

RÉACTIONS DES DÉRIVÉS DU PHOSPHORE TRIVALENT AVEC LES COMPOSÉS À HALOGÈNE POSITIF—III

MISE EN ÉVIDENCE D'UN SEL DE QUASIPHOSPHONIUM INTERMÉDIAIRE DANS LA FORMATION DES CÉTÉNIMINES PAR ACTION D'UN PHOSPHITE D'ALCOYLE SUR LES α -CYANO α -BROMOESTERS: FORMATION D'OXAZINES

E. CORRE, M. F. CHASLE et A. FOUCAUD*

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, Université de Rennes, 35 Rennes-Beaulieu, France

(Received in France 17 April 1972; Revised in the UK for publication 18 May 1972)

Abstract—The reaction of an α -cyano α -bromoester with triisopropylphosphite leads to a N-phosphorylated ketenimine, presumably by rapid rearrangement of the ion pair intermediate initially formed, to a quasiphosphonium salt, followed by isopropylbromide elimination. The quasiphosphonium salt can be trapped by the ion pair prepared by the reaction of NEt_3 with the α -cyano α -bromoester. This reaction gives a substituted 1,3-oxazine whose structure is established by chemical and spectroscopic methods.

NOUS AVONS, précédemment,^{1,2} montré que les α -cyano α -bromoesters **1** étaient transformés par les phosphites d'alcoyle $\text{P}(\text{OR}_1)_3$ en céténimines **2** et nous avons proposé le mécanisme suivant: cette réaction procéderait par une paire d'ions intermédiaire **A** qui se réarrange en sel de quasiphosphonium **B**. La substitution nucléophile de Br^- sur un groupe R_1 du sel **B** conduit au céténimine **2** (Schéma 1). Cette dernière réaction est trop rapide pour qu'il soit possible d'isoler le sel **B**. Toutefois, si la durée de vie de ce sel est suffisante, on peut espérer le piéger. C'est ce que nous avons réalisé lorsque $\text{R}_1 = i\text{-Pr}$ ou $n\text{-Bu}$, en préparant le sel **B** en présence de la paire d'ions **A'** qui résulte de l'action de NEt_3 sur l'ester **1**. Celle-ci est aisément caractérisée par son spectre IR qui présente deux bandes intenses, l'une étroite à 2150 cm^{-1} (nitrile conjugué) et l'autre, large, à 1624 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

Lorsque le phosphite de triisopropyle ou de tributyle et NEt_3 sont ajoutés à une solution étherée d'ester **1** ($\text{R} = \text{Me}$ ou Et), on obtient un composé cristallisé, jaune clair, auquel nous attribuons la structure d'une oxazine **3**. Cette structure est compatible avec l'analyse centésimale, la masse moléculaire, les propriétés spectroscopiques et les réactions de dégradation.

(i) L'examen du spectre de RMN révèle la présence d'un seul groupe $\text{P}(i\text{-PrO})_3$ pour deux groupes OR ($\text{R} = \text{Me}$ ou Et) différents. L'hydrolyse de **3** en milieu acide, à chaud, conduit aisément à l'amide **4** (Schéma 3), ce qui exclut la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone lors de la condensation qui conduit à **3**. Cette condensation se traduit donc par l'apparition de nouvelles liaisons carbone azote ou carbone oxygène.

* À qui doivent être adressées les demandes de tirés à part.

