

Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

Les α et β -Cetophosphonates, des Precurseurs de Pyrrolidines et de Quinoleines Phosphonatees

Nourchaine Jelaïel^a, Nouredine Said^a, Soufiane Touil^a & Mohamed Lotfi Efrî^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de chimie, Faculté des Sciences de Tunis, El Manar, Tunisie

Published online: 05 Nov 2010.

To cite this article: Nourchaine Jelaïel, Nouredine Said, Soufiane Touil & Mohamed Lotfi Efrî (2010): Les α et β -Cetophosphonates, des Precurseurs de Pyrrolidines et de Quinoleines Phosphonatees, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 185:11, 2382-2392

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426501003671429>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae, and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand, or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

LES α ET β -CETOPHOSPHONATES, DES PRECURSEURS DE PYRROLIDINES ET DE QUINOLEINES PHOSPHONATEES

Nourchaine Jelail, Nouredine Said, Soufiane Touil,
and Mohamed Lotfi Efrif

Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de chimie,
Faculté des Sciences de Tunis, El Manar, Tunisie

The condensation of primary amines on α - or β -ketophosphonates affords the corresponding iminophosphonates. The reaction was found to be highly stereoselective, affording the E isomer exclusively. These phosphorylimines were then treated in basic media to give pyrrolidines and quinolines through intramolecular cyclization. The structures of all obtained products were confirmed by NMR spectroscopy (^1H , ^{31}P , ^{13}C), and in some cases by mass spectrometry.

Keywords Ketophosphonates; pyrrolidines; quinolines

INTRODUCTION

Les α - et β -cétophosphonates ont servi dans notre laboratoire comme précurseurs de base de nombreux hétérocycles à 5 et 6 chaînons. Leur comportement vis-à-vis de plusieurs réactifs a été étudié. C'est ainsi qu'ils nous ont permis d'accéder à une gamme très variée d'hydrazones et d'hydrazides α ou β -phosphonates,^{1–3} de phosphoazolopyrimidines,⁴ de phosphopyranes,⁵ et d'aminophosphonothiophènes.⁶

Dans ce contexte, nous envisageons de décrire la synthèse d'une série d'iminophosphonates fonctionnalisés en utilisant comme substrats de base des cétones α - et β -phosphonates. Une cyclisation subséquente de ces imines, réalisée en milieu basique, engendre des pyrrolidines et des quinoléines dont les propriétés pharmacologiques en tant qu'antibactériens,⁷ antiviraux,⁸ et anti-HIV,^{9,10} ont depuis quelques temps éveillé l'intérêt des chimistes et des biologistes.

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse D'Imines α -Phosphonates

Les iminophosphonates sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique.^{11,12} Nous avons jugé intéressant dans ce travail de synthétiser une série d' α -iminophosphonates,

Received 7 October 2009; accepted 1 February 2010.

Address correspondence to Prof. Soufiane Touil, Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de chimie, Faculté des Sciences de Tunis, El Manar 2092, Tunisie. E-mail: soufiane.touil@fsb.rnu.tn

en vue d'accéder par la suite à des phosphonopyrrolidines. Ainsi, La condensation mole à mole des cétones α -phosphonées **2** avec les amines primaires **1**, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, nous a permis d'isoler les imines α -phosphonées **3** (Schéma 1).

