

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>

REEXAMEN DE REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE EN SERIE DIOXO-2,5 AZA PHOSPHOLIDINE-1,2

M. Mulliez^a

^a Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, ORSAY Cédex, France

To cite this Article Mulliez, M.(1980) 'REEXAMEN DE REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE EN SERIE DIOXO-2,5 AZA PHOSPHOLIDINE-1,2', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 8: 1, 37 — 40

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648008078158

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078158>

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.

REEXAMEN DE REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE EN SERIE DIOXO-2,5 AZA PHOSPHOLIDINE-1,2

M. MULLIEZ†

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

(Received March 5, 1979)

La structure du dioxo-2,5 méthyl-1 phényl-2 aza-1 phospholidine-2 **B**₁ est établie par IR et RMN du proton. Le cycle **B**₁ est facilement ouvert par l'eau et les alcools avec rupture de la liaison $\text{>P}^2(\text{O})\text{--N}<$ par contre, il reste inaltéré par les amines. Ces résultats sont interprétés par la formation d'un intermédiaire pentacoordiné **X**, résultant de l'attaque des nucléophiles sur le phosphore, dont la décomposition avec ouverture du cycle est empêchée lorsque le nucléophile est une amine.

The structure of 2,5-dioxo 1-methyl 2-phenyl 1-aza 2-phospholidine **B**₁ is established by IR and ¹H NMR spectroscopy. The cycle **B**₁ is easily opened by water and alcohols with a $\text{>P}^2(\text{O})\text{--N}<$ bond cleavage, but it remains unaffected by amines. The results allow to assume the formation of a pentacoordinate **X** intermediate, resulting from the attack of nucleophiles on the phosphorus, whose breakdown with an opening of the cycle is hindered when the nucleophile is an amine.

INTRODUCTION

L'expérience que nous avons acquise dans la synthèse¹ et la réactivité² des cycles phosphorylés **A** (Figure 1), dérivés du sarcosamide, nous a conduit à reconsidérer les résultats de la littérature³⁻⁶ concernant la structure et la réactivité de cycles analogues **B** (Figure 1) dérivés du propionamide.

Pudovik *et al.*³⁻⁶ apportent preuve unique de la structure de **B** l'observation en IR d'une

bande d'absorption à 1705 cm^{-1} ($\nu\text{ C}=\text{O}$). Ils constatent également l'ouverture de ces cycles en présence d'eau,³ d'alcool⁶ et d'amine primaire;⁴ dans ce dernier cas, il n'est pas possible de déterminer si l'ouverture a lieu avec rupture *a*, comme avec l'eau et les alcools, ou *b*, l'amine réagissant étant la même que celle impliquée dans le cycle.

La rupture *b* du cycle **B** avec les amines, est envisageable: les cycles voisins **C** (Figure 1), dérivés de l'acide propionique, sont alcoolysés, facilement, suivant *a'* et aminolysés, difficilement, suivant *b'*;⁷ d'autre part, notre interprétation de la réactivité des cycles **A** conduit à exclure la rupture *a* des cycles **B** par les amines.² Cette interprétation peut ainsi être vérifiée par l'étude de l'aminolyse d'un aza phospholidine **B** modèle.

RESULTATS

Nous avons choisi comme modèle des cycles **B** celui, **B**₁, ayant les substituants $\text{R} = \text{Ph}$ et $\text{R}' = \text{Me}$: les signaux en RMN du proton, bien séparés, permettent ainsi une détermination non ambiguë de la structure des produits formés. La synthèse en est réalisée à partir du N méthyl acrylamide et de la phényldichlorophosphine suivant le procédé décrit par Pudovik *et al.*³ Le