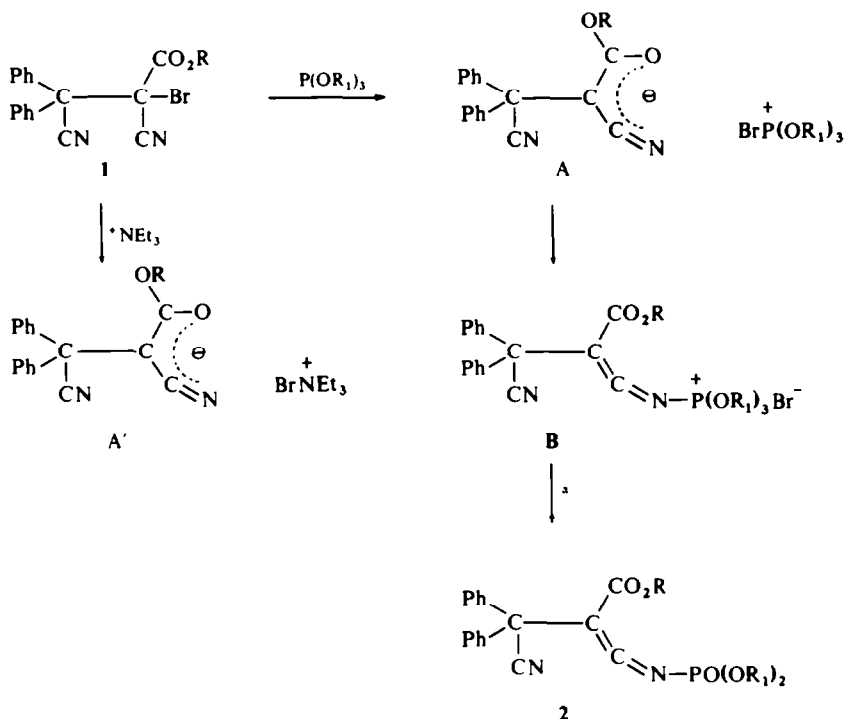


SCHÉMA 1

L'atome de carbone en β du phosphore dans le sel de quasiphosphonium B est électrophile, comme l'est le carbone en β du phosphore dans les sels de vinylphosphonium.³ Il est logique de considérer que l'anion A' attaque cet atome de carbone soit par l'atome d'oxygène (voie a), soit par l'atome d'azote (voie b) avec élimination de $\text{Br}^- \text{BrNEt}_3$. Le carbone nucléophile du carbanion, stériquement encombré, n'est pas mis en jeu (Schéma 2).

La voie a donne un composé qui présente un nitrile conjugué, la voie b conduit à un céténimine. Ces deux structures sont incompatibles avec les propriétés de 3. Toutefois, le composé obtenu selon la voie b peut se cycliser et conduire à l'oxazine 3. Le produit qui résulte de la voie a ne peut se cycliser qu'en donnant des bétaines qui seraient protonées en présence d'eau ce qui n'est pas le cas du produit 3 obtenu.

(ii) Traitées par HCl anhydre, à froid, en présence de MeOH ou EtOH, les oxazines 3 conduisent à des Δ^2 pyrrolines 5 (Schéma 3) dont la structure est en accord avec les propriétés spectroscopiques (partie expérimentale). Hydrolysées par HCl à chaud, ces Δ^2 pyrrolines 5 donnent les esters 4 et 6, mais l'hydrolyse effectuée dans ces conditions, directement sur l'oxazine 3, conduit uniquement à l'ester 4, ester qui ne donne pas l'imide 6 en milieu acide.

L'oxazinone intermédiaire C (Schéma 3), non isolée, est probable. En effet, lorsque l'alcoolyse (a, Schéma 3) est effectuée à froid par l'alcool R_1OH (R_1 différent de R), le groupe R_1 est introduit dans l'ester 4, ce qui est une réaction généralement observée avec les oxazinones.⁴