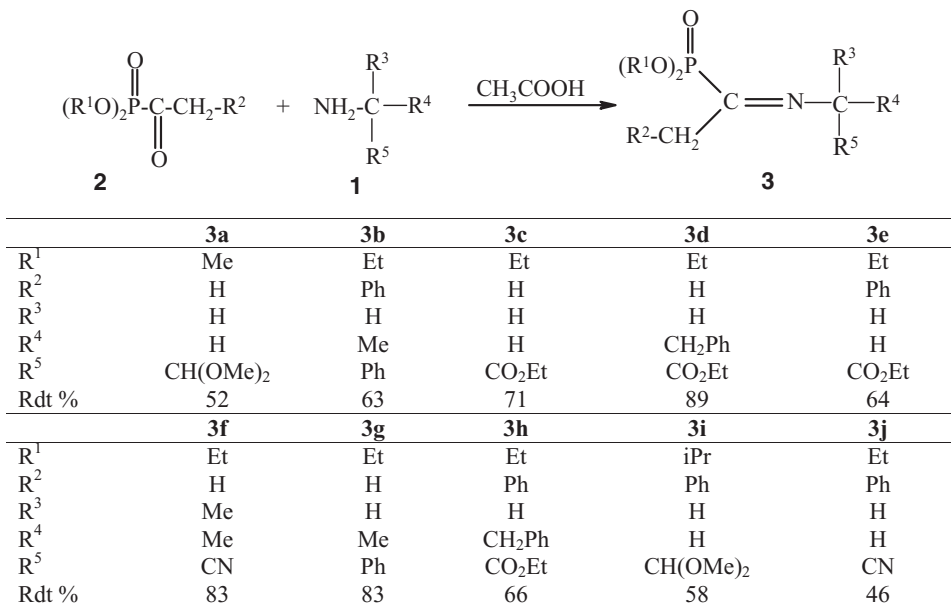


Schéma 1

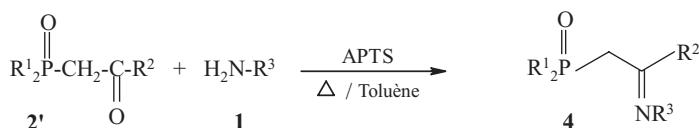
L'analyse des spectres de RMN ³¹P, ¹³C et ¹H des imines **3** révèle l'absence de tout dédoublement de signaux ce qui est en faveur de la présence d'un seul isomère Z ou E. La configuration E a été attribuée sur la base de calculs semi-empiriques, montrant que l'isomère E est nettement le plus stable. Ainsi, les énergies totales calculées par la méthode PM3, en utilisant le logiciel Gaussian 03W, pour les deux configurations Z et E du composé **3c**, valent respectivement -256.11 et -262.14 kcal/mol. Ces valeurs montrent une stabilisation de l'ordre de 6 kcal/mol en faveur de l'isomère E.

Une telle différence de stabilité peut être facilement rationalisée en tenant compte du fait que l'isomère E est le moins encombré

Synthèse D'Imines β -Phosphonées

Porté à reflux de toluène et en présence d'acide paratoluène sulfonique, un mélange équimolaire d'amines primaires **1** et de cétones β -phosphonées **2'** fournit les imines β -phosphonées **4** (Schéma 2).

Conformément à ce que nous avons observé pour les imines **3**, nous avons constaté que les composés **4** sont isolés sous la forme d'un seul isomère E. L'attribution de cette configuration a été appuyée, une fois de plus, par un calcul semi-empirique analogue, montrant une stabilisation de l'ordre de 3 kcal/mol en faveur de l'isomère E (à titre d'exemple, les énergies totales des deux configurations Z et E du composé **4a**, sont respectivement -241.73 et -244.90 kcal/mol).



	4a	4b	4c	4d	4e	4f
R ¹	EtO	Ph	EtO	EtO	MeO	iPrO
R ²	Me	Ph	Me	Me	Me	Me
R ³	CH(CO ₂ Et)CH ₂ Ph	C ₆ H ₄ CO ₂ Et	CH(Me)Ph	C(Me) ₂ CN	CH(CO ₂ Et)CH ₂ Ph	CH(Me)Ph
Rdt%	89	81	74	88	74	60

Schéma 2

Synthèse de Pyrrolidines et de Quinoléines Phosphonatées

Parmi les iminophosphonates **3** et **4** synthétisés, ceux qui renferment à la fois des hydrogènes mobiles portés par le carbone en α de l'insaturation C=N et qui présentent des sites électrophiles en position β et γ , se cyclisent en présence d'hydruide de sodium pour conduire aux pyrrolidines **5** et aux pyrroles **6** substitués par un groupement phosphonate (Schéma 3).

L'imine **4b**, traitée dans les mêmes conditions, fournit la quinoléine **7** (Schéma 4).

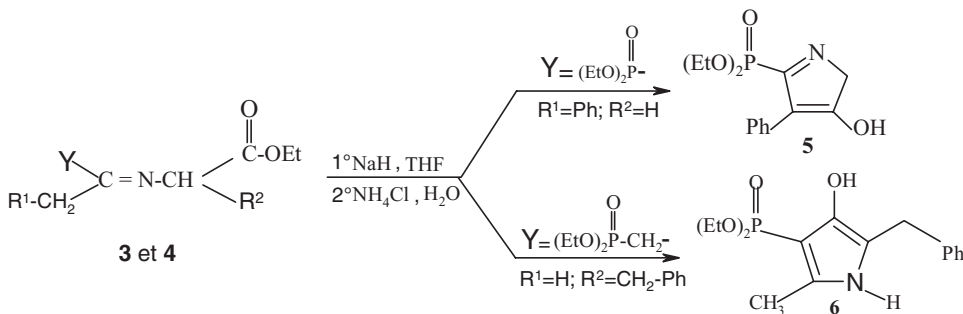


Schéma 3

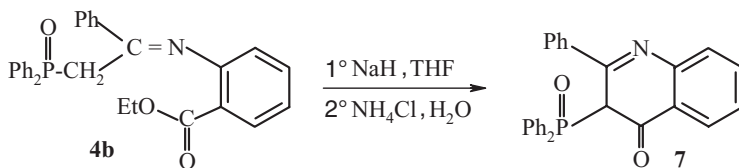
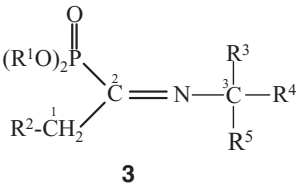


