

REACTIONS DES DERIVES DU PHOSPHORE TRIVALENT AVEC LES COMPOSES A HALOGENE POSITIF—II

PHOSPHITES D'ALCOYLE ET α -CYANO α -HALOESTERS: SYNTHESE ET REACTIVITE DE CETENIMINES N-PHOSPHORYLES

R. LEBLANC, E. CORRE, M. SOENEN-SVILARICH, M. F. CHASLE et A. FOUCAUD*
Groupe de recherches de physicochimie structurale, Université de Rennes—35 Rennes-Beaulieu, France

(Received in France 20 March 1972; Received in the UK for publication 18 May 1972)

Abstract—Trialkylphosphites $P(OR)_3$ react with substituted α -cyano α -haloesters by initial attack of the phosphorous compound at the halogen atom to give N-phosphorylated ketenimines or a mixture of ketenimines and vinylphosphates when $R = Me$ ou Et . The reaction occurs *via* an intermediate ion pair. Nucleophiles (water, methanol, amines, carbanions) react with ketenimines in two ways: a phosphoryl displacement and an addition of the nucleophilic reagent. In the latter, ketenimines yield phosphoramides which, according to the nature of the substituents attached to the initial esters, can be converted into heterocycles (Δ_2 , pyrrolines, pyrrolidines, furans).

INTRODUCTION

DANS une publication précédente, nous avons montré que les α -cyano α -bromo-nitriles substitués donnaient, avec les phosphites d'alcoyle, des trialkoxyiminophosphoranes.¹

Mais, avec le phosphite de triéthyle, le chlorodiphénylacétonitrile est transformé en céténimine N-phosphorylé² alors que le chlorocyanacétate d'éthyle donne un phosphate d'éther vinylique.³ Afin de dégager les facteurs qui gouvernent ces réactions, nous avons entrepris l'étude de l'action des phosphites d'alcoyle sur quelques α -cyano α -haloesters substitués. Une note préliminaire a été publiée sur ce sujet.⁴

RESULTATS

Céténimines N-phosphorylés

Traités par la quantité équimoléculaire de phosphite d'alcoyle $P(OR_1)_3$, l' α -cyano α -bromoester **1**, en solution dans le benzène ou l'éther anhydre, conduit au céténimine **2** qui est caractérisé en IR par les bandes intenses $\nu_{C=C=N}$ vers 2040 cm^{-1} et $\nu_{P=O}$ à 1250 cm^{-1} . Ce céténimine est accompagné, dans les cas où $R_1 = Me$ ou Et et $Y = CO_2R''$, d'une petite quantité de phosphate **3**, dont le spectre IR présente les absorptions dues à un nitrile conjugué ($2210\text{--}2215\text{ cm}^{-1}$) et à un groupe $C=C$ ($1610\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$).

La formation généralement prédominante du phosphoramide **5** (qui résulte de l'addition de l'eau sur les céténimines **2**, comme nous le verrons plus loin) lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel brut, montre que le céténimine **2** se forme en plus

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

grande quantité que le phosphate 3. On a pu ainsi, par examen des spectres de RMN des mélanges réactionnels bruts, attribuer les signaux des Me de $\text{PO}(\text{OMe})_2$ les plus intenses aux céténimines 2 et, par l'intégration des doublets dus à ces groupes $\text{PO}(\text{OMe})_2$, montrer que la proportion de phosphate n'excédait pas 30%.

Lorsque la réaction du phosphite sur l'ester 1 est effectuée dans le benzène, en présence d'un peu de MeOH, on obtient uniquement le nitrile 4, alors que le céténimine 2 donne un dérivé d'addition. Ce résultat est compatible avec un mécanisme où le phosphite attaque l'atome de brome positif (comme le fait d'ailleurs Et_3N) (Schéma 1). La paire d'ions A est rapidement protonée par le MeOH ou, en l'absence de MeOH, les ions se réarrangent selon les voies b (sel de quasiphosphonium puis céténimine) ou c (phosphate). Le sel de quasiphosphonium (B, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Et}$ ou $\text{PO}(\text{OEt})_2$) conduit au céténimine 2 avec élimination de R_1Br (voie d). La formation de l'imino-phosphorane C n'est jamais observée, alors que c'est le seul produit formé à partir du sel (B, $\text{Y} = \text{CN}$).¹

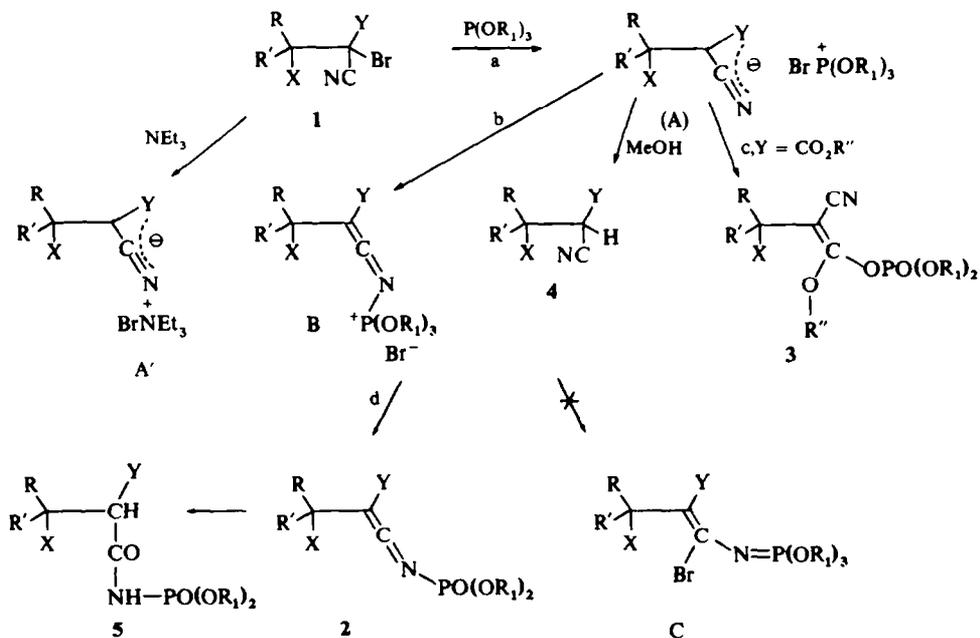
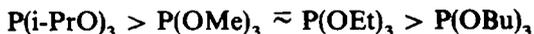


SCHÉMA 1

L'anion de A devrait présenter les mêmes bandes IR que l'anion de A' préparé par action de la Et_3N sur 1. Or, le spectre IR du milieu réactionnel n'a jamais montré la présence de l'anion A. Il en résulte que les voies b (et c) sont probablement rapides.