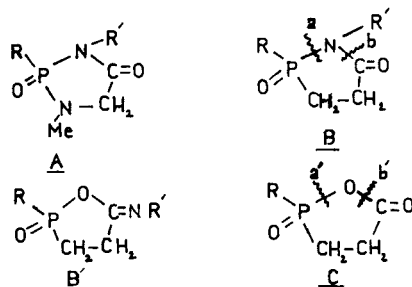
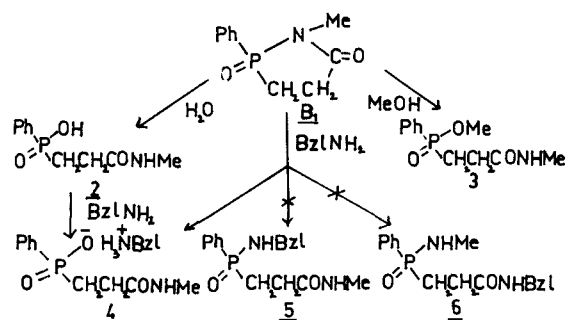


FIGURE 1 cycles A, B, B', C

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

FIGURE 2 réactions du cycle B_1

composé obtenu présente bien en IR une bande d'absorption à 1705 cm^{-1} ($\nu\text{ C}=\text{O}$). En outre, son spectre de RMN du proton montre que le groupe méthyle est couplé avec le phosphore (doublet; $^3J = 8\text{ Hz}$) comme dans le cas des cycles A,¹ confirmant que le cycle a bien la structure **B** et non **B'**. Cette dernière était pourtant *a priori* la plus probable (réaction de Vills Meier).^{8,9}

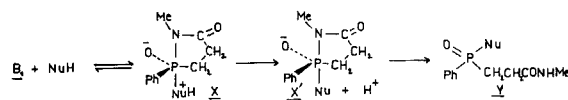
L'hydrolyse du cycle B_1 est très rapide et s'effectue avec l'humidité atmosphérique. L'acide formé, **2**, résulte de la coupure *a*. De même, l'alcoolyse conduit à la formation des esters **3**. Cette réaction est catalysée par les bases.

Par contre, un résultat différent de celui observé par Pudovik *et al.*,⁴ le cycle B_1 n'est pas aminolysé. Le seul produit formé, à la longue, est le sel **4** résultant de l'hydrolyse du cycle par des traces d'eau contaminante et non les amides **5** ou **6** (Figure 2).

DISCUSSION

La remarquable absence d'aminolyse du cycle B_1 ne peut être due à une recyclisation très rapide après ouverture, puisque les dérivés diamides correspondants à **5** ou **6** sont stables.⁷ Elle ne peut, non plus, être attribuée à l'intervention de la gêne stérique puis que les alcools isomères de la benzylamine ouvrent facilement le cycle B_1 .

Le mécanisme généralement admis pour les substitutions nucléophiles sur le phosphore IV inclus dans un cycle pentagonal est celui d'addition-élimination.¹⁰ Le seul premier intermédiaire, résultant de l'attaque d'un nucléophile sur le phosphore, et respectant les règles de stabilité des complexes pentacoordinés,¹¹ est le zwitterion **X**. Celui-ci ne peut subir de pseudorotation sans violer les règles précédentes (cycle en axial-équatorial, $\text{CH}_2\alpha$ en équatorial), et le nucléophile reste en position

FIGURE 3 schéma réactionnel pour les réactions de substitution nucléophile sur le cycle B_1 .

apicale. Les seules possibilités de décomposition de **X** sont donc soit le retour au cycle et au nucléophile de départ, soit la formation du produit d'ouverture **Y**, directement ou par l'intermédiaire de l'anion X' (éventuellement avec reprotonation du groupe $>\text{N}^1\text{C}^5\text{O}-$).

