

REACTIONS DES DERIVES DU PHOSPHORE TRIVALENT AVEC LES COMPOSES A HALOGENE POSITIF - V

α -CYANO α -HALOIMIDES, α -CYANO α -HALOLACTAMES ET PHOSPHITES D'ALCOYLE, PHENYLPHOSPHONITE DE DIMETHYLE ET DIPHENYLPHOSPHINITE DE METHYLE

M.-F. CHASLE-POMMERET, M. LEDUC, A. FOUCAUD,* M. HASSAIRI et E. MARCHAND
Groupe de Recherches de physicochimie structurale, Université de Rennes, 35031 - Rennes, Cédex, France

(Received in France 21 November 1972; Received in the UK for publication 8 January 1973)

Résumé—Les phosphites de trialcoyle donnent, avec les α -cyano α -haloimides ou lactames, une paire d'ions qui se réarrange généralement par une attaque de l'oxygène de l'anion sur le phosphore du cation halophosphonium, pour conduire à un phosphorane. Ce dernier évolue soit vers un phosphate, soit vers un imide alcoylé sur l'azote du cycle imide ou sur l'oxygène. Dans un cas, où l'encombrement stérique est sensible, le cation halophosphonium est attaqué par l'azote de l'anion et donne un céténimine N-phosphorylé.

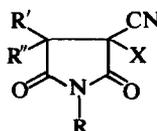
Abstract—Trialkylphosphites react with α -cyano α -haloimides or lactames and generate a halophosphonium cation and a mesomeric anion. The attack at phosphorus of the cation by the oxygen anion gives a phosphorane which leads to phosphates or to alkylation products of the imide. In one case, where the phosphorus atom and the oxygen anion are sterically hindered, the attack of the cation occurs on the nitrogen atom of the anion and leads to a ketenimine.

INTRODUCTION

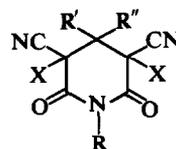
L'atome de phosphore des phosphites d'alcoyle attaque aisément les atomes d'halogène positif. Avec les α -cyano α -halo esters, la paire d'ions qui résulte de l'arrachement de l'halogène se réarrange en donnant, à côté d'un phosphate d'énol, un céténimine N-phosphorylé.^{1,2}

Avec l' α -bromo α -cyanoacétamide, seul le phosphate d'énol prend naissance. Cette dernière réaction a été utilisée pour oxyder les phosphites d'alcoyle en phosphates.³⁻⁵ Il est, aussi, possible de phosphoryler des alcools⁶ et d'oxyder les phosphites mixtes d'alcoyle et d'aryle⁷ ou le phosphite de dialcoyle.⁸

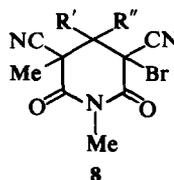
Afin de déterminer les facteurs qui orientent les réactions précédentes vers la formation d'un phosphate ou d'un céténimine, nous avons examiné le comportement, vis à vis des composés $P(OR)_3$, $PhP(OMe)_2$ et Ph_2POMe , de quelques α -cyano α -haloimides 1-8 et des lactames 9 et 10. Ces derniers sont choisis afin de voir si la taille du cycle, la nature de l'halogène et du substituant sur l'atome d'azote ainsi que le remplacement d'un enchaînement d'imide CO-N-CO par celui d'un lactame CO-N-R ont une influence sur le déroulement de la réaction. Dans les cas où plusieurs diastéréoisomères sont prévisibles, un seul est utilisé. (La configuration relative des carbones asymétriques n'a pas été déterminée).



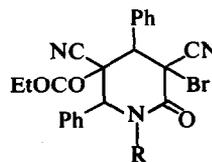
- 1: X = Br R = Me
2: X = Cl R = Me
3: X = Br R = H
4: X = Cl R = H



- 5: X = Br R = Me
6: X = Br R = H
7: X = Cl R = H



8



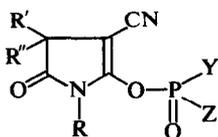
- 9: R = H
10: R = Me

RESULTATS

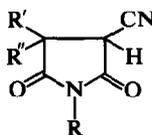
Les imides N-méthylés 1 et 2, en solution dans le benzène anhydre, réagissent sur $P(OR)_3$ pour donner les phosphates correspondants 11.

Si $R_1 = Me$, ces phosphates sont rapidement hydrolysés en présence de l'humidité atmosphérique et conduisent aux imides 13.

