

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>

SYNTHESE DE TRIOXO-2,4,5-DIAZA-1,3-PHOSPHOLIDINES-2-TRISUBSTITUEES ET REACTIONS AVEC LES ALCOOLS ET LES AMINES

M. Mulliez^a

^a Centre d'Etudes et de Recherches en Chimie Organique Appliquée, THIAIS, France

To cite this Article Mulliez, M.(1980) 'SYNTHESE DE TRIOXO-2,4,5-DIAZA-1,3-PHOSPHOLIDINES-2-TRISUBSTITUEES ET REACTIONS AVEC LES ALCOOLS ET LES AMINES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 8: 1, 27 — 35

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648008078157

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078157>

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.

SYNTHESE DE TRIOXO-2,4,5-DIAZA-1,3-PHOSPHOLIDINES-2-TRISUBSTITUEES ET REACTIONS AVEC LES ALCOOLS ET LES AMINES

M. MULLIEZ†

*Centre d'Etudes et de Recherches en Chimie Organique Appliquée, 2 à 8, rue Henry Dunant
94320 THIAIS (France)*

(Received March 5, 1979)

Les trioxo-2,4,5-diaza-1,3-phospholidines-2-trisubstituées, **3**, sont synthétisées par réaction, en absence de base, du chlorure d'oxalyle avec les phosphordiamides primaires **1**. Les cycles **3** sont ouverts avec rupture d'une liaison >P(O)-N'CO- par les alcools et >P(O)-N'-CO- par les amines. Ces résultats sont interprétés par la formation d'un complexe pentacoordiné **X** dont la décomposition, dans le cas des amines, est plus lente que l'attaque au niveau de l'un ou l'autre des carbonyles.

The 2,4,5-trioxo-1,3-diaza-2-phospholidine trisubstituted, **3**, are synthesized in the absence of any base, by the reaction of oxalyle chloride on the primary phosphordiamides **1**. The **3** cycles are opened with a >P(O)-N'CO- bond cleavage in the presence of alcohols and a >P(O)-N'-CO- one in the presence of amines. It can be assumed from the results that - pentacoordinate **X** complex is formed, whose breakdown in the case of amines is slower than the attack on one or the other of the carbonyles.

INTRODUCTION

L'intervention du mécanisme d'addition-élimination dans les réactions de substitution nucléophile sur le phosphore tétraédrique, se manifeste par l'absence d'aminolyse dès lors que le complexe pentacoordiné initialement formé par attaque de l'amine sur le phosphore ne peut subir de pseudorotation.¹ Afin de contrôler la validité de cette affirmation, nous avons effectué (voir ci-dessous) l'étude de l'aminolyse, et comme terme de comparaison, de l'alcoolyse, de cycles pentagonaux dans lesquels la pseudorotation de l'intermédiaire est rendue possible.

Nous avons choisi les cycles trioxo-2,4,5-diaza-1,3-phospholidine-2, **3**, (Figure 1): la position privilégiée² où un ligand -N'CO- est axial et l'autre est équatorial, est en effet conservée après pseudorotation de l'intermédiaire (avec interversion de la position de ces ligands). En outre, leur synthèse, à partir de phosphordiamides **1** et du chlorure d'oxalyle en présence de NEt_3 a déjà été

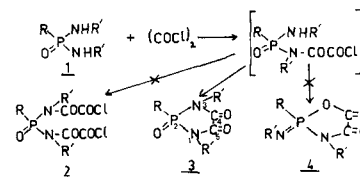


FIGURE 1 Synthèse des trioxo diaza phospholidines

reportée³ (mais sans preuve de structure et limitée aux cas où R' est aromatique). Enfin, cette synthèse présente un intérêt comme approche de deux voies d'accès⁴ aux cycles voisins, dioxo-2,4-diaza-phospholidine-1,3,2-intermédiaires clefs dans notre nouvelle méthode de synthèse peptidique.⁵

Par ailleurs, cette synthèse peut être reliée à celles de cycles obtenus respectivement par action du chlorure d'oxalyle sur les phosphormonoamides primaires⁶ et du glyoxal sur les phosphortriamides primaires.⁷

RESULTATS

1 Synthèse

Les phosphordiamides **1** (Tableau I) sont obtenus suivant deux procédés selon que l'on oppose le

† Ce travail constitue une partie de la thèse de doctorat d'état de M. MULLIEZ, soutenue le 23/2/78 à Orsay (n° d'enregistrement: 1958).