Lorsque $\text{Y} = \text{CO}_2\text{R}''$, on peut suivre par IR la réaction a (l'ester 1 possède une bande intense à 1750 cm^{-1} . Le céténimine 2 a une bande $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ vers 1720 cm^{-1}). On voit ainsi que la vitesse de disparition de l'ester 1 diminue selon la séquence:



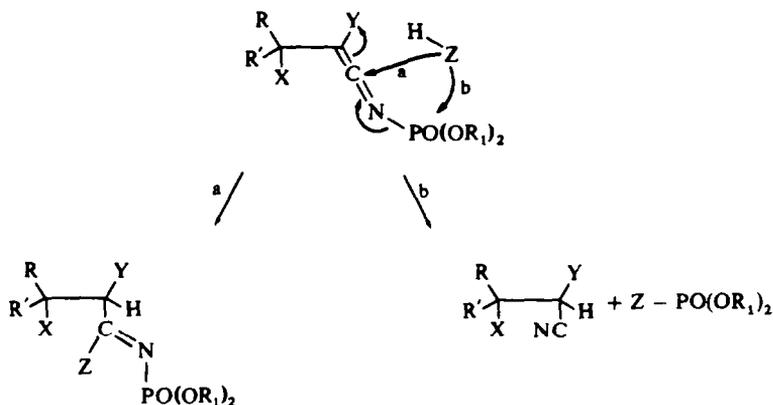


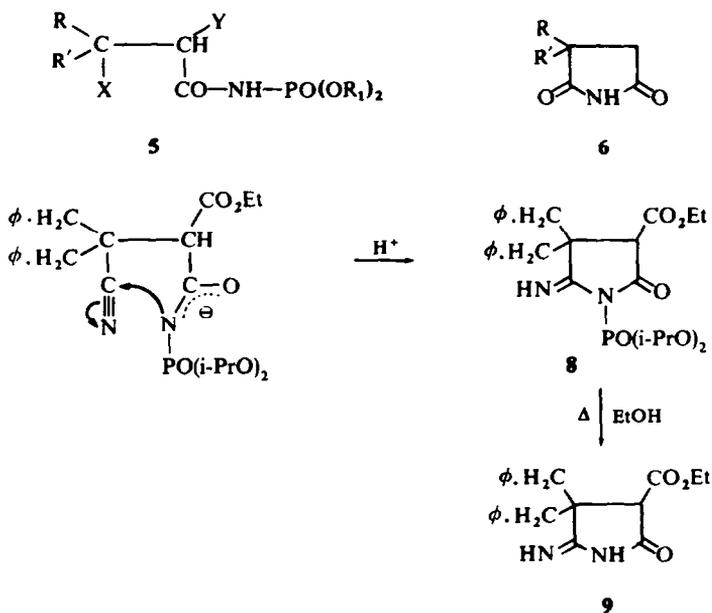
SCHÉMA 2

La vitesse de disparition de l'ester 1 ne correspond pas nécessairement à la vitesse de formation du céténimine 2. Cette dernière dépend, en effet, non seulement de la vitesse de l'étape a, mais aussi de celle de l'étape d.

Action des nucléophiles sur les céténimines

Les céténimines 2 disposent de 2 centres électrophiles et peuvent, par suite, donner deux réactions concurrentes, selon le centre attaqué par le nucléophile Z-H (Schéma 2).

Lorsque $R_1 = \text{Me}$ et $Y = \text{CO}_2R''$, la voie a (attaque sur le carbone) est plus rapide que la voie b. Par contre, seule la voie b (attaque sur le phosphore lié à l'azote) est



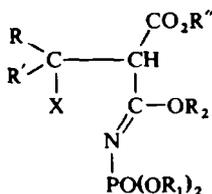
observée si $Y = \text{PO}(\text{OEt})_2$. Dans ce cas, en effet, le groupe $Y = \text{PO}(\text{OEt})_2$ est moins électroattracteur que le groupe $Y = \text{CO}_2\text{Et}$ et le carbone sp du céténimine devient moins électrophile que l'atome de phosphore lié à l'azote.

Lorsque l'encombrement de R_1 augmente ($R_1 = n\text{-Bu}$ ou $i\text{-Pr}$) la voie a est encore plus favorisée que b.

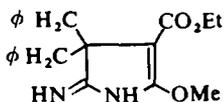
Ces réactions, en général faciles à réaliser, présentent un intérêt certain en synthèse, en particulier pour préparer des hétérocycles.

(a) *Action de l'eau*. L'eau transforme le céténimine **2** en un mélange de phosphoramidate **5** et d'ester **4**. AcOH pur est sans action sur les céténimines, mais il catalyse l'addition de l'eau. Les phosphoramidates (**5**, $X = \text{CN}$) sont hydrolysés à chaud, en milieu acide en imides **6**. Une cyclisation entre le groupe nitrile et le groupe amide est observée en milieu basique.⁵ Ainsi, traité par la soude ou Et_3N en solution aqueuse, le phosphoramidate (**5**, $R = R' = \phi\text{CH}_2$, $X = \text{CN}$, $R_1 = i\text{-Pr}$) conduit à un sel **7** qui se cyclise à froid en iminopyrrolidinone phosphorylée **8**, isolée si $R'' = \text{Et}$. Par chauffage dans EtOH le groupe phosphoryle de ce dernier composé est déplacé et le composé **9** est obtenu.

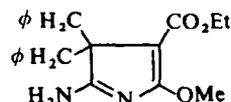
(b) *Action des alcools*. L'addition d'un alcool $R_2\text{OH}$ (MeOH ou EtOH) aux céténimines (**2**, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$) conduit aux phosphoramidates **10** ou à la Δ^2 pyrrolinone **11a** (ou sa forme tautomère **11b**), lorsque $R = R' = \phi\text{CH}_2$, $X = \text{CN}$.



10

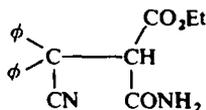


11a



11b

Nous avons observé que l'hydrolyse de (**10**, $R = R' = \phi$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $X = \text{CN}$ et $R'' = \text{Et}$), en milieu acide, conduisait à l'amide **12**.



12

Généralement, les groupes R_1 des phosphoramidates **5** et **10** présentent une forte non équivalence magnétique.

L'action des alcools sur les céténimines phosphorylés peut expliquer le comportement des α -cyano β -céto esters α -bromés **13** qui, en présence d'un phosphite, conduisent aux phosphorylaminofurannes **14** correspondants.⁶

En effet, nous pouvons considérer que ces nitriles sont convertis par les phosphites en céténimines β -cétoniques qui s'énolisent. La cyclisation de l'intermédiaire qui résulte de l'attaque nucléophile du groupe céténimine par le groupe énol conduit au furanne **14** (Schéma 3).

