitués (schéma 4).

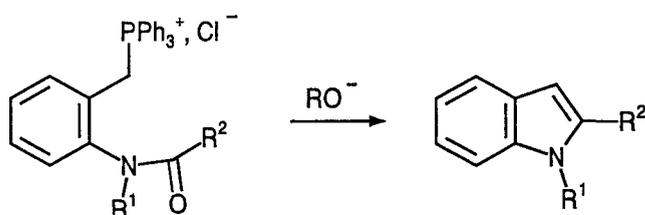


Schéma 4

Bien que l'introduction de méthodologies nouvelles et simples pour former une double liaison positionnée en  $\alpha$  de l'atome d'azote reste d'actualité, peu de stratégies d'élaboration de la charpente indolique s'appuient sur l'attaque intramoléculaire d'un carbanion  $\alpha$ -aminé sur une entité carbonylée vicinale dans une cétone aromatique ortho aminée I (schéma 5).

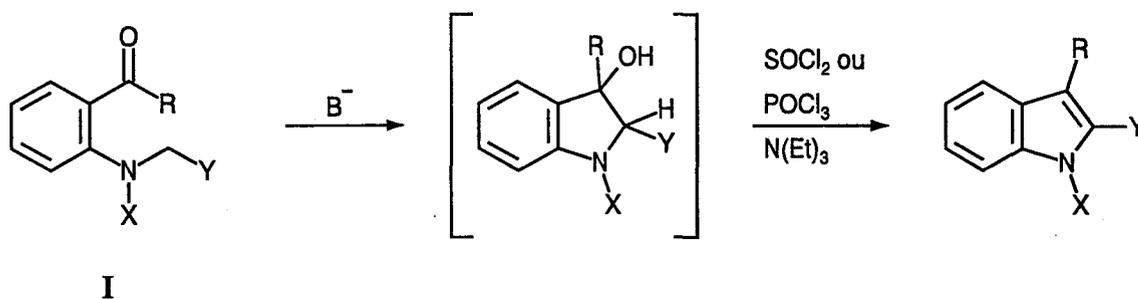


Schéma 5

Sur la base de ce principe, C.D.Jones a, en 1972, décrit une méthode préconisant la condensation aldolique, induite par une base, de divers sulfonamides **I** ( $X = \text{SO}_2\text{Ph}$ ) substitués par plusieurs groupements électroattracteurs ( $Y = \text{CN}, \text{COAr}, \text{COOR}$ )<sup>10</sup>. Par la suite l'application de la même méthodologie à une variété de benzophénones ortho aminées **I** ( $R = \text{Ph}, X = \text{COPh}, Y = \text{Ph}, \text{vinyl}$ ), a permis l'accès à toute une gamme de 3-phényl indoles diversement substitués<sup>11</sup>.

Ces réactions appellent un certain nombre de remarques ou commentaires:

-Les indoles élaborés selon ce principe restent invariablement disubstitués sur les positions 2 et 3 du cycle azole.

- La méthode utilisée restreint considérablement le choix du substituant sur la position 3, ce substituant étant dans la majorité des cas un phényle.

- Ces réactions sont toujours réalisées en 2 étapes, l'alcool intermédiaire devant être traité par un agent de chloration ( $\text{POCl}_3, \text{SOCl}_2$ ) puis déshydrohalogéné.

Ces principales difficultés devraient être contournées par l'utilisation d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés dont van der Gen a démontré qu'ils constituent d'excellents précurseurs d'espèces enchainant une fonction amine et un motif éthylénique<sup>12</sup>. Les réactions passent par l'attaque par une base lithiée d' $\alpha$ -aminodiphénylphosphine oxydes disubstitués, l'addition de dérivés carbonylés et le traitement ultime des adduits par une base potassique (schéma 6).

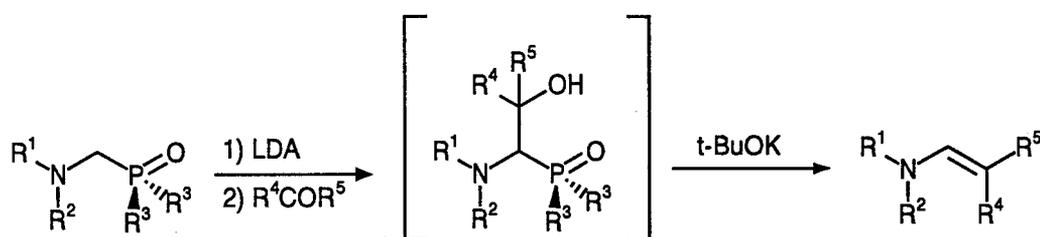


Schéma 6

Nous avons donc cherché à mettre à profit cet enchainement réactionnel pour développer par voie intramoléculaire un nouveau principe d'annélation donnant naissance au squelette indolique et s'appuyant sur le caractère ylurique des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I. Le schéma de rétrosynthèse 7 donne les différents précurseurs nécessaires à sa mise en oeuvre.

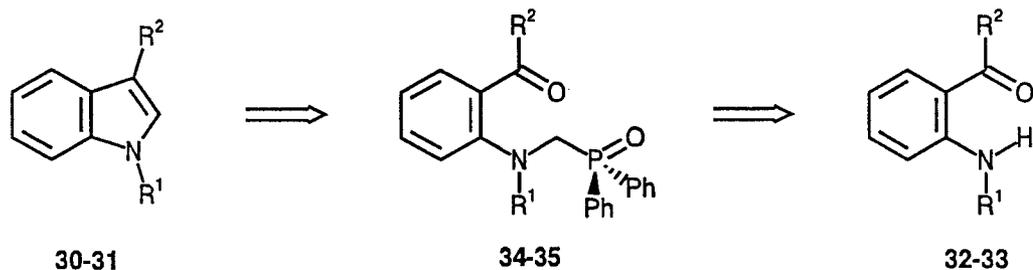


Schéma 7

## B/ SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1*H*-INDOLES 30a-e et 31

### 1° Synthèse des 2-(*N*-alkylaminophényl) alkyl et aryl cétones 32a-f et 33

L'élaboration des différentes cétones a été réalisée à partir des *N*-méthyl et *N*-benzylanthranilonitriles, **11a** et **11c** respectivement, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent. Ces benzonitriles ont été traités (schéma 8) soit par les réactifs de Grignard soit par les dérivés lithiés aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques<sup>13,14</sup> appropriés, les cétones étant obtenues après hydrolyse acide des imines intermédiaires. Les différents réactifs et les produits de synthèse sont indiqués dans la tableau I.

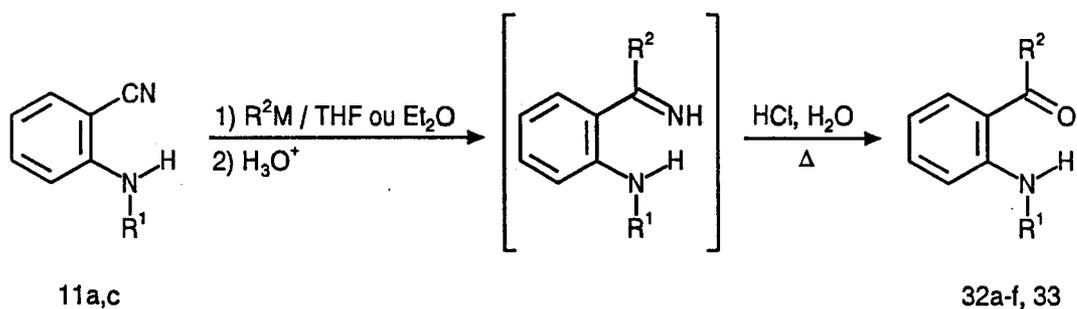


Schéma 8

n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M	rdt (%)
32a	méthyl	isopropyl	MgBr	65
32b	méthyl	1-méthylpropyl	Li	65
32c	méthyl	phényl	Li	86
32d	méthyl	2-furyl	Li	81
32e	méthyl	2-thiényl	Li	83
32f	méthyl	butyl	Li	68
33	benzyl	éthyl	MgBr	70

TABLEAU I

2°/ Synthèse des 2-(N-alkyl-N-diphénylphosphinoylméthylaminophényl) alkyl et aryl cétones 34a-f et 35

La conversion des aminocétones **32a-f** et **33** en oxydes de diphénylphosphine a été réalisée en procédé " one pot " selon une séquence réactionnelle en deux étapes (schéma 9) :

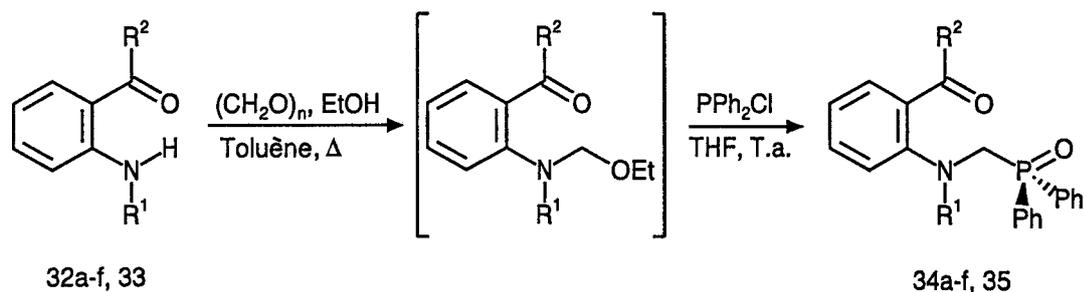


Schéma 9

-formation des *N,O*-acétals mixtes par réaction de Mannich des amines avec le paraformaldéhyde dans l'éthanol.

-incorporation du groupe diphénylphosphinoyl par réaction d'Arbuzov entre ces *N,O*-acétals et la chlorodiphénylphosphine.

La liste des amino cétones phosphorylées préparées selon cette méthode est reportée dans le tableau II. Elle est applicable quelle que soit la nature des cétones élaborées.

n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
34a	méthyl	isopropyl	52
34b	méthyl	1-méthylpropyl	58
34c	méthyl	phényl	55
34d	méthyl	2-furyl	68
34e	méthyl	2-thiényl	66
34f	méthyl	butyl	52
35	benzyl	éthyl	58

**TABLEAU II**

Ces composés se caractérisent toujours par la présence en RMN <sup>1</sup>H des protons méthyléniques vers 3.90 ppm adjacents aux atomes d'azote et de phosphore avec des constantes J<sub>H-P</sub> variant de 4.0 à 4.8 Hz. La RMN <sup>31</sup>P (δ 28.4 ppm) et l'existence de bandes IR vers 1680-1700 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction carbonyle confirment la structure proposée.

L'étude du processus de cyclisation de ces composés fait apparaitre une importante disparité de comportement selon l'agent de métallation utilisé.

### 3°/ Métallation à l'aide du diisopropylamidure de lithium

La déprotonation des amino cétones phosphorylées **34a,b,f** et **35** par une base lithiée telle que le LDA suivie d'un traitement classique du mélange réactionnel conduit exclusivement aux modèles **36a,b,f** et **37** substitués en position 2 par le groupe diphénylphosphinoyle (schéma 10, tableau III).

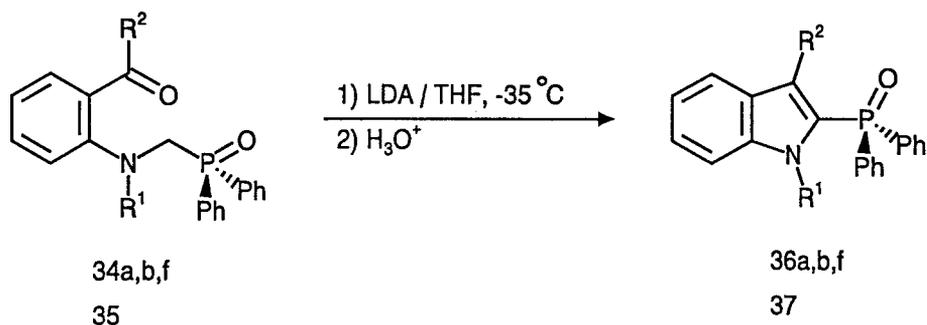
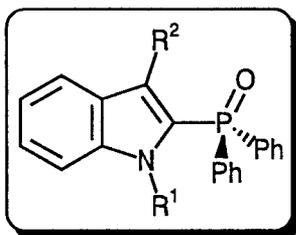


Schéma 10



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
<b>36a</b>	méthyl	isopropyl	90
<b>36b</b>	méthyl	1-méthylpropyl	84
<b>36f</b>	méthyl	butyl	87
<b>37</b>	benzyl	éthyl	78

TABLEAU III

La présence dans les différents modèles élaborés du groupement diphénylphosphinoyle a été mise en évidence par spectrométrie de masse (pic de fragmentation à 201 correspondant à  $\text{POPh}_2$ ), par IR (présence d'une bande à  $1175 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement phosphoryle) et par RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  27.0).

Aucune trace de produit déphosphorylé et surtout d'alcools résultant de l'attaque préliminaire du carbanion sur la fonction carbonyle voisine n'a pu être décelée. De telles espèces, comme nous l'avons vu dans l'introduction, ont déjà été isolées lors de cyclisations initiées par des  $\alpha$ -amino carbanions plus classiques<sup>10,11</sup>.

La formation de ces indoles phosphorylés s'explique sur la base du mécanisme décrit par le schéma 11.

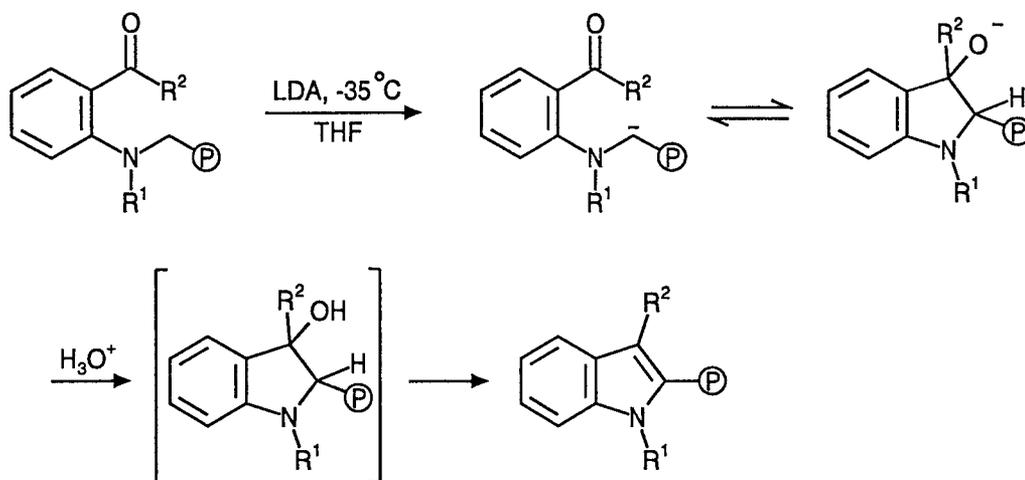


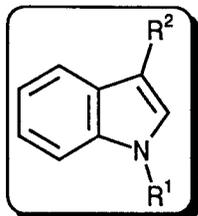
Schéma 11

Elle s'effectue en quatre points:

- ♦ Génération du carbanion α-aminé par action du diisopropylamidure de lithium sur l'α-amino cétone.
- ♦ Cyclisation suivant une réaction d'addition nucléophile du carbanion sur le carbonyle de la fonction cétone.
- ♦ Hydrolyse de l'alcoolate
- ♦ Déshydratation de l'alcool obtenu conduisant à l'aromatisation du système.

Cette formation repose d'une part sur l'impossibilité d'éliminer le diphénylphosphinate de lithium des adduits primaires et sur l'aptitude des alcools obtenus après neutralisation de ces adduits à se déshydrater facilement. Cette propriété est certainement imputable au gain de conjugaison que procure l'aromatisation du système ajoutée à la présence du groupement phosphorylé.





n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
<b>30a</b>	méthyl	isopropyl	52
<b>30b</b>	méthyl	1-méthylpropyl	58
<b>30c</b>	méthyl	phényl	55
<b>30d</b>	méthyl	2-furyl	66
<b>30e</b>	méthyl	2-thiényl	60
<b>31</b>	benzyl	éthyl	58

TABLEAU IV

L'analyse des spectres de RMN <sup>1</sup>H indique sans ambiguïté la perte du groupe phosphorylé et la disparition du motif méthylénique centré à 3.9 ppm pour les précurseurs **34a-e** et **35**. Ces phénomènes ainsi que l'absence de fonctions carbonyle sont également décelés par spectrométrie IR.

Le mécanisme conduisant à la formation de ces modèles disubstitués est celui qui est généralement invoqué dans les réactions de type Horner-Wittig<sup>16</sup> (schéma 13).

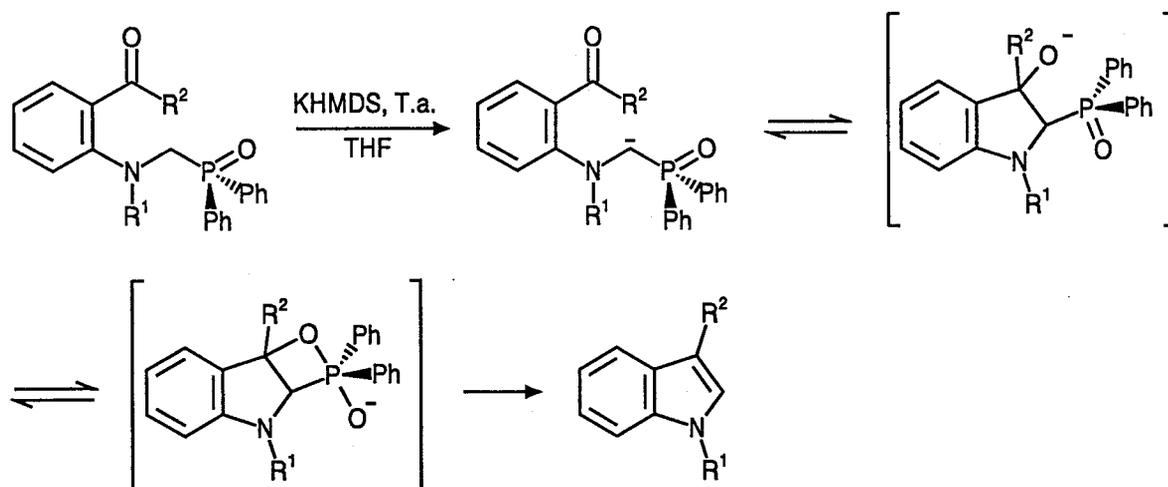


Schéma 13

Il passe par un intermédiaire de type oxaphosphétane dont la formation est très sensible à la nature du contre-ion. Les alcoolates de potassium étant notoirement plus nucléophiles que leurs homologues lithiés, la formation de ces oxaphosphétanes, qui résultent de l'attaque de l'oxanion sur le groupement phosphorylé, se trouve alors facilitée. Leur ouverture provoque la création de la double liaison et l'élimination simultanée du reste phosphoré.

## C/ CONCLUSION

Les réactions qui ont été décrites dans ce chapitre sont l'illustration d'une réaction de cyclisation monomoléculaire mettant à contribution le caractère ylurique des  $\alpha$ -amino carbénoïdes de type I. Elles représentent d'autre part une nouvelle approche conceptuelle du squelette indolique. La possibilité de connecter sur le noyau hétérocyclique des entités aussi diverses que des groupes aliphatiques, des unités aromatiques et hétéroaromatiques démontre tout le potentiel synthétique de ce procédé. Enfin la stabilité des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés rend leur emploi très souple et surtout compatible avec la présence dans les modèles d'autres groupes "sensibles" aux agents métallés.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) J.E. Saxton, "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds*", A. Weissberger et E.C. Taylor eds., Wiley-Interscience, New York, **1983**, vol. 25, parties 1 et 4.

(b) W.A. Remers, "*Heterocyclic compounds, Indole*", J. Wiley, New York, **1979**, p. 357.

(c) R.J. Sundberg, "*The Chemistry of Indoles*", A.T. Blomquist ed., Academic Press, New York and London, **1970**, p. 33 et 164.
- (a) T.V. Rajanbabu, B.L. Chenard et M.A. Petti, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1704 et références citées.

(b) U. Pindur et R. Adam, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1.

(c) R.J. Sundberg dans "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", A.R. Katritzky et C.W. Rees, eds. Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 4, p. 313.
- Pour des synthèses indoliques récentes, voir (a) R. Underwood, K. Prasad, O. Repic et G.E. Hardtmann, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 343.

(b) S. Rajeswari, K.J. Drost et M.P. Cava, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 415.

(c) S.B. Rajur, A.Y. Merwade et L.D. Basanagoudar, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 421.

(d) R.C. Larock et E.K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6689.

(e) T. Nishio, N. Okuda et C. Koshima, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1719.
- D.J. Dumas, J.C. Bradford et J. Rositis, *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 537.
- C.Y. Ho, W.E. Haegman et F. Persico, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 118.
- Pour une approche synthétique du noyau indolique par cyclisation de dialkenylpyrroles, voir: J. Moskal, R. van Stralen, D. Postma et A.M. van Leusen, *Tetrahedron. Lett.*, **1986**, *27*, 2173.
- Pour une modification récente de la réaction de Madelung, voir par exemple:

(a) R.D. Clark, J.M. Muchowski, L.E. Fisher, L.A. Flippin, D.B. Repke et M. Souchet, *Synthesis*, **1991**, 871.

(b) G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, M. Bosco et R. Dalpozzo, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1379.
- Pour une récente modification de la synthèse indolique de Bischler, voir: J. Zorgdrager, N.L.M.J. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 441.
- M. Le Corre, A. Hercouet et H.J. Le Baron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 14.

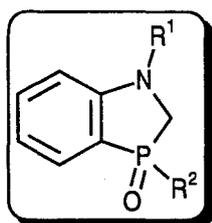
10. (a) C.D. Jones et T. Suarez, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3622.  
(b) C.D. Jones, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3624.
11. M. Greuter et M. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 281.
12. N.L.J.M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *103*, 305.
13. L. Brandsma et H. Verkruijse, dans "*Preparative Polar Organometallic Chemistry*", W. Fresenius, J.F.K. Huber, E. Pungor, G.A. Rechnitz, W. Simon et Th. S. West eds., Springer Verlag, Berlin, **1987**, p. 201.
14. A. Pelter, M. Rowlands et G. Clements, *Synthesis*, **1987**, 51.
15. C.A. Brown, *Synthesis*, **1974**, 427.
16. (a) R.S. Edmunson, "*The Chemistry of Organophosphorus Compounds*", F.R. Hartley ed., John Wiley et fils, Chichester, **1992**, vol. 2, p 287.  
(b) B.E. Maryanoff et A.B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863.

# CHAPITRE III

## EXPLOITATION DU CARACTERE ELECTROPHILE DES GROUPES PHOSPHORYLES

### D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I.

### EXTENSION DU PROTOCOLE DE PARHAM



#### A/ INTRODUCTION

La chimie des composés hétérocycliques contenant un atome de phosphore à évolué de façon explosive au cours des 20 dernières années. Ainsi, lorsqu'en 1950 F.G. Mann, un des pionniers de la chimie des hétérocycles phosphorés, écrivit sa première revue, seulement 15 références concernant 11 hétérocycles étaient mentionnées<sup>1</sup>. Actuellement, le nombre et la diversité des composés hétérophosphorés n'est plus évaluable.

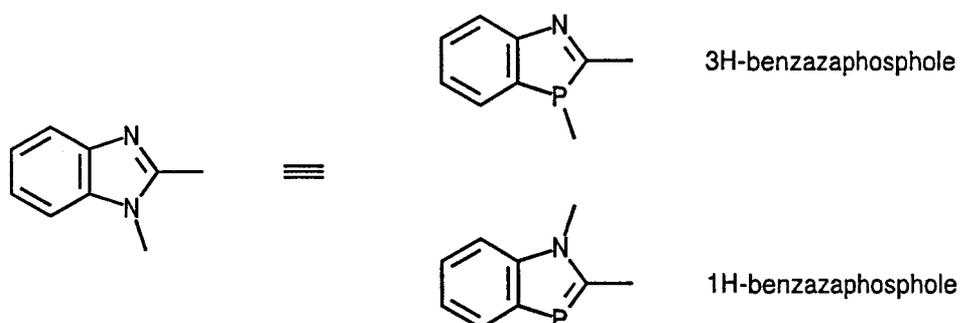
Les raisons de ce fantastique développement sont multiples. Elles sont essentiellement liées à la nature même du phosphore dont la chimie est l'une des plus diversifiées. D'autre part, beaucoup de ces composés sont devenus d'usage courant dans de nombreux domaines de la chimie inorganique, organique, organométallique ou pharmacologique.

En outre, le phosphore joue un rôle fondamental dans de nombreux processus biochimiques en particulier dans la transmission de l'hérédité. Il est omniprésent dans les structures fondamentales de la vie, dans les acides ribo et désoxyribonucléïques, dans les protéines vitales phosphorées, dans les lipides ainsi que dans les hydrates de carbone<sup>2</sup>.

Enfin un certain nombre d'hétérocycles phosphorés présentent un potentiel carcinostatique associé à d'autres propriétés pharmacologiques<sup>3</sup>.

En pharmacochimie, des atomes ou des groupes d'atomes dont les couches électroniques périphériques contiennent le même nombre d'électrons libres peuvent être considérés comme des analogues structuraux. Il en est ainsi de l'azote et du phosphore qui possèdent tout les deux 6 électrons périphériques. Le remplacement de l'un par l'autre dans une molécule organique ne changera donc pas fondamentalement l'activité de celle-ci. Le remplacement d'un atome d'azote par un atome de phosphore conduira à des hétérocycles isostères dont la concentration électronique modifiée pourra en moduler l'activité pharmacologique.

Si la chimie des composés bicycliques résultant de la fusion d'un noyau benzénique avec un hétérocycle azoté à cinq chaînons tels les indoles ou les benzothiazoles a fait l'objet d'un nombre incalculable de travaux, il en va tout autrement des mêmes espèces en série phosphorée. Il en est ainsi des benzazaphospholes qui sont les analogues structuraux des benzimidazoles dans lesquels un des atomes d'azote a été substitué par un atome de phosphore.



Ceci est particulièrement dommageable étant donné l'intérêt considérable que suscite ce type de molécules tant du point de vue pratique que théorique.

La première synthèse de benzazaphospholes ne fût répertoriée qu'en 1978 par Issleib et col<sup>4</sup>. Ces auteurs réalisèrent la condensation d'une phosphine aromatique ortho-fonctionnalisée par un groupement amino avec diverses entités biélectrophiles<sup>4a</sup> (schéma 1).

Ces mêmes auteurs préconisèrent par la suite de remplacer les dérivés d'acides utilisés comme réactifs par divers aldéhydes aromatiques<sup>4b</sup> (schéma 2).

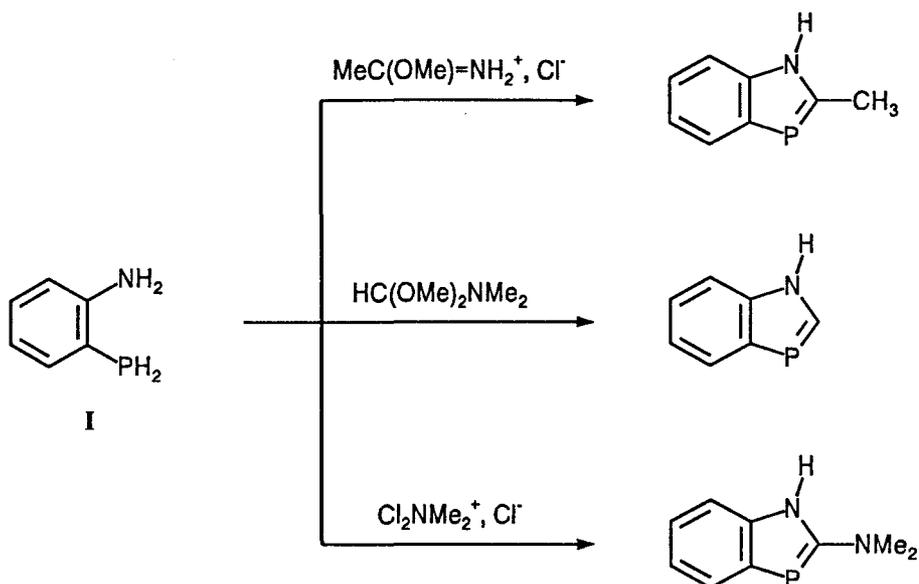


Schéma 1

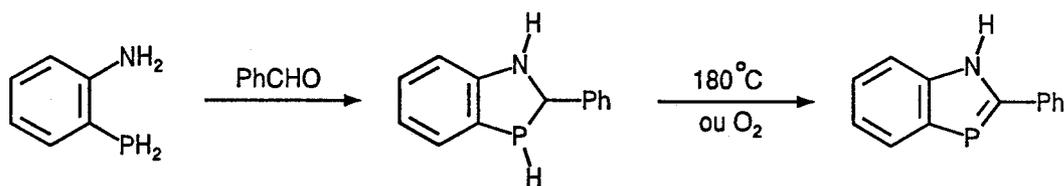


Schéma 2

Dans un autre registre, Roman réalisa la synthèse de 3*H*-benzazaphospholes en condensant une imine aromatique bimétallée sur de la dichlorophosphine<sup>5</sup> (schéma 3).

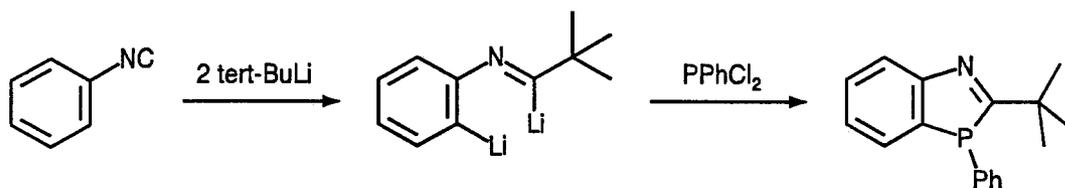


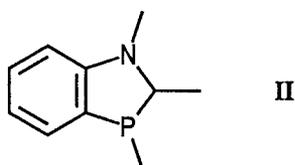
Schéma 3

Si ces méthodes ont permis les premières études du noyau benzazaphosphole, elles nécessitent en général la préparation de réactifs assez élaborés. C'est ainsi que la synthèse de la 2-phosphino aniline I (schéma 1) passe par une étape de substitution nucléophile aromatique photoinduite (S<sub>RN</sub>1).

On sait que ces photoréactions sont généralement effectuées dans l'ammoniac liquide, ce qui nécessite un équipement particulier.

Quant à la méthode préconisée par Roman, elle permet uniquement la synthèse de 3*H*-benzazaphospholes substitués en position 2 par un groupement tertibutyle: son intérêt en est par conséquent extrêmement limité.

Quant aux benzazaphospholines **II**, espèces totalement hydrogénées et précurseurs potentiels directs de benzazaphospholes, il n'existe à notre connaissance aucune méthode générale d'accès à ce type de composés.



Ces différentes limitations nous ont conduits à envisager l'étude d'une nouvelle réaction d'annélation permettant l'accès aux benzazaphospholines, et mettant à profit les propriétés électrophiles des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés.

Notre méthode s'appuie sur les travaux de Mörhle et col.<sup>6</sup> qui, lors de la synthèse de composés diversifiés entrant dans la famille des  $\alpha$ -dialkylaminométhyl diphenylphosphine oxydes, ont pu réaliser une réaction de substitution nucléophile par le phényllithium sur le groupe phosphonate d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés (schéma 4).

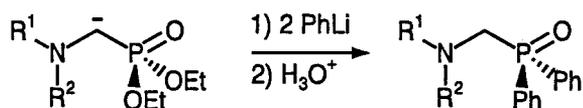


Schéma 4

L'étude de cette réaction, notamment la possibilité de la mettre en application dans un processus intramoléculaire, nous a conduits à envisager la cyclisation monomoléculaire d'une espèce ambiphile possédant à la fois un centre nucléophile carbanionique aromatique ainsi qu'un centre électrophile phosphorylé.

Le schéma de rétrosynthèse 5 illustre la stratégie envisagée.

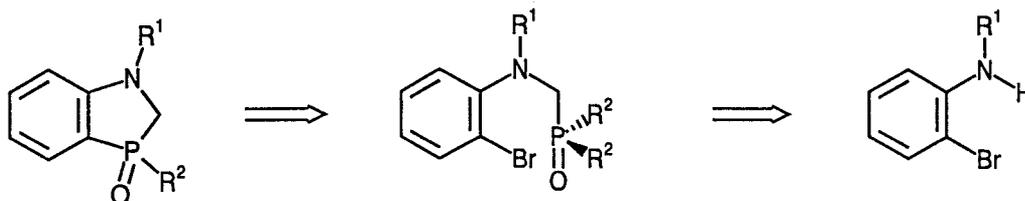


Schéma 5

Ce type de réaction d'annélation est plus connu sous le nom de protocole de "PARHAM"<sup>7</sup>. Il consiste à cycliser un composé aromatique ortho-lithié par réaction sur un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale (schéma 6).

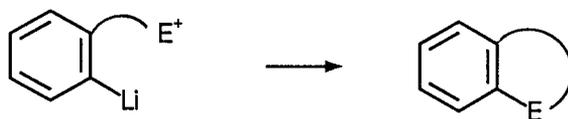


Schéma 6

La synthèse de l'indanone à partir de l'acide ortho-bromo  $\gamma$ -benzoïque (schéma 7) constitue une excellente illustration de ce protocole.

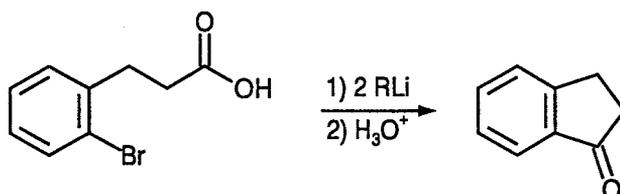


Schéma 7

Pour que cette approche soit couronnée de succès, l'électrophile doit être à la fois résistant aux conditions de lithiation et surtout réactif vis à vis de l'attaque nucléophile lors de l'étape de cyclisation. Il est à noter que ce protocole n'a jamais été appliqué en série phosphorée ce qui représente un challenge synthétique supplémentaire.

Une première étude a été réalisée sur un modèle incorporant une unité dialkoxyphosphorylée. Les résultats un peu décevants obtenus dans cette série nous ont amenés à examiner ultérieurement le comportement de l'entité diphénylphosphinoyle.

## B/ ETUDE DU COMPORTEMENT DE N-ALKYL-N-DIALKOXYPHOSPHORYL-METHYL-2-BROMOANILINE DANS UN PROTOCOLE DE TYPE PARHAM.

### 1°/ Synthèse du modèle parent 38

L'amine monosubstituée **39a** a été préparée par réduction de l'imine obtenue par condensation du 2-aminobromobenzène avec le benzaldéhyde, procédé décrit dans le chapitre I et sur lequel nous reviendrons ultérieurement p. 84.

L'élaboration du phosphonate intermédiaire **38** dans le processus d'annélation a été préalablement envisagée par traitement du *N,O*-acétal transitoire par le diéthyl phosphite suivant le procédé préconisé par Fields<sup>8</sup> (schéma 8).

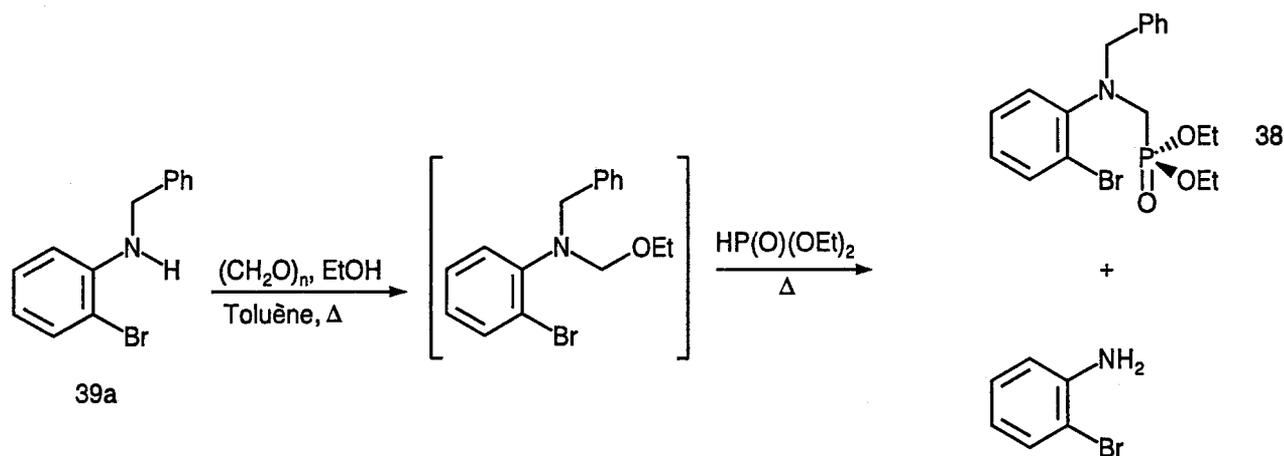


Schéma 8

Les hautes températures requises pour ce type de réaction se sont en fait traduites par une débénylation du modèle (attribuable probablement aux propriétés réductrices des phosphites)<sup>9</sup> et la formation prépondérante de bromoaniline (schéma 8).



Ces résultats s'expliquent aisément par le manque de chimiosélectivité d'une base telle que le tBuLi. Le schéma 11 décrit les différents chemins réactionnels pouvant intervenir lors de la formation des composés **40** et **41**. Le produit de condensation **40** provient de l'espèce bimétallée *Bi1* alors que le produit débromé **41** est issu d'une simple réaction d'interconversion halogène-métal.

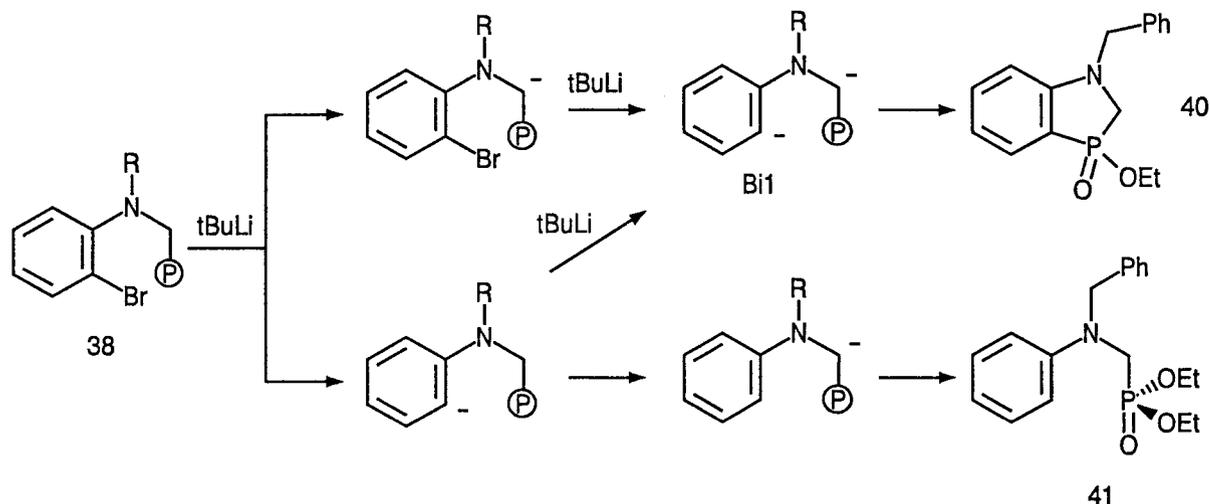


Schéma 10

Cette étude ne pouvant être réalisée dans de bonnes conditions avec les phosphonates trop sensibles aux bases alkylolithiées dures, notre intérêt s'est porté vers les oxydes de phosphine dont on sait qu'ils peuvent se comporter également comme des centres de substitution électrophile aussi bien vis à vis de carbanions<sup>11</sup> (schéma 11) que d'oxanions<sup>12</sup> (schéma 12).

♦ Carbanion

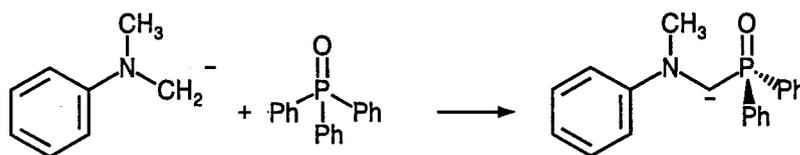


Schéma 11

♦ Oxanion

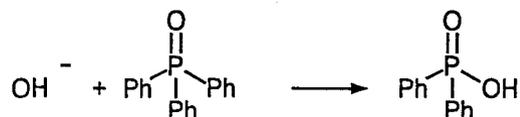


Schéma 12

**C/ ETUDE DU COMPORTEMENT DES OXYDES DE DIPHENYLPHOSPHINES 42a-e**

La synthèse des modèles parents **42a-e** nécessite la préparation préalable de *N*-alkylamino bromobenzène **39a-e**, suivie de l'insertion du groupement diphénylphosphinoylméthyle.

**1°/ Synthèse des *N*-alkyl-2-bromoanilines 39a-e**

Tous les composés ont été préparés à partir de la 2-bromoaniline commerciale. Les différents protocoles réactionnels permettant leur obtention ont été évoqués et détaillés précédemment dans le chapitre I (p 30 et 48) et sont brièvement rappelés dans les deux schémas 13 et 14. La liste des amines préparées selon les deux méthodes est présentée dans le tableau I.

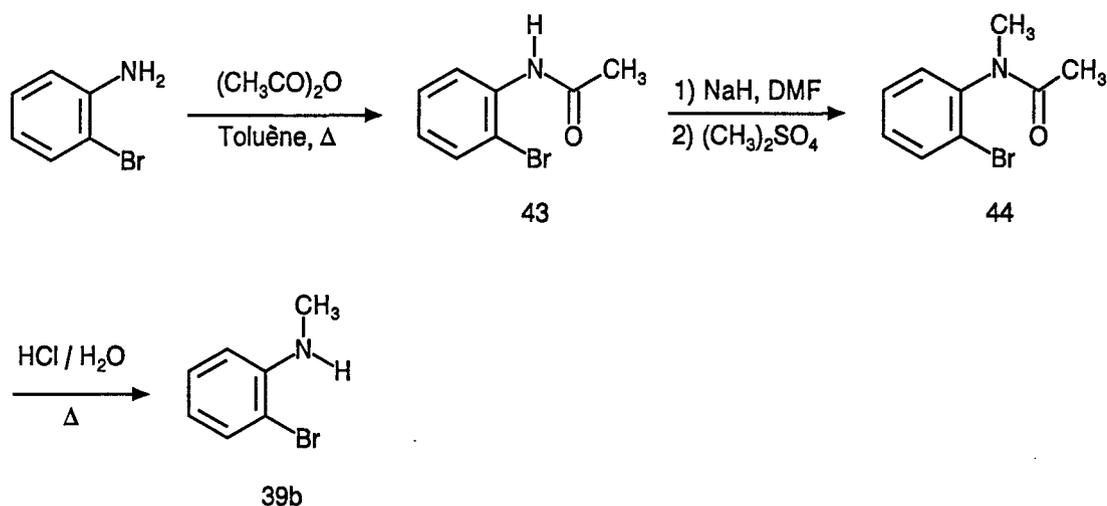


Schéma 13

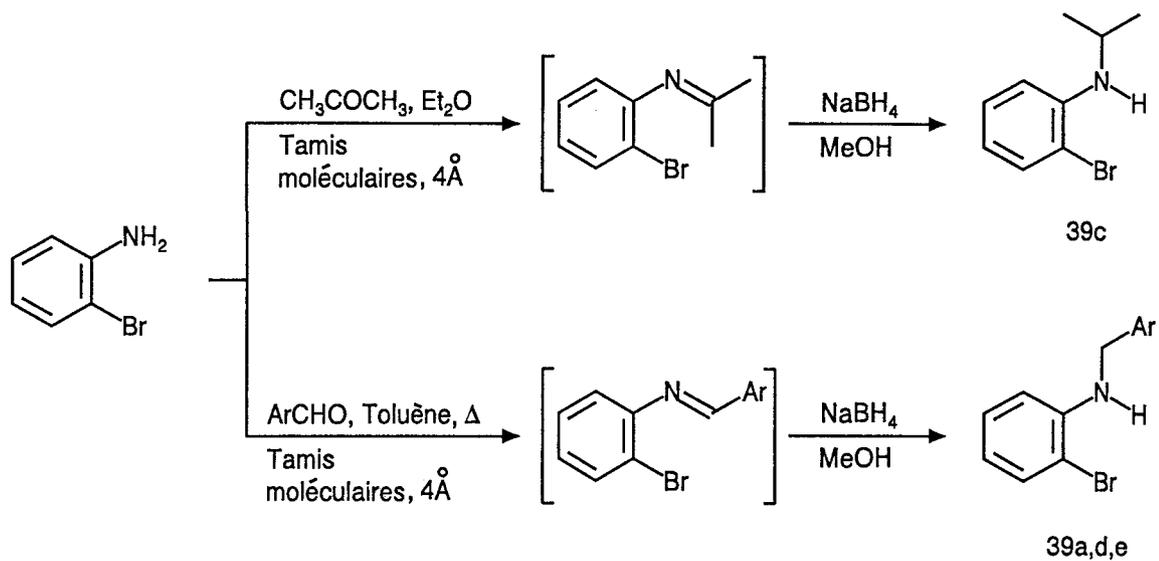
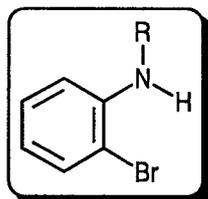


Schéma 14



n°	R	rdt (%)
39a	benzyl	85
39b	méthyl	70
39c	isopropyl	68
39d	4-méthoxyphénylméthyl	82
39e	3,4-méthylènedioxyphénylméthyl	80

TABLEAU I

## 2°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-bromoanilines 42a-e

L'élaboration des composés phosphorylés terminaux **42a-e** a été effectuée en "one pot" par traitement des *N,O*-acétals par la chlorodiphénylphosphine (schéma 15). Il est intéressant de noter que ces réactions s'effectuent dans des conditions douces et sont compatibles avec tout type de substituant sur l'atome d'azote.

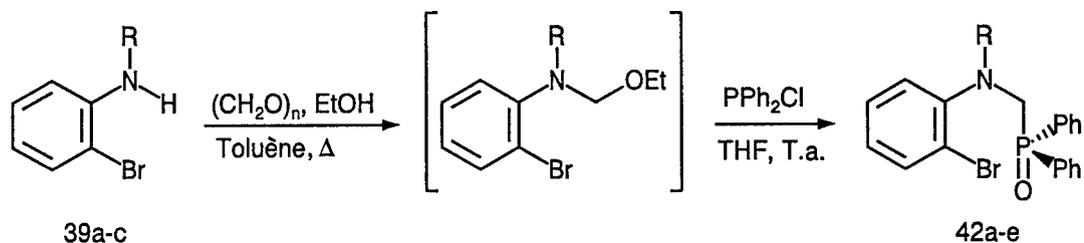
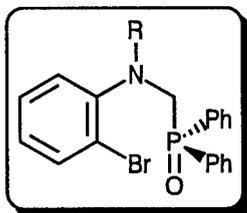


Schéma 15

La structure des composés **42a-e** a été attribuée par l'analyse des spectres RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  29.0 ppm) et par RMN  $^1\text{H}$  qui confirme l'existence du chaînon méthylénique apparaissant sous forme d'un doublet centré vers 4.00 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H-P}}$  de l'ordre de 3 Hz. La présence de brome dans les modèles est facilement décelable par spectrométrie de masse.

Le tableau II rassemble les produits élaborés selon cette méthode.



n°	R	rdt (%)
42a	benzyl	70
42b	méthyl	75
42c	isopropyl	72
42d	4-méthoxyphénylméthyl	68
42e	3,4-méthylènedioxyphénylméthyl	65

TABLEAU II

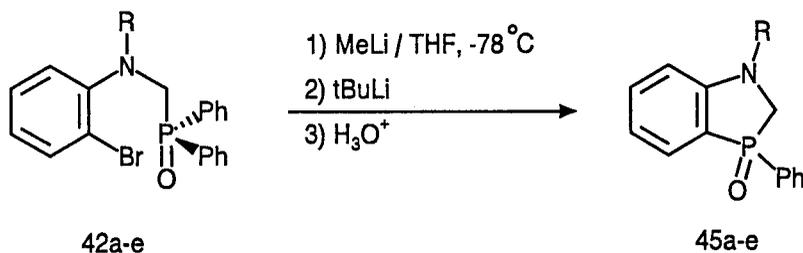
### 3°/ Synthèse des *N*-alkyl-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholines 45a-e selon le protocole de "Parham" modifié

Le processus de double métallation se décompose de la façon suivante:

a) Le traitement des oxydes de phosphine **42a-e** par un équivalent d'une base telle que le méthyllithium dont on sait qu'elle ne se prête pas aux réactions d'interconversion métal-halogène<sup>13,14</sup> produit exclusivement l' $\alpha$ -aminocarbénoïde intermédiaire. Le fait qu'une hydrolyse, à ce stade, régénère les bromoanilines phosphorylées parentes **42a-e** corrobore cette hypothèse.

b) L'addition au mélange réactionnel d'un équivalent de *t*-butyllithium assure l'interconversion halogène-métal et, après un traitement classique par simple hydrolyse acide, on observe la formation exclusive des produits d'hétérocyclisation **45a-e** (schéma 16).

L'ensemble des produits phosphorés et cyclocondensés accessibles selon ce procédé est présenté dans le tableau III.



