

# DIALKYL FORMYL-1 METHYLPHOSPHONATES $\alpha$ -FONCTIONNELS—II<sup>1</sup>

## PREPARATION PAR VOIE THERMIQUE ET TRANSFORMATION EN HETEROCYCLES $\alpha$ -PHOSPHONIQUES

ELIE ELIA ABOUJAOUDE et NOËL COLLIGNON

Laboratoire des Composés Organophosphorés—I.N.S.C.I.R., BP 08, F 76130 Mont-Saint-Aignan, France

et

PHILIPPE SAVIGNAC

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

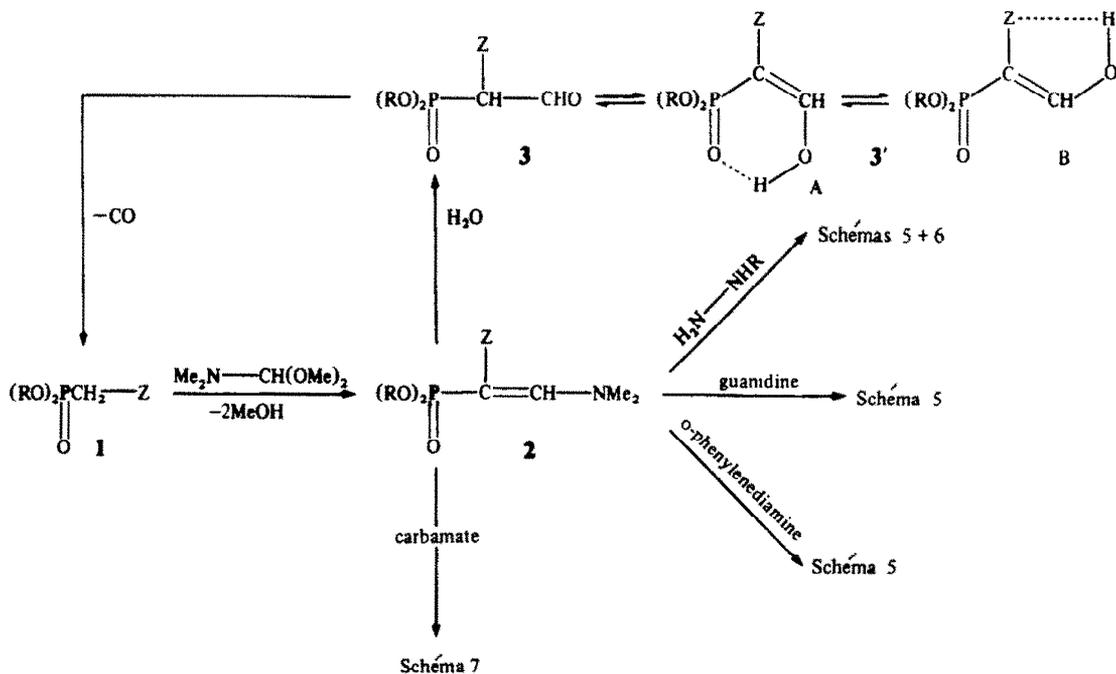
(Received in France 23 February 1984)

**Résumé**—La condensation thermique de phosphonates fonctionnels porteurs de substituants fortement électroattracteurs  $(RO)_2P(O)CH_2Z$  1, avec l'acétal diméthylique du DMF donne les énamines  $\beta$ -fonctionnelles,  $\beta$ -phosphoniques correspondantes  $(RO)_2P(O)C(Z)=CHNMe_2$  2. L'hydrolyse acide ou basique de ces énamines conduit le plus souvent à la libération de la fonction aldéhyde  $(RO)_2P(O)CH(Z)-CHO$  3. Nous montrons que ces énamines conservent la potentialité synthétique de l'aldéhyde libre en les utilisant avec succès pour la synthèse d'hétérocycles de la série du pyrazole 4, de la pyrimidine 5, de la benzodiazépine 6 et de l'indole 7, tous substitués par le groupe phosphonate.

**Abstract**—The thermal condensation of functional phosphonates bearing strongly withdrawing groups  $(RO)_2P(O)CH_2Z$  1 with dimethylformamide dimethyl acetal gives corresponding  $\beta$ -functional,  $\beta$ -phosphonic enamines  $(RO)_2P(O)C(Z)=CHNMe_2$  2. Acid or basic hydrolysis of the enamines frequently gives the free aldehyde  $(RO)_2P(O)CH(Z)-CHO$  3. We show that the enamines can be used with success for the synthesis of heterocycles like, pyrazoles 4, pyrimidines 5, benzodiazepine 6 or indole 7, all of them substituted with a phosphonate group.

Les formyl-1-alkylphosphonates constituent une classe de réactifs organophosphorés très attrayante. La réactivité propre de la fonction aldéhyde associée à l'activation spécifique du groupe phosphonyle situé en  $\alpha$  est à l'origine de leur emploi fréquent comme précurseurs de structures élaborées phosphorées<sup>2</sup> ou

carbonées.<sup>3</sup> La récente description d'une méthode performante d'accès à ces réactifs par formylation d'un carbanion lithié  $\alpha$ -phosphonate<sup>1,4</sup> nous a encouragés à poursuivre l'exploitation des ces structures particulièrement utiles. Ainsi avons nous projeté la préparation de formyl-1 méthylphosphonates 3 por-



teurs d'un groupe fonctionnel électroattracteur Z sur le carbone en  $\alpha$ .