Schéma 4

Les produits obtenus sont facilement identifiés par spectroscopie. En RMN ¹H du composé **5**, par exemple, l'existence d'un singulet large vers 6,3 ppm qui disparaît par deutération confirme la présence de la fonction hydroxyle. En RMN ³¹P du composé **6** la

Tableau I RMN ^{13}C : δ en ppm (J_{CP} en Hz) pour les composés **3**

		R^1 : $\overset{4}{\text{CH}}_3$, $\overset{4}{\text{CH}}_2$ - $\overset{5}{\text{CH}}_3$, $\overset{4}{\text{CH}}(\overset{5}{\text{CH}}_3)_2$ R^2 : H, $\overset{6}{\text{C}}_6\text{H}_5$ R^3 : H, $\overset{7}{\text{CH}}_3$ R^4 : H, $\overset{8}{\text{CH}}_3$, $\overset{8}{\text{CH}}_2$ - $\overset{9}{\text{C}}_6\text{H}_5$ R^5 : $\overset{10}{\text{CH}}(\overset{11}{\text{OCH}}_3)_2$, $\overset{10}{\text{C}}_6\text{H}_5$, $\overset{10}{\text{CO}}_2$ - $\overset{11}{\text{CH}}_2$ - $\overset{12}{\text{CH}}_3$, $\overset{10}{\text{CN}}$			
	3a	3b	3c	3d	3e
C ₁	24,5(13, 4)	48,7(10, 1)	28,2(14, 0)	22,9(10, 0)	41,2(11, 5)
C ₂	171,9(184, 1)	176,3(148, 7)	172,1(169, 4)	170,2(129, 0)	172,6(141, 1)
C ₃	40,9	58,0	58,0	57,6	43,3
C ₄	53,8(5, 8)	62,9(5, 6)	63,8(5, 9)	62,5(6, 2)	62,2(6, 1)
C ₅	—	16,4(6, 5)	18,4(6, 2)	16,1(6, 7)	16,2(7, 3)
C ₆	—	127,2–136, 3*	—	—	127,1–134, 8*
C ₇	—	—	—	—	—
C ₈	—	21,5	—	37,8	—
C ₉	—	—	—	124,7–136, 7*	—
C ₁₀	100,8	127,2–136, 3*	170,3	174,4	169,8
C ₁₁	51,7	—	62,5	60,3	60,8
C ₁₂	—	—	16,3	16,3	14,1
	3f	3g	3h	3i	3j
C ₁	23,2(12, 8)	24,7(9, 8)	41,9(13, 3)	41,1(11, 7)	42,8(10, 2)
C ₂	170,2(162, 7)	169,6(156, 4)	170,6(114, 7)	171,1(120, 2)	172,8(189, 4)
C ₃	40,2	54,8	57,9	43,6	30,3
C ₄	63,5(6, 0)	62,9(6, 3)	62,5(6, 0)	71,7(5, 2)	63,2(5, 9)
C ₅	16,4(6, 5)	19,8(7, 3)	16,7(6, 2)	24,0(5, 8)	16,2(6, 7)
C ₆	—	—	127,2–136, 2*	125,4–135, 1*	125,5–130, 9*
C ₇	26,3	—	—	—	—
C ₈	29,3	25,1	37,8	—	—
C ₉	—	—	127,2–136, 2*	—	—
C ₁₀	120,2	124,7–129, 6*	174,0	102,0	116,2
C ₁₁	—	—	60,5	54,1	—
C ₁₂	—	—	14,2	—	—

* Voir partie expérimentale.

présence de deux signaux vers 16,61 et 16,28 ppm est une preuve de la coexistence de deux formes tautomères **6** et **6'** (Schéma 5); ce qui est d'ailleurs confirmé en RMN ^{13}C par la présence d'un signal de type carbonyle vers 197,4 ppm.

En RMN ^{13}C du composé **7**, la présence d'un signal vers 192,8 ppm relatif à la fonction cétone, est un bon indice de cyclisation de l'imine **4b**.

