

HYDRAZONES β -PHOSPHONATEES : NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX THIOSEMICARBAZONES, 4-PHOSPHOPYRAZOLES ET INDOLES 2-PHOSPHONATES

Nesrine SALAH, Saida ZRIBI, Mohamed Lotfi EFRIT, Azaiez BEN AKACHA*

Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Faculté des Sciences de Tunis, Département de Chimie
Université de Tunis El Manar, 2092-Tunis-Tunisie

(Reçu le 13 Avril 2013, accepté le 16 Mai 2013)

RESUME : Les hydrazones β -phosphonatéés réagissent sur les isothiocyanates et l'orthoformiate d'éthyle pour conduire à de nouvelles thiosemicarbazones et à des 4-phosphopyrazoles et selon la réaction de Fischer pour préparer des dérivés d'indoles 2-phosphonatéés. La structure des composés phosphorés préparés a été identifiée par spectroscopie IR et RMN (^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F).

Mots clés : hydrazones β -phosphonatéés, thiosemicarbazones, 4-phosphopyrazoles, indoles 2-phosphonatéés, isothiocyanates, orthoformiate d'éthyle.

ABSTRACT: The β -phosphonylated hydrazones have reacted with isothiocyanates and ethyl orthoformate to lead new compounds of thiosemicarbazones and 4-phosphonylpyrazoles and according to the reaction of Fischer to prepare a some derivatives of 2-phosphonylindoles. The structure of all compounds was confirmed by spectroscopy IR and NMR (^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F).

Keywords: β -phosphonylated hydrazone, thiosemicarbazone, 4-phosphonylpyrazole, 2-phosphonylindole, isothiocyanate, ethyl orthoformate.

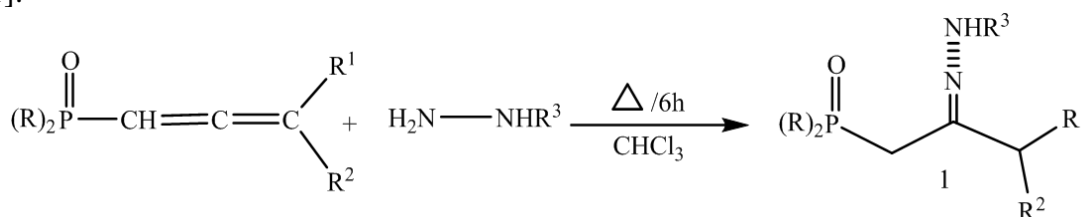
INTRODUCTION

Les composés comportant des atomes d'azote et de phosphore présentent un intérêt considérable en raison de leurs activités biologiques [1-4], pharmacologiques : anti-inflammatoires et analgésiques [5], anticancéreux [6] et en agriculture: pesticides [7], insecticides [8], herbicides [9].

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier la réactivité des hydrazones β -phosphonatéés vis-à-vis de quelques réactifs électrophiles tels que les isothiocyanates et l'orthoformiate d'éthyle pour accéder à des thiosemicarbazones β -phosphonatéés et des 4-phosphopyrazoles. La cyclisation selon Hertmann Emil Fisher [10] des hydrazones N-phénylées en présence d'acide de Lewis permet de préparer des hétérocycles indoliques substitués par un groupe phosphonaté en position 2.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

La méthode de synthèse des hydrazones β -phosphonatéés **1** (Schéma 1) repose sur la réaction chimique rapportée dans la littérature et développée dans notre laboratoire par A. Ben Akacha et col. [11].



* Correspondant, e-mail : azaiezbenakacha@yahoo.fr , Fax : 21671883424

Une nouvelle approche synthétique de dérivés de thiosemicarbazones **2** a été réalisée en faisant réagir les dérivés d'isothiocyanate sur l'hydrazone de la 1-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-3-phényl-propanone **1** dans l'éthanol absolu et à température ambiante (Schéma 2, Tableau I).

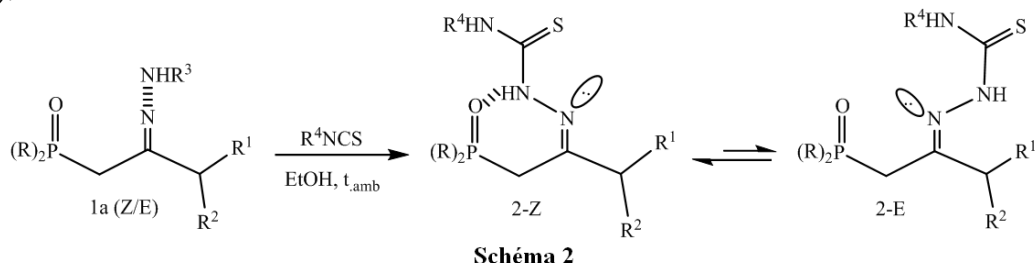
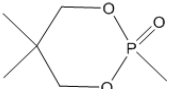



Tableau I : Influence de la nature de R sur la durée et le rendement des Thiosemicarbazones β -phosphonatéés **2** synthétisées.

