

COMPOSES ORGANIQUES DU PHOSPHORE—XI†

SELS DE BENZOPHOSPHONIA-4-PYRANNES ACCES GENERAL A UNE NOUVELLE SERIE D'HETEROCYCLES PHOSPHORES ET OXYGENES A CARACTERE CATIONIQUE

MAURICE BARAN MARSZAK et MICHEL SIMALTY*

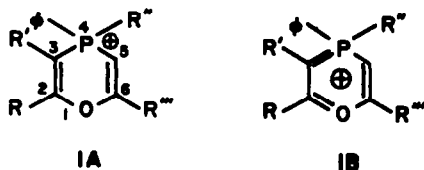
C.N.R.S. Groupe des Laboratoires de Thiais, Boite Postale No. 28, 94320 Thiais, France

(Received in France 21 June 1978)

Résumé—Une méthode d'accès aux sels de benzophosphonia-4-pyrannes, nouvelle série d'hétérocycles cationiques phosphorés et oxygénés, est décrite et étudiée. La nature phosphonium des cations est démontrée. La comparaison des propriétés physiques (UV et RMN du ^{31}P) avec celles des sels de phosphonia-4-pyrannes est effectuée en fonction des substituants. L'exaltation des phénomènes pour la série étudiée est soulignée.

Abstract—A general synthesis of 4-benzophosphonia-pyrans, a new series of phosphorus and oxygen heterocycles is described. The phosphonium nature of the cations is demonstrated. Their physical properties (UV, ^{31}P -NMR) are compared with those of previously-studied 4-phosphonia-pyrans, as a function of substituents. An exaltation of the phenomena in the present series is pointed out.

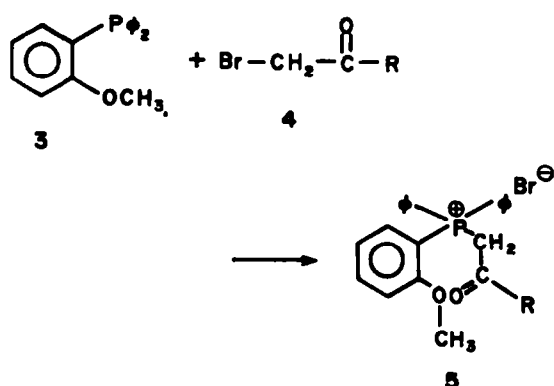
Les études physiques et chimiques dans la série des sels de phosphonia-4-pyrannes 1¹ ont montré que leur charge positive était localisée sur l'atome de phosphore 1A, et non délocalisée selon 1B. Cette dernière structure aurait pu se justifier aussi bien par la stabilité bien connue des sels de pyrylium, que par celle des λ^3 -phosphorines.²



Les hétérocycles de type 2 sont les analogues phosphorés des flavones et des sels de flavinium. En plus de leur intérêt théorique, la série 1 possède des propriétés pharmacodynamiques⁴ et en particulier antibiotiques, constatées pour le moment in vitro, vis à vis des mycobactéries de la lèpre.⁵

Synthèse des sels de benzo phosphonia-4-pyrannes 2

La synthèse des produits 2, a été réalisée en trois étapes à partir de l'anisyle-2-diphénylphosphine 3⁶ selon une méthode générale d'accès à cette série. La phosphine 3 est quaternarisée avec une cétone α -bromée 4 pour conduire au bromure de phosphinium β -cétonique 5.

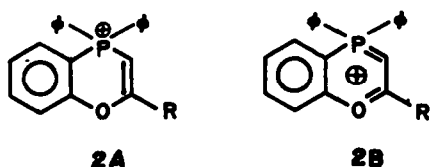


R = (a) $-\text{CH}_3$; (b) $-\text{C}_6\text{H}_5$; (c) $-\text{pC}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$

L'étude du perchlorate de tétraphényl-2,4,4,6-phosphonia-4-pyranne par diffraction des rayons X³ confirme cette structure et révèle l'existence d'une faible pliure du noyau hétérocyclique dont l'angle est de l'ordre de 6° et dont l'axe passe par les carbones 2 et 5. Cette pliure peut éventuellement être responsable de la localisation de la charge sur l'atome de phosphore.

