



Synthèse d'esters α -aminophosphonates catalysée par le triflate de bismuth (III) et étude mécanistique (Synthesis of esters α -aminophosphonates catalysed by the triflate of bismuth (III) and mechanistic study)

Adyl Oussaid^{1,2,3,*}, Abdelouahad Oussaid¹, Bernard Garrigues^{1*}

¹Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Université Paul Sabatier, UMR 5069, 118-route de Narbonne 31062 Toulouse Cedex France

²LCAE-URAC18, Université Mohammed Premier-Faculté des Sciences, 60000 Oujda Maroc

³Département de Biologie-Chimie-Géologie, Université Mohammed Premier-Faculté Pluridisciplinaire B.P : 300, Selouane 62702 Nador Maroc

Received 10 Feb 2014, Revised 27 Feb 2014, Accepted 27 Feb 2014

*E-mail: oussaidadyl@gmail.com, garriguesbernard@hotmail.fr

Résumé

Nous décrivons au cours de ce travail plusieurs exemples de synthèse d'esters α -aminophosphonates. Nous nous sommes, tout d'abord, intéressés à l'aspect synthétique de ces composés en utilisant les réactions de Kabachnik-Fiels et de Pudovik, catalysées par Bi(OTf)₃ comme acide de Lewis avant de discuter un mécanisme de condensation d'une imine avec un dialkyle phosphite.

Mots-clés : α -aminophosphonates / réaction de Pudovik / réaction de Kabachnik-Fiels / mécanisme

Summary

We describe during this work several examples of esters α -aminophosphonates. We were interested, first of all, in the synthetic aspect of these compounds by using the reactions of Kabachnik-Fiels and Pudovik, catalysed by Bi(OTf)₃ as Lewis acid before discussing a mechanism of condensation of an imine with a dialkyle phosphite.

Keywords: α -aminophosphonate/ Pudovik reaction/ Kabachnik-Fiels reaction/ mechanism

1. Introduction

Les organophosphorés constituent une classe importante de composés de grande activité dans différents domaines industriels, agricoles et médicales. Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des esters α -aminophosphonates et des acides α -aminophosphoniques qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antibiotique [1], antibactérien [2-4], antiviral [5] et herbicide [6]. Une diversité de méthodes de synthèse de ces composés a été développée. La réaction de Pudovik [7] est particulièrement importante pour produire de l'ester α -aminophosphonate en faisant réagir une imine sur un dialkyle phosphite (**Schéma 1**).

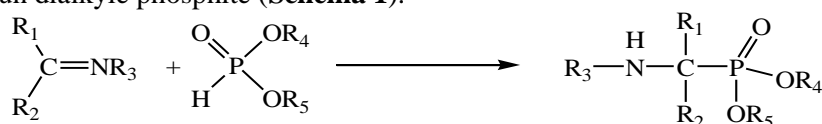


Schéma 1.

Depuis plusieurs années, différents rapports de recherche ont attiré l'attention sur cette réaction de synthèse catalysée par différents acides de Lewis : SnCl₄ [8], In(OTf)₃-MgSO₄[9], SiO₂-ZnCl₂[10], BF₃.OEt₂ [11], ZnCl₂ et MgBr₂ [12], FeCl₃ [13] et YbCl₃ [14]. La synthèse de ces mêmes composés peut aussi se faire au moyen de la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields [15] qui implique la condensation de trois composants : une amine primaire, un composé carbonyle et un dialkyle phosphite (**Schéma 2**).

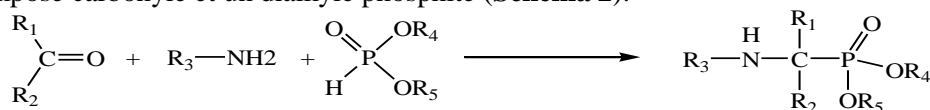


Schéma 2.

Cette synthèse a été mise au point en présence de divers catalyseurs. En effet, il a été montré [16] que le diéthyle phosphite peut réagir sur un aldéhyde aromatique et l'aniline en présence de l'iode moléculaire I₂ en tant que catalyseur pour produire de l' α -aminophosphonate correspondant. D'autres travaux récents ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'utilisation des acides de Lewis : InCl₃ [17], TaCl₅-SiO₂[18], Ln(OTf)₃-Liquide ionique [19], SmI₂ [20], AlCl₃ [21] pour réaliser cette même réaction « one-pot » avec de meilleurs résultats. Au vue de ce qui précède, nous nous sommes intéressés à l'étude :

D'une part, de l'activité catalytique du triflate de bismuth (III) qui n'a jamais été utilisé pour de telles réactions, en tant qu'acide de Lewis non nocif pour l'environnement [22], pour préparer de nombreux dérivés phosphorés en particulier l'ester α -aminophosphonates qui semble avoir une grande activité biologique. D'autre part, du mécanisme réactionnel de condensation d'une imine sur un dialkyle phosphite au moyen de la réaction de Pudovik.

2. Résultats et discussions

2.1. Utilisation de la réaction de Pudovik pour la synthèse des esters phosphoniques

La synthèse des esters phosphoniques a été réalisée en deux étapes dont la première est la préparation des imines et la seconde est l'addition de ces imines sur des phosphonates de dialkyle.

2.1.1. Préparation des imines

L'addition d'un aldéhyde thiophénique, pyrroloïque, ou encore furanique sur une amine primaire à température ambiante, conduit à la formation de l'imine correspondante selon le schéma suivant (**Schéma 3**).

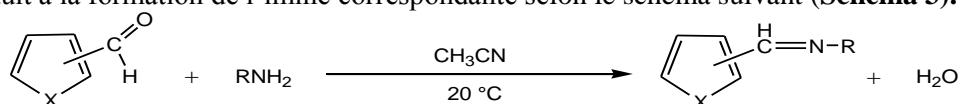


Schéma 3.

Tableau 1: Synthèse d'imines thiophéniques, pyrroloïques et furaniques.

Aldéhyde	Amine	Imine	Rdt (%)
1 : X = S (2-thiényl)	a R= 2-éthyl-thiophène	1a X = S (2-thiényl), R = 2-éthyl-thiophène	94
2 : X = S (3-thiényl)	b R= 3-éthyl-thiophène	1b X = S (2-thiényl), R = 3-éthyl-thiophène	97
3 : X = NH	c R= CH ₃	1c X = S (2-thiényl), R = tBu	84
4 : X = O	d R= iPr	2c X = S (3-thiényl), R = CH ₃	78
	e R= tBu	2d X = S (3-thiényl), R = iPr	76
	f R= CH ₂ -Ph	3c X = NH, R = CH ₃	82
		3d X = NH, R = iPr	74
		3e X = NH, R = tBu	77
		3f X = NH, R = CH ₂ -Ph	82
		4b X = O, R = 3-éthyl-thiophène	78
		4d X = O, R = iPr	85
		4e X = O, R = tBu	70
		4f X = O, R = CH ₂ -Ph	87

2.1.2. Préparation des esters phosphoniques

La synthèse de ces esters consiste à faire réagir un phosphonate de dialkyle sur une imine thiophénique, pyrroloïque ou furanique en absence de tout solvant, en utilisant 1% de Bi(OTf)₃ comme catalyseur.

Les dialkylphosphites utilisés sont respectivement le diéthylphosphite **5**, le dibenzylphosphite **6**, le Di-n-décylphosphite **7** et le dihexadécylphosphite **8**. Ce dernier composé a été synthétisé à partir du N, N'-dicyclohexylcarbodiimide et l'acide phosphoreux en présence de 1-Héxadécanol (**Schéma 4**).