La catalyse basique observée lors de l'alcoolyse, intervenant lors de la formation ou (et) de la décomposition du complexe **X**, montre que l'étape cinétiquement déterminante est le passage par l'intermédiaire anionique X' . Celui-ci peut être formé, les groupes $-\text{OH}$ et OR étant suffisamment apicophiles.¹²⁻¹⁴

Par contre, avec les amines l'intermédiaire X' ne peut être atteint, en raison de la position apicale défavorisée du groupe $-\text{NHR}$.¹²⁻¹⁴ Ceci est cohérent avec le fait que l'aminolyse du dérivé *acyclique* paranitrophényl bis chlorométhylphosphinate pour lequel un mécanisme d'addition-élimination est cependant moins probable¹⁰ est contrôlée par une déprotonation¹⁵ correspondant justement au passage $\text{X} \rightarrow \text{X}'$. Comme la décomposition directe du zwitterion **X** est à exclure, celui-ci rétrograde. En outre le doublet de l'azote N_1 se conjuguant plus avec le carbonyle en C^5 qu'avec le phosphyle en $\text{P}^{2,16}$ la polarité du carbonyle est réduite au point qu'il n'y a pas d'attaque par les amines à ce niveau, et le cycle reste intact.

Suivant cette interprétation, l'absence d'aminolyse par attaque au niveau du phosphore doit être générale dès lors qu'il y a formation d'un seul intermédiaire **X** et que celui-ci ne peut subir de pseudorotation (dont résulterait la position équatoriale favorisée du groupe $-\text{NHR}$). Effectivement, ceci est observé avec les autres cycles **A**, dérivés du sarcosamide² et **C** dérivés de l'acide propionique.⁷ Dans ce dernier cas une autre interprétation prenant en compte la dureté relative des centres ($\geq\text{P} = 0$ et $\geq\text{C} = \text{O}$) et des nucléophiles (alcools et amines) a été présentée⁷ mais est moins satisfaisante: les amines aliphatiques primaires, comme les alcools sont des bases dures¹⁷ et peuvent donc également réagir avec le phosphore; de plus le dibenzyl p.nitrocarbonylphosphate est hydrolysé par attaque au niveau du carbonyle.¹⁸ Cette variation de régiosélectivité s'interprète au mieux

par l'intervention de mécanismes différents, l'addition-élimination étant défavorisée avec les dérivés acycliques.¹⁰ De même, l'aminolyse par attaque au niveau du phosphore du cycle dérivé de l'acide énoyl pyruvique¹⁹ peut résulter de l'intervention d'un autre mécanisme, d'élimination-addition (avec formation d'un intermédiaire métaphosphate): comme dans le cas de cycles dérivés du glycineamide.²

La validité de cette interprétation peut être contrôlée par l'étude de l'aminolyse de cycles pour lesquels l'analogue de l'intermédiaire **X** peut subir une pseudorotation. Ceci fait l'objet de la publication suivante.²⁴

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); chlore²⁰-tolidine²¹ (amides); acide molybdique-H₂S²² (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 celles de la formule à $\pm 0.2\%$ près lorsqu'elle est affectée en exposant d'un astérisque.

N-méthylacrylamide

Il est préparé selon Moureau:²³ Rdt 50%; Eb_{0.2} 70–2°C; IR: 3280 (NH) 1650 (C = O) cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.5 (*s*, disparaît avec D₂O, NH), 6.25 (*d*, asym., ³J_{CHCH₂} = 6 Hz, CH₂), 5.6 (*t*, asym., ³J_{CHCH₂} = 6 Hz, CH), 2.85 (*d*, ³J_{NHMe} = 6 Hz, *s* avec D₂O, CH₃).

Aza-1 méthyl-1, dioxo-2,5 phényl-2 phospholidine-2 **B**₁

Il est préparé selon Pudovik *et al.*:³ Rdt 55%; Eb_{0.2} 185°C; F: 91–3°C (THF-Et₂O); rf = 0.37 (hydrolyse: voir **2**); IR: 3280 (NH) 1705 et (après quelques minutes) 1650 (C = O) cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO *d*₆): δ 7.8 (*m*, C₆H₅), 2.85 (*m*, CH₂), 2.6 (*d*, ³J_{PMe} = 8 Hz, CH₃), 2.3 (*m*, CH₂); analyse: C₁₀H₁₂O₂NP*.