L'adoption d'un schéma synthétique calqué sur le précédent nécessite d'introduire le groupe formyle sur un phosphonate préalablement fonctionnalisé 1. Le choix de la voie carbanionique a paru peu approprié, la présence du groupe Z stabilisant de la forme anionique ayant un effet défavorable ainsi qu'en témoignent des résultats antérieurs.<sup>5-8</sup>

En revanche, la voie thermique, moins sensible à ce phénomène a semblé plus adaptée. Elle fait appel aux acétals ou aux aminaux du formamide<sup>9</sup> plutôt qu'à l'orthoformiate d'éthyle.<sup>6</sup> Le bis (diméthylamino)tert-butoxyméthane notamment a été très largement exploité.<sup>9</sup> Nous lui avons préféré l'acétal diméthylque du DMF qui est un réactif commercial.

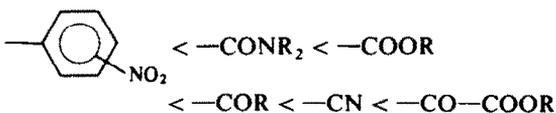
Ce nouvel accès aux formyl-1 phosphonates fonctionnels 3 s'effectue en deux étapes dissociables, par l'intermédiaire d'un énamino-phosphonate 2 isolable et identifiable. Hormis la première étape dont deux exemples ont été décrits,<sup>10,11</sup> cette préparation d'aldéhydes phosphoniques fonctionnels n'a fait à notre connaissance, l'objet d'aucune étude. Nous considérerons successivement (Schéma 1) la formation des énamines phosphoniques 2, leur hydrolyse en aldéhydes phosphoniques 3 puis leur transformation en hétérocycles  $\alpha$ -phosphoniques 4, 5, 6 (Schéma 5-7).

#### Formation des énamines phosphoniques

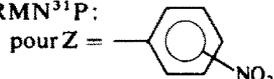
Nous avons étudié la formation des énamines phosphoniques 2 à partir d'une grande variété de substrats phosphoniques fonctionnels 1. L'effet électronique de Z apparaît comme déterminant. Ainsi lorsque Z possède un faible caractère électroaccepteur, la réaction échoue complètement et le substrat phosphoré est récupéré inchangé. C'est le cas de Z =  $-\text{CH}(\text{OEt})_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCl}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ -*o*-Cl,  $-\text{C}_6\text{H}_4$ -*p*-Cl,  $-\text{SEt}$ . Lorsque Z =  $-\text{S}\Phi$ , le rendement n'excède pas 50% avec l'acétal diméthylque; il atteint 75% avec l'acétal diisopropylique  $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{O}-i\text{-Pr})_2$ , plus réactif. Avec Z =  $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ , le substrat très sensible à l'élimination est totalement converti en un mélange de phosphonates allénique et acétylénique. Dans le cas où Z =  $-\text{CHO}$ , la réaction est complexe, on ne peut éviter la formation d'une certaine quantité de diméthylaminovinylphosphonate 2d' résultant de la décarbonylation thermique de l'aldéhyde 2d (Schéma 2).

Par contraste, on observe une réaction optimale avec conversion complète du phosphonate 1, lorsque Z possède un fort caractère électroaccepteur; la réactivité

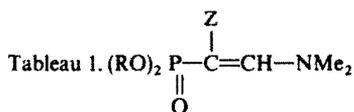
croissant dans l'ordre:

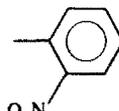
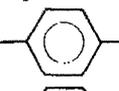
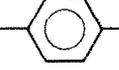


La réaction est suivie en RMN<sup>31</sup>P:



elle est complète après 8 h de reflux; pour Z =  $-\text{CONR}_2$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{COR}$ , 2 h de reflux suffisent; pour Z =  $-\text{CN}$  et  $-\text{CO---COOR}$ , elle est immédiate à température ambiante. Le mode opératoire général consiste à chauffer un mélange de phosphonate 1 et d'acétal diméthylque du DMF en léger excès jusqu'à élimination du méthanol. Les

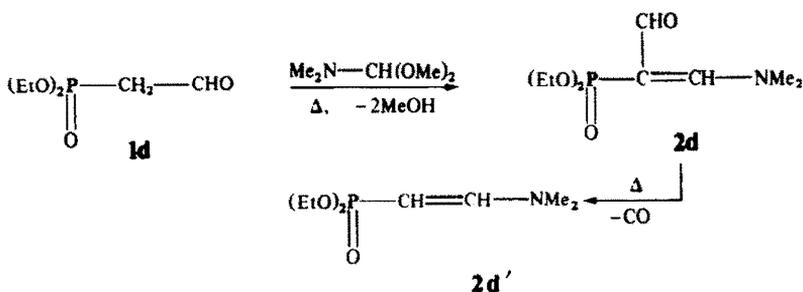


Essai	R	Z	Rdt%*	$\delta^{31}\text{P}$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )
2a	Et		90	+20,9
2b	Et		95	+19,5
2c	i-Pr		95	+19,4
2d	Et	$-\text{CHO}$	†	—
2e	Et	$-\text{COMe}$	95	+22,4
2f	Et	$-\text{COEt}$	100	+22,6
2g	Et	$-\text{CO}-i\text{-Pr}$	95	+22,8
2h	Et	$-\text{CO}-t\text{-Bu}$	95	+18,7
2i	Et	$-\text{COCH}_2\Phi$	‡	—
2j	Et	$-\text{CO}\Phi$	95	+17,3
2k	Et		95	+17,1
2l	Et	$-\text{COOEt}$	95	+21,4
2m	Et	$-\text{CO---COOEt}$	100	+17,6
2n	Et	$-\text{CONMe}_2$	95	+20,0
2o	Et	$-\text{CN}$	95	+17,9

\* Déterminés par pesée.