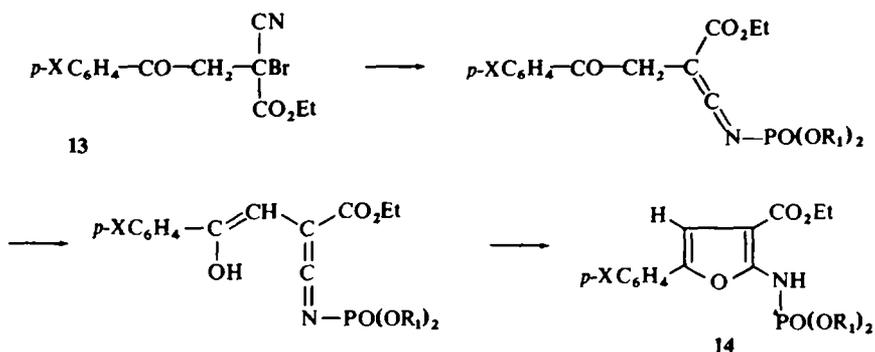


SCHÉMA 3

Lorsque $R_1 = \text{Me}$, l'énol ne protone pas la paire d'ions intermédiaire A. En effet, le phosphite de triméthyle ne réduit pas la cétone 13 en cétone 15. Mais, avec $\text{P}(\text{i-PrO})_3$, le furanne 14 correspondant est accompagné de 25% environ de cétone 15.

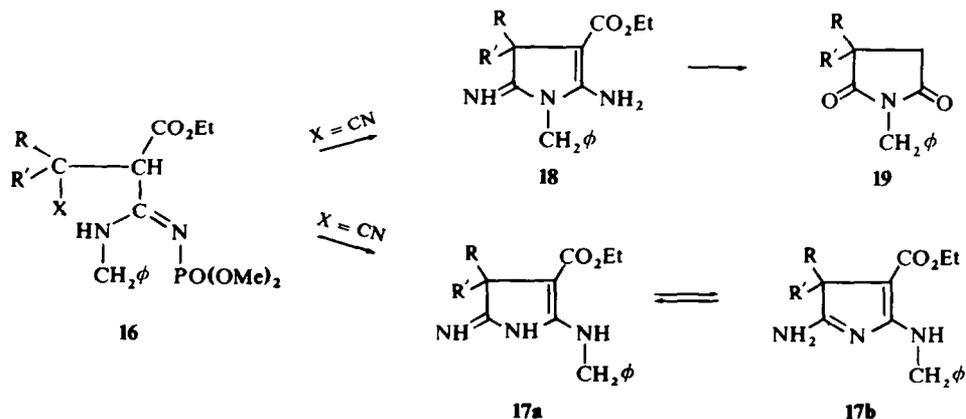


15

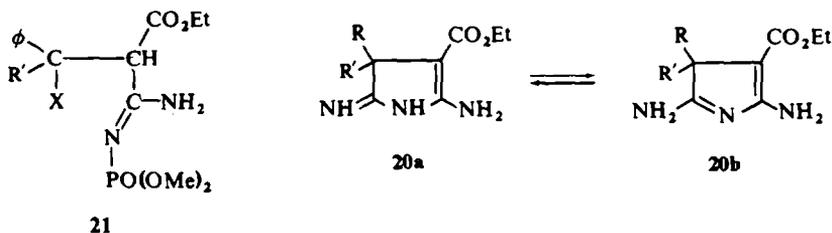
(c) *Action des amines et de l'ammoniac.* Nous avons obtenu les amidines 16 en traitant, par la benzylamine, les céténimines correspondants. Une seule forme tautomère apparaît dans le spectre de RMN de ces composés: le méthylène du groupe benzyle donne un doublet par couplage avec le proton fixé sur l'azote ($J = 5 \text{ Hz}$). En milieu acide, à chaud, ces amidines sont cyclisées avec départ du groupe phosphoryle en Δ^2 -pyrrolines 18 et 17a (ou sa forme tautomère 17b), lorsque $\text{X} = \text{CN}$.

Ces structures sont déterminées par spectroscopie, par hydrolyse en imide 19, dans le cas de la Δ^2 -pyrroline 18 et en imides 6, dans le cas de la Δ^2 -pyrroline 17 (Schéma 4).

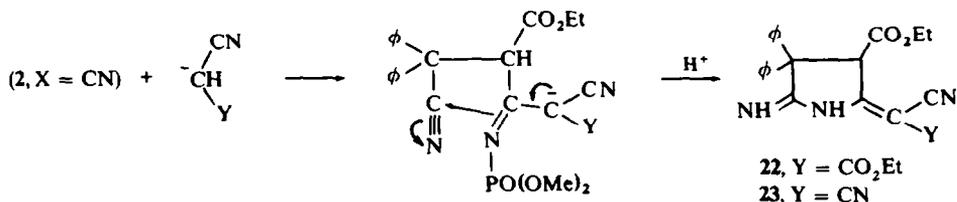
L'amidine (16, $\text{R} = \text{R}' = \phi$, $\text{X} = \text{CN}$) se cyclise uniquement en Δ^2 -pyrroline 18 qui n'a pas été isolée. Seul, son produit d'hydrolyse, l'imide (19, $\text{R} = \text{R}' = \phi$), a été caractérisé.



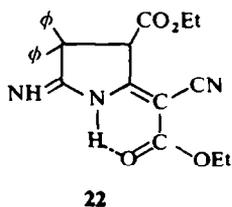
Comme la benzylamine, l'ammoniac agit sur les céténimines. Une amidine **21** est isolée si $X = \text{PO}(\text{OMe})_2$ ou $X = \text{H}$, mais lorsque $X = \text{CN}$, l'amidine intermédiaire se cyclise et on isole seulement les Δ^2 -pyrrolines **20a** (ou leur forme tautomère **20b**) dont l'hydrolyse ménagée donne les imides **6** correspondants.



(d) *Action des carbanions*. Comme les nucléophiles précédents, les carbanions dérivant du cyanacétate d'éthyle ou du malonitrile s'additionnent lentement à froid sur les céténimines (**2**, $X = \text{CN}$). L'anion intermédiaire obtenu se cyclise et conduit aux imino-5 méthylène-2 pyrrolidines **22** et **23**.



Lorsque $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Et}$, la forme tautomère **22** est prouvée par la présence d'une forte chélation entre un groupe ester et un groupe NH , comme il a déjà été observé avec des composés analogues.⁷



Les anions $\text{R}-\overset{\ominus}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})(\text{CN})$ n'agissent pas sur les céténimines, probablement pour des raisons d'encombrement stérique.

(e) *Action de la triéthylamine, des phosphites d'alcyle*. Lorsque le nucléophile Z qui est opposé au céténimine ne possède pas d'hydrogène acide, seule l'attaque sur

l'atome de phosphore lié à l'azote est mise en évidence. Le groupe phosphoryle est alors déplacé, mais l'ester nitrile obtenu est partiellement alcoylé en α du groupe ester. Ceci est observé si $Z = \text{NEt}_3$, P(OMe)_3 ou P(OEt)_3 . On remarquera ainsi l'importance de l'assistance d'une protonation des sites nucléophiles des céténimines pour réaliser l'addition d'un nucléophile sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ de ces composés.