**Schéma 16**

n°	R	rdt (%)
<b>45a</b>	benzyl	75
<b>45b</b>	méthyl	80
<b>45c</b>	isopropyl	78
<b>45d</b>	4-méthoxyphénylméthyl	72
<b>45e</b>	3,4-méthylènedioxyphénylméthyl	70

**TABLEAU III**

La structure des produits d'annélation a été établie sur la base des spectres RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  38.3) et  $^1\text{H}$  où l'on observe un blindage des protons du groupement méthylénique qui glissent de 4.00 ppm pour les précurseurs à 3.60 ppm sous forme de ddd pour les produits condensés. La perte de phényle et d'un atome de brome est mise en évidence par spectrométrie de masse.

Le mécanisme relatif à la réaction d'annélation (schéma 17) peut se décomposer en trois points à partir de l'espèce bilithiée *Bi2* obtenue après création de l' $\alpha$ -aminocarbénoïde (MeLi) et interconversion halogène-métal (*t*-BuLi):

- ♦ addition nucléophile de l'entité carbanionique aromatique sur le groupement phosphoryle donnant naissance à l'adduit intermédiaire *Ad*.
- ♦ élimination de phényllithium.
- ♦ neutralisation de l'espèce monolithiée et accès direct aux produits cyclocondensés à cinq chaînons 45a-e.

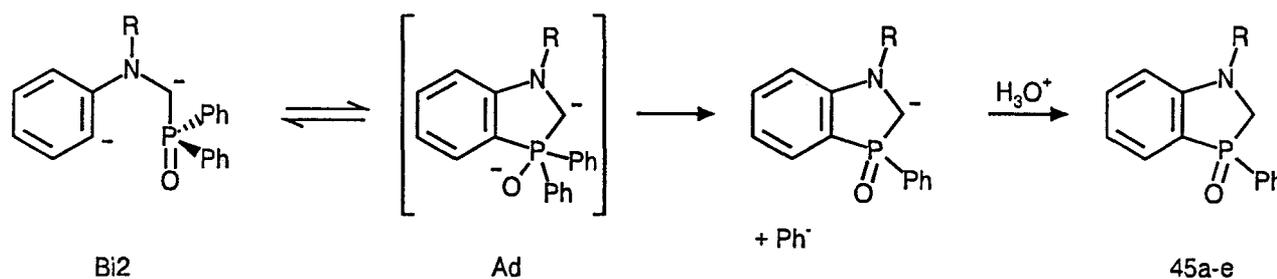


Schéma 17

Ces réactions appellent une remarque.

Dans ce processus, les espèces nucléophiles et nucléofuges sont deux entités aryllithiées. La réaction de fermeture se justifie par le renforcement du pouvoir nucléophile des carbanions aromatiques orthosubstitués *Bi2*, renforcement que l'on peut facilement expliquer par la présence sur le carbone adjacent d'un groupement riche en électrons comme le groupe dialkylamino.

## D/ CONCLUSION

Le principe réactionnel qui vient de faire l'objet de ce chapitre représente donc une nouvelle méthode d'élaboration de benzazaphospholines. Il s'appuie sur le caractère électrophile du groupement phosphoryle d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type I tel que nous l'avons défini dans l'introduction.

Il constitue d'autre part le premier exemple d'utilisation du protocole de PARHAM pour la construction d'une charpente azabicyclique incorporant l'atome de phosphore.

Enfin ces réactions présentent un intérêt synthétique potentiel. Le fait de disposer, dans l'étape terminale d'espèces monolithiées devrait permettre l'incorporation de groupes électrophiles divers (schéma 18).

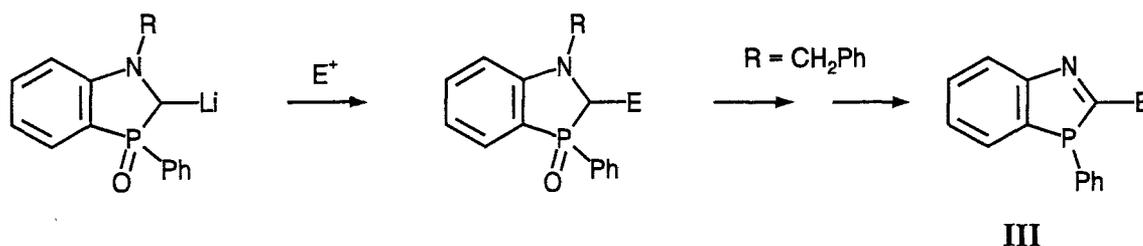


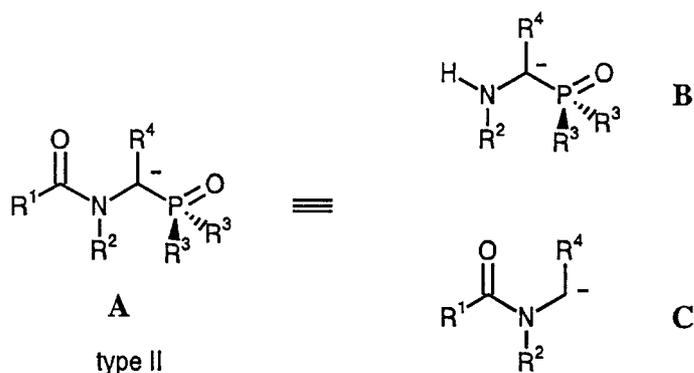
Schéma 18

La possibilité, par simple hydrogénolyse, de déconnecter ultérieurement le groupe benzyle de l'hétérocycle permet d'envisager l'accès aux benzazaphospholes **III** qui restent incontestablement les plus difficiles d'accès dans cette famille.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. F.G. Mann dans "*The Heterocyclic Derivatives of Phosphorus, Arsenic, Antimony and Bismuth*", Interscience, New-York, 1950.
2. W.E. Parham et C.K. Bradsher, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 300.
3. Voir par exemple N. Gurusamy, K.B. Berlin, D. van der Helm et M.B. Hossain, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3107.
4. K. Issleib, R. Vollmer, H. Oehme et H. Meyer
  - a) *Tetrahedron Lett.* 1978, 441.
  - b) *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1981, 481, 22.
5. H.M. Wallborsky et P. Roman, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 731.
6. H. Möhrle et W. Veter, *Arch. Pharm.* 1989, 322, 427.
7. K. Dimroth dans "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", O. Meth-Cohn, A.R. Katritzky et C.W. Rees eds., Pergamon Press, Oxford 1984, Volume 1, p. 493.
8. E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 1528.
9. D. Redmore, *J. Org. Chem* 1978, 43, 992.
10. K.D. Berlin, T.H. Austin, M. Peterson, M.N. Nagabhushamam dans "*Topics in Phosphorus Chemistry*", M. Grayson et E.J. Griffith eds., Interscience, New York, 1964, vol 1, p 17.
11. D.J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 16, 4027.
12. D.W. Allen, B.G. Huthey et M.T.J. Mellor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* 1977, 1705.
13. A. Langan, B. Brewster et R. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 545.
14. R.G. Jones dans "*Organic Reactions*", vol VI, chap 7, p 339.

Les trois derniers chapitres de ce mémoire vont être consacrés à l'étude de la réactivité des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type II pour reprendre la classification que nous avons établie dans notre introduction. En préalable nous envisagerons la mise au point d'une nouvelle méthode d'élaboration d'espèces comportant à la fois une fonction de type carboxamide et une entité phosphorylée centrées sur un chaînon méthylénique diversement substitué. Ce travail fera l'objet du chapitre IV.



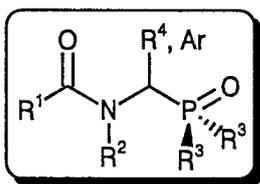
L'intérêt de ces composés bifonctionnels peut être double. La fonction protectrice de ces groupes carboxamides, facilement éliminés par simple hydrolyse, permet de les considérer comme des équivalents synthétiques d' $\alpha$ -métalloamines phosphorylées **B**. Cet aspect sera examiné dans le chapitre V.

Le caractère nucléophile et les propriétés yluriques des carbanions stabilisés **A** équivalents synthétiques de **C** seront finalement mis à profit dans un principe d'élaboration d'énamides et de diénamides et ultérieurement impliqués dans un processus d'annélation donnant naissance à divers 4-aryl isoquinolones précurseurs directs d'alcaloïdes. Cette étude fera l'objet du chapitre VI.

# CHAPITRE IV

## SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX PRECURSEURS

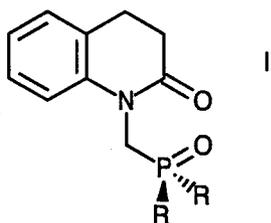
### D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II



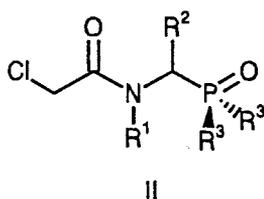
#### A/ INTRODUCTION

Les amides phosphorylés constituent à divers titres une classe de composés bifonctionnels extrêmement intéressants. Ces composés qui enchainent une fonction carboxamide, un groupe alkyle et une entité phosphorylée possèdent en effet une étonnante diversité d'activités biologiques<sup>1</sup> et mobilisent en outre de nombreux groupes de recherches pour leurs applications synthétiques<sup>2</sup>.

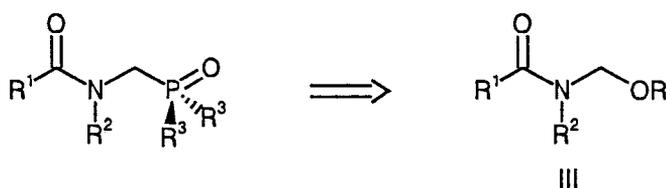
A titre d'exemple, la connexion de groupes dialkylphosphinoylméthyle sur une charpente de type quinolone confère à ces composés I un pouvoir inhibiteur d'agrégation plaquettaire et cette activité est protégée par brevet<sup>3</sup>



Dans un ordre différent, un certain nombre de dérivés chlorométhylés linéaires de formule générale **II** ont été testés pour leur pouvoir herbicide<sup>2</sup> et certains ont montré des activités très proches de celles de produits commerciaux puissants tels que l'Alachor.

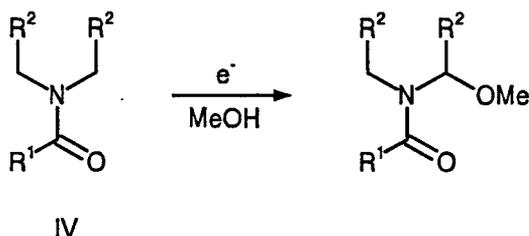


Paradoxalement il existe relativement peu de méthodes d'élaboration de telles espèces. En particulier, les techniques de connexion du groupement phosphorylméthyle appliquées avec succès en série aminée s'avèrent difficilement transposables à une fonction carboxamide.



**Schéma 1**

Un tel procédé nécessiterait en effet le passage préalable par les *N,O*-acétals d'amides **III** (schéma 1), la substitution du groupe alkoxy par une phosphine appropriée (chlorodiphénylphosphine) pouvant conduire aux composés désirés. Même si cette stratégie est envisageable elle se heurte à deux types de difficulté. La principale méthode d'élaboration des *N*-( $\alpha$ -alkoxyalkyl)amides **III** consiste en effet en une oxydation anodique (schéma 2) de dialkylamides<sup>4</sup> **IV**.



**Schéma 2**

Or, outre que ces réactions permettent essentiellement la connexion de groupes méthoxy, qu'elles ont été surtout réalisées sur des carbamates et que tous les laboratoires de chimie organique de synthèse ne disposent pas forcément de matériel d'électrochimie surtout à échelle préparative, elles souffrent surtout du manque de régiosélectivité. Elles ne peuvent être en effet réalisées de façon avantageuse que sur des systèmes symétriques et surtout cycliques.

Ces principaux inconvénients ont d'ailleurs été relevés très récemment par Katritzky<sup>5</sup> qui propose une voie générale d'accès aux *N*-( $\alpha$ -alkoxyamides) par amidoalkylation à l'aide de *N*-[1-(benzotriazol-1-yl)alkyl]amide (schéma 3).

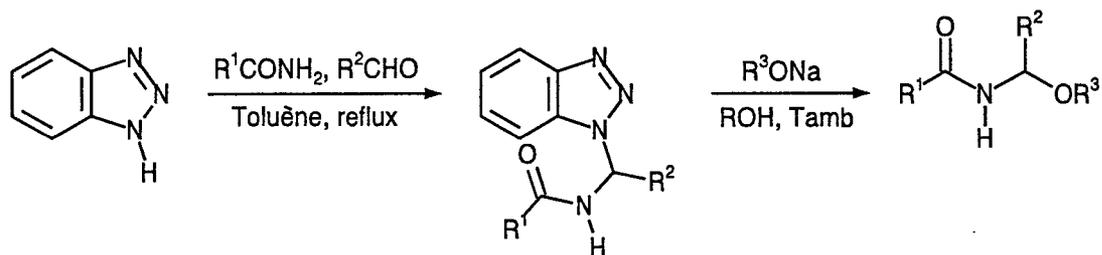


Schéma 3

Il faut cependant observer que cette méthodologie se limite aux amides primaires, l'article ne faisant pas mention d'études réalisées avec des secondaires.

D'autres techniques récentes faisant intervenir la substitution de groupes acétoxy dans un certain nombre de carbamates cycliques<sup>6</sup>, acycliques<sup>7</sup> (schéma 4) et de lactames<sup>8,9</sup> (schéma 5) ont également été reportées mais elles restent limitées aux modèles non substitués.

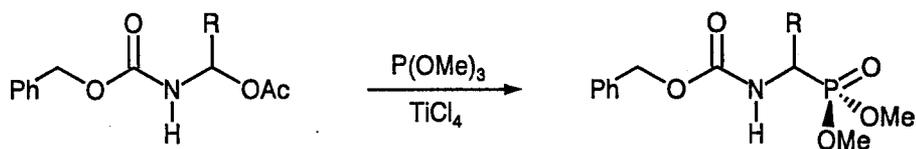


Schéma 4

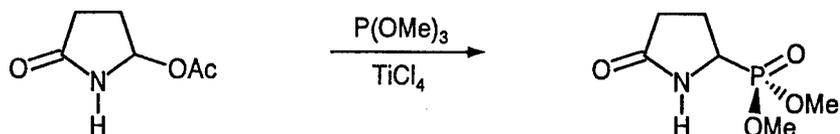


Schéma 5

Enfin, très récemment, la synthèse de *N*-(diphénylphosphinoyl)méthyl carboxamides par amidoalkylation de chlorodiphénylphosphine (schéma 6) a été décrite mais les essais d'extension aux *N*-alkylamides se sont révélés infructueux<sup>10</sup>.

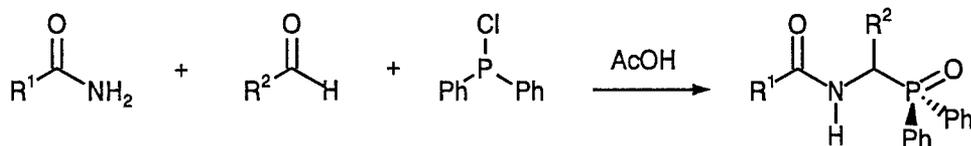
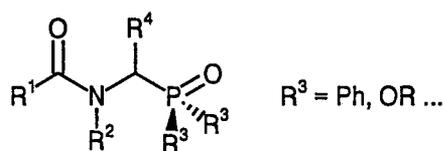


Schéma 6

En fait les principales méthodes de synthèse des amides phosphorylés de formule générale



consistent soit :

- ♦ en l'acylation<sup>2</sup> par réaction de type Schotten-Baumann d'amines *N*-alkylées et  $\alpha$ -phosphorylées (schéma 7) qu'il faudra préalablement élaborer.

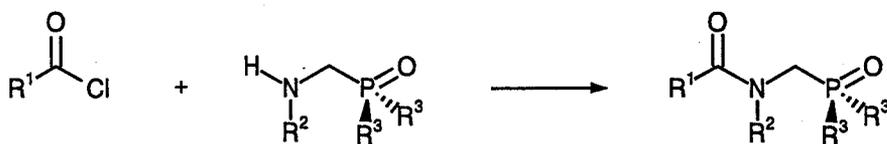


Schéma 7

Cette méthode se limite cependant aux systèmes "linéaires" et ne permet pas l'élaboration de modèles lactamiques.

- ♦ en l'oxydation à l'aide du complexe Hg(II)-EDTA de dérivés *N,N*-dialkylés<sup>11,12</sup> (schéma 8).

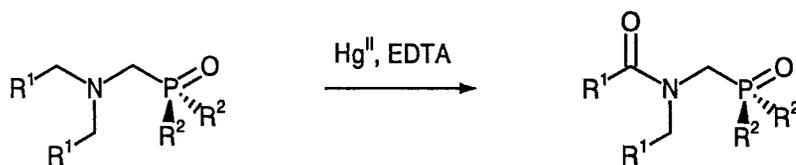


Schéma 8

La principale critique que l'on peut formuler à propos de cette méthode relativement sophistiquée porte ici encore sur son manque de régiosélectivité. Elle ne pose pas de réel problème uniquement pour des dérivés symétriques ou cycliques.

- ♦ en l'alkylation en milieu basique d'amides *N*-monosubstitués par divers dérivés phosphorylés chlorométhylés<sup>3</sup> (schéma 9).

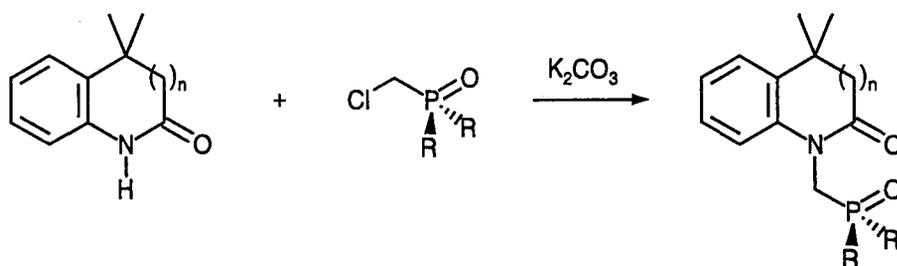


Schéma 9

Cette méthode semble cependant se cantonner à des systèmes lactamiques *N*-arylés et à certains dialkyl phosphonates chlorométhylés.

Le caractère restrictif des différentes méthodes qui viennent d'être décrites nous a donc amenés à mettre au point et développer un principe d'élaboration de ces composés bifonctionnels qui soit à la fois plus général, plus efficace, et dont les domaines d'application soient plus étendus.

**B/ SYNTHESE DE N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY PHOSPHORYLMETHYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a-h, 47b,f.**

Notre protocole réactionnel décrit dans le schéma 10 va consister en étape préalable à effectuer une réaction de chlorométhylation des amides secondaires appropriés **48a-h**. Cette étape sera suivie du traitement des dérivés chlorométhylés intermédiaires **49a-h** par le dérivé phosphorylé adéquat permettant la connexion du groupe phosphoré désiré et l'accès direct aux composés ciblés **46a-h, 47b,f**.

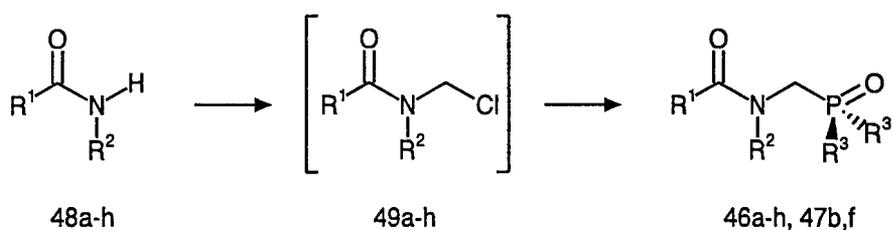


Schéma 10

**1° Synthèse des N-alkyl alkyl et arylcarboxamides 48a-h**

Ces composés sont très facilement accessibles par réaction de Schotten-Baumann classique entre un chlorure d'acide aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique et diverses amines primaires (schéma 11).

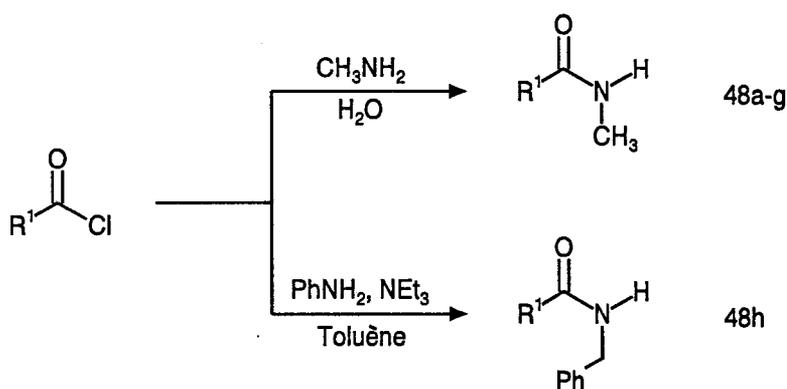
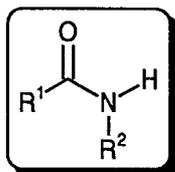


Schéma 11

Les produits préparés par cette méthode sont rassemblés dans le tableau I.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
48a	benzyl	méthyl	92
48b	phényl	méthyl	90
48c	2-bromophényl	méthyl	91
48d	4-chlorophényl	méthyl	91
48e	3,4-méthylènedioxyphényl	méthyl	88
48f	2-furyl	méthyl	85
48g	3-furyl	méthyl	86
48h	phényl	benzyl	90

TABLEAU I

**2°/ Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoyl et *N*-diéthoxyphosphorylméthyl alkyl et arylcarboxamides 46a-h et 47b,f**

**a) Chlorométhylation des *N*-alkyl alkyl et arylcarboxamides 48a-h**

La réaction de chlorométhylation a été réalisée selon un protocole réactionnel mis au point par A.G. Shipov et col<sup>13</sup> qui préconisent le traitement des amides secondaires **48a-h** préparés précédemment par le paraformaldéhyde en présence de chlorotriméthylsilane (schéma 12).

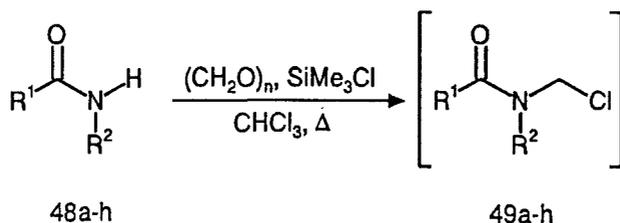


Schéma 12

Cette méthode possède d'incontestables avantages sur d'autres procédés faisant notamment intervenir la formation préalable de *N*-alkyl-*N*-hydroxyméthyl carboxamides et leur traitement par le pentachlorure de phosphore<sup>14</sup>. En effet ces dérivés hydroxyméthylés ne sont accessibles qu'en appareillage scellé et à de hautes températures. Outre cet inconvénient, la méthode ne se révèle satisfaisante qu'avec des amides à haut point de fusion.

Cette méthode est également préférable à celle qui consiste à traiter, par divers chlorures d'acides, les *N*-alkyl hexahydrotriazines appropriées<sup>21</sup>. Ces derniers composés doivent être en effet préparés par traitement des formaldimines correspondantes, espèces dont la manipulation reste délicate.

Il faut noter que les dérivés chlorométhylés obtenus **49a-h** ne sont pas particulièrement stables et ne résistent pas aux traitements chromatographiques. Ils sont donc utilisés tels quels dans l'étape suivante.

### b) Mécanisme de la chlorométhylation

Le processus de chlorométhylation décrit par le schéma 13 peut se décomposer en quatre étapes:

- ♦ Addition nucléophile du chlorotriméthylsilane sur le formol conduisant au siloxane chlorométhylé.
- ♦ Substitution nucléophile par l'amide de ce dérivé conduisant au *N,O*-acétal silylé avec un dégagement d'HCl.
- ♦ Addition nucléophile du *N,O*-acétal sur une deuxième molécule de chlorotriméthylsilane.
- ♦ Substitution nucléophile par l'ion chlorure avec départ d'oxyde de triméthylsilyle conduisant au dérivé chlorométhylé.

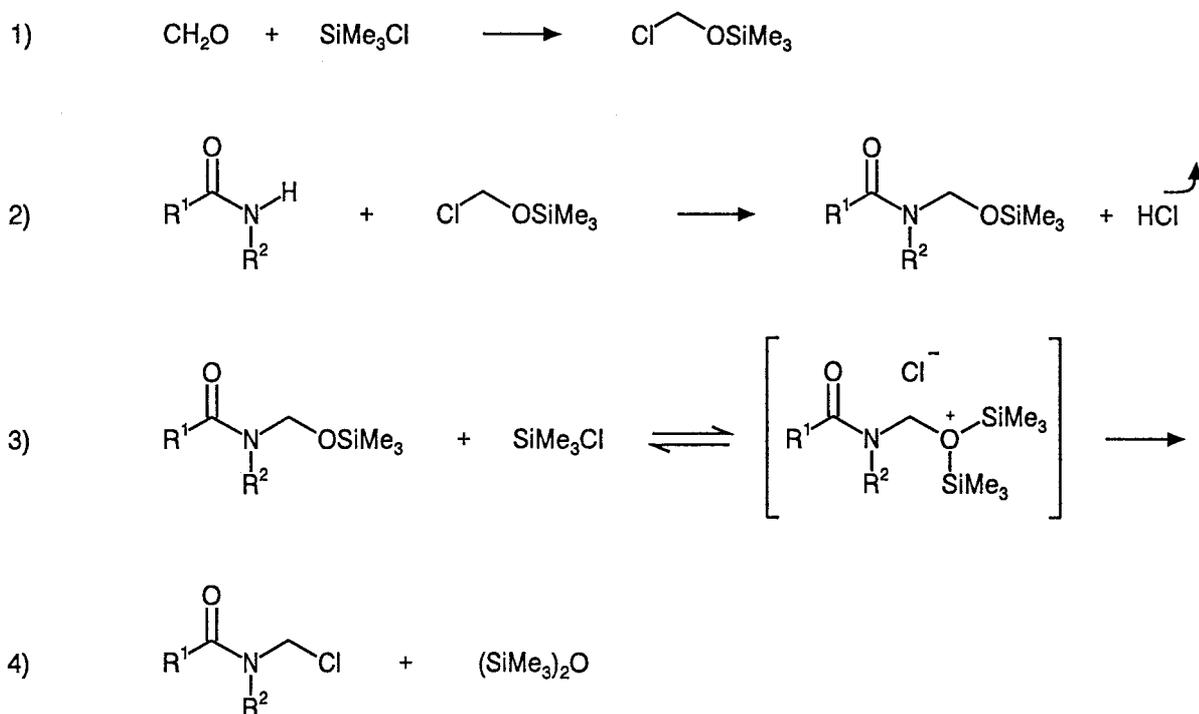


Schéma 13



c) Phosphorylation

Le traitement des dérivés chlorométhylés **49a-h** obtenus après une simple élimination du solvant et des réactifs en excès, soit par l'éthyl diphenylphosphinite **50** (facilement accessible par traitement de la chlorodiphénylphosphine par l'éthanol<sup>15</sup>), soit par le triéthyl phosphite commercial, permet l'accès immédiat aux carboxamides phosphorylés désirés **46a-h, 47b,f** (schéma 14).

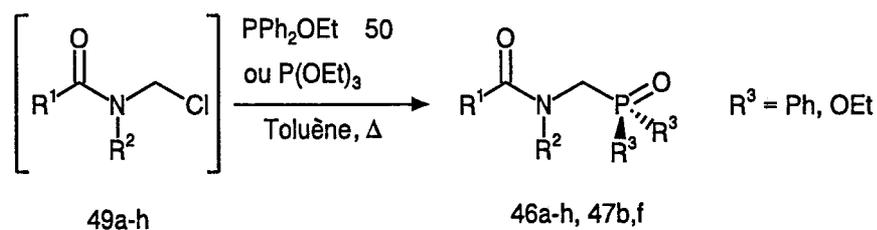
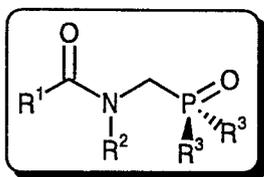


Schéma 14

Le tableau II rassemble les produits qui ont été préparés par cette méthode.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	rdt (%)
<b>46a</b>	benzyl	méthyl	phényl	85
<b>46b</b>	phényl	méthyl	phényl	82
<b>46c</b>	2-bromophényl	méthyl	phényl	80
<b>46d</b>	4-chlorophényl	méthyl	phényl	82
<b>46e</b>	3,4-méthylènedioxyphényl	méthyl	phényl	78
<b>46f</b>	2-furyl	méthyl	phényl	75
<b>46g</b>	3-furyl	méthyl	phényl	76
<b>46h</b>	phényl	benzyl	phényl	81
<b>47b</b>	phényl	méthyl	éthoxy	75
<b>47f</b>	2-furyl	méthyl	éthoxy	72

**TABLEAU II**

L'examen des spectres de RMN <sup>1</sup>H de ces composés indique bien la présence du chaînon méthylénique inséré entre les atomes de phosphore et d'azote (doublet centré à 4.60 ppm avec une constante de couplage J<sub>H,P</sub> de l'ordre de 5.5 Hz pour **46a-h** et doublet centré à 4.00 ppm avec une constante de 11 Hz pour les phosphonates **47b,f**). L'existence d'une bande vers 1630 cm<sup>-1</sup> dans les spectres IR de tous les composés confirme la présence d'une fonction carboxamide et le spectre RMN <sup>31</sup>P (δ 26.6 pour **46a-h**, δ 25.4 pour **47b,f**) celle du groupe phosphorylé.

#### d) Mécanisme de l'étape de phosphorylation

L'incorporation du groupe phosphoryle dans les modèles élaborés s'effectue selon un principe établi par Arbusov<sup>16</sup> et décrit dans le schéma 15.

Le mécanisme se décompose en fait en 2 principales étapes :

- ♦ Substitution nucléophile du chlore par le phosphore.
- ♦ Réarrangement de l'intermédiaire conduisant à l'oxydation du phosphore et à l'élimination de chlorure d'alkyle.

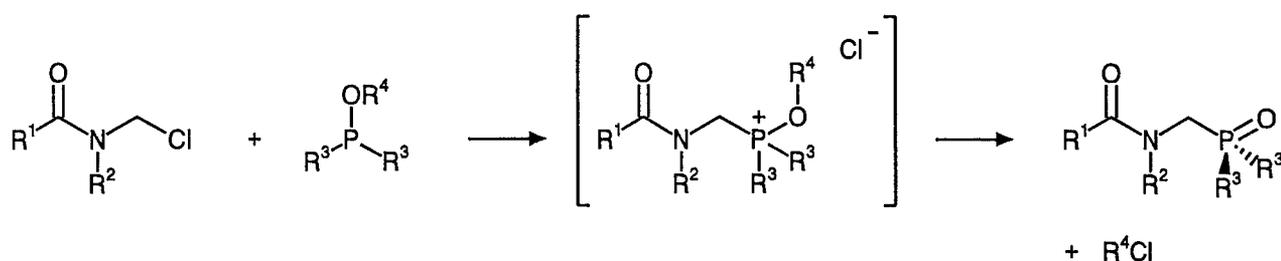
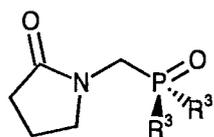


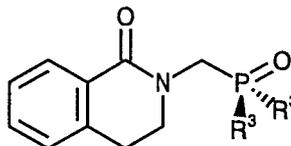
Schéma 15

#### C/ AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA METHODE

Le principale avantage du principe réactionnel que nous préconisons tient à sa grande généralité comme l'indique le tableau II. Il est en effet applicable aux amides aromatiques, hétéroaromatiques et surtout aliphatiques notamment en série lactamique plus difficile d'accès par les méthodes conventionnelles mentionnées dans l'introduction. C'est ainsi que les lactames aliphatiques **51,52** et aromatiques phosphorylées **53** ont pu être préparées facilement selon notre protocole et avec d'excellents rendements (tableau III).



51, 52



53

n°	R <sup>3</sup>	rdt (%)
51	Ph	80
52	OEt	74
53	Ph	78

TABLEAU III

Notons que la synthèse du composé diphénylphosphorylé **53** a nécessité la préparation préalable de la 1-oxo-3,4-dihydroisoquinoléine **54**.

Ce lactame aromatique **54** est accessible selon le procédé décrit dans le schéma 16 par oxydation du dérivé thiocarbonylé **55** correspondant. Ce composé résulte de la cyclisation par l'acide polyphosphorique de l'isothiocyanate **56** dérivant de la phénéthylamine<sup>22,23</sup>.

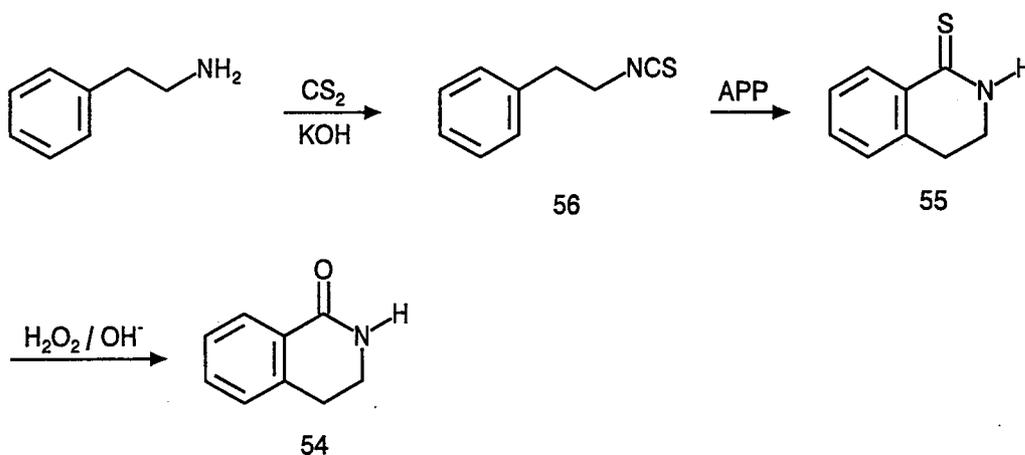
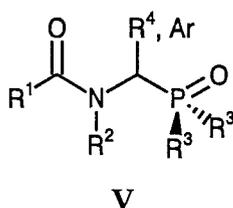


Schéma 16

La facilité d'accès aux produits parents, l'élimination aisée des réactifs en excès, l'efficacité de la réaction de chlorométhylation et du processus d'incorporation du groupe phosphorylé, la possibilité d'intervenir sur la nature du dérivé phosphorylé constituent autant d'avantages du procédé préconisé.

Le principal inconvénient tient en fait en l'impossibilité de connecter la fonction carboxamide et le groupe phosphorylé sur d'autres groupements qu'un simple méthylène. Différents essais ont été réalisés au laboratoire en remplaçant le formaldéhyde par divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques dans l'espoir d'accéder à des systèmes de type **V**, mais se sont révélés infructueux.

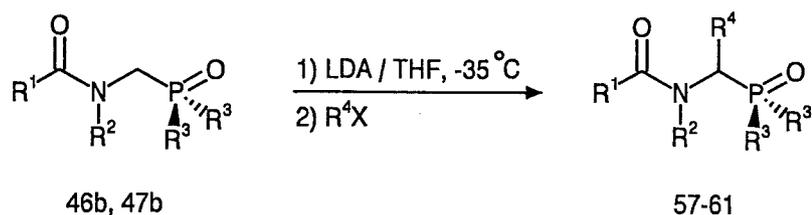


Ce type de limite ou de restriction a été d'ailleurs relevé par d'autres auteurs et a déjà été mentionné dans l'introduction de ce chapitre<sup>10</sup>.

La seconde partie de ce chapitre sera donc consacrée à la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de tels composés permettant l'incorporation sur le chaînon méthylénique de divers substituants alkyles, arylalkyles ou de groupes fonctionnels.

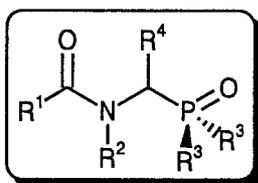
#### **D/ SYNTHESE DE N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY PHOSPHORYLALKYLBENZAMIDES 57-61**

Ces composés sont très facilement accessibles en mettant à profit les propriétés nucléophiles des  $\alpha$ -aminocarbenoïdes de type II pour reprendre la classification qui a été établie dans l'introduction générale. Ces espèces sont générées par traitement à l'aide d'une base telle que le LDA à basse température des amides phosphorylés parents **46b** et **47b** (tableau II p 100) (schéma 17). L'addition de diverses entités électrophiles comme les halogénures d'alkyle ou le disulfure de diméthyle permet de faire "rentrer" respectivement dans la molécule et sur le chaînon méthylénique les groupements méthyle, benzyle et méthylthio.



**Schéma 17**

Le tableau IV rassemble les résultats obtenus sur la base de ce schéma réactionnel.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	rdt (%)
<b>57</b>	phényl	méthyl	phényl	méthyl	85
<b>58</b>	phényl	méthyl	phényl	benzyl	82
<b>59</b>	phényl	méthyl	phényl	méthylthio	72
<b>60</b>	phényl	méthyl	éthoxy	méthyl	81
<b>61</b>	phényl	méthyl	éthoxy	benzyl	78

**TABLEAU IV**

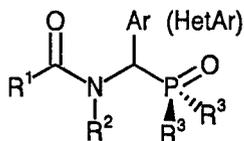
La détermination des sites d'alkylation et de thioalkylation a été effectuée par RMN <sup>1</sup>H où l'on observe dans tous les cas un déblindage du méthine apparaissant soit sous forme d'un massif complexe entre 5.00 ppm et 6.00 ppm pour les composés **57-59** et **61** soit dans la zone des aromatiques pour le composé **59**.

Même si le nombre d'électrophiles est resté relativement limité dans cette étude, cette méthode ne devrait pas souffrir de restriction particulière puisque ces réactions s'appuient sur la réactivité d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes. Elle devrait permettre l'incorporation d'aldéhydes et de cétones (illustrée dans le dernier chapitre) mais également de groupes silylés, halogénés (*via* BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) carbonylés (*via* les amides de Weinreb<sup>17</sup>).

En fait le principal caractère restrictif de cette méthodologie concerne la possibilité d'incorporation de dérivés aromatiques et hétéroaromatiques dans les modèles parents. Il n'existe en effet que très peu de méthodes permettant la fixation d'une unité aromatique sur une entité carbanionique. Barton et ses collaborateurs<sup>18</sup> ont bien récemment mis au point et développé, notamment dans la synthèse d'isoflavones<sup>19</sup>, une méthode d'arylation d'espèces carbanioniques utilisant  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ . Mais ce type de réactif permet exclusivement des réactions de monophénylation et il reste essentiellement limité aux énolates.

D'autre part l'utilisation d'halogénures de diaryliodonium<sup>20</sup> comme agent d'arylation reste difficilement envisageable pour nos modèles. Les réactions utilisant ces réactifs ne peuvent en effet être réalisées qu'en solvant de type DMF ce qui est peu compatible avec la présence dans le milieu d'entité carbanioniques "dures".

Ces constats nous ont donc amenés à envisager une autre méthode d'accès à ces amides phosphorylés de formule générale :



**E/ SYNTHESE DE N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY-  
PHOSPHORYLALKYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 62-74**

Le principe réactionnel que nous préconisons et qui est représenté par le schéma 18 consiste ici encore en la préparation préalable de carboxamides chlorométhylés mais possédant cette fois une unité aromatique et hétéroaromatique, la connexion du groupe phosphorylé s'effectuant par réaction d'Arbuzov déjà évoquée.

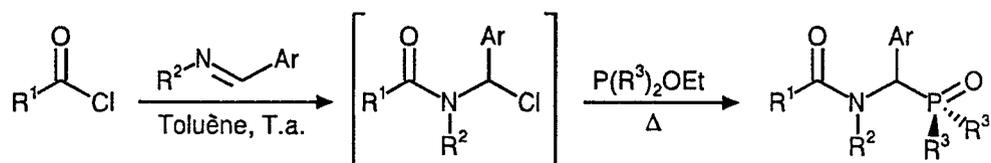


Schéma 18

Les dérivés chlorométhylés intermédiaires sont obtenus par action des chlorures d'acide appropriés sur différentes imines possédant l'unité aromatique et hétéroaromatique à incorporer. Les imines dérivant du benzaldéhyde sont commerciales alors que celles qui dérivent d'aldéhydes hétéroaromatiques 75 et 76 ont été préparées selon un procédé classique rappelé par le schéma 19.

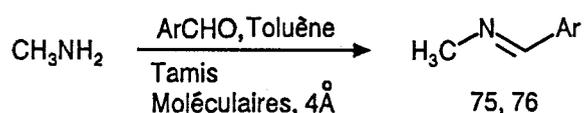
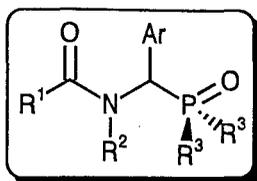


Schéma 19

Ces composés chlorométhylés ne sont pas isolés mais traités directement soit par l'éthyl diphénylphosphinite ( $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , schéma 18) soit par le triéthyl phosphite ( $\text{R}^3 = \text{OEt}$ ). Les différents composés qui ont pu être préparés selon cette méthode sont rassemblés dans le tableau V. L'examen de ce tableau montre la généralité de ce procédé qui se révèle particulièrement efficace quelle que soit la nature de l'entité aromatique introduite dans les modèles, celle du groupement phosphorylé, et celle des substituants sur l'atome d'azote et la fonction carbonyle.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	R <sup>3</sup>	rdt (%)
62	méthyl	méthyl	phényl	phényl	85
63	tertiobutyl	méthyl	phényl	phényl	80
64	phényl	méthyl	phényl	phényl	82
65	méthyl	benzyl	phényl	phényl	78
66	phényl	benzyl	phényl	phényl	80
67	phényl	benzyl	2-furyl	phényl	72
68	méthyl	méthyl	phényl	éthoxy	75
69	phényl	méthyl	phényl	éthoxy	76
70	méthyl	benzyl	phényl	éthoxy	74
71	chlorométhyl	benzyl	phényl	éthoxy	70
72	phényl	benzyl	2-furyl	éthoxy	70
73	phényl	benzyl	3-pyridyl	éthoxy	65
74	méthyl	phényl	phényl	éthoxy	72

TABLEAU V

La présence dans les spectres RMN <sup>1</sup>H des composés **62-74** d'un doublet centré vers 7.00 ppm avec une constante de couplage J<sub>H-P</sub> de l'ordre de 7.5 Hz montre bien, par comparaison avec les modèles non substitués **46a-h** et **47b,f**, que la connexion de l'unité aromatique ou hétéroaromatique a bien été réalisée sur le chaînon méthylénique central. RMN <sup>31</sup>P (δ 32.9 ppm) et IR (bandes à 1620 et 1190 cm<sup>-1</sup> ou 1060 cm<sup>-1</sup>) confirment les structures.

## F/ CONCLUSION

Les différentes réactions qui viennent d'être décrites dans ce chapitre constituent donc de nouvelles méthodes d'élaboration d'amides phosphorylés. Elle permettent la totale maîtrise des différents éléments intervenant dans l'échafaudage des molécules. Les divers protocoles se révèlent efficaces, relativement faciles à mettre en oeuvre en raison de l'accessibilité aisée aux composés parents et tout à fait complémentaires.

Leur potentiel synthétique sera illustré dans les deux derniers chapitres.

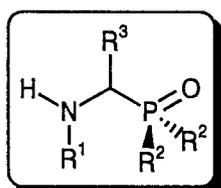
## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stauffer Co (Large, G.B.) US Pat. **1979** 41 704 63; *Chem. Abstr.* **1980**, 164 085.
2. L.K. Lukanov et A.P. Venkov, *Synthesis* **1992**, 263.
3. W. von der Saal, H. Leinert et E. Boehm, Ger. Offen. **1990**, 3 925 584; *Chem. Abstr.* **1991**, 29627.
4. a) T. Shono, Y. Matsumura et T. Kanazawo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 4577.  
b) T. Shono "*Electroorganic Synthesis*", Academic Press, London, **1991**, p. 71.
5. A.R. Katritzky, W-Q Fan, M. Black et J.J. Pernak, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 547.
6. R.C. Corcoran et J.M. Green, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 4827.
7. D. Seebach, R. Charczuk, C. Gerber, P. Renaud, H. Bener et H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 401.
8. M.M. Campbell, N.I. Carruthers et S.J. Mickel, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2513.
9. H. Satoh et T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1733 and 1737.
10. J. Oleksyszyn, *Synthesis* **1981**, 444.
11. H. Möhrle et W. Vetter, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 427.
12. H. Möhrle et W. Vetter, *Naturforsch.* **1988**, *43b*, 1662.
13. a) A.G. Shipov, N.A. Orlova, Yu.I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, *3*, 2362.  
b) N.A. Orlova, A.G. Shipov, I.A. Savost'yanova, Yu.I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1991**, *9*, 1875.
14. H. Böhme, A. Dick et G. Driesen, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1879.
15. R. Rabinowitz et J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4623.
16. B.A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.
17. S. Nahm et S.N. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.

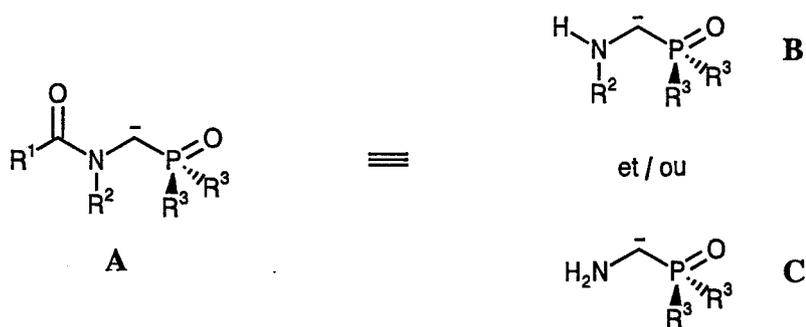
18. D.H.R. Barton, R.A. Abramovitch et J.P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3039.
19. D.H.R. Barton, J.P. Finet, D.M.X. Donnelly et P.H. Stenson, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6387.
20. Z-D. Liu, Z-C. Chem, *Synthesis* **1993**, 373.
21. S. Gronovitz et Z. Lidert, *Synthesis* **1979**, 810.
22. A.K. Bose, B. Ram, W.A. Hoffman, A.J. Hutchison et M.S. Manhas, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1313.
23. Y. Girard, J.G. Atkinson, P.C. Bélanger, J.J. Fuentes, J. Rokach et C.S. Rooney, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220.

# CHAPITRE V

## SYNTHÈSE D' $\alpha$ -AMINO PHOSPHONATES ET DIPHENYLPHOSPHINE OXYDES BASÉE SUR LES PROPRIÉTÉS NUCLEOPHILES DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II



Ce chapitre ainsi que le chapitre VI suivant seront consacrés à l'examen de la potentialité synthétique des carboxamides phosphorylés dont les techniques d'élaboration viennent d'être mises au point.

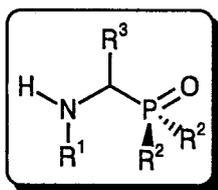


Outre leur simple rôle de précurseurs d'amines  $\alpha$ -phosphorylées, nous examinerons ici le comportement de ces espèces en tant qu'équivalents synthétiques d' $\alpha$ -métalloamines secondaires **B** mais également, par le choix judicieux de substituants sur l'atome d'azote dans les modèles parents, d' $\alpha$ -métalloamines primaires **C**.

Dans les différentes revues et articles publiés par Beak et ses collaborateurs<sup>1</sup> et portant sur l'établissement d'équivalents synthétiques d'amines primaires, secondaires et tertiaires  $\alpha$ -métallées, une très faible place est accordée au mode de stabilisation ayant recours aux dérivés phosphorylés. Les techniques de stabilisation largement évoquées dans l'introduction portent plutôt sur l'incorporation de substituants divers connectés sur l'atome d'azote.

Pour réaliser notre objectif il nous a donc semblé intéressant d'utiliser tout d'abord les propriétés protectrices des groupements carboxamides dont le principal avantage est de bloquer une fonction aminée sensible à tout agent de métallation. Cette protection peut permettre alors d'apporter un certain nombre de modifications dans la molécule (fonctionnalisation, incorporation de groupes divers) mettant à profit la réactivité de ces  $\alpha$ -aminocarbénoïdes de type II. La déconnexion de la fonction carboxamide peut alors donner naissance à toute une variété de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminophosphoniques (**B**,  $R^3 = \text{OEt}$ ) ou d' $\alpha$ -amino diphénylphosphine oxydes (**B**,  $R^3 = \text{Ph}$ ).

## A/ INTRODUCTION



Les phosphonates, acides phosphoniques, et phosphine oxydes  $\alpha$ -aminés constituaient une classe de composés pratiquement méconnus de la communauté scientifique jusqu'en 1968. Depuis cette date ils polarisent l'attention de très nombreux groupes de recherche touchant à tous les domaines de la chimie et dans un article récent R. Gancarz et col<sup>2</sup> font état d'environ 5000 publications "gravitant" autour de ces espèces.

L'intérêt manifesté pour cette famille de composés tient au fait qu'ils sont structurellement proches des acides  $\alpha$ -aminés, qu'on les trouve dans les matières vivantes et que beaucoup d'entre eux ont une activité biologique prononcée<sup>3</sup>. Ils sont en particulier utilisés comme régulateurs d'enzymes<sup>4</sup>, agents fongicides<sup>5</sup> et sont surtout engagés dans la synthèse de phosphopeptides C-terminaux comme l'a démontré récemment un article remarquable de P. Coutrot<sup>6</sup>.

La plus ancienne méthode et la plus simple également pour accéder à ce type de composés bifonctionnels **II** consiste à réaliser une réaction de type Mannich sur diverses amines **I** en présence de dialkyl phosphites<sup>7</sup> (schéma 1).