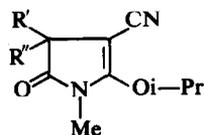
Si $R_1 = i-Pr$, ils sont plus stables et peuvent être



11: R = Me Y = Z = OR₁
 11a: R = Me Y = Ph Z = OMe
 11b: R = Me Y = Z = Ph
 12: R = H Y = Z = OR₁



13: R = Me
 14: R = H



15

isolés (cas où R' = R'' = Ph ou CH₂Ph). La transformation en phosphate est quantitative avec le phosphite de triméthyle, alors qu'avec P(Oi-Pr)₃ et 1, R' = R'' = Ph ou CH₂Ph, un second composé est obtenu, présentant en IR une bande intense de nitrile conjugué (2190 cm⁻¹) et une bande attribuable à une double liaison C=C (1620 cm⁻¹); ces bandes sont distinctes de celles du phosphate 11 correspondant. Ces composés n'ont pas pu être purifiés, parce qu'ils sont peu stables à l'air ambiant, mais l'analogie qu'on peut établir avec le comportement des imides 6 vis à vis de P(Oi-Pr)₃ rend probable la structure d'une Δ² pyrrolinone 15 pour ces composés.

Les phosphonite PhP(OMe)₂ et phosphinite Ph₂POMe transforment, à froid, les succinimides 1 en phosphonate 11a et phosphinate 11b correspondants, caractérisés par leur spectre IR. Ces composés sont rapidement hydrolysés en présence d'humidité.

Les imides N-méthylés 5 et 8 donnent, respectivement avec deux et 1 mol de phosphite, les phosphates 16 et 17a, caractérisés par IR (bande nitrile intense vers 2210 cm⁻¹). Ils sont rapidement hydrolysés en imides correspondants 18 et 19.

Les imides non substitués sur l'azote donnent des réactions plus complexes.

Les succinimides 3 et 4 sont transformés par les phosphites de triméthyle ou de triisopropyle en phosphates 12 qui s'hydrolysent, en présence de

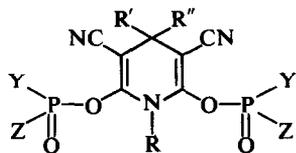
traces d'eau, en imides 14. Mais on observe, à côté de la formation du phosphate 12, une réaction de N-méthylation qui conduit à l'imide 13. Le rendement de la N-méthylation est maximum lorsque l'on opère sans solvant et à la température ambiante. A basse température (-70°C), le phosphate 12 est le seul produit formé.

Lorsqu'une mole de glutarimide 6 ou 7 est traitée par 2 mol de phosphite de triméthyle, puis par l'eau, on obtient un mélange d'imides 18a et 20. La proportion de méthylation sur l'atome d'azote est d'autant plus importante que la solution utilisée est plus concentrée en glutarimide 6 ou 7.

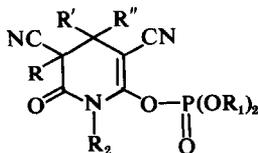
En l'absence de solvant, l'imide N-méthylé 18a est obtenu quantitativement, ce qui est une réaction intéressante car la N-alcoylation de l'imide 20 par un halogénure d'alcoyle est difficile. On obtient en effet, un mélange d'imides N-méthylés 18a et 10 dont la séparation est très délicate. Lorsque l'addition du phosphite de méthyle est rapide, la température du milieu réactionnel s'élève notablement et on isole, après hydrolyse, à côté des imides 18 et 19, un imide bicyclique, toujours N-méthylé, 21.

Le phosphite de triéthyle donne aussi une N-méthylation mais le rendement en imide N-éthylé correspondant 18b ne dépasse pas 60%.

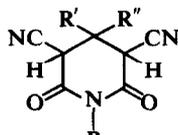
Il existe un intermédiaire probable dans les réactions de méthylation ou d'éthylation sur l'azote du cycle glutarimide; c'est le monophosphate 17b, R₂ = Me. Ce dernier est mis en évidence par l'ex-



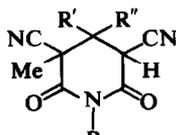
16: Y = Z = OR₁ R = Me
 16a: Y = OMe Z = Ph R = H
 16b: Y = Z = Ph R = H



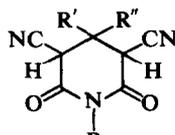
17a: R₁ = R₂ = R = Me
 17b: R₁ = R₂ = Me R = H



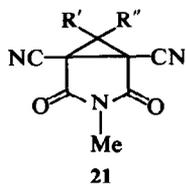
18a: R = Me
 18b: R = Et



19



20



amen des spectres IR du mélange réactionnel avant hydrolyse (voir partie Expérimentale).

PhP(OMe)₂ et Ph₂POMe en excès donnent 6, R' = Ph, R'' = Me, les phosphonate 16a et phosphinate 16b respectivement, caractérisés par IR. On n'observe pas de réaction de N-méthylation comme avec P(OMe)₃.

Lorsqu'une seule mole de P(OMe)₃ est opposée à une mole de glutarimide 6, R' = Me, on isole, après hydrolyse, le glutarimide monobromé 22 (un seul isomère) accompagné d'une faible quantité d'imide 21. Il ne se forme pratiquement pas de N-méthylglutarimide 18a, alors que, dans les mêmes conditions de dilution, l'utilisation d'un excès de P(OMe)₃ donne environ 45% d'imide 18a. Le glutarimide 22 est peu stable et perd facilement un atome de brome par dissolution dans l'acétone en présence d'eau, en donnant le glutarimide 20. Cette réduction est aisément observée lorsque l'on enregistre les spectres de RMN du composé 22 dans (CD₃)₂CO.