† Mélange.

‡ Mélange 2i/2i' (80/20).



énaminophosphonates **2** sont isolés après élimination du méthanol et de l'excès de réactif; ce sont des huiles dont la pureté est contrôlée par spectroscopie. RMN  $^{31}\text{P}$  (Tableau 1), RMN  $^1\text{H}$  [le proton vinylique résonne entre 6,7 et 7,4 ppm ( $\text{CCl}_4$ , TMS) sous la forme d'un doublet ( $^3J_{\text{PH}}$  variant de 14 à 21 Hz)], et infrarouge [ $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  de l'énamine entre 1580 et 1630  $\text{cm}^{-1}$  (film)]. Les rendements bruts sont excellents (Tableau 1).

Une difficulté est rencontrée dans la réaction de l'oxo-2-phényl-3 propylphosphonate diéthylique dont les groupes méthylènes également activés réagissent concurremment pour fournir l' $\alpha,\beta$ -énaminophosphonate **2i** en majorité ( $\delta^{31}\text{P} = +21,1$  ppm) et le  $\gamma,\delta$ -énaminophosphonate **2i'** ( $\delta^{31}\text{P} = +22,5$  ppm) (Schéma 3).

#### Hydrolyse des énamines phosphoniques fonctionnelles

Nous effectuons l'hydrolyse de **2** par HCl (3M, à 20°) en milieu biphasique (eau/ether). Celle-ci fournit, dans quelques cas favorables, le formyl-1 phosphonate  $\alpha$ -substitué **3** essentiellement sous sa forme énol **3'** stabilisée par liaison hydrogène intramoléculaire avec le groupe phosphonyl (structure A) ou éventuellement avec le groupe Z (structure B)<sup>6b</sup> (Schéma 1, Tableau 2: essais **3a**, **3c**, **3l**, **3n**).

Dans la majorité des autres cas (Z = —COR), l'hydrolyse acide s'accompagne toujours d'une décarbonylation partielle, voire totale, de l'aldéhyde  $\alpha$ -fonctionnel qui régénère le substrat phosphonique **1** initial (Schéma 1). Quant à l'énaminophosphonate issu d'un phosphonate pyruvique, il subit une dégradation totale en aldéhyde (1, R = Et, Z = CHO). Enfin, pour Z = —CN, l'énamine phosphonique est complètement insensible à l'hydrolyse acide (même avec HCl 6M pendant 24 h à 20°) et demeure inchangée. Par contre, l'hydrolyse basique (NaOH 2N, 12 h, 20°) convertit

totallement les énamines les plus réfractaires en énolate sodique. Celui-ci, reprotonné en milieu acide fournit l'aldéhyde attendu uniquement sous sa forme énol **3'** (A et B).<sup>18</sup> (Essais **3d**, **3e**, **3j**, **3o**, Tableau 2.) Pour éviter l'étape d'hydrolyse nous avons examiné s'il était possible d'utiliser directement en synthèse les énaminophosphonates **2**, qui constituent une forme masquée de l'aldéhyde.

#### Transformation des énamines phosphoniques en hétérocycles $\alpha$ -phosphoniques

Un des domaines les plus fructueux d'application des aldéhydes phosphoniques dans la synthèse des dérivés organophosphorés est celui de l'accès aux hétérocycles porteurs d'un phosphonate sur une chaîne latérale.<sup>12</sup> Par exemple, des pyrazolones phosphoniques ont été synthétisées par condensation d'une hydrazine sur des phosphonates fonctionnels dicarboxyles.<sup>7,13</sup> Si l'emploi d'une énamine fonctionnelle à la place de l'aldéhyde libre a souvent été préconisé pour la synthèse hétérocyclique en série carbonée,<sup>9,14,15</sup> aucun travail analogue n'a été développé à notre connaissance en série phosphonique. L'hétérocyclisation par une diamine, d'une énamine  $\beta$ -fonctionnelle débutant vraisemblablement par un échange d'amine, nous avons vérifié sur quelques exemples l'aptitude à la transamination de nos énamines phosphoniques fonctionnelles (Schéma 4). Cette réaction d'échange a été signalée dans le cas d'une énamine non fonctionnelle (Z =  $\Phi$ ).<sup>10</sup>

L'échange, réalisé au reflux de l'éthanol avec la quantité stoechiométrique d'amine R—NH<sub>2</sub>, est quantitatif. Il est indépendant de R, ainsi qu'en témoignent les exemples reportés sur le Tableau 3 (ammoniac, cyclohexylamine, aniline).