D'autre part, la condensation mole à mole des β -cétophosphonates **2'** avec la 2-amino-5-chlorobenzophénone, réalisée sous reflux de toluène et en présence d'une quantité catalytique d'APTS, a permis d'isoler des quinoléines phosphonatées isomères **8** et **9**. La réaction débute par une attaque du doublet de l'azote sur la fonction carbonyle pour conduire à une imine qui se tautomerise en énamine; celle-ci évolue de deux façons différentes et

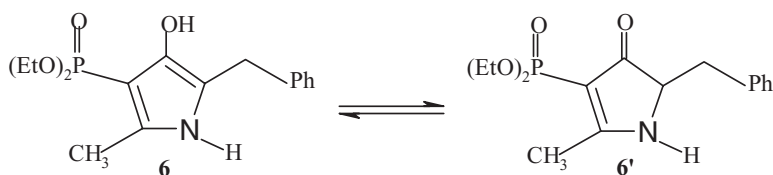
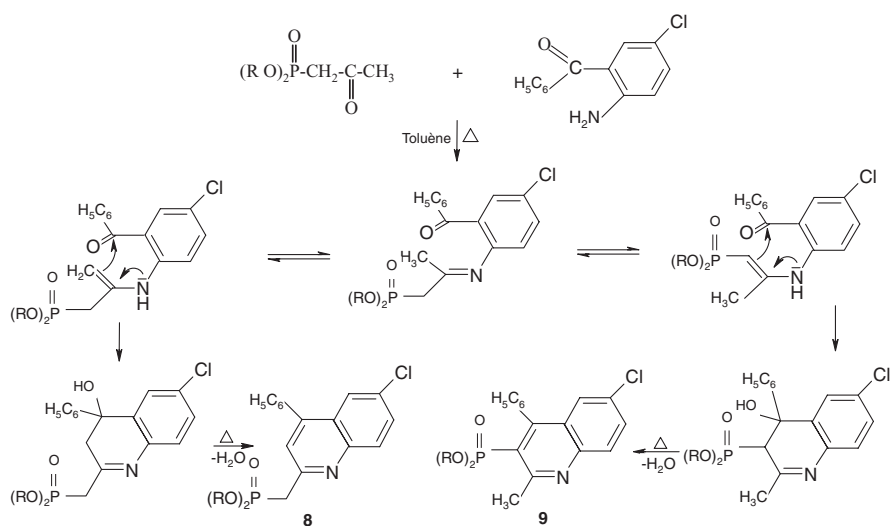


Schéma 5

fournit les hydroxyquinoléines correspondantes qui se déshydratent spontanément au fur et à mesure de leur formation (Schéma 6).

Dans le but d'orienter la réaction vers la formation exclusive des quinoléines **9**, nous avons remplacé le groupement méthyle par un groupement phényle. Nous avons alors obtenu un produit unique **9c** (Schéma 7).



8a: R = CH₃; **8b**: R = CH₃-CH₂

9a: R = CH₃; **9b**: R = CH₃-CH₂

Schéma 6

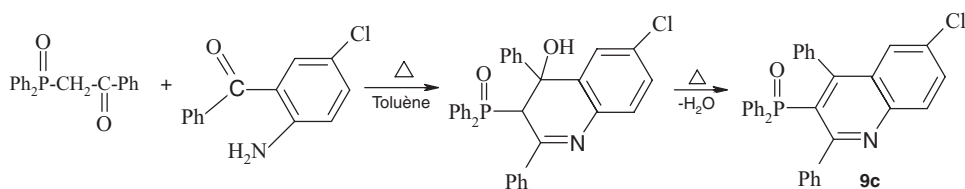
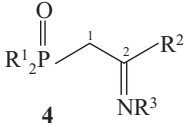


Schéma 7

Tableau II RMN ^{13}C : δ en ppm (J_{CP} en Hz) pour les composés 4

	 R^1: OCH_3, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, C_6H_5 R^2: CH_3, C_6H_5 R^3: $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$					
	4a	4b	4c	4d	4e	4f
C ₁	43,2(127, 5)	43(78,8)	42,8(66, 7)	43,3(119, 9)	39,2(117, 3)	51,2(94, 3)
C ₂	167,7(14, 6)	158,0(11, 9)	163,3(11, 7)	161,8(13, 4)	164,6(12, 9)	161,7(13, 1)
C ₃	62,6(6, 0)	119,0–141, 1*	63,2(6, 2)	62,9(6, 8)	52,1(6, 1)	70,7(7, 2)
C ₄	19,8(7, 3)	—	18,5(5, 4)	17,7(5, 9)	—	23,3(4, 9)
C ₅	31,3	119,0–141, 1*	31,5	31,8	29,3	24,9
C ₆	55,8	119,0–141, 1*	52,9	48	58,4	53,0
C ₇	174,8	166,8	25,07	27	171,5	23,8
C ₈	60,9	61,6	125,6–128, 9*	120,4	61,4	125,3–129, 5*
C ₉	18,8	14,2	—	—	14,3	—
C ₁₀	39,7	—	—	—	41,1	—
C ₁₁	126,5–137, 7*	—	—	—	126,5–138, 3*	—

* Voir partie expérimentale.

EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été effectués en solution dans CDCl_3 et DMSO-d_6 sur un spectromètre Brüker AC 300. Le TMS est utilisé comme référence interne pour la RMN du proton et du carbone 13 et par rapport à H_3PO_4 à 85% comme référence externe pour la RMN ^{31}P . Les constantes de couplage sont exprimées en Hz et les déplacements chimiques en ppm. Les abréviations suivantes sont utilisées: s (singulet), t (triplet), q (quadruplet), qp (quintuplet) et m (multiplet).

Les points de fusion, exprimés en degrés Celsius, ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi. L'avancement et la fin des réactions ont été suivis par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60 (Fluka). *SM*: les spectres de masse ont été réalisés par impact électronique 70 eV sur un appareil Agilent 5975B.

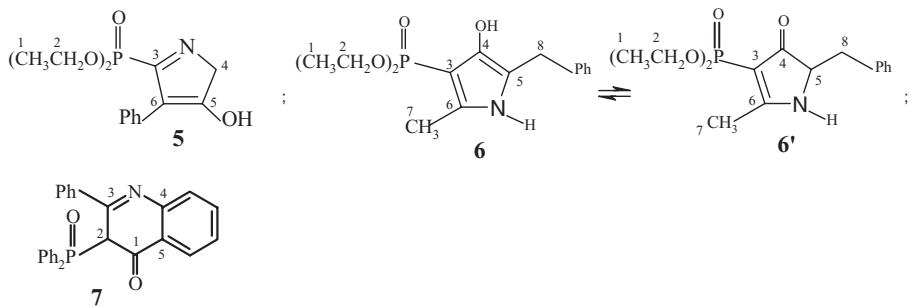
Synthèse des Cétophosphonates 2 et 2'

Les α -cétophosphonates 2 et les β -cétophosphonates 2' ont été synthétisées selon des méthodes empruntées à la littérature.^{13–17}

Synthèse des Imines α -Phosphonatéés 3

L' α -cétophosphonate (0,02 mol) est ajoutée à une solution d'amine (0,02 mol) dans l'éther (20 mL) en présence de 3 à 4 gouttes d'acide acétique. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à la température ambiante pendant 48 h puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est lavé à l'éther de pétrole (10 mL).

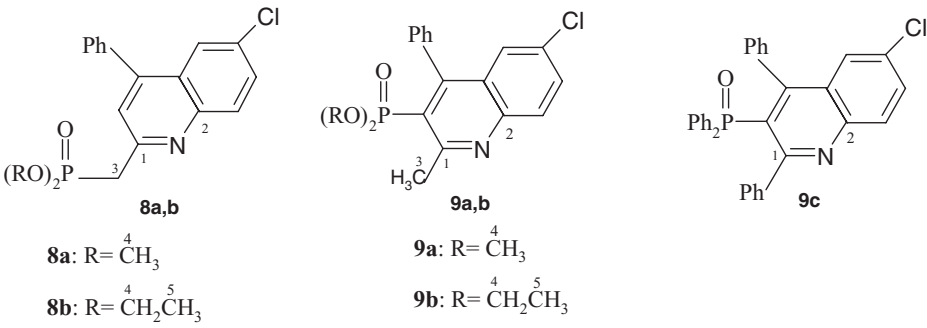
Tableau III RMN ¹³C: δ en ppm (J_{CP} en Hz) pour les composés **5**, **6** et **7**



	5	6	6'	7
C ₁	14,0(7, 3)	16,1(7, 5)	15,9(9, 6)	192,8(6, 1)
C ₂	61,4(6, 2)	60,2(4, 5)	59,9(4, 5)	43,7(73, 2)
C ₃	132,5(103, 4)	90,1(169, 1)	128,6(101, 9)	147,8(3, 6)
C ₄	41,7	181,3(23, 4)	197,1(6, 0)	137,0
C ₅	160,7	87,9(13, 6)	42,1	133,6
C ₆	134,6	128,2	128,0	—
C ₇	—	38,9	38,8	—
C ₈	—	40,3	40,1	—
Carom	127,2–130, 9*	126,4–134, 3*	126,4–134, 3*	127,8–132, 7*

*Voir partie expérimentale.

Tableau IV RMN ¹³C:δ en ppm (J_{CP} en Hz) pour les composés **8** et **9**



	8a	8b	9a	9b	9c
C ₁	153,0(7, 5)	153,3(7, 5)	160,3(13, 5)	160,4(13, 5)	163,3(10, 5)
C ₂	148,4	148,0	146,4	146,2	146,3
C ₃	36,7(134,3)	37,5(133,5)	27,3	27,2	—
C ₄	52,8(12,8)	62,3(6,7)	52,5(13,3)	62,1(6,1)	—
C ₅	—	16,3(6,2)	—	16,1(6,5)	—
Carom	123,0–135, 1*	123,2–137, 2*	119,6–133, 2*	126,0–136, 3*	125,2–137, 1*

*Voir partie expérimentale.

