

ETUDE DE QUELQUES PROPRIETES CHIMIQUES DES OXO-2 AZA-1 PHOSPHA-2 CYCLOHEPTADIENE-4,6

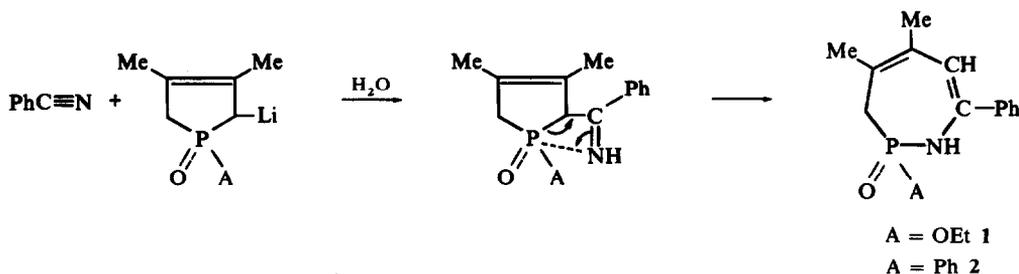
J.-P. LAMPIN et F. MATHEY

Institut National de Recherche Chimique Appliquée 91 Vert-le-Petit, France

(Received in France 28 April 1972; Received in the UK for publication 13 July 1972)

Abstract—It has been shown that crude 2-oxo-1-aza-2-phospha-cyclohepta-4,6-dienes are mixtures of two isomers. The reaction of PCl_5 on the mixture followed by basic hydrolysis yields the 2-hydroxy-1-aza-phospha-cyclohepta-1,4,6-trienes. On the contrary, the reaction on *n*-butyllithium also followed by hydrolysis yields the true 2-oxo-1-aza-phospha-cyclohepta-4,6-dienes. With the crude mixtures we have also studied the reaction with chlorine and bromine. Rather unexpectedly the dienic system is not destroyed and a substitution on the $\text{C}_6\text{-H}$ group is observed. The alkylation of the N lithio derivatives is easily performed in DMF. In addition it is shown that UV irradiation of the mixture leads to the new bicyclic 3-oxo-2-aza-phospha-bicyclo[3.2.0]hept-6-enes.

DANS une publication précédente ¹, nous avons décrit la synthèse des deux premiers membres d'une nouvelle famille d'hétérocycles phosphorés: les aza-1 phospha-2 cycloheptadiène-4,6, obtenus par réaction du benzonitrile avec les dérivés lithiés des oxo-1 phospholènes-3:



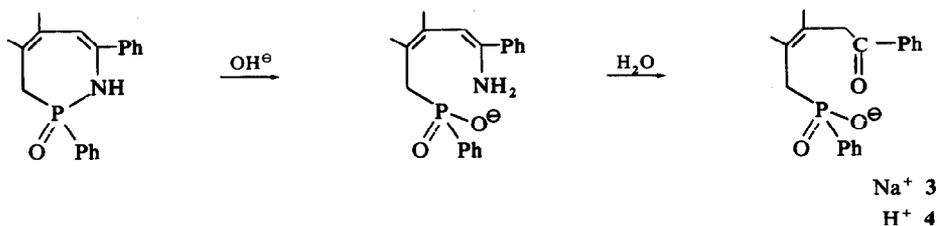
Le présent travail décrit un certain nombre de propriétés chimiques caractéristiques de ces composés. Pour éliminer les problèmes posés par une hydrolyse possible du groupement éthoxy de **1**, tous les essais ont été réalisés sur **2**, dont la préparation se fait d'ailleurs avec un meilleur rendement.

Hydrolyse

La stabilité hydrolytique est déjà en soi une caractéristique particulière de ces produits. En effet, il n'avait pas été possible jusqu'à présent, d'isoler des composés ène-amidophosphorés. Nous supposons donc que cette résistance à l'hydrolyse est due à la résonance d'une partie importante du cycle.

Cependant, dans des conditions dures (NaOH concentré à l'ébullition par exemple) il est possible d'observer une ouverture.

