

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

REACTIONS DES DIOXO-2,4 ET OXO-4 THIOXO-2 DIAZAPHOSPHOLIDINES-1,3,2 AVEC DIVERS NUCLEOPHILES

M. Mulliez^a; M. Wakselman^a

^a Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université de Paris-Sud, ORSAY Cédex, France

To cite this Article Mulliez, M. and Wakselman, M.(1980) 'REACTIONS DES DIOXO-2,4 ET OXO-4 THIOXO-2 DIAZAPHOSPHOLIDINES-1,3,2 AVEC DIVERS NUCLEOPHILES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 8: 1, 41 — 50

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648008078159

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078159>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or 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.

REACTIONS DES DIOXO-2,4 ET OXO-4 THIOXO-2 DIAZAPHOSPHOLIDINES-1,3,2 AVEC DIVERS NUCLEOPHILES

M. MULLIEZ† et M. WAKSELMAN

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université de Paris-Sud,
Centre d'Orsay, Bâtiment 420, 91405 ORSAY Cédex (France).‡

(Received March 5, 1979)

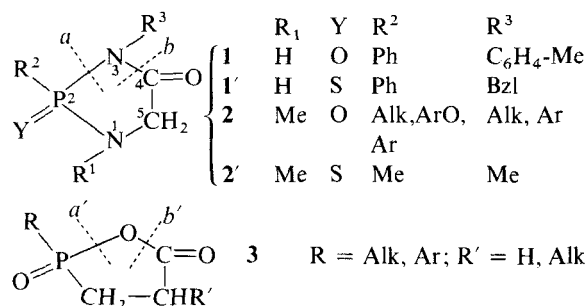
L'ouverture par les nucléophiles des dioxo-2,4 diazaphospholidines-1,3,2 non substituées et substituées à l'azote N¹ (respectivement **1** et **2**), s'effectue avec rupture de la liaison P²—N³. Elle est rapide avec l'eau et les alcools et conduit aux sels **4** ou **6** et aux esters **7**. Avec les amines, cette rupture est lente (cas des hétérocycles **1**) ou négligeable (cas des hétérocycles **2**). Ces résultats sont interprétés par l'intervention de deux mécanismes réactionnels: addition-élimination, de façon générale, et élimination-addition, dans le cas de l'aminolyse des cycles **1**.

Nucleophilic ring-opening of unsubstituted and N¹-substituted 2,4-dioxo-1,3,2 diazaphospholidines (**1** and **2** respectively) occurs with cleavage of the P²—N³ bond. Water and alcohols rapidly lead to salts **4** or **6** and to esters **7**. The rate of aminolysis is slow (heterocycles **1**) or negligible (heterocycles **2**). An interpretation based on a general addition-elimination mechanism and a particular elimination-addition pathway in the case of the reaction of **1** with amines is proposed.

INTRODUCTION

L'aminolyse des dioxo-2,4 diazaphospholidines-1,3,2 **1** et de leurs analogues soufrés **1'**, par rupture *a* de la liaison P²—N³, a été postulée dans l'une des deux étapes d'un nouveau schéma de synthèse peptidique.¹ En effet, ces cycles formés *in situ* sont hydrolysés ou alcoolysés par rupture *a* plutôt que *b*.¹ Cependant, les anhydrides mixtes voisins **3** sont hydrolysés ou alcoolysés par rupture *a'* et aminolysés par rupture *b'*.³

Pour confirmer la possibilité de l'aminolyse de **1** par rupture *a* nous avons donc été conduits à mettre au point un mode de préparation des cycles **1** et **1'** non substitués à l'azote N¹ ainsi que des cycles substitués **2** et **2'**.² Nous décrivons ci-après le comportement de ces hétérocycles vis-à-vis de quelques réactifs nucléophiles, en particulier l'eau, les alcools et les amines.



RESULTATS

Hydrolyse

En l'absence de base, après dissolution des cycles dans un mélange dioxanne-eau, on isole avec de bons rendements les sels d'ammonium des acides phosphoriques **4** (Tableau I). Il y a probablement d'abord rupture *a* de la liaison P²—N³ et formation d'un acide phosphoramidique **6'** (voir ci-après l'isolement du sel correspondant **6**); celui-ci se décompose ensuite dans le milieu acide, avec rupture de la liaison P²—N¹. L'hydrolyse spontanée des cycles non substitués, pour lesquels la

† Ce travail constitue une partie de la thèse de doctorat d'état de M. Mulliez, soutenue le 23/2/78 à Orsay (no. d'enregistrement: 1958).

‡ Adresse actuelle: Cercoa, 2 rue Henry Dunant 94320 Thiais (France).

TABLEAU I



¹ H RMN ^a																		
	n°	Y	R ¹	R ²	R ³	%	F°C (solvant Rdt recristallisation)	IR			δ signaux en ppm (multiplicité)			constantes de couplage en hertz	analyse			
								ν N—HR ³	ν NH ₂ R ¹	ν C=O	ν P=O	R ¹	R ²			R ³	NH	CH ₂
a	O	Me	PhO	Bzl		100	182–184 (THF)	3300	2700–2500	1670	1220	2.4 (s)	7.15 (s)	4.3 (<i>d,s</i> + D ₂ O): CH ₂ 7.3 (s): C ₆ H ₅	9.2 (s, O + D ₂ O)	3.7 (s)	³ J _{NHCH₂} = 6	
b	O	Me	CHF ₂	Bzl		100	180–183 (THF)	3200	2700–2500	1660	1240	2.6 (s)	6 (<i>sex</i>)	4.4 (<i>d,s</i> + D ₂ O): CH ₂ 7.4 (s): C ₆ H ₅	9.3 (<i>t</i>)	3.8 (s)	³ J _{NHCH₂} = 6 ² J _{PCH} = 22 ² J _{FH} = 50	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ F ₂ P
c ^b	O	H	Ph	C ₆ H ₄ CH ₃		100	240–242 (DMSO)	3270	2660	1675	1180	7.8 (s)	7.3 (s)	7.35 (<i>q</i> , AA'BB'): C ₆ H ₄ 2.2 (s): CH ₃	10.2 (s)	3.9 (s)	J _{AB} = 10	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₂ PS
d ^c	S	H	Ph	C ₆ H ₄ CH ₃		100	202–203 (MeOH)	2250; 3280	—	1670	—	—	—	—	—	—	—	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₂ PS
e ^d	O	Me	Ph	C ₆ H ₄ CH ₃		—	267–269 (MeOH)	3350; 3280	—	1680	—	—	—	—	—	—	—	—