L'alcoylation consécutive au déplacement du phosphoryle par le nucléophile Z peut s'interpréter en considérant, dans une première étape, la formation d'une paire d'ions C qui se réarrange par attaque du carbanion sur R_1 (Schéma 5). Le complexe

25 est ensuite hydrolysé en phosphate $\text{O} = \text{P(OMe)(OH)O}^-$, NHet_3^+ . L'attaque d'une amine tertiaire sur un atome de phosphore tétracoordonné a déjà été observée et la stéréochimie de la substitution au niveau de l'atome de phosphore a été étudié.⁸ Une amine tertiaire peut aussi attaquer le groupe R_1 du phosphoryle; cette réaction a déjà été observée avec les phosphates de méthyle,¹⁹ mais elle ne peut pas expliquer la rupture de la liaison $\text{P}-\text{N}$ des céténimines.

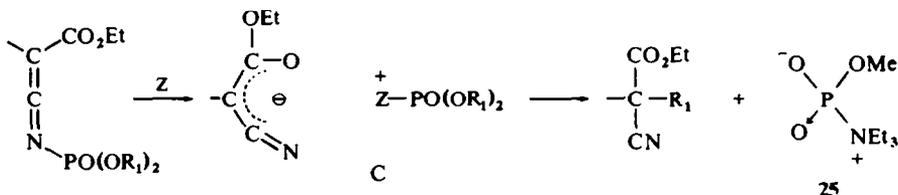
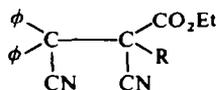


SCHÉMA 5

L'ester (**24**, $\text{R} = \text{Me}$) est ainsi isolé avec un rendement de 35% lorsque le céténimine (**2**, $\text{R} = \text{R}' = \phi$, $\text{R}_1 = \text{Me}$) est traité par NEt_3 .



24

Lorsque $\text{Z} = \text{P(OR}_2)_3$, on peut envisager de la même façon, la formation d'un cation comportant une liaison phosphore-phosphore. La paire d'ions C se réarrange comme dans le cas précédent (Schéma 6) en donnant un ester et probablement un hypophosphite (non isolé).

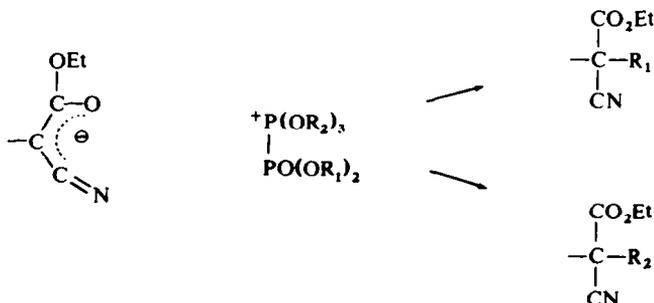


SCHÉMA 6

L'attaque nucléophile d'un phosphore trivalent sur l'atome de phosphore d'un phosphoramidate peut être rapprochée de l'attaque d'une phosphine (nucléophile) sur une chlorophosphine (électrophile).⁹

Si R_1 est différent de R_2 , deux esters **24** peuvent se former. Si $R_1 = R_2 = \text{Me}$, l'ester (**24**, $R = \text{Me}$) est obtenu avec un rendement de 16%. Si $R_1 = \text{Et}$ et $R_2 = \text{Me}$, l'ester (**24**, $R = \text{Me}$) est isolé avec un rendement de 6-7%, mais si $R_1 = \text{Me}$ et $R_2 = \text{Et}$, deux esters **24** sont obtenus (15%). Nous avons montré, en effectuant un dosage par RMN, que le mélange d'esters contient 83% de (**24**, $R = \text{Et}$) et 17% de (**24**, $R_1 = \text{Me}$). L'ester (**24**, $R = \text{Me}$) est encore obtenu par action de $\text{P}(\text{OMe})_3$ sur le céténimine (**2**, $R = R' = \phi$, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$ et $R_1 = i\text{-Pr}$), mais le phosphite d'isopropyle est sans action sur les céténimines.

CONCLUSION

Contrairement aux α -cyano α -bromonitriles, les α -cyano α -bromoesters ne donnent pas, avec les phosphites d'alcoyle, de trialcoxyiminophosphoranes. Les céténimines N-phosphorylés correspondants sont essentiellement obtenus, accompagnés, dans le cas des phosphites de méthyle et d'éthyle, de phosphates d'énol. Ces céténimines, très réactifs vis à vis des nucléophiles présentent un intérêt certain pour la synthèse de divers hétérocycles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz sur un appareil Jeol 4 H 100 (solvant CDCl_3 , sauf indication contraire). Les spectres IR sont pris avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 (suspension nujol, sauf indication contraire, ν en cm^{-1}). Les points de fusion sont pris à l'aide d'une platine chauffante équipée d'un microscope.

Les esters (**4**, $X = \text{CN}$, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$) sont préparés selon.¹⁰ L'ester **4** ($X = \text{PO}(\text{OMe})_2$, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$) est obtenu par action de $\text{P}(\text{OMe})_3$ sur l' α -cyano cinnamate d'éthyle.¹¹ Les esters **4** ($X = \text{CN}$, $Y = \text{PO}(\text{OEt})_2$) sont préparés par cyanuration des α -cyanophosphonates vinyliques correspondants.^{12,13} L'ester **4**, ($R = R' = \phi$, $X = \text{H}$, $Y = \text{CO}_2\text{Et}$) résulte de la réduction par le Zn et AcOH ¹⁴ de l' α -cyano β -phénylcinnamate d'éthyle.

Les nitriles **1** sont préparés par action du brome en présence de Na_2CO_3 sur les esters **4**: on ajoute lentement sous agitation 0.01 mole d'ester **4** dans 15 ml EtOH à 1.2 mole de brome recouvert par 15 ml de Na_2CO_3 . Les nitriles bromés **1** sont ensuite extraits à l'éther et recristallisés dans EtOH (sauf les esters (**1**, $R = \phi$, $R' = \text{Me}$ ou Et, $X = \text{CN}$ et $Y = \text{CO}_2\text{Et}$), mélanges de diastéréoisomères qui sont huileux). Il est commode de procéder à deux bromations successives pour obtenir pur l'ester (**1**, $R = R' = \phi$, $X = \text{H}$ et $Y = \text{CO}_2\text{Et}$) (Tableau I).