Le schéma de la réaction s'écrit:

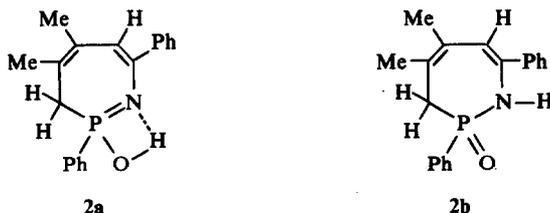


Le sel de sodium **3** ainsi préparé est transformé en acide **4** par passage sur colonne échangeuse d'ions. L'acide cétonique obtenu est caractérisé sans équivoque possible par étude de ses spectres IR et RMN.

Etude des isomeries

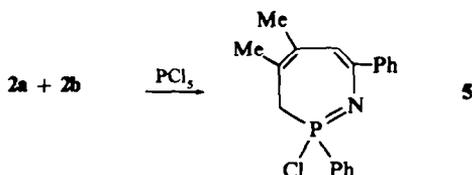
Dans ce type de composés, il existe a priori deux centres d'asymétrie, le phosphore et l'azote. Ce cas s'est déjà présenté pour des phosphoramides cycliques et il n'a jamais été possible de mettre en évidence la présence d'isomères, sauf s'il y avait par ailleurs un carbone asymétrique. Pour expliquer ce fait, on a admis soit que la pyramide de l'azote était presque complètement aplatie, ce qui permettait une inversion facile, soit que les réactions fournissaient préférentiellement un seul des isomères. Voir à ce sujet 2.

En opposition apparente avec les résultats que nous venons de mentionner, il nous est vite apparu que **2** existait, en fait, sous deux formes isomères, que l'on peut nettement distinguer par leurs solubilités, leurs spectres infra-rouge et leurs points de fusion. Nous les noterons par la suite **2a** et **2b**. **2a** est soluble dans la plupart des solvants organiques, se recristallise dans le méthylcyclohexane; point de fusion instantané 196° . **2b** est beaucoup moins soluble que **2a**, se recristallise dans le mélange acétone-alcool; point de fusion instantané 203° . Compte tenu du fait qu'il est très peu vraisemblable que l'azote joue son rôle de centre d'asymétrie, nous sommes conduits à proposer une prototropie, avec les attributions suivantes:



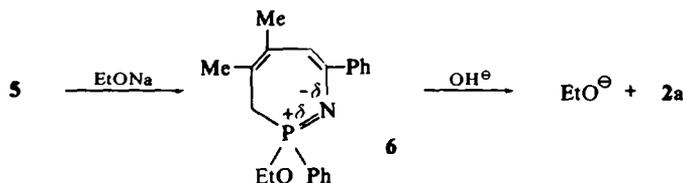
Les 2 formes **2a** et **2b** existent dans le produit brut obtenu par réaction du benzonitrile sur le lithio phospholène. Il est possible de les séparer par une série de recristallisations dans des solvants appropriés. Mais nous avons constaté qu'il était plus simple de transformer le mélange brut en **2a** pur par réaction avec PCl_5 en solution dans le CHCl_3 à 50° suivie d'une neutralisation par EtONa à 20° , puis d'une hydrolyse en milieu basique.

Nous proposons le schéma suivant:

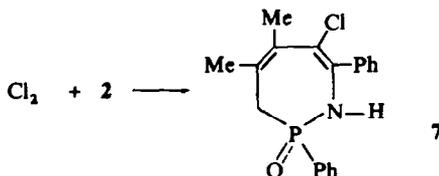


Nous supposons la formation de **5** que nous n'avons jamais isolé sur la base de réactions analogues observées avec d'autres phosphoramides, voir par exemple **3**.

L'hydrolyse de **5** se fait alors comme suit:

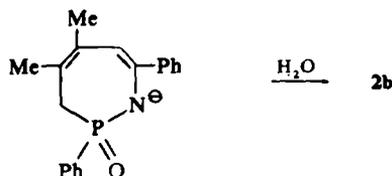


Signalons toutefois que cet ensemble de réactions doit être conduit avec beaucoup de précautions. Dans la préparation de **5**, nous avons constaté en opérant dans des conditions plus brutales (PCl_5 en suspension dans le benzène à l'ébullition) qu'il se produisait une halogénéation conduisant au dérivé chloré de substitution sur le carbone **6**. Il s'agit donc, en fait, d'une réduction de PCl_5



Nous reviendrons sur les réactions d'halogénéation dans la partie suivante.