^a spectres pris dans le DMSO d₆;

^b rf 0.65 (amino amide) et 0.06 (acide phénylphosphonique);

^c rf 0.65 (glycyltoluidamide) et 0.2 (acide phénylthiophosphonique);

^d insoluble DMSO d₆ et D₂O.

TABLEAU II



IR									
n°	R ²	R ³	R	% Rdt	F°C (solvant recristallisation)	rf	ν N-HR ³ en cm ⁻¹	ν NH ₃ R ³ en cm ⁻¹	ν C=O en cm ⁻¹
a	Ph	Bzl	C ₆ H ₁₁	—	157–158	—	3580 ^a	2550–2700 ^a	1660 ^a
b	Ph	Bzl	CHMe ₂	85	132–135 ^g (THF)	0.65 ^b 0.71 ^c	3370, 3250	2560	1640 ^d
c	Ph	Bzl	Me	100	95–97 (CHCl ₃ -Et ₂ O)	0.38	3340, 3260	2500–2700	1640

¹ H RMN									
δ signaux en ppm (multiplicité)									
n°	solvant	NMe	CH ₂	NH	R ²	R ³	R	constantes de couplage en hertz	analyse
a	D ₂ O	2.6 (d)	3.7 (d)	—	7.6 (s)	7.45 (s): C ₆ H ₅ 4.5 (s): CH ₂	3 (m): CH 1.3 (mf): CH ₂	³ J _{PCH₂} = 8.3 ³ J _{PCH₃} = 9	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₃ P
b	DMSO d	2.5 (d)	3.35 (d)	8.65 (s)	—	7.25 (s): 2C ₆ H ₅ 4.35 (d,s + D ₂ O): CH ₂	3.1 (m): CH 1.15 (d): CH ₃	³ J _{PCH₂} = 10; ³ J _{PCH₃} = 10 ³ J _{NHCH₂} = 5.5; ³ J _{CHMe} = 6.7	C ₁₉ H ₂₈ O ₃ N ₃ P
	CDCl ₃	2.5 (d)	3.6 (d)	8 (t)	—	7.25 (s): 2C ₆ H ₅ 4.4 (d,s + D ₂ O): CH ₂	2.95 (m): CH 1.05 (d): CH ₃	³ J _{PCH₂} = 7.5; ³ J _{PCH₃} = 8.3 ³ J _{NHCH₂} = 6; ³ J _{CHMe} = 6	
c	CDCl ₃	2.45 ^f (d)	3.5 ^e (d)	8 (s, O + D ₂ O)	7.25 (s)	7 (s): C ₆ H ₅ 4.35 (d,s + D ₂ O): CH ₂	2 ^h (s)	³ J _{PCH₂} = 8; ³ J _{PCH₃} = 9 ³ J _{NHCH₂} = 6	—

^a spectre pris en solution dans le chloroforme;^b isopropylammonium;^c phosphate;^d ν P=O = 1165 cm⁻¹;^e après 24 h 1 singulet à 3.35 (coupure de la liaison P—N¹);^f après 24 h 1 singulet à 2.35 (coupure de la liaison P—N¹);^g F 128–131°C après 2 jours;^h en outre signal à 6.5 ppm (s, O avec D₂O): NH₃⁺.

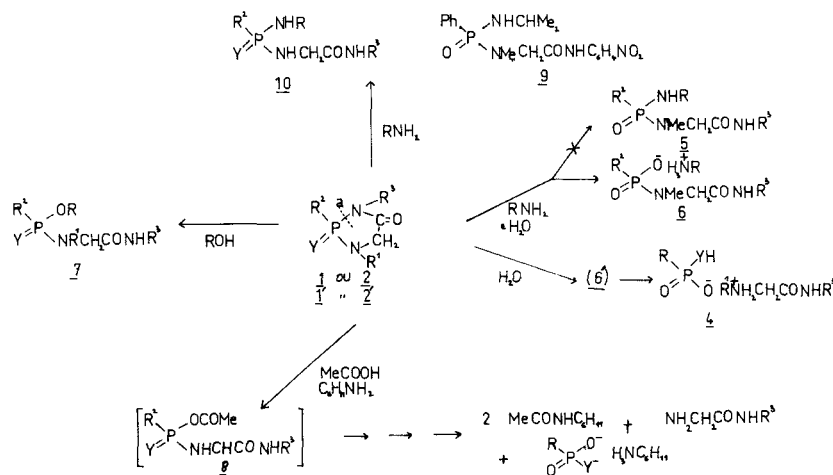


FIGURE 1 Réaction des cycles 1 et 2.

gène stérique est moindre, est plus rapide que celle des cycles substitués ($1 > 2$ et $1' > 2'$). Les cycles oxygénés, dans lesquels la polarité du phosphore est plus importante, sont plus réactifs que les cycles soufrés ($1 > 1'$ et $2 > 2'$). Le cycle 1 est extrêmement sensible à l'humidité ambiante.