TABLEAU I

$$\text{O} \\ \parallel \\ \text{Phosphordiamides } \mathbf{1} \text{ R-P (NHR')}_2$$

n°	R	R'	% Rdt	F°C (solvant de recristallisation)	IR ν N-H cm ⁻¹	¹ H RMN					F°C (litt.) ou analyse
						δ signaux en ppm (multiplicité)					
						NH	R	R'	constantes de couplage en Hz		
a ^f	PhO	Bzl	94 ^a	112-3° (THF-H ₂ O)	3270 3190	DMSO d ₆ 5.3 ^c (m, O: + D ₂ O)	$\overbrace{7.3-7.2 (m): 3C_6H_5}^{4.1 (q,d: + D_2O):}$ 2CH ₂		³ J _{PCH₂} = 12; ³ J _{CH₂NH} = 6.8	114 ⁸	
b	PhO	Me	93 ^a	103-4° (CHCl ₃ -Et ₂ O)	3320	CDCl ₃ 3.2 (m, O + D ₂ O)	7.2 (s)	2.6 (q,d: + D ₂ O)	³ J _{PCH₃} = 12.3; ³ J _{NHCH₃} = 5.35	103-5 ⁹	
c	EtO	Me	35 ^a	35-8°	—	CDCl ₃ 3.3 (m)	3.9 (m): CH ₂ 1.25 (t): CH ₃	2.5 (d)	³ J _{PNCH₃} = 12; ³ J _{CH₂CH₃} = 7	huile ¹⁰	
d	Ph	Bzl	83 ^a	100-1° (MeOH-Et ₂ O)	3200 3150	CDCl ₃ 3.2 (m)	$\overbrace{7.8-7.4-7.2: 3C_6H_5}^{4.15 (m): 2CH_2}$		—	99 ¹¹	
e	CHCl ₂	Bzl	72 ^a 85 ^b	97-9° (CHCl ₃ -Et ₂ O)	3215 3320 ^d	CDCl ₃ 3.8 (m, O: + D ₂ O)	7.4 (s): C ₆ H ₅ 4.15 (m, <i>oc</i> : ABX + D ₂ O)		—	C ₁₅ H ₁₇ ON ₂ Cl ₂ P	
f	CHF ₂	C ₆ H ₄ Me	68 ^b	173-5° ^a (MeOH-H ₂ O); ν _{0.5} + <i>a, b</i>	3240 ^e	DMSO d ₆ 8.1 (d, O + D ₂ O)	6.4 (<i>sex</i>)	7.1 (s): C ₆ H ₄ 2.2 (s): CH ₃	² J _{PNH} = 11; ² J _{PCHF₂} = 28; ² J _{PCHF₂} = 49	C ₁₅ H ₁₇ ON ₂ F ₂ P	
g	CHF ₂	Bzl	41	75 (EtOH-H ₂ O)	3240	DMSO d ₆ 5.3 (m)	6.0 (<i>sex</i>)	7.3 (m): C ₆ H ₅ 4.0 (q): 2CH ₂	² J _{PCHF₂} = 24 ² J _{PCHF₂} = 49 ³ J _{CH₂NH} = 7.3 ³ J _{PCH₂} = 10.5	C ₁₅ H ₁₇ ON ₂ F ₂	
h ^e	PhO	C ₆ H ₄ Me	85 ^b	140° (MeOH)	3470 3170	CDCl ₃ 6.45 (d)	7.15 (s)	6.95(s): C ₆ H ₄ 2.2 (s): CH ₃	—	—	

^a par méthode A;^b par méthode B;^c δ NH = 3.25 (CDCl₃);^d ν P=O = 1210 cm⁻¹;^e ν P=O = 1220-1206 cm⁻¹;^f rf = 0.81;^g rf = 0.87.

dichlorure d'acide phosphoré à une amine primaire prise en excès (4 equiv.) (méthode A) ou à un mélange d'amine primaire (2 equiv.) et de pyridine (méthode B). La méthode B donne des produits plus purs et avec meilleurs rendements.

Le chauffage au reflux du benzène ou du toluène du phosphordiamide **1** et du chlorure d'oxalyle conduit à la formation du cycle trioxo-2,4,5-diaza-1,3-phospholidine-2-trisubstitué **3**, (Tableau II). L'avancement de la réaction est suivi par l'évolution d'HCl. Suivant la sensibilité du phosphordiamide **1** à l'acidolyse, les rendements s'échelonnent de 18 à 90%. Avec les phosphordiamides **1** particulièrement sensibles, l'addition progressive du diamide **1** au mélange réactionnel permet d'augmenter sensiblement le rendement (de 15 à 71% pour **3d**). On observe toujours la cyclisation et nous n'avons jamais isolé de produit **2** résultant de l'attaque de deux équivalents de chlorure d'oxalyle.

Les cycles **3** sont solides cristallisés, solubles dans les solvants organiques usuels (THF, CH_2Cl_2) et insolubles dans l'hexane. Ils sont distillés sans décomposition et conservés à l'abri de l'humidité (les dérivés méthylés **3b,c** doivent être utilisés juste après leur synthèse).