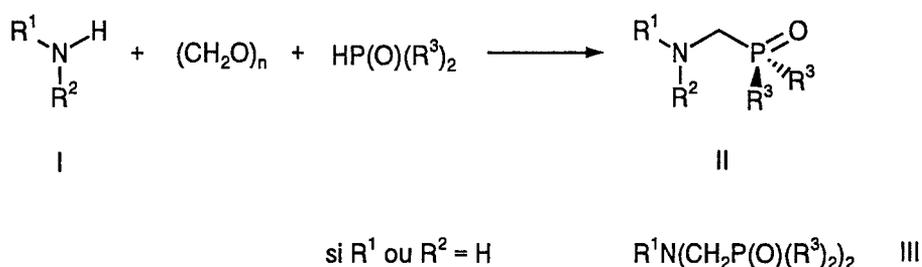


Schéma 1

Malheureusement ce type de réaction ne se révèle efficace qu'avec des amines secondaires, le traitement d'amines primaires conduisant invariablement aux produits de disubstitution **III**.

En fait la méthode la plus générale et la plus souvent exploitée repose sur l'addition thermique de composés phosphorés trivalents sur un certain nombre d'aldimines et de cétimines préparées *in situ*<sup>8</sup>, en présence d'alcoolates ou d'acides de Lewis<sup>7</sup> (schéma 2).

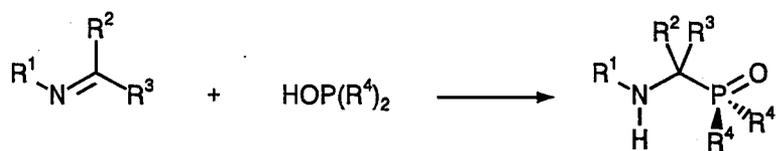


Schéma 2

Cette méthode est efficace avec les imines dérivant d'aldéhydes aromatiques<sup>8,9</sup>. Par contre pour les bases de Schiff résultant de la condensation d'aldéhydes aliphatiques et de dialkyl cétones, qui sont donc énoles, ces réactions s'accompagnent d'une simple réduction de la fonction imine<sup>9</sup>.

La deuxième restriction concernant cette méthode concerne les imines dérivant du formaldéhyde: on sait que ces imines sont hautement réactives et, à moins que l'atome d'azote ne soit connecté à un centre carboné quaternaire<sup>7,10</sup>, elles polymérisent très rapidement. Deux méthodes ont été ultérieurement proposées pour contourner ce problème. La première préconise l'utilisation de ces trimères de méthylènimines dont certaines peuvent être préparées en laboratoire et leur traitement par divers dialkylphosphites<sup>8,11</sup> (schéma 3).

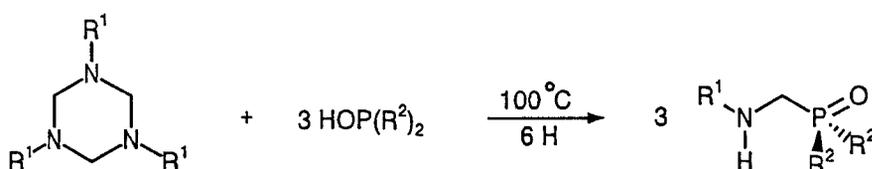


Schéma 3

La seconde, plus récente, recommande le passage par une réaction de type Mannich entre une amine primaire monosilylée, le polyoxyméthylène et divers dialkyl phosphites<sup>12</sup> (schéma 4).

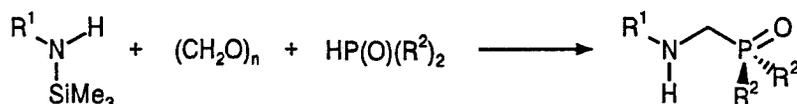


Schéma 4

Ces différentes méthodes sont celles qui présentent incontestablement la plus grande généralité. D'autres, plus confidentielles, sont apparues au cours de la décennie.

Park et col.<sup>13</sup> ont par exemple travaillé en série aromatique et montré que le traitement par divers trialkyl phosphites de *N,O*-acétals d'anilines conduisait à une série de *N*-aryl-*N*-dialkylphosphorylméthylamines.

D'autres méthodes ont également été rapportées et s'appuient toujours sur l'addition de phosphites trivalents sur diverses aldimines et cétimines, les variations par rapport au processus "standard" concernant la nature du dérivé phosphoré ( $\text{EtO}_2\text{POSiMe}_3$ <sup>14</sup>,  $(\text{SiMe}_3\text{O})_2\text{PH}$ <sup>15</sup>) et du catalyseur ( $\text{SnCl}_4$ <sup>16</sup>,  $\text{TiCl}_4$ <sup>14</sup>).

Le procédé que nous préconisons présentera deux avantages:

-Il évitera le passage par les imines, en particulier les formaldimines dont on connaît l'instabilité.

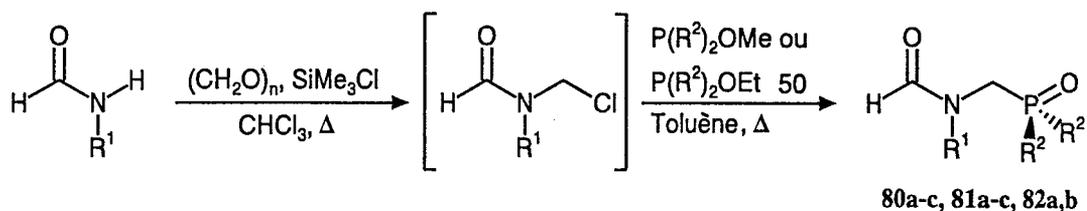
-L'incorporation du groupe phosphorylé se fera par le biais d'une réaction d'Arbuzov ce qui permettra de varier notablement la nature de ces groupements, la plupart des procédés décrits dans la littérature et évoqués précédemment faisant presque exclusivement appel à l'addition de phosphites.

Ce procédé nécessitera la préparation de modèles parents possédant une fonction de type carboxamide. La nature de cette fonction sera conditionnée par les 2 types d'étude que nous serons amenés à entreprendre. La première pourra être réalisée sur des formamides appropriés et la seconde nécessitera l'élaboration de modèles carbamiques.

## **B/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-*N*-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET DES *N*-ALKOXY PHOSPHORYLALKYLAMINES 77a-c, 78a-c et 79a,b**

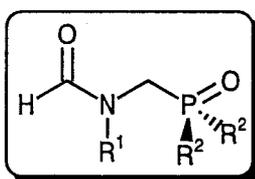
### **1°/ Synthèse des *N*-alkyl et des *N*-aryl-*N*-diphénylphosphinoyl et *N*-alkoxyphosphoryl méthyl formamides 80a-c, 81a-c et 82a,b**

La synthèse des formamides phosphorylés s'effectue selon un protocole réactionnel mis au point et étudié dans le chapitre précédent. Elle comprend donc la chlorométhylation de divers *N*-alkyl et *N*-arylformamides disponibles commercialement. Le traitement des espèces intermédiaires chlorométhylées par l'éthyl diphénylphosphinite **50**, le triéthyl ou le triméthyl phosphite conduit aux *N*-alkyl et *N*-aryl formamides désirés (schéma 5).



**Schéma 5**

L'ensemble des produits qui ont été préparés par cette méthode apparaît dans le tableau I.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
<b>80a</b>	méthyl	phényl	82
<b>80b</b>	benzyl	phényl	80
<b>80c</b>	phényl	phényl	75
<b>81a</b>	méthyl	éthoxy	72
<b>81b</b>	benzyl	éthoxy	75
<b>81c</b>	phényl	éthoxy	70
<b>82a</b>	méthyl	méthoxy	71
<b>82b</b>	benzyl	méthoxy	70

**TABLEAU I**

L'existence dans les spectres RMN <sup>1</sup>H de tous les composés élaborés d'un méthylène apparaissant sous forme de doublet centré vers 4.50 ppm (pour **80a-c**) et 3.50 ppm (pour **81a-c** et **82a,b**) avec une constante de couplage voisine de 5 Hz et 10 Hz est conforme à la structure proposée. Celle-ci est en outre confirmée par la présence d'un singulet vers 8.00 ppm correspondant au proton formamidique et par RMN <sup>31</sup>P (δ 28 , 25.5, 26 , pour **80**, **81** et **82** respectivement). On peut observer que tous ces signaux, dans certains cas, peuvent être dédoublés en raison des problèmes conformationnels liés à la fonction amide.

2°/ Synthèse des *N*-alkoxyphosphorylméthyl et *N*-diphénylphosphinoylméthyl alkyl et arylamines 77a-c, 78a-c et 79a,b

La "libération" des amines  $\alpha$ -phosphorylées à partir des différents formamides synthétisés dans l'étape précédente s'effectue selon deux protocoles dépendant de la nature du groupement phosphorylé.

Les *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamines sont obtenues par hydrolyse acide dans l'éthanol à chaud des formamides correspondants (schéma 6).

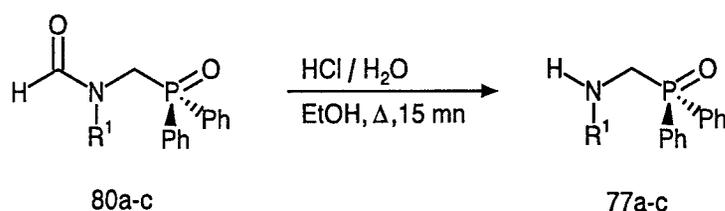


Schéma 6

Pour les *N*-alkyl-*N*-dialkoxyphosphorylméthylamines 78a-c et 79a,b l'hydrolyse acide est effectuée à température ambiante dans un milieu alcoolique de même nature que les groupements esters d'acide phosphonique présents dans les modèles parents 81a-c et 82a,b (schéma 7). Cette opération a pour but d'éviter toute réaction de transestérification indésirable.

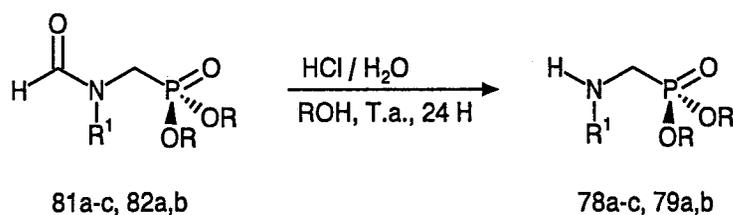
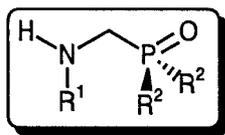


Schéma 7

La liste des amines  $\alpha$ -phosphorylées accessibles par ces méthodes est reportée dans le tableau II.

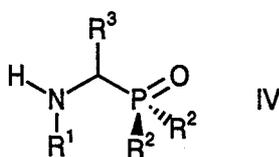


n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
77a	méthyl	phényl	85
77b	benzyl	phényl	82
77c	phényl	phényl	83
78a	méthyl	éthoxy	70
78b	benzyl	éthoxy	68
78c	phényl	éthoxy	75
79a	méthyl	méthoxy	70
79b	benzyl	méthoxy	67

TABLEAU II

Dans les spectres RMN <sup>1</sup>H des composés **77-79**, la disparition du proton formamidique, l'apparition d'un singulet large correspondant au proton NH échangeable et dont le glissement chimique (de 1.50 ppm à 4.50 ppm) dépend de la nature de l'amine ainsi que la présence d'un doublet vers 3.70 ppm (groupe méthylénique de **77**) ou 3.20 (méthylène de **78-79**) confirment les structures. La RMN <sup>31</sup>P ( $\delta$  27.2, 25.7, 25.8 pour **77**, **78**, **79** respectivement) les précise.

L'examen de ce tableau fait apparaître que si cette stratégie permet de contrôler à la fois la nature du groupement phosphorylé et celle du substituant sur l'azote elle ne permet pas l'accès aux dérivés substitués tels que **IV**.



d'aldéhydes aliphatiques et d'amines primaires, cette réaction étant "parasitée" par la réduction de la fonction imine<sup>8,9,12</sup>.

Sur la base des résultats obtenus dans le chapitre précédent et mettant à profit les propriétés nucléophiles d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes obtenus à partir de carboxamides phosphorylés nous avons imaginé un principe réactionnel qu'illustre le schéma de rétrosynthèse 8 et qui complète la gamme de composés  $\alpha$ -amino phosphorylés accessibles par notre méthode.

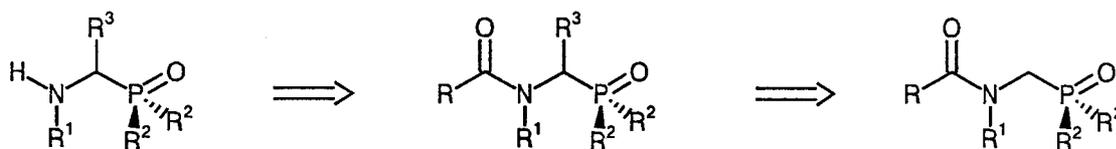


Schéma 8

Cette stratégie découle en fait des résultats peu encourageants obtenus lors d'essais de métallation directe des modèles non substitués, les produits formés dérivant de l'ouverture de l'espèce *N*-lithiée et de la fixation de l'électrophile sur l'atome de phosphore (schéma 9).

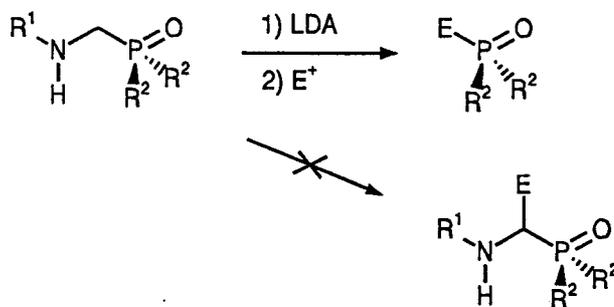
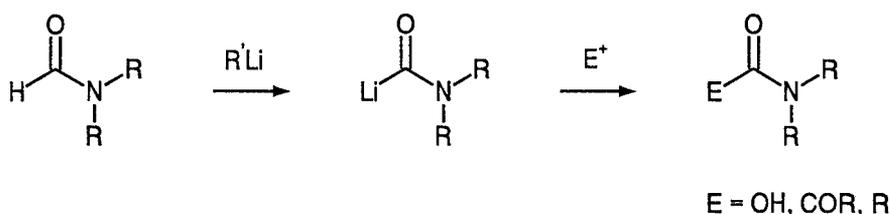


Schéma 9

Ces résultats ont motivé le recours à une forme protégée par une fonction carboxamide. Le choix du groupement formamide ne nous a cependant pas semblé le plus judicieux pour cette étude.

Ces résultats ont motivé le recours à une forme protégée par une fonction carboxamide. Le choix du groupement formamide ne nous a cependant pas semblé le plus judicieux pour cette étude.

En effet, les *N,N*-dialkylformamides sont très facilement "clivés" par des bases dures et se comportent très souvent comme des agents de formylation en présence de réactifs de métallation tels que le *n*-butyllithium, le *sec*-butyllithium ou le phényllithium<sup>17</sup>. D'autre part le traitement de ces formamides par ces mêmes agents de métallation peut aussi s'accompagner de l'arrachement du proton du groupe acyle et divers  $\alpha$ -hydroxy,  $\alpha$ -cétoamides et amides homologues ont pu être obtenus de cette façon<sup>1b, 18</sup> (schéma 10).



**Schéma 10**

Ces différents comportements nous ont incités à envisager une autre forme de protection ne présentant pas ce type d'inconvénients. Notre choix s'est porté sur le groupe carbamate et plus particulièrement sur le groupe *tert*-butoxycarbamoyle, plus communément appelé *t*-BOC.

Ce choix s'appuie sur deux propriétés bien connues et exploitées par les chimistes organiciens:

-Le groupe *t*-Boc possède la caractéristique d'activer et de diriger de façon significative le processus d' $\alpha$ -lithiation d'amines secondaires, propriété mise à profit très récemment par l'équipe de Beak<sup>19</sup> en série pyrrolidine, pipéridine et perhydroazépine et de M. Schlosser<sup>25</sup> sur diverses benzylamines.

-Ce groupe est aisément incorporable, facile à "manipuler", et son élimination se fait dans des conditions relativement douces qui tolèrent la présence d'autres groupes fonctionnels dans la molécule.

C/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET DES N-ALKOXY PHOSPHORYLALKYLAMINES 83-88

1° Synthèse des N-alkyl tertibutyl carbamates 89,90

Les deux carbamates utilisés dans notre étude **89,90** ont été préparés par traitement des amines appropriées par le di-*tert*-butyldicarbonate (schéma 11, tableau III).

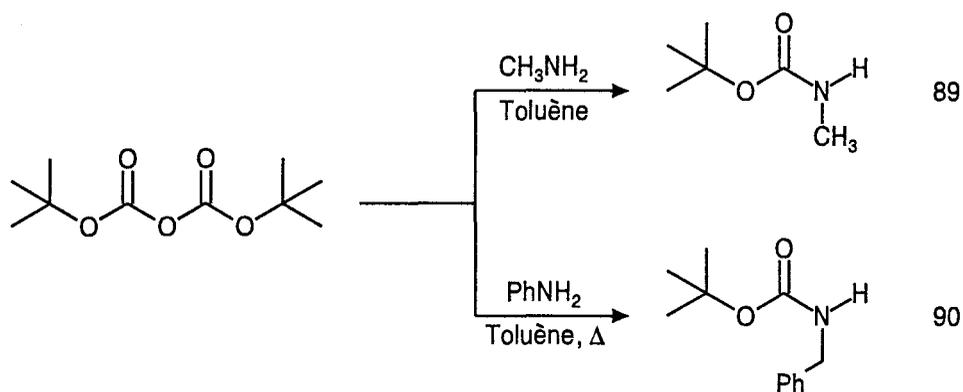
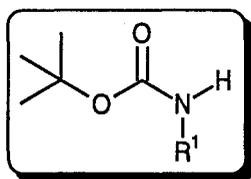


Schéma 11



n°	R <sup>1</sup>	rdt (%)
89	méthyl	90
90	benzyl	92

TABLEAU III

2° Synthèse des *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl et *N*-diéthoxyphosphoryl méthyl tertio-butyl carbamates 91-94

La connection du groupe phosphorylméthyle, *via* les intermédiaires chlorométhylés, s'effectue selon un protocole désormais "classique" (schéma 12). Le tableau IV rassemble les différents modèles accessibles par cette technique.

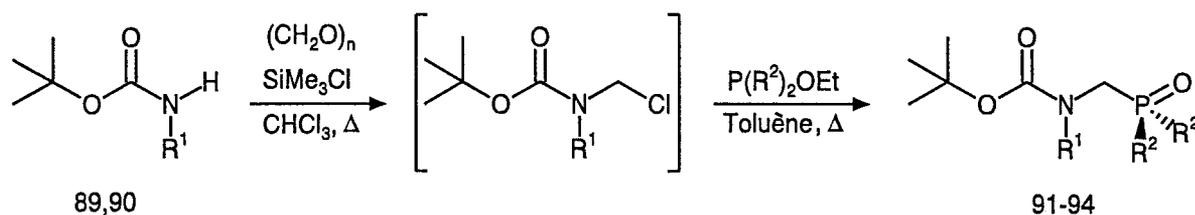
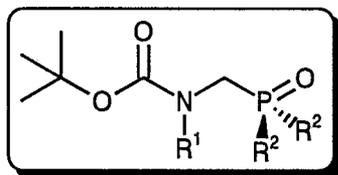


Schéma 12



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)
91	méthyl	phényl	70
92	benzyl	phényl	68
93	méthyl	éthoxy	65
94	benzyl	éthoxy	65

TABLEAU IV

### 3°/ Synthèse des *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylalkyl et *N*-diéthoxyphosphorylalkyl tertio-butyl carbamates 95-100

La déprotonation s'effectue dans des conditions douces, à basse température, à l'aide de LDA dans le tétrahydrofurane. L'addition d'électrophiles appropriés permet notamment l'incorporation des groupes méthyle, benzyle ou triméthylsilyle (schéma 13).

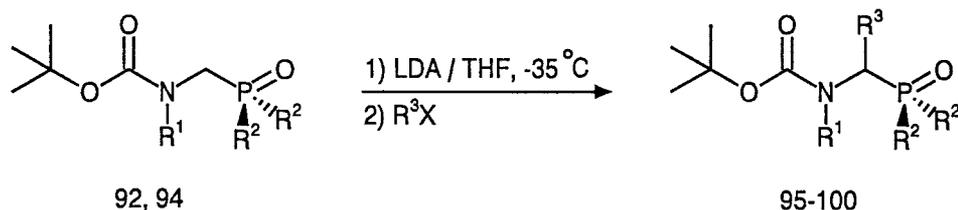
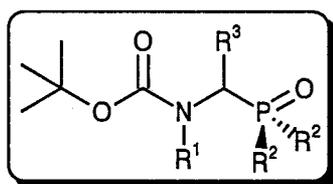


Schéma 13

Le tableau V présente la liste des carbamates phosphorylés et diversement substitués obtenus par cette méthode.



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	rdt (%)
95	benzyl	phényl	méthyl	92
96	benzyl	phényl	benzyl	90
97	benzyl	phényl	triméthylsilyl	85
98	benzyl	éthoxy	méthyl	88
99	benzyl	éthoxy	benzyl	81
100	benzyl	éthoxy	triméthylsilyl	75

TABLEAU V

Leur structure a été essentiellement déterminée par RMN  $^1\text{H}$  qui indique la présence du groupe *tert*-butyle (singulet à 1.25 ppm) et d'un méthine déblindé dont le glissement chimique est affecté par la nature du groupement phosphoré et du substituant incorporé (voir partie expérimentale). Elle est confirmée par RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  26.7 ppm).

La dernière étape va consister à faire "sauter" la fonction protectrice.

#### 4°/ Synthèse des *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylalkyl et *N*-diéthoxyphosphorylalkyl amines 83-88

Le groupement tertibutylcarbamoyle est facilement éliminé par traitement des carbamates phosphorylés **95-100** à l'aide d'acide trifluoroacétique<sup>20</sup> dans le dichlorométhane (schéma 14) ce qui libère les amines correspondantes. Leur liste est reportée dans le tableau VI.

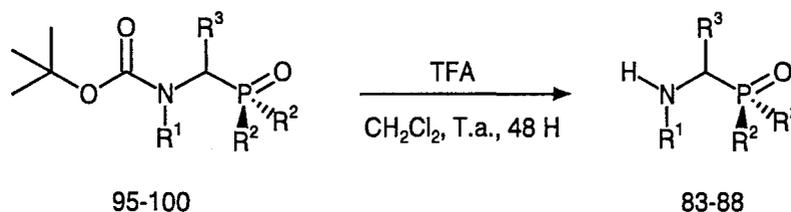
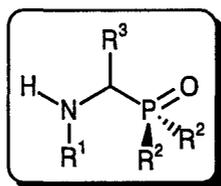


Schéma 14



n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	rdt (%)
83	benzyl	phényl	méthyl	90
84	benzyl	phényl	benzyl	91
85	benzyl	phényl	triméthylsilyl	85
86	benzyl	éthoxy	méthyl	88
87	benzyl	éthoxy	benzyl	84
88	benzyl	éthoxy	triméthylsilyl	75

TABLEAU VI

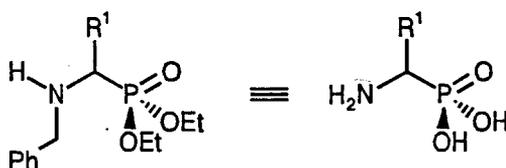
La détermination de la structure de ces amines phosphorylées a été réalisée à partir des mêmes critères que pour les modèles non substitués.

## D/ CONCLUSION

Les réactions qui viennent d'être décrites représentent donc une nouvelle méthode d'accès à toute une série de *N*-alkyl-*N*-diéthoxyphosphorylalkylamines **86-88** et également de *N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylalkylamines **83-85** beaucoup moins étudiées parce que plus difficilement accessibles par les méthodes conventionnelles. Le protocole réactionnel est relativement facile à mettre en oeuvre, efficace et son caractère est peu restrictif.

En outre, les composés élaborés par cette méthode porte un groupe benzylique sur l'atome d'azote et on sait que l'hydrogénolyse de dérivés *N*-benzylaminés génère très facilement la fonction amine libre<sup>21,22</sup>. Si les esters d'acides  $\alpha$ -aminophosphoniques *N*-benzylés ont longtemps "résisté" à l'hydrogénolyse classique<sup>8d</sup>, l'utilisation du catalyseur de Pearlman ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$  sur charbon) préconisée récemment par un groupe de chercheurs milanais<sup>23</sup> se révèle particulièrement efficace pour réaliser cette opération, la débénylation étant alors quantitative. Enfin l'hydrolyse d'esters d'acides phosphoniques peut être facilement réalisée dans différentes conditions ( $\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+$ <sup>17</sup>,  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ <sup>24</sup>).

Ces différentes propriétés nous autorisent donc à considérer les *N*-benzyl amines  $\alpha$ -phosphorylées comme les précurseurs directs d'acides  $\alpha$ -aminophosphoniques, analogues phosphorés d'acides  $\alpha$ -aminés dont on connaît l'importance dans la chimie de la matière et des organismes vivants<sup>6</sup>.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pour une revue sur les carbanions en d'un atome d'azote voir:
  - a) P. Beak, W.J. Zajdel et D.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471.
  - b) P. Beak et D.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.
2. R. Gancarz et I. Gancarz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 145.
3. a) P. Kafarski et P. Mastalerz, *Beitr. Wirkst. Forsch.* **1984**, *H21*, 1.
  - b) R.E. Hoagland, "*Biological Active Natural Products*", ACS Symposium Series 380, American Chemical Society, Washington, DC, **1988**, p. 182-210.
  - c) A.D.F. Toy et E.N. Walsh, "*Phosphorus Chemistry in Everyday Living*", American Chemical Society, Washington, DC, **1987**, p. 333-334.
  - d) L. Maier, *Phosphorus, Sulfur*, **1983**, *14*, 295 et références citées.
4. a) R.I. Hildebrand, J. Curly-Joseph, H.J. Lubansky et T.O. Henderson dans "*Topics in Phosphorus Chemistry*", M. Grayson et E.J. Griffith, Intersciences, New York, **1983**, pp. 297-338.
  - b) I. van Assche, M. Soroka, A. Haemers, M. Hooper, D. Blanot et J. van Heijenoort, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 505.
5. L. Mayer et P.J. Diel, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1991**, *57*, 57.
6. P. Coutrot, C. Grison et C. Charbonnier-Gerardin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9841.
7. a) K. Moedrtzer et R.R. Irani, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1603.
  - b) M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703 et références citées.
  - c) E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.

8. a) D. Redmore, *Topics in Phosphorus Chemistry*, **1976**, 8, 515.  
b) E.K. Baylis, C.D. Campbell et J.G. Dingwall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 2845.  
c) K. Issleib, A. Balszuweit, H.J. Richter et W. Tonk, *Z. Chem.* **1983**, 23, 434.  
d) R. Tyka, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 677.
9. D. Redmore, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 992.
10. J. Pomet, B. Mauzet, L. Miginiac et M.L. Martin, *C. R. Acad. Sci.* **1970**, 270C, 562.
11. R.W. Ratcliffe et B.G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4645.
12. G. Courtois et L. Miginiac, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 201.
13. H.J. Ha, G.S. Nam et K.P. Park, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1567.
14. .K. Afarinkia, J.I.G. Cadogan et C.W. Rees, *Synlett* **1992**, 123.
15. D. Grobelny, *Synthesis* **1987**, 942.
16. S. Laschat et H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90.
17. Voir par exemple: J. Carnduff, *Quart. Rev.* **1966**, 20, 169.
18. A.S. Fletcher, K. Smith et K. Swaminathan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.I* **1977**, 1881.
19. P. Beak et W.K. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1109.
20. B.F. Lundt, N.L. Johansen, A; Volund et J. Markussen, *Int. J. Prep. Protein Res.* **1978**, 12, 258.
21. E. Baer, H. Basu et B.C. Pal, *Canad. J. Biochem.* **1967**, 45, 1467.
22. H. Dahn et U. Solms, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1162.
23. M. Ferrari, G. Jommi, G. Miglierini, R. Pagliarin et M. Sisti, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 107.
24. C.E. Mc Kenna, M.T. Higa, N.H. Cheung et M-C. Mc Kenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 155.
25. G. Katsoulos et M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6263.

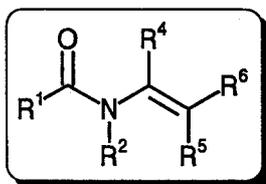
# CHAPITRE VI

## ETUDE ET EXPLOITATION DU CARACTERE YLURIQUE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II

Ce chapitre sera plus particulièrement axé sur une utilisation plus classique d' $\alpha$ -métalloamines *N*-acylées stabilisées par un groupement phosphorylé. Les réactions qui y seront décrites viendront enrichir le répertoire des réactions de type Wittig plus précisément Wittig-Horner et Wadsworth-Emmons<sup>1</sup> puisqu'elles consisteront à introduire une entité insaturée hydrocarbonée en  $\alpha$  de l'atome d'azote dans différents modèles.

Ce chapitre comportera deux parties. La première sera axée sur la synthèse d'énamides et de diénamides où seront examinés, dans leurs aspects synthétiques et mécanistiques, les différents paramètres intervenant lors de la mise en contact d'une entité carbonylée et divers  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés de type II. Les résultats seront ensuite mis à profit dans un processus d'annélation monomoléculaire permettant l'accès à une famille d'alcaloïdes isoquinoléïniques.

### I. SYNTHÈSE D' *N*-ACYLÉNAMINES ET DIÉNAMINES



## A/ INTRODUCTION

Les *N*-acyl-*N*-alkyl-1-aminoalcènes et 1,3-diènes plus communément appelés *N*-acylénamines et diénamines ou plus simplement énamides et diénamides constituent une classe de composés d'intérêt croissant en synthèse organique<sup>2</sup>. De nombreux auteurs ont notamment mis à profit le caractère hexatriénique "masqué" d'énamides aromatiques pour en provoquer l'électrocyclisation induite photochimiquement<sup>3</sup>. Ce processus constitue l'étape clé dans l'élaboration des systèmes lactamiques à six chaînons<sup>4</sup> et a été remarquablement exploité dans la synthèse totale d'alcaloïdes<sup>5</sup>. A titre d'exemple la photocyclisation de l'énamide **I** conduit au précurseur direct du CRINAN<sup>6</sup> (schéma 1).

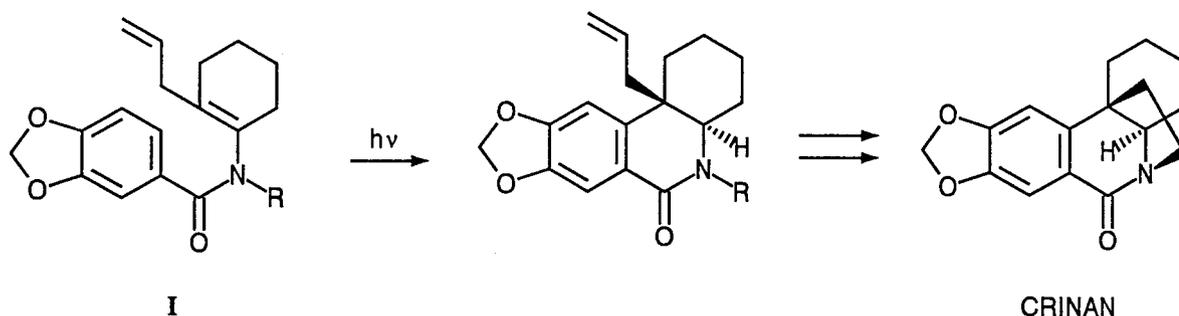


Schéma 1

Ces dernières années, l'intervention de diénamides dans un certain nombre de réactions de Diels-Alder inter ou intramoléculaires<sup>7,8</sup> a permis l'élaboration de nombreux produits naturels. Ce type de réactivité a été notamment mis à profit par l'équipe d'Oppolzer<sup>9</sup> dans l'élaboration d'espèces naturelles telles que la Pumillioxine C (schéma 2).

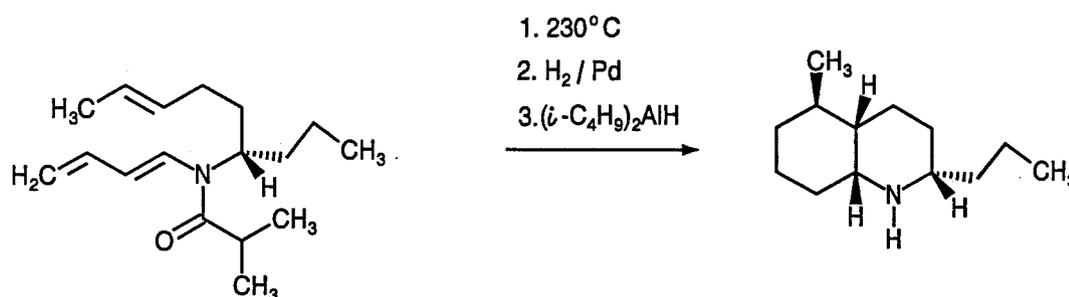


Schéma 2

Enfin une équipe de notre laboratoire a établi que certains diénamides polycycliques constituent d'excellents précurseurs d'oxazines, thiazines et sélénazines à charpente spiro<sup>10</sup> (schéma 3).

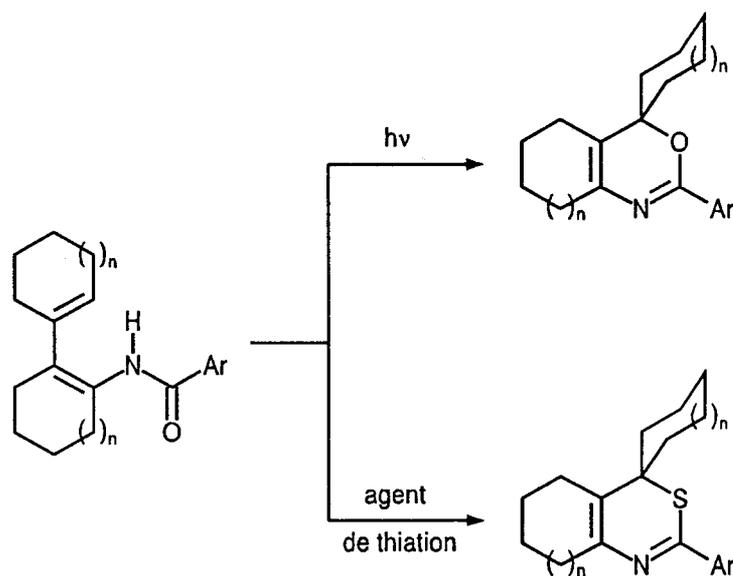


Schéma 3

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles dans la littérature pour accéder à de telles espèces. La plus simple, et incontestablement la plus utilisée, consiste à acyler un certain nombre d'aldimines<sup>11</sup>, de cétimines<sup>11</sup> et de vinylamines<sup>12</sup> en milieu basique de façon à provoquer la deshydrohalogénéation (schéma 4). Ces réactions sont particulièrement efficaces mais restent limitées aux systèmes linéaires.

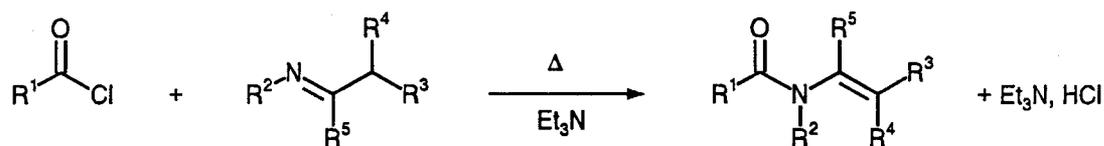


Schéma 4

Une autre technique consiste en la déshydratation d' $\alpha$ -amino alcools obtenus par condensation d'aldéhydes et d'amides secondaires mais ce procédé a simplement été développé en série lactamique (schéma 5)<sup>13</sup>.

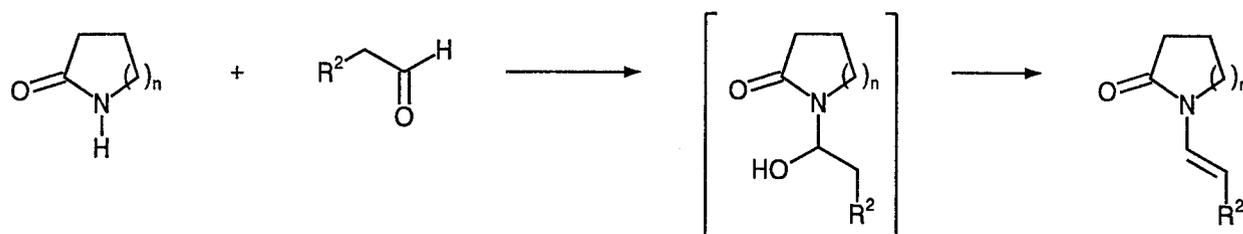


Schéma 5

Suivant le même processus réactionnel divers auteurs ont préconisé la pyrolyse d'un certain nombre d' $\alpha$ -cyano ou d' $\alpha$ -méthoxy *N*-acyl amines<sup>14</sup>. Les conditions utilisées se révèlent cependant trop drastiques pour que ce procédé puisse être généralisé (schéma 6).

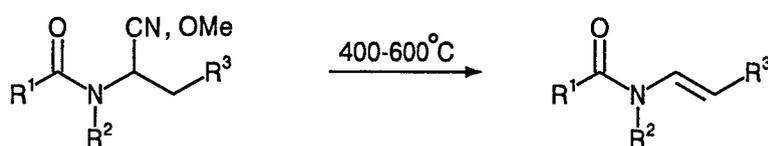


Schéma 6

Paradoxalement peu de méthodologies font appel à la réactivité de carbanions  $\alpha$ -aminés. Deux exceptions cependant. Snieckus et ses collaborateurs<sup>15</sup> puis plus récemment l'équipe de Palomo<sup>16</sup> ont mis à profit, dans différents modèles, l'affinité des ions fluorures pour le silicium pour générer un anion  $\alpha$ -silylé, la réaction d'aldéhydes et l'élimination de siloxanes entrant alors dans le cadre des réactions d'oléfination de type Peterson (schéma 7).

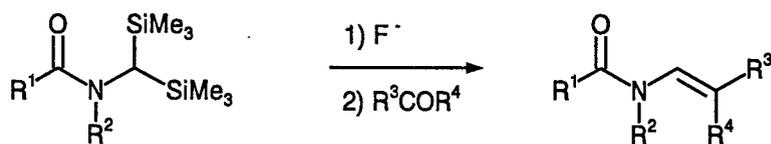


Schéma 7

Le principal inconvénient de ce procédé tient à la connexion de groupes disilylés. Celle-ci n'est pas toujours compatible avec la présence de groupes fonctionnels puisqu'elle se fait par voie anionique. Elle nécessite d'autre part la préparation de précurseurs silylés relativement sophistiqués<sup>16</sup>.

La seconde méthode est préconisée par Uguen et repose sur l'anionisation, l'alkylation et l'élimination basique de carbamidosulfones<sup>17</sup> (schéma 8).

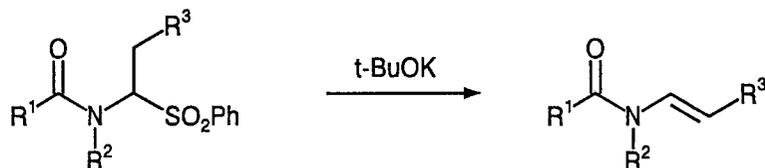
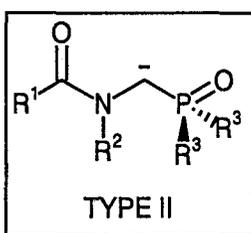


Schéma 8

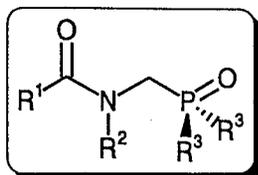
Mais les rendements faibles associés à la synthèse des produits parents<sup>18</sup> (de l'ordre de 20 % pour  $R^1 = Ph$ , pas de réaction pour  $o\text{-ClPh}$ ) en limite considérablement les développements.

C'est la raison pour laquelle nous avons envisagé, sur la base du même principe, d'utiliser la réactivité des  $\alpha$ -amino carbénoïdes phosphorylés de type II pour accéder à une gamme diversifiée d'énamides et de diénamides.

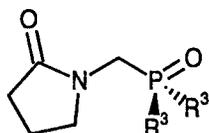


## B/ SYNTHÈSE D'ÉNAMIDES ET DE DIÉNAMIDES 101-115

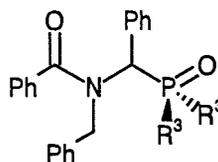
Les amides phosphorylés **46a,b,f,h**, **47b,f**, **51** et **66** dont les synthèses ont été largement développées dans le chapitre IV et dont les structures sont rappelées dans le tableau I sont lentement déprotonés à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  avec le diisopropylamide de lithium (LDA) dans le tétrahydrofurane. La solution orange de l'anion correspondant est ensuite traitée par une variété d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, de cétones et d'aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés (schéma 9).



n°	R¹	R²	R³
46a	benzyl	méthyl	phényl
46b	phényl	méthyl	phényl
46f	2-furyl	méthyl	phényl
46h	phényl	benzyl	phényl
47b	phényl	méthyl	éthoxy
47f	2-furyl	méthyl	éthoxy



51, 52



66

TABLEAU I

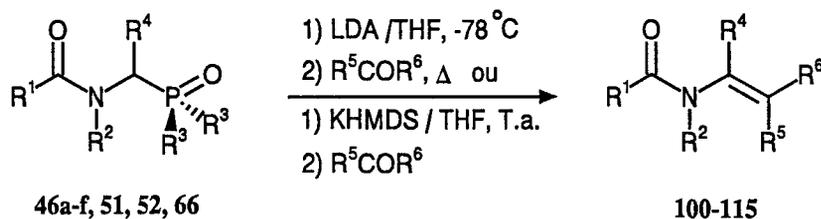
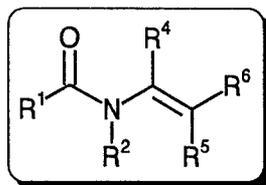


Schéma 9

Afin d'assurer une transformation totale, il est nécessaire de chauffer le mélange à reflux pendant une courte période (30 minutes environ). Le suivi de la réaction est effectué par chromatographie sur couche mince.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.

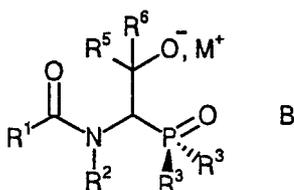


n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	rdt (%)	E:Z R <sup>3</sup> = Ph	E:Z R <sup>3</sup> = OEt
100	benzyl	méthyl	H	H	phényl	78	100:0	
101	phényl	méthyl	H	H	H	85		
102	phényl	méthyl	H	H	méthyl	43	50:50	60:40
103	phényl	méthyl	H	H	cyclohexyl	67	60:40	65:35
104	phényl	méthyl	H	H	benzyl	40	65:35	65:35
105	phényl	méthyl	H	H	phényl	90	100:0	90:10
106	phényl	méthyl	H	H	4-méthoxy phényl	90	100:0	90:10
107	phényl	méthyl	H	Phényl	phényl	84		
108	phényl	méthyl	H	H	méthyl-2- propène-1-yl	83	100:0	
109	phényl	méthyl	H	H	styryl	88	100:0	
110	2-furyl	méthyl	H	H	phényl	90	100:0	90:10
111	2-furyl	méthyl	H	H	4-méthoxy phényl	87	100:0	90:10
112	2-furyl	méthyl	H	H	méthyl-2- propène-1-yl	80	100:0	
113	2-furyl	méthyl	H	H	styryl	85	100:0	
114	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	H	phényl	85	100:0	95:5
115	phényl	benzyl	Phényl	H	H	88		

TABLEAU II

Ils donnent lieu à quelques commentaires:

-l'utilisation d'une base lithiée assure un haut degré de stéréosélectivité avec les aldéhydes aromatiques ou insaturés. En effet la double liaison créée lors de ces réactions est trans. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature et pour d'autres systèmes<sup>19</sup>. Ils trouvent leur justification dans le comportement des bétaines intermédiaires (**B**, M = Li). L'élimination de diphénylphosphinate de lithium ne peut se faire que par voie thermique ce qui conduit invariablement au produit thermodynamique donc à la forme E.



-par contre une perte de stéréosélectivité est observée lors des réactions conduites avec des aldéhydes aliphatiques. Ce phénomène s'explique par une perte (ou un moindre gain) de conjugaison globale pour les modèles élaborés.

D'autre part, il est bien connu que la nature du contre-ion dans les adduits tels que **B** joue un rôle déterminant sur la stéréosélectivité de la réaction d'élimination<sup>20</sup>. Ceci a été confirmé par les résultats obtenus en utilisant une base telle que l'hexaméthylidisilazide de potassium (KHMDs)<sup>20b,c</sup>. L'incorporation d'un contre-ion potassium plus faiblement lié dans les adduits **B** (M = K) permet l'élimination spontanée de diphénylphosphinate de potassium et, par voie de conséquence, induit un contrôle cinétique de la réaction et une inversion de stéréosélectivité. Ces différences apparaissent à la lecture du tableau III.

On peut également noter à l'examen du tableau II que la nature du dérivé phosphorylé n'influe que très peu sur la stéréosélectivité de la réaction. Nous avons en outre pu vérifier que contrairement aux résultats observés dans la synthèse d'énamines<sup>20,21</sup> les isomères E n'étaient pas obtenus par conversion thermique des isomères Z.

La structure des isomères a été établie principalement par RMN <sup>1</sup>H. A titre d'exemple pour la forme E du composé **106** la constante de couplage des hydrogènes vinyliques sur les carbones vicinaux est de 14.4 Hz et elle est supérieure à celle de la forme Z (J= 8.6 Hz). Ces différences sont classiques pour tout système de type dialkyl ou diaryl 1,2-éthylène<sup>40</sup>.

produit de départ	composition de l'adduit B							106
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	M	E:Z
46b	phényl	méthyl	phényl	H	H	4-méthoxyphényl	Li	100:0
46b	phényl	méthyl	phényl	H	H	4-méthoxyphényl	K	25:75
47b	phényl	méthyl	éthoxy	H	H	4-méthoxyphényl	Li	90:10
47b	phényl	méthyl	éthoxy	H	H	4-méthoxyphényl	K	25:75

TABLEAU III

**REMARQUE :**

L'énamide **115** a constitué le modèle clé d'une étude réalisée par l'équipe d'A. Couture et portant sur le comportement sous irradiation de telles espèces<sup>35</sup> (schéma 10). Cette méthode a notamment permis d'établir que la présence de l'unité styrénique était un préalable à la photoélectrocyclisation de ces systèmes et supprimait les réarrangements de type photo-Fries (rupture homolytique de la liaison carboxamide, migration 1,3 du radical acyle). Elle a aussi permis, comme l'indique le schéma 10 la mise au point de milieux photoréactionnels originaux capables d'induire de nouveaux modes de migration des hydrogènes libérés lors du processus de cyclisation.

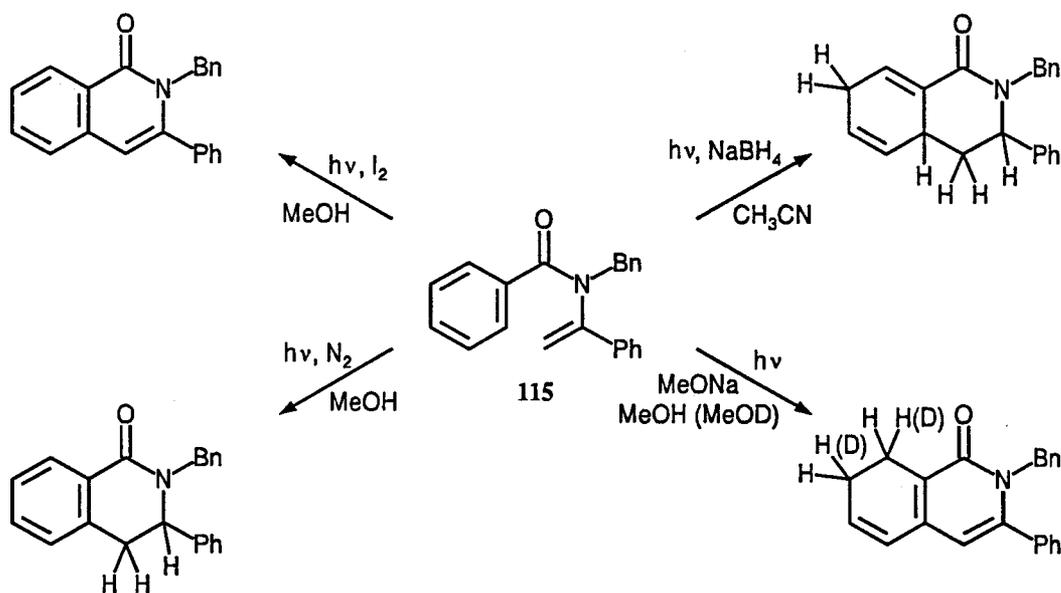


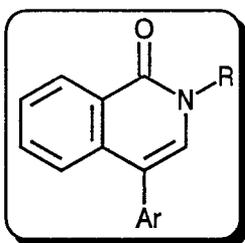
Schéma 10



La possibilité de créer une double liaison carbone-carbone en  $\alpha$  d'un atome d'azote dans des conditions douces, efficaces telles qu'elles viennent d'être exposées se devait d'être mise à profit dans un processus d'annélation monomoléculaire.

Notre étude s'est portée sur l'élaboration de la charpente isocarbostryril et plus particulièrement sur la synthèse de 4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones. Elle constitue la seconde partie de ce chapitre.