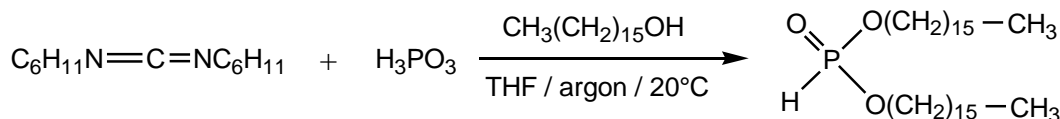


Schéma 4.

Les esters phosphoniques correspondants sont obtenus après 2h de réactions avec de bons rendements qui correspondent aux produits purs (**Schéma 5**).

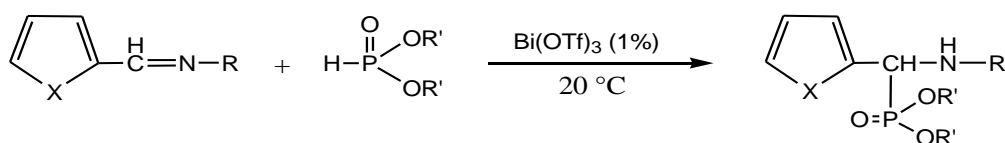


Schéma 5.

Tableau 2: Synthèse d'esters α -aminophosphonates via la réaction de Pudovik catalysée par le triflate de bismuth(III).

Imine	Phosphonate	Ester aminophosphonate	Rdt (%)
1a X =S, R = 2-éthyl-thiophène	5 : R' = Et	5a	70
	6 : R' = CH ₂ -Ph	6a	90
	7 : R' = C ₁₀ H ₂₁	7a	72
	8 : R' = C ₁₆ H ₃₃	8a	47
1b X =S, R = 3-éthyl-thiophène	5 : R' = Et	9b	64
	6 : R' = CH ₂ -Ph	10b	87
	8 : R' = C ₁₆ H ₃₃	11b	50
3c X =NH, R = CH ₃	6 : R' = CH ₂ -Ph	12c	56
3d X =NH, R = iPr	5 : R' = Et	13d	48
4b X =O, R = 3-éthyl-thiophène	5 : R' = Et	14b	84
	6 : R' = CH ₂ -Ph	15b	92
4e X =O, R = tBu	5 : R' = Et	16e	90
4f X =O, R = CH ₂ -Ph	5 : R' = Et	17f	74

2.2. Utilisation de la réaction de Kabachnik-Fields pour la synthèse des esters phosphoniques

Dans la littérature, la synthèse des esters phosphoniques nécessite de travailler à des températures élevées [15] ou d'utiliser l'éthérate de trifluoroborane acide de Lewis comme catalyseur [23]. Nous avons choisi, de notre part, de travailler avec un autre catalyseur qui est le triflate de bismuth (III) du fait que sa présence, même en faible quantité, a prouvé son efficacité pour ce type de réaction, en conduisant à des produits purs avec de bons rendements compris entre 97 et 47%.

2.2.1. Réaction sur l'isopropylamine :

2.2.1.1. Avec le 2-pyrrolecarboxaldéhyde

La formation de l'ester aminophosphonique **20**, avec un rendement de 84%, a été réalisée en faisant réagir le 2-pyrrolecarboxaldéhyde **18** sur l'isopropylamine en présence du dibenzylphosphite **6** à température ambiante, en utilisant 1% de Bi(OTf)₃ (**Schéma 6**).

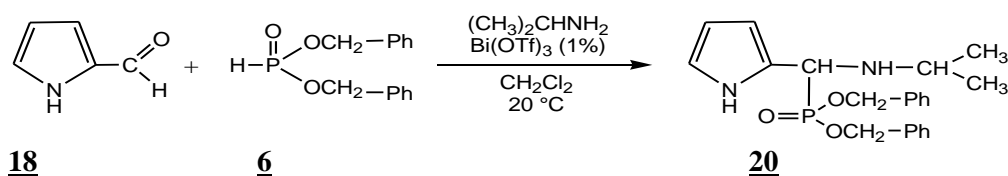


Schéma 6.

2.2.1.2. Avec le 2-furanocarboxaldéhyde La réaction du 2-furanocarboxaldéhyde **21** sur le diéthylphosphite **5** en présence d'isopropylamine à température ambiante, en utilisant 1% de Bi(OTf)₃, conduit à la formation de l'ester aminophosphonique **23** correspondant avec un rendement de 72% (**Schéma 7**).

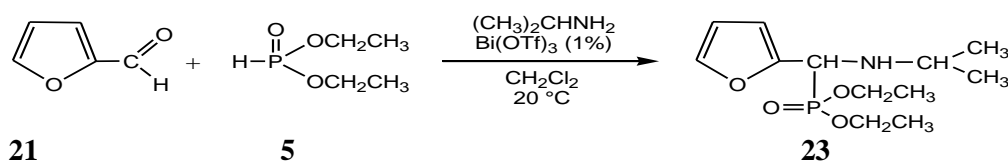


Schéma 7.

2.2.2. Réaction sur la tertibutylamine

2.2.2.1. Avec le 2-thiophène-carboxaldéhyde Il s'agit de faire réagir le 2-thiophène-carboxaldéhyde **24** sur la tertibutylamine en présence du diéthylphosphite **5** à température ambiante, en utilisant 1% de Bi(OTf)₃ pour obtenir l'ester phosphonique **25** correspondant avec un rendement de 77% (**Schéma 8**).

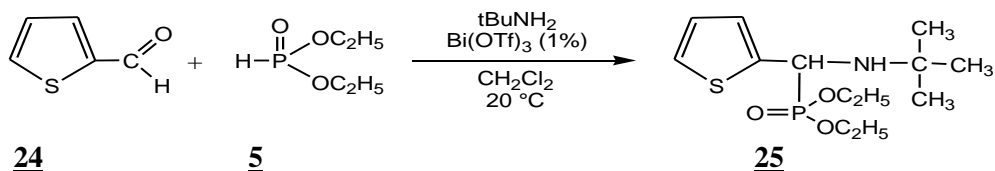


Schéma 8.

2.2.2.2. Avec le 3-thiophène-carboxaldéhyde

La formation de l'ester phosphonique **27** consiste à faire réagir le 3-thiophène-carboxaldéhyde **26** sur la tertibutylamine en présence du diéthylphosphite **5** à température ambiante, en utilisant 1% de Bi(OTf)₃. Cet ester est obtenu avec un bon rendement de 80% (**Schéma 9**).