En présence de base (en solution dans les amines primaires) les cycles 2 conduisent aux sels 6 (Tableau II) et non aux amides attendus 5. Ceci est sans doute dû à la présence d'une faible quantité d'eau contaminante (des exemples analogues ont été reportés dans la littérature.⁴⁻⁶

Alcoololyse

Elle s'effectue avec la coupure *a* et conduit aux esters 7 (Tableau III). Le cycle 1 est alcoolysé en quelques minutes en présence d'un équivalent de méthanol. Par contre, la réactivité des autres phospholidines 1', 2 et 2', est plus faible. La réaction peut alors être catalysée par les amines, en particulier par les amines primaires (compétition alcoololyse-aminolyse: voir la formation de 7d,g,i). Elle est plus rapide lorsque R^3 est plus électro-attracteur (comparaison des esters 7c et 7e). On n'observe pas de catalyse par les acides.

Acidolyse

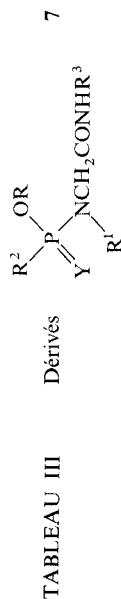
Les phospholidines 2 et 2' sont stables dans l'acide acétique et dans une solution fraîchement préparée de deux équivalents d'HCl anhydre dans le THF. L'acide trifluoroacétique conduit à la libération de

sarcosamide substitué, les spectres de ^1H RMN montrant que la rupture P^2-N^1 s'effectue avant la rupture *a*. Dans le cas du dérivé soufré 1', lorsqu'on effectue la réaction en présence de cyclohexylamine (compétition aminolyse-acidolyse), on isole deux équivalents de N-acétylcyclohexylamide montrant la formation probable d'un anhydride mixte intermédiaire 8 résultant de la coupure *a*.

Aminolyse

Généralement les phospholidines substituées en N^1 2 et 2' ne réagissent pas avec les amines primaires. Des essais de catalyse acide (AcOH , $\text{R NH}_3 \text{ ClO}_4$) nucléophile (Et_3N , imidazole, triazole, diméthylamino-4-pyridine, paranitrophénol, N-hydroxybenzotriazole, N_3^- , Cl^- , I^-), électrophile (LiBr , ZnCl_2 , Ag ClO_4) se sont révélés négatifs. Seul le cycle 2 ayant un meilleur groupe partant paranitroanilide réagit très lentement, avec coupure *a*, pour donner l'amide 9. L'absence de réaction est également observée avec la paratoluidine, la paranitroaniline, la dinitro-2,4 aniline et l'hexaméthylidisilazane.

La réactivité des phospholidines 1 et 1' non substituées en N^1 contraste avec l'inertie des cycles substitués 2 et 2'; la réaction s'effectue en solution dans l'amine, à température ordinaire, dans les mêmes conditions que lors de la synthèse des sels 6, à partir de cycles 2. Elle procède par la coupure *a* et conduit aux amides 10 (Tableau IV). L'aminolyse du dérivé soufré 1' est plus lente que celle du dérivé oxygéné 1. Dans des expériences de compétition, l'acidolyse et l'alcoololyse sont plus rapides que l'aminolyse (voir ci-dessus).



n°	Y	R ¹	R ²	R ³	R	% Rdt	F ³⁵ C (solvant recristallisation)	rf	IR	
									ν N—H en cm ⁻¹	ν C=O en cm ⁻¹
a	O	H	Ph	C ₆ H ₄ Me	Me	100	160-161 (MeOH-Et ₂ O)	0.72	3260	1640 ^a
b	O	H	Ph	C ₆ H ₄ Me	Et	100	130-131 (MeOH-Et ₂ O)	0.80	—	1675
c	O	Me	Ph	C ₆ H ₄ Me	Me	75	108-110 (MeOH-Et ₂ O)	0.78	3260	1670
d	O	Me	Ph	C ₆ H ₄ Me	CHMe ₂	48	168-170 (MeOH)	0.68	3280	1670
e	O	Me	Ph	Bzl	Me	100	huile	0.65	—	—
f	O	Me	PhO	Bzl	Et	100	huile	0.75	3250	1650
g	S	H	Ph	Bzl	Me	100	huile	—	3340	1690
h	S	Me	Me	Me	CHMe ₂	87	huile	0.80	3260	1670
i	S	H	Ph	Bzl	CH ₂ CF ₃	100	huile	—	—	—
j	O	Me	Ph	Bzl	Me	100	huile	—	—	—

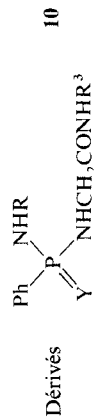
¹H RMN

δ signaux en ppm (multiplicité)

n°	solvant	NH	CH ₂	R ¹	R	R ²	R ³	constantes de couplage en hertz	analyse ou F ³⁵ C (LiH)
a	CDCl ₃	9 (s)	3.3 (d)	2.65 (d)	3.8 (d)	—	—	³ J _{POMe} = 12; ³ J _{PCH₂} = 11 ³ J _{PMe} = 10	160-161° (31) 130-131° (31)
b	CDCl ₃	9.05 (s)	3.8 (d)	2.7 (d)	4.8 (d); CH 1.35 (t, d; + irr 4.8); Me	—	—	³ J _{PCH₂} = 11; ³ J _{PMe} = 9 ³ J _{CHMe} = 7; ⁴ J _{POCHMe} = 7	*C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₂ P
c	CDCl ₃	—	3.7 (d)	2.65 (d)	3.6 (d)	—	—	³ J _{POMe} = 12; ³ J _{CH₂CO} = 10 ³ J _{PMe} = 10; ³ J _{NHCH₂} = 5	C ₁₉ H ₂₅ O ₃ N ₂ P
d	CDCl ₃	7.7 (s)	3.6 (d)	2.6 (d)	4.2 (m); CH ₂ 1.15 (t); CH ₃	—	—	³ J _{PCH₂} = 11.3; ³ J _{PMe} = 10 ³ J _{NHCH₂} = 6; ³ J _{CH₂CH₃} = 6	—
e	CDCl ₃	—	3.65 (d)	—	3.65 (d)	—	—	³ J _{POMe} = 14; ³ J _{NHCH₂} = 5.6 ³ J _{PMe} = 13.5; ³ J _{PMe} = 10.5	—
f	CDCl ₃	6.8 (s)	4 (oct)	2.75 (d)	3.65 (d)	—	—	² J _{PMe} = 15; ³ J _{NHMe} = 5.3 ³ J _{PCH₂CO} = 12.7; ³ J _{POCH} = 12.7	—
g	DMSO d ₆	8.25 (t)	3.6 (d)	5.65 (sext)	4.8 (m, d + irr 1.25); CH 1.25 (q, d + irr 4.8); Me	—	—	⁴ J _{POCHMe} = 1 ³ J _{NHCH₂} = 6; ² J _{PNH} = 10.5	—
h	CDCl ₃	—	3.75 (d)	2.55 (d)	4.35 (m); CH ₂	—	—	³ J _{PMe} = 10; ³ J _{PCH₂CO} = 10 ³ J _{NHCH₂} = 6	—

^a ν P=O: 1195 cm⁻¹.