3a: Huile; Rdt = 52%; RMN ^1H : δ = 1,74 (d, 3H, $^3J_{\text{PH}}$ = 3,4Hz, CH_3); 3,12 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 4,14 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); 3,53 (d, 6H, $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{O}-\text{P}$); 5,35 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); RMN ^{31}P : δ = 8,7 ppm.

3b: Huile; Rdt = 63%; RMN ^1H : δ = 1,33 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,48 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); 3,47 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 3,6 Hz, CH_2-Ph); 4,15(qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 5,10 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); 7,23–7,94 (m, 10H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 10,0 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 127,2, 127,5, 127,6, 128,2, 128,9, 129,4, 135,1, 136,3.

3c: Huile; Rdt = 71%; RMN ^1H : δ = 1,37 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,60 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 12,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 2,03 (d, 3H, $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, CH_3); 4,01 (s, 2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-$); 4,13 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 9,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 4,21 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 12,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); RMN ^{31}P : δ = 9,1 ppm.

3d: Huile; Rdt = 89%; RMN ^1H : δ = 1,17 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,35 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 1,95 (d, 3H, $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, CH_3); 3,61 (m, 2H, CH_2-Ph); 3,89 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{Ph})-\text{C}-$); 4,07 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 4,19 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 9 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 7,22–7,31 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 7,7 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 124,7, 126,4, 126,7, 128,9, 129,6, 130,0, 134,5, 136,7.

3e: Huile; Rdt = 64%; RMN ^1H : δ = 1,24 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,35 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 3,60 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 4,3Hz, CH_2-Ph); 3,96 (s, 2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-$); 4,12 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 4,16 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 7,24–7,33 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 7,2 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 127,1, 128,8, 129,7, 134,8.

3f: Huile; Rdt = 83%; RMN ^1H : δ = 1,36 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 2,00 (s, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$); 2,06 (d, 3H, $^3J_{\text{PH}}$ = 5,2Hz, CH_3); 4,20 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 9,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); RMN ^{31}P : δ = 15,5 ppm.

3g: Huile; Rdt = 83%; RMN ^1H : δ = 1,37 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,58 (s, 3H, $^3J_{\text{PH}}$ = 4,8 Hz, CH_3); 1,91 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,0 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); 4,11 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 5,08 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$); 7,20–7,35 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 8,9 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 124,7, 126,4, 128,9, 129,6.

3h: Huile; Rdt = 66%; RMN ^1H : δ = 1,19 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 1,27 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 3,29 (m, 2H, $=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{Ph})-\text{C}-$); 3,66 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 5,1Hz, CH_2-Ph); 3,69 (t, 1H, J = 6,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{Ph})-\text{C}-$); 3,90 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 4,16 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 7,17–7,32 (m, 10H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 4,0 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 127,2, 127,5, 128,9, 129,3, 129,6, 134,8, 135,0, 136,2.

3i: Huile; Rdt = 58%; RMN ^1H : δ = 1,33 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{P}$); 3,32 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 3,54 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); 3,75 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 4,9 Hz, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$); 4,70 (m, 2H, $2(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{P}$); 4,85 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3,0 Hz, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); 7,21–7,33 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 6,3 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 125,4, 127,0, 129,1, 135,1.

3j: Huile; Rdt = 46%; RMN ^1H : δ = 1,35 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 4,05 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0Hz, CH_2-Ph); 4,10 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$); 4,18 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$); 7,22–7,39 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 8,3 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 125,5, 129,0, 130,0, 130,9.

Synthèse des Imines β -Phosphonatées 4

Un mélange de β -cétophosphonate 2b (0,03 mol), d'amine (0,03 mol), de toluène (100 mL) et d'acide paratoluène sulfonique (0,1 g) est porté à reflux de toluène pendant 24 h en utilisant un montage de Dean Stark. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu obtenu est lavé à l'éther de pétrole (15 mL).

4a: F°C = 69; Rdt = 89%; RMN ^1H : δ = 1,21 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 1,30 (3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 2,31 (s, 3H, CH_3); 3,08 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 21,0 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 3,59 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 12,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_2\text{---Ph)---C-}$); 4,00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{---Ph}$); 4,12 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 4,15 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 7,12–7,28 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 24,7 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 126,5, 128,5, 129,7, 137,7.

4b: F°C = 124; Rdt = 81%; RMN ^1H : δ = 1,35 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 4,18 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 15,0 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 4,33 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 7,02–7,79 (m, 19H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 28,3 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 119,0, 123,3, 127,3, 128,5, 128,7, 128,8, 129,0, 129,2, 129,6, 131,0, 131,2, 131,4, 132,1, 132,5, 132,8, 133,5, 133,8, 141,1.