2	$(R)_2P(O)-$	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Temps (h)	Rdt %
2a		H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	12	50
2b		H	C ₆ H ₅	H	p-ClC ₆ H ₅	2,5	59
2c		H	C ₆ H ₅	H	C ₆ F ₅	0.08	63
2d		H	C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	24	27

Les résultats regroupés dans le Tableau I montre que, pour un même environnement du phosphore et du groupement en α' de C=N (dans les mêmes conditions expérimentales) la variation du substituant R⁴ influe sur le temps et le rendement de la réaction.

En effet, dans le cas du composé **2a** (R⁴ = C₆H₅), la réaction est réalisée pendant 12h avec un rendement moyen de 50%. Par contre, l'action du p-chloro-phénylisothiocyanate sur l'hydrazone s'effectue au bout de 2h30 avec un rendement de 59% (composé **2b**). Le p-chlorophénylisothiocyanate semble être plus réactif que le phénylisothiocyanate. Par ailleurs, nous avons constaté qu'avec le pentafluorophényl-isothiocyanate, la réaction est très rapide. Ainsi, elle se déroule seulement après 5mn d'agitation et conduit au produit **2c** avec un rendement accru de 63%. Cette augmentation du rendement en composé **2c** peut être expliquée par la présence d'atomes de fluor plus électroattracteur par effet inductif que le chlore. Contrairement à ce qui est obtenu précédemment, la substitution des groupes aromatiques par un groupe alkyle tel que le benzyle rend l'isothiocyanate peu réactif avec l'hydrazone **1a** et diminue considérablement le rendement en produit **2d** à 27% malgré un temps de réaction plus long (24h). En effet, la rupture de la conjugaison du groupe R⁴ avec la fonction isothiocyanate dans ce dernier cas, fait que la densité électronique de celui-ci n'est plus affectée par l'effet attracteur mésomère et de ce fait devient moins réactive.

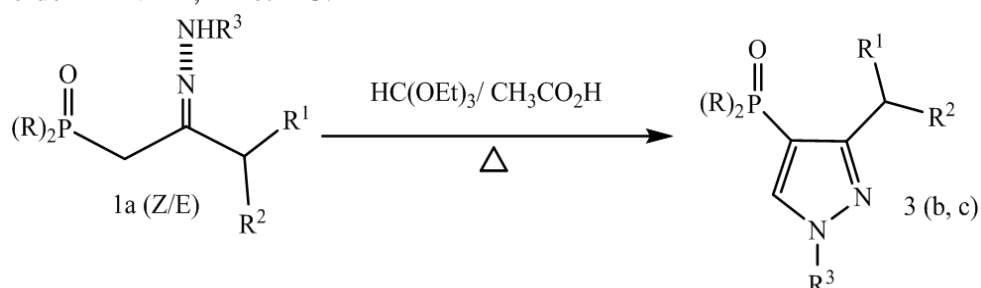


La RMN multinoyaux montre l'existence de deux isomères "Z" et "E". L'isomère Z est majoritaire par rapport à l'isomère E. Ceci est expliqué par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène du motif NH et l'oxygène du motif PO. En effet, les spectres de RMN ³¹P visualisent la présence de deux signaux vers 15 et 19 ppm confirmant l'hypothèse de la coexistence des deux isomères Z et E. Les résultats spectroscopiques en RMN ³¹P des isomères Z et E sont regroupés dans le tableau II suivant.

Tableau II : Déplacements chimiques du ^{31}P et Proportions relatives des deux isomères Z/E de **2**

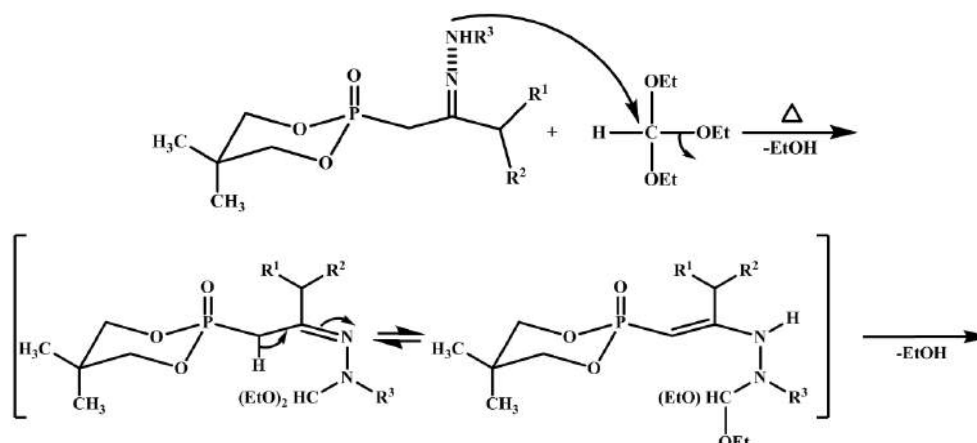
	2	2a	2b	2c	2d
$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)	Z	16.52	15.84	16.53	18.58
	E	18.85	18.37	18.57	19.13
%	Z	74.65	72.33	76.40	77.58
	E	25.35	27.67	23.60	22.42

Le chauffage pendant environ deux jours d'un mélange d'excès d'orthoformiate d'éthyle et d'hydrazone **1b** et **1c** en présence d'acide acétique permet de préparer les N-méthyl-4-phosphopyrazoles **3b** et **3c** (Schéma 3, Tableau III). Les produits **3b** et **3c** obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice dans l'acétate d'éthyle puis identifiés par spectroscopie de RMN ^{31}P , ^1H et ^{13}C .