TABLEAU IV



					IR		
n°	Y	R ³	R	u% Rdt	F°C (solvant recristallisation)	ν N—H en cm ⁻¹	ν C=O en cm ⁻¹
a	O	C ₆ H ₄ Me	Bzl	59	188–189 (EtOH-H ₂ O)	3300, 3260, 3180	1680
b	S	C ₆ H ₄ Me	C ₆ H ₁₁	54	168–168,5 (EtOH-H ₂ O)	3400 ^a , 3350 ^a , 3188 ^a	1680 ^a
c	O	C ₆ H ₄ Me	CHMe ₂	44	140–141 (EtOH-H ₂ O)	3260–3180–3120	1680
d	S	Bzl	C ₆ H ₁₁	48	huile	3250	1650

¹ H RMN							constantes de couplage en hertz	analyse
n°	solvant	CH ₂	NHCH ₂	NHR	NHR ³	Ph		
a	DMSO d ₆	3.55 (q, d: irr 4.85)	4.5 (m)	5.2 (m)	9.9 (s)	$\overbrace{7.8-7.3 \text{ (mf): } 2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}^{7.8-7.3 \text{ (mf): } 2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}$ 2.25 (s): CH ₃ 4 (q, d: irr 5.2): CH ₂	³ J _{PCH₂Ph} = 10; * C ₂₁ H ₂₂ O ₂ N ₂ N ₃ P ³ J _{NHCH₂Ph} = 7 ³ J _{PCH₂CO} = 12; ³ J _{NHCH₂CO} = 6	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₃ P
b	DMSO d ₆	3.5 (q)	4.8 (m)	9.9 (s)	9.9 (s)	$\overbrace{7.8-7.5-7.15 \text{ (mf): } \text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}^{7.8-7.5-7.15 \text{ (mf): } \text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}$ 2.25 (s): CH ₃ 2.9 (mf): CH 1.6–1.1 (mf): CH ₂	³ J _{PCH₂CO} = 12; ³ J _{NHCH₂CO} = 7 ³ J _{PCH₂} = 12; ³ J _{NHCH₂CO} = 7 ³ J _{CHMe} = 6; ⁴ J _{PNHCHMe} = 6	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₃ P
c	DMSO d ₆	3.5 (q, d: + D ₂ O)	4.7 (m, O: + D ₂ O)	9.95 (s)	9.95 (s)	$\overbrace{7.8-7.5-7.15 \text{ (mf): } \text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}^{7.8-7.5-7.15 \text{ (mf): } \text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4}$ 2.3 (s): CH ₃ 3.3 (m): CH 1.1 (t, d: irr 3.3)	³ J _{PCH₂} = 12; ³ J _{NHCH₂CO} = 7 ³ J _{CHMe} = 6; ⁴ J _{PNHCHMe} = 6	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₃ P
d	CDCl ₃	3.6 (d)	—	—	—	$\overbrace{8-7.5-7.25 \text{ (mf): } 2\text{C}_6\text{H}_5}^{8-7.5-7.25 \text{ (mf): } 2\text{C}_6\text{H}_5}$ 4.35 (d): CH ₂ 2.8 (m): CH 1.6–1.35: CH ₂	³ J _{PCH₂CO} = 12 ³ J _{NHCH₂Ph} = 6	

^a en solution dans le chloroforme.

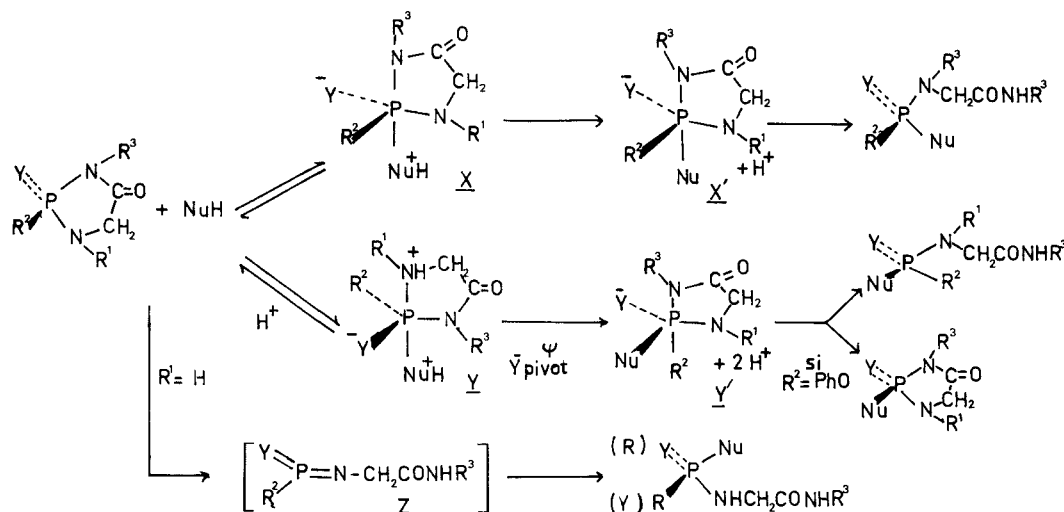


FIGURE 2 Intermédiaires envisageables dans la réaction des cycles 1 et 2 avec les nucléophiles.