Nous voulions donc synthétiser des hétérocycles dans lesquels la coplanarité des deux hétéroatomes O et P serait imposée.

Le remplacement d'une double liaison de l'hétérocycle 1 par un noyau aromatique satisfait à cette condition. Quelle que soit la structure 2A ou 2B, la possession de la série benzo permettrait de comparer les propriétés physiques entre les représentants des cations 1 et 2.



Les produits 5 sont obtenus par action de 3 sur 4 dans le benzène anhydre à la température ambiante et sous atmosphère inerte, avec des rendements de l'ordre de 90-95% (Tableau 1). Selon toute vraisemblance, c'est une réaction dont la première étape est l'arrachement du brome positif par la phosphine 3 avec apparition d'une paire d'ions: anion énolate et cation bromophosphonium. Un tel mécanisme a été établi par Borowitz et ses collaborateurs pour des réactions analogues avec la

†X. M. H. Mebazaa et M. Simalty, *Tetrahedron Letters* 4363 (1972).

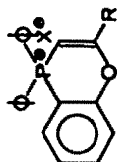
Tableau 1.

Tableau 1.		Tableau 2.			
Pds Rdts	I.R. (KBr) cm ⁻¹	RMN (TMS réf. interne) Solv. CDCl ₃ ppm	Pds Rdts	I.R. (KBr) cm ⁻¹	RMN (TMS réf. interne) Solv. CDCl ₃ ppm
X ^e = Br ^e -OCH ₃	2850	CH ₂ -C- O	6a	2900-3200	+CF ₃ COOH
5a	1720	CH ₂ -C-R O		1730	-C-CH ₃ O
92-96%	1595	C ₆ H ₄ OCH ₃ PCH ₂ -C- O	85%	1600	PCH ₂ -C-CH ₃ O
	1490-1260	Massif aromatique de 7-8		1450-1680	Massif aromatique 6.7-8
	1450				³ JPH = 15Hz
5b	2820	CH ₂ -O	6b	2800-2900	+CF ₃ COOH
	1680	Ø C-R O		1680	PCH ₂ -C-C ₆ H ₅ O
95%	1590-1600	Aromatiques	82%	1600-1590	Massif aromatique 7-8.2
	1450			1450-1440	multiplet
	1490-1260				
	1130-1120-1100				
5c	2800	CH ₂ -O	6c	2800-3000	+CF ₃ COOH
	1680	PNOC ₂ H ₄ -C-R O		1680	PCH ₂ -C-C ₆ H ₄ NO ₂ O
88%	1605-1590-1580	Aromatiques indef.	85%	1530-1355	2 massifs aromatiques l'un de 6.8-8 multiplet l'autre de 8.20 à 8.50
	1530-1350			1450	4 protons du nitrophényle
	1485-1260				
	1445-1115				

Les analyses cadastrales des produits 5 et 6 présentent systématiquement un défaut de brome et un excès de carbone (il probablement aux équilibres qui font coexister de faibles quantités d'ytères pour les produits 5 et des bétaïnes faoiques pour les composés 6. Dans ces conditions, les microanalyses de ces produits ne sont pas significatives, ce qui n'empêche pas de passer directement aux étapes suivantes qui se déroulent de toute façon en milieu acide et conduisent au rétablissement de la totalité des cations. Nous nous contentons, pour ces produits, de l'identification par leurs spectres I.R., et RMN.

Tableau 3.