La réaction de N acylation conduisant à **3**, et non de O acylation conduisant à **4**, est établie sans ambiguïté par l'étude spectrale: en IR, on observe une bande unique à 1740 cm^{-1} correspondant au carbonyle et en ^1H RMN, un doublet à 3,10 ppm ($^3J_{\text{PM}} = 10.6\text{ Hz}$) avec les cycles méthylés **3b,c** et un octuplet (spectre ABX) à 4.55 ppm avec les cycles benzylés **3a,d** (la non-équivalence des 2 protons benzyliques a déjà été observée dans le cas de dioxo-2,4-diaza-phospholidine¹² et de dérivés de la dibenzylamine¹¹ et est assez générale avec les dérivés du phosphore tétraédrique).¹³ On ne peut, toutefois, exclure l'attaque primaire du chlorure d'acide sur l'oxygène du phosphyle, comme avec d'autres phosphoramides,^{6,14,15} le produit ainsi formé évoluant vers celui plus stable N acylé.

2 Alcoololyse

Les trioxo-2,4,5-diaza-1,3-phospholidine-2,3, sont aisément alcoolysées avec rupture d'une liaison $\text{P}(\text{O})-\text{N}'\text{CO}$. En présence de méthanol seul, la réaction se limite à la rupture d'une seule liaison $\text{P}-\text{N}$ et l'on isole les esters méthyliques **5** (Tableau III). Si on ajoute une amine tertiaire, la réaction est catalysée mais il y a ensuite soit

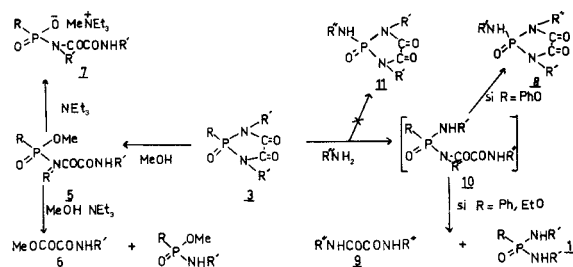


FIGURE 2 Réactions des cycles **3** avec les alcools et les amines.

rupture de la liaison $\text{P}(\text{O})\text{N}'-\text{CO}$ par attaque au niveau du carbonyle avec formation de l'ester méthylique de l'acide oxamique substitué **6**, soit formation du sel **7** résultant de l'alkylation de l'amine (Figure 2). Les alcools encombrés, tel l'isopropanol, ne réagissent pas (avec **3a**) même après reflux prolongé en présence de NEt_3 .

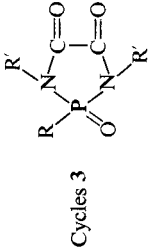
3 Aminolyse

Les cycles esters de phényle **3a,b** réagissent quasi-instantanément avec les amines primaires peu encombrées. Il y a libération de phénol et formation d'autres cycles diaza trioxo phospholidine (Tableau III) (1 bande unique à 1750 cm^{-1} correspondant au carbonyle). Ceux-ci ont la structure **8** et non celle **11**, résultant de la substitution directe: les spectres de ^1H RMN montrent deux types de signaux correspondant à deux groupes R' différents, l'un étant couplé uniquement avec le phosphore et l'autre l'étant aussi avec le proton porté par l'azote. La tertibutylamine ne réagit pas, de même que la diméthyl- et la diéthylamine, et la paratoluidine, avec le cycle **3a**.

Avec les autres cycles **3c,d**, sans le bon groupe partant $-\text{OPh}$, l'oxalamide symétrique **9** et le phosphordiamide **1** sont formés.

Ces résultats montrent que tous les cycles **3** sont d'abord ouverts avec rupture d'une liaison $\text{P}(\text{O})\text{N}'-\text{CO}$ par attaque des amines au niveau du carbonyle. Le dérivé formé **10**, non isolé, évolue différemment selon la substitution du phosphore pour donner: soit très rapidement les produits **8** de recrystallisation, soit plus lentement, les dérivés **9** et **1** avec rupture de la 2ème liaison $\text{P}(\text{O})\text{N}'-\text{CO}$ (à comparer avec la formation de l'ester amide **6**).

TABLEAU II



n°	R	R'	% Rdt	F ¹³ C (solvant de recristallisation)	IR ν C=O en cm ⁻¹	¹ H RMN					constantes de couplage en Hz	analyse	
						solvant	δ signaux en ppm (multiplicité)						
							R	R'					
a ^a	PhO	Bzl	68	107-9 ^b (EtOH)	1745	CDCl ₃	$\overbrace{7.2-6.55\ (mf)}^{C_6H_5}$; 4.65 (oct); CH ₂				—	*C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₄ P	
b	PhO	Me	68.5	117-8 (C ₆ H ₆)	1750	DMSO d ₆	7.35 (s)	3.1 (d)			³ J _{PCH₃} = 10.6	C ₁₀ H ₁₁ O ₄ N ₂ P	
c	EtO	Me	90	110-3 (C ₆ H ₆)	1740	CDCl ₃	4.3 (oct); CH ₂ 1.4 (t); CH ₃		3.05 (d)			³ J _{PCH₂} = 10.2; ³ J _{CH₂CH₃} = 7.1	C ₆ H ₁₁ O ₄ N ₂ P
d	Ph	Bzl	18 ^c	127-30 (MeOH)	1740	CDCl ₃	7.2 (mf)	4.55 (oct)				³ J _{PCH₃} = 9.05	C ₂₂ H ₁₉ O ₃ N ₂ P

^a rf = 0.37 (hydrolyse sur la plaque)
^b Eb₀₁, 225°C;
^c Rdt 71 % avec addition progressive de **Id**.