D'autre part, nous avons également observé qu'il était possible de transformer le mélange **2a** + **2b** en **2b** pur par lithiation avec la quantité théorique de BuLi. L'anion obtenu possède la structure **8** comme il est possible de le vérifier par alkylation (voir plus loin) et conduit par hydrolyse à **2b** pur.



On peut également opérer cette transformation par NaH dans la DMF.

Il est difficile de prouver les structures proposées pour **2a** et **2b** sur la base de leurs spectres RMN et IR.

Les deux spectres de RMN du proton de **2a** et **2b** en solution dans CDCl_3 sont en effet absolument identiques, ce qui n'est d'ailleurs pas en contradiction avec la prototropie proposée. Le proton mobile par addition d'eau peut être soit un NH, soit un OH. D'autre part, dans les deux cas, la partie résonante du système s'étend du carbone en position 4 jusqu'à l'oxygène du phosphoryle, ce qui peut expliquer la similarité des déplacements chimiques observés, notamment pour les méthyles de **2a** et **2b**.

Par contre, les spectres IR de **2a** et **2b** sont différents. A l'état solide, les différences les plus significatives sont relevées dans la région des doubles liaisons:

- isomère **2a**—bande moyenne à 1646 cm^{-1}
—bande moyenne forte à 1612 cm^{-1}
- isomère **2b**—bande moyenne à 1640 cm^{-1} avec épaulement à 1633 cm^{-1}
—bande forte fine à 1605 cm^{-1}

En solution dans le bromoforme les spectres IR deviennent sensiblement équivalents dans la région des doubles liaisons, mais, par contre, il persiste des différences dans la région des OH—NH.

Nyquist 4 a montré que le spectre IR des phosphoramides secondaires en solution dans le CCl_4 présentait deux bandes NH au-dessus de 3150 cm^{-1} et séparées par environ 200 cm^{-1} . La bande à fréquence la plus élevée a été attribuée au NH libre, celle à fréquence plus basse au NH lié. La position de ces bandes ne dépend pas de la dilution.

En nous inspirant de ce travail, nous avons donc pu faire les attributions suivantes (Tableau I) pour la forme **2b**. Les bandes OH libre et OH lié de **2a** ont été attribuées par analogie avec **2b**.

TABLEAU I

Concentrations moles/l	2a			2b		
	OH libre cm^{-1}	OH lié cm^{-1}	Rapport $\frac{\text{OH libre}}{\text{OH lié}}$ (intensités)	NH libre cm^{-1}	NH lié cm^{-1}	Rapport $\frac{\text{NH libre}}{\text{NH lié}}$
0.5	3360	3140	3	3360	3130	3
0.05	3350	3170	7	3360	3180	18
0.01	3340	3170	1.2	3355	3180	2.7

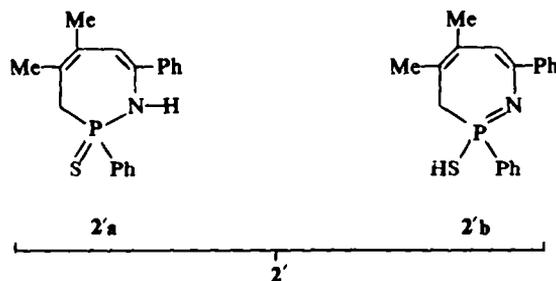
La comparaison des intensités respectives de ces diverses bandes semble indiquer que l'association entre le OH et l'azote dans **2a** est plus forte que l'association entre le NH et l'oxygène dans **2b**, ce qui indiquerait une tendance de **2a** à se convertir par prototropie en **2b** qui serait la forme la plus stable. Ceci est bien en accord avec les observations faites sur la structure commune de l'anion dérivé de **2a** et **2b**. Le fait que la métallation s'effectue sur l'azote indique que la forme **2b** (P—NH) est plus acide



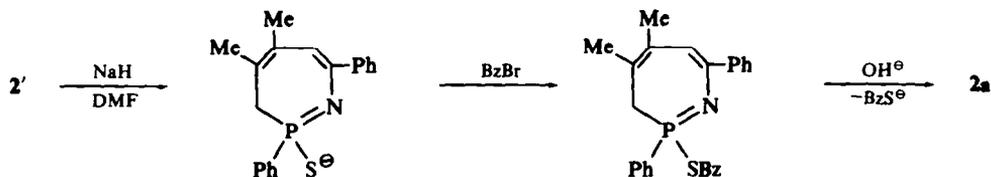
que la forme **2a** (P = N).