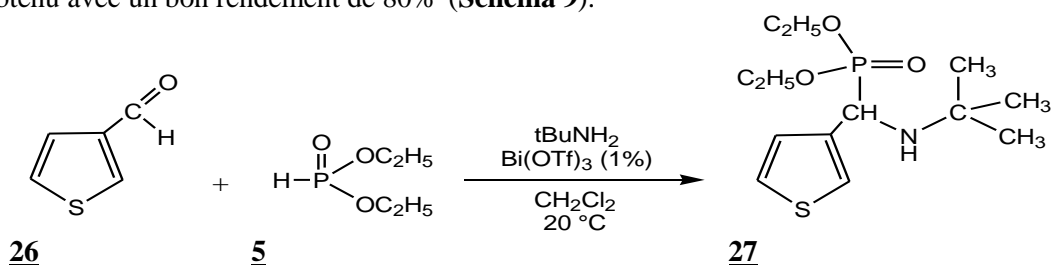
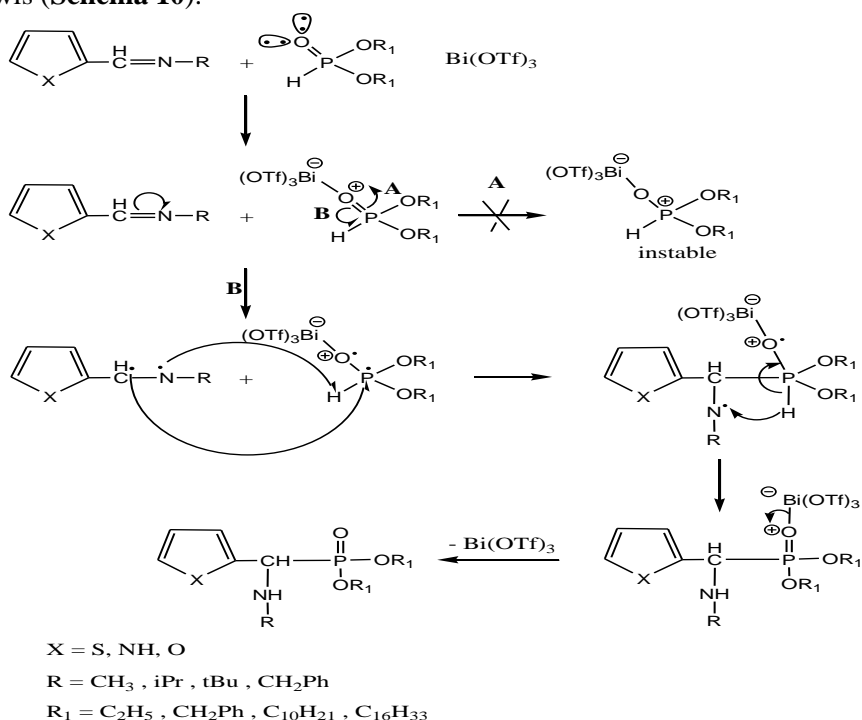


Schéma 9.

2.3. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme d'addition des phosphonates sur des imines n'a été décrit que très peu dans la littérature. Les chimistes se sont surtout intéressés à l'aspect synthétique des esters phosphoniques correspondants. Toutefois, et par analogie avec un mécanisme envisagé par Otera et coll. dans la réaction de Michael- Mukaiyama, qui ont proposé pour la catalyse par SnCl₄ et TiCl₄ un mécanisme faisant intervenir un transfert mono-électronique entre le dérivé carbonyle et l'acide de Lewis [24], nous avons proposé un mécanisme faisant intervenir Bi(OTf)₃ comme acide de Lewis (**Schéma 10**).



Dans un premier temps, il y a une complexation du sel de bismuth (III) sur l'oxygène hybridé Sp^2 du phosphonate. Deux ruptures peuvent être envisagées :

♦ Rupture hétérolytique de la liaison π du groupement O=P pour donner un ion phosphonium tétravalent instable (sens A, **Schéma 10**).

♦ Rupture homolytique de la liaison π du groupement O=P favorable pour fournir un radical P^\bullet tétravalent (sens B, **Schéma 10**).

Ensuite, il y a réarrangement intermoléculaire de l'imine sur le radical pour donner le phosphonate correspondant (sens B, **Schéma 10**) :

2.4. Quels sont les avantages de notre méthodologie ?

Tout d'abord, si l'on examine la littérature le pourcentage de catalyseur utilisé est important qui est généralement compris entre 5 et 50%. En utilisant le triflate de bismuth (III), nous avons toujours travaillé avec 1% de catalyseur. Le second avantage concerne le fait que nous travaillons toujours à température ambiante alors qu'en général, dans la littérature, on doit chauffer. Le troisième avantage est que nous avons eu des rendements bien supérieurs à ceux de la littérature. Enfin, alors que certaines réactions nécessitent des temps de réaction d'au moins un jour, avec le triflate de bismuth (III) la réaction est terminée au bout de 2 heures.

3. Partie expérimentale

3.1. Généralités

La structure des différents composés que nous avons préparés a été établie sur la base des méthodes d'analyses usuelles :

- **Spectroscopie de RMN** : Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 80MHz et AC 250MHz. Tous les déplacements chimiques (δ) exprimés en partie par million (ppm), sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence. Les spectres de RMN¹³C ont été tracés sur un spectromètre Bruker AC 50,323MHz avec TMS pris comme référence. Les spectres RMN³¹P ont été effectués sur un spectromètre Bruker AC 81,015MHz. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport à H₃PO₄ comme référence. Le solvant deutéré utilisé pour l'enregistrement des spectres de RMN¹H, ¹³C et ³¹P est indiqué pour chaque spectre. Les notations suivantes sont utilisées: s: singulet; d:doublet; t:triplet; h:heptuplet; dd:doublet de doublet.

- **Spectrométrie de Masse** : Les spectres de masse ont été faits sur un spectromètre Nermag R 10-10C par impact électronique (IE). Les séparations des produits sur colonne sont effectuées sur gel de silice par chromatographie flash.

3.2. Réactifs

- ♦ Le phosphonate de diéthyle est distillé sous une pression de 10 mm de mercure ; Eb : 50-51°C

- ♦ Le Di-n-décylphosphonate est commercial

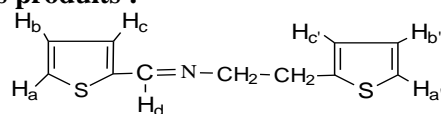
- ♦ Le Phosphonate de dihexyle est synthétisé selon le mode décrit dans le schéma 4

3.2.1. Addition sur des imines

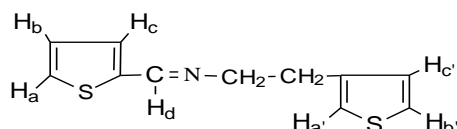
Préparation des imines (**1a**, **1b**, **1e**, **2c**, **2d**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **4b**, **4d**, **4e** et **4f**)

Mode opératoire type (préparation du composé **1a**) A 0,02 mole de 2-thiophène carboxaldéhyde, on ajoute 0,02mole de thiophène -2 éthylamine, on dissout le mélange dans 10 ml d'acétonitrile, et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 2h (seules les imines **3f** et **4f** à base de benzylamine ont été préparé dans un temps de 30 minutes). Après élimination du solvant sous pression réduite, le produit a été obtenu pur avec un bon rendement, il a été caractérisé par les méthodes d'analyses usuelles.