Benzo phosphonia-4-Pyranes 2

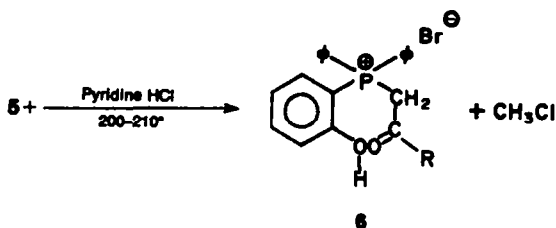


Salts pts de fusion rendements	Analyses centésimales	I.R. (KBr) cm ⁻¹	U.V. CH ₂ Cl ₂ n.m.	R.M.M. E glvt. CH ₂ Cl ₂ T.M.S. (réf. interne) P.P.M.	R.M.M. 31p réf. externe 7406 P.P.M.
2a R = CH ₃ X [⊖] = ClO ₄ [⊖] P = 240° CHCl ₃ + éthyle acétate 50%	X [⊖] = ClO ₄ [⊖] Calc: C = 60,52 H = 4,34 P = 7,43 Cl = 8,50 Tr: C = 60,36 H = 4,38 P = 7,56 Cl = 8,62	>C=C< -P=O >C-O-C<	λ _{max} = 255 ε = 9,43.10 ³	2,05 s. 3 protons -CH ₃ 6,15 d. 1 proton 2JPH = 9Hz 6 A 8 multiplet aro- matique 14 protons	124,8 124,8 CDCl ₃
2b R = φ X [⊖] = Br [⊖] P = 277° 90%	X [⊖] = Br [⊖] Calc: C = 67,98 H = 4,38 Br = 17,39 P = 6,74 Tr: C = 67,47 H = 4,49 Br = 17,19 P = 6,76	>C=C< aromatiques 1580-1560 P=O 1450-1120 =C-O-C=C 1230	λ _{max} = 261 ε = 2,64.10 ⁴	6,61 d. 1 proton 2JPH = 7Hz 7,4-8,3 multiplet 19 protons aromatiques	122,8 122,8 CDCl ₃
2c R = φ, sMO ₂ X [⊖] = ClO ₄ [⊖] P = 325° 90%	X [⊖] = ClO ₄ [⊖] Calc: C = 59,61 H = 3,65 N = 2,67 P = 5,91 Cl = 6,76 Tr: C = 59,42 H = 3,71 N = 2,75 P = 6,08 Cl = 6,98	>C=C< aromatiques 1590-1570 P=O 1450-1120 =C-O-C=C 1240	λ _{max} = 277 ε = 2,7.10 ⁴	-CD ₃ COH 7,33 d. 1 proton 2JPH = 6Hz 7,5-8,2 multiplet aro- matique 14 protons 8,5 - 4 protons du paranitrophényle	110,3 110,3 DMF

Les spectres de RMN de 31p ont été enregistrés sur un appareil J601 PS 100 PT A 1'INCEA par Madame R. MARCINKI-PAVELIER que nous remercions vivement.

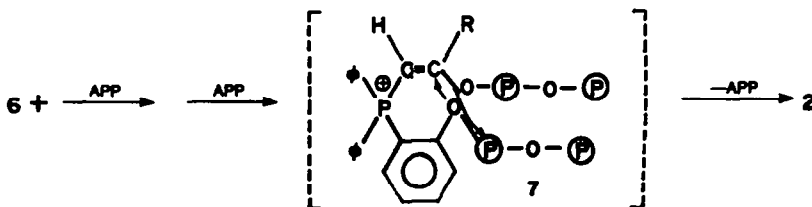
triphénylphosphine.⁷ Pour notre part, nous avons vérifié la présence d'acide bromhydrique et de l'oxyde d'O-anisyle diphenylphosphine dans la solution benzénique.

Les produits 5 sont déméthylés en δ -cétophénols 6 par action du chlorhydrate de pyridine.⁸ Les rendements de ces réactions sont de l'ordre de 85%.