Si, dans ce système on remplace l'oxygène par le soufre, il peut en être évidemment tout autrement, les groupements SH étant en général plus acides que les groupements OH. Puisque nous ne disposons d'aucune preuve convaincante pour les structures de **2a** et **2b**, nous avons préparé l'homologue sulfuré de **2, 2'**, par une méthode exactement calquée sur celle permettant la préparation de **2** (travaux à paraître).



Nous avons alors tenté d'alkyler **2'** en le métallant par NaH dans DMF, puis en faisant réagir le bromure de benzyle sur l'anion ainsi préparé. Nous n'avons pas obtenu le dérivé alkylé (homologue de **11**) mais l'isomère oxygéné **2a**, avec un rendement élevé. L'absence d'alkylation sur l'azote et la conversion du groupement PS en groupement PO dans des conditions, ou les sulfures de phosphines usuelles résistent parfaitement à l'hydrolyse, indiquent bien que la métallation s'est effectuée sur le soufre. Nous proposons le schéma suivant :



Le composé benzylé intermédiaire s'hydrolyse exactement de la même façon que **6**. Nous pensons que nous disposons là d'une excellente preuve chimique de la prototropie proposée.

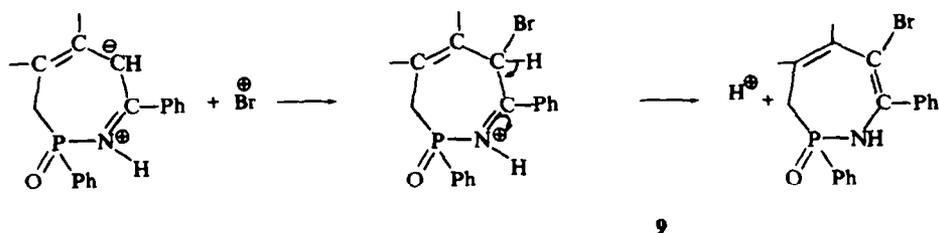
Halogenation

On sait que les diènes amines $\text{---C=C---C}_{\beta}\text{=C}_{\alpha}\text{---N}$ réagissent avec les réactifs électrophiles par leur carbone en β de l'azote grâce à la forme mésomère $\text{---C=C---C}^{\ominus}$.

On peut citer des exemples d'alkylation **5** et d'acylation **6**.

D'une façon analogue à ce qui avait été observé avec le chlore provenant de la réduction de PCl_5 , le brome réagit sur **2** à température ordinaire en présence de Et_3N pour fournir avec un bon rendement, de l'ordre de 75%, le dérivé bromé de substitution sur le carbone **6**.

Compte tenu de l'analogie de structure de **2** avec les diènes amines, nous schématisons la réaction comme suit:

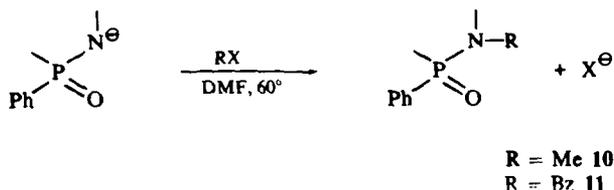


Le résultat global de cette réaction est évidemment assez surprenant, puisque le système diénique présent résiste parfaitement à toute réaction d'addition avec le brome.

Un phénomène du même genre a été observé par Paquette ⁷ sur des analogues carbonés de nos hétérocycles, les dihydro-1,3 2 H azepinone-2 qui réagissent avec le chlore pour fournir les chloro-6 dihydro-1,3 azepinone-2 correspondantes, avec un rendement assez faible toutefois.

Metallation

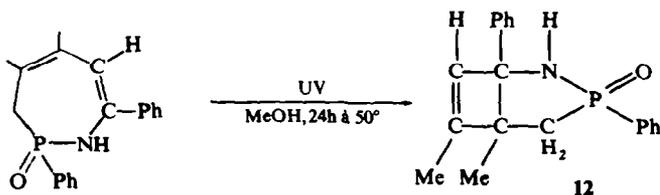
Nous avons déjà parlé précédemment de la métallation de **2** par le BuLi ou NaH qui fournit l'anion **8**. Cet anion est assez peu réactif, mais peut donner lieu toutefois à des réactions d'alkylation si on le fait réagir, par exemple, avec MeI ou BzBr dans la DMF vers 60°.