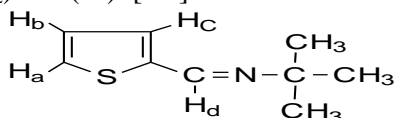
3.3. Caractérisation des produits :



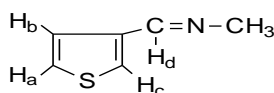
Composé 1a: RMN ¹H (CDCl₃): 8,26 (dd,1H,Hd); 7,36-7,19 (m,2H, Ha et Ha'); 7,13-6,82 (m,4H,Hb,Hb',Hc et Hc'); 3,91-3,73 (t,2H,³J=14,4 Hz, N-CH₂); 3,29-3,11 (t,2H,³J=14,4 Hz,CH₂). RMN ¹³C (CDCl₃) : 155,24 (C=N); 142,35 (Cq); 142,22 (Cq); 130,65 (CH); 129,03 (CH); 127,46 (CH); 126,83 (CH); 125,30 (CH); 123,70 (CH); 62,64(N-CH₂); 31,41(CH₂). SM (IE): [M⁺] = 221. P.F = 47°C



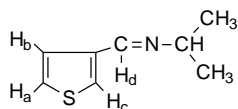
Composé 1b: RMN ^1H (CDCl_3) : 8,25 (d, 1H, Hd); 7,38-7,17 (m, 3H, Ha, Ha' et Hb'); 7,08-6,95 (m, 3H, Hb, Hc et Hc'); 3,89-3,72 (t, 2H, $^3\text{J} = 13,6$, NCH_2); 3,11-2,93 (t, 2H, $^3\text{J} = 14,4$ Hz, CH_2). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 154,84 ($\text{C}=\text{N}$); 142,46 (Cq); 140,16 (Cq); 130,46 (CH); 128,86 (CH); 128,64 (CH); 127,44 (CH); 125,35 (CH); 121,31 (CH); 62,02 ($\text{N}-\text{CH}_2$); 31,7 (CH_2). SM (IE): $[\text{M}^+] = 221$. P.F : 30- 31°C



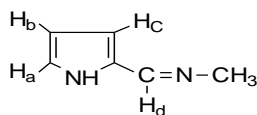
Composé 1e: RMN ^1H (CDCl_3) : 8,34 (s, 1H, Hd); 7,30-7,24 (m, 2H, Ha et Hb ou Hc); 7,08-7,02 (m, 1H, Hb ou Hc); 1,27 (s, 9H, CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 167$. Huile



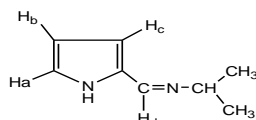
Composé 2c: RMN ^1H , (CDCl_3): 8,26 (s, 1H, Hd); 7,55-7,39 (m, 2H, Ha et Hc); 7,32-7,22 (m, 1H, Hb); 3,44 (s, 3H, CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 125$. Huile



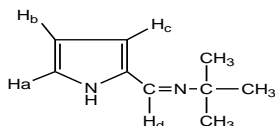
Composé 2d: RMN ^1H (CDCl_3) : 8,26 (s, 1H, Hd); 7,54-7,46 (m, 2H, Ha et Hc); 7,30-7,19 (m, 1H, Hb); 3,60-3,29 (h, 1H, $^3\text{J} = 7,0$ Hz, CHiPr); 1,21 (d, 6H, $^3\text{J} = 7,0$ Hz, CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 153$. Huile



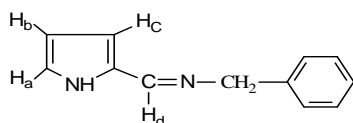
Composé 3c: RMN ^1H , (CDCl_3) : 10,38 (s, 1H, NH); 8,11-8,08 (dd, 1H, Hd); 6,90-6,88 (d, 1H, Hpyr); 6,53-6,47 (dd, 1H, Hpyr); 6,28-6,20 (dd, 1H, Hpyr); 3,47 (s, 3H, CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 108$. Huile



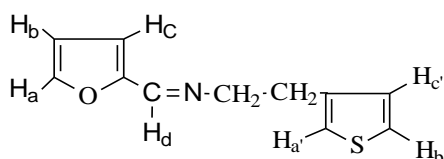
Composé 3d: RMN ^1H (CDCl_3) : 11,3 (s, 1H, NH); 8,35 (s, 1H, Hd); 7,04-7,00 (dd, 1H, $^4\text{J}_{ac} = 1,28$ Hz, $^3\text{J}_{ab} = 2,3$ Hz, Ha); 6,79-6,72 (dd, 1H, $^3\text{J}_{ba} = 2,3$ Hz et $^3\text{J}_{bc} = 3,5$ Hz, Hb); 6,50-6,43 (dd, 1H, $^4\text{J}_{ca} = 1,28$ Hz et $^3\text{J}_{cb} = 3,5$ Hz, Hc); 3,80-3,65 (h, 1H, $^3\text{J} = 7,0$ Hz, CHiPr); 1,48 (d, 6H, $\text{J} = 7,0$ Hz, CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 136$. Huile



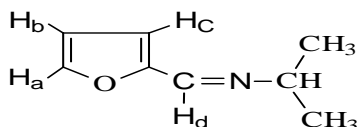
Composé 3e: RMN ^1H (CDCl_3): 8,24 (s, 1H, Hd); 6,87-6,84 (m, 1H, Ha); 6,62-6,56 (dd, 1H, $^4\text{J}_{ca} = 1,4$ Hz, et $^3\text{J}_{cb} = 3,5$ Hz, Hc); 6,34-6,26 (dd, 1H, $^3\text{J}_{ba} = 2,5$ Hz et $^3\text{J}_{bc} = 3,5$ Hz, Hb); 1,36 (s, 9H, 3 CH_3). SM (IE): $[\text{M}^+] = 150$. Huile



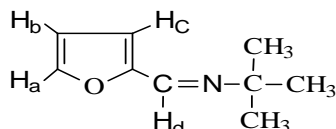
Composé 3f: RMN ^1H (CDCl_3) : 8,16-8,15 (d, 1H, Hd); 7,28-7,23 (s, 5H, Harom); 6,77 (m, 1H, Ha); 6,49 (m, 1H, Hc); 6,25-6,20 (dd, 1H, $^3\text{J} = 2,7$ Hz et $^3\text{J} = 3,6$ Hz, Hb); 4,71-4,70 (s, 2H, CH_2). SM (IE): $[\text{M}^+] = 184$. Huile



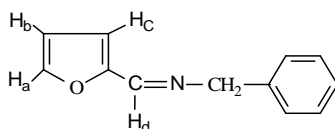
Composé 4b: RMN ^1H (CDCl_3) : 7,72 (s,1H,Hd); 7,26 (m,1H,Ha' ou Hb'); 7,00-6,98(m,1H); 6,77-6,76 (m,2H); 6,49-6,48 (m,1H); 6,22-6,20(m,1H); 3,62-3,57(t,2H, $^3\text{J}=6,9\text{Hz}$, NCH $_2$) ; 2,88-2,82 (t,2H, $^3\text{J}=6,9\text{Hz}$, CH $_2$).RMN ^{13}C (CDCl_3) :151,47 (Cq); 150,07 ($\underline{\text{CH}}=\text{N}$); 144,64 ($\underline{\text{CH}}$); 139,99 (Cq); 128,44 ($\underline{\text{CH}}$); 125,32 ($\underline{\text{CH}}$); 121,14 ($\underline{\text{CH}}$); 114,01($\underline{\text{CH}}$); 111,65 ($\underline{\text{CH}}$); 62,21 (NCH $_2$); 32,19 (CH $_2$).SM (IE): [M^+] = 205. Huile



Composé 4d: RMN ^1H (CDCl_3) : 7,63(s,1H,Hd); 7,03-7,01(d,1H, $^2\text{J}_{\text{ab}}=1,6\text{Hz}$,Ha); 6,27-6,23 (d,1H, $^3\text{J}_{\text{cb}}=3,4\text{Hz}$,Hc); 6,00-5,93 (dd,1H, $^3\text{J}_{\text{ba}}=1,7\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{bc}}=3,4\text{Hz}$,Hb); 3,01(h,1H, $^3\text{J}=7,0\text{Hz}$,CHiPr); 0,84-0,76 (d,6H, $^3\text{J}=7,0\text{Hz}$,2CH $_3$).SM (IE): [M^+] = 137. Huile