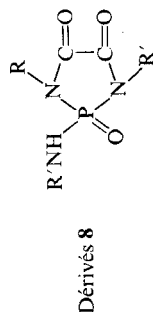
$$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{OMe} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N}-\text{COCONHR}' \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{R} \quad \text{R}' \end{array}$$

Esters **5**

n°	R	R'	R ₂	Rdt	F ^o C (solvant de recristallisation)	rf	IR			1H RMN				analyse
							ν NRC=O en cm ⁻¹	ν O=CNHR'	ν N-H en cm ⁻¹	δ signaux en ppm (multiplicité)			constantes de couplage en Hz	
										solvant	OMe	R		
a	PhO	Bzl	qtif	huile	0.48	1730	1650	3240	CCl ₄	3.6 (d)	7.1 (mf): 3 C ₆ H ₅ 4.85 (d): CH ₂ NCO 4.3 (d.s.: + D ₂ O): CH ₂ NH	³ J _{PCH₃} = 12; ³ J _{PCH₂NCO} = 12; ³ J _{NHCH₃} = 5	—	
b	PhO	Me	91	86-8 (Et ₂ O)	0.43	1730	1660	3260	CDCl ₃	3.95 (d)	7.35 (mf) 3.2 (d): CH ₃ NCO 2.9 (d.s.: + D ₂ O): CH ₃ NH	³ J _{POCH₃} = 12; ³ J _{PCH₃NCO} = 8; ³ J _{NHCH₃} = 5	C ₁₁ H ₁₅ O ₅ N ₂ P	
c	EtO	Me	qtif	97-8 (MeOH- Et ₂ O)	0.66	1730	1670	3280	CDCl ₃	3.9 (d)	4.35 (m): CH ₃ CO CH ₂ 2.9 (d.s.: + D ₂ O): 1.35 (t): CH ₃ NH ^a CH ₃	³ J _{POCH₃} = 11.7; ³ J _{PCH₃NCO} = 7.7; ³ J _{NHCH₃} = 5 ³ J _{CH₂CH₃} = 7	C ₇ H ₁₅ O ₅ N ₂ P	
d	Ph	Bzl	83	85-7 (Et ₂ O)	0.68	—	1660	3270	CCl ₄	3.7 (d)	7.7-7.5-7.3: (mf): 3C ₆ H ₅ 5 (m): CH ₂ NCO 4.4 (d.s.: + D ₂ O): CH ₂ NH	³ J _{PCH₃} = 12	C ₂₃ H ₂₃ O ₄ N ₂ P	

^a $\delta_{\text{NH}} = 7.05 (\tau)$.

TABLEAU IV



n°	R'	R	% Rdt	F°C (solvant de recristallisation)	rf	IR		1HRMN					Analyse
						ν N-H en cm-1	ν C=O en cm-1	δ signaux en ppm (multiplicité)					
								R	NR'CO	HNR'	constantes de couplage en Hz		
a	Bzl	Me	81	132-4 (EtOH)	0.58	3240	1740	DMSO d6	2.75 (d)	$\overbrace{7.3 (mf): C_6H_5}^{3.9 (q,d: + D_2O)}$ 4.5 (d): CH2 $\overbrace{7.3 (mf): C_6H_5}^{CH_3^b}$ 4.5 (oct ABX) 3.6 (q,d: + D2O)	$\begin{matrix} {}^3J_{PCH_2NCO} = 12; \\ {}^3J_{PCH_2NH} = 13.7; \\ {}^3J_{NHCH_2} = 7.8; \\ {}^3J_{PCH_3} = 9; \\ {}^3J_{PNH} = 13 \end{matrix}$	C17H18O3N3P	
b	Bzl	CHMe2	95	135-7 (THF-Et2O)	0.74	3240	1735	CDCl3	1.3 (q): CH3 4.4 (m): CH	$\overbrace{7.3 (mf): C_6H_5}^{3.75 (q): CH_2}$ 4.4 (oct ABX): CH2	$\begin{matrix} {}^3J_{PCH_2NH} = 12; \\ {}^3J_{NHCH_2} = 6; \\ {}^3J_{CHCH_3} = 6; \\ {}^3J_{PCH} = 1.5 \end{matrix}$	C19H22O3N3P	
c	Bzl	CH2CHMe2	80	132-3 (MeOH)	—	3300	1740	CDCl3	0.85 (d): CH3 3.0 (m)a: CH2 1.90 (m): CH	$\overbrace{7.3 (mf): C_6H_5}^{3.6 (q): CH_2}$ 4.5 (oct): CH2	$\begin{matrix} {}^3J_{PCH_2NH} = 12.7; \\ {}^3J_{NHCH_2} = 7.3 \\ {}^3J_{CHCH_3} = 6 \end{matrix}$	*C20H24O3N3P	
d	Bzl	Bzl	88	204-6 (AcOH)	0.76	3360	1730	DMSO d6		$\overbrace{7.3 (mf): C_6H_5}^{3.8 (d): CH_2^c}$ 4.4 (d): CH2	$\begin{matrix} {}^3J_{PCH_2NH} = 14; \\ {}^3J_{CH_2NCO} = 11; \end{matrix}$	C23H23O3N3P	
e ^b	Me	Bzl	91	127-30 (THF)	0.30	3230	1740	CDCl3	7.4 (s) 4.8 (m ABX)	3.0 (d) 2.3 (q,s: + D2O)	$\begin{matrix} {}^3J_{PCH_2NCO} = 8.7; \\ {}^3J_{PCH_2NH} = 14; \\ {}^3J_{NHCH_3} = 6 \end{matrix}$	*C12H14O3N3P	