Rearrangement sous UV

Paquette ⁸ a montré que les dihydro-1,3 2 H azepinone-2 se réarrangeaient sous UV le système diénique fournissant un noyau cyclobutène. Nous avons tenté le même réarrangement dans les mêmes conditions et nous avons effectivement obtenu le produit recherché, le oxo-3 diphenyl-1,3 diméthyl-5,6 aza-2 phospho-3 bicyclo[3.2.0]-heptène-6 **12**, que nous avons caractérisé par son spectre RMN du proton.

La réaction s'écrit



Donnees de RMN du proton

Les produits sont utilisés solution saturée dans le CDCl₃. (TMS comme référence interne). Les déplacements chimiques δ sont mesurés en ppm et les couplages *J* en hertz.

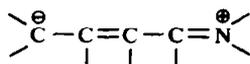
Le Tableau 2 résume les résultats observés dans le cas des dérivés du cycle à 7.

TABLEAU II

Composé étudié	Me—C ₄		Me—C ₅		CH =	PCH ₂	NH ou OH	Autres Groupements
	δ	J _{H-P}	δ	J _{H-P}				
2a, 2b	1.37	3	1.81	5.1	5.72	2.74 J = 18.6	5.50	
7	1.41	3	1.94	5.1	—	2.6 à 3.3*	4.70	
9	1.42	2.5	1.97	5.3	—	2.6 à 3.3*	4.95	
10	1.40	≈ 0.5	1.84	4.7	5.77	2.55 à 3.25*	—	N—CH ₃ doublet centré à 2.55 J _{H-P} = 8
11	1.74	2.5	1.84	5.3	5.86	2.7 à 3.3*	—	N—C $\begin{matrix} H_A \\ \\ H_B \end{matrix}$ — Ph H _A = 3.98 H _B = 4.35 J _{A-B} = 15.5 J _{P-N, CH₂} = 5.5

* multiplet complexe.

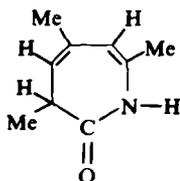
L'assignation des pics Me à champ fort aux groupements Me—C₄ a d'abord été faite sur la base d'un raisonnement chimique. On a constaté dans l'étude de la bromuration, la présence d'une charge négative en position 6, ce qui montrait que la diène phosphoramide existait sous les mêmes formes mésomères qu'une diène amine classique. Ceci nous conduit tout naturellement à supposer qu'il existe également une charge négative sur le carbone 4:



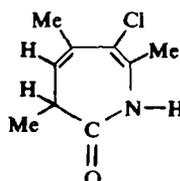
D'autre part, la comparaison avec les données de Paquette 7 et 9 sur le dihydro-1,3 triméthyl-3,5,7 2H azepinone-2 13 et son dérivé chloré correspondant en position 6 14 confirment les attributions faites:

13 δMe—C₅.....1.79

14 δMe—C₅.....1.87



13

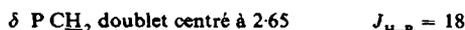
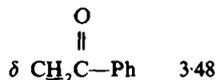
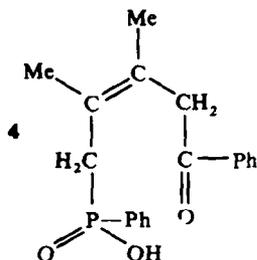


14

Ajoutons que ces groupements Me—C₅ ne sont pratiquement pas dédoublés, en opposition avec ce que nous observons pour les cycles phosphorés. Dans ce dernier cas, des expériences de découplage hétéronucléaire ¹H-³¹P nous ont permis de vérifier que ces dédoublés étaient dus à un couplage à longue distance avec le phosphore.