Schéma 3
Tableau III : N-méthyl-4-phosphopyrazoles **3** synthétisés et temps de réaction

3	(R) ₂ P(O)-	R ¹	R ²	R ³	Temps (h)
3b		CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	46
3c		CH ₃	CH ₃	CH ₃	44

L'encombrement stérique dû au groupe CH(R¹) (R²) porté par le carbone du motif C=N rend la condensation de l'hydrazone sur l'orthoformiate d'éthyle assez difficile. Les pyrazoles **3b** et **3c** sont obtenus avec des rendements moyens. Le mécanisme réactionnel peut être schématisé comme suit (Schéma 4).



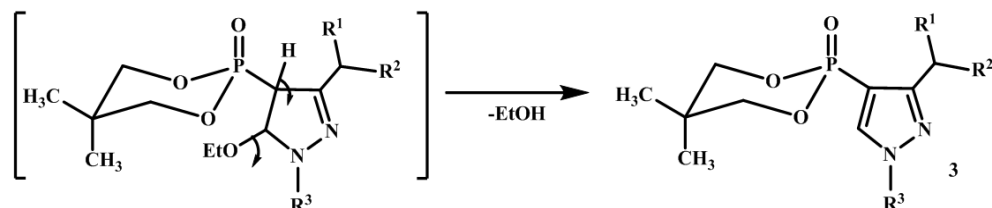


Schéma 4

La cyclisation de ces hydrazones met en jeu deux sites nucléophiles, l'atome d'azote tricoordiné-NH et le carbone du groupe-CH₂ en α de PO. En effet, les spectres de RMN ¹H de **3b** et **3c** montrent, d'une part, la disparition du doublet des protons du motif CH₂ et du singulet large du proton du motif NH de l'hydrazone [12] et, d'autre part, l'apparition d'un signal relatif au proton aromatique porté par le carbone C₅. Ce dernier résonne vers 7 ppm sous forme de doublet à cause du couplage proton-phosphore. De plus, les spectres de RMN ¹³C de **3b** et **3c** révèlent la disparition du doublet vers 25 ppm du carbone du groupe CH₂ des hydrazones **1b** et **1c** et l'apparition des carbones C₃, C₄ et C₅ hybridés sp² du cycle pyrazolique. Le carbone C₃ résonne entre 150 et 160 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage ³J_{PC3} = 14 Hz. Un doublet vers 100 ppm est attribué au carbone C₄ avec une constante de couplage ¹J_{PC4} égale à 216 Hz. Le carbone C₅ résonne vers 130 ppm avec une constante de couplage ²J_{PC5} = 23 Hz (Tableau IV).

Par ailleurs, nous avons remarqué l'apparition d'un seul signal caractéristique du motif phosphoré dans les spectres de RMN ³¹P confirmant la structure des pyrazoles **3b** et **3c**. En comparant le déplacement chimique de ce signal à ceux de composés cités dans la littérature, nous pouvons alors conclure que pour ces composés pyrazoliques la disposition favorisée du motif P=O est axiale comme il a été confirmé dans le cas des hydrazones [12-14].

Tableau IV : Déplacements chimiques en RMN ¹³C des carbones C₃₋₆ et en RMN ³¹P des 4-phosphopyrazoles **3**

	δ ³¹ P (ppm)	δ ¹³ C (ppm)			
		C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
3b	10.42	161.81	102.36	136.86	39.09
3c	12.95	158.96	103.08	136.24	38.61

Selon la méthode de Fisher décrite dans la littérature [10], le chauffage sous reflux du toluène des hydrazones N-phényl β-phosphonatéés peut faire intervenir, outre l'atome d'azote hybridé sp³, l'un des deux carbones α ou α' adjacents au motif C=N pour conduire respectivement à l aux indoles 2-phosphonatéés **4**, 3-phosphonatéés **4'** ou à un mélange des deux (Figure 1).

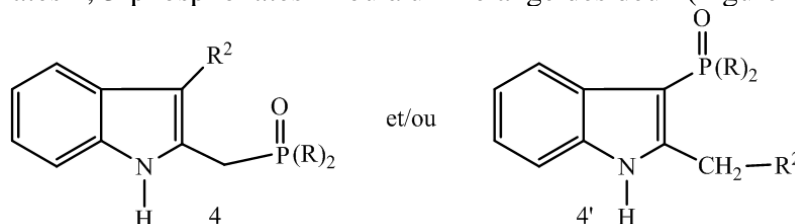


Figure 1

L'intracyclisation des hydrazones N-phényle β-phosphonatéés **1 (d-i)** est réalisée en présence de chlorure de zinc dans le toluène. L'analyse des spectres de RMN ^1H , ^{31}P et ^{13}C des composés obtenus montre l'existence d'un seul produit correspondant à l'indole 2-phosphonaté **4** (Tableau V). La formation de **4'** par réarrangement intramoléculaire faisant intervenir l'atome d'azote sp^3 et le carbone du groupement CH_2 est défavorisée par l'encombrement stérique dû au groupement R porté par le phosphore (Schéma 5).