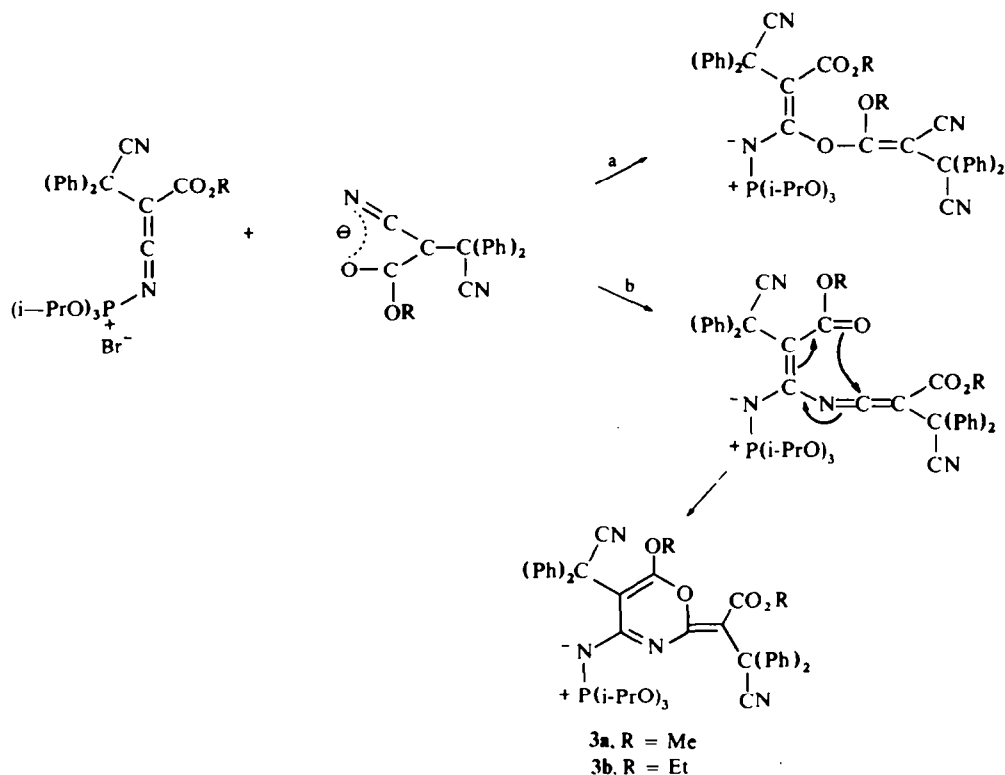
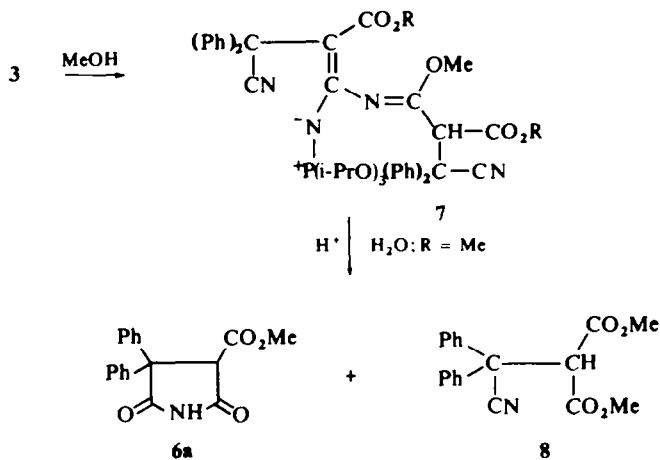


SCHÉMA 2

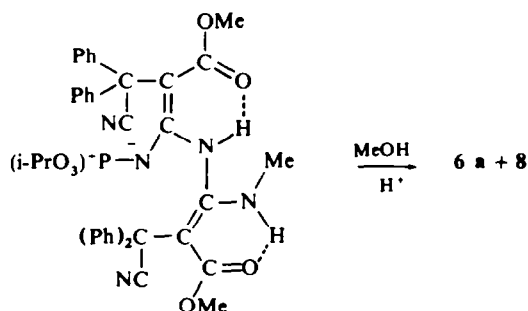
En général, les oxazines-1,3 sont aisément hydrolysées en milieu acide avec rupture du cycle.⁵ Les différences observées dans ces réactions d'hydrolyse proviennent probablement du fait que la cyclisation de l'imino-phosphorane avec le groupe nitrile en γ est plus rapide en milieu acide, à froid, que le déplacement du groupe $\text{P}(\text{i-PrO})_3$, alors que c'est l'inverse à chaud. Des cyclisations analogues de γ -cyanoiminophosphoranes ont déjà été observées.⁶

(iii) Traitées par MeOH à l'ébullition, les oxazines 3 sont rapidement transformées en composés cristallisés incolores auxquels nous attribuons la formule 7, en accord avec les données spectroscopiques. L'hydrolyse de (7, R = Me) par HCl à froid dans MeOH conduit à l'ester 6a correspondant et au diester 8. On observe donc ici une rupture du cycle oxazine par MeOH au niveau de la liaison carbone oxygène qui présente un caractère d'acétal.⁵ réaction qui est différente de celle observée en présence d'acide fort. EtOH ne provoque pas la rupture de l'oxazine. En l'absence d'acide, l'imino-phosphorane ne peut pas se cycliser, avec le nitrile en γ , en Δ^2 pyrroline.

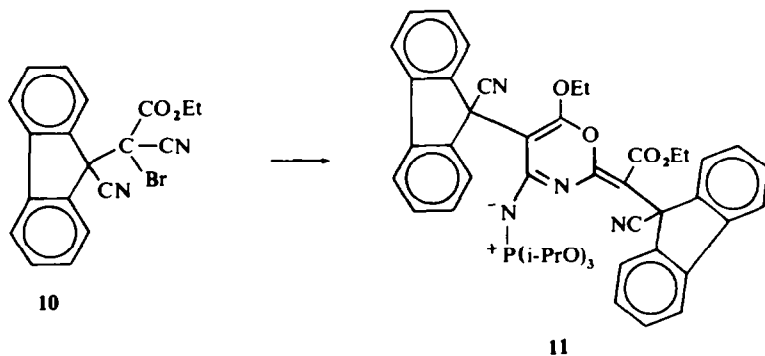
(iv) La méthylamine en solution aqueuse donne une réaction analogue à celle de EtOH. Elle transforme l'oxazine 3a en dérivé 9, dont l'hydrolyse acide, dans MeOH, conduit au mélange des esters 6a et 8. L'étude des spectres IR des solutions diluées de 9 dans CCl_4 révèle la présence de groupes NH chélatés.