## II SYNTHÈSE DE N-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES



### A/ INTRODUCTION

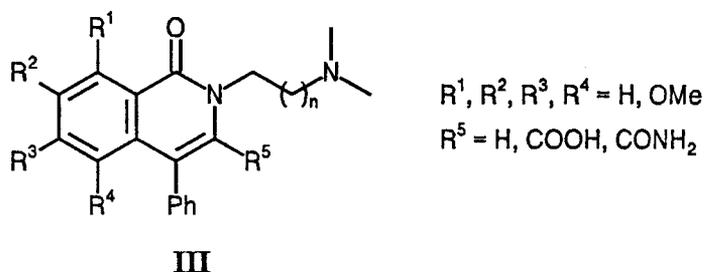
Les isoquinolones constituent l'épine dorsale de très nombreux alcaloïdes et produits naturels. Un grand nombre de systèmes polycycliques articulés autour de ce noyau possèdent des activités physiologiques extrêmement diversifiées<sup>23</sup>. C'est le cas notamment des alcaloïdes dérivant des benzo[c]phénanthridines tels que l'oxyterihanine<sup>24</sup>, l'oxychelerythrine<sup>25</sup> et l'oxysanguilutine<sup>26</sup>.

La synthèse d'un tel squelette constitue toujours un challenge pour les chimistes organiciens et la recherche de nouvelles méthodes efficaces reste permanente.

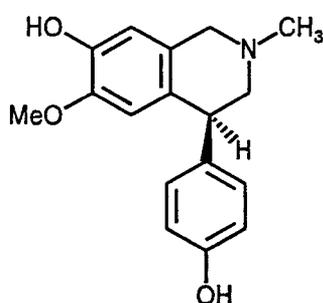
A l'intérieur de cette famille de composés, les isoquinolones substituées en position 4 par un groupement aryle restent un peu ignorées de la communauté scientifique. Ceci s'explique facilement lorsque l'on sait que les techniques d'élaboration du noyau isocarbostryril permettent rarement la connection d'un groupe aryle sur cette position.

Ceci est dommageable pour deux principales raisons:

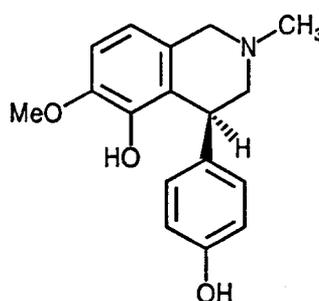
- ♦ Ces composés ont démontré un certain nombre de propriétés intéressantes et diversifiées. C'est le cas notamment des modèles substitués par des groupements dialkylaminés **III** dont les activités antihypertensives, analgésiques et antihistaminiques ont été brevetées<sup>27</sup>. L'incorporation en position 3 d'un groupe carboxylique ou carboxamide conduit à une variété de composés anticonvulsifs<sup>28</sup> et qui peuvent être utilisés comme anesthésiques locaux<sup>29</sup>.



- ♦ Surtout ces composés sont d'excellents précurseurs de 4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines utilisées comme agonistes pour les récepteurs de dopamine<sup>30</sup> et qui constituent le squelette d'alcaloïdes tels que la Latifine<sup>31</sup> et la Cherylline<sup>32</sup>.



Cherylline



Latifine

La méthode de synthèse la plus classique et la plus utilisée pour parvenir à ces 4-aryl isoquinolones *N*-alkylées consiste à traiter les 4-aryl isocoumarines soit par l'ammoniac avec substitution ultérieure de l'atome d'azote (schéma 11), soit directement par une amine primaire appropriée<sup>29</sup> (schéma 12).

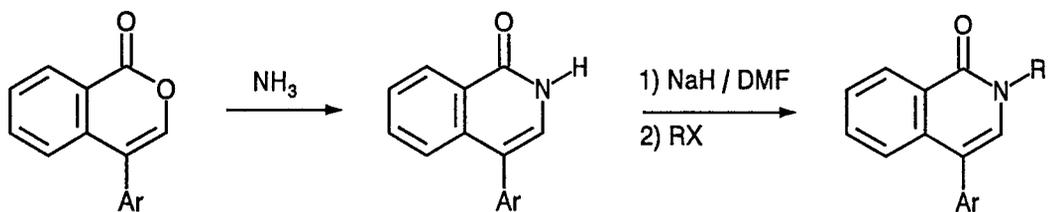


Schéma 11

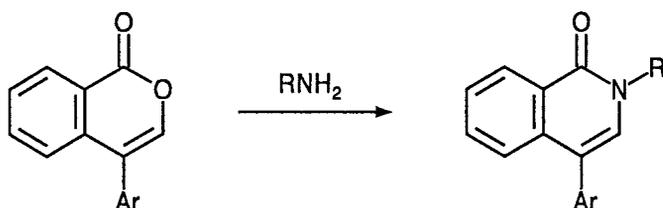


Schéma 12

Le principal défaut de cette méthode tient à la préparation préalable des 4-aryl isocoumarines.

Plus récemment Narasimhan et col. ont réalisé la synthèse totale des esters méthyliques de la Cheryline<sup>33</sup> et de la Latifine<sup>34</sup> suivant la séquence réactionnelle représentée sur le schéma 13.

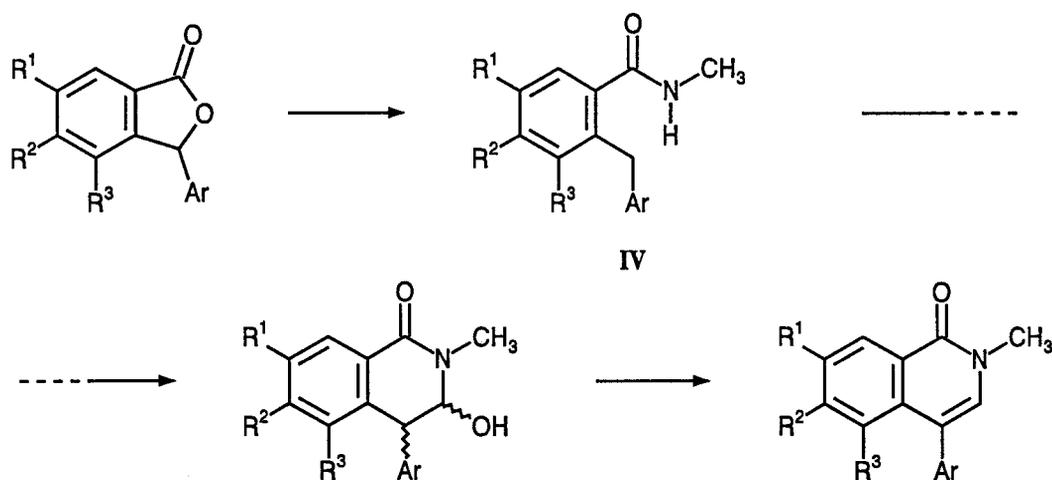


Schéma 13

Les 4-aryl isoquinolones sont obtenues par déshydratation des alcools résultant de la condensation de l'espèce bimétallée issue de l'amide IV et du diméthylformamide. Ici encore de telles réactions nécessitent l'élaboration préalable de précurseurs lactoniques assez élaborés.

Une autre voie de synthèse passe par la transposition cationique d'une 4-hydroxy-3-aryl-3,4-dihydroisoquinolone obtenue en condensant l'anion de la lactone sur une imine<sup>35</sup> (schéma 14).

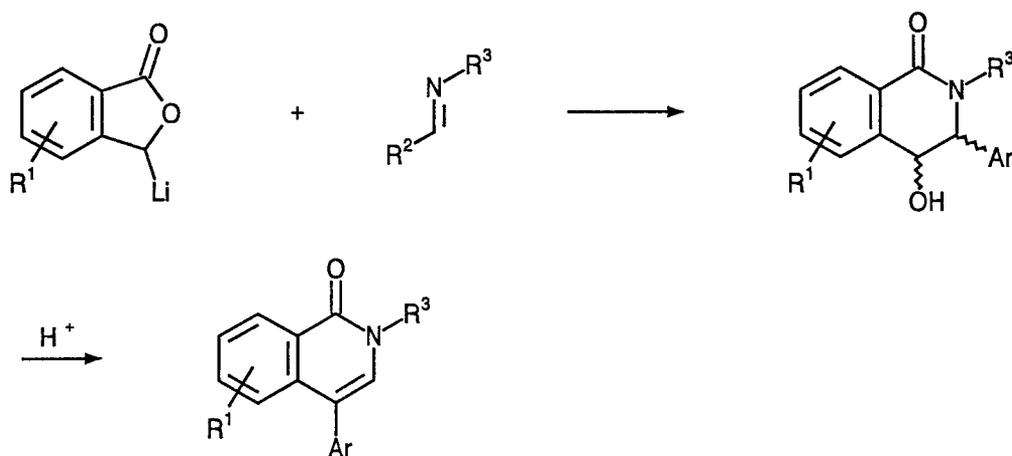


Schéma 14

Sur la base du principe réactionnel qui a été mis au point et développé dans la première partie de ce chapitre nous pouvons proposer une voie alternative pour l'élaboration de 4-aryl et hétéroaryl isoquinolones représentée par le schéma rétrosynthétique 15 suivant.

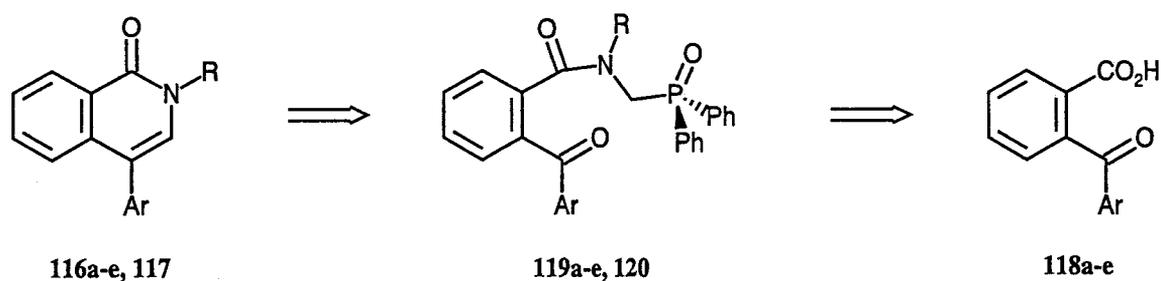


Schéma 15

Ces composés devraient être accessibles par traitement basique des 2-aryl benzamides phosphorylés dont les précurseurs potentiels sont des acides 2-aryl benzoïques.

## B/ SYNTHESE DE N-ALKYL-4-ARYL ET HETEROARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES

### 116a-e ET 117

#### 1° Synthèse des acides 2-aroylebenzoïques 118a-e

Si un certain nombre d'entre eux sont disponibles commercialement (**118a**, Ar = Ph et **118b**, Ar = 4-FPh) les autres ont été préparés au laboratoire selon deux méthodes (schéma 16).

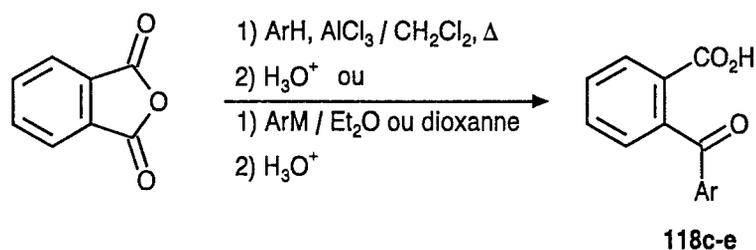
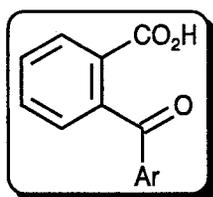


Schéma 16

La méthode A consiste en une réaction de Friedel et Crafts entre l'anhydride phtalique et un composé aromatique.

La méthode B consiste à ouvrir cet anhydride en le traitant par un dérivé lithié dérivant du thiophène<sup>36</sup> ou du furanne<sup>37</sup>. Les différents produits **118c-e** préparés selon ces deux protocoles sont indiqués dans le tableau IV.



n°	Ar	méthode	Rdt (%)
<b>118c</b>	4-méthoxyphényl	A	85
<b>118d</b>	2-furyl	A	75
<b>118e</b>	2-thiényl	B	76

TABLEAU IV

Les différents acides 2-aryl benzoïques **118a-e** ont été convertis en chlorures d'acide. A ce stade on pouvait envisager le passage par l'amide secondaire, la chlorométhylation et la connection du groupe phosphorylé s'effectuant ensuite selon un processus plusieurs fois évoqué.

Malheureusement les amides secondaires dérivant d'acides ortho-aryl benzoïques existent exclusivement sous la forme de phtalimidines<sup>33</sup> (schéma 17) ce qui rend caduque cette stratégie.

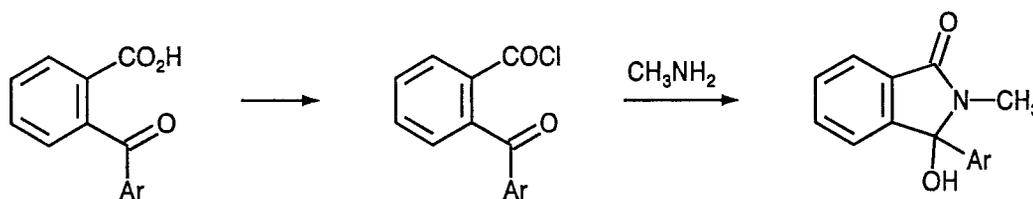


Schéma 17

L'incorporation du groupe aminométhylphosphorylé dans ces modèles a donc été réalisée *via* une réaction de type Schotten-Baumann (schéma 18) entre les chlorures d'acide et les *N*-alkyldiphénylphosphinoylméthylamines **77a,b** dont la synthèse qui a fait l'objet du chapitre V est rappelée par le schéma 19.

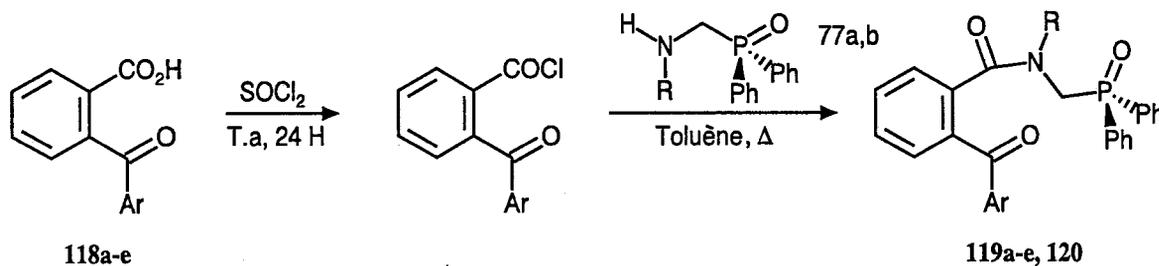


Schéma 18

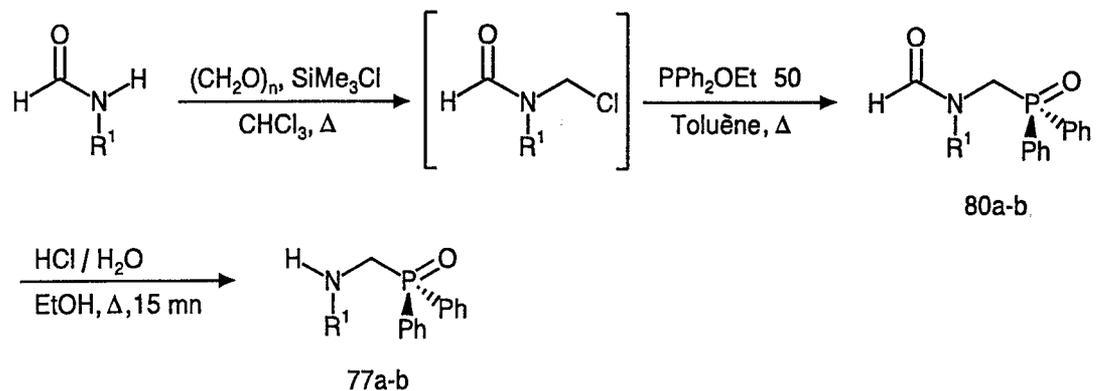
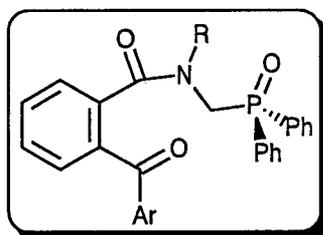


Schéma 19

Le tableau V rassemble les différents précurseurs qui ont pu être élaborés selon cette méthode.



n°	R	Ar	rdt (%)
<b>119a</b>	méthyl	phényl	90
<b>119b</b>	méthyl	4-fluorophényl	85
<b>119c</b>	méthyl	4-méthoxyphényl	86
<b>119d</b>	méthyl	2-furyl	82
<b>119e</b>	méthyl	2-thiényl	80
<b>120</b>	benzyl	phényl	81

TABLEAU V

L'examen des spectres RMN  $^1\text{H}$  des composés **119a-e** et **120** montre toujours la présence du groupe méthylénique légèrement affecté par le groupe aroyle voisin (doublet à 4.50 ppm avec  $J_{\text{H-P}} = 5.5$  Hz). Surtout on observe en IR l'existence de bandes à  $1650\text{ cm}^{-1}$  et à  $1620\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des fonctions carbonyle et carboxamide. La structure de ces composés multifonctionnels est en outre confirmée par RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  26.6).

### 3°/ Synthèse des *N*-alkyl-4-aryl-1(2*H*)-isoquinolones **116a-e** et **117**

Le KHMDS s'étant révélé être une base de choix pour réaliser à partir d' $\alpha$ -aminocarbénoïdes, qu'ils soient de type I ou II, diverses réactions de type Wittig-Horner, nous l'avons utilisé pour provoquer l'annélation des 2-arylbzamidés phosphorylés **119a-e** et **120** (schéma 20).

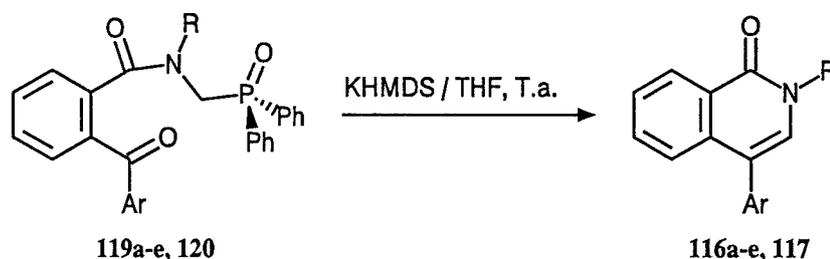
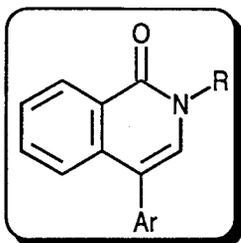


Schéma 20

La cyclisation est réalisée dans des conditions extrêmement douces et le processus se révèle efficace comme en témoignent les rendements en produits cyclocondensés **116a-e** et **117** consignés dans le tableau VI.

Le processus d'annélation est mis en évidence par l'examen des spectres RMN  $^1\text{H}$  des différents composés, **116 a-e** et **117**. On note en effet la présence d'un signal attribué au proton vinylique à 7.00 ppm et apparaissant sous forme de singulet. On observe également la présence d'un massif (dd) à 8.50 ppm correspondant au proton en péri caractéristique de dérivés aromatiques carbonylés condensés. On peut également noter dans le spectre IR la présence d'une bande intense à  $1650\text{ cm}^{-1}$  correspondant uniquement à la fonction carboxamide.



n°	R	Ar	rdt (%)
<b>116a</b>	méthyl	phényl	90
<b>116b</b>	méthyl	4-fluorophényl	88
<b>116c</b>	méthyl	4-méthoxyphényl	90
<b>116d</b>	méthyl	2-furyl	75
<b>116e</b>	méthyl	2-thiényl	74
<b>117</b>	benzyl	phényl	85

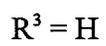
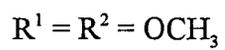
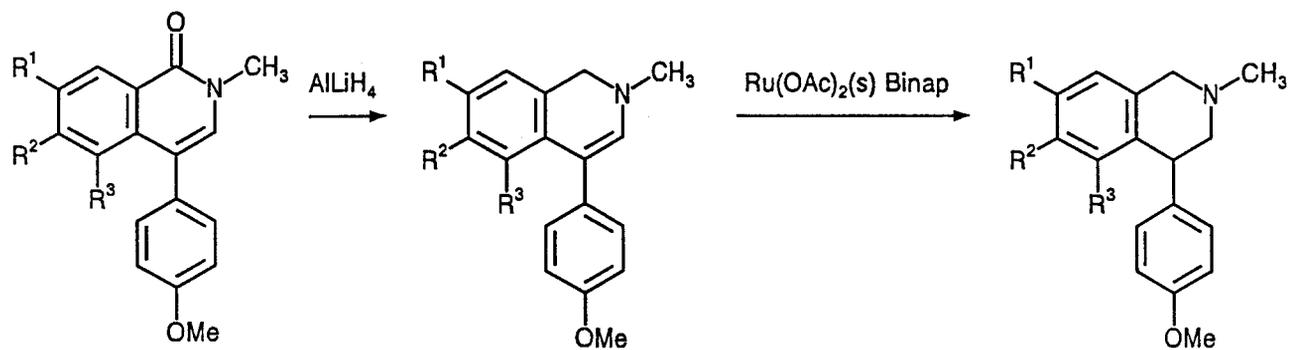
TABLEAU VI

### C/ CONCLUSION

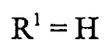
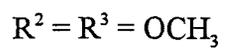
Ces réactions représentent donc une méthode expéditive pour échafauder une charpente isocarbostyryl incorporant simultanément une unité aromatique ou hétéroaromatique en position 4 du cycle lactamique.

Elles recèlent en outre une potentialité synthétique intéressante puisqu'elles devraient tolérer la présence d'autres groupements sur les autres positions de la partie hétérocyclique. Les techniques d'accès aux différents précurseurs étant bien maîtrisées (anhydrides, acides, et amines phosphorylées diversement substituées) devraient permettre l'accès à des systèmes plus élaborés.

Un certain nombre de projets s'inspirant de ce nouveau principe réactionnel sont d'ailleurs "en chantier" au laboratoire et portent notamment sur l'élaboration d'éthers méthyliques d'alcaloïdes isoquinoléïniques tels que la Cherylline et la Latifine (schéma 21).



éther méthylique de la Cheriline



éther méthylique de la Latifine

**Schéma 21**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R.S. Edmundson dans "*The Chemistry of Organophosphorus Compounds*", S. Patai et R.S. Hartley eds., John Wiley and Sons, Chichester, **1992**, Volume 2, pp. 287-409.
2. Pour une revue sur le sujet, voir: A.L. Campbell et G.R. Lenz, *Synthesis* **1987**, 421.
3. G.R. Lenz, *Synthesis* **1978**, 489.
4. a) T. Naito, Y. Tada, Y. Nishiguchi et I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 487 et références citées.  
b) A. Couture, P. Grandclaoudon et S. Hooijer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4977.
5. I. Ninomiya et T. Naito, "*The Alkaloids*", A. Brossi ed., Academic Press, New York, **1983**, Volume XXII, pp. 189-279.
6. a) I. Ninomiya, T. Naito et T. Kiguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1973**, 2261.  
b) I. Ninomiya, T. Naito et T. Kiguchi, *Chem. Commun* **1970**, 1669.
7. Pour une revue sur le sujet, voir:  
a) M.B. Smith, *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, 22, 315.  
b) S.N. Weinreb, "*Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*", H.H. Wasserman ed., Academic Press, New York, **1987**.
8. M. Petrzilka et J.I. Grayson, *Synthesis* **1981**, 768.
9. a) W. Oppolzer, et W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 587 and 590.  
b) W. Oppolzer, W. Fröstl et H.P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 593.  
c) W. Oppolzer et E. Flaskamp, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 204.  
d) W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1977**, 16, 10.

10. A. Couture, C. Bochu et P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4852 et références citées.
11. M. Breederveld, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 1197.
12. W. Oppolzer, L. Bieber et E. Francotte, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4537.
13. a) C.A. Zezza et M.B. Smith, *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 1161.  
b) M.B. Smith, C-J. Wang, P.F. Keusenkothen, B.T. Dembofsky, J.G. Fay, C.A. Zezza, T.W. Kwon, J. Sheu, Y.C. Son et R.F. Menezes, *Chem. Lett* **1992**, 247.
14. P. Kurtz et H. Disselnkötter, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1972**, *69*, 764.
15. J-C. Cuevas, P. Patil et V. Sniekus, *Tetrahedron. Lett.* **1989**, *30*, 5841.
16. C. Palomo, J.M. Aizpura, M. Legido, J.P. Picard, J. Dunogues et T. Constantieux, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903.
17. L. Berton et D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 3975.
18. J.B.F.N. Engberts et J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463.
19. a) A.D. Buss et S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1985**, 2307.  
b) B.E. Maryanoff et A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
20. a) N.L.J.M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, *103*, 305  
b) A. Redjal et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *19*, 1733.  
c) Des sélectivités cis ont été obtenues lors de condensations de type Wadsworth-Emmons entre différents aldéhydes et un certain nombre de phosphono esters par utilisation du mélange KHMDS / 18-crown-6 : W.C. Still et C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405; J.A. Marshall, B.S. Dehoff et D.C. Cleary, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1735.
21. a) N.L.J.M. Broekhof, P. van Elburg et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas* **1984**, *103*, 312.  
b) N.L.J.M. Broekhof, P. van Elburg, D.J. Hoff et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas* **1984**, *103*, 317.
22. C.A. Brown, *Synthesis* **1974**, 427.

23. De nombreux livres ont été écrits sur la synthèse, la pharmacologie et autres propriétés des isoquinolones, parmi lesquels :
- a) N.J. Mc Corkindale, "*The Alkaloids*", Vol VI, M.F. Grundon, senior reporter, The Chemical Society, London **1976**, Chap 8, et les volumes précédents de la série.
  - b) "*The Alkaloids : Chemistry and Physiology*", Vol. XV, R.H.F. Manske, ed., Academic Press, New York, **1975**, chap 3 et 5, et les volumes précédents de la série.
  - c) T. Kametani, "*The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*", Vol. 1, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, **1969**; Vol 2, Kinkodo Publishing Co., **1974**.
  - d) M. Shamma, "*The Isoquinolines Alkaloids*", Academic Press, New York, **1972**.
  - e) T. Kametani, K. Fukumoto, "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoquinolines, Part I*", G. Grethe; Ed., John Wiley, New York, **1981**, Vol. 38, p 139.
  - f) K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura, H. Homma, Japan Kokai Tokyo Koho **1969** 79 163 585, *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 8037; Japan Kokai Tokyo Kuho **1979** 79 92 997, *Chem. Abstr.* **1980**, 92,111 036; Ger. Offen.**1979** 2 828 529, *Chem. Abstr.* **1979**, 90,168 468.
24. M. Hanaoka, N. Kobayashi et C. Mukai., *Heterocycles* **1987**, 26, 1499.
25. M. Hanaoka, T. Motonishi, C. Mukai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 2253.
26. M. Hanaoka, N. Kobayashi, K. Shimada et C. Mukai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 677.
27. S. Shigeo, O. Osamu, K. Eiichi, N. Mitsuaki, M. Hidekazu, F. Khosuke, T. Motoaki (Maruko Pharmaceutical Co., Ltd.; Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) Fr. DE **1982** 2502619; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 71955.
28. K. Unverferth, R. Dörre, B. Körner, H. Scheibe et E. Morgensten, *Arch. Pharm* **1991**, 324, 809.
29. N.A. Santagati, E. Bousquet, G. Romeo, A. Caruso et A. Prato, *Bolletino. Chimico. Farmaceutio* **1986**, 125, 437.
30. P.A. Danchidge, C. Kaiser, M. Brenner, D. Gaitanopoulos, L.D. Davis, R. Lee Webb, J.J. Foley et H.M. Sarau, *J. Med. Chem* **1984**, 27, 28.
31. S. Kobayashi, T. Tokumoto et Z. Taira, *J. Chem. Soc. Chem. Comun* **1981**, 1043.
32. H. Hara, R. Shirai, O. Hoshino et B. Umezawa, *Heterocycles* **1983**, 20, 1945 et références citées.
33. V.G. Gore et N.S. Narasimhan, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* **1988**, 481.
34. N.S. Narasimhan et P.A. Patil, *J. Chem. Soc. Chem. Comun.* **1987**, 191.

35. D.J Dodsworth, M. Pia-Calcano, E. Ursula Ehrmann, A.M. Quesada, S.O. Nunez et P.G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1983**, 1453.
36. T.L. Gilchrist et R.J. Summersell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1988**, 2595.
37. C.C. Lopes, R.S.C. Lopes et A.V. Pinto, *J. Heterocycl. Chem* **1984**, *21*, 621.
38. J-C. Gramain et M-F. Lhomme, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, 141.
39. A. Couture, P. Granclaudon et S.O. Hooijer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4977.

## CONCLUSION

Le travail présenté dans ce mémoire porte donc sur l'examen des synthèses et réactivité d' $\alpha$ -metalloamines phosphorylées de type I et II (schemas 1 et 2). Les réactions qui y sont décrites s'appuient sur les trois propriétés essentielles de ces intermédiaires clés :

- le caractère nucléophile des  $\alpha$ -aminocarbénoïdes phosphorylés, aptitude mise à profit notamment dans diverses réactions de cyclocondensation mono et bimoléculaires illustrée par la voie A des deux schémas.

- le caractère ylurique de ces modèles qui permet leur engagement dans diverses réactions de type Wittig-Horner et la mise au point d'une nouvelle approche conceptuelle des charpentes indolique et isocarbostyril. Ce type d'exploitation correspond à la voie B.

- le caractère électrophile des groupements phosphorylés de ces composés polyfonctionnels (voie C) qui permet d'élargir la palette des réactions de Parham et la mise au point d'un nouveau principe d'inclusion de l'atome de phosphore dans un cycle à cinq chaînons.

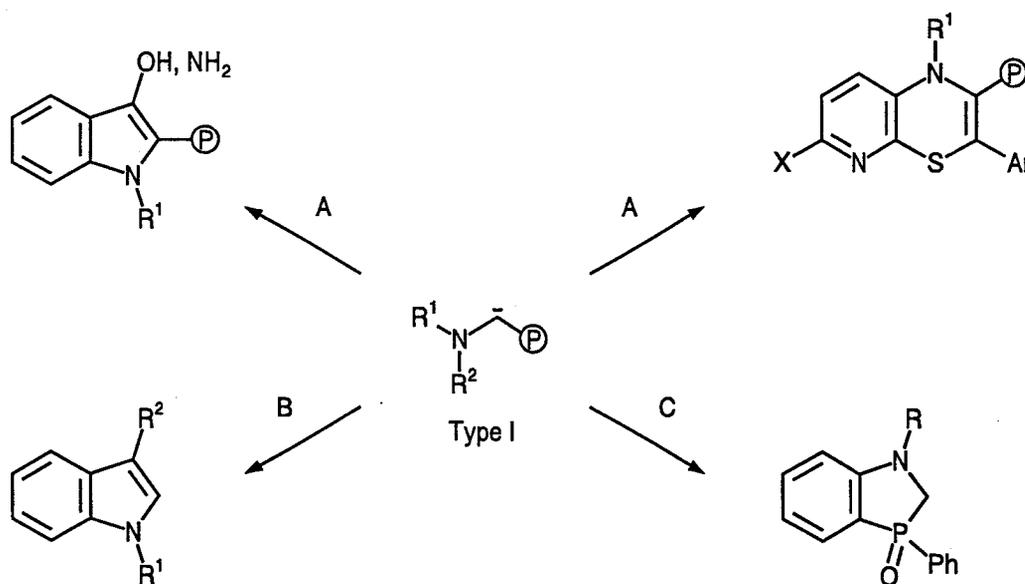


Schéma 1

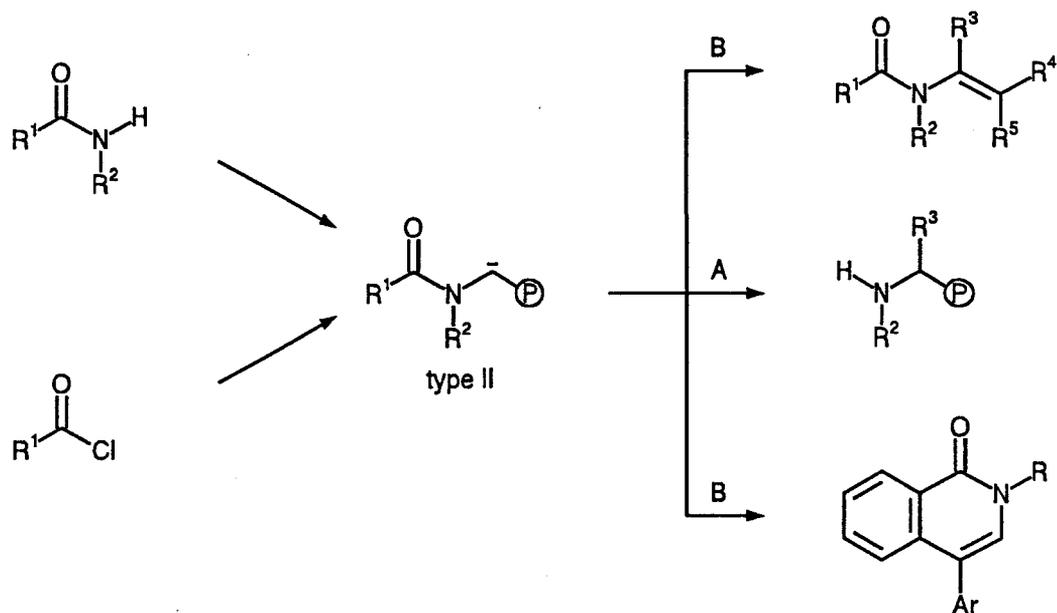


Schéma 2

Les schémas 1 et 2 illustrent l'éventail des nouveaux développements synthétiques envisageables à partir de ces entités anioniques. L'extrême diversité des familles de composés auxquelles elles permettent l'accès témoigne de leur remarquable potentialité synthétique, propriété qui peut incontestablement être mise à profit dans des programmes de recherche extrêmement diversifiés.



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## GENERALITES

Les spectres de RMN du proton, du carbone et du phosphore ont été réalisés sur un appareil BRUKER AM 300 (en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10.

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil PERKIN 881.

La silice MERCK, KIESELGEL 60, 70-230 mesh a été utilisée pour les chromatographies sur colonne.

Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice MERCK, KIESELGEL GF<sub>254</sub> 60.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

Le centre de microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des composés nouveaux.

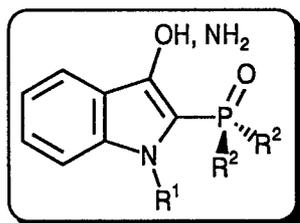
Les abréviations suivantes ont été employées: (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, m (massif non résolu), br.s (singulet large).

Les références concernant les méthodes de synthèse et/ou les produits préparés décrits dans la littérature sont indiquées entre parenthèses dans le texte.

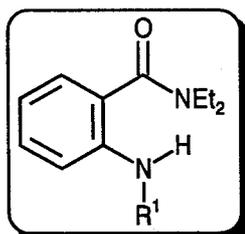
**Partie expérimentale**  
**relative au CHAPITRE I**

**UTILISATION DU CARACTERE NUCLEOPHILE**  
**DES  $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I**  
**DANS UN PROCESSUS D'ANNELATION**  
**MONO ET BIMOLECULAIRE.**

**I. SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-3-HYDROXY-ET 3-AMINO-2-DIPHENYL-  
PHOSPHINOYL ET 2-DIMETHOXYPHOSPHORYL-1*H*-INDOLES**



**A/ SYNTHÈSE DES 2-ALKYLAMINO-*N,N'*-DIETHYLBENZAMIDES 3a-f**



## 1°/ Synthèse des composés 3a-f

### a) Préparation des anhydrides *N*-alkyl isatoïques 5b,c (I)

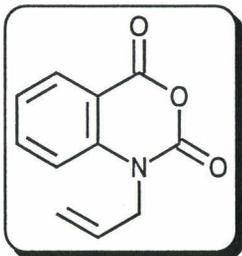
Une solution d'anhydride isatoïque (4.08 g, 0.025 mole) dans le diméthylformamide (20 ml) est additionnée sous courant d'azote à de l'hydrure de sodium 50 % (1.30 g, 0.027 mole) recouvert par 5 ml du même solvant.

Au bout de 20 minutes, le milieu réactionnel est additionné d'une solution de réactif alkylant (0.030 mole) dans le diméthylformamide (5 ml) et maintenu sous agitation pendant une heure.

Après élimination du diméthylformamide par distillation sous vide poussé (0.02 mm de Hg), le brut est jeté dans 100 ml d'eau, décanté et extrait par 5 fois 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Composé	5b	5c
Rdt (%)	86	81

#### ♦ Anhydride *N*-allylisatoïque 5b

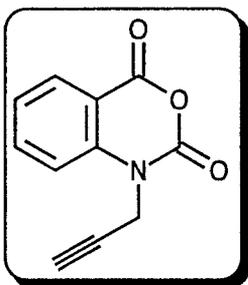


**Point de fusion** (°C) : 102-103 (Lit. (I) 102-104)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.72 (d, *J*=4.8, 2H, NCH<sub>2</sub>); 5.28 (dd, *J*=0.9, 17.2, 1H, CH<sub>2</sub>); 5.33 (dd, *J*=0.9, 10.5, 1H, CH<sub>2</sub>); 6.00 (m, 1H, CH); 7.08-8.33 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 203 (M<sup>+</sup>, 30); 159 (33); 130 (100); 104 (14)

♦ Anhydride *N*-propargylisatoïque 5c



**Point de fusion** (°C) : 132-133 (Lit. (1) 132-134)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.38 (t, *J*=2.6, 1H, CH); 4.88 (d, *J*=2.6, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.17-8.33 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

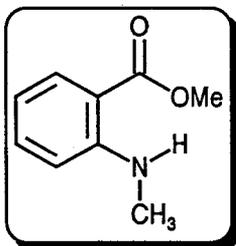
**Spectre de masse** *m/z* : 201 (M<sup>+</sup>, 30); 156 (40); 129 (100); 102 (64)

b) Préparation des 2-alkylaminobenzoates de méthyle 6a-c (2)

A une suspension d'anhydride *N*-alkyl isatoïque (0.05 mole) dans le méthanol absolu (50 ml) sont ajoutées 4 pastilles de soude. Le tout est chauffé à 60 °C jusqu'à cessation du dégagement gazeux (environ 30 mn). Après filtration et élimination du méthanol sous pression réduite, le brut est distillé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

Composé	6a	6b	6c
Rdt (%)	95	95	92

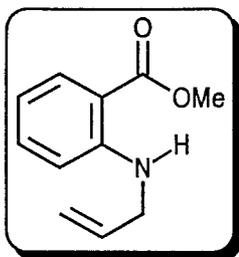
♦ 2-méthylaminobenzoate de méthyle 6a (2)



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.48-8.02 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.55 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 165 (M<sup>+</sup>, 100); 134 (M<sup>+</sup>-OMe, 80)

♦ 2-allylaminobenzoate de méthyle 6b

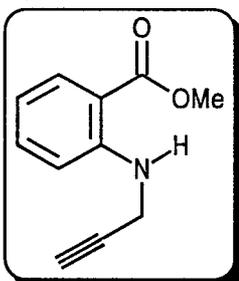


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.72 (d, *J*=4.8, 2H, NCH<sub>2</sub>); 5.28 (dd, *J*=1.0, 17.1, 1H, CH); 5.36 (dd, *J*=1.0, 10.3, 1H, CH); 6.00 (m, 1H, CH); 6.42-8.08 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.92 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 191 (M<sup>+</sup>, 100); 159 (M<sup>+</sup>-OMe, 85); 130 (91)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	C:69.09; H:6.85; N:7.32; O:16.73
	trouvé	C:68.86; H:6.53; N:7.01; O:17.03

♦ 2-propargylaminobenzoate de méthyle 6c



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.22 (t, *J*=2.5, 1H, CH); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.04 (dd, *J*=2.5, 5.8, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6.56-8.08 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.87 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 189 (M<sup>+</sup>, 100); 156 (M<sup>+</sup>-OMe, 90); 129 (95)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	C:69.83; H:5.86; N:7.40; O:16.91
	trouvé	C:69.56; H:5.53; N:7.59; O:16.55

c) Préparation des composés 3a-c (3)

A une solution de diéthylamine (4.8 g, 66 mmole) dans l'éther éthylique anhydre (60 ml) refroidie à 0 °C à l'aide d'un bain de glace est additionnée une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (41 ml, 66 mmole).

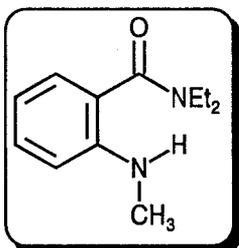
Après 30 mn, une solution de 2-alkylaminobenzoate de méthyle **6a-c** (33 mmole) dans l'éther éthylique (30 ml) est additionnée goutte à goutte. On note une élévation de la température ainsi que l'apparition d'un précipité orangé.

Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant une heure puis versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther éthylique (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le solide brut récupéré est lavé à l'éther de pétrole puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements globaux correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau III p 31.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 3a-c

### ♦ 2-méthylamino-*N,N*-diéthylbenzamide **3a**



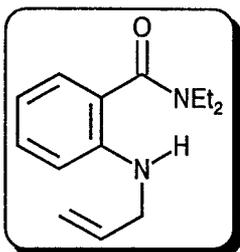
**Point de fusion** (°C) : 57-58 (Lit. (4) 51)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.20 (t, J=7.2, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.90 (d, J=5.0, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.45 (q, J=7.2, 4H, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.70 (br.s, 1H, NH); 6.40-6.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.25-8.00 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** m/z : 206 (M<sup>+</sup>, 33); 134 (M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>, 100); 105 (PhCO, 32); 72 (NEt<sub>2</sub>, 83)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3380 (NH); 1620 (C=O)

♦ 2-allylamino-*N,N*-diéthylbenzamide 3b



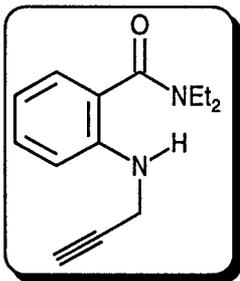
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.17 (t, *J*=7.2, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.45 (q, *J*=7.2, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (d, *J*=4.8, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4.90 (br.s, 1H, NH); 5.13 (dd, *J*=1.0, 10.5, 1H, CH); 5.20 (dd, *J*=1.0, 18.1, 1H, CH); 5.92 (m, 1H, CH); 6.50-6.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.00-7.40 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 232 (M<sup>+</sup>, 80); 159 (M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>, 100); 130 (66); 72 (NEt<sub>2</sub>, 56)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 3370 (NH); 1620 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C:72.38; H:8.68; N:12.06; O:6.89
	trouvé	C:72.62; H:8.50; N:12.01; O:6.94

♦ 2-propargylamino-*N,N*-diéthylbenzamide 3c



**Point de fusion** (°C) : 63-64

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.15 (t, *J*=7.0, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.17 (t, *J*=2.4, 1H, HC); 3.40 (q, *J*=7.0, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.89 (dd, *J*=2.4, 5.4, 2H, CH<sub>2</sub>C); 5.03 (br.s, 1H, NH); 6.53-7.43 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 230 (M<sup>+</sup>, 22); 188 (42); 156 (74); 130 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3375 (NH); 1625 (C=O)

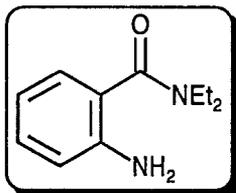
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	C:73.01; H:7.88; N:12.16; O:6.95
	trouvé	C:72.85; H:7.90; N:11.89; O:7.12

### 3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 3d

#### a) Préparation du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide 4

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **3a-c** (p 159) en prenant le 2-aminobenzoate de méthyle commercial comme produit de départ (Rdt 74 %).

#### ♦ 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide 4



**Point de fusion** (°C) : 72-73 (Lit. (5) 73-74)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.18 (t, *J*=7.2, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.44 (q, *J*=7.2, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.16 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.59-7.28 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 184 (M<sup>+</sup>, 85); 120 (M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>, 100)

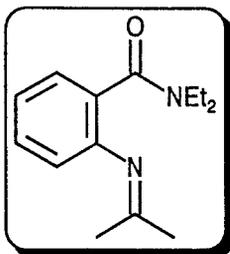
#### b) Préparation du 2-isopropylidèneamino-*N,N*-diéthylbenzamide (6)

Une solution d'acétone (5.8 g, 0.1 mole) dans l'éther éthylique anhydre (33 ml) est additionnée à du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide **4** (9.2 g, 0.05 mole) ainsi qu'à 30 g de tamis moléculaires 4 Å préalablement activés à la température de 150 °C

La température du mélange réactionnel est ensuite maintenue à 0 °C pendant 12 heures puis de nouveau 12 heures à cette même température en ayant pris soin de renouveler les tamis moléculaires.

Les solvants sont éliminés sous pression réduite et l'imine distillée sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

♦ 2-isopropylidèneamino- *N,N*-diéthylbenzamide



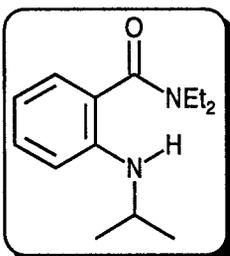
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.04 (t, *J*=7.1, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.20 (q, *J*=7.1, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.50-7.38 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

c) Préparation du composé **3d**

L'imine (23.2 g, 0.1 mole) est solubilisée dans 50 ml de méthanol absolu et additionnée de borohydrure de sodium (3.8 g, 0.1 mole). Au cours de cette opération la température du milieu réactionnel doit être maintenue en dessous de 20 °C à l'aide d'un bain (eau-glace).

Au bout d'une heure, le brut est jeté dans 100 ml d'eau distillée puis extrait à l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé a été répertorié dans le tableau III p 31.

♦ 2-isopropylamino-*N,N*-diéthylbenzamide **3d**



**Point de fusion** (°C) : 45-46

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.14 (t, *J*=7.1, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.17 (d, *J*=6.2, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (q, *J*=7.0, 4H, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.52 (m, 1H, CH); 4.36 (br.s, 1H, NH); 6.42-7.37 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 234 (M<sup>+</sup>, 25); 188 (53); 161 (100); 130 (66)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3380 (NH); 1625 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	C:71.76; H:9.46; N:11.95; O:6.83
	trouvé	C:71.95; H:9.35; N:12.22; O:6.56

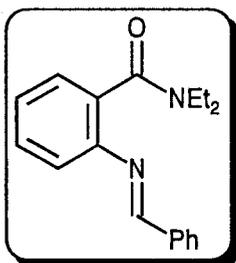
#### 4°/ Synthèse des composés 3e-f

##### a) Préparation du 2-benzylidèneamino et du 2-furfurylidèneamino-*N,N*-diéthylbenzamide (7)

Une solution composée de 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide (18.4 g, 0.1 mole) et d'aldéhyde (0.11 mole) dans le toluène (100 ml) est additionnée de 20 g de tamis moléculaires 4 Å et chauffée à reflux pendant 12 heures.

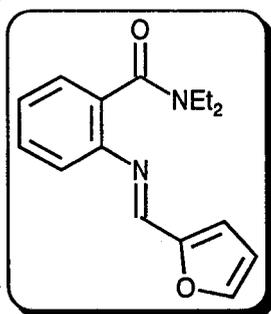
Après évaporation du toluène sous pression réduite, le benzaldéhyde en excès est éliminé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

##### ♦ 2-benzylidèneamino-*N,N*-diéthylbenzamide



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.05 (t, *J*=7.0, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.33 (q, *J*=7.0, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.62-7.92 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 8.46 (s, 1H, NCH)

##### ♦ 2-furfurylidèneamino-*N,N*-diéthylbenzamide



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.05 (t, *J*=7.2, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.16 (q, *J*=7.2, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.50 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.93 (dd, *J*=0.6, 3.5, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.00-7.33 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.57 (dd, *J*=0.6, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 8.24 (s, 1H, NCH)

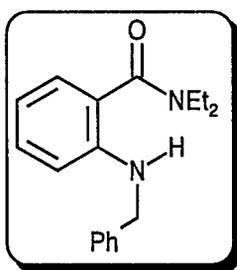
## b) Préparation des composés 3e-f

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse du composé **3d** p 162.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau III p 31.

### 5°/ Caractéristiques physiques des composés 3e-f

#### ♦ 2-benzylamino-*N,N*-diéthylbenzamide **3e**



**Point de fusion** (°C) : 69-70

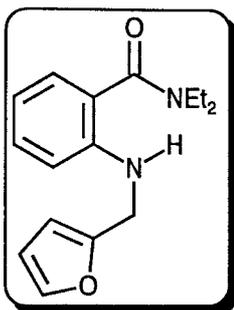
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.20 (t, *J*=7.2, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.45 (q, *J*=7.2, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.35 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.20 (br.s, 1H, NH); 6.50-6.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.00-7.40 (m, 7H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 282 (M<sup>+</sup>, 35); 208 (32); 180 (100); 74 (85)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3370 (NH); 1620 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	C:76.56; H:7.85; N:9.92; O:5.67
	trouvé	C:76.46; H:7.90; N:9.76; O:5.39

♦ 2-furfurylamino-*N,N*-diéthylbenzamide 3f



**Point de fusion** (°C) : 40-41

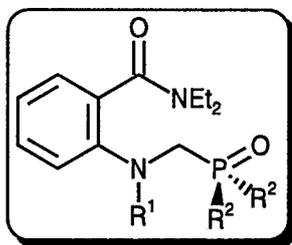
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.20 (t, *J*=7.2, 6H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.40 (q, *J*=7.2, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.30 (d, *J*=5.2, 2H, NCH<sub>2</sub>Fu); 5.11 (br.s, 1H, NH); 6.10-6.30 (m, 2H, H<sub>furanne</sub>); 6.50-7.40 (m, 3H, H<sub>arom+furanne</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 272 (M<sup>+</sup>, 53); 198 (M<sup>+</sup>-FuCH<sub>2</sub>, 21); 81 (FuCH<sub>2</sub>, 76); 72 (NEt<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3370 (NH); 1620 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C:70.56; H:7.40; N:10.29; O:11.75
	trouvé	C:70.76; H:7.18; N:10.45; O:11.71

**B/ SYNTHÈSE DES 2-(*N*-ALKYLDIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO)-*N',N'*-DIETHYLBENZAMIDES ET DES 2-(*N*-ALKYLDIMETHOXYPHOSPHORYLMETHYLAMINO)-*N',N'*-DIETHYLBENZAMIDES 7a-f et 8a,e**



**1° Synthèse des composés 7a-f**

**a) Préparation des 2-(*N*-alkyléthoxyméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamides 9a-f (8)**

Une suspension d'amine (0.01 mole) et de paraformaldéhyde (0.3 g, 0.01 mole) dans 15 ml d'éthanol absolu et 20 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 12 heures. Après évaporation des solvants sous pression réduite, l'excès de paraformaldéhyde est éliminé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

## b) Préparation des composés 7a-f (9)

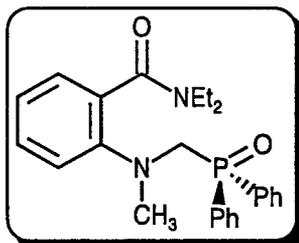
Les *N,O*-acétals (0.01 mole) précédemment obtenus sont dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé et additionnés d'une solution de chlorodiphénylphosphine (2.20 g, 0.01 mole) dans le même solvant (5 ml). Lors de cette opération le mélange réactionnel doit être maintenu sous atmosphère d'argon à une température inférieure à 50 °C (bain eau-glace).