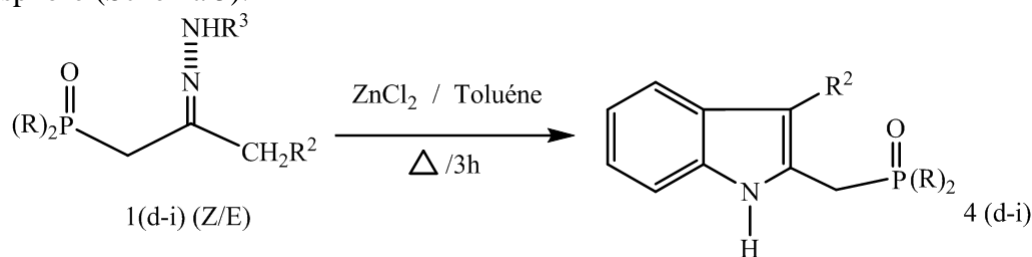
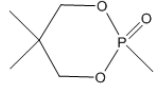
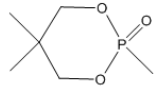
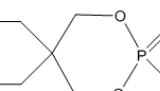
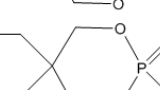


Schéma 5

4	R	R ²	R ³	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)
4d	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-$	H	C_6H_5	30.71
4e	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-$	C_6H_5	C_6H_5	31.86
4f		H	C_6H_5	14.69
4g		C_6H_5	C_6H_5	20.64
4h		H	C_6H_5	15.61
4i		C_6H_5	C_6H_5	21.26

Le mécanisme suivant est avancé :

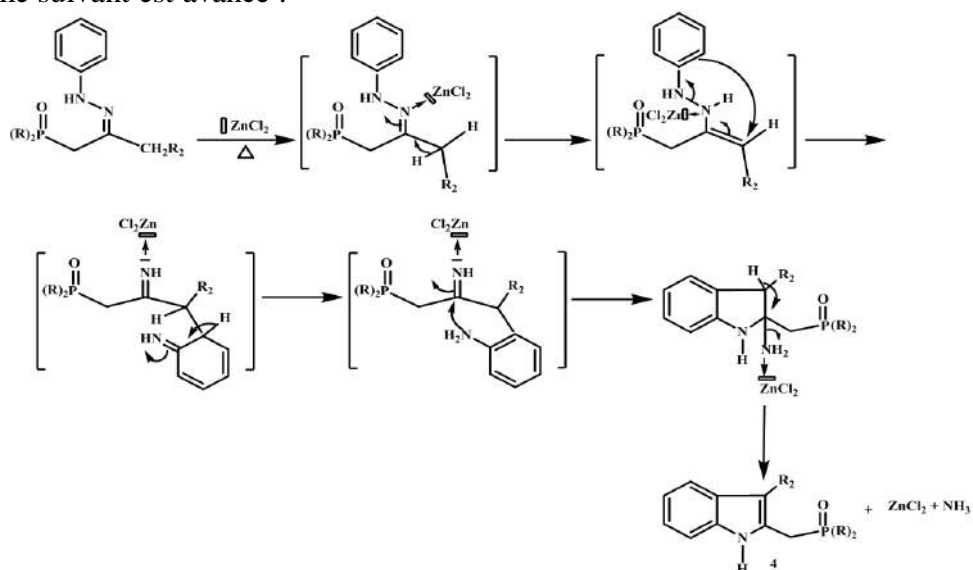
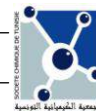


Schéma 6 : Mécanisme réactionnel de l'indolisation selon la réaction de Fischer



Les résultats de la RMN ^1H stipulent que l'orientation de la formation de ces composés est liée à la réactivité du carbone du groupe CH_2R^2 et l'atome d'azote hybridé sp^3 . En effet, l'analyse des spectres de RMN ^1H des produits **4 (d-i)** révèle, d'une part, la disparition des deux singulets larges vers 7 et 9 ppm correspondants au proton du groupe NHPH de l'isomère "Z" et de l'isomère "E" respectivement et la disparition du signal des protons portés par le carbone du groupe CH_2R^2 vers 2 et 3 ppm de l'hydrazone [12] et d'autre part, l'apparition d'un singulet large entre 9 et 10 ppm relatif au proton du motif NH du cycle indole. Nous avons aussi remarqué la présence d'un doublet vers 3 ppm correspondant aux protons du groupe CH_2 en α de PO couplé avec l'atome de phosphore en $^2\text{J}_{\text{PH}}$. La valeur de la constante de couplage $^2\text{J}_{\text{PH}}$ varie en fonction de la nature de l'environnement autour de l'atome du phosphore. De plus, les données spectroscopiques en RMN ^{13}C , montrent l'apparition des signaux relatifs aux carbones du cycle indole dans la zone comprise entre 111 et 146 ppm.

La comparaison des spectres de RMN ^{31}P des hydrazones **1 (d-i)** et de leurs produits isolés **4 (d-i)** révèle la présence d'un seul signal au voisinage de 14-32 ppm. Ce qui permet d'affirmer que la réaction est stéréospécifique.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Généralités

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000PC à l'état solide. La position des bandes d'absorption (ν) est exprimée en cm^{-1} . Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et ^{19}F ont été enregistrés sur un spectrographe Brüker AC 300 (300 MHz ^1H et 75 MHz ^{13}C) en solution dans le CDCl_3 et le DMSO-d_6 . Les déplacements chimiques (δ) exprimés en ppm sont comptés positivement par rapport au TMS pris comme référence interne pour les spectres de RMN ^1H et ^{13}C et par rapport à H_3PO_4 à 85% comme référence externe pour les spectres de RMN ^{31}P . Les valeurs des constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est indiquée par les symboles suivants : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m, (multiplet), mc (multiplet centré), ma (multiplet massif).