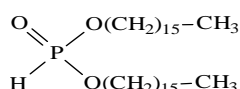
Composé 4e: RMN ^1H (CDCl_3): 7,69 (s,1H,Hd); 7,12-7,09 (m,1H, $^3\text{J}_{\text{ab}}=2,2\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{ac}}=0,5\text{Hz}$,Ha) ; 6,38-6,32 (dd,1H, $^3\text{J}_{\text{cb}}=3,4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{ca}}=0,7\text{Hz}$,Hc) ; 6,08-6,04 (dd,1H, $^3\text{J}_{\text{ba}}=2,2\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{bc}}=3,4\text{Hz}$,Hb) ; 0,90-0,88 (s,9H,3CH $_3$).SM (IE): [M^+] = 151. Huile



Composé 4f: RMN ^1H (CDCl_3) :8,1 (s,1H,Hd) ; 7,44 (s,1H,Ha); 7,31-7,28 (m,5H,Harom); 6,75-6,71(d,1H, $^3\text{J}_{\text{cb}}=3,4\text{Hz}$, Hc); 6,44-6,39 (dd,1H, $^3\text{J}_{\text{bc}}=3,2\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{ba}}=1,6\text{Hz}$,Hb); 4,73(s,2H,CH $_2$). SM (IE): [M^+] = 185. Huile

3.4. Préparation des esters phosphoniques :

♦ **Préparation de dihexadécylphosphite 8 (Schéma 4) : Mode opératoire :** Dans un bicol on introduit 0,02 mole de 1-héxadécanol dans 10 ml de THF sous atmosphère d'argon, on rajoute ensuite 0,02 mole de N,N'-Dicyclohexylcarbodiimides, et on laisse agiter quelques minutes. A l'aide d'une ampoule, on rajoute goutte à goutte 0,01 mole d'acide phosphoreux dissout dans 10 ml de THF, et on laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est obtenu pur avec un rendement de 62 %.



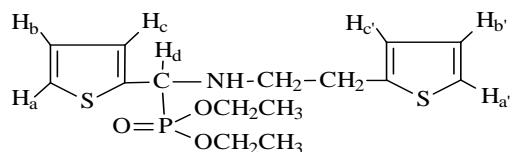
RMN ^{31}P (CDCl_3) : 7,86 RMN ^1H (CDCl_3): 6,77(d,1H, $^1\text{J}_{\text{H-P}}= 691\text{Hz}$,H-P); 4,09-3,98 (m,4H, OCH $_2$) ; 1,64 (m,4H,CH $_2$) ; 1,24 (s, 52H,CH $_2$) ; 0,84 (s,6H,CH $_3$).

♦ **Préparation des esters phosphoniques (5a, 6a, 7a, 8a, 9b, 10b, 11b, 12c, 13d, 14b, 15b, 16e et 17f)**

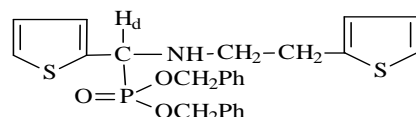
Mode opératoire type : préparation du composé 6a : A température ambiante et en absence de solvant, on mélange 1,5 mmole d'imine, et 1,5mmole de phosphonate de dibenzyle 6 en présence de 0,015 mmole de

catalyseur Bi(OTf)₃ sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie par la RMN ³¹P. Après 2 heures, le produit est obtenu pur avec rendement de 90%. Ce produit a été caractérisé par les méthodes d'analyses usuelles.

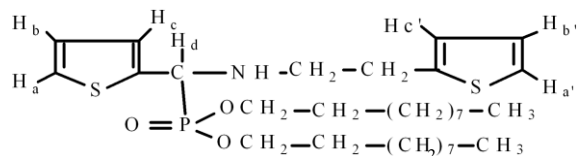
3.5. Caractérisation des produits :



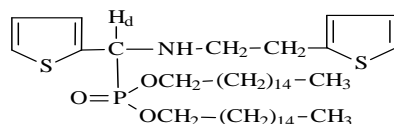
Composé 5a : RMN ³¹P (CDCl₃) : 21,00 ; RMN ¹H (CDCl₃) : 7,27-6,82 (m, 6H, Hthio); 4,47-4,22 (d, 1H, ²J_{H-P} = 20Hz, Hd); 4,16-3,71 (m, 4H, OCH₂); 3,08-2,46 (m, 4H, N-CH₂-CH₂); 1,42-1,07 (m, 6H, 2CH₃) RMN ¹³C (CDCl₃); δ (ppm) : 141,90 (Cq); 127,18-126,97 (d, ³J_{C-P} = 52,5Hz, CH); 126,91-126,87 (d, ⁴J_{C-P} = 10Hz, CH); 125,76 (CH); 125,70 (CH); 125,24 (CH); 123,68 (CH); 63,51-63,24 (dd, ²J_{C-P} = 7,5Hz, O-CH₂); 57,88-54,71 (d, ¹J_{C-P} = 160,5Hz, C-P); 49,39-49,09 (d, ³J_{C-P} = 16,0Hz, N-CH₂); 30,02 (NCH₂CH₂); 16,54 (d, 3H, ³J = 6,0Hz, CH₃); 16,29 (d, 3H, ³J_{C-P} = 6,2Hz, CH₃). SM (IE): [M⁺] = 359. Huile



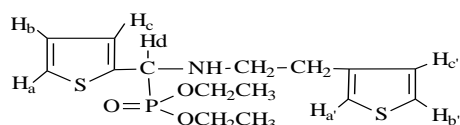
Composé 6a : RMN ³¹P (CDCl₃) : 22,28 ; RMN ¹H (CDCl₃) : 7,34-7,16 (m, 10H, Harom); 7,12-6,74 (m, 6H, Hthio); 5,06-4,68 (m, 4H, O-CH₂); 4,47-4,22 (d, 1H, ²J_{H-P} = 20Hz, Hd); 2,97-2,77 (m, 4H, NCH₂CH₂). RMN ¹³C (CDCl₃) : 142,07 (Cq, Cthio); 139,24-139,16 (d, Cq, Cph); 128,54-123,62 (CHthio + CHph); 68,76-68,34 (dd, ²J_{C-P} = 7,8Hz, O-CH₂); 58,29-55,11 (d, ¹J_{C-P} = 165Hz, C-P); 49,49-49,18 (d, ³J_{C-P} = 16,2Hz, NCH₂); 30,25 (NCH₂CH₂). SM (IE): [M⁺] = 483. Huile



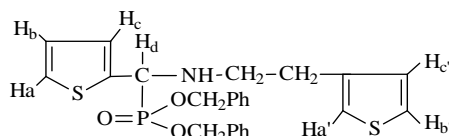
Composé 7a : RMN ³¹P (DMSO) : 22,76 ; RMN ¹H (DMSO) : 7,44-7,42 (d, 1H, ³J_{ab} = 5Hz, Ha ou Ha'); 7,27-7,25 (dd, 1H, ³J_{a'b'} = 5Hz, Ha ou Ha'); 7,09-6,81 (m, 4H, Hb, Hc, Hb' et Hc'); 4,48-4,40 (d, 1H, ²J_{H-P} = 20Hz, Hd); 3,95-3,93 (m, 4H, OCH₂); 2,91-2,88 (m, 4H, NCH₂CH₂); 2,50 (s, 1H, NH); 1,35-1,50 (m, 4H, 2CH₂); 1,23 (s, 28H, 2((CH₂)₇)); 0,87-0,82 (t, 6H, ³J = 6,0Hz, 2CH₃) RMN ¹³C (DMSO) : 142,17 (Cq, Cthio); 139,97 (Cq, Cthio); 126,59-123,57 (m, 6 CHthio); 66,32 (d, ²J = 6,7Hz, OCH₂); 65,74 (d, ²J_{C-P} = 7,0Hz, OCH₂); 56,42-53,6 (d, ¹J_{C-P} = 160Hz, C-P); 48,94 (NCH₂); 48,63 (NCH₂CH₂); 32,49-22,05 (m, CH, 2((CH₂)₇)); 13,83 (CH₃). SM (IE): [M⁺] = 583. Huile