TABLEAU V. SPECTRES DES PHOSPHORAMIDES (**10**, $R = \phi$, $R_2 = \text{Me}$)

R'	X	R''	R_1	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	δ_{CH}	$\delta_{\text{Me}(R_2)}$	$\delta R_1 \uparrow$	
ϕ	CN	Et	Me	1750	1676	6.56 s	3.63 s	3.71 d,	3.48 d
Me	CN	Et	Me	1741	1660	5.59 s	3.94 s	3.77 d,	3.80 d
ϕ	H	Et	Me	1736	1644	5.37 q	3.57 s	3.72 d,	3.52 d
ϕ	CN	Me	i-Pr	1755	1671	6.73 s	3.60 s	4.65 m,	4.32 m
ϕ	CN	Et	i-Pr	1726	1672	6.69 s	3.62 s	4.64 m,	4.29 m
ϕ	CN	Et	i-Pr*	1720	1664	6.67 s	—	4.66 m,	4.33 m

* $R_2 = \text{Et}$.

† Centres des deux doublets (couplage avec P, J_{PH} 11 à 12 Hz) dus à la non équivalence magnétique des groupes $R_1 = \text{Me}$ ou centres des deux multiplets $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, lorsque $R_1 = i\text{-Pr}$.

TABLEAU I. ESTERS BROMÉS I

R	R'	X	Y	F°C	Rdt %	C%		H%		N%		Br%	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	97	88	59.54	59.61	3.92	3.99	7.31	7.53	20.87	20.85
ϕ CH ₂	ϕ CH ₂	CN	CO ₂ Et	121	78	61.33	61.22	4.62	4.69	6.81	6.90	19.45	19.49
ϕ	CH ₃	CN	CO ₂ Et	*	92	52.38	52.99	4.05	4.11	8.73	9.07	24.89	24.50
ϕ	H	PO(OMe) ₂	CO ₂ Et	97-98	90	43.09	43.34	4.36	4.34	3.59	3.51	20.50	20.30
ϕ	ϕ	H	CO ₂ Et	88-89	72	60.33	60.21	4.48	4.52	3.91	3.80	22.34	22.22
ϕ	ϕ	CN	PO(OEt) ₂	88-89	62	53.69	53.68	4.47	4.49	6.26	6.22	17.89	17.84
Me	p-ClC ₆ H ₄	CN	PO(OEt) ₂	76-77†	65	42.91	43.05	4.05	4.08	6.67	6.61	19.12	19.07

* E_{0.05} = 142-146, mélange de deux diastéréoisomères en proportions voisines (dosage par RMN).

† Mélange de deux diastéréoisomères en proportions égales (dosage par RMN).

TABLEAU 2. SPECTRES DES CÉTÉNIMINES 2 ET DES PHOSPHATES 3

R ₁ = Me		Céténimines 2					Phosphates 3				
R	R'	X	Y	Rdt %†	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	$\delta_{\text{P}(\text{OMe})_2}^*$	Rdt %†	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	$\delta_{\text{P}(\text{OMe})_2}^*$
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	85	2055	1718	2245	15	2220	1624	3-65
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	80	2055	1701	2235	20	2210	1640	3-50
ϕ	CH ₃	CN	CO ₂ Et	70	2050	1720	2235	30	2210	1632	3-76
ϕ	Et	CN	CO ₂ Et	—	2050	1715	2240	—	2215	1625	—
ϕ	H	PO(OMe) ₂	CO ₂ Et	—	2050	1709	—	—	2218	1635	—
ϕ	ϕ	H	CO ₂ Et	—	2040	1704	—	—	2212	1640	—
ϕ	ϕ	CN	PO(OEt) ₂	—	2035	—	2235	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	PO(OEt) ₂	—	2040	—	2240	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ CH ₃	—	2050	1708	2238	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	—	2050	1714	2235	—	2208	1622	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	—	2060	1696	2240	—	2215	1640	—
ϕ	CH ₃	CN	CO ₂ Et	—	2050	1712	2235	—	2205	1625	—
ϕ	Et	CN	CO ₂ Et	—	2055	1716	2240	—	2220	1630	—
ϕ	ϕ	R ₁ = i-Pr	CO ₂ CH ₃	—	2050	1720	2240	—	—	—	—
ϕ	CH ₃	CN	CO ₂ Et	—	2050	1718	2240	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ CH ₃	—	2060	1700	2240	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	—	2055	1700	2240	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ CH ₃	—	2055	1722	2240	—	—	—	—
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ CH ₃	—	2055	1722	2240	—	—	—	—

* Doublet, J_{PH} = 12-12,5 Hz.

† Proportions de céténimine par rapport au phosphate dans le mélange brut (dosage jar RMN).

TABLEAU 4. SPECTRES DES ACYLPHOSPHARAMIDES 5

R	R ₁ = Me R'	X	Y	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	ν_{NH}	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ester	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ amide	$\nu_{\text{P}=\text{O}}$	δ_{CH}	$\delta_{\text{P}(\text{OCH}_2)_2}$
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	2240	3065	1740	1708	1240	4.96 s	3.37-3.82
ϕ	ϕCH_2	CN	CO ₂ Et	2228	3100	1730	1714	1232	3.59 s	3.83-3.86
ϕ	Me	CN	CO ₂ Et	2240	3110	1744	1716	1242	4.01 s	3.41-3.82*
ϕ	ϕ	H	CO ₂ Et	—	3140	1746	1712	1240	—	3.25-3.72
ϕ	ϕ	CN	PO(OEt) ₂	2240	3090	—	1700	1240	4.86 d ^b	3.32-3.93
ϕ	R ₁ = Et	CN	CO ₂ Et	2240	3120	1755	1720	1240	4.98 s	4.15-3.67*
ϕ	Et	CN	CO ₂ Et	2240	3080	1736	1695	1238	—	—
ϕ	R ₁ = Me	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ϕ	H	P(O)Me ₂	CO ₂ Et	—	3106	1732	1715	1220	—	3.74-3.52
ϕ	R ₁ = i-Pr	—	—	—	—	—	—	1264	—	3.35-3.17
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Et	2220	3078	1744	1705	1230	5.09 s	$\delta_{\text{P}(\text{OCH}(\text{CH}_2)_2)_2}$ 1.13 m
ϕCH_2	ϕCH_2	CN	CO ₂ Et	2235	3105	1740	1710	1241	3.55 s	4.84-4.11 m
ϕ	Me	CN	CO ₂ Et	2240	3120	1743	1715	1232	4.24 s	4.70 m
ϕ	Et	CN	CO ₂ Et	2235	3115	1744	1710	1228	4.30 s	4.74-4.03 m
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Me	2230	3080	1752	1708	1230	5.08 s	4.72-3.85 m
ϕ	R ₁ = Bu	CN	CO ₂ Me	2245	3090	1760	1712	1232	5.10 s	4.76-4.11 m
ϕ	ϕ	CN	CO ₂ Me	2245	3090	1760	1712	1232	5.10 s	4.10-3.45*

* Solvant CDCl₃ + CF₃CO₂H; ^b J_{PH} = 23 Hz; ^c $\delta_{\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2}$; ^d $\delta_{\text{P}(\text{OCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2)_2}$.