Après 30 minutes, 3 g de carbonate de sodium sont introduits par petites quantités afin de détruire les traces d'acide chlorhydrique provenant d'un début d'hydrolyse de la chlorodiphénylphosphine. Après filtration, le brut est jeté dans 200 ml d'hexane et abandonné à 0 °C pendant 12 heures. Le résidu huileux est ensuite séparé de l'hexane et chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau V p 34.

### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 7a-f

#### ♦ 2-(*N*-méthyldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamide 7a



**Point de fusion** (°C) : 123-124

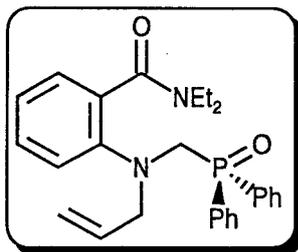
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.82 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.09 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.75, 3.00 (2 dq, *J*= 7.2, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 3.05 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.26, 3.58 (2 dq, *J*=7.2, 13.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 3.91 (dd, *J*=7.0, 15.0, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.37 (d, *J*=15.0, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 6.48-8.01 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 420 (M<sup>+</sup>, 2); 219 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 27); 201 (POPh<sub>2</sub>, 78); 86 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	C:71.41; H:6.95; N:6.66; O:7.61; P: 7.37
	trouvé	C:71.30; H:6.86; N:6.68; O:7.91; P:7.43

♦ 2-(*N*-allyldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamide 7b



**Point de fusion** (°C) : 112-113

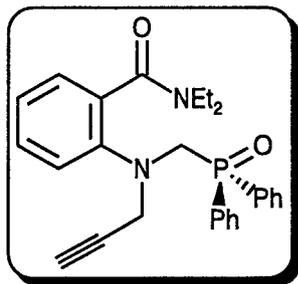
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.91 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.09 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.85, 3.01 (2 dq, *J*= 7.2, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.27, 3.74 (2 dq, *J*=7.2, 12.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.89 (dd, *J*=6.9, 14.7, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.00, 4.41 (2 dd, *J*=6.2, 12.5, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4.56 (d, *J*=14.7, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 5.15 (dd, *J*=1.5, 10.4, 1H, CH<sub>2</sub>=); 5.31 (dd, *J*=1.5, 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=); 5.69 (m, 1H, HC=); 6.71-7.96 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 446 (M<sup>+</sup>, 2) ; 245 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 31)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1440 (PPh); 1170 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P C:75.33; H:7.26; N:6.51; O:3.72; P:7.19  
trouvé C:75.60; H:7.36; N:6.45; O:3.42; P:7.37

♦ 2-(*N*-propargyldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamide 7c



**Point de fusion** (°C) : 141-142

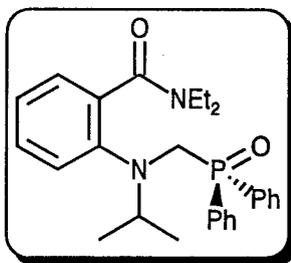
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.85 (t, *J*=7.1, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.13 (t, *J*=7.1, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 (t, *J*=2.4, HC); 2.68, 2.96 (2 br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.24, 3.65 (2 br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.10, 4.30 (2 br.s, 2H, CH<sub>2</sub>C); 4.30 (br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.91-7.78 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 444 (M<sup>+</sup>, 2); 243 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 25); 201 (POPh<sub>2</sub>, 22); 86 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1445 (PPh); 1180 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P C:75.68; H:6.82; N:6.54; O:3.73; P:7.23  
trouvé C:75.37; H:6.95; N:6.33; O:3.95; P:7.35

♦ 2-(*N*-isopropyldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N,N'*-diéthylbenzamide 7d



**Point de fusion** (°C) : 75-76

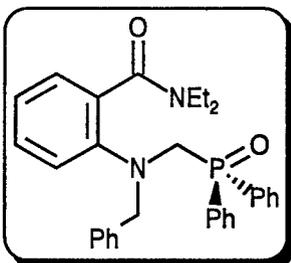
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.93 (t, *J*=7.1, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.96 (br.s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.13 (t, *J*=7.1, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.28 (br.s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.71, 3.14 (2 br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.14, 3.78 (2 br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.88, 4.30 (2 br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.19 (m, 1H, CH); 6.84-7.71 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 448 (M<sup>+</sup>, 2); 247 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 16)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1615 (C=O); 1445 (PPh); 1185 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	C:72.30; H:7.42; N:6.25; O:7.13; P:6.91
	trouvé	C:72.36; H:7.33; N:6.00; O:7.42; P:6.78

♦ 2-(*N*-benzyldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N,N'*-diéthylbenzamide 7e



**Point de fusion** (°C) : 177-178

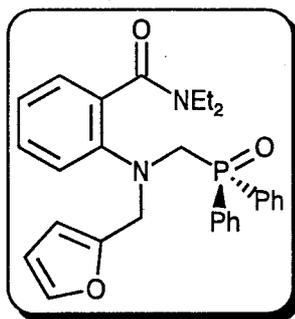
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.88 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.19 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.79, 3.21 (2 dq, *J*= 7.2, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.21, 3.86 (2 dq, *J*=7.2, 12.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.71 (dd, *J*=7.2, 15.0, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.59 (d, *J*=15.0, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.42, 5.13 (2 d, *J*=13.1, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.75-7.91 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 496 (M<sup>+</sup>, 2); 295 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 18); 201 (POPh<sub>2</sub>, 32); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	C:74.98; H:6.70; N:5.64; O:6.44; P:6.24
	trouvé	C:74.61; H:6.32; N:5.33; O:6.33; P:6.07

♦ 2-(*N*-furfuryldiphénylphosphinoylméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamide 7f



**Point de fusion** (°C) : 169-170

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.83 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.10 (t, *J*=7.2, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.77, 2.95 (2 dq, *J*= 7.2, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.22, 3.80 (2 dq, *J*=7.2, 12.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.70 (dd, *J*=7.0, 14.8, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.58 (d, *J*=15.0, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.34, 5.05 (2 d, *J*=13.0, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.25 (d, *J*=3.2, 1H, H<sub>furanne</sub>); 5.91 (dd, *J*=1.9, 2.9, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.05-8.02 (m, 15H, H<sub>arom+furanne</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 486 (M<sup>+</sup>, 3); 285 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 13); 201 (POPh<sub>2</sub>, 22); 81 (FuCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1445 (PPh); 1185 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P	C:71.59; H:6.42; N:5.76; O:9.86; P:6.37
	trouvé	C:71.28; H:6.41; N:5.84; O:9.50; P:6.51

### 3°/ Synthèse des composés 8a,e

#### a) Préparation des 2-(*N*-alkyléthoxyméthylamino)-*N',N'*-diéthylbenzamides

Le mode opératoire concernant la synthèse des *N,O*-acétals est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 9a-f p 165.

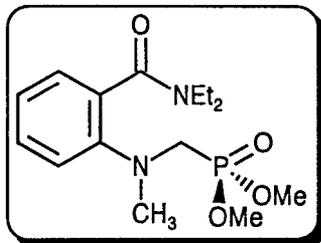
#### b) Préparation des composés 8a,e (10)

Les *N,O*-acétals (0.05 mole) sont additionnés à du diméthyl phosphite (6.6 g, 0.06 mole) puis chauffés à 100 °C pendant 1 heure. L'excès de diméthyl phosphite est éliminé sous vide poussé (0.02 mm de Hg). Les composés obtenus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés sont indiqués dans le tableau V p 34.

#### 4°/ Caractéristiques physiques des composés 8a,e

##### ♦ 2-(*N*-méthyldiméthoxyphosphorylamino)-*N'*,*N'*-diéthylbenzamide 8a



**Point de fusion** (°C) : 45-46

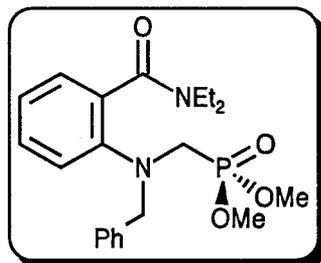
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.96 (t, *J*=7.3, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (t, *J*=7.3, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.77, 3.03 (2 dq, *J*= 7.3, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.27, 3.60 (2 dq, *J*=7.3, 13.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.37 (dd, *J*=14.5, 16.3, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 3.83 (d, *J*=14.5, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 6.60-7.44 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 328 (M<sup>+</sup>, 3); 219 (M<sup>+</sup>-PO(OMe)<sub>2</sub>, 7); 110 (HPO(OMe)<sub>2</sub>, 100); 109 (PO(OMe)<sub>2</sub>, 38)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1250 (P=O); 1180 (PO)

**Analyse** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P C:54.87; H:7.67; N:8.53; O:19.49; P:9.43  
trouvé C:54.50; H:7.62; N:8.41; O:19.65; P:9.23

##### ♦ 2-(*N*-benzyldiméthoxyphosphorylamino)-*N'*,*N'*-diéthylbenzamide 8e



**Point de fusion** (°C) : 61-62

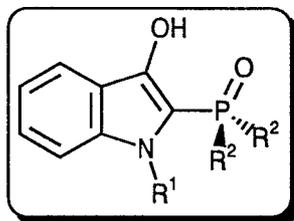
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.02 (t, *J*=7.3, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.27 (t, *J*=7.3, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.81, 2.96 (2 dq, *J*= 7.3, 15.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.25, 3.79 (2 dq, *J*=7.3, 12.0, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.43 (dd, *J*=14.9, 16.5, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.03 (d, *J*=14.9, 1H, NCH<sub>2</sub>P); 4.34, 5.05 (2 d, *J*=12.9, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6.51-7.33 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 404 (M<sup>+</sup>, 2); 313 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 5); 295 (M<sup>+</sup>-PO(OMe)<sub>2</sub>, 10); 109 (PO(OMe)<sub>2</sub>, 22); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1250 (P=O); 1180 (PO)

**Analyse** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P C:62.36; H:7.23; N:6.93; O:15.82; P:7.66  
trouvé C:62.01; H:7.26; N:6.69; O:15.44; P:7.72

**C/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 2-DIMETHOXY  
PHOSPHORYL-3-HYDROXY-1H- INDOLES 1a-f et 2a,e**



**1° Synthèse des composés 1a-f et 2a,e**

Une solution d'amine phosphorée (10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est refroidie à -35 °C à l'aide d'un bain carboglace-acétone puis traitée, sous atmosphère inerte, par une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium (6.9 ml, 11 mmole).

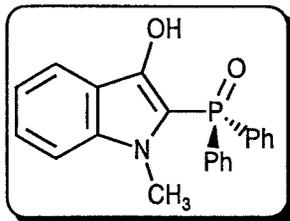
La température du milieu réactionnel est maintenue à -35 °C pendant 30 mn puis ramenée à l'ambiante.

Après hydrolyse, extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est trituré dans l'éther éthylique. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau VI p 36.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 1a-f et 2a,e

### ♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1a



**Point de fusion** (°C) : 228-229

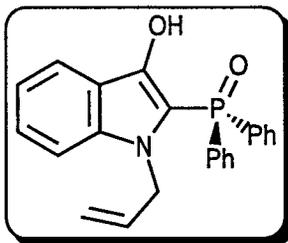
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.00-8.05 (m, 14H, H<sub>arom</sub>); 10.00 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 347 (M<sup>+</sup>, 49); 201 (POPh<sub>2</sub>, 36); 185 (PPh<sub>2</sub>, 35); 146 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 31); 77 (Ph, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3395 (OH); 1435 (PPh); 1145 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>P C:71.58; H:6.58; N:3.97; O:9.08; P:8.79  
trouvé C:71.19; H:6.72; N:3.67; O:9.23; P:8.45

### ♦ *N*-allyl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1b



**Point de fusion** (°C) : 180-181

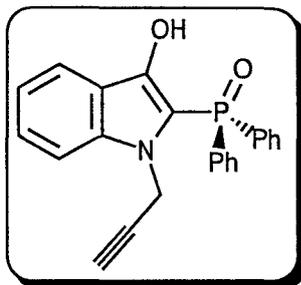
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.30 (dd, *J*=1.9, 3.1, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4.50-4.70 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 5.00 (m, 1H, HC=); 6.80-8.00 (m, 14H, H<sub>arom</sub>); 10.10 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 373 (M<sup>+</sup>, 49); 201 (POPh<sub>2</sub>, 98); 185 (PPh<sub>2</sub>, 100); 172 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 43)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3390 (OH); 1445 (PPh); 1140 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>P C:72.99; H:5.40; N:3.75; O:8.57; P:8.30  
trouvé C:73.63; H:5.07; N:3.79; O:8.48; P:8.44

♦ *N*-propargyl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1c



**Point de fusion** (°C) : 185-186

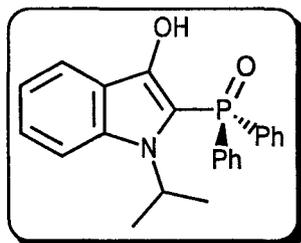
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.00 (t, *J*=2.5, HC); 4.38 (d, *J*=2.5, 2H, CH<sub>2</sub>C); 6.82-8.14 (m, 14H, H<sub>arom</sub>); 10.10 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 371 (M<sup>+</sup>, 31); 332 (10); 201 (POPh<sub>2</sub>, 72); 185 (PPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3395(OH); 1445 (PPh); 1140 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> P	C:74.39; H:4.89; N:3.77; O:8.62; P:8.34
	trouvé	C:74.21; H:4.92; N:3.45; O:8.50; P:8.63

♦ *N*-isopropyl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1d



**Point de fusion** (°C) : 200-201

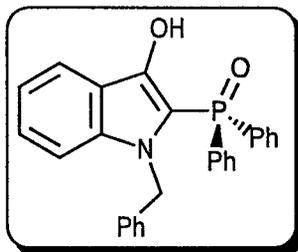
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.16 (d, *J*=7.2, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.97 (m, 1H, CH); 6.92-8.12 (m, 14H, H<sub>arom</sub>); 10.21 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 375 (M<sup>+</sup>, 48); 332 (21); 201 (POPh<sub>2</sub>, 29); 185 (PPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3395(OH); 1430 (PPh); 1145 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> P	C:73.59; H:5.91; N:3.73; O:8.52; P:8.25
	trouvé	C:73.48; H:5.88; N:3.84; O:8.51; P:7.96

♦ *N*-benzyl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1e



**Point de fusion** (°C) : 175-176

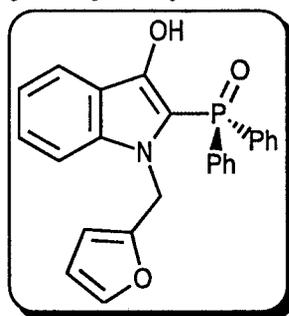
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6.70-8.00 (m, 14H, H<sub>arom</sub>); 10.00 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 423 (M<sup>+</sup>, 8); 332 (10); 222 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 14); 201 (POPh<sub>2</sub>, 19); 185 (PPh<sub>2</sub>, 39); 183 (PPh<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>, 38); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3400 (OH); 1430 (PPh); 1150 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> P	C:76.58; H:5.24; N:3.31; O:7.56; P:7.31
	trouvé	C:76.36; H:5.25; N:3.70; O:7.86; P:7.02

♦ *N*-furfuryl-2-diphénylphosphinoyl-3-hydroxy-1*H*-indole 1f



**Point de fusion** (°C) : 189-190

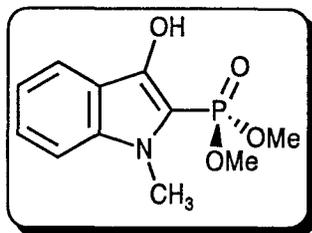
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N); 5.20-5.90 (m, 2H, H<sub>furanne</sub>); 7.05-8.00 (m, 15H, H<sub>arom+furanne</sub>); 10.00 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 413 (M<sup>+</sup>, 18); 322 (M<sup>+</sup>-FuCH<sub>2</sub>, 29); 212 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 19); 201 (POPh<sub>2</sub>, 31); 185 (PPh<sub>2</sub>, 86); 183 (PPh<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>, 65); 81 (FuCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3400 (OH); 1430 (PPh); 1150 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> P	C:75.56; H:5.07; N:3.52; O:8.05; P:7.79
	trouvé	C:75.18; H:5.12; N:3.29; O:8.30; P:7.80

♦ *N*-méthyl-2-diméthoxyphosphoryl-3-hydroxy-1*H*-indole 2a



**Point de fusion** (°C) : 109-110

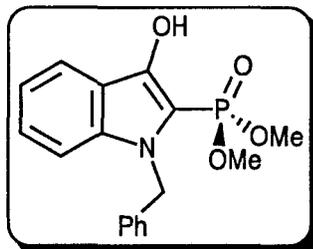
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.80-7.45 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 8.40 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 255 (M<sup>+</sup>, 100); 146 (M<sup>+</sup>-PO(OMe)<sub>2</sub>, 32)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3230 (OH); 1340 (P=O); 1200 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> P	C:51.77; H:5.53; N:5.49; O:25.08; P:12.14
	trouvé	C:52.02; H:5.28; N:5.70; O:25.42; P:12.19

♦ *N*-benzyl-2-diméthoxyphosphoryl-3-hydroxy-1*H*-indole 2f



**Point de fusion** (°C) : 82-83

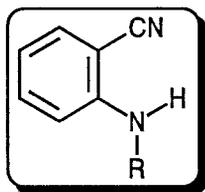
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6.75-7.40 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 8.50 (br.s, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 331 (M<sup>+</sup>, 15); 240 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 28); 222 (M<sup>+</sup>-PO(OMe)<sub>2</sub>, 25); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3235 (OH); 1345 (P=O); 1200 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> P	C:61.63; H:5.48; N:4.23; O:19.32; P:9.35
	trouvé	C:61.28; H:5.39; N:4.18; O:19.50; P:9.40

## D/ SYNTHESE DES 2-N-ALKYLAMINOBENZONITRILES 11a-c



### 1° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11a

#### a) Préparation du composé 11a par méthylation directe (11)

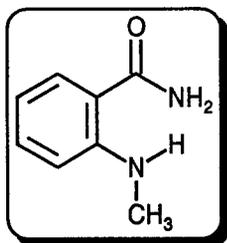
Une solution de 2-aminobenzonitrile (2.36 g, 0.02 mole) dans le diméthylformamide anhydre (15 ml) est additionnée d'oxalate de diméthyle (3.54 g, 0.03 mole) et de tertio-butylate de potassium (2.8 g, 0.025 mole) puis chauffée à reflux pendant 5 heures.

Après avoir éliminé les solvants sous pression réduite, le mélange réactionnel est jeté dans la glace puis conservé à 4 °C pendant 12 heures afin de parfaire la précipitation. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau, séché à l'étuve puis recristallisé dans le cyclohexane (Rdt 85 %).

#### b) Préparation du 2-N-méthylaminobenzamide 12 (12)

A une solution concentrée (33 %) d'ammoniaque (50 ml) est additionné sous agitation et par petites portions de l'anhydride *N*-méthyl isatoïque (17.7 g, 0.1 mole) finement pulvérisé. Après une heure, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, à l'éther de pétrole puis séché à l'étuve (50 °C) (Rdt 94 %).

#### ♦ 2-N-méthylaminobenzamide 12



**Point de fusion** (°C) : 159-160 (Lit. (2) 159-161); (Lit. (12) 162)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.88 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.88 (br.s, 1H, NH); 6.46-6.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.17-7.51 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 150 (M<sup>+</sup>, 100); 133 (M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>, 39); 105 (PhCO, 80)

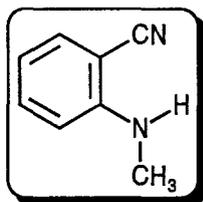
### c) Préparation du composé **11a** (*I3*)

Une solution de 2-*N*-méthylaminobenzamide (15.0 g, 0.1 mole) dans la pyridine (30 ml) est refroidie à 0 °C au moyen d'un bain de glace puis additionnée de POCl<sub>3</sub> (15.4 g, 0.1 mole) sous une vigoureuse agitation.

Après avoir maintenu l'agitation pendant 45 mn, le brut de réaction est jeté dans 400 ml d'eau glacée puis maintenu à 0 °C pendant 2 heures. Le solide récupéré est filtré, essoré puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène .

Le rendement global correspondant à la synthèse de ce composé a été répertorié dans le tableau VII p 40.

#### ♦ 2-*N*-méthylaminobenzonitrile **11a**



**Point de fusion** (°C) : 72-73 (Lit. (*II*) 69); (Lit. (*I3*) 73-74)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.91 (d, *J*=4.0, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.68 (br.s, 1H, NH); 6.47-7.89 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

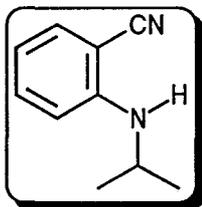
**Spectre de masse** *m/z* : 132 (M<sup>+</sup>, 100); 104 (PhCN, 51)

### 2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé **11b**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse du composé **3d** (p 162).

Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé a été répertorié dans le tableau VII p 40.

♦ 2-*N*-isopropylaminobenzonitrile 11b



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.26 (d, *J*=6.2, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.72 (m, 1H, CH); 4.33 (br.s, 1H, NH); 6.42-7.58 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

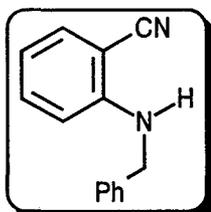
**Spectre de masse** *m/z* : 160 (M<sup>+</sup>, 26); 145 (100); 118 (19)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	C:74.97; H:7.55; N:17.48
	trouvé	C:74.78; H:7.64; N:17.32

**3° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11c**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse du composé 3e (p 164). Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé est indiqué dans le tableau VII p 40.

♦ 2-*N*-benzylaminobenzonitrile 11c

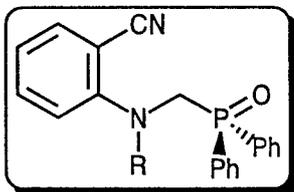


**Point de fusion** (°C) : 117-118 (Lit. (II) 117-119)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.44 (d, *J*=5.3, 2H, CH<sub>2</sub>N); 5.01 (br.s, 1H); 6.55-7.67 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 208 (M<sup>+</sup>, 40); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**E/ SYNTHÈSE DES 2-(N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO) BENZONITRILES 13a-c**



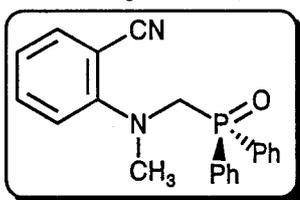
**1°/ Synthèse des composés 13a-c**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 7a-f (p 166).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau VIII p 41.

**2°/ Caractéristiques physiques des composés 13a-c**

♦ **2-(N-diphénylphosphino)méthyl-N-méthylamino)benzonitrile 13a**



**Point de fusion** (°C) : 115-116

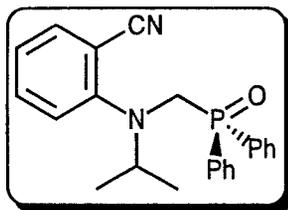
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.45 (d, J=3.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.65-7.93 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** m/z : 346 (M<sup>+</sup>, 45); 201 (POPh<sub>2</sub>, 92); 145 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 2225 (CN); 1440 (PPh); 1165 (P=O)

<b><u>Analyse</u></b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> OP	C:72.82; H:5.53; N:8.09; O:4.62; P:8.94
	trouvé	C:72.80; H:5.58; N:7.87; O:4.62; P:9.03

♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-isopropylamino)benzonitrile 13b



**Point de fusion** (°C) : 120-121

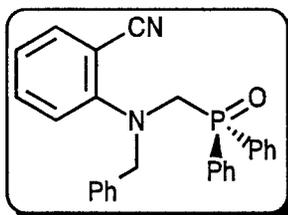
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.05 (d, *J*=6.7, 3H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.36 (d, *J*=6.7, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 3.67 (m, 1H, CH); 4.15 (d, *J*=7.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.87-8.02 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 374 (M<sup>+</sup>, 45); 201 (POPh<sub>2</sub>, 17); 173 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 2215 (CN); 1440 (PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OP	C:73.78; H:6.19; N:7.48; O:4.27; P:8.27
	trouvé	C:73.85; H:6.53; N:7.28; O:4.58; P:8.00

♦ 2-(*N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)benzonitrile 13c



**Point de fusion** (°C) : 101-102

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.31 (d, *J*=2.9, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.74 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.85-7.87 (m, 19H, H<sub>arom</sub>)

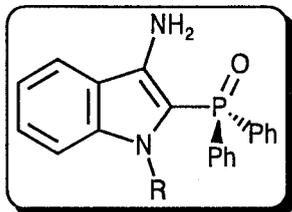
**Spectre de masse** *m/z* : 422 (M<sup>+</sup>, 43); 221 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 18); 173 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 2220 (CN); 1440 (PPh); 1170 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OP	C:76.76; H:5.49; N:6.63; O:3.79; P:7.33
	trouvé	C:77.05; H:5.56; N:6.40; O:4.05; P:7.51

## F/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-3-AMINO-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-INDOLES

### 10a-c



### 1° Synthèse des composés 10a-c

Une solution de diisopropylamine fraîchement distillée (1 g, 10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est refroidie à -35 °C au moyen d'un bain carboglace-acétone puis additionnée d'une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (6.9 ml, 11 mmole).

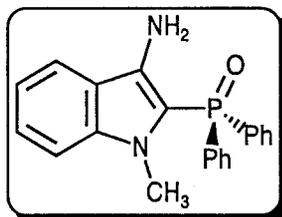
Après une heure, le diisopropylamide de lithium préparé est additionné d'une solution d'amine phosphorée (10 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml). La température du milieu réactionnel est maintenue à -35 °C pendant 30 mn puis ramenée à l'ambiante.

Après hydrolyse, extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous vide des solvants, le brut est trituré dans l'éther éthylique. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau IX p 42.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 10a-c

### ♦ *N*-méthyl-3-amino-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-indole 10a



**Point de fusion** (°C) : 138-149

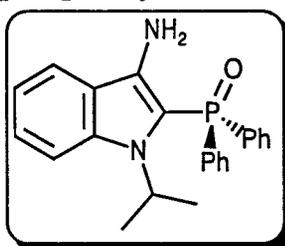
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.02-7.97 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 346 (M<sup>+</sup>, 41); 201 (POPh<sub>2</sub>, 11); 145 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 20); 91 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3450 (NH<sub>2</sub>); 1440 (PPh); 1160 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> OP	C:72.82; H:5.53; N:8.09; O:4.62; P:8.94
	trouvé	C:72.52; H:5.73; N:7.90; O:4.80; P:8.77

### ♦ *N*-isopropyl-3-amino-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-indole 10b



**Point de fusion** (°C) : 174-175

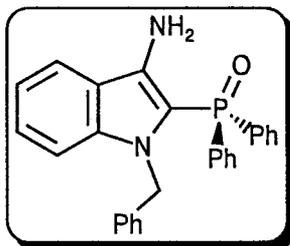
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.22 (d, *J*=8.4, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.14 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.48 (m, 1H, CH); 7.03-8.07 (m, 14 H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 374 (M<sup>+</sup>, 73); 201 (POPh<sub>2</sub>, 36); 173 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 47); 86 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3315 (NH<sub>2</sub>); 1450 (PPh); 1155 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OP	C:73.78; H:6.19; N:7.48; O:4.27; P:8.27
	trouvé	C:74.09; H:5.85; N:7.43; O:4.19; P:8.08

♦ *N*-benzyl-3-amino-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-indole 10c



**Point de fusion** (°C) : 123-124

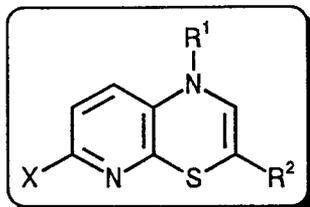
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.10 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.27 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.53-7.88 (m, 19H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 422 (M<sup>+</sup>, 84); 331 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 100); 221 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 36); 201 (POPh<sub>2</sub>, 22)

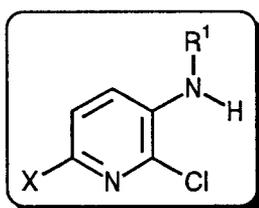
**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3210 (NH<sub>2</sub>); 1440 (PPh); 1170 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> OP	C:76.76; H:5.49; N:6.63; O:3.79; P:7.33
	trouvé	C:76.50; H:5.46; N:6.77; O:3.56; P:7.22

## II. SYNTHÈSE DE N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-PYRIDO[2,3-b][1,4]THIAZINES



### A/ SYNTHÈSE DES 3-(N-ALKYLAMINO)-2-CHLOROPYRIDINES 15-17



#### 1°/ Synthèse des composés 15-16

##### a) Préparation des 3-N-éthanoylamino-chloropyridines 18,19

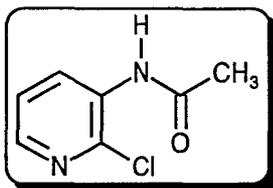
Une solution d'amine (0.1 mole) et d'anhydride acétique (10.4 ml, 0.11 mole) dans le toluène (200 ml) est chauffée à reflux pendant 1 heure.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante à l'aide d'un bain de glace, puis jeté dans 100 ml d'eau froide. L'acide acétique formé est neutralisé par de l'hydrogénocarbonate de sodium introduit par petites quantités sous vive agitation jusqu'à l'obtention d'un pH légèrement basique.

Le résidu solide obtenu après décantation, lavage à l'eau (2 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Composé	18	19
Rdt (%)	94	93

♦ 3-*N*-éthanoylamino-2-chloropyridine **18**

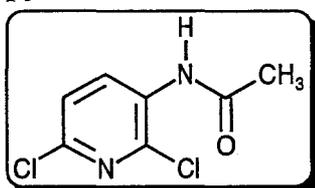


**Point de fusion** (°C) : 91-92

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.28 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 7.71 (br.s, 1H, NH); 7.26 (dd, *J*=4.7, 8.2, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 8.12 (dd, *J*=1.7, 4.7, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 8.71 (dd, *J*=1.7, 8.2, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 154 (M<sup>+</sup>, 22); 127 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 82); 91 (100); 78 (82)

♦ 3-*N*-éthanoylamino-2,6-dichloropyridine **19**



**Point de fusion** (°C) : 104-105

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.28 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 7.28 (d, *J*=8.6, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.42 (br.s, 1H, NH); 8.75 (d, *J*=8.6, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

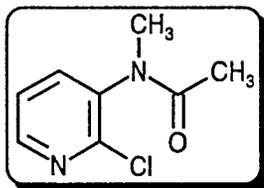
**Spectre de masse** *m/z* : 204 (M<sup>+</sup>, 18); 161 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 75); 126 (100); 112 (81)

b) Préparation des 3-(*N*-éthanoyl-*N*-méthylamino)-2-chloropyridines **20,21**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **5b,c** (p 156) en utilisant le sulfate de diméthyle comme réactif alkylant.

Composé	20	21
Rdt (%)	85	86

♦ 3-(*N*-éthanoyl-*N*-méthylamino)-2-chloropyridine 20

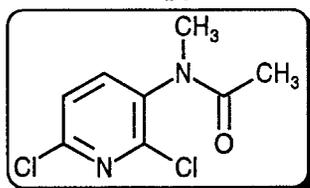


**Point de fusion** (°C) : 85-86

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.84 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.38 (dd, *J*=4.6, 7.9, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.70 (dd, *J*=2.0, 7.9, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 8.46 (dd, *J*=2.0, 4.6, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 184 (M<sup>+</sup>, 17); 141 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 70); 105 (35); 78 (100)

♦ 3-(*N*-éthanoyl-*N*-méthylamino)-2,6-dichloropyridine 21



**Point de fusion** (°C) : 113-115

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.39 (d, *J*=8.1, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.65 (d, *J*=8.1, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 218 (M<sup>+</sup>, 23); 175 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 72); 140 (70); 112 (100)

c) Préparation des composés 15, 16

Une solution d'amide (0.1 mole) dans un mélange d'éthanol (125 ml) et d'acide chlorhydrique (125 ml) est chauffée à reflux pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite afin de réduire son volume de 80 % puis basifié par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

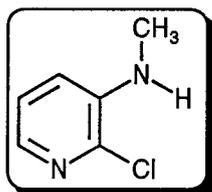
Après extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (30/70).

Composé	15	16
Rdt (%)	65	62

Les rendements globaux correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau XI p 49.

### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 15, 16

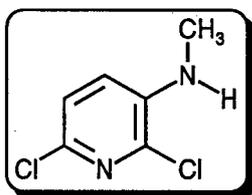
♦ 3-(*N*-méthylamino)-2-chloropyridine 15 (15)



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.87 (d, *J*=4.0, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.42 (br.s, 1H, NH); 6.84 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.12 (dd, *J*=4.6, 7.9, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.70 (dd, *J*=1.7, 4.6, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 142 (M<sup>+</sup>, 40); 127 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 65); 107 (M<sup>+</sup>-Cl, 21); 78 (100)

♦ 3-(*N*-méthylamino)-2,6-dichloropyridine 16



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.90 (d, *J*=5.3, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.38 (br.s, 1H, NH); 6.85 (d, *J*=8.3, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.17 (d, *J*=8.3, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 176 (M<sup>+</sup>, 31); 161 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 40); 141 (M<sup>+</sup>-Cl, 35); 112 (100)

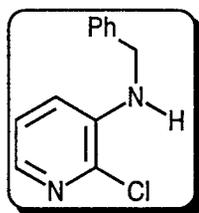
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	C:40.70; H:3.41; Cl:40.03; N:15.82
	trouvé	C:40.51; H:3.39; Cl:40.44; N:15.66

### 3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 17

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **3e,f** (p 164).

Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé est indiqué dans le tableau XI, p.49.

#### ♦ 3-(*N*-benzylamino)-2-chloropyridine 17



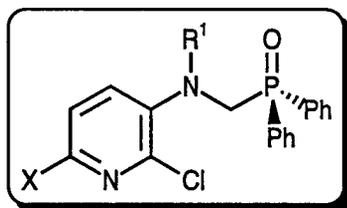
**Point de fusion** (°C) : 86-87

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.9 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.7 (br.s, 1H, NH); 6.8 (dd, *J*=1.8, 8.1, 1H, H<sub>Pyridine</sub>); 7.1 (dd, *J*=4.4, 8.1, 1H, H<sub>Pyridine</sub>); 7.7 (dd, *J*=1.8, 4.4, 1H, H<sub>Pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 220 (M<sup>+</sup>, 11); 218 (M<sup>+</sup>, 35); 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100)

**Analyse** calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub> C:65.91; H:5.07; Cl:16.21; N:12.81  
trouvé C:66.01; H:4.97; Cl:15.94; N:12.78

### B/ SYNTHESE DES 3-(*N*-ALKYL-*N*-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO)-2-CHLOROPYRIDINES 22-24



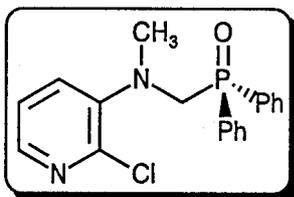
#### 1°/ Synthèse des composés 22-24

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **7a-f** (p 166).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés apparaissent dans le tableau XII p. 50.

### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 22-24

#### ♦ 3-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylamino)-2-chloropyridine 22



**Point de fusion** (°C) : 60-61

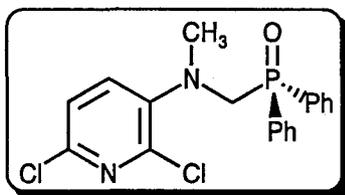
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 4.22 (d, *J*=3.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P) ; 6.99 (dd, *J*=4.5, 8.0, 1H, H<sub>Pyridine</sub>) ; 7.24-8.22 (m, 12H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 356 (M<sup>+</sup>, 30) ; 320 (M<sup>+</sup> - HCl, 16) ; 201 (POPh<sub>2</sub>, 74) ; 155 (M<sup>+</sup> - P(OPh)<sub>2</sub>)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh) ; 1180 (P=O)

**Analyse** : calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNOP C:63.96; H:5.09; Cl:9.94; N:7.85; O:4.48; P: 8.68  
trouvé C:63.49; H:5.55; Cl:9.54; N:7.85; O:4.45; P: 8.18

#### ♦ 3-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylamino)-2,6-dichloropyridine 23



**Point de fusion** (°C) : 75-76

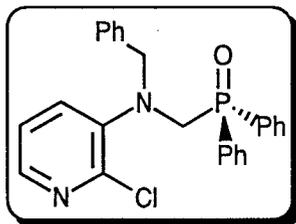
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 4.21 (d, *J*=2.9, 2H, NCH<sub>2</sub>P) ; 6.94 (d, *J*=8.0, 1H, H<sub>Pyridine</sub>) ; 7.04-8.12 (m, 11H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 390 (M<sup>+</sup>, 31) ; 354 (M<sup>+</sup> - HCl, 28) ; 201 (POPh<sub>2</sub>, 80) ; 189 (M<sup>+</sup> - P(OPh)<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh) ; 1180 (P=O)

**Analyse** : calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OP C:58.33; H:4.38; Cl:18.12; N:7.16; O:4.09; P:7.92  
trouvé C:58.59; H:4.52; Cl:17.71; N:6.87; O:3.91; P: 8.27

♦ 3-(*N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)-2-chloropyridine 24



**Point de fusion** (°C) : 86-87

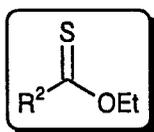
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.16 (d, *J*=2.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.70 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.86 (dd, *J*=4.5, 8.0, 1H, H<sub>Pyridine</sub>); 7.23-8.20 (m, 17H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 432 (M<sup>+</sup>, 30); 396 (M<sup>+</sup> - HCl, 13); 231 (M<sup>+</sup> - POPh<sub>2</sub>, 50); 201 (POPh<sub>2</sub>, 25); 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1180 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>OP C:69.37; H:5.12; Cl:8.19; N:6.47; O:3.70; P: 7.16  
trouvé C:69.43; H:5.11; Cl:8.22; N:6.58; O:4.12; P: 7.25

**C/ SYNTHÈSE DES ALKYL ET DES ARYLTHIOCARBOXYLATES D'ETHYLE (THIOESTERS) 25a-f**



**1° Synthèse des composés 25a-f**

**a) Préparation des imidates 26a-f (14)**

Une solution de nitrile (0.15 mole) et d'éthanol absolu (15 ml) dans le chloroforme (30 ml) est additionnée de gaz chlorhydrique anhydre (7 g, 0.2 mole) à la température d'environ -5 °C. Le mélange est maintenu pendant 4 heures à cette température puis conservé à 0 °C pendant 10 jours.

Le chlorhydrate d'imidoester cristallisé est recouvert de 200 ml d'éther éthylique anhydre, puis trituré et divisé au moyen d'une agitation vigoureuse en maintenant la température aux environs de 0 °C.

Le mélange réactionnel est ensuite porté et maintenu à une température de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  et traité par un courant d'ammoniac anhydre sous une vive agitation jusqu'à franche alcalinité.

Le chlorure d'ammonium formé est alors essoré sur fritté et lavé à deux reprises par de l'éther éthylique anhydre. Les solutions étherées contenant l'imido-ester libre sont concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est distillé sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

#### b) Préparation des composés 25a-f (14)

Dans une solution d'imidate (0.1 mole) dans la pyridine anhydre (30ml), refroidie à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  au moyen d'un bain de glace, on fait barbotter du sulfure d'hydrogène (7g, 0.2 mole).

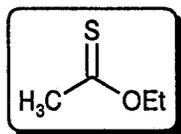
Après 12 heures à température ambiante, le tout est versé sur 300 ml d'un mélange eau-glace puis extrait à l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Les phases étherées sont ensuite lavées à l'aide d'une solution décimolaire d'acide chlorhydrique puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le résidu huileux obtenu est distillé.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été reportés dans le tableau XIII p.52.

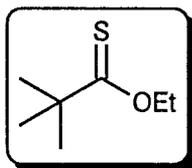
#### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 25a-f

##### ♦ Méthylthiocarboxylate d'éthyle 25a



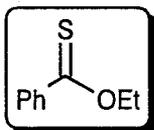
RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz, TMS) : 1.40 (t,  $J=7.2$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 4.50 (q,  $J=7.2$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

♦ Tertiobutylthiocarboxylate d'éthyle 25b



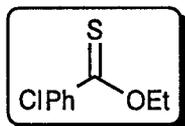
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.29 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 1.39 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.51 (q, *J*=7.0, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

♦ Phénylthiocarboxylate d'éthyle 25c



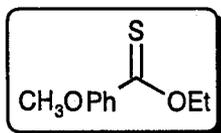
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.50 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.72 (q, *J*=7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.15-7.54 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 8.08-8.33 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

♦ 4-chlorophénylthiocarboxylate d'éthyle 25d



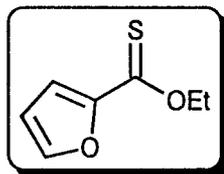
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.53 (t, *J*=7.2, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.74 (q, *J*=7.2, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.36 (d, *J*=9.0, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.15 (d, *J*=9.0, 2H, H<sub>arom</sub>)

♦ 4-méthoxythiocarboxylate d'éthyle 25e



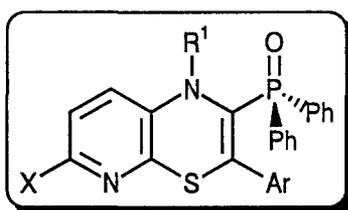
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.51 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.73 (q, *J*=7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.88 (d, *J*=9.0, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.21 (d, *J*=9.0, 2H, H<sub>arom</sub>)

♦ 2-furylthiocarboxylate d'éthyle 25f



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.49 (t, J=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.70 (q, J=7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.51 (dd, J=1.8, 3.6, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.26 (dd, J=0.8, 3.6, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.61 (dd, J=0.8, 1.8, H<sub>furane</sub>)

**D/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-3-ARYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-PYRIDO [2,3-B] [1,4] THIAZINES 27c-f, 28c ET 29c.**



**1° Synthèse des composés 27c-f, 28c et 29c**

Une solution d'amine phosphorée (5 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) est refroidie à la température de -35 °C à l'aide d'un bain carboglace-acétone et placée sous atmosphère inerte.

Une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (3.5 ml, 0.0055 mole) est alors coulée goutte à goutte. Il y a apparition d'une coloration rouge caractéristique du type de carbanion formé. Après 30 minutes, une solution de thioester (5.5 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est additionnée rapidement.

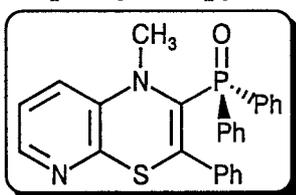
Après avoir laissé remonter la température du milieu réactionnel jusqu'à environ 20 °C, le mélange est porté à ébullition. Le tétrahydrofurane est alors chassé sous courant d'argon et soigneusement remplacé par la même quantité de dioxane anhydre.

Au bout de 2 heures et après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace et les produits extraits au dichlorométhane (3 fois 100 ml). L'huile récupérée après séchage et évaporation des solvants est chromatographiée sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau XIV p. 53.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 27c-f, 28c et 29c

- ♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-phényl-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazine 27c



**Point de fusion** (°C) : 189-190

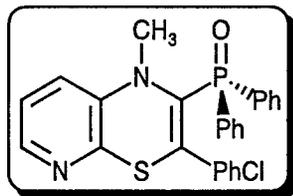
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.99 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.49 (dd, *J*=1.0, 8.8, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 6.82-7.82 (m, 16H, H<sub>arom</sub>); 8.12 (dd, *J*=1.0, 5.0, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 440 (M<sup>+</sup>, 21); 239 (M<sup>+</sup> - POPh<sub>2</sub>, 70); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OPS	C:70.89; H:4.81; N:6.36; O:3.63; P:7.03; S:7.28
	trouvé	C:70.51; H:4.81; N:5.93; O:7.04; P:6.92; S:7.03

♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazine 27*d*



**Point de fusion** (°C) : 189-190

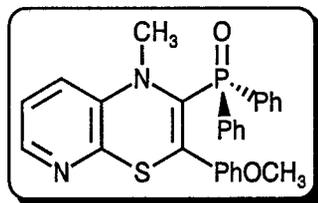
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.99 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.51 (dd, *J*=1.0, 8.2, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 6.75-7.78 (m, 15H, H<sub>arom</sub>); 8.11 (dd, *J*=1.0, 4.6, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 474 (M<sup>+</sup>, 37); 273 (M<sup>+</sup> - POPh<sub>2</sub>, 17); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1190 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>2</sub> OPS	C:65.75; H:4.24; Cl:7.46; N:5.90; O:3.37; P:6.52;
		S:6.75
	trouvé	C:65.80; H:4.39; Cl:7.33; N:5.91; O:3.62; P:6.81;
		S:6.54

♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-(4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrido [2,3-*b*] [1,4] thiazine 27*e*



**Point de fusion** (°C) : 194-195

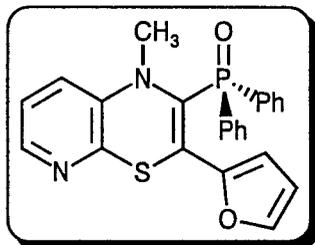
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>+H<sub>pyridine</sub>); 7.04 (dd, *J*=4.8, 8.0, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.14-7.61 (m, 13H, H<sub>arom</sub>); 8.08 (dd, *J*=1.0, 4.8, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 470 (M<sup>+</sup>, 38); 269 (M<sup>+</sup> - POPh<sub>2</sub>, 33); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> PS	C:68.92; H:4.93; N:5.95; O:6.80; P:6.58; S:6.81
	trouvé	C:68.63; H:4.82; N:5.73; O:6.95; P:6.43; S:6.72

♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-(2-furyl)-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazine 27f



**Point de fusion** (°C) : 177-178

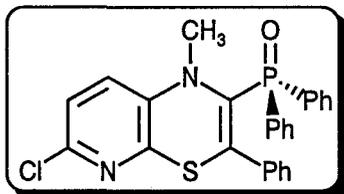
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.01 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.94 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.51 (m, 2H, H<sub>furanne+pyridine</sub>); 6.85-7.92 (m, 12H, H<sub>arom</sub>); 8.10 (dd, *J*=1.1, 4.8, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 430 (M<sup>+</sup>, 37); 229 (M<sup>+</sup> - PPh<sub>2</sub>, 39); 201 (PPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1195 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OPS	C:66.97; H:4.45; N:6.51; O:7.43; P:7.20; S:7.45
	trouvé	C:66.65; H:4.35; N:6.29; O:7.17; P:7.15; S:7.36

♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-7-chloro-3-phényl-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazine 28c



**Point de fusion** (°C) : 195-196

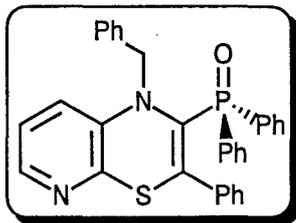
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.43 (d, *J*=9.0, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 6.84-7.85 (m, 16H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 474 (M<sup>+</sup>, 30); 273 (M<sup>+</sup> - PPh<sub>2</sub>, 19); 201 (PPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1190 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>2</sub> OPS	C:65.75; H:4.24; Cl:7.46; N:5.90; O:3.37; P:6.52; S:6.75
	trouvé	C:65.63; H:4.43; Cl:7.33; N:5.33; O:3.48; P:6.77; S:6.62

♦ *N*-benzyl-2-diphénylphosphinoyl-3-phényl-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazine 29c



**Point de fusion** (°C) : 197-198

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.43 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.54 (dd, *J*=1.0, 7.7, 1H, H<sub>pyridine</sub>); 7.01-7.83 (m, 21H, H<sub>arom</sub>); 8.11 (dd, *J*=1.0, 4.2, 1H, H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 516 (M<sup>+</sup>, 39); 425 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>Ph, 75); 315 (M<sup>+</sup> - POPh<sub>2</sub>, 80); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 91 (CH<sub>2</sub>Ph, 75)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1190 (P=O)

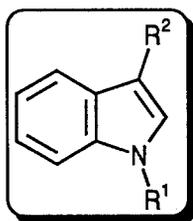
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> OPS	C:74.40; H:4.88; N:5.42; O:3.10; P:6.00; S:6.21
	trouvé	C:74.14; H:4.94; N:5.43; O:3.48; P:6.05; S:6.04

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

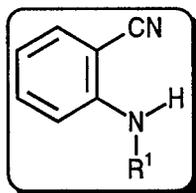
1. G.E. Hardtmann, G.Koletar, *J. Het. Chem.* **1975**, *12*, 565.
2. R.P. Staiger, E.B. Miller, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1214.
3. A. Couture, H. Cornet et P. Granclaudon, *Synthesis* **1991**, 1009.
4. K. Hasspachev, DOS 1091120, **1960**; Dr. K. Thomae GmbH; *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 7180.
5. P.A. Petyunin, Yu.V. Kozhenikov, *Zhur. Obshchei. Khim.* **1960**, *30*, 2028; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 6430h.
6. K. Taguchi, F.H. Westheimer, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
7. a) E.P. Kyba, *Org. Prep. Proced. Int.* **1970**, *2*, 149.  
b) L. Strekowski, M.T. Cegla, D.B. Harden, S-B. Kong, *J. Org. Chem* **1984**, *54*, 2464.
8. a) R.I. Kruglikova, G.R. Kalinina, Ya.V. Khaetskaya, G.S. Leonova, *J. Org. Chem. (USSR* **2**) **1966**, 1147.  
b) V.A. Anfinogenov, V.D. Filimonov, E.E. Sirotkina, *J. Org. Chem (USSR)* **1979**, *14*, 1605.
9. W. Dietsche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *21*, 712.
10. E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
11. J. Bergman, A. Brynolf, E. Vuorinen, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3689.
12. I.M. Heilbrom, F.N. Kitchen, E.B. Parkes, G.D. Sutton, *J. Chem. Soc.* **1925**, 2167.
13. E.C. Taylor, R.V. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2622.
14. P. Reynaud, R.C. Moreau, J.P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3628.
15. J.W. Clark-Lewis, M.J. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 442.