Lorsque la transamination est effectuée entre une

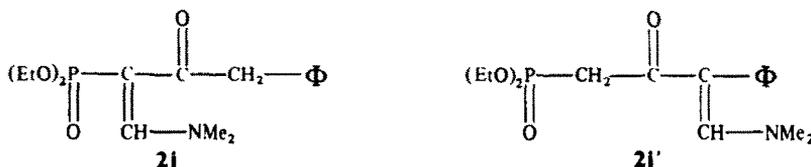


Schéma 3.

Tableau 2

Essai	R	Z	Rdt%* (3/3' en %) <sup>†</sup>	Hydrolyse	$\delta^{31}\text{P}$ ppm ( $\text{CDCl}_3$ )		
					3	3'-A	3'-B (A/B en %) <sup>†</sup>
<b>3a</b>	Et		90 (0/100)	a	—	+17,9	+14,1 (52/48)
<b>3c</b>	i-Pr		87 (17/83)	a	+11,6	+17,5	— (100/0)
<b>3l</b>	Et	—COOEt	89 (0/100)	a	—	+18,5	+12,3 (75/25)
<b>3n</b>	Et	—CONMe <sub>2</sub>	87 (0/100)	a	—	+18,8	+15,8 (71/29)
<b>3d</b>	Et	—CHO	87,5 (0/100)	b	—	+18,2	+16,6 (90/10)
<b>3e</b>	Et	—COMe	84 (0/100)	b	—	+17,2	+15,6 (70/30)
<b>3j</b>	Et	—CO $\Phi$	84 (0/100)	b	—	+17,7	+19,0 (60/40)
<b>3o</b>	Et	—CN	83 (0/100)	b	—	+13,8	+11,9 (65/35)

\* Rdt brut d'hydrolyse déterminé par pesée (pureté contrôlée par RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$ ).

<sup>†</sup> Pourcentages des formes évalués d'après les spectres RMN  $^{31}\text{P}$ .

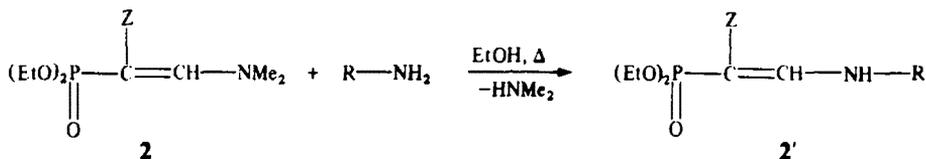


Schéma 4.

Tableau 3.  $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{C}=\text{CH}-\text{NH}-\text{R}$

Essai	Z	R	Rdt%*	$\delta^{31}\text{P}$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )
2'e	-COMe	$\Phi$	100	+20,6
2'l	-COOEt	H	100	+19,6
2'l'	-COOEt		100	+19,7
2'o	-CN		100	+15,6

\* Rdt brut par pesée - pureté contrôlée en RMN <sup>31</sup>P et <sup>1</sup>H.

diamine (hydrazine substituée ou non, guanidine, orthophénylènediamine) et un énamino-phosphonate porteur d'un carbonyle, nous observons la formation de l'hétérocycle correspondant (Schéma 5).

Avec l'hydrazine ou la phénylhydrazine, nous

isolons les diéthoxyphosphinyl-4 pyrazoles **4** avec d'excellents rendements (Tableau 4). Les spectres de masse sont cohérents avec les structures attendues.

Notons qu'avec R = OEt, nous isolons la pyrazolone **41'** en majorité sous sa forme énol (Schéma 6) telle qu'elle a été décrite par les auteurs russes à partir de l'aldéhyde libre.<sup>7</sup>

Dans le cas où R = Me, nous avons constaté que la semi-carbamide conduisait au même pyrazole **4e** que l'hydrazine, ce qui implique une décarbamylation intermédiaire (Schéma 7).

L'emploi de la guanidine est illustré sur 2 exemples: les amino-2 diéthoxyphosphinyl-5 pyrimidines **5** sont obtenues avec des rendements variables liés à la difficulté d'élimination de l'excès de guanidine (Tableau 5).

Avec des réactifs moins nucléophiles comme l'urée ou la thiourée, la réaction de condensation n'a pas lieu.

Avec l'orthophénylènediamine par contre, nous pouvons accéder facilement à l'hétérocycle **6** (Schéma 5) de la série des benzodiazépines: nous avons illustré cette possibilité avec R = Me [**6e**:  $\delta^{31}\text{P}$  = +17,1 ppm (CDCl<sub>3</sub>), Rdt brut = 95%].