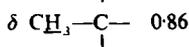
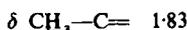
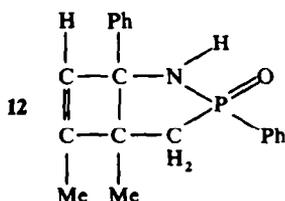
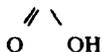
Les groupements Me—C₄ sont d'ailleurs également couplés, mais beaucoup plus faiblement. Nous pensons donc que c'est le système diénamine qui joue le rôle de transmetteur.

Nous terminerons ce paragraphe en fournissant les données relatives à **4** et **12**



les Me forment un système compris entre 1.57 et 1.63

le P acide est à 11.2



PCH₂ multiplet complexe entre 2.04 et 2.60
NH 3.53

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été réalisés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 421 à réseaux, les spectres de RMN du proton sur un appareil Perkin-Elmer R 12 à la fréquence de 60 MHz.

Les auteurs remercient vivement Mesdames Dhers et Mankowski-Favelier pour l'aide qu'elles leur ont apportée dans la réalisation et l'interprétation de ces spectres.

Les points de fusion instantanés, non corrigés, ont été pris sur un bloc Maquenne.

Hydrolyse. sel de sodium **3** et acide (benzoyl-4 diméthyl-2,3) buten-2 yl phényl phosphinique (**4**). **2** est chauffé 1 h à reflux dans le minimum de lessive de soude. Au refroidissement, le sel de sodium **3** précipite. Il est filtré, lavé à l'acétone, mis en solution dans l'eau et passé sur colonne échangeuse d'ions Dowex 50. L'acide **4** est extrait au CHCl₃; il se présente sous forme d'une huile très épaisse. (Cal. C₁₉H₂₁PO₃, C, 69.50; H, 6.44. Tr. C, 69.20; H, 6.30%) $\nu_{\text{C=O}} = 1685 \text{ cm}^{-1}$.

Isomeres. Hydroxy-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptatriène **1**, **4**, **6** (**2a**), 0.015 mole de **2** en solution dans le CHCl₃ est traitée en 1 hr par une solution de 0.033 mole de PCl₅ dans le CHCl₃. On chauffe ensuite 2 hr à 50°, on refroidit et on coule une solution de 0.3 mole de NaOEt dans EtOH. On laisse agiter une hr et on hydrolyse. On élimine les solvants organiques par concentration et on extrait la solution aqueuse par du CHCl₃. La couche organique est séchée (MgSO₄) et évaporée à sec. Le résidu cristallise spontanément; on recristallise dans le méthylcyclohexane. $F_{\text{nat}} = 196^\circ$; Rdt = 80%. (Cal.: C₁₉H₂₀NPO: C, 73.77; H, 6.51; N, 4.53. Tr.: C, 73.70; H, 6.47; N, 4.49%).

Oxo-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 (**2b**). Une suspension de 0.015 mole

de **2** dans l'éther est traitée à température ordinaire par 0.015 mole de BuLi en solution dans l'hexane. Quand le mélange réactionnel est devenu homogène, on hydrolyse avec précaution et on traite comme ci-dessus. Le produit brut est recristallisé dans le mélange acétone-alcool (80-20). $F_{\text{inat}} = 203^\circ$; Rdt = 80%. (Cal. $C_{19}H_{20}NPO$: C, 73.77; H, 6.51; N, 4.53. Tr.: C, 73.62; H, 6.55; N, 4.51%).

Alkylation du thio-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 (**2'**). Une solution de 0.015 mole de **2'** dans DMF est traitée par 0.015 mole de NaH (en suspension dans l'huile). On chauffe ensuite 1 hr à 50° , on refroidit et on coule une solution de 0.017 mole de bromure de benzyle dans la DMF. Le mélange réactionnel est chauffé alors 24 hr à 60° , puis hydrolysé. On élimine les solvants organiques par concentration et on extrait la solution aqueuse par du $CHCl_3$. La couche organique est séchée, puis évaporée à sec. La résidu cristallise spontanément. Par recristallisation dans le méthylcyclohexane on obtient **2a** ($F = 196^\circ$) avec un rendement de 63%.

Par chromatographie couche mince, on vérifie qu'il reste une quantité supplémentaire de **2a** en solution dans le méthylcyclohexane.