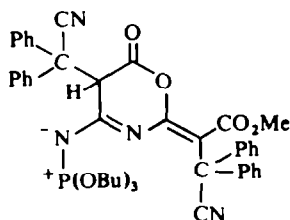


donne, avec NEt_3 , la paire d'ions A' (Schéma 1) [IR: 2150 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$) et 1624 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)]. Le sel B qui se forme en même temps que A' réagit sur l'anion de A' pour donner l'oxazine (Schéma 2, voie b), ou évolue selon la voie a (Schéma 1), vers

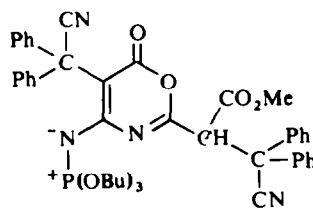


le céténimine. Celui-ci ne se transforme que très lentement en présence de NEt_3 .² Si on ajoute NEt_3 12 hr après avoir mélangé l'ester 1 (2 moles) avec le phosphite de triisopropyle (1 mole), l'oxazine ne se forme pas: le sel B est entièrement transformé en céténimine. L'oxazine pourrait résulter de la condensation de la paire d'ions A sur





12a



12b

le sel B. Or, cela n'est pas observé; il est nécessaire d'ajouter NEt_3 au mélange d'ester et de phosphite pour obtenir l'oxazine. Il en résulte que la transformation de la paire d'ions A en sel de quasiphosphonium B est beaucoup plus rapide que la condensation qui conduirait à l'oxazine.

Il n'a pas été possible de préparer d'oxazine en utilisant le phosphite de triméthyle; dans ce cas, la voie a (Schéma 1) est vraisemblablement beaucoup plus rapide que la condensation du sel de quasiphosphonium B sur l'anion A'. Seul, le céténimine est obtenu.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz sur un appareil Jeol 4 H 100 (solvant CDCl_3 , sauf indication contraire, le TMS étant utilisé comme référence interne). Les signaux sont donnés en unités δ (TMS, $\delta = 0$). Les spectres IR sont pris avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 (suspension dans le nujol, sauf indication contraire, ν en cm^{-1}). La masse moléculaire est mesurée au moyen d'un osmomètre à tension de vapeur Knauer (solvant: benzène).

Synthèse des oxazines 3. On ajoute, sous atmosphère sèche, 0.005 mole de phosphite de triisopropyle à 0.005 mole d'ester 1 dissous dans 20 ml d'éther, puis, aussitôt environ 0.03 mole de NEt_3 . La solution se colore en jaune. Au bout de 1 hr le solvant est évaporé. L'huile résiduelle cristallise par addition de EtOH à 95°. Les oxazines sont recristallisées dans EtOH.

Oxazine 3a. F = 163–164° (56%). IR ν_{max} 2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1636, 1594 cm^{-1} ; $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1645 cm^{-1} . RMN δ 1.18 (d, 18 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$) 2.69 (s, 3 H, OCH_3) 3.10 (s, 3 H, OCH_3) 4.61 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{Me})_2$). (Calc. M = 786; Tr. M = 804. Calc. C, 68.70; H, 5.98; N, 7.12; P, 3.95; Tr. C, 68.33; H, 6.10; N, 7.24; P, 4.12%).

Oxazine 3b. F = 161–162° (40%). IR ν_{max} = 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1630, 1586 cm^{-1} . RMN δ 0.84 (t, 3H, OCH_2CH_3) 1.02 (t, 3H, OCH_2CH_3) 1.18 (d, 18H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$) 3.05 (q, 2H, OCH_2CH_3) 3.50 (q, 2H, OCH_2CH_3) 4.58 (m, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$). (Calc. C, 69.29; H, 6.26; N, 6.88; P, 3.81; Tr. C, 68.68; H, 6.27; N, 6.88; P, 4.07%).