Enfin, nous proposons une synthèse du diéthoxyphosphinyl-3 indole **7** (Rdt: 88%) en une seule

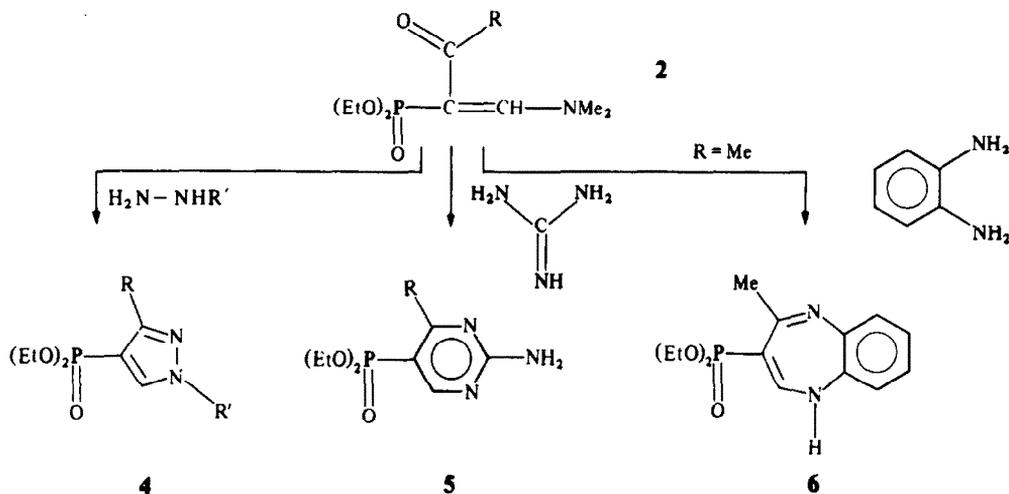


Schéma 5.

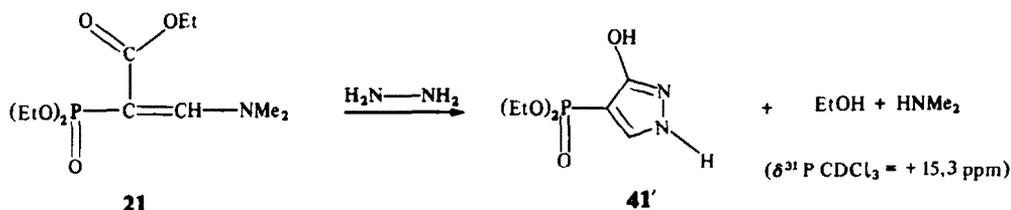
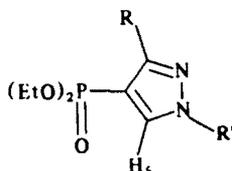


Schéma 6.

Tableau 4.



Essai	R	R'	Rdt%*	$\delta^{31}\text{P}$ ppm ( $\text{CDCl}_3$ )	$\delta^1\text{H}$ ppm ( $\text{CCl}_4$ )	
					$\text{H}_5$ ( $^3\text{J}_{\text{PH}}/\text{Hz}$ )	N—H
4d	H	H	95	+12,4	7,8(2)	9
4e	Me	H	94	+13,0	7,6(1)	9,6
4e'	Me	$\Phi$	93	+12,0	7,6(1)	
4f	Et	H	94	+12,7	7,6(1)	10,5
4j	$\Phi$	H	94	+12,4	7,8(2)	10,3
4k		H	94	+12,1†	7,9(2)†	8,6†

\* Rdt brut par pesée; pureté contrôlée par CPG, RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$ .  
† Solvant: DMSO.

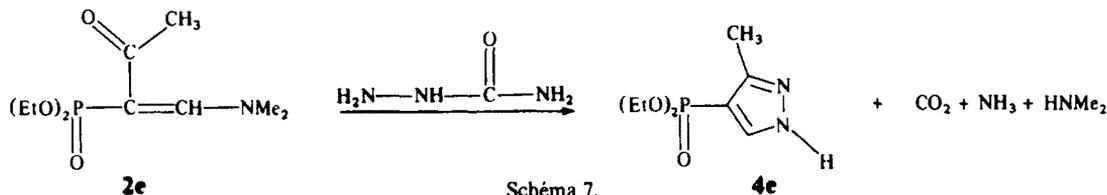
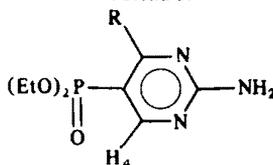


Schéma 7.

Tableau 5.



Essai	R	Rdt%*	$\delta^{31}\text{P}$ ppm (solvant)	$\delta^1\text{H}$ ppm (DMSO) $\text{H}_4$ ( $^3\text{J}_{\text{PH}}/\text{Hz}$ )
5e	Me	60	+5,5 (DMSO)	8,2(9)
5j	$\Phi$	75	+13,9 ( $\text{CDCl}_3$ )	8,5(7)

\* Rdt par pesée après chromatographie sur silicagel; pureté contrôlée par RMN  $^{31}\text{P}$  et  $^1\text{H}$ .

étape à partir de l'énamine **2a** dont nous réduisons sélectivement le groupe nitro par hydrogénation catalytique (Pt/C); l'énamine intermédiaire **2a'** n'est pas isolée: la cyclisation s'effectue au cours de l'opération. Par contre, lorsque le groupe  $\text{NO}_2$  est en para, l'hydrogénation catalytique fournit l'énamine **2e'** (Schéma 8).