DISCUSSION

Dans les cycles pentagonaux incluant le phosphyle, la formation et la décomposition d'intermédiaires pentacoordinés résultant de l'attaque des nucléophiles sur le phosphore sont favorisées par rapport aux dérivés acycliques analogues.^{7,8} Dans le cas des cycles 1 et 2, deux propositions en découlent :

1) l'attaque nucléophile s'effectue au niveau du phosphyle plutôt qu'à celui du carbonyle;

2) la réactivité du phosphore est plus importante que dans les analogues acycliques de 1 et 2. Faute de disposer de tels termes de comparaison, nous sommes conduits à considérer des molécules voisines (phosphoramides, esters phosphoriques (lorsque $R^2 = OR$), N-acyl phosphoramides). Dans le cas des N-acyl phosphoramides un nombre limité de données est disponible;⁹⁻¹⁴ cependant, il faut noter que seule la coupure *a* résultant de l'attaque sur le phosphore est décrite ($>P(O)-N^+-C(=O)-$), ce qui va dans le même sens que la proposition 1).

L'attaque au niveau du phosphore ne permet pas de préjuger laquelle des liaisons P^2-N^3 , P^2-N^1 ou P^2-OR est rompue; ceci dépend de la nature et de l'évolution des complexes pentacoordinés formés. En application des règles connues de stabilité de ceux-ci,¹⁵ deux structures X et Y peuvent être envisagées (Figure 2). Dans le premier cas, la forme amphotère ne peut subir de pseudorotation^{7,15} et le nucléophile reste donc en position

apicale; après déprotonation, et, le cas échéant, reprotonation de l'amide, l'expulsion du groupe $>N^3CO-$ à partir de l'intermédiaire formé correspond à la coupure *a*. Dans le deuxième cas, après protonation préalable, le groupe le plus électro-attracteur devient l'azote N^1 et l'intermédiaire à la structure Y; celui-ci peut se décomposer soit directement, avec coupure P^2-N^1 , soit, après pseudorotation conduisant à Y', avec coupure $1^{\circ}P-OR$ (conservation du cycle) ou P^2-N^3 (*a*).

Dans le cas des phospholidines 1 et 1' non substituées, un mécanisme concurrent d'élimination-addition¹⁶ conduisant à la coupure *a*, avec formation d'un intermédiaire phosphorimide Z, peut également avoir lieu.

Les résultats expérimentaux peuvent être rationalisés à partir des considérations précédentes.

Les propositions 1) et 2) sont vérifiées dans le cas de l'alkoolyse et de l'hydrolyse; en outre seule la coupure *a* est observée†: on peut en déduire que

† en particulier, il faut noter l'ouverture, et non la conservation, des cycles esters de phényle (voir 7f), excluant le passage par un intermédiaire Y' et l'absence de rupture de la liaison P^2-N^1 , excluant la décomposition directe, ou après pseudorotation, du complexe Y. Ceci contraste avec les résultats de Cooper *et al.*¹⁸ et Brown *et al.*¹⁹ qui observent cette rupture dans le cas de cycles voisins. Cette différence peut être attribuée à la plus faible basicité de l'azote N^1 (voir la résistance des cycles à l'acidolyse et l'absence de catalyse acide) ou à des effets stériques (attaque du côté le moins encombré de la molécule *i.e.*, ici, à l'opposé de l'azote N^3).

la réaction passe par la formation de l'intermédiaire **X**. La catalyse basique observée peut intervenir lors de la formation ou (et) lors de la décomposition du complexe **X**. La plus faible réactivité des cycles **2**, non substitués en N^1 , comparée à celle de ceux substitués **1**, est plus facilement expliquée par la gêne stérique apportée par le groupe méthyle (et aussi suivant Hamer¹⁷ par la diminution de l'électrophilie du phosphore) que par l'intervention d'un intermédiaire **Z** (réaction extrêmement rapide même en l'absence de base).

Dans le cas de l'aminolyse, la proposition 2) n'est pas vérifiée. La comparaison avec les dérivés acycliques les plus proches¹³ montre une diminution considérable de la réactivité, allant jusqu'à l'absence de réaction, dans le cas de cycles **2**, vis-à-vis des amines. Plusieurs interprétations peuvent être envisagées:

1) La recyclisation spontanée du produit d'ouverture **5** est à exclure car un modèle de celui-ci ($R^2 = OPh$; $Y = O$; $R = C_6H_4Me$; $R^3 = Bzl$) préparé par une autre voie,³¹ est stable dans les conditions de la réaction.

2) Le phosphore centre "dur"²⁰⁻²¹ réagit plus difficilement avec les amines qu'avec les alcools (interprétation proposée,³ mais peu satisfaisante,²² pour expliquer la régiosélectivité de l'ouverture des cycles **3**. Ceci paraît peu probable: les amines aliphatiques primaires sont des bases dures²³ comme les alcools, ce qui ne doit pas entraîner une différence aussi considérable de réactivité; de même la dureté du phosphore dans les cycles **1** et **2** est *a priori* comparable et pourtant les cycles **1** sont aminolysés, à la différence des cycles **2**; enfin, lorsque la dureté du phosphore est réduite (cycles thiophosphonés) on n'observe pas plus d'aminolyse que lorsqu'elle est importante (dérivés où $R^2 = CHF_2$).