Oxazine 11. F = 136° (28%). IR ν_{max} 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$) 1688, 1666, 1636, 1568 cm^{-1} . RMN δ 1.17 (m, 6H, OCH_2CH_3) 1.29 (d, 18H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$) 3.50 (q, 2H, OCH_2Me) 3.65 (q, 2H, OCH_2Me) 4.90 (m, 3H, $\text{OCH}(\text{Me})_2$). (Calc. C, 69.63; H, 5.80; N, 6.91; Tr. C, 68.79; H, 6.18; N, 6.65%).

Oxazine 12. L'huile obtenue après évaporation du solvant cristallise par addition d'un mélange éther-éther de pétrole-benzène. F 145° (20%). IR ν_{max} , 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1760 ($\text{C}=\text{O}$) 1728 ($\text{C}=\text{O}$) 1617 cm^{-1} . RMN δ 0.88 (t, 9H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 1.43 (m, 12H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 3.87 (q, 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$) 4.60 (s, 1H, CH) 7.3–7.8 (m, 20H, C_6H_5). (Calc. C, 69.30; H, 6.27; N, 6.88; P, 3.95. Tr. C, 69.29; H, 6.34; N, 6.96; P, 4.01%).

Hydrolyse acide à chaud. Une solution hydroalcoolique de HCl 2N et d'oxazine 3 est portée à reflux pendant 30 mn. Après dilution par l'eau, l'ester 4 correspondant précipite quantitativement.

Ester (4, R = Me). F 196–197°. IR ν_{max} 3160, 3410 (NH) 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750, 1690 ($\text{C}=\text{O}$). RMN δ 3.59 (s, 3H, CH_3) 4.79 (s, 1H, CH) 6.99, 7.09 (s, 2H, NH_2).

Ester (4, R = Et). F 203–204°. IR ν_{max} 3420, 3165 (NH), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$) 1744, 1690 ($\text{C}=\text{O}$). RMN δ 1.03 (t, 3H, CH_2CH_3) 4.09 (q, 2H, CH_2CH_3) 4.50 (s, 1H, CH) 6.27, 6.44 (s, 2H, NH_2).

Alcoololyse acide ménagée. 0.001 mole d'oxazine est dissoute dans 20 ml d'alcool anhydre, puis une petite quantité de HCl sec est introduite. La coloration jaune disparaît en quelques minutes. Par addition d'eau, les Δ^2 pyrrolines 5 précipitent.

Δ^2 -Pyrroline **5a**. F 235° (97%). IR ν_{\max} 3460, 3340(N—H), 2242(C≡N), 1760, 1726, 1689(C=O) 1650(C=N) 1590(C=C). RMN δ 3.57 (s, 3H, CH₃) 3.66 (s, 3H, CH₃) 4.77 (s, 1H, CH). (Calc. C, 72.24; H, 5.02; N, 9.36. Tr. C, 71.80; H 5.30; N, 8.69%).

Δ^2 -Pyrroline **5b**. F 260° (87%). IR ν_{\max} 3449, 3210(N—H), 2240(C≡N), 1754, 1732, 1656(C=O) 1629(C=N) 1592(C=C). RMN δ 1.05 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.07 (t, 3H, CH₂CH₃) 4.12 (q, CH₂CH₃, 4H) 4.67 (s, 1H, CH). (Calc. C, 72.84; H, 5.43; N, 8.95. Tr. C, 72.31; H, 5.46; N, 8.33%).

Δ^2 -Pyrroline **5c**. F 210° (89%). IR ν_{\max} 3490, 3320(NH) 2238(C≡N) 1753, 1732, 1654(C=O) 1622(C=N) 1580(C=C). RMN δ 0.97 (t, 3H, CH₂CH₃) 3.65 (s, 3H OCH₃) 3.96 (q, 2H, CH₂CH₃) 4.52 (s, 1H, CH). (Calc. C, 72.54; H, 5.24; N, 9.15. Tr. C, 71.80; H, 5.23; N, 8.33%).

Hydrolyse des Δ^2 pyrrolines 5. 1 g de Δ^2 pyrroline **5** et 20 ml d'une solution hydroalcoolique de HCl 2N sont portés à reflux pendant 3 hr. Après dilution par l'eau et extraction à l'éther, on isole l'amide **4**, plus soluble dans l'éther que l'imide **6**.

Imide (6, R₁ = Me). F 170 (33%). IR ν_{\max} 3255(NH) 1774, 1726, 1700(C=O) RMN δ 3.20 (t, 3H, OCH₃) 4.65 (s, 1H, CH). (Calc. C, 69.90; H, 4.83; N, 4.53. Tr. C, 69.73; H, 4.85; N, 4.88%).