**Partie expérimentale**  
**relative au CHAPITRE II**

**MISE A PROFIT DU CARACTERE YLURIQUE DES**  
 **$\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I.**  
**NOUVELLE METHODE D'ELABORATION**  
**DE LA CHARPENTE INDOLIQUE**



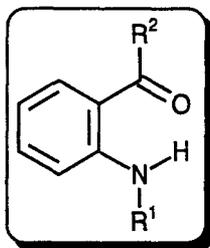
**A/ SYNTHESE DES 2-N-ALKYLAMINO BENZONITRILES 11a,c**



La synthèse et les caractéristiques physiques de ces produits ont été décrits p. 177.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau VII p. 40.

**B/ SYNTHÈSE DES 2-(N-ALKYLAMINOPHENYL) ALKYL ET ARYL CÉTONES 32a-f ET 33**



**1° Synthèse des composés 32a-f et 33**

**a) Préparation du 2-furyllithium (1)**

A une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (50 ml, 80 mmole) est ajouté à -78 °C sous argon, du furanne (5.45 g, 80 mmole). Le mélange est ramené à température ambiante puis agité pendant une heure.

**b) Préparation du 2-thiényllithium (2)**

A une solution (1.6 mole/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (50 ml, 80 mmole) est ajouté à -78 °C sous argon, du thiophène (6.75 g, 80 mmole). Le mélange est ramené à température ambiante puis agité pendant une heure.

**c) Préparation des composés 32a-f et 33 (3)**

Une solution de composé organométallique (78 mmole) est additionnée goutte à goutte à une solution de 2-*N*-alkylaminobenzonitrile **11a,c** (78 mmole) dans le tétrahydrofurane où l'éther éthylique à 0 °C sous atmosphère inerte.

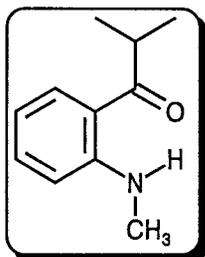
Le milieu réactionnel est maintenu à cette température pendant 5 heures puis est hydrolysé par une solution (60 ml) d'acide chlorhydrique (10 %).

Au bout de 30 mn, le milieu est alcalinisé à l'aide de 10 g de soude en pastilles, puis extrait à l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Après séchage et élimination des solvants sous pression réduite, les amino cétones brutes sont purifiées par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau I p. 66.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 32a-f et 33

### ♦ 2-(N-méthylaminophényl) isopropyl cétone 32a



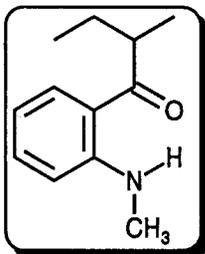
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.20 (d, J=6.9, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.90 (d, J=3.3, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.60 (m, 1H, CH); 6.55 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.70 (d, J=8.1, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.38 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.80 (d, J=7.9, 1H, H<sub>arom</sub>); 8.90 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** m/z : 177 (M<sup>+</sup>, 52); 134 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1665 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO	C:74.54; H:8.53; N:7.90; O:9.03
	trouvé	C:74.55; H:8.15; N:8.05; O:9.40

### ♦ 2-(N-méthylaminophényl) 1-méthylpropyl cétone 32b



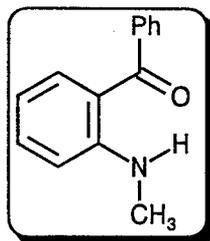
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 0.70 (t, J=7.4, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.16 (d, J=6.9, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 1.20 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.60 (m, 1H, CH); 3.00 (d, J=3.4, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.64 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.26 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.81 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 8.95 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** m/z : 191 (M<sup>+</sup>, 21); 134 (38); 48 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1660 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO	C:75.35; H:8.96; N:7.32; O:8.36
	trouvé	C:75.45; H:8.75; N:7.30; O:8.03

♦ 2-(*N*-méthylaminophényl) phényl cétone 32c



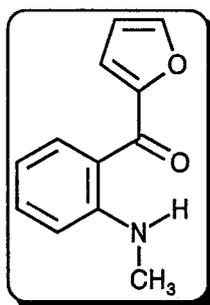
**Point de fusion** (°C) : 66-67 (Lit. (4) 66-67)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.50 (t, *J*=9.0, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.75 (d, *J*=8.5, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.40 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.55 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.55 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 211 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (CO)

♦ 2-(*N*-méthylaminophényl) 2-furyl cétone 32d



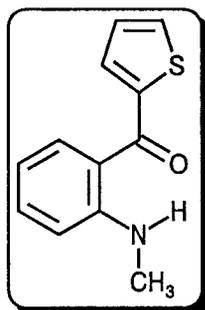
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.48 (dd, *J*=1.7, 3.6, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.57 (dd, *J*=0.8, 3.6, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.68 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.74 (dt, *J*=1.9, 7.2, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.31 (dt, *J*=2.4, 8.4, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.50 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.55 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 8.60 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 201 (M<sup>+</sup>, 39); 199 (46); 183 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1680 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	C:71.63; H:5.51; N:6.96; O:15.90
	trouvé	C:71.50; H:5.42; N:7.30; O:16.01

♦ 2-(*N*-méthylaminophényl) 2-thiényl cétone 32e



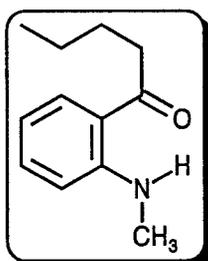
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.60 (t, *J*=8.1, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.70 (d, *J*=9.2, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.02 (dd, *J*=3.6, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.15 (dd, *J*=1.1, 3.6, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.31 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.41 (dd, *J*=1.1, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 8.65 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 217 (M<sup>+</sup>, 30); 215 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1680 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NOS	C:66.33; H:5.10; N:6.45; O:7.36; S:14.75
	trouvé	C:66.45; H:5.40; N:6.35; O:7.08; S:14.90

♦ 2-(*N*-méthylaminophényl) butyl cétone 32f



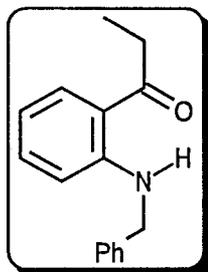
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.94 (t, *J*=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.69 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.88 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.92 (t, *J*=7.5, 2H, COCH<sub>2</sub>); 6.55-7.76 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 8.83 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 191 (M<sup>+</sup>, 56); 134 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1660 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO	C:75.35; H:8.96; N:7.32; O:8.36
	trouvé	C:75.45; H:9.05; N:7.12; O:8.50

♦ 2-(*N*-benzylaminophényl) éthyl cétone 33



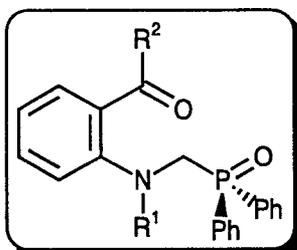
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.95 (t, *J*=7.2, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.56 (q, *J*=7.2, 2H, COCH<sub>2</sub>); 6.66 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.35 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.65 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 9.35 (br.s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 239 (M<sup>+</sup>, 26); 91(PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (CO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO	C:80.30; H:7.15; N:5.85; O:6.69
	trouvé	C:80.10; H:7.20; N:5.80; O:6.75

**C/ SYNTHÈSE DES 2-(*N*-ALKYL-*N*-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINO PHENYL ALKYL ET ARYL CETONES 34a-f et 35**



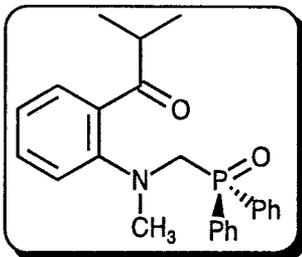
**1° Synthèse des composés 34a-f et 35**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 7a-f (p. 166).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés sont indiqués dans le tableau II p. 67.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 34a-f et 35

### ♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) isopropyl cétone 34a



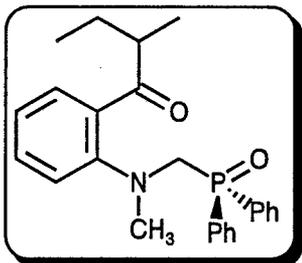
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.65 (d, *J*=6.7, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.10 (m, 1H, CH); 3.90 (d, *J*=4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.85 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.95 (d, *J*=8.0, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.05 (d, *J*=8.0, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.15 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.36 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.62 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 391 (M<sup>+</sup>, 1); 190 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 75); 91 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1680 (C=O); 1445 (PPh); 1180 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P C:73.64; H:6.69; N:3.58; O:8.17; P:7.91  
trouvé C:73.60; H:6.60; N:3.55; O:8.32; P:8.05

### ♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) 1-méthylpropyl cétone 34b



**Point de fusion** (°C) : 110-111

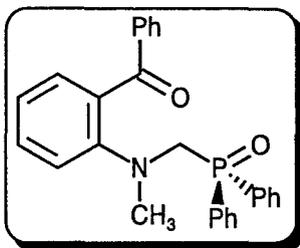
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.68 (t, *J*=4.7, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.76 (d, *J*=6.9, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 1.15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.48 (m, 1H, CH); 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.95 (d, *J*=4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.42 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.70 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 405 (M<sup>+</sup>, 8); 204 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 183 (61); 174 (52); 91 (93)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (C=O); 1445 (PPh); 1180 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>P C:74.05; H:6.96; N:3.45; O:7.89; P:7.64  
trouvé C:73.95; H:6.80; N:3.30; O:7.50; P:7.45

♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) phényl cétone 34c



**Point de fusion** (°C) : 184-185

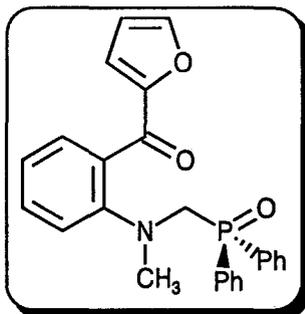
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.85 (d, *J*=4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.87 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.48 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 425 (M<sup>+</sup>, 1); 224 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 91 (58)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1680 (C=O); 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> P	C:76.22; H:5.69; N:3.29; O:7.52; P:7.28
	trouvé	C:76.25; H:5.60; N:3.00; O:7.32; P:7.54

♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) 2-furyl cétone 34d



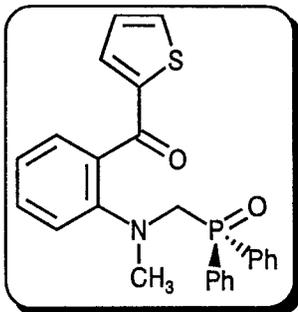
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.95 (d, *J*=4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.46 (dd, *J*=1.7, 3.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.88 (dd, *J*=0.8, 3.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.92 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.34 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.60 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.66 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 415 (M<sup>+</sup>, 1); 217 (100); 214 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 75); 199 (62)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (C=O); 1450 (PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> P	C:72.28; H:5.34; N:3.37; O:11.55; P:7.46
	trouvé	C:71.95; H:5.60; N:3.30; O:11.31; P:7.33

♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) 2-thiényl cétone 34e



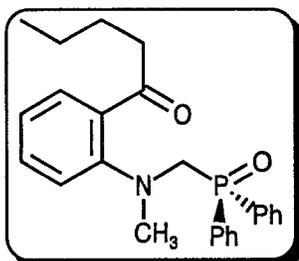
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.92 (d, *J*=4.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.95 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.12 (dd, *J*=3.8, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.22 (m, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.25 (m, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.33 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.40 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7.60 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 431 (M<sup>+</sup>, 1); 230 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 97 (61)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1670 (C=O); 1440 (PPh); 1185 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> PS	C:69.59; H:5.14; N:3.25; O:7.42; P:7.18; S:7.43
	trouvé	C:69.50; H:5.15; N:3.15; O:7.31; P:6.94; S:7.23

♦ 2-(*N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylaminophényl) butyl cétone 34f



**Point de fusion** (°C) : 62-63

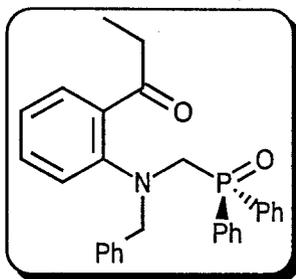
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.93 (t, *J*=7.2, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.33 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.65 (t, *J*=7.0, 2H, COCH<sub>2</sub>); 3.06 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.98 (d, *J*=4.8, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.87-7.95 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 405 (M<sup>+</sup>, 1); 387 (2); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1680 (C=O); 1440 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>2</sub> P	C:74.05; H:6.96; N:3.45; O:7.89; P:7.64
	trouvé	C:74.15; H:7.06; N:3.10; O:7.56; P:7.52

♦ 2-(*N*-benzyl-*N*-diphénylphosphino)éthylméthylaminophényl) éthyl cétone 35



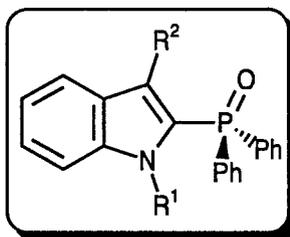
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.90 (t, *J*=7.2, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.55 (q, *J*=7.2, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.85 (d, *J*=4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.10 (m, 7H, H<sub>arom</sub>); 7.32 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.60 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 453 (M<sup>+</sup>, 1); 252 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 63); 91 (PHCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675(C=O); 1445(PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	C:76.80; H:6.22; N:3.09; O:7.06; P:6.83
	trouvé	C:76.70; H:6.20; N:3.10; O:7.30; P:6.54

**D/ SYNTHÈSE DES *N*-METHYL-3-ALKYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-INDOLES 36a,b,f ET 37**



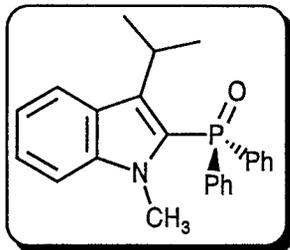
**1°/ Synthèse des composés 36a,b,f et 37**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **1a-f** (p. 172 ).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau III p. 68.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 36a,b,f et 37

### ♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-isopropyl-1*H*-indole 36a



**Point de fusion** (°C) : 174-175

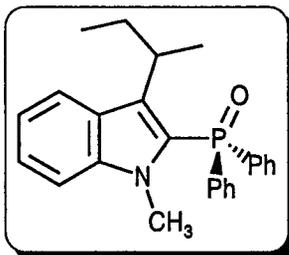
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.54 (d, *J*=6.6, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.60 (d, *J*=6.6, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.97 (m, 1H, CH); 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.62-7.90 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 373 (M<sup>+</sup>, 38); 358 (26); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 172 (28)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> NOP	C:77.19; H:6.48; N:3.75; O:4.28; P:8.29
	trouvé	C:77.30; H:6.69; N:3.49; O:4.36; P:8.02

### ♦ *N*-méthyl-2-diphénylphosphinoyl-3-(1-méthylpropyl)-1*H*-indole 36b



**Point de fusion** (°C) : 107-108

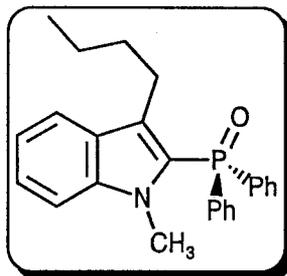
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS: 0.53 (t, *J*=7.2, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.11 (d, *J*=7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH); 2.12 (m, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.90-7.80 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 387 (M<sup>+</sup>, 12); 358 (23); 204 (100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 60); 183 (12)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> NOP	C:77.50; H:6.75; N:3.62; O:4.13; P:8.01
	trouvé	C:77.71; H:6.48; N:3.52; O:3.90; P:8.12

♦ *N*-méthyl-3-butyl-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-indole 36f



**Point de fusion** (°C) : 113-114

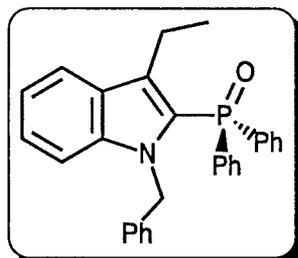
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.75 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.45 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.13 (t, *J*=8.2, 2H, ArCH<sub>2</sub>); 3.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.97-7.99 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 387 (M<sup>+</sup>, 75); 344 (95); 201 (POPh<sub>2</sub>, 75); 144 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> NOP	C:77.50; H:6.76; N:3.61; O:4.13; P:7.99
	trouvé	C:77.64; H:6.98; N:3.40; O:4.20; P:8.05

♦ *N*-benzyl-2-diphénylphosphinoyl-3-éthyl-1*H*-indole 37



**Point de fusion** (°C) : 54-55

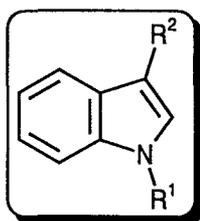
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 0.80 (t, *J*= 7.2, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2.28 (q, *J*=7.2, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.78 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.80-7.70 (m, 19H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 435 (M<sup>+</sup>, 20); 344 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 37); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 79)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1445 (PPh); 1170 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> NOP	C:80.00; H:6.00; N:3.22; O:3.68; P:7.13
	trouvé	C:79.65; H:5.95; N:3.02; O:3.78; P:7.07

## E/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-3-ALKYL ET 3-ARYL-1H-INDOLES 30a-e ET 31



### 1° Synthèse des composés 30a-e et 31

#### a) Préparation du KHMDS (5)

Une suspension d'hydruure de potassium dans l'huile (103 mg, 0.9 mmole) est lavée deux fois avec de l'hexane puis diluée par 6 ml de tétrahydrofuranne. Ensuite, on additionne lentement et à température ambiante de l'hexaméthylidisilazane (145 mg, 0.9 mmole) puis le milieu réactionnel est agité pendant une heure.

#### b) Préparation des composés 30a-e et 31

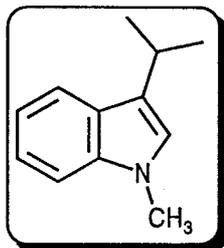
La solution de KHMDS est refroidie à -10 °C et additionnée d'une solution d'amine phosphorylée (0.82 mmole) dans le tétrahydrofuranne (2 ml). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis agité pendant 6 heures.

Le brut est alors acidifié à l'aide d'une solution (10 %) d'acide chlorhydrique puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 50 ml). Après élimination des solvants sous pression réduite et séchage sur sulfate de magnésium, l'huile récupérée est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (40/60).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau IV p. 71.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 30a-e et 31

### ♦ *N*-méthyl-3-isopropyl-1*H*-indole 30a

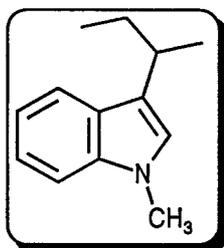


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.40 (d, *J*=6.8, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.30 (m, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.90 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.15 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.30 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.70 (d, *J*=7.9, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 173 (M<sup>+</sup>, 34); 158 (100); 143 (13)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N	C:83.19; H:8.73; N:8.08
	trouvé	C:82.90; H:8.60; N:8.00

### ♦ *N*-méthyl-3-(1-méthylpropyl)-1*H*-indole 30b

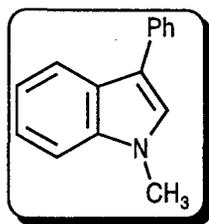


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.90 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.40 (d, *J*=7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 1.67 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 3.00 (m, 1H, CH); 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.80 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.10 (t, *J*=7.6, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.28 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.55 (d, *J*=7.6, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 187 (M<sup>+</sup>, 21); 158 (100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N	C:83.37; H:9.15; N:7.48
	trouvé	C:83.25; H:9.15; N:7.55

♦ *N*-méthyl-3-phényl-1*H*-indole 30c

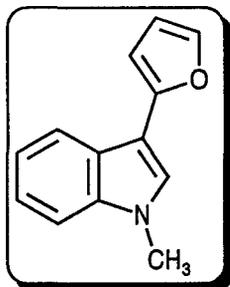


**Point de fusion** (°C) : 65-66 (Lit. (6) 65-67)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.85 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.25 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.37 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.55 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.07 (d, *J*=8.1, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 207 (M<sup>+</sup>, 100)

♦ *N*-méthyl-3-(2-furyl)-1*H*-indole 30d

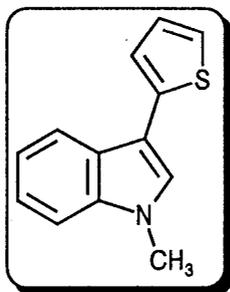


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.53 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 7.38 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 7.46 (dd, *J*=0.8, 1.6, 1H, H<sub>furanne</sub>); 8.00 (d, *J*=7.8, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 197 (M<sup>+</sup>, 100); 168 (65)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO	C:79.17; H:5.62; N:7.10; O:8.11
	trouvé	C:78.95; H:5.65; N:7.00; O:7.95

♦ *N*-méthyl-3-(2-thiényl)-1*H*-indole 30e

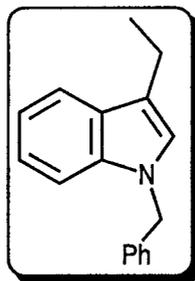


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.12 (dd, *J*=3.7, 4.9, 1H, H<sub>thiophène</sub>);  
7.20-7.30 (m, 4H, H<sub>arom</sub>+H<sub>thiophène</sub>); 7.34 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.00 (d, *J*=7.3, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 213 (M<sup>+</sup>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NS	C:73.20; H:5.20; N:6.57; S:15.03
	trouvé	C:73.00; H:5.50; N:6.50; S:15.32

♦ *N*-benzyl-3-éthyl-1*H*-indole 31



**Point de fusion** (°C) : 37-38 (Lit. (7) 37.5-38.5)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.70 (t, *J*=7.1, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.15 (q, *J*=7.1, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
5.60 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.20 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.48 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.63 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.90 (d, *J*=7.5,  
1H, H<sub>arom</sub>)

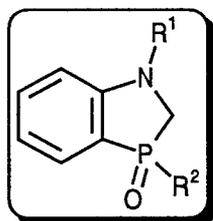
**Spectre de masse** *m/z* : 235 (M<sup>+</sup>, 28); 220 (32); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

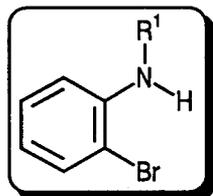
1. A. Pelter, M. Rowlands, G. Clements, *Synthesis* **1987**, 51.
2. L. Brandsma, H. Verkruijse, dans "*Preparative Polar Organometallic Chemistry*", W. Fresenius, J.F.K Huber, E. Pungor, G.A. Rechnitz, W. Simon, Th.S. West eds., Springer Verlag, Berlin, **1987**, 201.
3. J.A. Robl, *Synthesis* **1991**, 56.
4. A.R. Katritzky, W.Q. Fan, K. Akutagawa, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4027.
5. C.A. Brown, *Synthesis* **1974**, 427.
6. a) T. Nishio, *J. Org. Chem* **1988**, 53, 1323.  
b) J. Zorgdrager, N.L.J.M. Broekhof, A. Van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1989**, 108, 441.
7. a) A.J. Namis, E. Cortes, O. Collera, F. Walls, *Bol. Inst. Quin. Univ. Nac. Auton. Mex.* **1966**, 18, 64.  
b) R.B. Perni, G.W. Gribble, *Org. Prep. Proced. Int.* **1982**, 14, 343.

**Partie expérimentale**  
**relative au CHAPITRE III**

**EXPLOITATION DU CARACTERE ELECTROPHILE**  
**DES GROUPES PHOSPHORYLES**  
**D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE I.**  
**EXTENSION DU PROTOCOLE DE PARHAM**



**A/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-2-BROMOANILINES 39a-e**

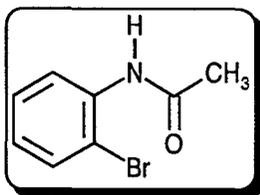


**1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 39b**

**a) Préparation de la N-éthanoyl-2-bromoaniline 43**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **18** et **19** (p. 185) (Rdt 94 %).

♦ *N*-éthanoyl-2-bromoaniline 43



**Point de fusion** (°C) : 95-96

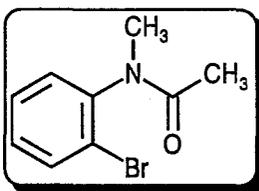
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.26 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 7.75 (br.s, 1H, NH); 6.65-8.20 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 213 (M<sup>+</sup>, 20); 170 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 100)

b) Préparation de la *N*-éthanoyl-*N*-méthyl-2-bromoaniline 44

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 5b,c (p. 157) (Rdt 85 %).

♦ *N*-éthanoyl-*N*-méthyl-2-bromoaniline 44



**Point de fusion** (°C) : 101-102

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.83 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.70-8.10 (4H, m, H<sub>arom</sub>)

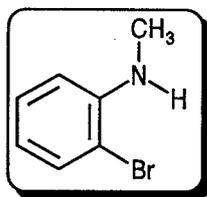
**Spectre de masse** *m/z* : 227 (M<sup>+</sup>, 31); 184 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO, 100)

c) Préparation du composé 39b

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 15 et 16 (p. 187) (Rdt 85 %).

Le rendement global correspondant à la synthèse de ce composé a été répertorié dans le tableau I p. 84.

♦ *N*-méthyl-2-bromoaniline 39b (I)



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.88 (d, *J*=4.5, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.40 (br.s, 1H, NH); 6.35-8.25 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 12); 246 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 36); 182 (M<sup>+</sup>-Br, 100)

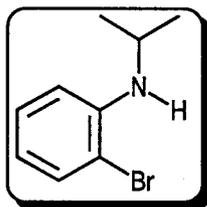
**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 3390 (NH)

2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 39c

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment p. 166.

Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé a été répertorié dans le tableau I p. 84.

♦ *N*-isopropyl-2-bromoaniline 39c



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 1.21-1.34 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.51-3.82 (m, 2H, CH+NH); 6.40-8.23 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 214 (M<sup>+</sup>, 7); 198 (100); 118 (51); 91 (40)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 3380 (NH)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> BrN	C:50.49; H:5.65; Br:37.32; N:6.54
	trouvé	C:50.29; H:5.32; Br:37.48; N:6.23

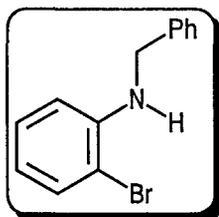
3°/ Synthèse des composés 39a,d,e

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment p. 164.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau I p. 84.

#### 4°/ Caractéristiques physiques des composés 39a,d,e

♦ *N*-benzyl-2-bromoaniline 39a



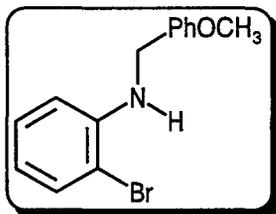
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.26 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.56 (br.s, 1H, NH); 6.41-7.48 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 22)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 3410 (NH)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrN	C:59.56; H:4.61; Br:30.48; N:5.34
	trouvé	C:59.49; H:4.36; Br:30.19; N:5.56

♦ *N*-(4-méthoxyphénylméthyl)-2-bromoaniline 39d



**Point de fusion** (°C) : 72-73

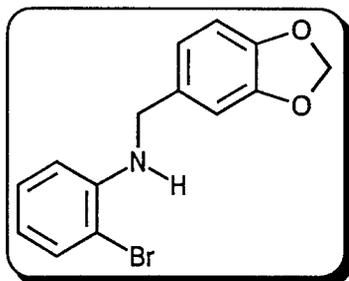
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.27 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar); 4.69 (br.s, 1H, NH); 6.42-8.34 (m, 8H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 9); 121 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3400 (NH)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO	C:57.55; H:4.83; Br:27.35; N:4.79; O:5.48
	trouvé	C:57.45; H:4.65; Br:27.49; N:4.99; O:5.12

♦ *N*-(3,4-méthylènedioxyphénylméthyl)-2-bromobenzène 39e



**Point de fusion** (°C) : 81-82

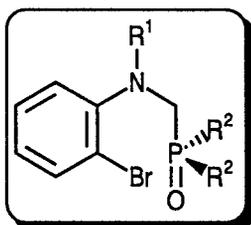
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 4.32 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar); 4.59 (br.s, 1H, NH); 6.01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.42-7.94 (m, 7H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 305 (M<sup>+</sup>, 19); 135 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 3420 (NH)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	C:54.92; H:3.95; Br:26.10; N:4.57; O:10.45
	trouvé	C:54.56; H:3.67; Br:26.35; N:4.51; O:10.38

**B/ SYNTHESE DE LA N-BENZYL-N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL-2-BROMO ANILINE ET DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL-2-BROMO ANILINES 38 ET 42a-e**



**1° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 38**

Cette synthèse s'effectue en deux étapes. La première consiste à préparer la *N*-benzyl-*N*-éthoxyméthyl-2-bromoaniline et a déjà fait l'objet d'une description p. 166.

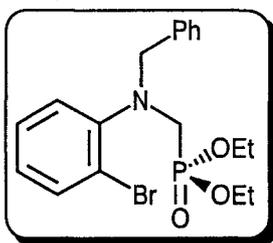
Le résidu huileux obtenu est dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé et additionné d'une solution de diéthyl chlorophosphinite (1.5 équivalent) dans le même solvant (5 ml). Lors de cette opération le mélange réactionnel doit être maintenu sous atmosphère d'argon à une température inférieure à 50 °C (bain eau+glace).

Après 30 minutes, 3 g de carbonate de sodium sont introduits par petites quantités afin de détruire les traces d'acide chlorhydrique provenant d'un début d'hydrolyse du chlorodiéthyl phosphinite.

Après filtration, le tétrahydrofurane est éliminé sous pression réduite et l'huile obtenue chromatographiée sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé a été évalué à 58 %.

♦ *N*-benzyl-*N*-diéthoxyphosphorylméthyl-2-bromoaniline 38



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.16 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.58 (d, *J*=8.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.85-4.00 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.51 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.93-6.96 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.20-7.37 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.54-7.57 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 411 (M<sup>+</sup>, 2); 320 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 14); 273 (M<sup>+</sup>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 24); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> BrNO <sub>3</sub> P	C:52.44; H:5.62; Br:19.38; N:3.40; O:11.64; P:7.51
	trouvé	C:52.32; H:5.69; Br:19.96; N:3.36; O:11.89; P:7.40

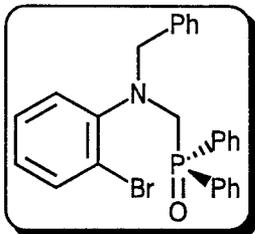
**2°/ Synthèse des composés 42a-e**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment p. 166 et 167.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau II p. 85.

### 3°/ Caractéristiques physiques des composés 42a-e

♦ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-bromoaniline 42a



**Point de fusion** (°C) : 128-129

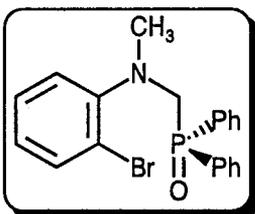
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 4.07 (d, *J*=3.1, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.58-7.91 (m, 19H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 475 (M<sup>+</sup>, 1); 396 (2); 274 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 20); 201 (POPh<sub>2</sub>, 14); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1180 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> BrNOP	C:65.56; H:4.87; Br:16.77; N:2.94; O:3.36; P:6.50
	trouvé	C:65.45; H:4.78; Br:16.70; N:2.78; O:3.56; P:6.40

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-bromoaniline 42b



**Point de fusion** (°C) : 77-78

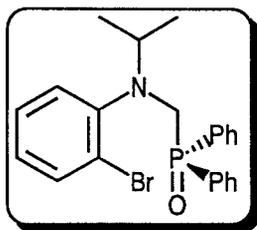
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.01 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.10 (d, *J*=3.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.62-8.04 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 401 (M<sup>+</sup>, 1); 320 (31); 201 (POPh<sub>2</sub>, 17); 200 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 198 (100); 112 (60)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1435 (PPh); 1175 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrNOP	C:60.02; H:4.78; Br:19.96; N:3.50; O:4.00; P:7.74
	trouvé	C:59.91; H:4.89; Br:20.06; N:3.52; O:4.09; P:8.00

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-isopropyl-2-bromoaniline 42c



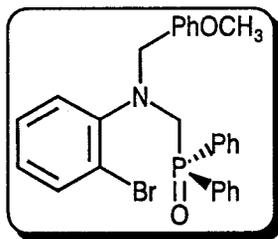
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 1.10 (d, *J*=3.3, 6H, H<sub>isopropyl</sub>); 3.30-3.62 (m, 1H, CH); 4.02 (d, *J*=, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.32-8.18 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 429 (M<sup>+</sup>, 1); 348 (4); 228 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 97); 226 (100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 13); 184 (68)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1440 (PPh); 1175 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrNOP C:61.69; H:5.41; Br:18.66; N:3.27; O:3.74; P:7.23  
trouvé C:61.50; H:5.46; Br:18.90; N:3.51; O:3.71; P:7.32

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(4-méthoxyphénylméthyl)-2-bromoaniline 42d



**Point de fusion** (°C) : 122-123

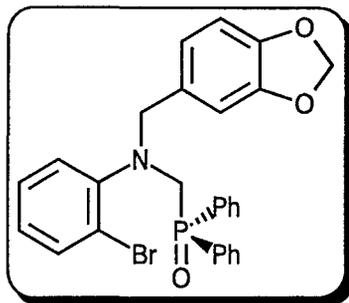
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.11 (d, *J*=3.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar); 6.48-8.12 (m, 18H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 385 (M<sup>+</sup>, 3); 306 (22); 202 (HPOPh<sub>2</sub>, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 23); 184 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 28)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1430 (PPh); 1175 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>2</sub>P C:64.04; H:4.98; Br:15.78; N:2.77; O:6.32; P:6.12  
trouvé C:64.20; H:5.16; Br:15.70; N:2.98; O:6.08; P:6.40

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-(3,4-méthylènedioxyphénylméthyl)-2-bromoaniline 42e



**Point de fusion** (°C) : 140-141

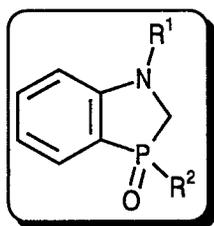
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 4.11 (d, *J*=3.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.41 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar); 5.91 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.52-8.12 (m, 17H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 521 (M<sup>+</sup>, 1); 306 (3); 201 (POPh<sub>2</sub>, 5); 135 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1430 (PPh); 1175 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>3</sub>P C:62.32; H:4.46; Br:15.36; N:2.69; O:9.22; P:5.95  
trouvé C:62.10; H:4.78; Br:15.51; N:2.71; O:9.34; P:5.66

**C/ SYNTHÈSE DE LA N-BENZYL-3-OXO-3-ETHOXY ET DES N-ALKYL-3-OXO-3-PHENYL-1,3-BENZAZAPHOSPHOLINES 40 ET 45a-e**



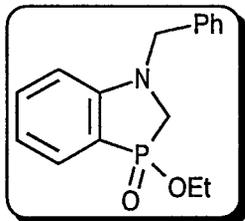
**1° Synthèse et caractéristiques physiques du composé 40**

Une solution d'amine phosphorée (490 mg, 1.2 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml), placée sous atmosphère inerte, est refroidie à la température de -78 °C au moyen d'un bain carboglace-acétone puis additionnée d'une solution (1.7 mole/l) de tertiobutyllithium dans l'hexane (1.5 ml, 2.6 mmole).

L'agitation est maintenue pendant 30 mn puis le mélange est hydrolysé avec 50 ml d'eau distillée. Après extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50).

Le rendement correspondant à la synthèse de ce composé a été évalué à 65 %.

♦ ***N*-benzyl-3-éthoxy-3-oxo-1,3-benzazaphospholine 40**



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.29 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.32 (ddd, *J*=3.4, 5.0, 11.8, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.04-4.16 (m, 2H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.42 (d, *J*=15.9, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.53 (d, *J*=15.9, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.72-6.78 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.18-7.36 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.48-7.53 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 287 (M<sup>+</sup>, 5); 196 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 10); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> P	C:70.84; H:6.69; N:5.16; O:5.90; P:11.42
	trouvé	C:70.40; H:6.95; N:5.01; O:5.85; P:11.65

**2°/ Synthèse des composés 45a-e**

Une solution d'amine phosphorée (1.2 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (15 ml), placée sous atmosphère inerte, est refroidie à la température de -78 °C au moyen d'un bain carboglace-acétone puis additionnée d'une solution (1.6 mol/l) de méthyllithium dans l'hexane (0.8 ml, 1.3 mmole).

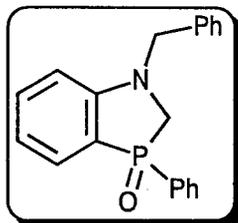
Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 10 mn puis est additionné d'une solution (1.7 mol/l) de tertibutylolithium dans l'hexane (0.78 ml, 1.3 mmole).

Au bout de 30 mn, le mélange est hydrolysé par 50 ml d'eau distillée. Après extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau III p. 86.

### 3°/ Caractéristiques physiques des composés 45a-e

♦ *N*-benzyl-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholine 45a



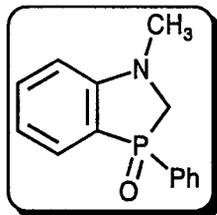
**Point de fusion** (°C) : 137-138

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.62 (ddd, *J*=4.5, 14.5, 16.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.55 (2d, *J*=16, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.71-7.78 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 319 (M<sup>+</sup>, 8); 228 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 6); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 77 (Ph, 14)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NOP	C:75.22; H:5.68; N:4.39; O:5.01; P:9.70
	trouvé	C:75.23; H:6.02; N:4.56; O:4.78; P:9.86

♦ *N*-méthyl-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholine 45b



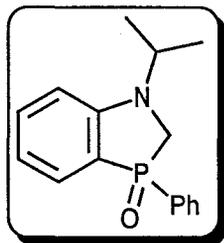
**Point de fusion** (°C) : 100-101

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.02 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.65 (ddd, *J*=4.8, 14.2, 16.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.72-7.74 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 243 (M<sup>+</sup>, 100); 228 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 44); 215 (27)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> NOP	C:69.13; H:5.80; N:5.76; O:6.58; P:12.73
	trouvé	C:69.22; H:5.90; N:5.56; O:6.22; P:12.90

♦ *N*-isopropyl-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholine 45c



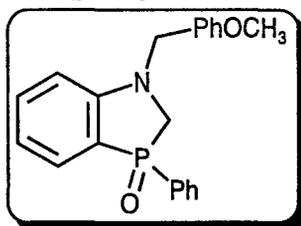
**Point de fusion** (°C) : 92-93

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 1.21 (d, *J*=6.6, 6H, H<sub>isopropyl</sub>); 3.55 (ddd, *J*=5.4, 14.3, 17.1, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.11 (m, 1H, CH); 6.72-8.03 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 271 (M<sup>+</sup>, 26); 256 (50); 228 (M<sup>+</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 15); 215 (67); 77 (Ph, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> NOP	C:70.84; H:6.69; N:5.16; O:5.90; P:11.42
	trouvé	C:70.65; H:6.79; N:5.01; O:6.12; P:11.50

♦ *N*-(4-méthoxyphénylméthyl)-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholine 45d



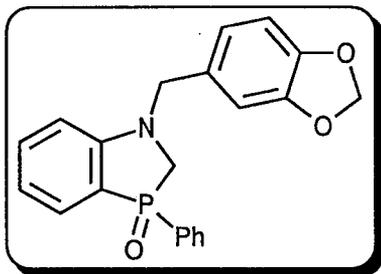
**Point de fusion** (°C) : 118-119

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.60 (ddd, *J*=4.6, 14.4, 16.3, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.51 (2d, *J*=15.4, NCH<sub>2</sub>Ar); 6.68-7.72 (m, 13H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 349 (M<sup>+</sup>, 7); 228 (M<sup>+</sup>-ArCH<sub>2</sub>, 2); 121 (ArCH<sub>2</sub>, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 4)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> P	C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
	trouvé	C:72.45; H:5.98; N:4.22; O:9.35; P:8.56

♦ *N*-(3,4-méthylènedioxyphénylméthyl)-3-oxo-3-phényl-1,3-benzazaphospholine 45e



**Point de fusion** (°C) : 140-141

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS): 3.61 (ddd, *J*=4.5, 14.5, 16.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.45 (2d, *J*=15.4, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar); 5.91 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.70-7.74 (m, 12H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 364 (M<sup>+</sup>, 2); 135 (ArCH<sub>2</sub>, 100); 77 (Ph, 23)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> P	C:69.42; H:4.99; N:3.85; O:13.21; P:8.52
	trouvé	C:69.25; H:5.12; N:3.98; O:13.32; P:8.48

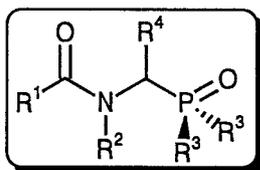
## REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. S.B. Kadin, *J. Org. Chem* **1973**, *38*, 1348.

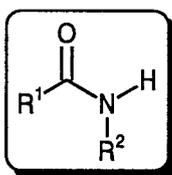
# Partie expérimentale

## relative au CHAPITRE IV

### SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX PRECURSEURS D' $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II



#### A/ SYNTHESE DES N-ALKYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 48a-h et 54



#### 1° Synthèse des composés 48a-g

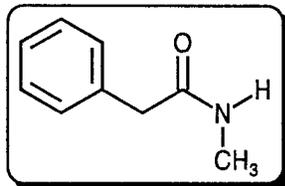
Une solution d'acide carboxylique (0.1 mole) dans le chlorure de thionyle (100 ml) est chauffée à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite.

Le chlorure d'acide (0.1 mole) obtenu est alors mis en solution dans le toluène (25 ml), puis additionné, sous une vigoureuse agitation, à une solution aqueuse concentrée (33 %) de méthylamine (50 ml) refroidie par un bain de glace.

Les cristaux formés après une heure d'agitation sont filtrés, lavés à l'eau distillée puis séchés à l'étuve. Les carboxamides bruts sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 48a-g

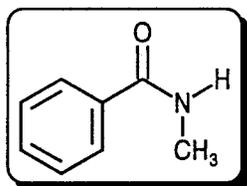
♦ *N*-méthylbenzylcarboxamide 48a



**Point de fusion** (°C) : 55-56

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.73 (d, *J*=5.0, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>CO); 5.71 (br.s, 1H, NH); 7.04-7.47 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

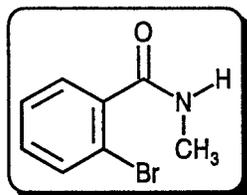
♦ *N*-méthylbenzamide 48b



**Point de fusion** (°C) : 76-78

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.01 (d, *J*=5.0, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.61 (br.s, 1H, NH); 7.25-7.91 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

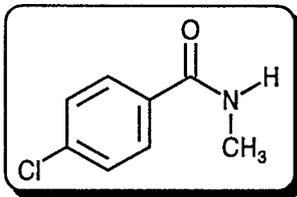
♦ *N*-méthyl-2-bromobenzamide 48c



**Point de fusion** (°C) : 143-144

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.06 (d, *J*=4.8, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.06 (br.s, 1H, NH); 7.13-7.73 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

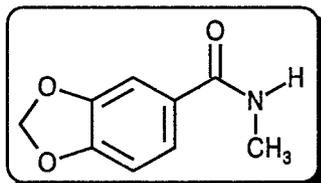
♦ *N*-méthyl-4-chlorobenzamide 48d



**Point de fusion** (°C) : 128-129

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.04 (d, *J*=4.9, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.10 (br.s, 1H, NH); 6.40-7.75 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

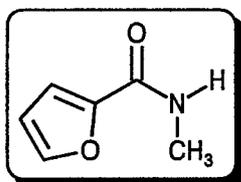
♦ *N*-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 48e



**Point de fusion** (°C) : 136-137

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.97 (d, *J*=4.8, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.33 (br.s, 1H, NH); 6.70-7.42 (m, 3H, H<sub>arom</sub>)

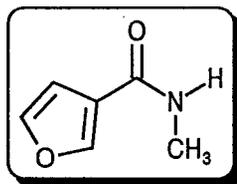
♦ *N*-méthyl-2-furylcarboxamide 48f



**Point de fusion** (°C) : 61-62

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.91 (d, *J*=4.9, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.43 (dd, *J*=3.4, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.55 (br.s., 1H, NH); 7.05 (dd, *J*=0.65, 3.4, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.37 (dd, *J*=0.65, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>)

♦ *N*-méthyl-3-furylcarboxamide 48g



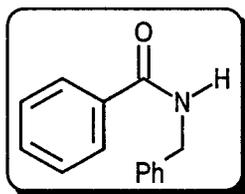
**Point de fusion** (°C) : 64-65

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.95 (d, *J*=5, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.60 (dd, *J*=0.8, 2.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.62 (br.s., 1H, NH); 7.40 (dd, *J*=1.7, 2.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.85 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>)

**3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 48h**

Le mode opératoire est celui d'une acylation classique de Schotten-Baumann.

♦ *N*-benzylbenzamide 48h



**Point de fusion** (°C) : 97-98

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.63 (d, *J*=5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.68 (br.s, 1H, NH); 7.15-7.93 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**4°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 54**

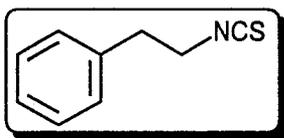
**a) Préparation de l'isocyanate de β-phénéthyle 56 (I)**

Une solution de phénéthylamine (40 g, 0.33 mole) et d'hydroxyde de potassium (18 g, 0.33 mole) dans l'eau (80 ml) est traitée par du sulfure de carbone (24 g, 0.33 mole) sous une forte agitation.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 10 mn puis est additionné de chloroformiate d'éthyle (36 g, 0.33 mole) en limitant les élévations de températures au moyen d'un bain de glace.

Après extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le liquide obtenu est distillé sous vide poussé (0.02 mm de Hg) (Rdt 95 %).

♦ isothiocyanate de  $\beta$ -phénéthyle 56



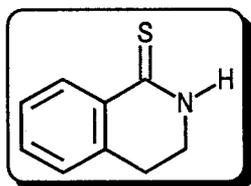
**Point d'ébullition** (°C) : 95 / 0.5 mm de Hg (Lit (1) (80-88 / 1 mm de Hg)

b) Préparation de la 1-thio-3,4-dihydroisoquinoléine 55 (2)

A de l'acide polyphosphorique (56 g) préchauffé à 100 °C est additionné de l'isothiocyanate de  $\beta$ -phénéthyle (14 g, 86 mmole). La température est ensuite portée et maintenue à 145 °C pendant 15 mn.

Le mélange réactionnel est ensuite jeté après refroidissement dans 200 ml d'eau distillée puis extrait au dichlorométhane (5 fois 50 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est refroidie à 0 °C et prend en masse (Rdt 57 %).

♦ 1-thio-3,4-dihydroisoquinolin-1 (2H)-one 55



**Point de fusion** (°C) : 98-99 (Lit. (2) 98-100)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz, TMS) : 3.00 (t,  $J=6.7$ , 2H, CH<sub>2</sub>Ar); 3.31-3.72 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.12-7.56 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 8.50 (br.s, 1H, NH)

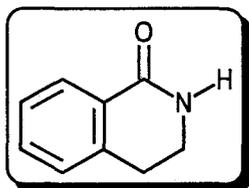
### c) Préparation du composé 54 (2)

Une solution composée d'hydroxyde de potassium (8.9 g, 0.16 mole), d'eau distillée (22 ml), de méthanol (135 ml) et d'eau oxygénée à 120 volumes (35 ml) est refroidie à 0 °C à l'aide d'un bain de glace puis additionnée de thioamide (10.5 g, 0.065 mole) sous agitation de manière à maintenir la température entre 15 et 30 °C.

Après 30 mn, le précipité blanc obtenu est filtré puis lavé par 3 fois 30 ml de méthanol. Le filtrat est ensuite évaporé puis repris par 150 ml d'eau distillée.

Après acidification de la phase aqueuse, extraction à l'éther éthylique (5 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, l'huile récupérée est purifiée par chromatographie sur gel de silice. Finalement le composé est cristallisé à la température de 0 °C (Rdt 78 %).

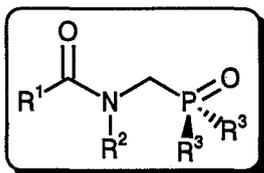
#### ♦ 3,4-dihydroisoquinolin-1 (2H)-one 54



**Point de fusion** (°C) : 73-74 (Lit. (2) 72-74)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.98 (t, J=6.6, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); 3.32-3.78 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.03-7.62 (m, 4H, NH+H<sub>arom</sub>); 8.05 (m, 1H, H<sub>arom</sub>)

### B/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET N-DIETHOXY PHOSPHORYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a-h, 47b,f et 51-53



## 1° Synthèse des composés 46a-h , 47b,f et 51-53

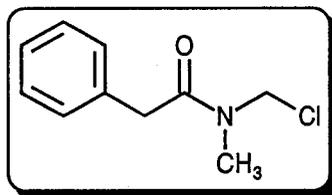
### a) Préparation des *N*-alkyl-*N*-chlorométhylalkyl et arylcarboxamides 49a-h et de la *N*-chlorométhylpyrrolidone (3)

Une solution de carboxamide (30 mmole), de paraformaldéhyde (0.9 g, 30 mmole), de chlorotriméthylsilane (12 ml, 90 mmole) dans le chloroforme (150 ml) est chauffée à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, le brut de réaction est concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est ensuite agitée sous vide poussé (0.02 mm de Hg) afin d'éliminer les dernières traces de paraformaldéhyde.