3) Le groupe amide $>N^3CO-$ doit être déplacé sous forme neutre plutôt que sous forme d'anion et le nucléophile réagit alors sous forme anionique; ceci est facile avec l'eau et les alcools, mais improbable dans le cas des amines. Toutefois ces échanges de proton n'apparaissent pas être le facteur le plus important contrôlant la réactivité: on n'observe pas de variation de celle-ci lorsqu'ils sont facilités (essais de catalyse acide de l'aminolyse), ou défavorisés (alcoolyse en milieu aprotique avec juste la quantité stoechiométrique d'alcool); de plus on observe une variation considérable des rapports aminolyse/alcoolyse: rapport très important avec

les dérivés acycliques,¹³ faible avec les cycles **1** et nul avec les cycles **2**, alors qu'il devrait être nul dans tous les cas; enfin, le site de protonation le plus probable est l'azote N^1 , devant conduire à la coupure non observée P^2-N^1 , ou l'hétéroatome Y , mais pas l'azote N^3 ou l'oxygène du carbonyle.¹⁰

4) Les rapports aminolyse/alcoolyse différents peuvent s'interpréter plutôt par l'intervention de mécanismes réactionnels différents. Le complexe **X** étant formé avec les alcools, il en est de même, à plus forte raison, avec les amines plus nucléophiles. La formation d'un tel complexe a été récemment reportée.²⁴ Sa décomposition passant par l'anion **X'**, ayant l'amine en position apicale, est défavorisée, ce groupe étant peu apicophile:^{16,19,25,26} dès lors la réaction rétrograde. Par contre, avec les alcools et l'eau, groupes plus apicophiles, l'anion **X'** conduisant aux produits d'ouverture **6** et **7** se forme. L'isolement du paraniroanilide **9** montre qu'un intermédiaire **X** est formé, dont la décomposition directe est possible en raison de la présence du bon groupe partant. L'aminolyse des cycles non substitués **1** est due à la formation d'un intermédiaire phosphorimide **Z**, impossible avec les cycles **2**. Le mécanisme d'élimination-addition intervenant dans ce cas est généralement observé avec les phosphoramides ayant un bon groupe partant²⁸ mais pourrait être favorisé ici par la tension de cycle²⁷ et l'acidité du groupe $>P(O)-NHR^1-$ liée à la faible basicité, de l'azote N^1 .

L'alcoolyse des cycles **1** s'effectue plutôt par le mécanisme d'addition élimination (intermédiaire **X**) et est plus facile que l'aminolyse. Le rapport aminolyse/alcoolyse très élevé observé avec les dérivés acycliques,¹³ résulte plutôt d'un mécanisme $SN_2(P)$ ²⁸⁻²⁹ où le nucléophile contrôle la réactivité, que d'une addition-élimination avec pseudorotation, celle-ci restant relativement lente.³⁰

La dernière interprétation (4) nous paraît la plus satisfaisante, d'autant qu'elle est renforcée par l'étude de l'aminolyse des cycles dérivés du propionamide²² et de l'oxalamide;³⁰ celles-ci font l'objet des deux publications suivantes.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mr le Professeur M. Vilkas pour l'intérêt porté à ce travail; MM. P. Savignac, P. Millet, Mme M. Laloi pour de fructueuses discussions; Mme J. Sainton pour les spectres de 1H RMN pris sur le Jéol C 60 H. Ce travail a bénéficié d'une partie du contrat D.G.R.S.T. No. 75-1-0862.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. La chromatographie analytique est effectuée sur couche mince de gel de silice 60 sans indicateur fluorescent (Merck No. 5721) à l'aide du mélange éluant: *n* butanol/éthanol/ammoniaque concentrée *d* = 0.90/eau (4/4/1/1; v/v). La révélation est assurée par trois réactifs employés successivement: ninhydrine en solution acétonique à 0.1 % (amines); chlore³²-tolidine³³ (amides); acide molybdique-H₂S (phosphore).³⁴ Les spectres IR sont pris à l'aide des appareils Perkin-Elmer 257 ou Beckman Acculab 4, les produits solides étant, sauf indication contraire, en suspension dans le nujol, et les liquides sous forme de film. Les spectres RMN du proton sont pris à des concentrations ~0.4 M, à l'aide des appareils Jéol C 60 H ou Perkin-Elmer R 32. En cas de massifs (*mf*) ou de multiplets (*m*) non symétriques, les déplacements chimiques indiqués correspondent aux pics de plus grande intensité. Lorsque le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, les valeurs trouvées en CHNP (et le cas échéant halogènes et soufre) correspondent à celle de la formule à ±0.2%, près lorsqu'elle est affectée en exposant d'un astérisque.

1 Hydrolyse

(a) *En milieu acide.* A une solution de 1 mmole des cycles **1** ou **2** dans 5 cm³ de THF, on ajoute 5 cm³ d'eau. Après 12 h le mélange réactionnel est concentré à sec et le sel **4** est recristallisé.

(b) *En présence d'amines primaires.* A 1 mmole des cycles **2**, on ajoute 3 cm³ d'une solution aqueuse d'amine à 30 %: après 2 mn tout le cycle est dissout (le chromatogramme montre que la réaction est terminée). On concentre à sec et recristallise les sels **6**. Ceux-ci sont également isolés après dissolution de 1 mmole des cycles **2** dans 1 cm³ d'amine primaire et essorage du précipité formé, progressivement, après plusieurs semaines. Le sel **6b** est également isolé après réaction dans les tampons phosphate de pH 10.7 et 8.4.

2 Alcoololyse

(a) *En milieu neutre.* 1 mmole des cycles **2** est dissoute dans 3 cm³ d'alcool. Les esters **7d,j** ne sont pas détectés (IR) après 24 h; les esters **7c,e** sont partiellement formés (chromatographie) après 4 h (Rdts respectifs de ~33 et 20 %). A une solution dans 0.5 cm³ de CDCl₃ du cycle **1**, on ajoute 1.2 eq de MeOH ou d'EtOH en solution dans le CDCl₃. Les esters **7a,b** formés quantitativement en moins de 3 mn sont isolés après concentration à sec de la solution et recristallisés. Dans les mêmes conditions, avec le cycle **1'**, seulement 5 % de l'ester **7g** est formé, après 24 h.