4c: Huile; Rdt = 74%; RMN ^1H : δ = 1,34 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 1,79 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_3\text{)Ph}$); 2,20 (s, 3H, CH_3); 3,09 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 24,0 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 4,10 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 4,50 (m, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_3\text{)Ph}$); 7,23–7,31 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 26,2 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 125,6, 125,9, 127,1, 128,9.

4d: Huile; Rdt = 88%; RMN ^1H : δ = 1,35 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 1,68 (s, 6H, $\text{---C(CH}_3\text{)}_2\text{CN}$); 2,32 (s, 3H, CH_3); 3,10 (d, 2H, $^3J_{\text{PH}}$ = 24,0 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 4,15 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); RMN ^{31}P : δ = 22,8 ppm.

4e: Huile; Rdt = 74%; RMN ^1H : δ = 3,77 (d, 6H, $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---O---P}$); 1,19 (3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 2,15 (s, 3H, CH_3); 3,01 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 23,2 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 3,43 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_2\text{---Ph)---C-}$); 3,16 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{---Ph}$); 4,15 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---C}$); 7,12–7,30 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 27,6 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 126,5, 129,4, 130,6, 138,3.

4f: Huile; Rdt = 60%; RMN ^1H : δ = 1,32 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2(\text{CH}_3)_2\text{CH---O---P}$); 1,42 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_3\text{)Ph}$); 2,19 (s, 3H, CH_3); 2,91 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}}$ = 22,0 Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=}$); 4,13 (m, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $\text{=N---CH(CH}_3\text{)Ph}$); 4,62 (m, 2H, $2(\text{CH}_3)_2\text{CH---O---P}$); 7,21–7,33 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : δ = 24,8 ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: δ = 125,3, 125,8, 126,9, 129,5.

Synthèse des Pyrrolidines Phosphonatées

A une solution de NaH 60% (0,01 mol) dans du THF anhydre (10 mL), on ajoute goutte à goutte, sous agitation et sous atmosphère d'azote, l'imine 3 ou 4 (0,01 mol) dans du THF anhydre (20 mL). Au bout de 24 h, le mélange obtenu est traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait ensuite, avec de l'éther (2 $\times$ 50 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

5: F°C = 76; Rdt = 81%; RMN ^1H : δ = 1,23 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 3,59 (s, 2H, $\text{=N---CH}_2\text{---C}$); 4,16 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}}$ = $^3J_{\text{PH}}$ = 6,0 Hz,

$2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 6,31 (s, 1H, OH); 7,26–7,33 (m, 5H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 27,8$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 127,2, 128,8, 129,2, 130,9$.

6, 6': $F^\circ\text{C} = 79$; Rdt = 70%; RMN ^1H : $\delta = 1,12$ (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$, 6); 1,20 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$, 6'); 2,16 (s, 3H, CH_3 , 6); 2,55 (s, 3H, CH_3 , 6'); 2,99 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{---Ph}$, 6); 3,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{---Ph}$, 6'); 3,74 (m, 1H, $\text{---NH---C(O)---CH---CH}_2\text{---Ph}$); 3,81 (m, 8H, $4\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 6,96 (s, 1H, NH); 9,83 (s, 1H, OH); RMN ^{31}P : $\delta \text{ P}_{(6)} = 16,6$ ppm; $\delta \text{ P}_{(6')} = 16,3$ ppm.%(6/6') = (70/30); RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 126,4, 127,6, 130,0, 134,3, 134,4$.

Synthèse des Quinoléines Phosphonatéées

Un mélange de β -cétophosphonate **2b** (0,03 mol), de 2-amino-5-chlorobenzophénone (0,03 mol) et d'acide paratoluène sulfonique (0,1 g) dans du toluène (100 mL) est porté à reflux pendant 36 h en utilisant un montage de Dean Stark. Après refroidissement, le résidu obtenu est concentré sous vide puis chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange 88/12 éther/éthanol pour les composés **8**, **9** et l'éther pour le composé **9c**.

La quinoléine **7** est préparée par la même méthode que celle décrite précédemment pour la synthèse des pyrrolidines.

7: $F^\circ\text{C} = 205$; Rdt = 63%; RMN ^1H : $\delta = 4,13$ (d, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15,0$ Hz, $\text{---C(O)---CH---P---O---}$); 7,27–7,98 (m, 19H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 26,8$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 127,8, 128,1, 128,3, 128,5, 128,6, 128,7, 129,0, 129,2, 131,1, 131,2, 131,3, 131,8, 132,1, 132,2, 132,7$.