L'hétérocyclisation en produit 2 est réalisée par action de l'acide polyphosphorique sur les bromures de phosphonium 6 à des températures qui dépassent 110°C. Les rendements sont souvent élevés (Tableau 3).

Nous avons vérifié que la cyclisation se fait au sein de l'acide polyphosphorique et non à l'hydrolyse. En effet, nous avons constaté que le spectre UV de la solution dans APP du produit 6 mis dans les conditions de la cyclisation, est identique à celui de la solution de 2 dans le même solvant. Cette technique de vérification a déjà été utilisée.⁹ Dans le cas présent, elle permet de schématiser l'intervention de l'APP comme suit:



L'hétérocyclisation résulte donc de l'élimination de l'APP à chaîne plus longue.

Afin de trancher pour les sels de benzophosponia-4-pyranes 2 entre les structures 2A et 2B, outre l'analyse centésimale correcte et la confirmation de la nature ionique du brome, par double décomposition avec le perchlorate de sodium, pour aboutir aux perchlorates des mêmes cations, nous avons effectué des études spectrométriques de ces composés; l'examen du Tableau 3 montre que (a) en IR, la disparition de la bande caractéristique du carbonyle, présente dans les produits 5 et 6, au profit de la bande éthylénique, prouve l'hétérocyclisation. Nous constatons aussi l'apparition d'une bande d'absorption entre 1230 et 1240 cm^{-1} qui pourrait être caractéristique d'une vibration éther phényl-vinyle; (b) les spectres UV, ne témoignent d'aucune conjugaison du type délocalisée ou aromatique. En effet, le diphenyl-1,1-phospha-1-naphtalène absorbe à 420 nm, et le diphenyl-1-1-phényl-2-phospha-1-naphtalène à 488 nm,² alors que le cation flavylum absorbe à 398 nm et les anthocyanidines de 476 à 520 nm.⁴ Cependant, nous notons un déplacement bathochrome des bandes d'absorptions, en partant de $R = a < b < c$, déplacement plus important pour les composés 2 que pour ceux de structure 1. Alors qu'entre les cations 2b et 2c le $\Delta\delta$ est de 16 nm, il est seulement de 7 nm, entre le tétraphényl-2,4,4,6-phosponia-4-pyranne, et le p-nitrophényl-2-

triphényl-4,4,6-phosponia-4-pyranne; dans les deux séries, le déplacement bathochrome, dépend de l'électronégativité des substituants portés par le phényle en 2; (c) les spectres de RMN du proton, indiquent la présence d'un H vinylique en α du phosphore avec un doublet vers δ 6-7 ppm, avec une constante de couplage de 2_{PH} de l'ordre de 6 à 9 Hz (pour les produits de la série 1A, le proton équivalent en série 2, résonne entre 6 et 7.5 ppm, avec une constante de couplage 2_{PH} entre 5.5 et 7.5 Hz, ce qui est un autre argument en faveur de la structure 2A; (d) les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$ pour les composés 2, comme celles de la série 1, se situent dans la zone correspondant au phosphore tétrasubstitué,¹⁰ notamment entre 110 et 130 ppm, par rapport à P_2O_5 externe. On observe un blindage croissant dans l'ordre $R = a > b > c$. La décroissance est analogue dans les deux séries 1 et 2 mais dans la série benzo, elle est de nouveau beaucoup plus forte. Alors que pour le cation 1 où $R'' = \text{C}_6\text{H}_5$, il est de 125 ppm, le composé 1c où $R'' = \text{p-nitrophényl}$, il est de 120.9 ppm, le $\Delta\delta = 4.1$ ppm. Entre les cations 2b et 2c, le $\Delta\delta = 12.5$ ppm, trois fois plus important.

La coplanarité probable des 2 hétéroatomes avec le noyau benzenique, ne favorise pas la délocalisation électronique du système selon 2B avec l'hydridation du type pyrylium et λ^5 phosphorinane. De plus, la faible déformation de l'hétérocycle décrit dans la série 1, n'explique apparemment pas la stabilité de la structure phosphonia-4-pyranne 1A.