Certains d'entre eux ont pu être caractérisés :

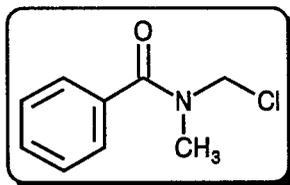
#### ♦ *N*-chlorométhyl-*N*-méthylbenzylcarboxamide 49a



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz, TMS) : 3.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.80 (br.s, 2H, PhCH<sub>2</sub>CO); 5.31 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Cl); 7.08-7.41 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 197 (M<sup>+</sup>, 13); 162 (M<sup>+</sup>-Cl, 58); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

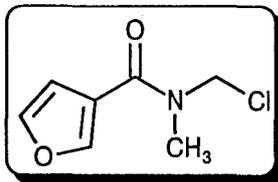
#### ♦ *N*-chlorométhyl-*N*-méthylbenzamide 49b



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.30 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Cl); 7.29-7.58 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 183 (M<sup>+</sup>, 12); 148 (M<sup>+</sup>-Cl, 34); 105 (PhCO, 100)

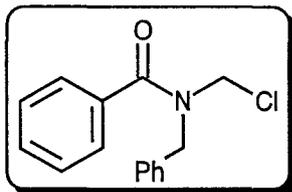
♦ *N*-chlorométhyl-*N*-méthyl-3-furylcarboxamide 49f



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.41 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Cl); 6.71 (dd, *J*=0.9, 2.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.38 (dd, *J*=1.8, 2.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.91 (dd, *J*=0.9, 1.8, 1H, H<sub>furanne</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 173 (M<sup>+</sup>, 5); 138 (M<sup>+</sup>-Cl, 20); 95 (FuCO, 100)

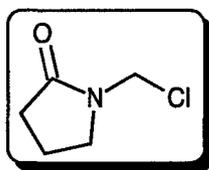
♦ *N*-benzyl-*N*-chlorométhylbenzamide 49h



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.82 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.20 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Cl); 7.20-7.73 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 259 (M<sup>+</sup>, 6); 224 (M<sup>+</sup>-Cl, 16); 105 (PhCO, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 90)

♦ *N*-chlorométhyl-2-pyrrolidinone (3)



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.75-2.58 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.51 (t, *J*=7.0, 2H, COCH<sub>2</sub>); 5.20 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Cl)

**Spectre de masse** *m/z* : 133 (M<sup>+</sup>, 13); 98 (M<sup>+</sup>-Cl, 100); 70 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Cl, 30)

### b) Préparation de l'éthyl diphénylphosphinite 50 (4)

Une solution d'éthanol absolu (12 ml, 0.2 mole) et de triéthylamine (55 ml, 0.4 mole) dans le toluène (250 ml) est additionnée sous agitation vigoureuse de chlorodiphénylphosphine (41.1 g, 36 ml, 0.2 mole) en maintenant la température en dessous de 20 °C à l'aide d'un bain de glace.

L'agitation est maintenue pendant une heure puis le mélange réactionnel est filtré afin d'éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le toluène est ensuite éliminé sous pression réduite et l'huile obtenue distillée sous vide poussé (0.02 mm de Hg) (Rdt 85 %).

### c) Préparation des composés 46a-h, 47b,f et 51-53

A une solution de chlorométhylcarboxamide (0.05 mole) dans le toluène (50 ml) est additionnée, sous atmosphère inerte, un mélange d'éthyl diphénylphosphinite (11.5 g, 0.05 mole) ou de triéthyl phosphite (5.9 g, 0.05 mole) dans le toluène (20 ml). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant une heure.

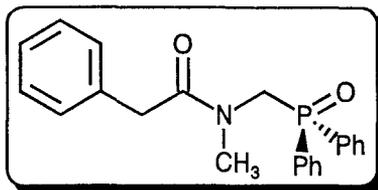
Pour les composés 46, après avoir éliminé le toluène sous pression réduite, le brut est trituré dans 50 ml d'éther éthylique. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Pour les composés 47, après avoir éliminé le toluène sous pression réduite, le brut est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau II p.100.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 46a-h, 47b,f et 51-53

### ♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylbenzylcarboxamide 46a



**Point de fusion** (°C) : 60-61

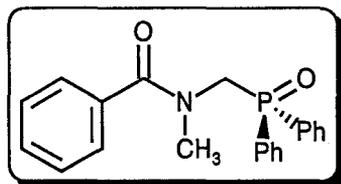
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4.47 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.78-8.08 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 363 (M<sup>+</sup>, 7); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 162 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 5); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 47)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1645 (C=O); 1435 (PPh); 1195 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> P	C:72.71; H:6.10; N:3.85; O:8.81; P:8.52
	trouvé	C:72.41; H:5.95; N:3.95; O:8.72; P:8.48

### ♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylbenzamide 46b



**Point de fusion** (°C) : 126-127

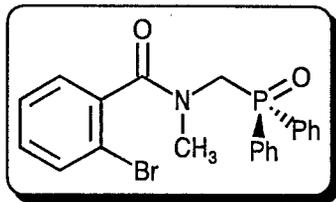
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.12 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.58 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.93-7.95 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 349 (M<sup>+</sup>, 12); 201 (POPh<sub>2</sub>, 15); 148 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 14); 105 (PhCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1435 (PPh); 1185 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> P	C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
	trouvé	C:72.53; H:5.73; N:3.96; O:9.20; P:9.0

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-bromobenzamide 46c



**Point de fusion** (°C) : 124-125

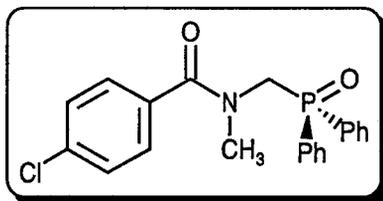
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.08 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.59 (br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.67 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.02-8.22 (m, 13H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 427 (M<sup>+</sup>, 2); 228 (7); 226 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 8); 185 (ArCO, 90); 183 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1630 (C=O); 1440 (PPh); 1185 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub>P C:58.90; H:4.47; Br:18.66; N:3.27; O:7.47; P:7.23  
trouvé C:58.75; H:4.45; Br:18.72; N:3.33; O:7.45; P:7.42

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-4-chlorobenzamide 46d



**Point de fusion** (°C) : 138-139

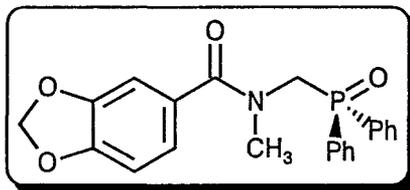
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.56 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.73-8.25 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 385 (M<sup>+</sup>, 2); 383 (M<sup>+</sup>, 7); 201 (POPh<sub>2</sub>, 59); 184 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 5); 182 (15); 141 (ArCO, 33); 139 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1435 (PPh); 1190 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>P C:65.72; H:4.99; Cl:9.24; N:3.65; O:8.34; P:8.07  
trouvé C:65.63; H:4.80; Cl:9.36; N:3.63; O:8.50; P:8.01

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 46e



**Point de fusion** (°C) : 129-130

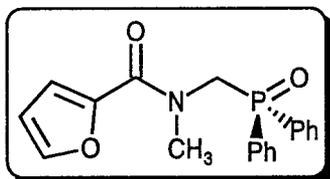
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.56 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 5.95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6.42-6.81 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7.23-8.18 (m, 11H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 392 (M<sup>+</sup>, 3); 201 (POPh<sub>2</sub>, 8); 148 (ArCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1430 (PPh); 1185 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>P C:67.17; H:5.12; N:3.56; O:16.27; P:7.87  
trouvé C:67.37; H:5.50; N:3.58; O:16.35; P:7.92

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-furylcarboxamide 46f



**Point de fusion** (°C) : 118-119

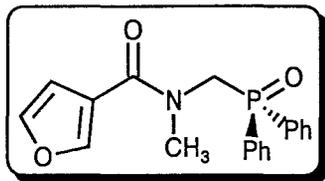
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.59 (d, *J*=5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.41 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 6.84 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.17-8.10 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); 7.45 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furane</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 339 (M<sup>+</sup>, 15); 201 (POPh<sub>2</sub>, 49); 138 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 22); 95 (FuCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1635 (C=O); 1440 (PPh); 1185 (P=O)

**Analyse** calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P C:67.25; H:5.35; N:4.13; O:14.14; P:9.13  
trouvé C:67.10; H:5.25; N:4.09; O:14.01; P:9.27

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-3-furylcarboxamide 46g



**Point de fusion** (°C) : 121-122

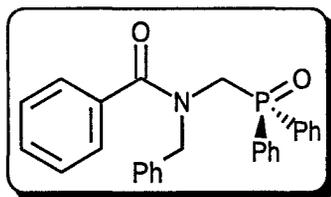
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.28 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.53 (d, *J*=5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.35 (d, *J*=1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.17-8.10 (m, 12H, H<sub>furanne+arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 339 (M<sup>+</sup>, 13); 201 (POPh<sub>2</sub>, 46); 138 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 18); 95 (FuCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1635 (C=O); 1435 (PPh); 1180 (P=O)

**Analyse**            calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P    C:67.25; H:5.35; N:4.13; O:14.14; P:9.13  
                           trouvé    C:67.10; H:5.25; N:4.09; O:14.01; P:9.27

♦ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylbenzamide 46h



**Point de fusion** (°C) : 189-190

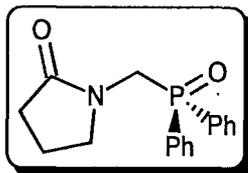
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.48 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.85 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.90-8.21 (m, 20H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 425 (M<sup>+</sup>, 5); 320 (M<sup>+</sup>-PhCO, 8); 215 (POPh<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 68); 201 (POPh<sub>2</sub>, 36); 105 (PhCO, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 37)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1430 (PPh); 1190 (P=O)

**Analyse**            calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>P    C:76.22; H:5.69; N:3.29; O:7.52; P:7.28  
                           trouvé    C:76.33; H:5.62; N:3.41; O:7.50; P:7.36

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-pyrrolidinone 51



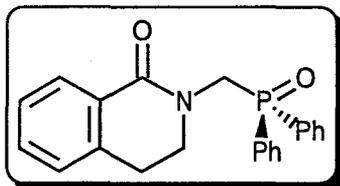
**Point de fusion** (°C) : 143-144 (Lit. (5) 144)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.18 (t, *J*=6.2, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.62 (t, *J*=6.9, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.21 (d, *J*=5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.15-8.03 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 299 (M<sup>+</sup>, 5); 215 (POPh<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 90); 201 (POPh<sub>2</sub>, 33); 97 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1685 (C=O); 1435 (PPh); 1195 (P=O)

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-3,4-dihydroisoquinolin-1 (2*H*)-one 53



**Point de fusion** (°C) : 118-119

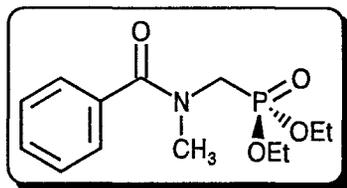
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.79 (t, *J*=6.6, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.94 (t, *J*=6.6, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.62 (d, *J*=5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.97-8.19 (m, 14H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 361 (M<sup>+</sup>, 7); 215 (POPh<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 85); 201 (POPh<sub>2</sub>, 40); 146 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1665 (C=O); 1440 (PPh); 1190 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> P	C:73.12; H:5.58; N:3.88; O:8.85; P:8.57
	trouvé	C:73.25; H:5.52; N:3.65; O:8.98; P:8.38

♦ *N*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylbenzamide 47b



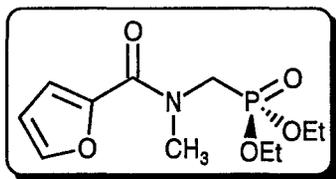
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.28 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.98 (d, *J*=11.3, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.12 (q, *J*=7.0, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.25-7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 285 (M<sup>+</sup>, 11); 180 (6); 148 (M<sup>+</sup>-P(O)OEt<sub>2</sub>, 12); 105 (PhCO, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1235 (P=O); 1160 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> P	C:54.73; H:7.07; N:4.91; O:22.43; P:10.86
	trouvé	C:54.52; H:6.98; N:5.05; O:22.22; P:10.58

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthyl-2-furylcarboxamide 47f



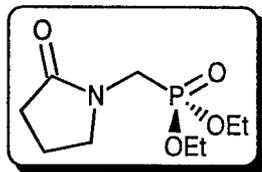
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.24 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.97 (d, *J*=11.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.09 (q, *J*=7.1, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.43 (dd, *J*=1.7, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.00 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.46 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furane</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 275 (M<sup>+</sup>, 5); 152 (12); 138 (HPO(OEt)<sub>2</sub>, 42); 125 (11); 95 (FuCO, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1240 (P=O); 1165 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub> P	C:48.00; H:6.59; N:5.09; O:29.06; P:11.25
	trouvé	C:48.23; H:6.42; N:5.15; O:28.86; P:11.47

♦ ***N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthyl-2-pyrrolidinone 52 (6)**

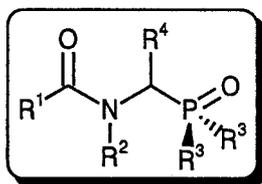


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.22 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.94 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.26 (t, *J*=8.3, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.46 (t, *J*=6.9, 2H, COCH<sub>2</sub>); 3.59 (d, *J*=11.2, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.00 (q, *J*=7.1, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 235 (M<sup>+</sup>, 19); 152 (32); 125 (28); 98 (M<sup>+</sup>-P(O)OEt<sub>2</sub>, 100); 70 (39)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (C=O); 1235 (P=O); 1160 (PO)

**C/ SYNTHÈSE DES *N*-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET 1-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL)METHYL-*N*-METHYLBENZAMIDES 57-61**



**1°/ Synthèse des composés 57-61**

Une solution de diisopropylamine fraîchement distillée (1 g, 10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est refroidie à -35 °C au moyen d'un bain carboglace-acétone puis additionnée d'une solution (1.6 mol/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (6.9 ml, 11 mmole).

Après une heure, le diisopropylamidure de lithium préparé est additionné d'une solution de carboxamide phosphoré (10 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml) puis agité pendant 15 mn.

Une solution d'agent alkylant (12 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est alors ajoutée au mélange réactionnel qui est ensuite ramené à température ambiante.

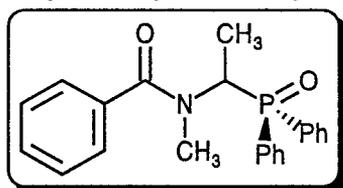
Après hydrolyse au moyen d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction au dichlorométhane (5 fois 50 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Il est à noter que lors de la synthèse du composé **59** l'ordre d'addition doit être inversé. La solution contenant le carbanion doit être coulée sur un excès de disulfure de diméthyle (20 mmole) pour limiter au maximum les réactions d'échange.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau IV p.104.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 57-61

### ♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-méthyl)méthyl-*N*-méthylbenzamide **57**



**Point de fusion** (°C) : 182-183

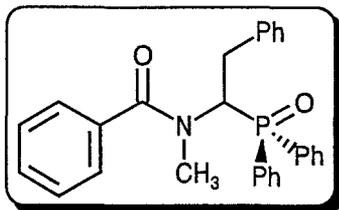
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.50 (dd, *J*=7.3, 14.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.95 (m, 1H, CH); 6.85-8.15 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 363 (M<sup>+</sup>, 4); 348 (3); 201 (POPh<sub>2</sub>, 24); 162 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 43); 105 (PhCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1435 (PPh); 1190 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> P	C:72.71; H:6.10; N:3.86; O:8.79; P:8.52
	trouvé	C:72.91; H:6.07; N:3.90; O:8.59; P:8.54

♦ *N*-(1-benzyl-1-diphénylphosphinoyl)méthyl-*N*-méthylbenzamide 58



**Point de fusion** (°C) : 203-204

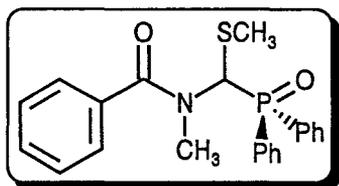
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.85 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.15, 3.5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.25 (m, 1H, CH); 7.15-8.10 (m, 20H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 439 (M<sup>+</sup>, 1); 238 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 33); 201 (POPh<sub>2</sub>, 26); 105 (PhCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1445 (PPh); 1190 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> P	C:76.52; H:5.96; N:3.19; O:7.28; P:7.05
	trouvé	C:76.64; H:5.86; N:3.21; O:7.16; P:7.02

♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-méthylthio)méthyl-*N*-méthylbenzamide 59



**Point de fusion** (°C) : 190-191

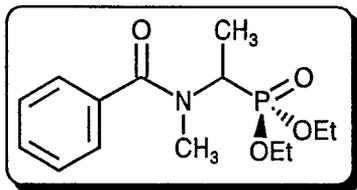
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.22 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3.01 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.85-8.00 (m, 16H, CH + H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 395 (M<sup>+</sup>, 4); 201 (POPh<sub>2</sub>, 11); 194 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 67); 105 (PhCO, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1620 (C=O); 1440 (PPh); 1195 (P=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> PS	C:66.82; H:5.61; N:3.54; O:8.09; P:7.83; S:8.12
	trouvé	C:66.58; H:5.72; N:3.50; O:8.13; P:7.90; S:8.01

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-méthyl)méthyl-*N*-méthylbenzamide 60



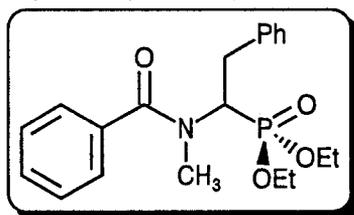
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.28 (m, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.47 (dd, *J*=7.5, 16.7, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 2.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.15 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.31 (m, 1H, CH); 7.31-7.42 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 299 (M<sup>+</sup>, 7); 194 (M<sup>+</sup>-PhCO, 3); 162 (M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 72); 105 (PhCO, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1625 (C=O); 1240 (P=O); 1155 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> P	C:56.18; H:7.41; N:4.68; O:21.38; P:10.35
	trouvé	C:55.93; H:7.18; N:4.45; O:21.23; P:10.56

♦ *N*-(1-benzyl-1-diéthoxyphosphorylméthyl)méthyl-*N*-méthylbenzamide 61



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.35 (m, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.01-3.33 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>); 4.20 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.72 (m, 1H, CH); 6.64-7.38 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

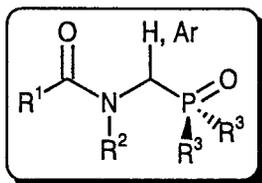
**Spectre de masse** *m/z* : 375 (M<sup>+</sup>, 23); 284 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 54); 238 (M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 100); 105 (PhCO, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 74)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1630 (C=O); 1240 (P=O); 1170 (PO)

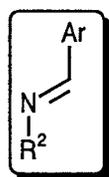
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> P	C:63.99; H:6.98; N:3.73; O:17.05; P:8.25
	trouvé	C:63.78; H:7.04; N:3.55; O:17.13; P:8.05

**D/ SYNTHESE DES N-(1-ARYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY PHOSPHORYL) METHYL-N-ALKYL ET N-ARYL ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES**

**62-74**



**1° Synthèse des composés 75 (R<sup>2</sup> = Me, Ar = 2-furyl), 76 (R<sup>2</sup> = Me, Ar = 3-pyridyl)**



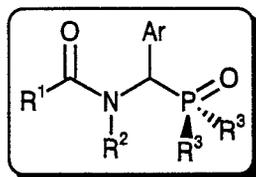
Une solution d'aldéhyde (0.05 mole) dans le toluène (40 ml) est refroidie à 0 °C au moyen d'un bain de glace puis brassée par un flux de méthylamine gazeuse obtenue par addition d'une solution (33 %) de méthylamine aqueuse sur de l'hydroxyde de potassium sous courant d'azote.

La solution est maintenue sous agitation pendant 3 heures à température ambiante puis est additionnée de tamis moléculaires 4 Å. Au bout de 12 heures, la solution est filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est distillé sous vide poussé (0.02 mm de Hg)

**2° Synthèse des autres imines (R<sup>2</sup> = benzyl)**

Le mode opératoire est identique à celui décrit p.164.

**E/ SYNTHESE DES N-(1-ARYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY PHOSPHORYL)METHYL-N-ALKYL ET N-ARYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 62-74**



**1°/ Synthèse des composés 62-74**

Une solution d'imine (0.03 mole) dans le toluène (50 ml) est refroidie à 0 °C au moyen d'un bain de glace puis additionnée, sous courant d'argon, d'une solution de chlorure d'acide (0.03 mole) dans le même solvant (15 ml).

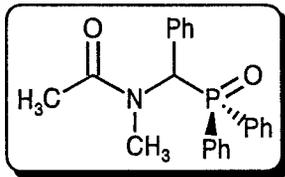
Au bout d'une heure, une solution d'éthyl diphenyl phosphinite (6.9 g, 0.03 mole) ou de triéthyl phosphite (5 g, 0.03 mole) dans le toluène (15 ml) est additionnée. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, le toluène est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (50/50). Les composés solides sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements correspondants à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau V p.107.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 62-74

### ♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-phényl)méthyl-*N*-méthylacétamide 62



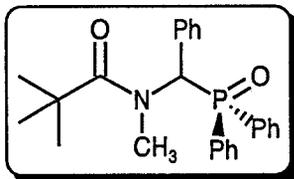
**Point de fusion** (°C) : 175-176

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.83 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.88 (d, *J*=7.3, NCHP); 7.25-7.53 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.62-7.78 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.84-7.97 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 363 (M<sup>+</sup>, 8); 201 (POPh<sub>2</sub>, 17); 162 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 54); 120 (100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> P	C:72.71; H:6.10; N:3.85; O:8.81; P:8.52
	trouvé	C:72.65; H:6.23; N:3.96; O:8.90; P:8.41

### ♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-phényl)méthyl-*N*-méthyltertiobutylcarboxamide 63



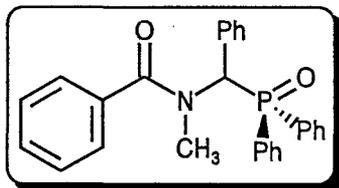
**Point de fusion** (°C) : 178-179

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.94 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.14 (d, *J*=7.7, 1H, NCHP); 7.25-7.53 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.73-7.77 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.90-7.98 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 405 (M<sup>+</sup>, 4); 292 (6); 204 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 20); 120 (56); 85 (76); 57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 99)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>2</sub> P	C:74.05; H:6.96; N:3.45; O:7.89; P:7.64
	trouvé	C:74.40; H:6.89; N:3.56; O:7.88; P:7.70

♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-phényl)méthyl-*N*-méthylbenzamide 64



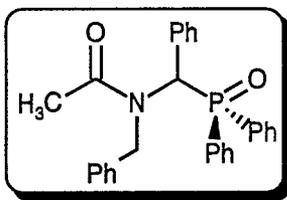
**Point de fusion** (°C) : 182-183

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.77 (dd, *J*=1.2, 7.9, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.06 (d, *J*=7.3, 1H, NCHP); 7.22-7.56 (m, 12H, H<sub>arom</sub>); 7.74-7.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.90-8.06 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 425 (M<sup>+</sup>, 3); 214 (22); 201 (POPh<sub>2</sub>, 16); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> P	C:76.22; H:5.69; N:3.29; O:7.52; P:7.28
	trouvé	C:76.40; H:5.41; N:3.57; O:7.78; P:7.40

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-phényl)méthylacétamide 65



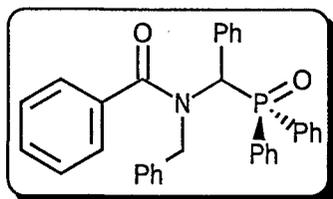
**Point de fusion** (°C) : 198-199

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 4.55 (d, *J*=17.2, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.40 (d, *J*=17.2, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.75-7.50 (m, 4H, NCHP+H<sub>arom</sub>); 7.57-8.01 (m, 7H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 439 (M<sup>+</sup>, 1); 238 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 42); 201 (POPh<sub>2</sub>, 25); 91 (PhCH<sub>2</sub>)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> P	C:76.52; H:5.96; N:3.19; O:7.28; P:7.05
	trouvé	C:76.77; H:6.12; N:3.26; O:7.36; P:7.15

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-phényl)méthylbenzamide 66



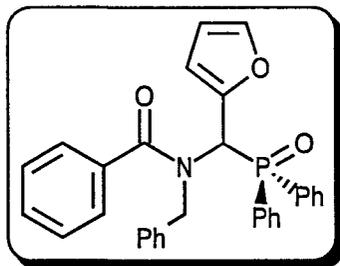
**Point de fusion** (°C) : 210-211

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.50 (d, *J*=17.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.47 (d, *J*=17.3, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.16 (d, *J*=7.0, 2H, H<sub>arom</sub>); 6.35 (d, *J*=7.1, 2H, H<sub>arom</sub>); 6.75-7.54 (m, 15H, NCHP+H<sub>arom</sub>); 7.58-8.16 (m, 7H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 501 (M<sup>+</sup>, 1); 300 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 22); 201 (POPh<sub>2</sub>, 14); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>2</sub> P	C:79.03; H:5.63; N:2.79; O:6.38; P:6.18
	trouvé	C:79.34; H:5.42; N:2.92; O:6.57; P:6.01

♦ *N*-benzyl-*N*-[1-diphénylphosphinoyl-1-(2-furyl)]méthylbenzamide 67



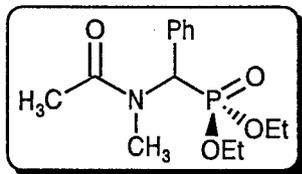
**Point de fusion** (°C) : 203-204

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.45 (d, *J*=17.6, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.35 (d, *J*=17.6, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.38 (dd, *J*=1.8, 3.6, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.90-7.60 (m, 19H, NCHP+H<sub>furanne</sub>+H<sub>arom</sub>); 7.77-7.81 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.09-8.11 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 491 (M<sup>+</sup>, 2); 400 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 1); 290 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 34); 201 (POPh<sub>2</sub>, 21); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub> P	C:75.75; H:5.33; N:2.85; O:9.77; P:6.30
	trouvé	C:75.89; H:5.02; N:2.88; O:9.56; P:6.57

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-phényl)méthyl-*N*-méthylacétamide 68

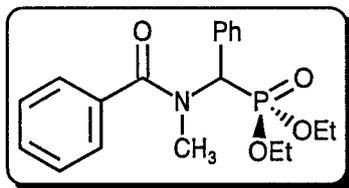


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.06 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.02, 2.16 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2.86, 2.92 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.87-4.10 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.31 (d, *J*=22.5, 1H, NCHP); 7.16-7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7.40-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 299 (M<sup>+</sup>, 6); 256 (4); 162 (44); 120 (100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> P	C:56.18; H:7.41; N:4.68; O:21.38; P:10.35
	trouvé	C:56.26; H:7.42; N:4.45; O:21.20; P:10.52

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-phényl)méthyl-*N*-méthylbenzamide 69

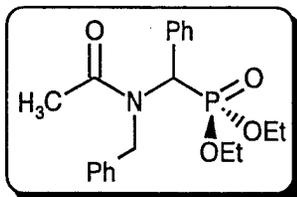


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.12 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.27 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.90, 3.17 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.96-4.22 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.51 (d, *J*=22.3, 1H, NCHP); 7.25-7.39 (m, 8H, H<sub>arom</sub>); 7.63-7.88 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 361 (M<sup>+</sup>, 1); 242 (3); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P	C:63.15; H:6.69; N:3.88; O:17.71; P:8.57
	trouvé	C:63.42; H:6.50; N:3.49; O:17.92; P:8.43

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-phényl)méthylacétamide 70

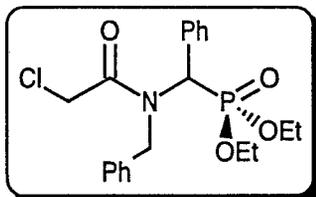


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.08 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.24 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.94, 1.97 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.88-4.15 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.72 (d, *J*=18.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.99 (d, *J*=18.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.38 (d, *J*=22.8, 1H, NCHP); 6.77-6.80 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 6.99-7.11 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7.20-7.31 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7.50-7.61 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 375 (M<sup>+</sup>, 13); 239 (42); 228 (89); 196 (100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 93)

**Analyse** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>P C:63.99; H:6.98; N:3.73; O:17.05; P:8.25  
trouvé C:64.26; H:7.21; N:3.49; O:17.27; P:8.34

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-phényl)méthylchloroacétamide 71

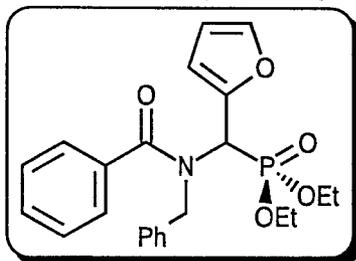


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.08 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.28 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.76 (d, *J*=11.5, 1H, COCH<sub>2</sub>Cl); 3.87 (d, *J*=11.5, 1H, COCH<sub>2</sub>Cl); 3.91-4.18 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.80 (d, *J*=18.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.05 (d, *J*=18.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.32 (d, *J*=22.7, 1H, NCHP); 6.74-6.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.07-7.30 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.59-7.63 (m, 2H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 409 (M<sup>+</sup>, 1); 272 (M<sup>+</sup>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 9); 228 (43); 183 (15); 148 (51); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**Analyse** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P C:58.61; H:6.15; Cl:7.56; N:3.42; O:15.61; P:8.65  
trouvé C:58.74; H:6.19; Cl:7.86; N:3.52; O:15.73; P:8.90

♦ *N*-benzyl-*N*-[1-diéthoxyphosphoryl-1-(2-furyl)]méthylbenzamide 72

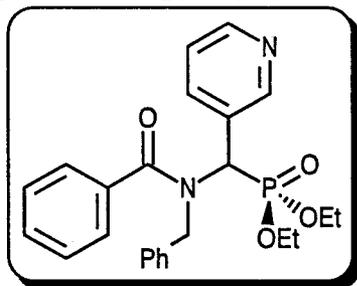


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.04 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.24 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.78-4.09 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.70 (d, *J*=18.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.92 (d, *J*=18.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.12 (d, *J*=22.6, 1H, NCHP); 6.50-6.59 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 6.71-7.85 (m, 10H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 427 (M<sup>+</sup>, 3); 336 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 4); 322 (M<sup>+</sup>-PhCO, 14); 218 (12); 105 (PhCO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> P	C:64.63; H:6.13; N:3.28; O:18.72; P:7.25
	trouvé	C:64.75; H:6.29; N:3.14; O:18.46; P:7.39

♦ *N*-benzyl-*N*-[1-diéthoxyphosphoryl-1-(3-pyridyl)]méthylbenzamide 73

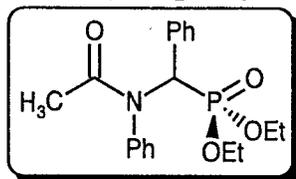


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.05 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.25 (t, *J*=7.0, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.79-4.11 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.72 (d, *J*=18.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.90 (d, *J*=18.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.20 (d, *J*=22.4, 1H, NCHP); 6.47-6.63 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>pyridine</sub>); 6.67-8.20 (m, 11H, H<sub>arom</sub>+H<sub>pyridine</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 438 (M<sup>+</sup>, 1); 347 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 5); 333 (M<sup>+</sup>-PhCO, 20); 301 (M<sup>+</sup>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 15); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	C:65.74; H:6.21; N:6.39; O:14.60; P:7.06
	trouvé	C:65.87; H:6.05; N:6.53; O:14.64; P:7.45

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-phényl)méthyl-*N*-phénylacétamide 74



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.94 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (t, *J*=7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.67 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3.72-4.10 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.32 (d, *J*=22.5, 1H, NCHP); 6.80-7.25 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 361 (M<sup>+</sup>, 4); 224 (M<sup>+</sup>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>, 24); 182 (100)

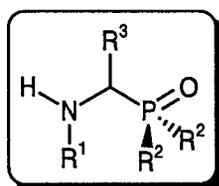
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P	C:63.15; H:6.69; N:3.88; O:17.71; P:8.57
	trouvé	C:63.24; H:6.87; N:3.71; O:17.52; P:8.78

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

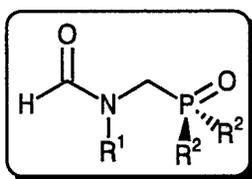
1. A.K. Bose, B. Ram, W.A. Hoffman, A.J. Hutchison, M.S. Manhas, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1313.
2. Y. Girard, J.G. Atkinson, P.C. Bélanger, J.J. Fuentes, J. Rokach, C.S. Rooney, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220.
3. R. Rabinowitz, J. Pellon, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4623.
4. A.G. Shipov, N.A. Orlova, Y.I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR* **1984**, *3*, 2362.
5. H. Möhrle, W. Veter, *Arch. Pharm* **1989**, *322*, 427.
6. H. Möhrle, W. Veter, *Z. Naturforsch* **1988**, *43b*, 1662.

**Partie expérimentale**  
**relative au CHAPITRE V**

**SYNTHESE D' $\alpha$ -AMINO PHOSPHONATES  
ET DIPHENYLPHOSPHINE OXYDES  
BASEE SUR LES PROPRIETES NUCLEOPHILES  
DES  $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II**



**A/ SYNTHESE DES N-ALKYL ET DES N-ARYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYL-  
METHYL ET N-DIALKOXYPHOSPHORYLMETHYLFORMAMIDES 80a-c, 81a-c, 82a,b**



**1° Synthèse des composés 80a-c, 81a-c, 82a,b**

**a) Préparation des N-alkyl et des N-aryl-N-chlorométhylformamides**

Le procédé de chlorométhylation a déjà fait l'objet d'une description p. 164.

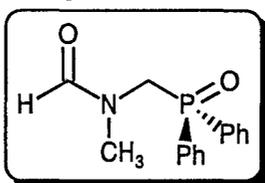
## b) Préparation des composés 80a-c, 81a-c et 82a,b

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment p. 238, en utilisant comme réactifs l'éthyl diphénylphosphinite, le triéthyl ou le triméthyl phosphite.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau I p. 116.

### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 80a-c, 81a-c et 82a,b

#### ♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylformamide 80a

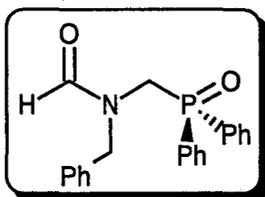


**Point de fusion** (°C) : 130-131 (Lit. (I) 130)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 2.91, 3.14 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.03, 4.28 (2d, J=4.1, 5.7, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.43-7.85 (m, 11H, HCO+H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 273 (M<sup>+</sup>, 12); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 72 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 30)

#### ♦ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylformamide 80b



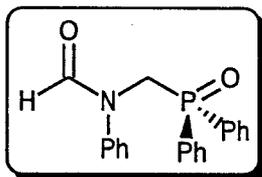
**Point de fusion** (°C) : 124-125

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.89, 4.16 (2d, J=3.8, 5.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.67, 4.74 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.25-7.86 (m, 15H, H<sub>arom</sub>); 7.97, 8.17 (2s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 349 (M<sup>+</sup>, 14); 215 (CH<sub>2</sub>POPh<sub>2</sub>, 91); 201 (POPh<sub>2</sub>, 62); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	C:72.20; H:5.77; N:4.01; O:9.16; P:8.87
	trouvé	C:72.01; H:5.86; N:4.25; O:8.90; P:8.59

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-phénylformamide 80c



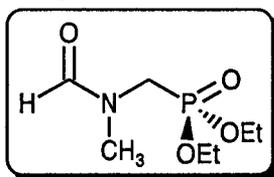
**Point de fusion** (°C) : 135-136

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.78 (d, *J*=5.6, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.16-7.87 (m, 15H, H<sub>arom</sub>); 8.22 (s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 335 (M<sup>+</sup>, 1); 201 (POPh<sub>2</sub>, 95); 155 (100); 106 (92)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> P	C:71.63; H:5.41; N:4.18; O:9.54; P:9.24
	trouvé	C:71.96; H:5.51; N:4.29; O:9.35; P:9.02

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthylformamide 81a (2)

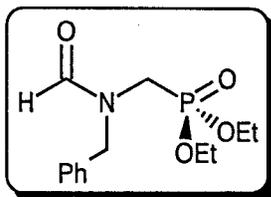


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21 (m, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.89, 2.99 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.47, 3.65 (2d, *J*=9.9, 11.6, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.03 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.92, 7.94 (2s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 209 (M<sup>+</sup>, 28); 194 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 21); 181 (M<sup>+</sup>-HCO, 20); 152 (PO(OEt)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 46); 138 (HPO(OEt)<sub>2</sub>, 13); 72 (M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (C=O); 1235 (P=O); 1160 (PO)

♦ *N*-benzyl-*N*-diéthoxyphosphorylméthylformamide 81b



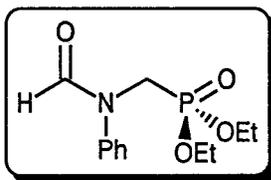
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.30 (m, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.36, 3.58 (d, *J*=9.8, 11.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.11 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.58, 4.70 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.17-7.33 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 8.14, 8.27 (2s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 285 (M<sup>+</sup>, 9); 152 (25); 135 (43); 106 (PhCH<sub>2</sub>NH, 24); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1670 (C=O); 1240 (P=O); 1160 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> P	C:54.73; H:7.07; N:4.91; O:22.43; P:10.86
	trouvé	C:54.45; H:7.32; N:5.05; O:22.50; P:10.56

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-phénylformamide 81c



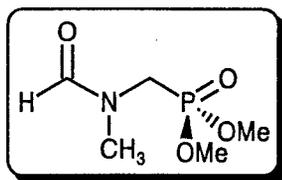
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.16 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.00 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.22 (d, *J*=11.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.23-7.52 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 8.35 (s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 271 (M<sup>+</sup>, 1); 243 (M<sup>+</sup>-HCO); 152 (PO(OEt)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 17); 137 (PO(OEt)<sub>2</sub>, 24); 121 (96); 106 (83); 93 (100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1635 (C=O); 1230 (P=O); 1165 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> P	C:53.14; H:6.69; N:5.16; O:23.59; P:11.42
	trouvé	C:53.26; H:6.50; N:5.40; O:23.75; P:11.56

♦ *N*-diméthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthylformamide 82a



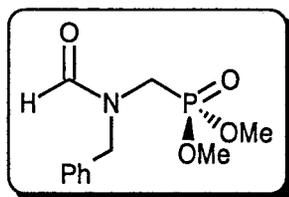
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.85, 2.96 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.48, 3.65 (2d, *J*=9.9, 10.8, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.89, 7.91 (2s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 181 (M<sup>+</sup>, 13); 153 (M<sup>+</sup>-HCO, 20); 124 (PO(OMe)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 46); 110 (HPO(OMe)<sub>2</sub>, 18); 72 (M<sup>+</sup>-PO(OMe)<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1675 (C=O); 1240 (P=O); 1170 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> P	C:33.16; H:6.68; N:7.73; O:35.33; P:17.10
	trouvé	C:33.29; H:6.45; N:7.50; O:35.50; P:17.22

♦ *N*-benzyl-*N*-diméthoxyphosphorylméthylformamide 82b



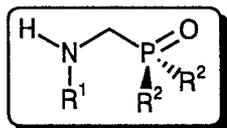
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.37, 3.59 (2d, *J*=9.8, 11.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.55, 4.68 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.15-7.30 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 8.13, 8.25 (2s, 1H, HCO)

**Spectre de masse** *m/z* : 257 (M<sup>+</sup>, 10); 228 (M<sup>+</sup>-HCO, 15); 148 (M<sup>+</sup>-P(O)(OMe)<sub>2</sub>, 80); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (film liquide, ν cm<sup>-1</sup>) : 1670 (C=O); 1245 (P=O); 1165 (PO)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> P	C:51.36; H:6.27; N:5.45; O:24.88; P:12.04
	trouvé	C:51.52; H:5.95; N:5.50; O:24.97; P:11.90

**B/ SYNTHESE DES N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET DES  
N-DIALKOXYPHOSPHORYLMETHYLALKYL ET ARYLAMINES 77a-c, 78a-c et 79a,b**



**1° Synthèse des composés 77a-c**

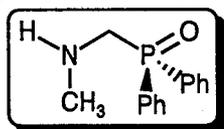
Une solution de formamide phosphorylé (0.05 mole), dans l'acide chlorhydrique (10 %) (100 ml) et l'éthanol (20 ml) est chauffé à reflux pendant 20 mn. Après refroidissement, le mélange réactionnel est alcalinisé au moyen d'une solution concentrée (30 %) d'ammoniaque jusqu'à pH=10 puis saturé en chlorure d'ammonium.

Après extraction au dichlorométhane (5 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (90/10) et comme révélateur de chromatographie sur couche mince la ninhydrine. Les solides sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau II p. 118.

**2° Caractéristiques physiques des composés 77a-c**

♦ ***N*-diphénylphosphinoylméthylméthylamine 77a (I)**



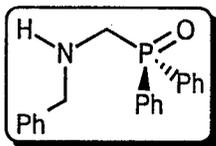
**Point de fusion** (°C) : 77-78

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.60 (br.s, 1H, NH); 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.40 (d, J=7.6, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.39-7.78 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** m/z : 245 (M<sup>+</sup>, 8); 202 (HPOPh<sub>2</sub>, 100)

<b><u>Analyse</u></b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> NOP	C:68.56; H:6.58; N:5.71; O:6.52; P:12.63
	trouvé	C:68.41; H:6.79; N:5.46; O:6.54; P:12.90

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthylbenzylamine 77b



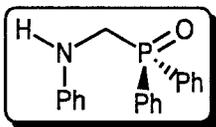
**Point de fusion** (°C) : 101-102

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.32 (br.s, 1H, NH); 3.41 (d, *J*=7.8, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.86 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.23-7.78 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 321 (M<sup>+</sup>, 1); 214 (POPh<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 11); 201 (POPh<sub>2</sub>, 27); 120 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 79); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NOP	C:74.75; H:6.27; N:4.36; O:4.98; P:9.64
	trouvé	C:74.98; H:6.01; N:4.57; O:5.23; P:9.36

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthylphénylamine 77c



**Point de fusion** (°C) : 136-137

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.92 (d, *J*=8.9, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.26 (br.s, 1H, NH); 6.64-7.82 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 307 (M<sup>+</sup>, 14); 202 (HPOPh<sub>2</sub>, 100); 106 (85); 91 (74)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> NOP	C:74.25; H:5.90; N:4.56; O:5.21; P:10.08
	trouvé	C:74.52; H:6.12; N:4.25; O:5.30; P:10.32

**3°/ Synthèse des composés 78a-c et 79a,b**

Une solution de formamide phosphorylé (0.05 mole) dans l'acide chlorhydrique (10 %) (100 ml) et l'éthanol ou le méthanol (20 ml) est agitée pendant 48 heures à température ambiante.

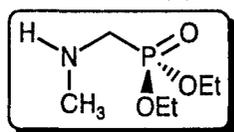
Le mélange réactionnel est alcalinisé au moyen d'une solution concentrée (30 %) d'ammoniaque jusqu'à pH=10 puis saturé en chlorure d'ammonium.

Après extraction au dichlorométhane (5 fois 100 ml), séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, le résidu huileux obtenu est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (90/10) (révélateur: ninhydrine).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau II p. 118.

#### 4°/ Caractéristiques physiques des composés 78a-c et 79a,b

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthylméthylamine 78a (2)

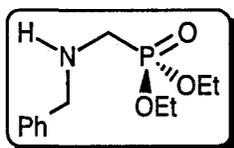


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.17 (br.s, 1H, NH); 1.24 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.85 (d, *J*=12.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.03 (q, *J*=7.1, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 181 (M<sup>+</sup>, 62); 138 (HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 13); 82 (100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> P	C:39.78; H:8.90; N:7.73; O:26.49; P:17.10
	trouvé	C:40.01; H:8.52; N:7.76; O:26.65; P:17.29

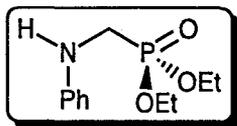
♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthylbenzylamine 78b (3)



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.29 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.10 (br.s, 1H, NH); 2.89 (d, *J*=12.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.81 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.09 (q, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.19-7.33 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 257 (M<sup>+</sup>, 2); 118 (M<sup>+</sup>-HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 76); 106 (PhCH<sub>2</sub>NH, 65); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthylphénylamine 78c

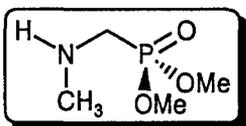


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.29 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.16 (br.s, 1H, NH); 3.44 (d, *J*=13.3, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.08 (q, *J*=7.1, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.55-7.20 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 243 (M<sup>+</sup>, 18); 138 (HPO(OEt)<sub>2</sub>, 11); 106 (M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 100)

**Analyse** calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P C:54.32; H:7.46; N:5.76; O:19.73; P:12.73  
trouvé C:54.50; H:7.23; N:5.90; O:19.45; P:12.90

♦ *N*-diméthoxyphosphorylméthylméthylamine 79a

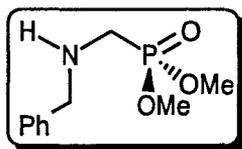


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.01 (br.s, 1H, NH); 2.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.85 (d, *J*=12.3, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 153 (M<sup>+</sup>, 5); 109 (P(O)(OMe)<sub>2</sub>, 100); 44 (M<sup>+</sup>-P(O)(OMe)<sub>2</sub>, 52)

**Analyse** calculé pour C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>P C:31.38; H:7.90; N:9.15; O:31.35; P:20.23  
trouvé C:31.54; H:7.78; N:9.26; O:31.70; P:20.30

♦ *N*-diméthoxyphosphorylméthylbenzylamine 79b

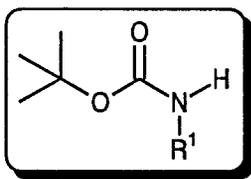


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.90 (d, *J*=12.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.18-7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 228 (M<sup>+</sup>, 3); 118 (M<sup>+</sup>-HP(O)(OMe)<sub>2</sub>, 38); 106 (PhCH<sub>2</sub>NH, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 95)

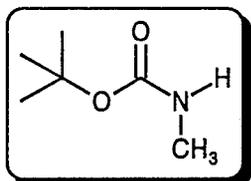
**Analyse** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>P C:52.40; H:7.04; N:6.11; O:20.94; P:13.51  
trouvé C:52.56; H:7.15; N:6.02; O:20.70; P:13.55

## C/ SYNTHESE DES N-ALKYLTERTIOBUTYLCARABAMATES 89, 90



### 1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 89 (4)

#### ♦ N-méthyltertbutylcarbamate 89



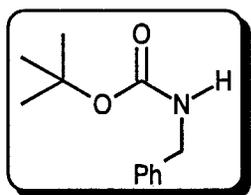
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.45 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.05 (br.s, 1H, NH)

### 2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 90 (5)

Une solution de benzylamine (11 g, 0.1 mole), de di-*tert*-butyldicarbonate (22 g, 0.1 mole) dans le tétrahydrofurane (100 ml) est chauffée à reflux pendant deux heures.

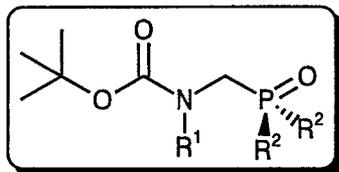
Après refroidissement, le THF est éliminé sous pression réduite. Le brut est trituré dans l'hexane et recristallisé dans un mélange hexane-toluène (Rdt 92 %).

#### ♦ N-benzyltertbutylcarbamate 90



RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.45 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 4.31 (d, J=5.8, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.86 (br.s, 1H, NH); 7.23-7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**D/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET  
N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYL TERTIOBUTYL CARBAMATES 91-94**



**1° Synthèse des composés 91-94**

**a) Préparation des N-alkyl-N-chlorométhyltertiobutylcarbammates**

Une suspension de carbamate (0.05 mole), de paraformaldéhyde (1.5 g, 0.05 mole) dans le chloroforme (150 ml) est brassée vigoureusement sous un courant d'argon et additionnée de chlorotriméthylsilane (14 ml, 0.11 mole) fraîchement distillé.

Au bout de 2 heures, la solution obtenue est filtrée et concentrée sous pression réduite. Les dernières traces de paraformaldéhyde sont éliminées sous vide poussé (0.02 mm de Hg).