Hydrolyse

Une solution de 418 mg (2 mmoles) de **B**₁ dans 5 cm³ de THF est laissée sous agitation à l'air libre. Après 1 h l'acide **2** a précipité abondamment. Après essorage, rinçage avec du THF, et séchage, on obtient 336 mg (Rdt 73%) de l'acide **2**: F = 141–3°C; rf = 0.37; IR: 3290, 3090, 1615 (C = O) cm⁻¹; RMN (DMSO *d*₆): δ 9.3 (*s*, disparaît avec D₂O, OH), 7.7–7.55

(*mf*, C₆H₅); 2.55 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, *s* avec D₂O, CH₃), 2.1 (*m*, 2 CH₂); analyse: C₁₀H₁₄O₃NP*.

A une solution aqueuse de **2**, on ajoute un équivalent de benzylamine puis plusieurs volumes de THF: le sel **4** précipite. On essore, rince au THF et sèche Rdt 90%; F = 159–162°C; rf: 0.44 (P⁺) et 0.7 (P⁻, nin⁺: benzylamine); IR: 3220, 3080 (NH), 2500–2700 (NH₃), 1640 (C = O) cm⁻¹; RMN (DMSO *d*₆): δ 8.3 (*mf*, disparaît avec D₂O, NH₃), 7.5–7.3 (*mf*, 2 C₆H₅), 3.9 (*s*, CH₂ benzylamine), 2.5 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, *s*, avec D₂O, CH₃), 2.15 (*m*, CH₂); 1.7 (*m*, CH₂) analyse: C₁₇H₂₃N₂O₃P.

Alcoolyse

418 mg (2 mmoles) de **B**₁ sont dissous dans 3 cm³ de MeOH. La chromatographie montre la formation de l'ester méthylique **3**, notable après 15 mn et maximale après 4 h. Après concentration à sec et dissolution dans une solution de bicarbonate 0.8 M, le produit **3** est extrait au CHCl₃ et cristallisé dans l'éther: 300 mg (Rdt 65%); F = 96–7°C; rf = 0.57; IR: 3285 (NH), 1660 (C = O) cm⁻¹; RMN (CDCl₃): δ 7.8–7.55 (*mf*, C₆H₅), 3.6 (*d*, ³J_{POMe} = 12 Hz, O CH₃), 2.7 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, NMe), 2.4 (*m*, 2 CH₂); analyse: C₁₁H₁₄O₃NP.

L'ester **3** est également formé dans le THF en présence de 1.1 eq. de MeOH et d'une quantité catalytique de méthylamine.

De même, on isole les esters suivants: éthylique, Rdt 75%; huile; rf = 0.60; RMN (CDCl₃): δ 7.8–7.55 (*mf*, C₆H₅), 6.9 (*s*, disparaît avec D₂O, NH), 4.0 (*m*, O CH₂), 2.75 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, *s* + D₂O, NMe), 2.4 (*m*, 2 CH₂), 1.3 (*t*, ³J_{CH₂CH₃} = 7 Hz, CMe); benzylque: huile, restant contaminée par de l'alcool benzylque; rf: 0.67; IR: 1650 (C = O) cm⁻¹; RMN (CDCl₃): δ 7.7–7.4 (*mf*, C₆H₅), 4.9 (*d*, ³J_{POMe} = 12 Hz, O CH₂), 2.6 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, CH₃), 2.3 (*m*, 2 CH₂); trifluorétylique (cet ester n'est pas formé en absence de triéthylamine): Rdt 55%; huile; rf = 0.66; RMN (CDCl₃): δ 7.8–7.6 (*mf*, C₆H₅), 7.0 (*s*, NH), 4.3 (*m*, O CH₂), 2.75 (*d*, ³J_{NHMe} = 5 Hz, CH₃), 2.45 (*m*, 2 CH₂).