^a 16 raies: spectre ABX dédoublé;^b δNH = 6.4 (quint);^c δNH = 6.25 (s).

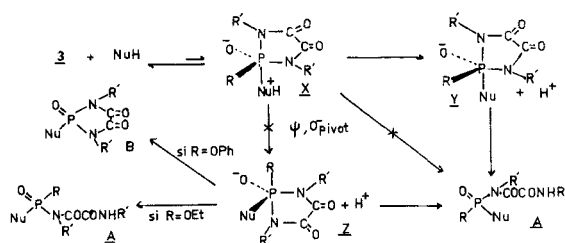


FIGURE 3 Schéma réactionnel pour les réactions de substitution nucléophile sur les cycles 3.

DISCUSSION

Le mécanisme des substitutions nucléophiles sur le phosphore tétraédrique inclus dans un cycle pentagonal est une addition-élimination.¹⁶ Dans le cas de cycles 3, l'addition des nucléophiles ne peut conduire qu'au seul premier intermédiaire X (Figure 3), compte-tenu des règles connues de stabilité des complexes pentacoordinés.² L'étape d'élimination peut s'effectuer *a priori* par 3 voies: une directe (passage de X à A) et deux indirectes avec perte d'un proton, par l'intermédiaire soit de Y soit, avec pseudorotation, de Z (sauf lorsque R = Ph, la position apicale de ce groupe étant défavorisée¹⁷). La décomposition des complexes s'effectue par rupture d'une liaison apicale en fonction de l'apicophilie relative¹⁷ des deux substituants considérés: dans le cas de Z, le produit formé peut être soit B, avec conservation du cycle, lorsque R = OPh (en effet, le groupe >NCO^- expulse le groupe $-\text{OPh}$),⁴ soit A, avec ouverture du cycle lorsque R = OEt.

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

En ce qui concerne l'alkoolyse, l'ouverture des cycles esters phéniliques 3a, bet non leur conservation, exclut le passage par un intermédiaire Z. La catalyse basique observée peut intervenir lors de la formation ou (et) la décomposition de X, montrant que la réaction passe par l'intermédiaire Y. La méthanolyse, en absence de base, confirme que le passage de X à Y est plus rapide que la pseudorotation conduisant à Z. Par ailleurs, la formation de l'ester 6 établit que dans le groupe $\text{>P(O)-N-C(=O)CO}^2-$ de 5 le carbonyle 1 reste réactif vis-à-vis du méthanol en raison de la présence du carbonyle 2 en α (alors que dans les N acyl phosphoramides comparables, le phosphyle est plus réactif que le carbonyle). La plus grande réactivité du phosphore dans le dérivé cyclique 3,

comparée à celle dans le dérivé acyclique 5 confirme l'intervention du mécanisme d'addition-élimination dans le premier cas.

En ce qui concerne l'aminolyse, le passage de X à Y est exclu.¹ Il y a donc compétition entre la pseudorotation et l'attaque au niveau du carbonyle, laquelle est plus facilitée qu'avec les alcools, cette dernière l'emporte. Une telle situation est également observée avec les cycles dérivés de l'acide propionique,¹⁸ l'empêchement de l'aminolyse par réaction au niveau de phosphore, permettant à l'attaque sur le carbonyle de s'effectuer.