En conclusion, l'intérêt des intermédiaires phosphoniques  $\alpha$ -formylés nous a amenés à réexaminer les méthodes de formylation d'un phosphonate porteur d'un substituant Z sur le groupe méthylène et nous pouvons proposer les critères de choix suivants: lorsque Z n'a aucun caractère accepteur (Z = H, alkyle), la voie anionique avec le diméthylformamide<sup>4</sup> comme agent formylant, est recommandée; lorsque Z a un faible caractère électroaccepteur (Z = Cl,  $\Phi$ , SEt...) la voie carbanionique utilisant le formiate d'éthyle<sup>1</sup> est plus satisfaisante; enfin lorsque Z a un fort caractère électroaccepteur, la voie thermique, décrite dans ce travail sera préférée. Simple, économique, efficace, elle

conduit à des énamines phosphoniques fonctionnelles qui constituent une forme protégée des aldéhydes correspondants souvent difficiles à isoler à l'état libre. Ces énamines peuvent être utilisées directement à la place des aldéhydes, en particulier pour la synthèse d'hétérocycles azotés porteurs d'un substituant phosphonique.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur chromatographe Girdel 300 (Col OV 17). Les spectres infrarouge sont enregistrés sur spectrophotomètre Beckman 4250. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés sur spectromètre Varian T60 et les abréviations suivantes sont utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, qi = quintuplet, m = multiplet, bl = bande large. Les spectres de RMN  $^{31}\text{P}$  sont enregistrés sur spectromètre Brucker WP 80. Les spectres de masse sont réalisés à 70eV sur spectromètre Ribermag R 10-10. Les microanalyses sont effectuées sur analyseur Carlo Erba Mod. 1106; sauf indications contraires, elles sont satisfaisantes à 0,2% près.

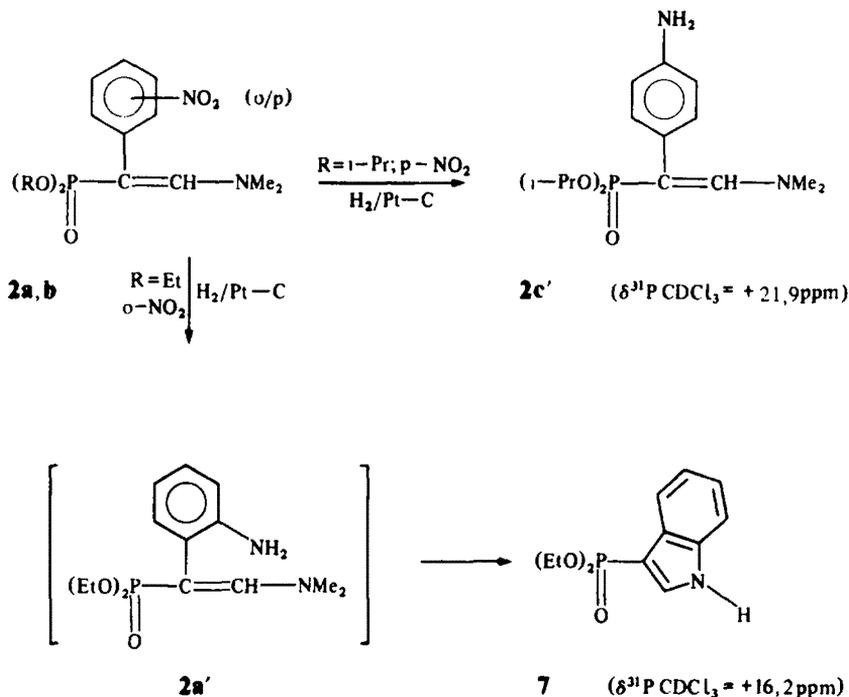


Schéma 8.

### A. Synthèse des phosphonates fonctionnels 1

La plupart des phosphonates **1** (d-o) ont été préparés d'après des méthodes conventionnelles ou décrites précédemment.<sup>1,4,16</sup> Les nitrobenzylphosphonates **1** (a, b, c) sont préparés par réaction d'Arbuzov sur les bromures de benzyle correspondants, en proportions stoechiométriques, à 80°, pendant 2 h. Les rendements bruts sont quantitatifs; et les spectres RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) donnent un pic unique (**1a**: +21,3 ppm; **1b**: +21,5 ppm; **1c**: +19,4 ppm). La pureté des produits est contrôlée par CPG et RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>/TMS) le doublet du groupe —CH<sub>2</sub>— est caractéristique: **1a**: 3,6 ppm (J = 22 Hz); **1b**: 3,1 ppm (J = 24 Hz); **1c**: 3,15 ppm (J = 22 Hz).

### B. Synthèse des énamines phosphoniques 2 (Tableau 1)

Nous décrivons sur un exemple le mode opératoire général.

**Essai 2a**: (o-nitrophényl)-1 N,N-diméthylamino-2 vinylphosphonate de diéthyle. 0,01 mole (2,74 g) d'o-nitrobenzylphosphonate diéthylique est ajouté pur à 0,011 mole (1,3 g) de N,N-diméthylamino-diméthoxyméthane placé dans un bicol muni d'un thermomètre, d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à reflux protégé par une garde à CaCl<sub>2</sub>. Le mélange est chauffé au reflux pendant 8 h, puis débarassé sous vide du méthanol et de l'excès d'acétal. Le brut est une huile (2,95 g; Rdt brut: 90%) formule brute: (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P). Un seul pic en RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): +20,9 ppm. RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>/TMS): 1,2 ppm, t (7 Hz), 6H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 2,8 ppm, s, 6H, N—CH<sub>3</sub>; 3,9 ppm, qi (7 Hz) 4H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 7 ppm, d (18 Hz), 1H, C=CH—N; 7,2 à 8 ppm, m (4H, arom.).