Imide (6, R₁ = Et). Ce composé n'a pas été complètement séparé de l'amide **4**. IR ν_{\max} 3180(N—H) 1776, 1736, 1716(C=O). RMN δ 0.85 (t, 3H, CH₂CH₃), 3.68 (q, 2H, OCH₂CH₃) 4.64 (s, 1H, CH). Les imides **6** peuvent être hydrolysés en α,α -diphénylsuccinimide.

Action du méthanol sur les oxazines 3. 1 g d'oxazine **3**, placé en solution dans 15 ml de MeOH anhydre est porté à reflux pendant 1 hr. La solution, initialement jaune, se décolore et l'iminophosphorane **7** cristallise par refroidissement. Il est recristallisé dans MeOH.

Iminophosphorane (7, R = Me), aiguilles incolores, F 190° (30%). IR ν_{\max} 2220(C≡N) 1753, 1700(C=O). RMN δ 1.18 (d, 18H, CH(CH₃)₂) 2.90 (s, 3H, OCH₃) 3.39 (s, 3H, OCH₃) 3.58 (s, 3H OCH₃) 4.36 (m, 3H, CH(CH₃)₂) 5.49 (s, 1H, CH). (Calc. C, 67.48; H, 6.23; N, 6.84. Tr. C, 67.52; H, 6.38; N, 6.90%).

Iminophosphorane (7, R = Et). F 151° (40%). IR ν_{\max} 2222(C≡N) 1754, 1695(C=O). RMN δ 0.69 (m, 6H, CH₂CH₃) 1.19 (d, 18H, CH(CH₃)₂) 3.59 (s, 3H, OCH₃) 3.54, 3.85 (m, 4H: CH₂CH₃) 4.39 (m, 3H, CH(CH₃)₂) 5.44 (s, 1H, CH). (Calc. C, 68.08; H, 6.50; N, 6.62. Tr. C, 68.06; H, 6.47; N, 6.73%).

Hydrolyse de l'iminophosphorane (7, R = Me). 1 g d'iminophosphorane (7, R=Me), 10 ml de HCl et 10 ml de MeOH sont portés à reflux pendant 3 hr. Après dilution par l'eau et extraction à l'éther, l'ester **8** est isolé. L'imide ester **6a** est obtenu par évaporation de la solution hydroalcoolique.

Ester 8, F 162° (MeOH) IR ν_{\max} 2238(C≡N), 1732(C=O). RMN δ 3.64 (s, 6H, OCH₃) 4.68 (s, 1H, CH). (Calc. C, 70.59; H, 5.26; N, 4.33. Tr. C, 70.59; H, 5.18; N, 4.17%).

Action de la méthylamine sur l'oxazine (3, R = Me). 1 g d'oxazine **3** et 30 ml d'une solution aqueuse de MeNH₂ à 20° sont portés à reflux pendant 3 hr. L'iminophosphorane **9** est extrait à l'éther et recristallisé dans MeOH. F 188–189° (36%). IR ν_{\max} 2230(C≡N), 1700, 1667(C=O) 1635(C=C). $\nu_{\max}^{CCl_4}$ 3305, 3255, 3180(NH) 2228(C≡N). 1713, 1670(C=O) 1638(C=C). RMN δ 1.02 d et 1.12 (d, 18H, CH(CH₃)₂) 2.55 (s, 3H, OCH₃) 3.99 (s, 3H, OCH₃) 3.49 (d, 3H, N—CH₃, J_{NHCH_3} = 5 Hz) 4.98 (m, 3H, CH(CH₃)₂) 7.84 (s, 1H, NH) 7.92 (s, 1H, NH). (Calc. C, 67.56; H, 6.36; N, 8.57. Tr. C, 67.70; H, 6.13; N, 8.85%).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Foucaud et R. Leblanc, *Tetrahedron Letters* 509 (1969)
- 2 R. Leblanc, E. Corre, M. Soenen-Svilarich, M. F. Chasle et A. Foucaud *Tetrahedron* **28**, 4431 (1972)
- 3 E. Zbiral, *Tetrahedron Letters* 5107 (1970)
- 4 J. C. Martin, K. C. Brannock, R. D. Burpitt, P. G. Gott et V. A. Hayle Jr., *Org. Chem.* **36**, 2211 (1971)
- 5 Z. Eckstein et T. Urbański, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2**, 311 (1963)
- 6 R. Leblanc, E. Corre et A. Foucaud, *Tetrahedron* (à paraître)