Suivant cette interprétation, l'intervention du mécanisme d'addition-élimination au niveau du phosphore doit se manifester très généralement par une plus faible vitesse d'aminolyse que d'alkoolyse (ou d'hydrolyse), même si l'intermédiaire X zwitterionique initialement formé peut subir une pseudorotation. Effectivement, ceci est vérifié avec les cycles pentagonaux dérivés des aminoamides,¹² du propionamide,¹ du pinacol¹⁹ et hexagonaux dérivés du saligénol.²⁰ De même, les résultats observés lors de l'aminolyse de cycles dérivés du glycol²¹ et de l'acide oxamique²² peuvent s'interpréter par la compétition entre la pseudorotation (lente) et des réactions secondaires (plus rapides) d'alkylation ou d'acylation.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mr le Professeur M. Vilkas pour l'intérêt porté à ce travail, Mr M. Wakselman pour une fructueuse discussion, Mlle J. Pagenel pour la préparation des dérivés 1cg. Ce travail a bénéficié d'une partie du contrat No. 75-7-0862 accordé par la D.G.R.S.T.

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); chlore²³-tolidine²⁴ (amides); acide molybdique- H_2S^{25} (phosphore). 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 correspondent à celle de la formule à $\pm 0.2\%$ près lorsqu'elle est affectée en exposant d'une astérisque.

Synthèse des Phosphordiamides 1

Méthode A A une solution, dans 50 cm³ de THF, de 15 mmoles du dichlorure d'acide phosphoré, on ajoute, goutte-à-goutte, en 10 mn, à 0°C, sous agitation magnétique, 60 mmoles d'amine primaire. Après avoir laissé revenir 4 h à température ambiante, le précipité qui est apparu dès le début de l'addition est essoré, le filtrat est concentré à sec et le diamide **1** est cristallisé ou distillé.

Méthode B A 50 cm³ de pyridine anhydre, on ajoute 15 mmoles du dichlorure d'acide phosphoré, puis après 5 mn 30 mmoles d'amine primaire. La solution réactionnelle est chauffée au reflux 2 h et concentrée à sec. Le diamide **1** est cristallisé par trituration du résidu dans l'eau, essoré et recristallisé.

Synthèse des trioxo-2,4,5-diaza-1,3-phospholidine-2-trisubstituées 3

Méthode générale A 50 mmoles de phosphordiamide **1**, on ajoute 150 cm³ de benzène ou de toluène, puis 4.7 cm³ de (COCl)₂ (55 mmoles). Après 30 mn de reflux le dégagement d'HCl n'est plus visible. Après avoir laissé encore 1 h au reflux, la solution est concentrée et le cycle **3** est recristallisé.

Lorsque une solution dans le toluène de **1d** est ajoutée, goutte-à-goutte, en 20 mn, à 100°C, au (COCl)₂, le rendement en **3d** est de 71 % contre 17 % par la méthode générale.

Après addition de 1,1 eq d'oxalate de méthyle **1b** est reconnu inchangé (Rdt 75 %) après reflux dans le benzène, en absence (15 h) puis en présence (28 h) d'une quantité catalytique de sodium (dissout en 1 h 30).

Le spectre IR (présence ou absence de la bande à 1740 cm⁻¹) du résidu réactionnel montre que **3d** est également formé dans la pyridine (15 h à température ambiante) mais pratiquement pas lorsqu'il y a addition préalable de 2 eq. de BuLi; de même, **3a** n'est pratiquement pas formé avec addition préalable de 2 eq. de NaH.

Alcoolyse

(1) *En milieu neutre* 5 mmoles de cycle **3** fraîchement préparé sont dissoutes dans 10 cm³ de MeOH. Après 15 mn le chromatogramme montre que l'ester est déjà détecté. Après 24 h, la solution est concentrée à sec et l'ester **5** est cristallisé.

L'ester **5c** est aussi isolé après plusieurs jours (pratiquement pas détecté après 4 h) par réaction dans le THF de 1,1 eq de MeOH avec le cycle **3c**.

Le spectre IR du résidu réactionnel de **3a** et **3c** avec l'éthanol absolu montre que l'ester éthylique est de même formé.

(2) *En milieu basique* a—5 mmoles des cycles **3a** ou **d** sont dissoutes dans 10 cm³ de MeOH contenant une goutte de triéthylamine. Après concentration à sec, respectivement après 24 h et 8 jours, on isole par recristallisation dans l'Et₂O, 42 et 39 % de l'ester méthylique de l'acide N benzylhydroxamique **6**: F = 115–7°C; IR: 3260 (NH), 1730 (MeO C = O), 1670 (NH CO); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.3 (s, C₆H₅), 4.5 (d, ³J_{NHCH₂} = 6 Hz, CH₂), 3.5 (s, CH₃); analyse: C₁₀H₁₁O₃N. Après 15 h de reflux dans l'isopropanol en présence d'une quantité catalytique de NEt₃, le cycle **3a** est reconnu inchangé.

b—5 mmoles du cycle **3a** sont dissous dans 10 cm³ de THF contenant 1,1 eq de MeOH et 1,1 eq de NEt₃. Le chromatogramme montre que l'ester **5a** formé en moins de 30 mn conduit au sel **7** (rf: 0.40), soluble dans l'eau, (approximativement 50 % de

réaction après 3 h, 80 % après 8 h, 100 % après 24 h): IR = 1720 (BzIN CO), 1670 (NH CO) cm⁻¹; RMN (CDCl₃): δ 7.3 (mf, 3 C₆H₅), 4.65 (d, ³J_{PCH₂NCO} = 10, CH₂), 4.4 (d, ³J_{NHCH₂} = 5 Hz, s avec D₂O, CH₂NH), 2.8 (q, ³J_{CH₂CH₃} = 7 Hz, CH₂ CH₃), 2.4 (s, NCH₃) 0.9 (t, CH₃).