Action des phosphites sur les esters 1. On ajoute, sous atmosphère d'azote, à une solution (ou suspension) refroidie vers 0°, de 0.02 mole d'ester 1 dans 15 ml d'éther ou de benzène anhydre, 0.02 mole de phosphite $P(OR)_3$, sec dans 15 ml du même solvant. La réaction est complète (d'après les spectres IR) après 1 hr ou 2 hr si $R_1 = Me$ ou Et et après environ 10 hr si $R_1 = i-Pr$ ou $n-Bu$.

Si $R_1 = Me$, le bromure de méthyle formé dans la réaction est mis en évidence par RMN. En évaporant le solvant, on obtient une huile constituée par le céténimine 2 (et le phosphate 3 si $R_1 = Me$ ou Et). Le céténimine (2, $R = R' = \phi$, $X = CN$, $Y = CO_2CH_3$ et $R_1 = Me$) cristallise ($F = 90^\circ$) (Tableau II).

Action de l'eau sur les céténimines. On ajoute 3 ou 4 ml d'eau et quelques gouttes AcOH à la solution étherée de céténimine obtenue précédemment.

Le phosphoramidate 5 précipite après 1 ou 2 hr (il faut environ 24 hr en l'absence de AcOH). Il est recristallisé dans EtOH à 80%. L'ester 4 est isolé après évaporation de l'éther. Le phosphoramidate (5, $X = PO(OMe)_2$, $Y = CO_2Et$ et $R_1 = Me$) est soluble dans l'eau, ce qui permet de le séparer de l'ester 4. Le phosphoramidate est extrait au $CHCl_3$ et recristallisé dans le MeOH. Le phosphoramidate 5 ($X = CN$, $Y = PO(OEt)_2$, $R_1 = R' = \phi$ et $R_1 = Me$) est obtenu par évaporation de la solution étherée. Il est séparé de l'ester 4 par recristallisation dans EtOH (Tableaux III et IV).

Hydrolyse du céténimine 2 en milieu basique. On ajoute 500 mg de NEt_3 à 800 mg de céténimine (2, $R = R' = \phi CH_2$, $X = CN$, $Y = CO_2Et$ et $R_1 = i-Pr$) en solution étherée. Par addition d'eau, la pyrrolidinone 8 précipite. L'ester 4 formé est isolé par évaporation de l'éther.

Pyrrolidinone 8. F 176°, (28%). ν_{max} 3250 (NH) 1736 (C=O) 1622 (C=N). RMN ($CDCl_3 + CF_3CO_2H$) δ 1.35 (m, 15 H, CH_3) 3.35 (m, 4 H, ϕCH_2) 3.72 (s, 1 H) 4.39 (q, 2 H, CH_2CH_3) 4.65 (m, 2 H, $P(OCH_2(CH_3)_2)_2$). (Calc: C, 63.04; H, 6.81; N, 5.45. Tr: C, 62.81; H, 6.57; N, 5.38%).

Si on porte à l'ébullition une solution de 8 dans EtOH, la pyrrolidinone 9 cristallise par refroidissement: $F = 250^\circ$ (90%) ν_{max} 3140, 3377 (NH), 1731, 1696 (C=O) 1644 (C=N). RMN ($CDCl_3 + CF_3CO_2H$) δ 1.35 (t, 3 H, CH_3) 3.37 (m, 4 H, ϕCH_2) 3.84 (s, 1 H, CH) 4.36 (q, 2 H, $\delta CHCH_3$).

Action des alcools sur les céténimines. On ajoute, sous atmosphère d'azote, au céténimine 2 en solution dans l'éther, un léger excès d'alcool anhydre. On porte à reflux pendant 1 à 2 hr. Le phosphoramidate 10 cristallise par refroidissement ou par évaporation partielle du solvant. Il est recristallisé dans EtOH à 80% (Tableaux V et VI).

Si $R = R' = \phi CH_2$, le benzène a été utilisé comme solvant, et l'addition d'éther entraîne la précipitation de la Δ^2 -pyrroline 11 $F = 256-257^\circ$ (EtOH); (32%). ν_{max} 3265, 3060, 1685 et 1646 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3 + CF_3CO_2H$) δ 1.44 (t, 3 H) 3.48 (q, 4 H), 3.62 (s, 3 H), 4.39 (q, 2 H). (Calc: C, 72.52; H, 6.59; N, 7.69; O, 13.18. Tr: C, 72.28; H, 6.68; N, 7.77; O, 13.27%).

Hydrolyse de (10, $R = R' = \phi$, $X = CN$, $R_1 = R_2 = Me$, $R'' = Et$). 1 g de phosphoramidate et 50 ml d'acide chlorhydrique 4 N sont chauffés à reflux pendant 3 hr. L'amide 12 est extrait à l'éther et recristallisé dans EtOH à 95%. $F = 204^\circ$ (55%). ν_{max} 3420, 3185, 2265, 1750 et 1700 cm^{-1} . RMN ($CDCl_3 + CF_3CO_2H$) δ 1.05 (t, 3 H), 4.07 (q, 2H) 4.58 (s, 1 H). (Calc: C, 70.81; H, 5.59; N, 8.69; O, 14.91. Tr: C, 70.61; H, 5.79; N, 8.69; O, 14.91%).

Aminofurannes 14. Les cétones 15 sont préparées par thermolyse des cyano-2 éthoxycarbonyl-2 aryl-2 méthyl-3 oxiranes.¹⁵ Les cétones 13 sont obtenues en versant dans une solution de 0.01 mole de cétone 15 dans 10 ml EtOH, 0.013 mole de brome et 10 ml de Na_2CO_3 normal.

Cétone (13, $X = H$). $F = 87-88^\circ$ (77%). ν_{max} 1736, 1685 cm^{-1} (C=O). RMN δ 1.39 (t 3 H, OCH_2-CH_3) 4.39 (q, 2 H, OCH_2CH_3) 4.15 (q, 2 H, CH_2 , $J = 17$ Hz). (Calc: C, 50.32; H, 3.87; N, 4.51; Br, 25.80. Tr: C, 50.28; H, 4.14; N, 4.21; Br, 25.13%).

Cétone (13, $X = Cl$). $F = 110^\circ$ (30%). ν_{max} 1738, 1668 cm^{-1} (C=O) RMN δ 1.36 (t, 3 H, OCH_2CH_3) 3.85 (q, 2 H, OCH_2CH_3) 4.12 (q, 2 H, $J = 17$ Hz). (Calc: C, 45.28; H, 3.19; N, 4.06; O, 13.93; Cl, 10.31. Tr: C, 45.11; H, 5.22; N, 4.26; O, 13.34; Cl, 10.81%).