Halogenation. Chloro-6 oxo-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 (**7**). On chauffe 3 hr à reflux dans le benzène 0.015 mole de **2** et 0.03 mole de PCl_5 . On alcoolyse alors à chaud par EtOH, puis, après refroidissement, on hydrolyse. La solution obtenue est neutralisée par Na_2CO_3 puis extraite au $CHCl_3$. La couche organique est séchée et concentrée. Une série de recristallisations successives dans l'acétone permet d'obtenir **7** pur. $F_{\text{inat}} = 248^\circ$; Rdt = 10%. (Cal. $C_{19}H_{19}NPOCl$: C, 66.37; H, 5.53; N, 4.07; Cl, 10.31. Tr.: C, 66.32; H, 5.51; N, 3.96; Cl, 10.12%).

Bromo-6 oxo-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 (**9**). Un mélange de 0.04 mole de **2** et de 0.05 mole de Et_3N en solution dans le $CHCl_3$ est traité à température ambiante par 0.046 mole (15% d'excès) de brome en solution dans le $CHCl_3$.

Après la fin de l'addition, on laisse réagir 1 hr à température ambiante, on neutralise par Na_2CO_3 et on détruit l'excès de brome par une solution saturée de $Na_2S_2O_3$. On traite alors comme ci-dessus; **9** est recristallisé dans le toluène. $F_{\text{dec}} = 230^\circ$; Rdt = 80%. (Cal. $C_{19}H_{19}NPOBr$: C, 58.78; H, 4.93; N, 3.61; Br, 20.58. Tr.: C, 58.58; H, 5.06; N, 3.89; Br, 20.70%).

Metallation. Méthyl-1 oxo-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 (**10**). On opère comme pour **2b**. Au lieu d'hydrolyser on remplace l'éther par de la DMF, on coule MeI et on chauffe 3 hr à 60° . Après refroidissement, on hydrolyse et on laisse reposer une nuit. **10** précipite lentement, on le recristallise dans l'hexane (**10** cristallise avec une molécule d'eau). $F_{\text{dec}} = 55^\circ$; Rdt = 50%. Cal. $C_{20}H_{22}PON$, H_2O : C, 70.36; H, 7.08; N, 4.10. Tr.: C, 70.33; H, 6.87; N, 4.26%).

Benzyl-1 oxo-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 **11**. On opère comme ci-dessus en remplaçant MeI par BzBr. **11** est recristallisé dans l'éther. $F_{\text{inat}} = 150^\circ$; Rdt = 70%. (Cal. $C_{26}H_{26}PON$: C, 78.17; H, 6.56; N, 3.50. Te.: C, 77.87; H, 6.39; N, 3.60%).

Rearrangement sous UV. Oxo-3 diphenyl-1,3 diméthyl-5,6 aza-2 phospho-3 bicyclo (3.2.0) heptène-6 (**12**). **2** dans le MeOH est irradié sous UV (lampe de puissance 200 W), à 50° , pendant 24 hr. Après évaporation du MeOH, on sépare **12** par chromatographie sur gel de silice (élution par le mélange EtOAc, MeOH 95-5), et on le recristallise dans l'acétone: $F_{\text{inat}} = 242^\circ$. (Cal. $C_{19}H_{20}NPO$: C, 73.77; H, 6.51; N, 4.53. Tr.: C, 73.78; H, 6.70; N, 4.59%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ F. Mathey et J. P. Lampin, *Tetrahedron Letters* 1949 (1972)
- ² J. Devillers et J. Navech, *Bull. Soc. Chim.* 4341 (1970)
- ³ G. I. Derkach, I. N. Zhmurova, A. V. Kirsanov, V. I. Shevchenko et A. S. Shtepanek, *Phospazo Compounds*, Izdatelstvo Naukova Dumka, Kiev (1965)
- ⁴ R. A. Nyquist, E. H. Blair et D. W. Osborne, *Spectrochimica Acta* **23A**, 2505 (1967)
- ⁵ G. Stork et G. Birnbaum, *Tetrahedron Letters* 313 (1961)
- ⁶ B. B. Millward, *J. Chem. Soc.* 26 (1960)
- ⁷ L. D. Paquette et W. C. Farley, *J. Org. Chem.* **9**, 2725 (1967)
- ⁸ L. D. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5003 (1964) et **87**, 3417 (1965)
- ⁹ L. D. Paquette, *Ibid.* **84**, 4987 (1962)