Aminolyse

(1) *Réactions des cycles esters phényles 3a,b* A une solution, dans 5 cm³ de THF, de 2 mmoles de cycles **3a** ou **b**, on ajoute de 2 à 10 mmoles d'amine primaire. Le chromatogramme montre que les cycles **8** sont formés en moins de 5 mn. Après 24 h, la solution est concentrée à sec (forte odeur de phénol) et le produit **8** est cristallisé.

Le cycle **8d** cristallise dans le mélange réactionnel en moins d'1 h. Il est également obtenu en présence d'une quantité équimoléculaire d'alcool benzylique. De même, le cycle **8b** est préparé en présence d'isopropanol.

Après addition d'un excès de Me₂NH ou Et₂NH ou But NH₂ dans le THF, à **3a**, le spectre ¹H RMN du résidu réactionnel (après 1 à 4 semaines) ne montre pas de signaux méthyle. De même, après 48 h en présence, dans le THF, de 1,2 eq de paratoluidine, le cycle **3a** est reconnu inchangé (Rdt 67 %) par cristallisation dans le minimum d'Et₂O.

(2) *Réactions des cycles 3c,d* A une solution dans 5 cm³ de THF de 2 mmoles de **3d**, on ajoute 0.85 cm³ (10 mmoles) d'isopropylamine. Après 3 jours le mélange réactionnel est pris en masse. Après une semaine, on essore le précipité d'isopropylloxalamide **9**; une fraction supplémentaire est obtenue par addition au filtrat d'un volume d'éther: Rdt 73 %; F 209–210°C (après recristallisation dans le THF); IR: 3250 (NH), 1720, 1700, 1650 (C = O) cm⁻¹; analyse: C₁₆H₁₂O₂N₂. Le filtrat est concentré à sec et le résidu est redissous dans 5 cm³ de MeOH. Après addition de 3 volumes d'eau (début du trouble) **1d** cristallise; F 96–7°C; une fraction supplémentaire est obtenue par concentration des eaux-mères (Rdt total 36 %).

De même, l'isopropylloxalamide **9** est isolé (Rdt 72 %) après 3 jours de réaction de **3c** avec 2.5 eq d'isopropylamine.

De même, la réaction de **3d** avec un seul équivalent de benzylimine dans le THF conduit à l'isolement après 15 h du benzyloxalamide **9'**; Rdt 23 %; F 213–215°C (DMSO); IR: 3280 (NH), 1720, 1700, 1650 (C=O) cm⁻¹; RMN (DMSO d₅): δ 9.3 (s, NH), 7.4 (s, C₆H₅), 4.5 (d, ³J_{NHCH₂} = 6 Hz, CH₂); analyse: C₁₆H₁₆O₂N₂.

ANALYSES ELEMENTAIRES

1e: C₁₅H₁₇ON₂Cl₂P M = 343.19 (I Tableau I)

calc. %:	C 52.49	H 4.99	N 8.16	Cl 20.65	P 9.02
tr. :	52.1	4.8	8.10	20.6	9.2

1f: C₂₅H₁₇ON₂F₂P M = 310.29

calc. %:	C 58.06	H 5.52	N 9.02	P 9.98
tr. :	58.8	5.5	9.2	10.3

1g: C₁₅H₁₇ON₂F₂P M = 310.29

calc. %:	C 58.06	H 5.52	N 9.02	P 9.98
tr. :	58.8	5.5	9.2	10.3

3a: C₂₂H₁₉N₂O₄P (3 Tableau II)

calc. %:	C 65.05	H 4.71	N 6.89	P 7.62
tr. :	65.1	4.7	6.9	7.6

3b: $C_{10}H_{11}O_4N_2P$ $M = 254.8$

calc. %: C 47.25 H 4.36 N 11.02 P 12.19
tr. : 47.10 4.80 11.0 12.2 (.)
tr. : 44.2–44.5 4.7 11.0 12.2–12.4 (..)

(.) échantillon envoyé à l'analyse juste après sa synthèse.

(..) échantillon envoyé à l'analyse après plusieurs jours au dessiccateur.

3c: $C_6H_{11}O_4N_2P$ $M = 206.13$

calc. %: C 34.99 H 5.38 N 15.59
tr. : 33–33.3 5.2–5.3 12.7–12.9

(échantillon envoyé à l'analyse plusieurs jours après sa synthèse: voir 3b).