Les températures de fusion données en Celsius ont été déterminées par la méthode des capillaires avec un appareil électrothermal 9100.

2. Mode opératoire

Synthèse des thiosemicarbazones β -(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinanes) **2**

A une solution de 1 mmol (0.29 g) d'hydrazone β -phosphonaté **1a** dans 10 mL d'éthanol absolu, on ajoute goutte à goutte un léger excès de dérivés de thioisocyanate. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote jusqu'à l'épuisement du produit de départ et l'apparition d'un précipité blanc. Le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace pour compléter la précipitation du produit dans l'éthanol. On récupère le solide par filtration sous vide et on le lave avec l'éthanol absolu. La purification du produit obtenu si nécessaire, est réalisée sur colonne chromatographique de gel de silice d'acétate d'éthyle ou un mélange d'acétate d'éthyle/chloroforme (50/50). Le méthanol est choisi comme solvant de recristallisation.

Hydrazone-1-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)- N^2 -(phénylthioamido)-3-phényl de la propanone **2a**

Solide ; $M = 431\text{g/mol}$; Rdt = 50 % ; $T_f = 157.2\text{-}157.7^\circ\text{C}$. *Isomère Z*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 16.52$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nJ (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 1.01$ (CH_3), 1.12 (CH_3), 3.27 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2\text{J}_{\text{PH}}=24$), 3.80 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.96 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7.15-7.72 (H_{arom}), 9.42 (NH-Ph), 10.62 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.74$ (CH_3), 21.28 (CH_3), 27.03 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1\text{J}_{\text{PC}}= 126.03$), 32.35 (d, $-\text{C}-$, $^3\text{J}_{\text{PC}}= 6.79$), 44.29 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 76.20 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}}= 5.28$), 123.73-138.55 (C_{arom}), 144.75 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2\text{J}_{\text{PC}}= 10.56$), 176.67 ($\text{C}=\text{S}$). *Isomère E*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 18.85$ (25.35). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nJ (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.97$ (CH_3), 1.10 (CH_3), 2.97 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2\text{J}_{\text{PH}}=18$), 3.98 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.96 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7.15-7.72 (H_{arom}),

9.92 (NH-Ph), 10.75 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.82$ (CH_3), 21.37 (CH_3), 27.10 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 135.84$), 33.35 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.79$), 44.29 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.81 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 5.28$), 123.73-138.55 (C_{arom}), 144.75 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 10.56$), 176.60 ($\text{C}=\text{S}$). IR (cm^{-1}): 1057.89 ($\text{C}=\text{S}$), 1242.80 ($\text{P}=\text{O}$), 1539.23 ($\text{C}=\text{N}$), 3225.27 (NHPh) 3266.93 (NHCS).

Hydrazone -1-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-N²-(p-chlorophénylthioamido)-3-phényl de la propanone 2b

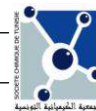
Solide; M = 430g/mol; Rdt = 59 %; $T_f = 175.8\text{-}176.1^\circ\text{C}$. *Isomère Z*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 15.84$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.91$ (CH_3), 1.07 (CH_3), 3.25 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=24$), 3.74 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.93 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7-7.47 (H_{arom}), 9.45 (NH-pClPh), 10.73 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.26$ (CH_3), 21.03 (CH_3), 26.56 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 126.03$), 31.97 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.79$), 43.90 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.91 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.79$), 124-136.89 (C_{arom}), 144.75 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 176.40 ($\text{C}=\text{S}$). *Isomère E*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 18.37$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.87$ (CH_3), 1.05 (CH_3), 2.91 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=18$), 3.88 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.93 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7-7.47 (H_{arom}), 9.97 (NH-pClPh), 11.06 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.35$ (CH_3), 21.11 (CH_3), 30.93 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 130.56$), 31.97 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.79$), 43.92 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.51 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.03$), 124-136.89 (C_{arom}), 137.29 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.05$), 176.40 ($\text{C}=\text{S}$). IR (cm^{-1}): 1063.22 ($\text{C}=\text{S}$), 1262.81 ($\text{P}=\text{O}$), 1553.75 ($\text{C}=\text{N}$), 3224.24 (NH-pClPh), 3264.49 (NHCS).