Furannes 14. On ajoute, sous atmosphère d'azote, à froid, à 1 g de cétone 13 la quantité stoechiométrique de $P(OR)_3$. Le mélange est abandonné pendant 2 à 3 hr puis le solvant est évaporé et le furanne 14 cristallise (sauf dans le cas où $R_1 = i-Pr$, $X = H$). Il est recristallisé dans le mélange benzène, éther, éther de pétrole.

(14, $X = H$, $R_1 = Me$). $F = 97^\circ$ (71%). ν_{max} 3120 (NH), 1720 (C=O) 1614 et 1518 cm^{-1} . RMN δ 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3) 4.30 (q, 2 H, CH_2Me), 3.88 (d, 6 H, $POCH_3$, $J = 12$ Hz) 6.76 (s, 1 H, CH). (Calc: C, 53.09; H, 5.31; N, 4.14; P, 9.14. Tr: C, 53.26; H, 5.71; N, 3.95; P, 9.29%).

(14, $X = Cl$, $R_1 = Me$). $F = 154^\circ$ (66%). ν_{max} 3155 (NH) 1698 (C=O) 1615 et 1592 cm^{-1} . RMN δ 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3) 4.30 (q, 2 H, CH_2Me), 3.88 (d, 6 H, $POCH_3$, $J = 12$ Hz), 6.76 (s, 1 H, CH). (Calc: C, 48.19; H, 4.55; N, 3.75; P, 8.30; Cl, 9.50. Tr: C, 47.98; H, 4.68; N, 3.54; P, 8.24; Cl, 9.71%).

TABLEAU 6. ANALYSES DES PHOSPHORAMIDES (10, R = ϕ , R₂ = Me)

R'	X	R''	R ₁	F(°C)	Rdt %	C %		H %		N %		P %	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
ϕ	CN	Et	Me	65	70	59.46	59.72	5.63	5.73	6.30	6.35	6.98	7.44
Me	CN	Et	Me	122	25	53.40	53.49	6.02	6.02	7.33	7.37	8.11	8.10
ϕ	H	Et	Me	106	40	60.14	60.13	6.21	6.21	3.34	3.37	—	—
ϕ	CN	Me	i-Pr	103	90	61.73	61.70	6.38	6.32	5.76	5.75	6.38	6.41
ϕ	CN	Et	i-Pr	98	90	62.28	61.99	6.79	6.55	5.59	5.59	—	—
ϕ	CN	Et	i-Pr*	103	90	62.91	63.13	6.99	6.81	5.44	5.73	6.02	5.82

* R₂ = Et.

(14, X = H, R₁ = i-Pr). ν_{\max} 3170 (NH) 1706 (C=O); RMN δ 1.34 (m, 15 H, Me) 6.79 (s, 1 H, CH) 4.30 (q, 2 H, CH₂CH₃) 4.83 (m, 2 H, OCH(Me)₂).

Action de la benzylamine sur les céténimines. On ajoute la quantité stoechiométrique de benzylamine à une solution étherée de céténimine refroidie dans la glace. L'amidine qui cristallise lentement est recristallisée dans l'EtOH.

(16, R = R' = ϕ , X = H). F = 157° (51%). ν_{\max} 3240 (NH) 1730 (C=O). RMN δ 0.90 (t, 3 H, CH₂CH₃) 3.97 (q, 2 H, CH₂Me), 3.7 (d), 3.59 (d) (6 H, P(OCH₃)₂) 4.30 (d, 2 H, ϕ CH₂, $J_{\text{NH-CH}_2} = 5$ Hz), 5.25 (q, CH—CH₂, $J = 12.5$ Hz). (Calc: C, 65.39; H, 6.28; N, 5.67; P, 6.27. Tr: C, 65.86; H, 6.35; N, 5.67; P, 6.29%).

(16, R = R' = ϕ CH₂, X = CN). 130° (68%). ν_{\max} 3356 (NH) 2235 (C≡N) 1733 (C=O) 1621 (C=N). RMN δ 1.07 (t, 3 H, CH₂CH₃) 3.64 (d), 3.66 (d) (6 H, P(OMe)₂, $J = 10.5$ Hz), 3.69 (q, 2 H, (CH₂Me), 4.44 (d, 2 H, ϕ CH₂NH, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.7$ Hz) 5.18 (s, 1 H, s), 2.94 (q, 2 H, ϕ CH₂), 3.03 (q, 2 H, ϕ CH₂). (Calc: C, 65.81; H, 6.22; N, 7.68; P, 5.66. Tr: C, 65.60; H, 6.19; N, 7.52; P, 6.08%).

Pyrrolines 17 et 18 (R = R' = ϕ CH₂). 0.01 mole d'amidine (16, R = R' = ϕ CH₂, X = CN) et 50 ml de HCl 3N sont portés à l'ébullition pendant 15 mn. On dilue par de l'eau et on extrait la pyrroline 18 à l'éther. F = 151° (EtOH à 60%). ν_{\max} 3455, 3360, 3290, 3000 (NH), 1668 (C=O), 1640 (C=N). RMN δ 1.46 (t, 3 H, Me) 3.22 (q, 2 H, ϕ CH₂), 4.35 (q, 2 H, CH₂CH₃) 4.39 (s, 2 H, N—CH₂ ϕ).

La pyrroline 17 insoluble dans l'éther est recristallisée dans EtOH à 80%. F 218–220°. ν_{\max} 3330, 3040 (NH), 1676 (C=O), 1625 (C=N). RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H), δ 1.43 (t, 3 H, Me), 2.93 (q, 2 H, ϕ CH₂), 4.20 (d, 2 H, ϕ CH₂NH) 4.45 (q, 2 H, CH₂Me). UV (EtOH) $\lambda = 240$ nm, $\epsilon = 25,500$; $\lambda = 330$ nm, $\epsilon = 9800$. (Calc: C, 76.53; H, 6.61; N, 9.56. Tr: C, 76.41; H, 6.67; N, 9.22%). L'hydrolyse des pyrrolines 18 et 19 est effectuée par ébullition pendant 1 hr 30 dans HCl 3 N et conduit respectivement aux imides 19 et 6 correspondants.¹⁶

Imides 19. F = 129°. RMN δ 2.81 (s, 2 H), 3.59 (q, 4 H, ϕ CH₂), 4.94 (s, 2 H, N—CH₂ ϕ).