3d: $C_{22}H_{19}O_3N_2P$ $M = 390.376$

calc. %: C 67.71 H 4.90 N 7.17 P 7.93
tr. : 68 4.9 7.2 7.9

5b: $C_{11}H_{15}O_5N_2P$ $M = 286.22$ (5 Tableau III)

calc. %: C 46.16 H 5.28 N 9.79 P 10.82
tr. : 46.7 5.3 9.5 10.9

5c: $C_7H_{15}O_5N_2$ $M = 238.17$

calc. %: C 35.30 H 6.35 N 11.77
tr. : 34.9 6.4 11.8

5d: $C_{23}H_{23}O_4N_2P$ $M = 422.41$

calc. %: C 65.40 H 5.48 N 6.63 P 7.33
tr. : 65.5 5.5 6.6 7.1

8a: $C_{17}H_{18}O_3N_3P$ (8 Tableau IV)

calc. %: C 59.47 H 5.28 N 12.24 P 9.02
tr. : 59.8 5.3 12.4 8.9

8b: $C_{19}H_{22}O_3N_3P$

calc. %: C 61.43 H 5.97 N 11.31 P 8.34
tr. : 61.1 5.9 11.4 8.7

8c: $C_{20}H_{24}O_3N_3P$

calc. %: C 62.32 H 6.27 N 10.90 P 8.01
tr. : 62.5 6.3 10.9 8.1

8d: $C_{23}H_{22}O_3N_3P$

calc. %: C 65.88 H 5.28 N 10.02 P 7.38
tr. : 65.6 5.2 10.2 7.5

8e: $C_{12}H_{14}O_3N_3P$

calc. %: C 49.46 H 5.28 N 15.72 P 11.61
tr. : 49.5 5.4 15.7 11.6

6: $C_{10}H_{11}O_3N$

calc. %: C 62.16 H 5.74 N 7.25
tr. : 62.4 5.8 7.2

9: $C_{16}H_{12}O_2N_2$

calc. %: C 55.81 H 9.31 N 16.27
tr. : 55.9 9.2 16.2

9': $C_{16}H_{16}O_2N_2$

calc. %: C 71.63 H 5.97 N 10.44
tr. : 71.4 5.9 10.2

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur*, (1979).
2. voir par ex.: I. Ugi et F. Ramirez, *Chem. Brit.*, **8**, 198, (1972).
3. H. Zimmer et L. J. Trauth, *Arzneim. Forsch.*, **20**, 790, (1970).
4. M. Mulliez, thèse de doctorat d'état, Orsay, 1978, p. 58, 87.
5. M. Mulliez, *Tetrahedron Letters*, 2351 (1974).
6. L. I. Samarai, O. I. Kolodyzhnyi et G. I. Derkatch, *J. gen. Chem. U.S.S.R.*, **40**, 979, (1970).
7. R. Schenkenberg et C. R. Williams, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1071, (1977).
8. L. F. Audrieth, H. Zimmer et M. Zimmer, *J. prakt. Chem.*, **84**, 117, (1959).
9. L. F. Audrieth et A. D. T. Toy, *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 1327, (1942).
10. R. L. Arcenaux, J. G. Frick, E. K. Leonard et J. D. Reid, *J. org. Chem.*, **24**, 1419, (1959).
11. J. Healy, R. A. Show, B. C. Smith, C. P. Thakur et M. Woods, *J. Chem. Soc.*, Dalton trans, 1286, (1974).
12. M. Mulliez et M. Wakselman, *Phosphorus and Sulfur*, (1979).
13. D. Hall, R. Ardrey, D. Dyer et P. G. Le Gras, *J. Chem. Soc. Perkin trans II*, 1232, (1977).
14. I. Samarai, O. Y. Kolodayzhnyi et G. I. Derkatch, *J. gen. Chem. U.S.S.R.*, **39**, 1678, (1969).
15. B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin et C. Seve, *Synthesis*, 751, (1976).
16. J. Emsley et D. Hall, *Phosphorus Chemistry*, Harper and Row, 1976, p. 319.
17. S. Tripett, *Phosphorus and Sulfur*, **1**, 88, (1976).
18. P. C. Crofts, *Organic Phosphorus Compounds*, Wiley Interscience, New York, 1973, Vol. **6**, p. 51 et références citées.
19. J. R. Cox et M. G. Newton, *J. Org. Chem.*, **34**, 2600, (1969).
20. S. Eto, M. Sasaki, M. Iio, M. Eto et H. Ohkawa, *Tetrahedron Letters*, 4263, (1971).
21. M. Revel, J. Navech et F. Mathis, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 105, (1971).
22. G. I. Derkatch dans *Chimie organique du phosphore*, p. 315, colloques internationaux du C.N.R.S., No. 182, Paris, 19–26 mai 1969.
23. R. H. Mazur, B. Wellis et P. S. Camarata, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1619, (1962).
24. F. Reindel et W. Hoppe, *Chem. Ber.*, **87**, 1103 (1954).
25. A. Lamotte, A. Francina et J. C. Merlin, *J. Chromatog.*, **44**, 75 (1969).