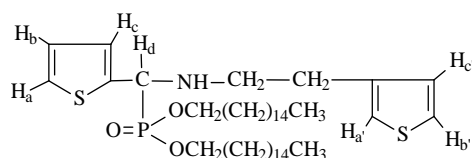
Composé 8a : RMN ³¹P (CDCl₃) : 21,42. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,07-6,79 (m, 6H, Hthio); 4,42-4,17 (d, 1H, ²J_{H-P} = 20Hz, Hd); 4,02-3,86 (m, 4H, OCH₂); 2,93 (t, 4H, ³J = 7,0Hz, NCH₂CH₂); 1,24 (s, 56H, CH₂); 0,99-0,86 (m, 6H, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : 142,17 (Cq, Cthio); 139,77 (Cq, Cthio); 126,81-123,56 (m, CH, Cthio); 67,37 (d, ²J = 7,9Hz, OCH₂); 67,03 (d, ²J_{C-P} = 7,1Hz, OCH₂); 58,06-54,89 (d, ¹J_{C-P} = 162,5Hz, H-C-P); 49,52 (d, CH₂); 31,97-22,70 (m, NCH₂CH₂); 14,1 (CH₃). SM (IE): [M⁺] = 751. Huile



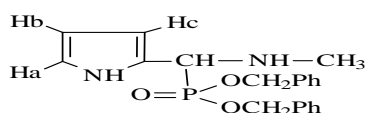
Composé 9b : RMN ^{31}P (DMSO): 22,78. RMN ^1H (DMSO) : 7,40-7,35 (m,2H,Ha et Ha'ou Hb'); 7,13-6,92 (m,4H); 4,55-4,30 (d, $^2J_{\text{H-P}}= 20\text{Hz,Hd}$); 4,10-3,89 (m,4H,OCH $_2$); 2,73 (s,4H,NCH $_2$ CH $_2$); 2,50 (s,1H,NH); 1,28-1,01(m,6H,2CH $_3$). RMN ^{13}C (DMSO): 140,15 (dd,Cq); 128,27 (CH); 126,72 (d,CH); 126,56 (d,CH); 126,49 (d,CH); 125,55 (d,CH); 120,85 (CH); 62,60 (dd, $^2J_{\text{C-P}}= 7,4\text{Hz,OCH}_2$); 62,29 (dd, $^2J_{\text{C-P}}=7,5\text{Hz,OCH}_2$); 48,27 (d, $^3J_{\text{C-P}}= 16,0\text{Hz,NCH}_2$); 29,67 (NCH $_2$ CH $_2$); 16,41(d, $^3J=6,5\text{Hz,CH}_3$); 16,20 (d, $^3J=6,5\text{Hz,CH}_3$). SM (IE): $[\text{M}^+]$ = 359. Huile



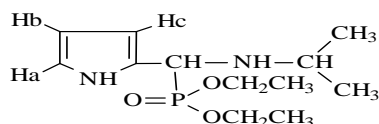
Composé 10b : RMN ^{31}P (CDCl $_3$) : 22,33. RMN ^1H (CDCl $_3$) : 7,37-7,18 (m,13H,10Hph +Ha, Ha'et Hb'); 7,03-6,87 (m,3H,Hb,Hc,etHc'); 5,02-4,78 (m,4H,OCH $_2$); 4,39-4,31(1H, $^2J_{\text{H-P}}= 20\text{Hz,Hd}$); 2,94-2,90 (m,1H, NH); 2,78-2,75 (m,4H,NCH $_2$ CH $_2$). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) : 139,90 (Cq); 139,39 (Cq); 139,31 (Cq); 136,26 (Cq); 129,12 (CH); 128,56 (CH); 128,54 (CH); 128,39-127,01(CH); 126,95-121,10 (CH); 68,73 (d, $^2J= 7,1\text{Hz, OCH}_2$); 68,32 (d, $^2J_{\text{C-P}}= 6,9\text{Hz, OCH}_2$); 58,30-55,12 (d, $^1J_{\text{C-P}}= 165\text{Hz,C-P}$); 48,63-48,32 (d, $^3J_{\text{C-P}}= 15,5\text{Hz, NCH}_2$); 30,48 (NCH $_2$ CH $_2$). SM (IE): $[\text{M}^+]$ = 483. Huile



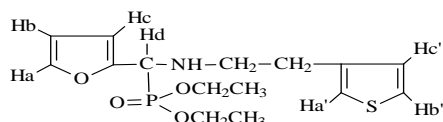
Composé 11b : RMN ^{31}P (DCl $_3$) : 21,52. RMN ^1H (CDCl $_3$) : 7,24-7,14 (m,2H,Ha et Ha'ou Hb'); 7,04-6,85 (m,4H); 4,40-4,15 (d,1H, $^2J_{\text{H-P}}= 20\text{Hz,Hd}$); 4,00-3,78 (m,4H, $^3J_{\text{H-P}}= 17,6\text{Hz,OCH}_2$); 2,81-2,77 (m,4H,NCH $_2$ CH $_2$); 1,23 (s,56 H, 2((CH $_2$) $_{14}$); 0,99 (t,6H, J= 7,2Hz,2CH $_3$).RMN ^{13}C (CDCl $_3$) : 139,97-139,82 (Cq); 128,24-121,05 (m,CH,Cthio); 67,34(d, $^2J_{\text{C-P}}= 8,1\text{Hz,OCH}_2$); 67,01(d, $^2J_{\text{C-P}}= 8,2\text{Hz,OCH}_2$); 58,08-54,90 (d, $^1J_{\text{C-P}}= 165\text{Hz,C-P}$); 49,16-48,34 (d,CH $_2$); 34,0-22,74 (m,2((CH $_2$) $_{14}$); 14,17(CH $_3$). SM (IE): $[\text{M}^+]$ = 751. Huile



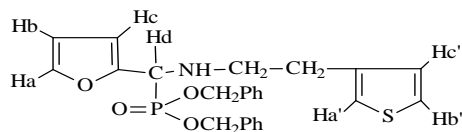
Composé 12c : RMN ^{31}P (CDCl $_3$) : 24,03. RMN ^1H (CDCl $_3$) : 7,34-7,14 (m,10H,Harom); 6,79 (m,1H,Ha); 6,12-6,09 (m,2H,Hb et Hc); 5,22-5,12 (d,1H,Hd);4,81-4,42 (m,4H,OCH $_2$); 2,37-2,28 (s,3H,CH $_3$). SM (IE): $[\text{M}^+]$ = 370. Huile