Amidine (16, R = R' = ϕ , X = CN). Elle est séparée de l'ester 4 correspondant par extraction de ce dernier à la soude. F 50°. ν_{\max} 3315 (NH), 2230 (C≡N) 1728 (C=O), 1624 (C=N). RMN δ 0.80 (t, 3 H, CH₃), 5.02 (d, 2 H, ϕ CH₂NH, $J = 5$ Hz), 5.17 (s, 1 H), 3.59 d, 3.66 d (6 H; P(OCH₃)₂). (Calc. N, 8.09; P, 5.97. Tr: N, 7.85; P, 6.24%). L'hydrolyse par HCl 4 N à l'ébullition pendant 2 hr donne l'imide (19, R = R' = ϕ), F 91°.¹⁷

Action de l'ammoniac sur les céténimines. On fait passer un lent courant d'ammoniac pendant 1 hr dans une solution étherée de 0.02 mole de céténimine dans 35 ml d'éther. La pyrroline 20 (Tableau VII) ou l'amidine 21 précipite rapidement.

(21, R' = ϕ , X = H). F = 114° (EtOH) (56%). ν_{\max} 3365, 3160 (NH), 1736 (C=O), 1648 (C=N). RMN δ 0.94 (t, 3 H, CH₂CH₃), 3.33 (d), 3.43 (d), (6 H, P(OCH₃)₂) 3.94 (q, 2 H, CH₂CH₃) 4.51 (q, 2 H, CH—CH₂, $J = 12$ Hz). (Calc: C, 59.41; H, 6.19; N, 6.93; P, 7.67. Tr: C, 59.79; H, 6.34; N, 7.06; P, 7.60%).

(21, R' = H, X = PO(OMe)₂). F 144° (EtOH à 60%) (22%). ν_{\max} 3340, 3180 (NH), 1734 (C=O), 1647 (C=N). RMN δ 1.31 (t, 3 H, Me), 3.20 d; 3.39 d; 3.46 d; 3.67 d; (12 H, PO(OCH₃)₂), 4.31 (q, 2 H, CH₂). (Calc. C, 44.04; H, 5.96; N, 6.42; P, 14.22. Tr: C, 43.62; H, 5.87; N, 6.34; P, 13.95%).

Action des cyanacétate d'éthyle ou malonitrile sodés sur les céténimines. On prépare, par action de NaH, une suspension de 0.005 mole de dérivé sodé du cyanacétate d'éthyle ou du malonitrile dans le benzène. On ajoute ensuite une solution de 0.005 mole de céténimine (2, X = CN, R = R' = ϕ , R₁ = Me, Y = CO₂Et) à cette suspension. Ce mélange est abandonné pendant 2 hr puis lavé par l'eau; les pyrrolidines 22 et 23 cristallisent par évaporation du benzène et sont recristallisées dans EtOH.

Pyrrolidine 22. F = 236° (40%). $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 3445; 3105 (NH), 2210 (C≡N), 1736, 1700 (C=O), 1664 (C=N), $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ 3455, 3100, 2200, 1730, 1704, 1664 cm⁻¹. RMN δ 0.84 (t, 3 H, CH₃), 1.26 (t, 3 H, CH₃), 3.51 (m, 2 H, CH₂), 4.17 (q, 2 H, CH₂), 5.34 (s, 1 H, CH), 6.46 (s, 1 H, NH). (Calc: C, 69.06; H, 5.51; N, 10.07; O, 15.34. Tr: C, 68.71; H, 5.48; N, 9.39; O, 15.43%).

Pyrrolidine 23. F = 245° (15%). ν_{\max} 3255, 3195, 2205, 1710, 1664 cm⁻¹. RMN δ 1.29 (t, 3 H, CH₃), 4.64 (q, 2 H, CH₂), 3.89 (s, 1 H, CH). (Calc: C, 71.35; H, 4.86; N, 15.15; O, 8.65. Tr: C, 71.01; H, 4.89; N, 15.11; O, 9.11%).

Action de NEt₃ et P(OMe)₃ sur les céténimines. On ajoute, à une solution de 0.01 mole de céténimine (2, R = R' = ϕ , X = CN, Y = CO₂Et) dans 20 ml d'éther, 0.025 mole de NEt₃ ou P(OR)₃. Après 24 hr on extrait l'ester (4, R = R' = ϕ , X = CN, Y = CO₂Et) par la soude N. Le phosphoramidate 5 précipite et les esters (24, R = Me) ou (24, R = Et)¹⁸ sont isolés par évaporation de la solution étherée.

BIBLIOGRAPHIE

¹ R. Leblanc, E. Corre et A. Foucaud, *Tetrahedron* **28**, 4039 (1972).

TABLEAU 7. PYRROLINES 20

R	R'	F (°C)	Rdt %	$\nu_{C=O}$	ν_{C-N}	$\nu_{C=C}$	C%		Analyses H%		N%	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
ϕ	ϕ	267	65	1677	1622	1598	70.98	70.31	5.93	6.17	13.08	12.07
ϕ CH ₂	ϕ CH ₂	240	32	1664	1628	1592	72.20	71.93	6.59	6.74	12.03	11.97
ϕ	CH ₃	237	20	1622	1632	1600	64.88	64.94	6.59	6.87	16.20	15.82
ϕ	Et	220	25	1678	1629	1612	65.90	65.13	6.96	6.97	15.35	14.89

- ² R. D. Partos et A. J. Speziale, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5068 (1965)
- ³ Y. Niskizawa, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* **25**, 229 (1961)
- ⁴ A. Foucaud et R. Leblanc, *Tetrahedron Letters* 509 (1969)
- ⁵ G. Barret et A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim.* 4594 (1968)
- ⁶ E. Corre et A. Foucaud, *Chem. Comm.* 10 (1971)
- ⁷ A. Foucaud, C. Gadreau et P. Plusquellec, *Bull. Soc. Chim.* 4967 (1968)
- ⁸ M. J. Gallagher et I. D. Jenkins, *Topics in Stereochemistry* **3**, 37 (1968)
- ⁹ F. Ramirez et E. A. Tsolis, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7553 (1970)
- ¹⁰ H. Le Moal, A. Foucaud, R. Carrie, J. Hamelin et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim.* 579 (1964)
- ¹¹ R. G. Harvey, *Tetrahedron* **22**, 2561 (1966)
- ¹² A. N. Pudovik et N. M. Lebedeva, *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **90**, 799 (1953)
- ¹³ D. Danion et R. Carrie, *Tetrahedron Letters* 4537 (1968)
- ¹⁴ G. Morel et A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim.* 2354 (1970)
- ¹⁵ A. Robert et J. J. Pommeret, *C. R. Acad. Sci., Paris* **270C**, 1739 (1970)
- ¹⁶ A. Foucaud, H. Person et M. Duclos, *Bull. Soc. Chim.* 2552 (1965)
- ¹⁷ C. Fayat et A. Foucaud, *Ibid.* 4491 (1970).
- ¹⁸ H. Le Moal, A. Foucaud, R. Carrie, A. Robert et D. Danion, *Ibid.* 2553 (1964)
- ¹⁹ P. Chabrier, N. Thanh Thuong, C. Clergue et E. Larruat, *C.R. Acad. Sci. Paris* **257**, 2846 (1963)