Hydrazone -1-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-N²-(pentafluorophénylthio-amido)-3-phényl de la propanone 2c

Solide; M = 521g/mol; Rdt = 63%; $T_f = 185.2\text{-}185.5^\circ\text{C}$. *Isomère Z*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 16.53$. RMN ^{19}F (CDCl_3). -163.33 (ma, F, m), -156.13 (ma, F, p), -143.63 (ma, F, o). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 1.01$ (CH_3), 1.10 (CH_3), 3.25 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=24$), 3.80 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.01 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7-7.57 (H_{arom}), 9.10 (NH- C_6F_5), 11.19 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.92$ (CH_3), 21.42 (CH_3), 27.10 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 128.29$), 32.44 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.79$), 44.51 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 76.13 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.79$), 127-142.74 (C_{arom}), 146.49 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 179.64 ($\text{C}=\text{S}$). *Isomère E*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 18.57$. RMN ^{19}F (CDCl_3). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 1.02$ (CH_3), 1.11 (CH_3), 2.80 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=24$), 3.92 (s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.01 (mc, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 7-7.57 (H_{arom}), 9.36 (NH- C_6F_5), 11.46 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 21.01$ (CH_3), 21.32 (CH_3), 32.17 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 132.82$), 31.9 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.79$), 36.63 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.80 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.04$), 127-142.74 (C_{arom}), 145.80 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 179.74 ($\text{C}=\text{S}$). IR (cm^{-1}): 1060.31 ($\text{C}=\text{S}$), 1263.51 ($\text{P}=\text{O}$), 1540.50 ($\text{C}=\text{N}$), 3290.24 (NHC $_6\text{F}_5$), 3330.27 (NHCS).

Hydrazone -1-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-N²-(benzylthioamido)-3-phényl de la propanone 2d

Solide; M = 445g/mol; Rdt = 27 %; $T_f = 157.2\text{-}157.7^\circ\text{C}$. *Isomère Z*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 18.58$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.94$ (CH_3), 1.07 (CH_3), 3.01 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=24$), 3.65 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.72-4.33 (m, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 4.87 (d, NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^3J_{\text{HH}}=6$), 7.13-7.35 (H_{arom}), 7.74 (t, NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^3J_{\text{HH}}=6$), 9.90 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 21.03$ (CH_3), 21.54 (CH_3), 27.51 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 132$), 32.60 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 6.03$), 44.42 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 48.18 (NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.42 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.04$), 127.13-137.56 (C_{arom}), 143.84 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 11.32$), 179.17 ($\text{C}=\text{S}$). *Isomère E*: RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 19.13$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.97$ (CH_3), 1.04 (CH_3), 2.85 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^2J_{\text{PH}}=24$), 3.68 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.72-4.33 (m, ($\text{CH}_2\text{-O-P}$)), 4.87 (d, NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^3J_{\text{HH}}=6$), 7.13-7.35 (H_{arom}), 7.98 ((t, NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $^3J_{\text{HH}}=6$), 9.22 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 21.28$ (CH_3), 21.33 (CH_3), 32.6 (d, $\text{CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{PC}} = 133.58$), 32.38 (d, $-\text{C}-$, $^3J_{\text{PC}} = 9.05$), 36.11 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 48.33 (NH- $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 75.80 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2J_{\text{PC}} = 6.04$), 127.13-137.56 (C_{arom}), 144.16 (d, $\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 178.25 ($\text{C}=\text{S}$). IR (cm^{-1}): 1066.06 ($\text{C}=\text{S}$), 1254.03 ($\text{P}=\text{O}$), 1527.81 ($\text{C}=\text{N}$), 3230.25 (NHCH $_2$), 3366.63 (NHCS).



Synthèse des *N*¹-méthyl-4-phosphopyrazoles **3**

Un mélange de 2 mmol d'hydrazone β -phosphonaté **1 (b,c)**, 10 mmol d'orthoformiate d'éthyle et 10 gouttes d'acide acétique glacial est porté au reflux pendant environs deux jours. L'excès d'orthoformiate d'éthyle est enlevé par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé par l'éther ou l'éther de pétrole ou bien récupéré par chromatographie sur colonne de gel de silice dans l'acétate d'éthyle pris comme éluant.

1-Méthyl-3-(phénylméthylène)-4-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-1,2-diazole **3b**

Solide ; M=334g/mol ; Rdt = 52% ; T_f = 139°C. RMN ³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} = 10.42. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 0.79 (s, CH₃); 1.01 (s, CH₃); 1.58 (d, CH₃-CH, ³J_{HH}= 6); 3.81 (s, CH₃-N); 3.24-4.02 (m, (CH₂-OP)); 4.42 (q, CH-CH₃, ³J_{HH}= 6); 7.25 (mc, H_{arom}); 7.54 (d, =CH, ³J= 6). RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 21.23 (CH₃); 21.63 (CH₃); 22.07 (CH₃-C); 32.38 (d, -C-, ³J_{PC}= 6.03); 38.44 (CH-C); 39.09 (CH₃-N); 75.28 (d, CH₂-OP, ²J_{PC}= 6.03), 103.08 (d, P-C_{pyra}-, ¹J_{PC}= 216.59); 126-128 (CH_{arom}); 136.24 (d, -CH=pyr, ²J_{PC}= 23.39); 144.91 (C_{arom}), 158.96 (d, -C=N_{pyr}, ²J_{PC}= 14.33).