(b) *En présence d'amines.* La formation partielle (voir 2(a)) des esters **7c,e,g**, est achevée en moins de 3 mn par addition respectivement de 0.5 cm³, de plusieurs gouttes de NEt₃ et de 0.5 eq d'isobutylamine. Les esters **7d,j,h,i** sont formés, respectivement, en moins de 2 h en présence de 1.3 eq de benzylamine, après 18 jours (demi-réaction: 3 jours) en présence de 2.8 eq de CF₃CH₂OH et 0.12 eq de NEt₃, après 3 jours (~20 % de réaction (chromatographie) après 2 h) en présence d'un mélange de 5 cm³ de MeOH et de 1 cm³ de NEt₃ et en moins de 2 jours en présence d'une solution dans le CH₂Cl₂ de 8 equiv. d'isopropanol et d'isopropylamine. Les mélanges réactionnels sont concentrés à sec, triturés dans l'eau (seul **7d** cristallise), séparés de surnageant et séchés jusqu'à poids constant.

(c) *En présence d'acides.* La formation de l'ester **7c** dans le CDCl₃ est achevée après 2 semaines en présence de 1.6 eq de MeOH et de CF₃COOH ou de 1.9 eq de MeOH et 0.2 eq d'HCl; elle est partielle après 40 h dans un mélange 1/1 de MeOH et d'AcOH: le spectre IR du résidu réactionnel montre 2 bandes d'absorption du carbonyle en rapport ~ 1/1 à 1715 cm⁻¹ (cycle de départ) et 1675 (produits d'ouverture); la chromatographie permet de détecter 3 produits phosphorés de rf 0.78 (**7e**), 0.40 (acide **6** résultant de l'hydrolyse sur la plaque) et 0.47 (sel de l'ester méthylique de l'acide phénylphosphonique du sarcosamide de benzyle). Ce dernier produit est isolé par cristallisation sélective dans l'Et₂O: rdt 13 %; IR: 3220 (N—H), 2600 (NH₂), 1680 (C = O), 1205 (P = O) cm⁻¹; RMN (DMSO d₆): δ 9.12 (*s*, disparaît avec D₂O, NH), 7.7 + 7.25 (*mf* + *s*, 2 C₆H₅), 4.35 (*d*, ³J_{NHCH₂} = 6, *s* avec D₂O, CH₂Ph), 3.7 (*s*, CH₂CO), 3.35 (*d*, ³J_{POMe} = 11, OMe), 2.6 (*s*, NMe).

3 Aminolyse

0.7 mmole des cycles **1** et **1'** est facilement dissoute dans 1 cm³ d'amine primaire contenant dans le 2ème cas 1 goutte de NEt₃. La solution est concentrée à sec après 15 h (**1**) et 3 jours (**1'**) et le résidu est trituré dans l'éther. Les amides **10a,b,c**, sont essorés et recristallisés; la solution étherée de l'amide **10d** est filtrée, concentrée et purifiée sur plaque préparative de gel de silice Merck PF 254 (éluant AcOEt-cyclohexane 1/1).

L'amide **10a** est également formé dans le CDCl₃ (il cristallise après 30 mn); le spectre RMN du surnageant montre que lorsqu'on opère avec 0.8 eq de BzNH₂, il reste après 15 h, 0.6 eq du cycle **1** n'ayant pas réagi. Le paranitroanilide **9** est isolé (rdt 82 %) après dissolution complète (8 jours) de 1 mmole du cycle **2** correspondant dans 1 cm³ d'isopropylamine, par concentration à sec de la solution et trituration du résidu dans l'eau. Pour l'analyse, le produit brut, dissout dans 30 cm³ de CHCl₃, est purifié par deux extractions avec 20 cm³ d'une solution d'acide citrique à 10 % et de bicarbonate 0.5 M; la phase organique est rincée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée (Na₂SO₄) et concentrée à sec; après addition de 3 cm³ d'éther, le produit **9** cristallise: F 181–3°C; rf = 0.75; IR 3350 (N—H), 1685 (C = O) cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 10.7 (*s*, disparaît avec D₂O, NH), 7.9 (*q*^{AB}, J_{AB} = 9.35 Hz, C₆H₄), 3.9 (Oct. ABX, CH₂), 3.4 (*m*, CH), 2.75 (*d*, ³J_{P_{NMe}} = 9 Hz), 2.6 (*d* large, ²J_{P_{NH}} = 10, disparaît avec D₂O, NHCH), 1.55 (*d*, ³J_{P_{CMe}} = 15, CMe), 1.25 (*q,d* avec D₂O, ³J_{CHCH₃} = 6.7 Hz, ⁴J_{P_{CHCH₃}} = 2.2 CHMe₂); Analyse C₁₃H₂₂O₄N₄P.

4 Acidolyse

(a) *En absence d'amines.* La trifluoroacétolyse du cycle **2** (R² = pH, R³ = Bzl) est terminée au bout de 30 jours (demi-réaction: 4 jours); il y a uniquement libération de sarcosyl-benzylamide préparé par ailleurs²: RMN (CF₃COOH) δ 7.55 (*mf*, C₆H₅PO), 7.3 (*s*, C₆H₅/CH₂), 4.3 (*d*, ³J_{NHCH₂Bzl} = 5, CH₂/Ph), 3.8 (*t*, ³J_{NHCH₂CO} = 5, CH₂CO), 3.1 (*s*, NH₂), 2.7 (*t*, ³J_{NHMe} = 5, CH₃). De même, dans le DMSO d₆ après 15 h (demi-réaction: 30 mn) en présence de 4 eq d'HBr; dans ces conditions on observe en outre un signal (*s*) à 9 ppm (NH CH₂Bzl).

(b) *En présence d'amines.* 131 mg (0.5 mmole) de **1'** sont dissous dans 5 cm³ d'acide contenant 0.5 cm³ (4.12 mmoles) de cyclohexylamine. La chromatographie montre que la réaction est terminée après 24 h. Après 2 semaines, la solution est

concentrée à sec et le résidu est dissout dans 20 cm³ d'AcOEt. Après traitement comme pour la préparation de 9, on isole par cristallisation dans 2 cm³ d'AcOEt 130 mg (0.9 mmole) d'acétyl cyclohexylamide: F 102–104°C (litt³⁵ 106.5°C); rf = 0.67 (ne se révèle pas avec le réactif molybdique-H₂S); IR 3260, 3080 (N—H), 1620 (C = O) cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 6.15 (s, NH), 3.8 (m, CH), 2 (s, CH₃), 1.65–1.2 (mf, CH₂).