### C. Hydrolyse des énamines phosphoniques (Tableau 2)

Nous décrivons sur 2 exemples le mode opératoire général.

**1. Hydrolyse acide.** **Essai 3i**: 2 g (7,2 mmol) de l'énamine **2i** sont agités avec 15 ml d'HCl 2M en présence de 15 ml d'éther à 20° pendant 24 h. Après extraction et évaporation on récupère 1,6 g (Rdt brut: 89%) d'un liquide qui présente 2 pics en RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): +18,5 ppm (forme A: 75%); +12,3 ppm (forme B: 25%). RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>): 1,3 ppm, m, 9H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 4 ppm, m, 6H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 7,9 ppm, d (7 Hz), C=CH (forme B); 8,25 ppm, d (37 Hz)

C=CH (forme A); 12,5 ppm, bl, 1H, OH IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1710 (ν<sub>C=O</sub> ester), 1650 (fa) (ν<sub>C=C</sub> forme B), 1600 (f) (ν<sub>C=C</sub> forme A).

**2. Hydrolyse basique.** **Essai 3o**: 1,5 g (6,5 mmol) d'énamine **2o** sont agités avec 10 ml NaOH 2M pendant 12 h à 20°. On extrait à l'éther (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée par HCl 4M jusqu'à pH 1, puis extraite par 3 × 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le brut, après évaporation pèse 1,1 g (Rdt brut: 83%); il présente 2 pics en RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): +13,8 ppm (forme A: 65%) et +11,9 ppm (forme B: 35%).

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>): 1,4 ppm, t (7 Hz), 6H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 4,2 ppm, m, 4H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 7,7 ppm, d (8 Hz), C=CH (forme B); 7,8 ppm, d (35 Hz), C=CH (forme A); 10,5 ppm, bl, 1H, OH.

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2220 (ν<sub>C=N</sub>), 1630 (f) (ν<sub>C=C</sub> forme A), 1605 (ép) (ν<sub>C=C</sub> forme B).

### D. Réaction de transamination (Tableau 3)

Nous décrivons 2 exemples de transamination, l'un avec l'ammoniac, l'autre avec une amine.

**Essai 2f'**: 1 g (3,7 mmol) de l'énamine **2f** est dissous dans 25 ml d'éthanol. La solution est saturée par l'ammoniac gazeux, puis portée au reflux pendant 5 mn. L'énamine **2f'** est obtenue brute (0,94 g; Rdt brut ~ 100%) après évaporation. Elle présente 1 seul pic en RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) = +19,6 ppm. RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>): 1,25 ppm, t (7 Hz), 6H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 4 ppm, qi (7 Hz), 4H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 7,6 ppm, m (<sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 14 Hz), 1H, C=CH—; 8,3 ppm, bl, 2H, NH<sub>2</sub>. IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3380–3220 (ν<sub>NH<sub>2</sub></sub>), 1670–1640 (ν<sub>C=O</sub>, ν<sub>C=C</sub>).

**Essai 2e'**: 1 g (4 mmol) de l'énamine **2e** est mélangé avec 0,45 g (excès 20%) d'aniline dans 25 ml d'éthanol et porté au reflux pendant 6 h. Après évaporation l'énamine **2e'** brute pèse 1,19 g (Rdt brut ~ 100%). RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): 2 pics +20,6 ppm (77%, forme Z), +20,9 ppm (23%, forme E). RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) = 1,3 ppm, t (7 Hz), 6H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 2,15 et 2,2 ppm, 2s (forme E et Z), 3H, CH<sub>3</sub>—C=O; 4 ppm, qi (7 Hz), 4H, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—O; 6,3 à 7,5 ppm, m, 5H arom; 8,1 ppm, t (<sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14 Hz), 1H, C=CH; 12,5 ppm, bl, 1H, NH IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3340 (ν<sub>NH<sub>2</sub></sub>), 1660 (ν<sub>C=O</sub>), 1600 et 1580 (ν<sub>C=O</sub>).

## E. Synthèses d'hétérocycles

Nous décrivons la synthèse d'un exemple de chaque type d'hétérocycle.

1. **Pyrazole** (Essai 4e, Tableau 4). 1 g (4 mmoles) d'énamine 2e est mélangé à 0,3 g (4 mmoles) de chlorure d'hydrazinium et 0,5 g de triéthylamine dans 25 ml d'éthanol, puis porté au reflux 4 h. Après évaporation du solvant, on reprend à l'éther et filtre le chlorure de triéthylammonium. Le filtrat évaporé fournit 0,88 g (Rdt brut: 94%) du pyrazole 4e. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1 seul pic: +13,0 ppm. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 1,3 ppm, t (7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2,4 ppm, s, 3H,  $\text{CH}_3\text{—Ar}$ ; 4 ppm, qi (7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 7,6 ppm, d ( $^3J_{\text{PH}} = 1$  Hz), 1H,  $\text{H}_\beta$ ; 9,6 ppm, bl, 1H,  $\text{NH}$ .