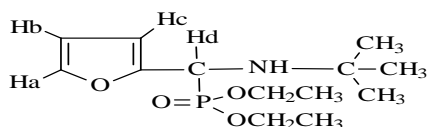
Composé 13d : RMN ^{31}P (CDCl $_3$) : 23,84. RMN ^1H (CDCl $_3$) : 9,12 (s,1H, NHpyr); 6,77-6,67 (m,1H, $^3J_{\text{ab}}=3,6\text{Hz,}^4J_{\text{ac}}=1,7\text{Hz,Ha}$); 6,11-6,06 (m,2H, Hb et Hc); 4,29-3,55 (m,5H,OCH $_2$,+ NH); 2,90-2,58 (h,1H, $^3J_{\text{H-H}}= 6,1\text{Hz,CHiPr}$); 1,49-0,93 (m,12H,4CH $_3$).SM (IE): $[\text{M}^+]$ = 274. Huile



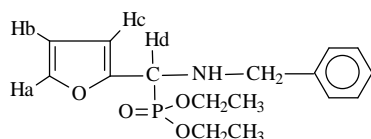
Composé 14b : RMN ³¹P (CDCl₃) : 20,59. RMN ¹H (CDCl₃):7,37 (s,1H,Ha'ou Hb'); 7,23-7,15 (m,1H,Ha'ou Hb'); 6,94-6,84 (m,2H,Hc' et Ha) ; 6,32 (s,2H,Hb et Hc) ; 4,26-3,64 (m,5H,Hd et OCH₂) ; 2,89-2,45 (m,4H,CH₂) ; 1,42-1,00 (m,6H,CH₃). SM (IE): [M⁺] = 343. Huile



Composé 15b : RMN ³¹P (CDCl₃) : 21,66 RMN ¹H, (CDCl₃) : 7,37-7,13 (m,12H,10Harom,Ha' et Hb'); 6,90-6,88 (d,2H); 6,32-6,30 (m,2H); 5,09-4,82 (m,4H,OCH₂); 4,28-4,01(d,1H,²J_{H-P} = 21,8Hz,Hd) ; 2,75-2,74 (m,5H,CH₂ et NH).SM (IE): [M⁺] = 467. Huile



Composé 16e: RMN ³¹P (CDCl₃) : 20,39. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,34-7,30 (m,1H,Ha) ; 6,37-6,29 (m,2H,Hb et Hc) ; 4,38-4,14 (d,1H,²J_{H-P}=19,36Hz,Hd) ; 4,07-3,56 (m,4H,OCH₂) ; 1,40-1,10 (m,6H,CH₃) ; 0,99 (s,9H,CH₃tBu). SM (IE): [M⁺] = 289. Huile

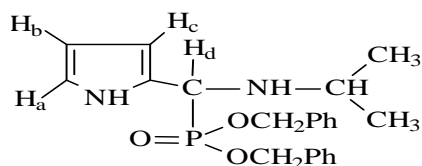


Composé 17f : RMN ³¹P (CDCl₃) : 20,41. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,41(m,1H,Ha) ; 7,29 (m,5H,Harom); 6,35 (m,2H,Hb et Hc); 4,16-3,82 (m,6H,CH₂); 3,57 (d,²J=13,2Hz,HCP); 2,35 (s,1H,NH); 1,29 (t,3H,³J=7,0 Hz,CH₃); 1,17 (t,3H,³J=7,0Hz,CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) :149,8 (Cq); 142,5(s,Cfur); 139,0(s,Cq); 128,8(CHarom) ; 128,4(CHarom) ; 127,1(CHarom); 111,6(s,CHfur); 109,3(d,²J=7,4Hz,CHfur); 63,1(d,²J=6,8Hz,OCH₂); 62,7(d,²J=6,8Hz,OCH₂); 52,9(d,¹J= 171Hz,HCP); 51,3(d,³J=16,1Hz,NCH₂); 16,4(d,³J=5,9Hz, CH₂CH₃); 16,2(d,³J=5,3Hz,CH₂CH₃). SM (IE): [M⁺] = 323. Huile

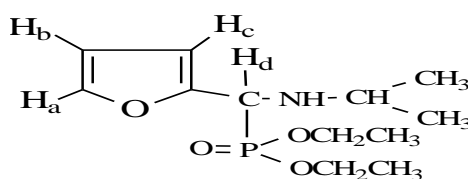
♦ **Addition sur des amines** : Préparation des produits **20**, **23**, **25** et **27**

Mode opératoire type : Préparation du composé **20** : A température ambiante, on mélange 5 mmole de 2-pyrrolicarboxaldéhyde, et 5mmole d'isopropylamine, on laisse sous agitation pendant 30 minutes dans 10 ml de CH₂Cl₂ , ensuite on rajoute 5 mmole de phosphonate de dibenzyle, et 1% (0,05mmole) de catalyseur Bi(OTf)₃ . Après 48h d'agitation, on élimine le solvant sous pression réduite. Le produit **20** a été isolé après séparation sur colonne (éluant : AcOEt / MeOH 50/50). Le produit a été sous forme d'huile et caractérisé par les méthodes d'analyses usuelles.

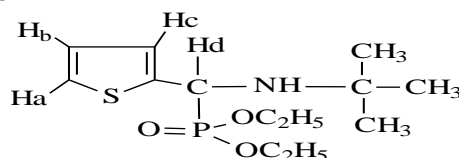
3.6. Caractérisation des produits **20**, **23**, **25** et **27**



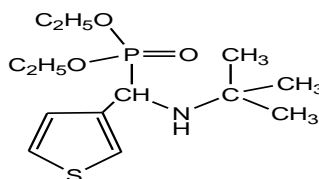
Composé 20 : RMN ³¹P (CDCl₃) : 24,41. RMN ¹H (CDCl₃) : 9,42 (s, 1H, NHpyr); 7,32-7,20 (m, 10H, Harom); 6,76-6,71 (m,10H,Harom) ; 6,76-6,71(m, 1H, Ha) ; 6,15-6,09 (m, 2H, Hb et Hc); 4,39-4,13 (d,1H, ²J_{H-P} = 20,8 Hz, Hd); 3,44 (m,4H, OCH₂); 2,76 (m,1H, CHiPr); 2,00 (s, 1H, NH); 1,01-0,98 (d, 3H, J=7,0Hz, CH₃); 0,93-0,91(d, 3H, J= 7,0Hz, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) : 136,62 (d, Cq, C_{arom}); 136,55 (d, Cq, C_{arom}) ; 130,54 (m, C_{Harom}) ; 125,60 (d,²J_{C-P} = 27Hz,Cq,C_{pyr}) ; 118,73 (s,⁴J_{C-P} = 6,7Hz,C_{Hpyr}) ; 109,64 (d, C_{Hpyr}); 108,53 (s, C_{Hpyr}) ; 68,98 (d,²J_{C-P}=35Hz,OCH₂) ; 68,50 (d,²J_{C-P}=35Hz,OCH₂) ; 50,73 (d,¹J_{C-P}=160Hz,C-P) ; 46,75 (d,³J_{C-P} =7,5Hz,C_HiPr) ; 23,72 (s,C_H3) ; 21,59 (s,C_H3).SM (IE): [M⁺] = 398



Composé 23 : RMN ^{31}P (CDCl_3): 19,72. RMN ^1H (CDCl_3) : 6,57 (m,1H,Ha); 6,34 (m,1H,Hb ou Hc); 6,20 (m,1H,Hb ou Hc); 4,95-4,78 (d,1H, $^2J_{\text{H-P}}=13,6\text{Hz}$,Hd) ; 4,08-3,79 (m,4H, OCH_2) ; 3,30-2,98 (h,1H, CHiPr) ; 2,14 (s,6H, CH_3) ; 1,34-1,00 (m,6H, CH_3iPr). RMN ^{13}C (CDCl_3); δ (ppm): 150,30 (d, C_{qfur}); 142,0 (d, CH_{fur}); 110,6 (d, CH_{fur}); 138,80 (d, CH_{fur}); 68,8 (d, OCH_2); 68,65 (d, OCH_2); 52,41(d, $^1J_{\text{C-P}}=161\text{Hz}$, C-P); 46,50 (d, $^3J_{\text{C-P}}=7,4\text{Hz}$, CHiPr); 23,50 (s, CH_3CN); 21,50 (s, CH_3CN); 16,70 (d, $^3J=6,5\text{Hz}$, CH_3CH_2); 16,20 (d, $^3J=6,0\text{Hz}$, CH_3CH_2). SM (IE): $[\text{M}^+]=275$