ANALYSES ELEMENTAIRES

4b: C₁₁H₁₇O₄N₂F₂P (4 Tableau 1)

cal. %:	C	42.58	H	5.32	N	9.03	P	9.98	F	12.25
tr. :		43.34		5.27		9.25		10.05		12.25

4c: C₁₅H₁₉O₄N₂P

cal. %:	C	55.89	H	5.34	N	8.69	P	9.61
tr. :		55.81		5.99		8.69		9.81

4d: C₁₅H₁₉O₃N₂PS

cal. %:	C	53.24	H	5.66	N	8.28	P	9.66	S	9.47
tr. :		53.40		5.59		8.41		9.12		9.61

7c: C₁₇H₁₈O₃N₂P (7 tableau 3)

cal. %:	C	61.44	H	6.37	N	8.43	P	9.32
tr. :		61.40		6.38		8.47		9.24

7d: C₁₉H₂₅O₃N₂P

cal. %:	C	63.32	H	6.39	N	7.77	P	8.59
tr. :		63.12		6.90		7.95		8.83

6a: C₂₂H₃₀O₃N₃P (6 tableau 2)

cal. %:	C	63.29	H	7.73
tr. :		63.15		7.79

6b: C₁₉H₂₈O₃N₂P

cal. %:	C	60.47	H	7.47	N	11.13	P	8.21
tr. :		58.56		7.61		10.69		9.38

10a: C₂₁H₂₂O₂N₃P (10 tableau 4)

cal. %:	C	67.15	H	6.15	N	10.68
tr. :		67.09		6.16		10.82

10b: C₂₁H₂₈O₂N₃P

cal. %:	C	65.43	H	7.32	N	10.91
tr. :		65.56		7.30		10.88

10c: C₁₈H₂₄O₂N₃P

cal. %:	C	62.58	H	7.00	N	12.17
tr. :		62.38		6.82		12.09

9: C₁₃H₂₁O₄N₃P

cal. %:	C	47.55	H	6.44	N	17.07	P	9.43
tr. :		47.47		6.39		16.92		9.23

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Mulliez, *Tetrahedron Letters*, 2351 (1974).
2. M. Mulliez et M. Wakselman, *Synthesis*, 478 (1977).
3. P. C. Crofts, *Organic Phosphorus Compounds* (Wiley-Interscience, New York, 1973), Vol. 6, p. 51 et référence citées.
4. H. Tolkmith et E. C. Britton, *J. Org. Chem.*, **24**, 705 (1959).
5. G. Sosnovsky et M. Konieczny, *Z. Naturforsch.*, **32b**, 1048 (1977).
6. G. K. Fedorova, I. N. Kononenko, L. S. Moskalevskaya, et A. V. Kirsanov, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, **47**, 2013 (1977).
7. F. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.*, **1**, 70 (1968).
8. D. G. Gorenstein, B. A. Luxon et J. B. Finlay, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 8048 (1977).
9. L. Zioudrou, *Tetrahedron*, **18**, 197 (1962).
10. B. Halman, A. Lapidot et D. Samuel, *J. Chem. Soc.*, (C), 3158 (1961).
11. G. W. Kenner, H. Khorana et R. J. Stedman, *J. Chem. Soc.*, 673 (1953).
12. M. I. Kabachnik et V. A. Gilyarov, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R. div. Chem. Sci.*, 809 (1959).
13. G. Sosnovsky et M. Konieczny, *Synthesis*, 618 (1977).
14. A. N. Pudovik, V. K. Khairullin, et G. V. Dimitrieva, *J. gen. Chem. U.S.S.R.*, **40**, 2019 (1970).
15. voir par ex.: I. Ugi et F. Ramirez, *Chem. Brit.*, **8**, 198 (1972).
16. voir par ex.: A. Williams et K. T. Douglas, *Chem. Rev.*, **75**, 627 (1975).
17. N. K. Hamer et R. D. Tack, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1184 (1974).
18. D. B. Cooper, J. M. Harrison et T. D. Inch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1969 (1977).
19. C. Brown, J. A. Boudreau, B. Hewitson et R. F. Hudson, *J. Chem. Soc., Perkin II trans*, 888 (1976).
20. C. Borecki, J. Michalski et S. Musierewicz, *J. Chem. Soc.*, 4081 (1958).
21. J. Michalski, *Rocz. Chem.*, **29**, 960 (1955).
22. M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur*, 1979.
23. T. L. Ho, *Chem. Rev.*, **75**, 1 (1975).
24. F. Ramirez, M. Nowakowski et J. F. Marecek, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 4330 (1976).
25. S. Tripett, *Phosphorus and Sulfur*, **1**, 88 (1976).
26. J. W. Cooper, M. J. Parrot et B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin II trans*, 730 (1977).
27. C. J. Stirling, *Chem. Rev.*, **78**, 517 (1978).
28. A. J. Kirby et S. G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorus* (Elsevier 1967) p. 371.
29. J. Emsley et D. Hall, *Phosphorus Chemistry* (Harper and Row, 1976). p. 319.
30. M. Mulliez, 3
31. M. Mulliez, à paraître.
32. R. H. Mazur, B. W. Ellis et P. S. Camarata, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1619 (1962).
33. F. Reindel et W. Hoppe, *Chem. Ber.*, **87**, 1103 (1954).
34. A. Lamotte, A. Francina et J. C. Merlin, *J. Chromatog.*, **44**, 75 (1969).
35. R. L. Shriner et R. C. Fuson, *The systematic identification of organic compounds* (Wiley, 1948).