8a: $F^\circ\text{C} = 102$; Rdt = 24%; RMN ^1H : $\delta = 3,63$ (d, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 24,0$ Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=N---}$); 3,75 (d, 6H, $^3J_{\text{PH}} = 12,0$ Hz, $2\text{CH}_3\text{---O---P}$); 7,45–8,03 (m, 9H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 26,2$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 123,0, 125,2, 126,5, 127,0, 127,5, 128,1, 128,5, 129,5, 130,0, 131,1, 133,7, 134,0, 135,1$; SMHR pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{P}$: Calculée m/z 361,0635. Trouvée m/z 361,0642.

8b: $F^\circ\text{C} = 95$; Rdt = 23%; RMN ^1H : $\delta = 1,28$ (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 3,61 (d, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 21,0$ Hz, $\text{P---CH}_2\text{---C=N---}$); 4,15 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 6,0$ Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 7,47–7,86 (m, 9H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 24,7$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 123,18, 123,23, 124,5, 125,6, 126,8, 129,8, 130,0, 131,0, 131,2, 131,6, 132,2, 133,6, 137,2$.

9a: $F^\circ\text{C} = 81$; Rdt = 47%; RMN ^1H : $\delta = 3,07$ (s, 3H, CH_3); 3,51 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 12,0\text{Hz}$, $2\text{CH}_3\text{---O---P}$); 7,26–7,96 (m, 8H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 18,5$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 119,6, 121,5, 121,9, 124,4, 126,1, 126,8, 127,1, 128,8, 129,3, 130,0, 131,4, 132,1, 133,2$.

9b: $F^\circ\text{C} = 89$; Rdt = 51%; RMN ^1H : $\delta = 1,11$ (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 3,01 (s, 3H, CH_3); 3,94 (qp, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 6,0$ Hz, $2\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---O---P}$); 7,16–7,90 (m, 8H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 16,4$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 126,1, 127,0, 128,8, 129,0, 129,1, 129,8, 131,0, 132,3, 133,1, 134,7, 134,9, 136,3$; SMHR pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3\text{P}$: Calculée m/z 389,0948. Trouvée m/z 389,0939.

9c: $F^\circ\text{C} > 220$; Rdt = 78%; RMN ^1H : $\delta = 6,90\text{--}8,11$ (m, 23H, H_{arom}); RMN ^{31}P : $\delta = 19,5$ ppm; RMN ^{13}C pour arom-C: $\delta = 125,2, 126,4, 126,9, 127,4, 127,8, 128,1, 128,3, 128,4, 128,6, 128,7, 129,0, 129,3, 131,1, 131,8, 131,9, 132,1, 132,2, 132,9, 133,5, 137,1$.

REFERENCES

1. A. Ben Akacha, S. Barkallah, and B. Baccar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **69**, 163 (1992).
2. Z. Hassen, A. Ben Akacha, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 2241 (2003).
3. Z. Hassen, A. Ben Akacha, and B. Hajjem, *J. Fluorine Chem.*, **121**, 177 (2003).
4. N. Said, S. Touil, and H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **8**, 49 (2006).
5. N. Said, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **179**, 2487 (2004).
6. (a) N. Said, S. Touil, A. Ben Akacha, and M. L. Efrat, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **183**, 2726 (2008); (b) N. Said, S. Touil, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 1891 (2003).
7. G. Periyasami, R. Raghunathan, G. Surendiran, and N. Mathivanan, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 959 (2009).
8. A. Karpas, G. W. J. Fleet, R. A. Dwek, S. Petursson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, G. S. Jacob, and T. W. Rademacher, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**, 9229 (1988).
9. K. Mekouar, J. F. Mouscadet, D. Desmaele, F. Subra, H. Leh, D. Savoure, C. Auclair, and J. d'Angelo, *J. Med. Chem.*, **41**, 2846 (1998).
10. Y. Pommier, A. A. Johnson, and C. Marchand, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **4**, 236 (2005).
11. R. Dodda and C. G. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4339 (2007).
12. H. A. Dondas, Y. Durust, R. Grigg, M. J. Slater, and M. A. B. Sarker, *Tetrahedron*, **61**, 10667 (2005).
13. (a) M. I. Kabachnik and P. A. Rossisaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Classe Sci. Chim.*, 364 (1945); *Chem. Abstr.*, 40, 4688 (1946) (b) M. I. Kabachnik and P.A. Rossisaya, *Bull. Acad. Sci. USSR, Classe Sci. Chim.*, 597 (1945); *Chem. Abstr.*, 41, 88 (1947).
14. A. K. Bhattacharaya and G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **81**, 415 (1981).
15. A. Ben Akacha, S. Barkallah, M. Ben Slimane, and B. Baccar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **77**, 181 (1993).
16. M. Baboulene and G. Strutz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **7-8**, 1585 (1974).
17. M. Regitz and W. Anschutz, *Chem. Ber.*, **102**, 2216 (1969).