Aminolyse

418 mg (2 mmoles) de **B**₁ et 0.24 cm³ (2.2 mmoles) de benzylamine sont dissous dans 3 cm³ de THF. Après 5 mn une faible quantité de sel **4** précipite. Après 5 jours, la chromatographie du surnageant montre uniquement la présence du cycle **B**₁. On essore le précipité: dans le filtrat, laissé 4 h à l'air libre, une deuxième fraction précipite abondamment. L'ensemble pèse 600 mg (Rdt 90%).

De même, le spectre de ¹H RMN dans le DMSO *d*₆ d'un mélange équimoléculaire du cycle **B**₁ et de benzylamine montre toujours, après 2 jours, la superposition des spectres des 2 produits. 2 mn après addition d'une goutte d'eau, on observe le spectre du sel **4**.

ANALYSE

B₁: C₁₀H₁₂O₂NP

calc. %:	C 57.41	H 5.78	N 6.67	P 14.81
tr. :	57.3	6.0	6.7	14.7

2: C₁₀H₁₄O₃NP

calc. %:	C 52.86	H 6.21	N 6.16	P 13.63
tr. :	52.90	6.30	6.3	13.7

3: C₁₁H₁₄O₃NP

calc. %:	C 54.75	H 6.68	N 5.80	P 12.83
tr. :	54.50	6.7	5.7	12.8

4: C₁₇H₂₃N₂O₃P

calc. %:	C 61.07	H 6.93	N 8.38	P 9.26
tr. :	61.1	7.10	8.6	9.4

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Mulliez et M. Wakselman, *Synthesis*, 478 (1977).
2. M. Mulliez et M. Wakselman, *Phosphorus and Sulfur* (1979).
3. A. N. Pudovik, V. K. Khairullin, et G. V. Dimitrieva, *J. gen. Chem. U.S.S.R.*, **40**, 1019 (1970).
4. A. N. Pudovik, E. S. Batyeva, et N. V. Yastremskaya, *J. gen. Chem. U.S.S.R.*, **43**, 2610 (1973).
5. V. K. Khairullin, R. M. Kondrat'eva et A. N. Pudovik, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., div. Chem. Sci.*, 1298 (1968).
6. A. N. Pudovik, R. M. Kondrat'eva, et V. K. Khairullin, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., div. Chem. Sci.*, 1937 (1969).
7. P. C. Crofts, *Organic Phosphorus Compounds*, Wiley Interscience, New York, (1973), Vol. 6, p. 51 et références citées.
8. B. C. Challis et J. A. Challis, *The Chemistry of Amides*, Interscience, (1970), S. Patai Ed., p. 801.
9. G. D. Martin et S. Poignant, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1972, (1964).
10. J. Emsley et D. Hall, *Phosphorus Chemistry*, Harper and Row, (1976), p. 379.
11. voir par exemple: I. Ugi et F. Ramirez, *Chem. Brit.*, **8**, 198 (1972).
12. C. Brown, J. A. Boudreau, B. Hewitson, et R. F. Hudson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 888 (1978).
13. voir par exemple: S. Tripett, *Phosphorus and Sulfur*, **1**, 88 (1976).
14. J. W. Copper, M. J. Parrot, et B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, (1977).
15. V. E. Bel'skii, L. S. Novikova, L. A. Kudryavtseva et B. E. Ivanov, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R.*, 1188 (1977).
16. A. J. Kirby et S. G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorus*, Elsevier, p. 275 (1967).
17. T. L. Ho, *Chem. Rev.*, **75**, 1 (1975).
18. D. L. Griffith et M. Stiles, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 3710 (1965).
19. V. M. Klark et A. J. Kirby, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 253 (1963).
20. R. H. Mazur, B. W. Ellis, et P. S. Camarata, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1619 (1962).
21. F. Reindel et W. Hoppe, *Chem. Ber.*, **87**, 1103 (1954).
22. A. Lamotte, A. Francina, et J. C. Merlin, *J. Chromatog.*, **44**, 75 (1969).
23. E. Moureau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **9**, 386 (1903).
24. M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur*, (1979).