1-Méthyl-3-(isopropyl)-4-(5,5-diméthyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphoranyl)-1,2-diazole **3c**

Pâteux; M = 272g/mol; Rdt = 48%. RMN ³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} = 12.95. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 1.1 (CH₃); 1.15 (CH₃); 1.32 (d, -CH-(CH₃) (CH₃), ³J_{HH}= 9); 3.3 (mc, CH-(CH₃) (CH₃)); 3.9 (CH₃-N); 3.6-4.5(m, (CH₂-OP)); 7.65 (d, =CH, ³J=3). RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} : 21.49 (C-(CH₃) (CH₃)); 21.63 (CH₃); 22.07 (CH₃); 27.43 (CH-C); 32.53 (d, C-, ³J_{PC}= 6.03); 38.61 (CH₃-N); 75.05 (d, CH₂-OP, ²J_{PC}=6.03); 102.36 (d, P-C_{pyra}-, ¹J_{PC}= 220.37); 136.86 (d, CH=, ²J_{PC}= 23.39); 161.81 (d, -C=N_{pyr}, ²J_{PC}= 15.05).

Synthèse des 2-phosphoindoles **4**

A une solution de 0.5 mmol (0.16 g) d'hydrazone β -phosphonaté **1(d-i)** dans 10 mL de toluène anhydre, on ajoute une quantité de 0.05 g de ZnCl₂ anhydre et on porte au reflux le mélange réactionnel pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et lavé avec 20 mL d'eau distillée. La phase organique est extraite à l'éther éthylique ou au chloroforme (3 fois 10 mL) puis séchée sur Na₂SO₄ et concentré sous vide. Le produit obtenu est lavé à l'éther éthylique ou l'éther de pétrole et purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-(Diphénylphosphine oxide méthylène) benzopyrrole **4d**

Solide; M = 331g/mol; Rdt = 56%; T_f = 186 °C. RMN ³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} = 30.71. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 3.82 (d, CH₂-P(O), ²J= 12); 6.22 (s, =CH); 7-7.73 (H_{arom}); 9.48 (NH). RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 30.58 (d, CH₂-P(O), ¹J_{PC}= 68.67); 104 (=CH); 111.16-132.26 (=C_{arom}); 125.83 (d, N-C-CH₂P, ²J_{PC}=9.80); 128.08 (=C); 136.67 (C-NH).

2-(Diphénylphosphine oxide méthylène)-3-phényl benzopyrrole **4e**

Solide; M= 407g/mol; Rdt =60%; T_f = 203 °C. RMN ³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} = 31.86. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} : 3.87 (d, CH₂-P(O), ²J= 12); 7-7.58 (H_{arom}); 9.98 (NH). RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 28.36 (d, CH₂-P(O), ¹J= 67.92); 111.30-134.74 (=C_{arom}); 116.78 (d, =C-Ph, ³J_{PC}= 7.55); 125.87 (d, N-C-CH₂P, ²J_{PC}=9.81); 127.21 (=C-); 135.96 (C-NH).

2-(5,5-Diméthyl-1,3,2-dioxaphosphoranyl méthylène) benzopyrrole **4f**

Solide; M= 279g/mol; Rdt =50%; T_f = 200°C. RMN ³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} = 14.69. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 1.01 (s CH₃); 1.04 (s, CH₃); 3.02 (d, CH₂-P(O), ²J= 24); 3.76-4.20 (m, (CH₂-OP)); 6.75 (s, =CH); 7-7.50 (H_{arom}); 9.28 (NH). RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, ⁿj (Hz)) δ_{ppm} = 21.17 (CH₃); 21.30 (CH₃); 32.52 (d, -C-, ³J= 3.77); 41.65 (d, CH₂-P(O), ¹J=123.77); 75.65 (d, CH₂-O-P, ²J_{PC}= 6.03); 108.50 (=CH); 113.07-145.11 (=C_{arom}); 125.79 (d, N-C-CH₂P, ²J_{PC}=12.07); 128.19 (d, =C-, ⁴J_{PC}=2.26); 146.23 (C-NH).

2-(5,5-Diméthyl-1,3,2-dioxaphosphoranyl méthylène)-3-phényl benzopyrrole 4g

Solide; M= 355g/mol; Rdt = 63%; $T_f = 197\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta_{\text{ppm}} = 20.64$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 0.77$ (s, CH_3), 0.90 (s, CH_3), 3.44 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^2\text{J}_{\text{PH}} = 21$); 3.53-4 (m, ($\text{CH}_2\text{-OP}$)); 7-7.53 (H_{arom}); 9.28 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) δ_{ppm} : RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 21.20$ (CH_3); 21.34 (CH_3); 24.77 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^1\text{J} = 127.54$), 32.44 (d, -C- , $^3\text{J} = 6.03$); 75.82 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 6.03$); 111.19-134.75 ($=\text{C}_{\text{arom}}$); 116.85 (d, $=\text{C-Ph}$, $^3\text{J}_{\text{PC}} = 10.56$); 123.88 (d, $\text{N-C-CH}_2\text{P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 12.07$); 127.32 (d, $=\text{C-}$, $^4\text{J}_{\text{PC}} = 2.26$); 135.94 (C-NH).