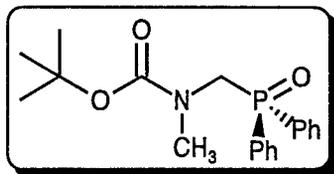
**b) Préparation des composés 91-94**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment (p. 164) en utilisant comme réactifs l'éthyl diphénylphosphinite et le triéthyl phosphite.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau IV p. 122.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 91-94

### ♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyltertiobutylcarbamate 91



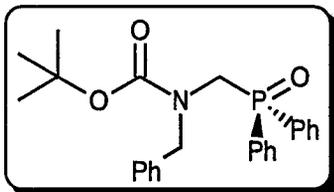
**Point de fusion** (°C) : 82-83

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21, 1.28 (2s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 3.01, 3.05 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.16, 4.23 (2d, *J*=4.3, 4.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 7.25-7.49 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.67-7.86 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 345 (M<sup>+</sup>, 18); 272 (16); 245 (29); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 155 (87); 144 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 41); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 89); 57 (92)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> P	C:66.08; H:7.00; N:4.06; O:13.90; P:8.97
	trouvé	C:66.40; H:7.32; N:3.80; O:14.15; P:8.79

### ♦ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyltertiobutylcarbamate 92



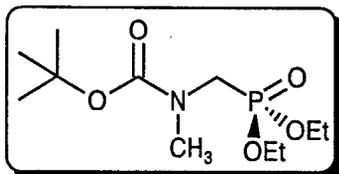
**Point de fusion** (°C) : 118-119

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.25, 1.30 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 4.07, 4.20 (2d, *J*=3.8, 4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.74, 4.79 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.21-7.33 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.46-7.52 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.73-7.88 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 421 (M<sup>+</sup>, 8); 365 (27); 320 (11); 215 (88); 201 (POPh<sub>2</sub>, 100); 120 (87); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 92); 57 (80)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>3</sub> P	C:71.24; H:6.70; N:3.32; O:11.39; P:7.35
	trouvé	C:71.43; H:6.89; N:3.11; O:11.70; P:7.56

♦ *N*-diéthoxyphosphorylméthyl-*N*-méthyltertiobutylcarbamate 93

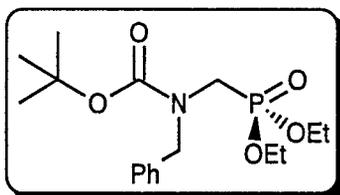


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.20-1.30 (m, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.40 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 2.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.64 (d, *J*=9.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.03-4.13 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 281 (M<sup>+</sup>, 7); 225 (28); 208 (37); 181 (100); 152 (64); 138 (HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 57); 57 (86)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> P	C:46.97; H:8.60; N:4.98; O:28.44; P:11.01
	trouvé	C:47.12; H:8.65; N:5.13; O:28.19; P:11.23

♦ *N*-benzyl-*N*-diéthoxyphosphorylméthyltertiobutylcarbamate 94

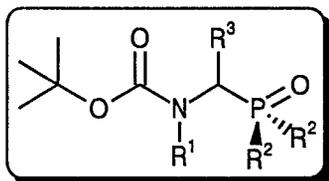


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.27 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.40 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 4.04-4.11 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.25 (d, *J*=5.9, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.16-7.27 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 357 (M<sup>+</sup>, 1); 285 (23); 256 (22); 152 (61); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (48)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> P	C:57.13; H:7.90; N:3.92; O:22.38; P:8.67
	trouvé	C:57.40; H:7.56; N:3.81; O:22.50; P:8.89

E/ SYNTHÈSE DES N-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIETHOXY PHOSPHORYL)METHYL-N-METHYLTERTIIBUTYLCARBAMATES 95-100



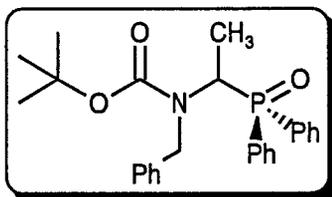
1°/ Synthèse des composés 95-100

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés **57-61** (p. 245) en utilisant comme réactifs d'alkylation, l'iodure de méthyle, le bromure de benzyle et le chlorotriméthylsilane. Il est à noter que lors de la synthèse des composés silylés **97** et **100** l'ordre d'addition doit être inversé. La solution contenant le carbanion doit être coulée sur un excès de chlorotriméthylsilane pour limiter au maximum les réactions d'échange.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau V p. 123.

2°/ Caractéristiques physiques des composés 95-100

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-méthyl)méthyltertbutylcarbamate **95**



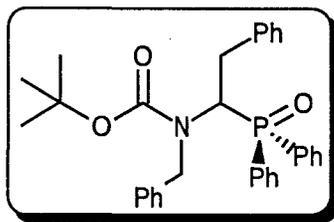
**Point de fusion** (°C) : 152-153

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 1.15 (s, 9H, H<sub>tertbutyl</sub>); 1.35 (dd, J=7.3, 14.2, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 4.44 (d, J=16.4, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.71 (d, J=16.4, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.62 (m, 1H, NCHP); 7.13-7.25 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.40-7.50 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.87-7.93 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 435 (M<sup>+</sup>, 1); 379 (10); 362 (15); 234 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 26); 201 (POPh<sub>2</sub>, 35); 134 (82); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 73); 57 (55)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>3</sub> P	C:71.71; H:6.94; N:3.22; O:11.02; P:7.11
	trouvé	C:71.56; H:7.12; N:3.36; O:11.30; P:7.01

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-benzyl)méthyltertiobutylcarbamate 96



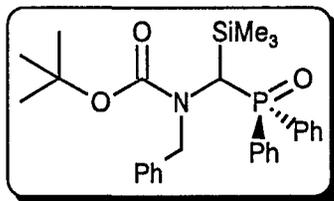
**Point de fusion** (°C) : 169-170

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.07 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 3.02-3.16 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>Ph); 4.52 (d, *J*=16.4, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.68 (d, *J*=16.4, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.85 (m, 1H, NCHP); 6.85-7.17 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.44-7.54 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.88-7.99 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 511 (M<sup>+</sup>, 2); 310 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 7); 254 (44); 210 (58); 201 (POPh<sub>2</sub>, 31); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (59)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>3</sub> P	C:75.13; H:6.70; N:2.74; O:9.38; P:6.05
	trouvé	C:75.29; H:6.45; N:2.79; O:9.52; P:6.23

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-triméthylsilyl)méthyltertiobutylcarbamate 97



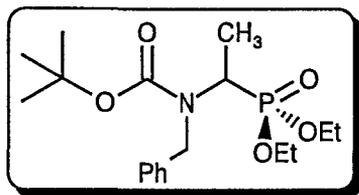
**Point de fusion** (°C) : 120-121

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : -0.07 (d, 9H, SiMe<sub>3</sub>); 1.18 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 4.39 (d, *J*=16.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.59 (d, *J*=16.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.18 (d, *J*=12.0, 1H, NCHP); 6.88-7.40 (m, 11H, H<sub>arom</sub>); 7.80-7.96 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 493 (M<sup>+</sup>, 5); 437 (13); 346 (34); 275 (18); 236 (40); 201 (POPh<sub>2</sub>, 31); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (80)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> NO <sub>3</sub> PSi	C:68.13; H:7.35; N:2.84; P:6.27; Si:5.69
	trouvé	C:68.45; H:7.02; N:2.90; P:6.40; Si:5.98

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-méthyl)méthyltertiobutylcarbamate 98

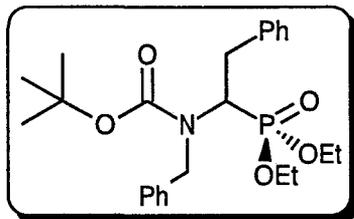


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.25 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.29-1.36 (m, 12H, H<sub>tertiobutyl</sub>+CHCH<sub>2</sub>); 4.02-4.09 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.35 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.64 (m, 1H, NCHP); 7.10-7.29 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 371 (M<sup>+</sup>, 1); 298 (30); 270 (15); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (50)

**Analyse** calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>P C:58.21; H:8.14; N:3.77; O:21.54; P:8.34  
trouvé C:58.41; H:8.23; N:3.47; O:21.74; P:8.52

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-benzyl)méthyltertiobutylcarbamate 99

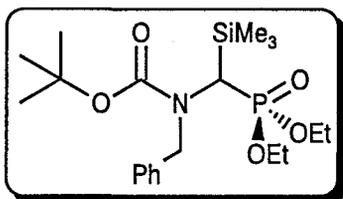


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.18 (t, *J*=7.0, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 3.00-3.15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>Ph); 4.01-4.08 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.20 (d, *J*=16.2, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.42 (d, *J*=16.2, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.72 (m, 1H, NCHP); 6.64-7.38 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 447 (M<sup>+</sup>, 1); 374 (26); 346 (18); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (45)

**Analyse** calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>P C:64.41; H:7.66; N:3.13; O:17.88; P:6.92  
trouvé C:64.70; H:7.45; N:2.98; O:17.92; P:6.57

♦ *N*-benzyl-*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-triméthylsilyl)méthyltertiobutylcarbamate 100

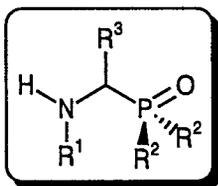


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.02 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>); 1.15 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 9H, H<sub>tertiobutyl</sub>); 4.00-4.06 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.15-4.36 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>Ph+NCHP); 7.14-7.20 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 429 (M<sup>+</sup>, 2); 356 (13); 328 (25); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100); 57 (60)

**Analyse** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub>PSi C:55.92; H:8.45; N:3.26; P:7.21; Si:6.54  
trouvé C:56.05; H:8.51; N:3.40; P:7.02; Si:6.88

**F/ SYNTHÈSE DES *N*-(1-ALKYL-1-DIPHENYLPHOSPHINOYL ET 1-DIÉTHOXY PHOSPHORYLMETHYL)METHYLBENZYLAMINES 83-88**



**1° Synthèse des composés 83-88 (4)**

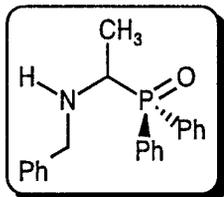
Une solution de carbamate phosphorylé (0.01 mole) et d'acide trifluoroacétique (1.14 g, 0.01 mole) dans le dichlorométhane (50 ml) est agitée pendant 48 heures à température ambiante.

Le brut de réaction est ensuite jeté dans 50 ml d'eau distillée puis neutralisé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite saturée en chlorure d'ammonium puis extraite par 5 fois 50 ml de dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium et élimination des solvants sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30). Les composés solides sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés apparaissent dans le tableau VI p. 124.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 83-88

### ♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-méthyl)méthylbenzylamine 83



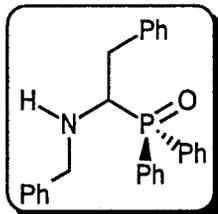
**Point de fusion** (°C) : 135-136

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.20 (dd, *J*=7.0, 15.6, 2H, CHCH<sub>3</sub>); 1.35 (br.s, 1H, NH); 3.68 (d, *J*=13.3, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.86 (d, *J*=13.3, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.78 (m, 1H, NCHP); 7.00-7.25 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.43-7.50 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.68-7.97 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 335 (M<sup>+</sup>, 2); 201 (POPh<sub>2</sub>, 98); 134 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 100); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 84)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NOP	C:75.21; H:6.61; N:4.18; O:4.77; P:9.24
	trouvé	C:75.36; H:6.78; N:4.25; O:4.58; P:9.35

### ♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-benzyl)méthylbenzylamine 84



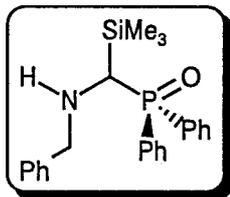
**Point de fusion** (°C) : 152-153

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.32 (br.s, 1H, NH); 2.96-3.08 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>Ph); 3.76 (d, *J*=13.2, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.93 (d, *J*=13.2, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.97 (m, 1H, NCHP); 6.82-7.15 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.24-7.59 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.74-8.02 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 411 (M<sup>+</sup>, 2); 210 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 24); 201 (POPh<sub>2</sub>, 18); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NOP	C:78.81; H:6.37; N:3.40; O:3.89; P:7.53
	trouvé	C:79.02; H:6.53; N:3.50; O:3.74; P:7.44

♦ *N*-(1-diphénylphosphinoyl-1-triméthylsilyl)méthylbenzylamine 85



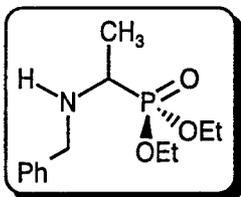
**Point de fusion** (°C) : 104-105

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : -0.10 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>); 1.28 (br.s, 1H, NH); 3.63 (d, *J*=13.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.85 (d, *J*=13.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.30 (d, *J*=10.1, 1H, NCHP); 6.84-7.42 (m, 11H, H<sub>arom</sub>); 7.60-7.98 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 393 (M<sup>+</sup>, 1); 201 (POPh<sub>2</sub>, 20); 192 (M<sup>+</sup>-POPh<sub>2</sub>, 20); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> NOPSi	C:70.20; H:7.17; N:3.56; P:7.87; Si:7.14
	trouvé	C:70.44; H:7.27; N:3.41; P:7.90; Si:7.50

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-méthyl)méthylbenzylamine 86

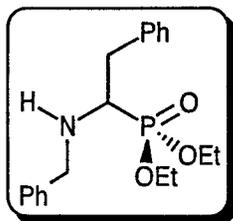


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.19-1.29 (m, 7H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+CHCH<sub>3</sub>); 2.00 (br.s, 1H, NH); 3.28 (m, 1H, NCHP); 3.66 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.09 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.16-7.30 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 271 (M<sup>+</sup>, 3); 133 (M<sup>+</sup>-HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 80); 106 (PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 70); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> P	C:57.55; H:8.17; N:5.16; O:17.69; P:11.42
	trouvé	C:57.41; H:8.25; N:5.42; O:17.56; P:11.12

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-benzyl)méthylbenzylamine 87

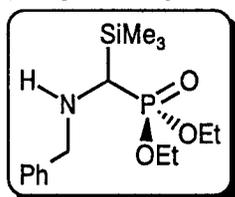


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.21 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.90 (br.s, 1H, NH); 2.97-3.05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>Ph); 3.44 (d, *J*=16.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.66 (d, *J*=16.1, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.84 (m, 1H, NCHP); 4.10 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.60-7.20 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 347 (M<sup>+</sup>, 1); 209 (M<sup>+</sup>-HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 51); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**Analyse** calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>P C:65.69; H:7.54; N:4.03; O:13.82; P:8.92  
trouvé C:65.75; H:7.28; N:4.13; O:13.70; P:8.54

♦ *N*-(1-diéthoxyphosphoryl-1-triméthylsilyl)méthylbenzylamine 88



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : -0.08 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>); 1.18 (t, *J*=7.1, 6H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.95 (br.s, 1H, NH); 3.18 (d, *J*=15.2, 1H, NCHP); 3.39 (d, *J*=16.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.60 (d, *J*=16.0, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.10 (m, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.13-7.21 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 329 (M<sup>+</sup>, 1); 191 (M<sup>+</sup>-HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 42); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**Analyse** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>PSi C:54.69; H:8.57; N:4.25; P:9.40; Si:8.52  
trouvé C:54.50; H:8.70; N:4.23; P:9.58; Si: 8.82

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

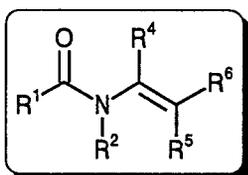
1. H. Möhrle, W. Veter, *Arch. Pharm* **1989**, 322, 427.
2. H. Möhrle, W. Veter, *Z. Naturforsch* **1988**, 43b, 1662.
3. L.K. Lukanov, A.P. Venkov, *Synthesis* **1992**, 263.
4. L.A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 98.

# Partie expérimentale

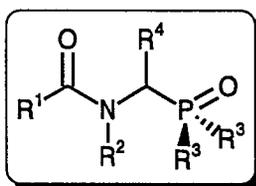
## relative au CHAPITRE VI

### ETUDE ET EXPLOITATION DU CARACTERE YLURIQUE DES $\alpha$ -AMINOCARBENOÏDES DE TYPE II

#### I. SYNTHÈSE D'ENAMIDES ET DE DIENAMIDES



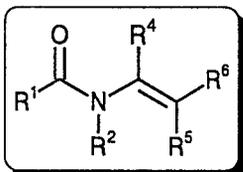
#### A/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL ET N-DIETHOXYPHOSPHORYLMETHYLALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 46a,b,f,h, 47b,f et 51,52



La synthèse de ces différents précurseurs a été décrite dans la partie expérimentale relative au chapitre IV p. 238.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau qui apparaît dans le chapitre IV p. 100.

**B/ SYNTHESE DES N-ALKYL-N-ALKYLETHENYL ET DES N-ARYLETHENYL  
ALKYL ET ARYLCARBOXAMIDES 100-115**



**1°/ Synthèse des composés 100-115**

**a) Métallation au LDA**

Une solution de diisopropylamine fraîchement distillée (1 g, 10 mmole) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est refroidie à -35 °C au moyen d'un bain carboglace-acétone puis additionnée d'une solution (1.6 mol/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (6.9 ml, 11 mmole).

Après une heure, le diisopropylamidure de lithium préparé est additionné d'une solution d'amide phosphoré (25 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml).

Au bout de 15 mn, une solution de composé carbonylé (30 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est additionnée rapidement. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante puis chauffé à reflux pendant 90 mn.

Après refroidissement, le brut est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par de l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'énamide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau II p. 134.

## b) Métallation au KHMDS

Une suspension d'hydrure de potassium (103 mg, 0.9 mmole) dans l'huile est lavée deux fois avec de l'hexane puis diluée par 6 ml de tétrahydrofurane. Ensuite, au milieu réactionnel est additionné lentement et à température ambiante de l'hexaméthylidisilazane (145 mg, 0.9 mmole). Le tout est agité pendant une heure.

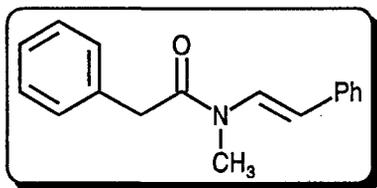
La solution de KHMDS est ensuite refroidie à -10 °C et additionnée d'une solution d'amide phosphorylé (0.82 mmole) dans le tétrahydrofurane (2 ml). Au bout de 30 mn, une solution de composé carbonylé (30 mmole) dans le tétrahydrofurane (10 ml) est ajoutée rapidement. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 90 mn.

Le brut est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par de l'éther éthylique (5 fois 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'énamide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (50/50).

Les résultats correspondant à ce type de métallation apparaissent dans le tableau III p. 136.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 100-115

### ♦ *N*-méthyl-*N*-(2-phényléthényl)benzylcarboxamide (E) 100



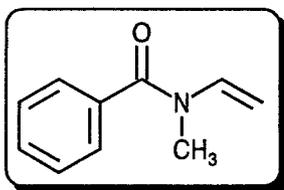
**Point de fusion** (°C) : 79-80

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.20, 3.26 (2s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.91, 3.97 (2s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.95, 5.97 (2d, *J*=15.0, 14.0, 1H, CHPh); 7.44-8.16 (2d, *J*=14.0, 15.0, 1H, NCH); 7.15-7.41 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 251 (M<sup>+</sup>, 25); 133 (87); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO	C:81.24; H:6.82; N:5.57; O:6.37
	trouvé	C:81.41; H:6.95; N:5.35; O:6.72

♦ *N*-méthyl-*N*-éthénylbenzamide 101

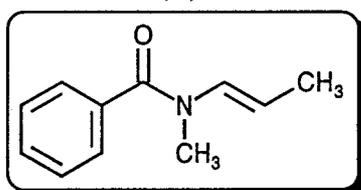


**Point de fusion** (°C) : 69-70 (Lit (I) 69-71)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.21 (d, *J*=9.0, 1H, CH<sub>2</sub>); 4.48 (d, *J*=15.6, 1H, CH<sub>2</sub>); 6.77 (m, 1H, NCH); 7.38-7.47 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 161 (M<sup>+</sup>, 30); 105 (PhCO, 100)

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-méthyléthényl)benzamide (E) 102

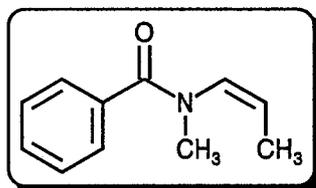


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.58 (d, *J*=4.1, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.02 (dq, *J*=4.1, 13.0, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 6.48 (d, *J*=13.0, 1H, NCH); 7.36-7.45 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 175 (M<sup>+</sup>, 28); 160 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 11); 105 (PhCO, 100)

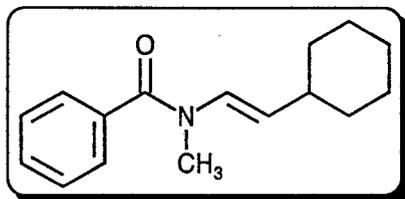
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO	C:75.40; H:7.48; N:7.99; O:9.13
	trouvé	C:75.41; H:7.55; N:7.95; O:8.92

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-méthyléthényl)benzamide (Z) 100



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.49 (d, *J*=6.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH); 3.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.07 (dq, *J*=6.4, 6.8, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 6.06 (d, *J*=6.8, 1H, NCH); 7.25-7.49 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-cyclohexyléthènyl)benzamide (E) 103

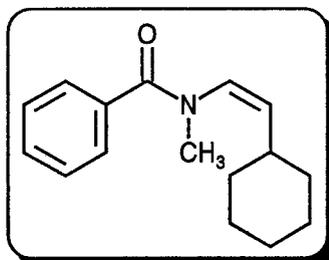


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.81-1.95 (m, 11H, H<sub>cyclohexyl</sub>); 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.92 (dd, *J*=5.7, 13.9, 1H, CHCH); 6.43 (d, *J*=13.9, 1H, NCH); 7.23-7.90 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 175 (M<sup>+</sup>, 28); 160 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 11); 105 (PhCO, 100)

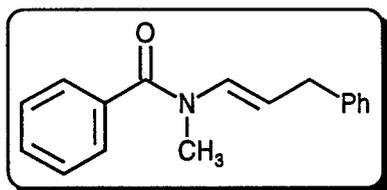
**Analyse** calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO C:78.97; H:8.70; N:5.76; O:6.57  
trouvé C:78.61; H:8.95; N:5.95; O:6.72

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-cyclohexyléthènyl)benzamide (Z) 103



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 0.86-1.85 (m, 11H, H<sub>cyclohexyl</sub>); 3.15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.75 (dd, *J*=5.8, 7.7, 1H, CHCH); 5.91 (d, *J*=7.7, 1H, NCH); 7.20-7.85 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-benzyléthènyl)benzamide (E) 104

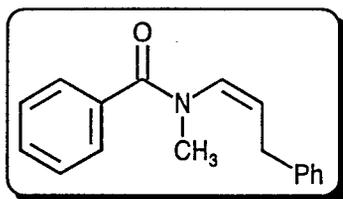


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.27 (m, 5H, NCH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>Ph); 5.20 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 6.60 (d, *J*=14.9, 1H, NCH); 6.92-7.71 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 251 (M<sup>+</sup>, 1); 160 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 100); 105 (PhCO, 72)

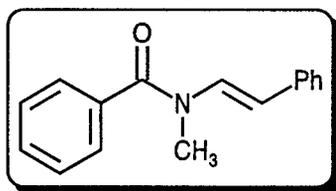
**Analyse** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO C:81.24; H:6.82; N:5.57; O:6.37  
trouvé C:81.41; H:6.95; N:5.45; O:6.72

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-benzyléthènyl)benzamide (Z) 104



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.27 (m, 5H, NCH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>Ph); 5.21 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 6.23 (d, *J*=6.4, 1H, NCH); 7.06-7.55 (m, 10H, H<sub>arom</sub>)

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-phényléthènyl)benzamide (E) 105

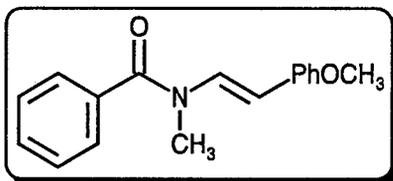


**Point de fusion** (°C) : 115-116 (Lit (*I*) 114-116)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.04 (d, *J*=14.5, 1H, CHPh); 7.08-7.38 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.40-7.56 (m, 6H, NCH+H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 237 (M<sup>+</sup>, 26); 105 (PhCO, 100)

♦ *N*-méthyl-*N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthènyl]benzamide (E) 106



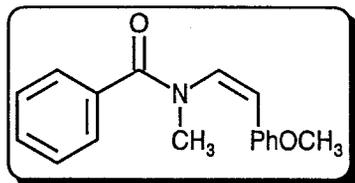
**Point de fusion** (°C) : 94-95

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.99 (d, *J*=14.4, 1H, CHAr); 7.08 (br.s, 1H, NCH); 6.70-7.90 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 267 (M<sup>+</sup>, 48); 162 (M<sup>+</sup>-PhCO, 20); 147 (12); 105 (PhCO, 100)

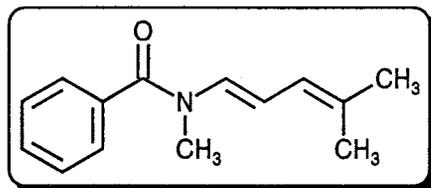
<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	C:76.38; H:6.41; N:5.24; O:11.97
	trouvé	C:76.41; H:6.45; N:5.28; O:12.15

♦ *N*-méthyl-*N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthényl]benzamide (Z) 106



**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85 (d, *J*=8.9, 1H, CHAr); 7.18-7.64 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.51 (d, *J*=8.9, 1H, NCH)

♦ *N*-méthyl-*N*-(4,4-diméthylbutadiényl)benzamide (E) 108

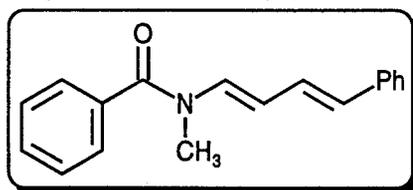


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.74 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.51-6.07 (m, 2H, 2CH); 6.86-7.55 (m, 6H, NCH+H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 215 (M<sup>+</sup>, 11); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	C:78.10; H:7.96; N:6.51; O:7.43
	trouvé	C:78.26; H:8.13; N:6.45; O:7.29

♦ *N*-méthyl-*N*-(4-phénylbutadiényl)benzamide (E,E) 109



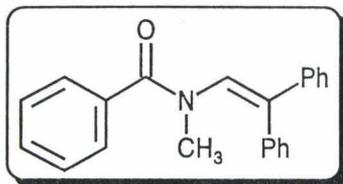
**Point de fusion** (°C) : 126-127

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.91 (dd, *J*=10.4, 13.4, 1H, CH); 6.49 (d, *J*=13.4, 1H, CHPh); 6.78 (br.s, 1H, CH); 7.10-7.65 (m, 9H, NCH+H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 263 (M<sup>+</sup>, 22); 105 (PhCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO	C:82.10; H:6.51; N:5.32; O:6.08
	trouvé	C:82.41; H:6.85; N:5.55; O:5.82

♦ *N*-méthyl-*N*-(2,2-diphényléthényl)benzamide 107



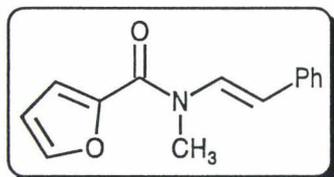
**Point de fusion** (°C) : 82-83

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.70-8.03 (m, 16H, NCH+H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 313 (M<sup>+</sup>, 100); 118 (89); 105 (PhCO, 100); 91 (54)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO	C:84.31; H:6.11; N:4.47; O:5.11
	trouvé	C:84.41; H:5.95; N:4.10; O:5.32

♦ *N*-méthyl-*N*-(2-phényléthényl)-2-furylcarboxamide (E) 110



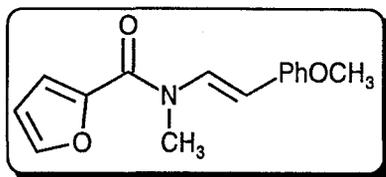
**Point de fusion** (°C) : 56-57

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.12 (d, *J*=14.8, 1H, CHPh); 6.56 (dd, *J*=1.5, 3.7, 1H, H<sub>furane</sub>); 6.97-7.73 (m, 6H, H<sub>arom</sub>); 7.10 (dd, *J*=0.8, 3.7, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.63 (dd, *J*=0.8, 1.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 8.00 (d, *J*=14.8, 1H, NCH)

**Spectre de masse** *m/z* : 227 (M<sup>+</sup>, 23); 95 (FuCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	C:73.99; H:5.77; N:6.16; O:14.08
	trouvé	C:73.41; H:5.95; N:5.95; O:14.32

♦ *N*-méthyl-*N*-[2-(4-méthoxyphényl)éthényl]-2-furylcarboxamide (E) 111



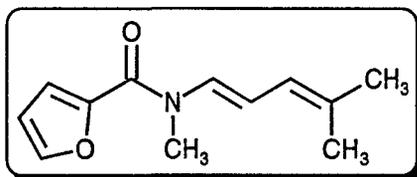
**Point de fusion** (°C) : 52-53

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.09 (d, *J*=14.5, 1H, CHAr); 6.54 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 6.70-8.10 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7.10 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.60 (dd, *J*=0.8, 1.8, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.89 (d, *J*=14.5, 1H, NCH)

**Spectre de masse** *m/z* : 257 (M<sup>+</sup>, 34); 108 (42); 95 (FuCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	C:70.02; H:5.88; N:5.44; O:18.66
	trouvé	C:70.41; H:5.95; N:5.75; O:18.72

♦ *N*-méthyl-*N*-(4,4-diméthylbutadiényl)-2-furylcarboxamide (E) 112

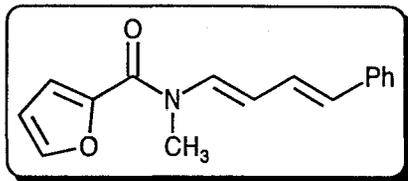


**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 1.75 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.66-6.17 (m, 2H, 2CH); 6.48 (dd, *J*=1.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.02 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.31 (d, *J*=13.5, 1H, NCH); 7.54 (dd, *J*=0.8, 1.8, 1H, H<sub>furane</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 205 (M<sup>+</sup>, 27); 108 (24); 95 (FuCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C:70.22; H:7.37; N:6.82; O:15.59
	trouvé	C:70.41; H:7.30; N:6.95; O:15.72

♦ *N*-méthyl-*N*-(4-phénylbutadiènyl)-2-furylcarboxamide (E,E) 113



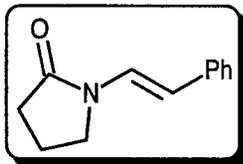
**Point de fusion** (°C) : 92-93

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.99 (dd, *J*=10.5, 13.8, 1H, CH); 6.51 (dd, *J*=1.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 6.53 (d, *J*=13.8, 1H, CHPh); 6.80 (dd, *J*=10.5, 15.5, 1H, CH); 7.10 (dd, *J*=0.8, 3.5, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.38 (dd, *J*=0.8, 1.8, 1H, H<sub>furane</sub>); 7.59 (d, *J*=15.5, 1H, NCH); 7.10-7.70 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 253 (M<sup>+</sup>, 35); 95 (FuCO, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C:75.87; H:5.97; N:5.53; O:12.63
	trouvé	C:75.61; H:5.95; N:5.85; O:12.72

♦ *N*-(2-phényléthényl)pyrrolidinone 114 (2)

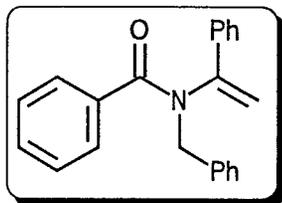


**Point de fusion** (°C) : 117-118

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.46 (t, *J*=7.7, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.59, 3.71 (2t, *J*=7.2, 6.8, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.81, 5.94 (2d, *J*=14.9, 14.8, 1H, CHPh); 7.08-7.46 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 7.55, 7.76 (2d, *J*=14.9, 14.8, 1H, NCH)

**Spectre de masse** *m/z* : 251 (M<sup>+</sup>, 25); 133 (87); 117 (12); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

♦ *N*-(1-phényléthényl)-*N*-benzylbenzamide 115

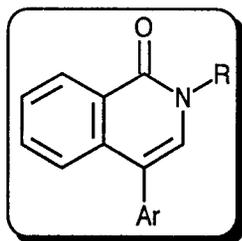


**Point de fusion** (°C) : 57-58

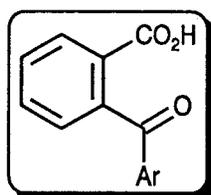
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.61 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=); 4.88 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 5.20 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=); 7.00-7.72 (m, 15H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 313 (M<sup>+</sup>, 2); 222 (30); 105 (PhCO, 64); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

## II SYNTHÈSE DE *N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES



### A/ SYNTHÈSE DES ACIDES 2-AROYLBENZOÏQUES 118c-e

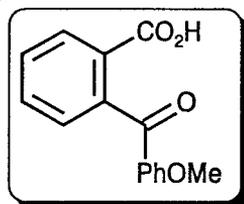


#### 1°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118c (3)

On ajoute progressivement 20 g d'AlCl<sub>3</sub> à une solution d'anhydride phtalique (10 g, 0.07 mole) et d'anisole (7.7 g, 0.07 mole) dans 90 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après un échauffement initial, le mélange est porté à reflux pendant 5 heures.

Le brut est versé dans un mélange de glace pilée et de 120 ml d'HCl (33 %), extrait à l'ether éthylique (5 fois 30 ml). Après séchage de la phase organique et évaporation des solvants, l'acide **118c** est recristallisé dans l'éthanol.

♦ **acide 2-(4-méthoxybenzoyl)benzoïque 118c**



**Point de fusion** (°C) : 140-141

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.87 (d, J=8.9, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.33 (d, J=7.4, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.5-7.65 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.70 (d, J=8.9, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.05 (d, J=7.4, 1H, H<sub>arom</sub>).

**Spectre de masse** m/z : 256 (M<sup>+</sup>, 12); 255 (45); 180 (50); 135 (100); 134 (50)

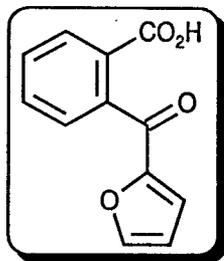
**2°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118d (4)**

A une solution (1.6 mol/l) de *n*-butyllithium dans l'hexane (9.3 ml, 0.015 mole) est ajouté, à -78 °C sous atmosphère inerte, du furanne (2.5 ml, 0.034 mole). Le mélange est ramené à température ambiante puis maintenu sous agitation pendant 1 heure.

Après avoir abaissé la température du mélange à -78 °C, la suspension blanche obtenue est additionnée à une solution d'anhydride phtalique (1.48 g, 0.01 mole) dans le dioxanne (12 ml). Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et maintenu sous agitation pendant 12 heures.

Le brut de réaction est ensuite dilué par 770 ml d'eau froide, neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique (33 %) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois 100 ml). La phase organique est lavée à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le solide brun obtenu est recristallisé dans le chloroforme (Rdt 92 %).

♦ acide 2-(2-furoyl)benzoïque 118d



**Point de fusion** (°C) : 154-155 (Lit. (3) 155-156)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 4.44 (s, 2H, H<sub>arom</sub>); 5.95 (d, J=3.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.22 (dd, J=3.0, 4.0, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.14-7.60 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 8.02 (dd, J=2.0, 8.0, 1H, H<sub>arom</sub>); 8.70 (br.s, 1H, COOH)

**Spectre de masse** m/z : 202 (M<sup>+</sup>, 70); 184 (61); 156 (100); 128 (83)

### 3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 118e (5)

Du magnésium en copeaux (9g, 0.38 mole) est recouvert par de l'éther éthylique anhydre (400 ml) puis additionné d'une petite quantité d'une solution de 2-bromothiophène (5 ml) dans le même solvant.

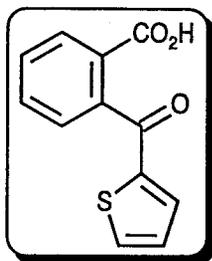
Lorsque la réaction a démarré, le reste de la solution de 2-bromothiophène (quantité totale 62 g) est additionné en modérant l'ébullition au moyen d'un bain de glace. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant une heure.

La solution contenant le magnésien est alors additionnée à de l'anhydride phtalique (45 g, 0.3 mole) en suspension dans le benzène (1 litre) à 40 °C et vigoureusement agitée.

Le mélange est agité pendant encore 90 mn puis hydrolysé par 750 ml d'eau. L'agitation est maintenue pendant 12 heures à température ambiante. La solution résultante est alors filtrée, décantée et acidifiée à l'acide acétique. Le solide récupéré est filtré et recristallisé dans le toluène (Rdt 76 %).

Le composé **118e** peut également être préparé, avec des rendements similaires, à partir du thiényllithium (**6**).

♦ acide 2-(2-thényl)benzoïque 118e

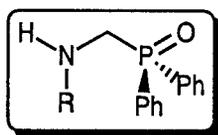


**Point de fusion** (°C) : 144-145 (Lit. (4) 145 )

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, TMS) : 6.60-6.71 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.02 (dd, J=3.6, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.15 (dd, J=1.1, 3.6, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.25-7.34 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.41 (dd, J=1.1, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 8.91 (br.s, 1H, COOH)

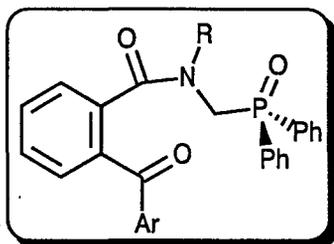
**Spectre de masse** m/z : 232 (M<sup>+</sup>, 75); 216 (52); 162 (ArCO, 100)

**B/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYLAMINES 77a,b**



Le mode opératoire concernant la synthèse de ces composés est décrit p. 264-265.

**C/ SYNTHÈSE DES N-ALKYL-N-DIPHENYLPHOSPHINOYLMETHYL-2-AROYL BENZAMIDES 119a-e ET 120**



## 1°/ Synthèse des composés 119a-e et 120

### a) Préparation des chlorures d'acide

L'acide carboxylique (0.05 mole) est solubilisé dans le chlorure de thionyle (125 ml) et agité à température ambiante pendant 12 heures. Le chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite puis sous vide poussé (0.02 mm d Hg).

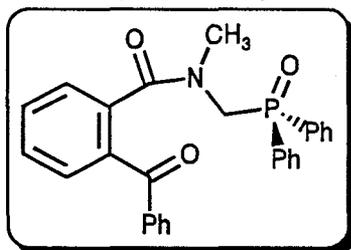
### b) Préparation des composés 119a-e et 120

Une solution d'amine phosphorylée (0.05 mole), de triéthylamine (0.1 mole) dans le toluène (100 ml) est additionnée d'une solution de chlorure d'acide (0.05 mole) dans le même solvant (20 ml) puis chauffée à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, le toluène est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur gel de silice en prenant comme éluant un mélange acétone-éther de pétrole (70/30). Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau V p. 143.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 119a-e et 120

### ♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-benzoylbenzamide 119a



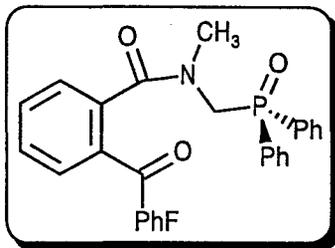
**Point de fusion** (°C) : 101-102

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.51 (d, *J*=5.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.51 (dd, *J*=2.9, 4.1, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.33-7.54 (m, 12H, H<sub>arom</sub>); 7.72-7.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.86-7.93 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 453 (M<sup>+</sup>, 1); 209 (ArCO, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 53)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> P	C:74.16; H:5.33; N:3.09; O:10.58; P:6.83
	trouvé	C:74.02; H:5.51; N:3.26; O:10.72; P:6.46

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-fluorobenzoyl)benzamide 119b



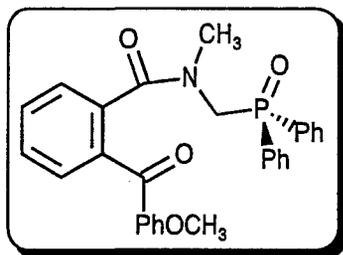
**Point de fusion** (°C) : 111-112

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.16 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.53 (d, *J*=5.5, NCH<sub>2</sub>P); 6.53 (dd, *J*=3.3, 5.4, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.11-7.56 (m, 11H, H<sub>arom</sub>); 7.77-7.82 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.87-7.94 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 471 (M<sup>+</sup>, 1); 227 (ArCO, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 77)

**Analyse** calculé pour C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub>P C:71.33; H:4.92; F:4.03; N:2.97; O:10.18; P:6.57  
trouvé C:71.17; H:5.06; F:3.87; N:3.15; O:10.25; P:6.74

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(4-méthoxybenzoyl)benzamide 119c



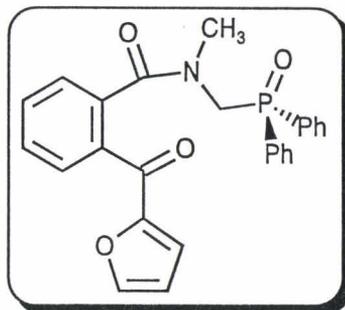
**Point de fusion** (°C) : 115-116

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.14 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.50 (d, *J*=5.5, NCH<sub>2</sub>P); 6.54 (dd, *J*=3.2, 5.5, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.12-7.60 (m, 11H, H<sub>arom</sub>); 7.75-7.86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.90-8.02 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 483 (M<sup>+</sup>, 1); ArCO (239, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 68)

**Analyse** calculé pour C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>P C:72.04; H:5.42; N:2.90; O:13.24; P:6.41  
trouvé C:72.25; H:5.48; N:3.15; O:13.01; P:6.23

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(2-furoyl)benzamide 119d



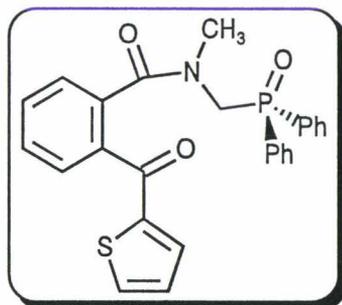
**Point de fusion** (°C) : 97-98

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.12 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.55 (d, *J*=5.5, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.46-6.52 (m, 2H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 6.88 (dd, *J*=0.8, 3.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 6.92-7.42 (m, 9H, H<sub>arom</sub>); 7.60 (dd, *J*=0.8, 1.7, 1H, H<sub>furanne</sub>); 7.65-7.72 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 443 (M<sup>+</sup>, 2); 201 (POPh<sub>2</sub>, 70); ArCO (109, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> P	C:70.42; H:5.00; N:3.16; O:14.43; P:6.98
	trouvé	C:70.59; H:4.78; N:3.35; O:14.70; P:6.75

♦ *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthyl-2-(2-thénoyl)benzamide 119e



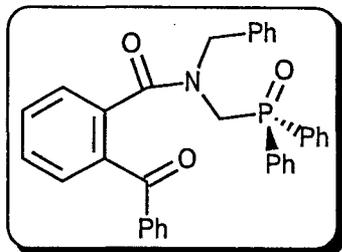
**Point de fusion** (°C) : 90-91

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.10 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.52 (d, *J*=5.4, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 6.50 (dd, *J*=2.7, 4.5, 1H, H<sub>arom</sub>); 6.91-6.95 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7.12 (dd, *J*=3.8, 5.0, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.22 (m, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.25 (m, 1H, H<sub>thiophène</sub>); 7.33-7.60 (m, 11H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 459 (M<sup>+</sup>, 1); 215 (ArCO, 100); 201 (POPh<sub>2</sub>, 74)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> PS	C:67.96; H:4.83; N:3.05; O:10.45; P:6.74
	trouvé	C:68.15; H:4.75; N:3.29; O:10.57; P:6.84

♦ *N*-benzyl-*N*-diphénylphosphinoylméthyl-2-benzoylbenzamide 120



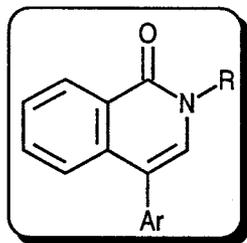
**Point de fusion** (°C) : 132-133

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 4.44 (br.s, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 4.80 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 6.70 (dd, *J*=3.2, 5.7, 1H, H<sub>arom</sub>); 7.23-7.59 (m, 18H, H<sub>arom</sub>); 7.74-7.91 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 529 (M<sup>+</sup>, 1); 349 (3); 320 (4); 201 (POPh<sub>2</sub>, 32); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>3</sub> P	C:77.11; H:5.33; N:2.64; O:9.06; P:5.85
	trouvé	C:77.25; H:5.02; N:2.89; O:9.15; P:5.74

**D/ SYNTHÈSE DES *N*-ALKYL-4-ARYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES 116a-e et 117**



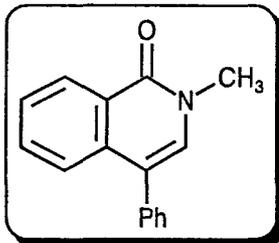
**1°/ Synthèse des composés 116a-e et 117**

Le mode opératoire concernant la synthèse de ces composés est le même que celui qui a été décrit pour les indoles p. 211.

Les rendements correspondant à la synthèse de ces composés ont été répertoriés dans le tableau VI p. 145.

## 2°/ Caractéristiques physiques des composés 116a-e et 117

### ♦ *N*-méthyl-4-phényl-1(2*H*)-isoquinolone 116a



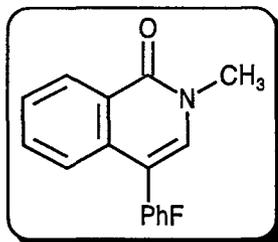
**Point de fusion** (°C) : 181-182 (Lit. (7a) 184-186 ou (7b) 181-182)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.62 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.02 (s, 1H, CH); 7.38-7.55 (m, 8H, H<sub>arom</sub>); 8.50 (dd, *J*=1.0, 8.5, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 235 (M<sup>+</sup>, 76); 194 (18); 165 (41); 149 (32); 57 (100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1650 (C=O)

### ♦ *N*-méthyl-4-(4-fluorophényl)-1(2*H*)-isoquinolone 116b



**Point de fusion** (°C) : 190-191

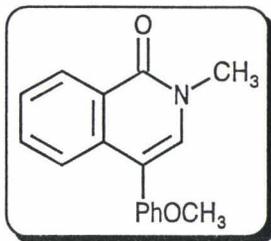
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.65 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.05 (s, 1H, CH); 7.34-7.52 (m, 7H, H<sub>arom</sub>); 8.52 (dd, *J*=1.1, 8.4, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 253 (M<sup>+</sup>, 90); 252 (M<sup>+</sup>-H, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1655 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> FNO	C:75.88; H:4.78; F:7.50; N:5.53
	trouvé	C:76.02; H:4.95; F:7.17; N:5.69

♦ *N*-méthyl-4-(4-méthoxy)-1(2*H*)-isoquinolone 116c



**Point de fusion** (°C) : 193-194

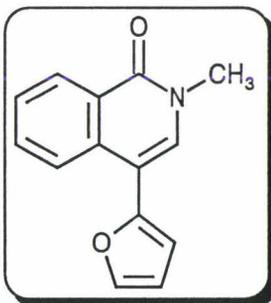
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.60 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7.02 (s, 1H, CH); 7.15-7.53 (m, 7H, H<sub>arom</sub>); 8.44 (dd, *J*=1.2, 7.9, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 265 (M<sup>+</sup>, 90); 264 (M<sup>+</sup>-H, 100); 249 (11); 233 (7)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1610 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C:76.96; H:5.70; N:5.28; O:12.06
	trouvé	C:77.25; H:5.41; N:5.36; O:12.23

♦ *N*-méthyl-4-(2-furyl)-1(2*H*)-isoquinolone 116d



**Point de fusion** (°C) : 171-172

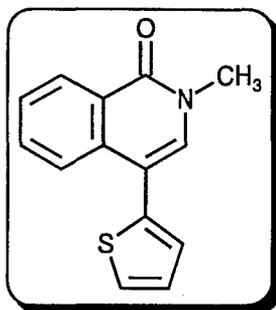
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.68 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6.90-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 7.38-7.43 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>furanne</sub>); 7.50 (dd, *J*=0.8, 1.6, 1H, H<sub>furanne</sub>); 8.35 (dd, *J*=1.0, 8.4, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 225 (M<sup>+</sup>, 94); 224 (M<sup>+</sup>-H, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1640 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	C:74.65; H:4.92; N:6.22; O:14.21
	trouvé	C:74.51; H:5.05; N:6.24; O:14.39

♦ *N*-méthyl-4-(2-thiényl)-1(2*H*)-isoquinolone 116e



**Point de fusion** (°C) : 175-176

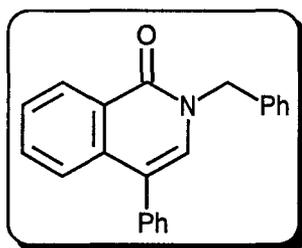
**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 3.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.00-7.12 (m, 2H, H<sub>arom</sub>+H<sub>thiophène</sub>); 7.20-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>+H<sub>thiophène</sub>); 7.34-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8.35 (dd, *J*=1.2, 8.2, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 241 (M<sup>+</sup>, 100); 240 (M<sup>+</sup>-1, 94); 184 (6)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1643 (C=O)

<b>Analyse</b>	calculé pour C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOS	C:69.68; H:4.59; N:5.80; O:6.63; S:13.29
	trouvé	C:69.97; H:4.36; N:5.86; O:6.51; S:13.01

♦ *N*-benzyl-4-phényl-1(2*H*)-isoquinolone 117



**Point de fusion** (°C) : 146-147 (Lit (8): 145-146)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz, TMS) : 5.23 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); 7.05 (s, 1H, CH); 7.38-7.55 (m, 13H, H<sub>arom</sub>); 8.50 (dd, *J*=1.1, 8.0, 1H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 299 (M<sup>+</sup>, 23); 298 (M<sup>+</sup>, 40); 208 (M<sup>+</sup>-PhCH<sub>2</sub>, 21); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

**IR** (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) : 1635 (C=O)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. a) L. Berthon, D. Uguen, *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 3975.  
b) J.C. Cuevas, P. Patil, V. Sniekus, *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 5841.
2. C.B. Ziegler, R.F. Heck, *J. Org. Chem* **1978**, 43, 2949.
3. P. Babin, J. Dunoguès, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4389.
4. C.C. Lopes, R.S.C. Lopes, A.V. Pinto, P.R.R. Costa, *J. Heterocycl. Chem* **1984**, 21, 261.
5. V. Weinmayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4353.
6. T.L. Gilchrist et R.J. Summersell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1985**, 2595.
7. a) G. Berti, P. Corti et F. Mancini, *Ann. Chim. (Rome)* **1959**, 49, 1253.  
b) N.S. Narasimhan et P.A. Patil, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 191
8. D.J. Dodsworth, M. Pia-Calcano, E. V. Ehrmann, A.M. Quesada, O. Nunes et P.G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1983**, 1453.