Nous avons enregistré les spectres de masse des pyrazoles 4. Les principales fragmentations observées confirment les structures décrites et peuvent être interprétées en comparaison des résultats reportés précédemment dans la littérature en série phosphonique.<sup>17</sup>

2. **Pyrimidine** (Essai 5j, Tableau 5). La guanidine (0,01 mole) est libérée de son chlorhydrate (0,96 g) par 0,01 mole d'éthanolate de sodium dans un mélange éthanol (3 ml)-THF (10 ml). On y ajoute 3,1 g (0,01 mole) de l'énamine 2j et porte à reflux 4 h. Après évaporation et reprise par  $\text{CHCl}_3$ , on filtre le mélange sur  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutre. Le filtrat évaporé fournit 2,3 g (Rdt: 75%) de pyrimidine 5j. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1 seul pic, +13,9 ppm. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO): 1 ppm, t (7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 3,2 ppm, s, 2H,  $\text{NH}_2$ ; 3,8 ppm, qi (7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 7,4 ppm, m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 8,5 ppm, d ( $^3J_{\text{PH}} = 7$  Hz), 1H,  $\text{H}_\alpha$ .

3. **Benzodiazépine 6** (Schéma 5). 1 g (4 mmoles) de l'énamine 2e est refluxé dans 20 ml d'éthanol avec 0,43 g (4 mmoles) d'ophtylènediamine pendant 4 h. L'évaporation du solvant fournit 1,12 g (Rdt brut = 95%) de la benzodiazépine 6. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1 seul pic, +17,1 ppm. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 ppm, t (7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 2,35 ppm, s, 3H,  $\text{CH}_3\text{—C=N}$ ; 4,2 ppm, qi (7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 7 à 8 ppm, m, 6H (4H arom.,  $\text{CH=C}$ ,  $\text{NH}$ ).

4. **Indole 7** (Schéma 8). 2 g (6 mmoles) d'énamine 2a sont hydrogénés dans 50 ml d'éthanol, en présence de 0,2 g de catalyseur (Pt 10% $_{\text{C}}$ ) à pression et température ordinaires pendant 6 h: le volume théorique d'hydrogène est absorbé. Après filtration et évaporation, le résidu est dissous dans 50 ml éther et lavé par 20 ml d' $\text{HCl}$  0,5 M. La phase éthérée séchée et évaporée fournit 1,35 g (Rdt: 88%) d'indole 7. RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1 seul pic, +16,2 ppm. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 1,2 ppm, t (7 Hz), 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 3,8 ppm, qi (7 Hz), 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ; 6,8 à 7,7 ppm, m, 5H arom.; 12 ppm, bl, 1H,  $\text{NH}$ .

**Remerciements**—Nous remercions SDS Biotech (U.S.A.) et l'IRCHA (France) pour l'aide financière apportée à l'un d'entre nous (E.E.A.).

## BIBLIOGRAPHIE

- Partie I: E. Elia Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *J. Organometal. Chem.* **264**, 9 (1984).
- A. I. Razumov, B. G. Liorber, V. V. Moskva et M. P. Sokolov, *Russ. Chem. Rev.* **42**, 538 (1973).
- G. I. G. Cadogan (Ed.) *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*. Academic, New York (1979).
- E. Elia Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *Synthesis*, 634 (1983).
- N. D. Dawson et A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5312 (1952).
- S. T. Yoffe, K. V. Vatsuro, P. V. Petrovskii, E. I. Fedin et M. N. Kabachnik, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 1504 (1970); S. T. Yoffe, P. V. Petrovsky, Ye. I. Goryunov, T. V. Yershova et M. I. Kabachnik, *Tetrahedron* **28**, 2783 (1972).
- E. E. Nifant'ev, S. I. Patlina et E. I. Matrosov, *Khim. Geterot. Soed.* 513 (1977).
- M. Kirilov et G. Petrov, *Monats. Chem.* **99**, 166 (1968).
- R. F. Abdulla et R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **35**, 1675 (1979).
- M. A. Grassberger, *Lieb. Ann. Chem.* 1872 (1974).
- W. Kantelechner, F. Wagner et H. Bredereck, *Lieb. Ann. Chem.* 344 (1980).
- D. Redmore, *Chem. Rev.* **71**, 315 (1971).
- M. H. Maguire, R. K. Ralph et G. Shaw, *J. Chem. Soc.* 2299 (1958).
- H. Bredereck, F. Effenberger, H. Botsch et H. Rehn, *Chem. Ber.* **98**, 1081 (1965).
- E. E. Garcia, L. E. Benjamin et R. I. Fryer, *J. Heter. Chem.* **11**, 275 (1974).
- F. Mathey et P. Savignac, *Tetrahedron* **34**, 649 (1978).
- J. L. Ocolowitz et G. L. White, *Anal. Chem.* **35**, 1179 (1963); J. G. Pritchard, *Org. Mass Spectrom.* **3**, 163 (1970); D. Redmore, *J. Org. Chem.* **38**, 1306 (1973).
- N. N. Mel'nikov, V. A. Kozlov, S. G. Churusova, N. I. Buvashkina, V. I. Ivanchenko, V. V. Negrebetskii et A. F. Grapov, *Zh. Obshch. Khim.* **53**, 1689 (1983); les auteurs présentent la synthèse de 2e,m,o, sans les utiliser à des fins préparatives. Ils démontrent que plusieurs composés de type 2 sont en équilibre  $Z \rightleftharpoons E$  à la température ordinaire.