2-(5,5-Diéthyl-1,3,2-dioxaphosphoranyl méthylène) benzopyrrole 4h

Solide; M= 307g/mol; Rdt = 50%; $T_f = 208\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) δ_{ppm} : 15.61. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) δ_{ppm} : 0.77 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 1.2 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 1.24 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 1.38 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 3.11 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 24$), 3.86-4.16 (m, ($\text{CH}_2\text{-OP}$)); 7.16 (s, $=\text{CH}$); 7-7.51 (H_{arom}); 9.98 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) $\delta_{\text{ppm}} = 5.99$ ($\text{CH}_3\text{-C}$); 6.05 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 21.82 ($\text{CH}_2\text{-C}$); 21.91 ($\text{CH}_2\text{-C}$); 36.53 (d, -C- , $^3\text{J} = 6.03$); 40.7 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^1\text{J}_{\text{PC}} = 123$); 72.58 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 6.79$); 108.65 ($=\text{CH}$); 114.44-137.28 ($=\text{C}_{\text{arom}}$); 126 (d, $\text{NH-C-CH}_2\text{P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 12$), 127 ($=\text{C-}$, $^4\text{J}_{\text{PC}} = 2.26$); 140.96 (C-NH).

2-(5,5-Diéthyl-1,3,2-dioxaphosphoranyl méthylène)-3-phényl benzopyrrole 4i

Solide; M= 383g/mol; Rdt = 55%; $T_f = 170.1\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz) δ_{ppm} : 21.26. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) δ_{ppm} : 0.71 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 0.80 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 1.22 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 1.39 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9$); 3.52 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 21$); 3.68-4.16 (m, ($\text{CH}_2\text{-OP}$)); 7.07-7.62 (H_{arom}); 9.23 (NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz, ^nj (Hz)) δ_{ppm} : 6.99 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 6.05 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 22.60 ($\text{CH}_2\text{-C}$); 23.08 ($\text{CH}_2\text{-C}$); 22.90 (d, $\text{CH}_2\text{-P(O)}$, $^1\text{J}_{\text{PC}} = 136.60$); 37.38 (d, -C- , $^3\text{J} = 5.28$); 73.14 (d, $\text{CH}_2\text{-O-P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 6.03$); 111.07-134.09 ($=\text{C}_{\text{arom}}$); 116.94 (d, $=\text{C-Ph}$, $^3\text{J}_{\text{PC}} = 10.56$); 123.99 (d, $\text{N-C-CH}_2\text{P}$, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 11.32$), 126.44 (-C-); 135.91 (C-NH).

RÉFÉRENCES

- [1] P. Kavafaraski, B. Lejckak., *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1991**, *63*, 193.
- [2] A. Tarik El-Sayed, A-R. Reda. Mohammady, F.I. Hanafy, S.M. El-Edfawy, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2008**, *183*, 2565.
- [3] E.D. Naydenova, P.T. Todorov, K.D. Troev, *Amino Acids.*, January **2010**, *38*, 23.
- [4] J. Zhou, H-T. Fan, B-A. Song, L-Ho. Jin, P. S. Bhadury, D-Y. Hu, S. Yang, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **2010**, *186*, 81.
- [5] V. Kh. Syundyukova, E. G. Negonova, B. K. Beznosko, E. N. Tsvetkov, *Pharm. Chem.* **1992**, *26*, 565.
- [6] (a) S-L. Chang, G.W. Griesgraber, P.J. Southern, C.R. Wagner, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 223; (b) X. Chen, J. Yuan, S. Zhang, L. Qu, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur, and silicon*, **2010**, *185* (2), 274.
- [7] (a) J. Perronnet, L. Taliani (Roussel-UCLAF) Fr., **1976**, *2*, 310; (b) B. Boehner, R. G. Hall, *Ger. Offen. DE 4, 1992*, *139*, 849, *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 131386n; (c) Y. Ashani, H. Leader, N. Rothschild, C. Dosoretz., *Biochemical Pharmacology*, **1998**, *55*, 159.
- [8] M.B. Colovic, D.Z. Krstic., G.S. Ušćumlić, V. M. Vasić, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **2011**, *100* (1), 16.
- [9] (a) G. Tomlin, "in the pesticides Manual" 10th, Edn, British Crop Protection Pub. Surrey, 1991; (b) P.M. Boshi, F. Gazzo, A. Longonim (Montedison.. S. P. A), *Ger. Offen 2*, **1979**, 855, 256 (c) M.B. Colovic, D.Z. Krstic, G.S. Ušćumlić, V.M. Vasić, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **2011**, *100* (1), 16.
- [10] (a) J.P. Haelters, B. Corbel, G. Strutz, *Phosphorus Sulfur and silicon*, **1988**, *37*, 41; (b) E. Yasui, M. Wada, N. Takamura, *Tet. Letters*, **2006**, *47* (5), p 743; (c) H. Jiang, Y. Wang, J. Hao, *Tetrahedron*, **2010**, *66* (14), p 2746; (d) B.L. Li, D-Q. Xu, A.G. Zhong, *J. Fluorine. Chem.*, **2012**, *144*, p 45.
- [11] A. Ben Akacha, S. Barkallah, H. Zantour, *Mag. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 916.
- [12] N. Salah, Y. Arafaooui, M. Bahri, M.L. Efrif, A.B. Akacha, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2013**, *188*, 609.
- [13] (a) H.J. Geise, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, **1967**, *86*, 362; (b) J.P. Majoral, J. Navech, *Bul. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, *1*, 9; (c) W.G. Bentruide, H.W. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4666.
- [14] Z. Hassen, A. Ben Akacha, B. Hajjem. *J. Fluorine. Chem.* **2003**, *121*, 177.