Composé 25 : RMN ^{31}P (CDCl_3): 22,40. RMN ^1H (CDCl_3) : 7,24-7,16 (m,2H, Ha,et Hb ou Hc); 6,97-6,96 (m,1H,Hb ou Hc); 5,26-5,11 (d,1H, $^2J=12\text{Hz}$, Hd); 4,14-3,95 (m,4H, OCH_2); 2,09 (s,6H, CH_3); 1,34-1,10 (m,9H, CH_3tBu). RMN ^{13}C (CDCl_3): 143,2 (s, Cq); 124,6 (d, CH_{thio}); 123,5 (d, CH_{thio}); 122,8 (d, CH_{thio}); 63,8 (d, $^2J_{\text{C-P}}=7,10\text{Hz}$, OCH_2); 62,6(d, $^2J_{\text{C-P}}=7,10\text{Hz}$, OCH_2); 52,4 (d, $^3J_{\text{C-P}}=11\text{Hz}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 50,96 (d, $^1J_{\text{C-P}}=160,4\text{Hz}$, C-P); 29,5 (s, CH_3CN); 16,50 (d, $^3J=5,7\text{Hz}$, CH_3CH_2); 16,20 (d, $^3J=6,0\text{Hz}$, CH_3CH_2). SM (IE): $[\text{M}^+]=305$



Composé 27 : RMN ^{31}P (CDCl_3) : 23,70. RMN ^1H (CDCl_3) : 7,28 (m,1H,Ha) ; 7,14-7,11(m,2H,Hb et Hc) ; 5,06-4,92 (d,1H, $^2J_{\text{H-P}}=11,2\text{Hz}$,Hd) ; 4,13-3,83 (m,4H, OCH_2) ; 1,40 (s,6H, CH_3) ; 1,23 (s,9H, CH_3tBu). RMN ^{13}C (50,323 MHz; 293K; CDCl_3); δ (ppm): 40,8(s,Cq, C_{thio}); 127,5 (d, $^3J_{\text{C-P}}=4,10\text{Hz}$, CH_{thio}); 125,4 (s, CH_{thio}); 122,40 (s, CH_{thio}); 63,50 (d, $^2J_{\text{C-P}}=7,0\text{Hz}$, OCH_2); 62,50 (d, $^2J_{\text{C-P}}=7,0\text{Hz}$, OCH_2); 52,10 (d, $^3J_{\text{C-P}}=15\text{Hz}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 51,50 (d, $^1J_{\text{C-P}}=160\text{Hz}$, C-P); 29,10 (s, CH_3CN); 16,50 (d, $^3J=5,6\text{Hz}$, CH_3CH_2); 16,20 (d, $^3J=5,7\text{Hz}$, CH_3CH_2). SM (IE): $[\text{M}^+]=305$

Conclusion

Dans notre travail, nous avons pu développer la synthèse d'une série d'esters α -aminophosphonates qui demeure avoir une grande importance dans plusieurs domaines (médical, agricole...) en utilisant les deux réactions de Pudovik et de Kabachnik-Fields catalysées par le triflate de bismuth (III) comme acide de Lewis, utilisé en faible quantité. Le nombre important des références bibliographiques décrivant la synthèse de ces dérivés phosphorés souligne l'intérêt porté, à ces composés, par les chimistes et par le secteur économique. Cependant si les méthodes de synthèse proposées sont variées, peu de travaux ont été consacrés à l'étude mécanistique.

Références

1. Lejczak B., Kafarski P., Sztajer H., Mastalerz P., *J. Med. Chem.*, 29 (1986) 2212.
2. Grembecka J., Mucha A., Cierpicki T., Kafarski P., *J. Med. Chem.*, 46 (2003) 2641.
3. Moore J. D., Sprott K. T., Hanson P. R., *J. Org. Chem.*, 67 (2002) 8123.
4. Liu W. -S., Rogers C. J., Fischer A. J., Toney M. D., *Biochemistry*, 41 (2002) 12320.
5. Huang J., Chen R., *Heteroatom. Chem.*, 11 (2000) 480.
6. Chen T., He H. W., *J. Fluorine Chem.*, 127 (2006) 291.
7. Pudovik A. N., *Doklady Akad. Nauk SSSR.*, 83 (1952) 865 ; *Chem. Abstr.*, 47 (1953) 4300.
8. Laschat S., Kunz H., *Synthesis*, (1992) 90.
9. Ghosh R., Maiti S., Chakraborty A., Maiti D., *J. Mol. Catal. A*, 210 (2004) 53.

10. Subba R. D., Rasheed S., Thaslim B.S. K., Naga R. C., Naresh K., *Der Pharma Chemica*, 5 (2013) 61.
11. Ha H. -J., Nam G. -S., *Synth. Commun.*, 22 (1992) 1143.
12. Zon J., *Pol. J. Chem.*, 55 (1981) 643.
13. Rezaei Z., Firouzabadi H., Iranpoor N., Ghaderi M. A., Jafari R., Jafari A. A., Zare H. R., *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 4266.
14. Xu F., Luo Y. Q., Wu J. T., Shen Q., Chen H., *Heteroat. Chem.*, 17 (2006) 389.
15. x: (a) Kabachnik M. I., Medved T. Ya., *Dokl. Akad. Nauk SSSR.*, 83 (1952) 689 ; *Chem. Abstr.*, 47 (1953) 2724 ;
(b) Kabachnik M. I., Medved T. Ya., *IZV. Akad. Nauk SSSR, Ser. Chim.*, (1953) 1126 ; idem, *ibid.*, (1954) 1024 ;
(c) Fields E. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 1528.
y: Review see: Cherkasov R. A., Galkin V. I.; *Russ. Chem. Rev.*, 67 (1998) 857 ; *Chem Abstr.*, 47 (1953) 2724b.
16. Wu J., Sun W., Xia H. -G., Sun X., *Org. Biomol. Chem.*, 4 (2006) 1663.
17. Ranu B., Hajra A., Jana U., *Org. Lett.*, 1 (1999) 1141.
18. Chanrasekhar S., Prakash S., Jagadeshwar V., Narsihmulu C., *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 5561.
19. Lee S., Pack J., Kang J., Lee J., *Chem. Commun.*, (2001) 1698.
20. Xu F., Luo Y., Deng M., Shen Q., *Eur. J. Org. Chem.*, 35 (2003) 4728.
21. Manjula A., Rao B., Neelakantan P., *Synth. Commun.*, 33 (2003) 2963.
22. Gaspard-Iloughmane H., Le Roux C., *Eur. J. Org. Chem.*, 36 (2004) 2517.
23. Yuan C., Cui S., *Phosphorus, Sulfur and Silicon.*, 55 (1991) 159.
24. Otera J., Fujita Y., Sakuta N., Fukuzumi M., *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 2951.

(2014) ; <http://www.jmaterenvirosci.com>