En revanche, l'exaltation de la sensibilité dans la série

2 de l'effet bathochrome en UV ainsi que du déplacement chimique du ^{31}P en fonction des substituants électroattracteurs serait caractéristique de cette série.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général

Première étape. La phosphine 3 (0.01 M) et la cétone α -bromée 4 (0.11 M) en solution benzénique et sous atmosphère d'azote sont agitées pendant 12 h à la température ambiante. Les précipités de bromures de phosphonium 5 sont essorés lavés au benzène et séchés. Les rendements en produits bruts sont très élevés. Les produits sont utilisés bruts pour l'étape suivante.

Deuxième étape. L'éther méthylique 5 est mis en présence du chlorhydrate de pyridine sec en excès sous agitation et sous atmosphère d'azote, le mélange est porté à 200-210° pendant une heure. On observe le dégagement gazeux de CH_3Cl et la sublimation du chlorhydrate de pyridine. Après refroidissement, le mélange réactionnel est constitué d'une masse noirâtre. Il est traité par une solution normale de HBr. Un précipité blanc est lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché. Les rendements sont de l'ordre de 85%. Les produits 6 bruts sont caractérisés par leurs spectres IR et éventuellement RMN. Les produits obtenus sont utilisés pour l'étape suivante à l'état brut.

Troisième étape. Le composé 6 est placé en présence d'acide polyphosphorique en quantité 10 fois plus grande que le substrat. Le mélange est porté progressivement à 110°-130°. A partir de 90° l'APP devient fluide et l'agitation du mélange devient possible. L'agitation et le chauffage sont maintenus pendant deux heures. Le dégagement des vapeurs acides (HBr) est observé.

L'hydrolyse de l'APP est réalisée par addition d'eau glacée en présence de NaBr. Le produit est essoré et séché. En cas de besoin il peut être chromatographié sur silice et recristallisé dans le mélange chloroforme-acétate d'éthyle.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Simalty et J. Chahine, *C.R. Acad. Sci.* 266C, 1098 (1968); ²*Bull. Soc. Chim. Fr.* 4938; ³M.-L. Filleux-Blanchard, M. Simalty, M. Berry, H. Chahine et M. H. Mebazaa, *Ibid.* 3549 (1970); ⁴M. Simalty et M. H. Mebazaa, *Ibid.* 3532 (1972).
- ⁵K. Dismuth, λ^5 -Phosphorins. *Topics in Current Chemistry* 30, 70 (1973).
- ⁶J. Guilhem, *Cryst. Struct. Comm.* 227 (1974).
- ⁷C.N.R.S., P. Roissinol, R. Bousu et H. Morin, *B.S.M. No.* 6686M.
- ⁸M. Simalty, *DMPHOS Actes du 1er Congrès international sur les composés phosphorés* (17-21 Oct. 1977), Rabat, Maroc, p. 477; ⁹Y. Pares et P. Bricage, *Ibid.*, p. 485.
- ¹⁰C. R. Jones, B. L. Shaw et B. L. Turtle, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 922 (1974).
- ¹¹L. H. Borowitz, P. E. Rusek et R. Wirkhaus, *J. Org. Chem.* 34, 1595 (1969); ¹²L. J. Borowitz, L. F. Grossman, *Tetrahedron Letters* 471 (1962); ¹³K. E. Kirby, *Dissert. Abst. Int. B* 30, 2608 (1969).
- ¹⁴R. Royer, J. P. Buisson, P. Demerseman et J. P. Lechartier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2792 (1969).
- ¹⁵M. Simalty et Le van Chau, *Tetrahedron Letters* 4371 (1970).
- ¹⁶*Topics in Phosphorus Chemistry* 5, Wiley, New York, 1967.