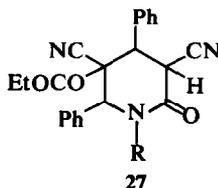
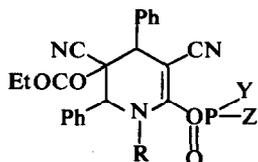
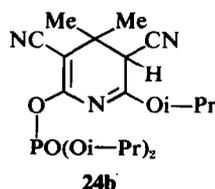
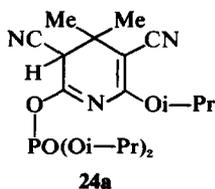
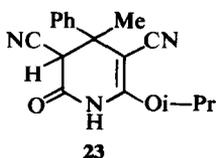
Avec le phosphite d'isopropyle, les imides 6 et 7 donnent des diphosphates. On n'a pas observé d'alcoylation sur l'atome d'azote. Cependant,

lorsque R' = Ph, R'' = Me, l'hydrolyse du mélange réactionnel donne, à côté de l'imide 20 qui résulte du diphosphate, un dérivé O-alcoylé 23 (40%). Avec R' = R'' = Me, le phosphate 24 (80%), stable en présence d'eau, a été isolé. Les données spectroscopiques ne permettent pas de choisir entre les deux structures possibles 24a ou 24b.

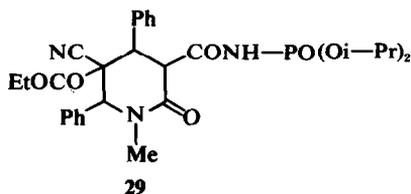
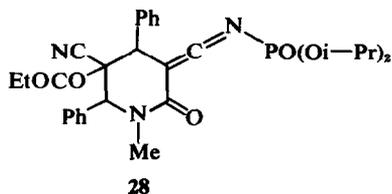
Le phosphite de triméthyle attaque rapidement les lactames 9 et 10 et donne des phosphates stables 25 et 26 (R₁ = Me). On n'observe pas de N-méthylation avec 9. Le phosphite de triisopropyle réagit plus lentement que le phosphite de triméthyle avec ces lactames. Avec 9, on isole le phosphate (25, R₁ = i.Pr), stable en présence d'eau ou d'alcool.

Avec le lactame 10, le phosphite de triisopropyle conduit à un mélange de phosphate (26, R₁ = i.Pr) et de céténimine 28. Le phosphate est caractérisé par son spectre IR (bande nitrile conjugué) et hydrolysable en lactame 27. Le céténimine est mis en évidence par la bande IR intense à 2053 cm⁻¹ et par son hydrolyse en acylphosphoramidate 29. Ceci constitue la seule réaction où un nitrile en α d'un groupe CO-N(Me)- est transformé en céténimine, alors que la formation des céténimines à partir des α-bromo α-cyano esters R-C(CN)(Br)-CO₂Me est une réaction générale.^{1,2}

Dans toutes les réactions précédentes, si on ajoute un peu de méthanol au solvant, la seule réaction observée est le remplacement de l'halogène par l'hydrogène. D'autre part, nous n'avons pas observé de différences de comportement entre



- 25: R = H Y = Z = OR₁
 26: R = Me Y = Z = OR₁
 26a: R = Me Y = OMe Z = Ph
 26b: R = Me Y = Z = Ph



les dérivés bromés et chlorés, à la température ambiante.

Les phosphonate 26a et phosphinate 26b sont formés quantitativement par action, à froid, respectivement de $\text{PhP}(\text{OMe})_2$ et Ph_2POMe sur le lactame 10.

DISCUSSION

Tous les imides et lactames que nous avons examinés présentent des halogènes très positifs, susceptibles d'être attaqués par un nucléophile. Ainsi, par action de Et_3N , ils conduisent à une paire d'ions A' (schéma 1). Les réactions données par les phosphites peuvent aussi s'expliquer en admettant, dans une première phase, la formation de la paire d'ions A, qui résulte de l'attaque du phosphore sur l'halogène. En effet, en présence d'un donneur de proton, l'anion A est protoné et le cation rapidement solvolysé. On obtient alors des imides ou lactames non halogénés, même dans le cas où les phosphates correspondants sont stables en présence de solvant protique. En l'absence de solvant protique, la paire d'ions A se réarrange en phosphorane intermédiaire B par attaque du cation halophosphonium par l'oxygène négatif de l'anion, sauf dans un cas (lactame N-méthylé et phosphite d'isopropyle) où l'encombrement stérique important de l'atome de phosphore doit contribuer à orienter la réaction vers la formation du céténimine qui résulte de l'attaque du cation halophosphonium par l'azote négatif de l'anion, site plus dégagé que l'atome d'oxygène négatif. Il est probable que les substituants Oi-Pr encombrant plus l'atome de phosphore dans $\text{BrP}^+(\text{Oi-Pr})_3$ que les phenyles dans $\text{BrP}^+(\text{Ph})_2$ (OMe). Le phosphorane B est analogue aux intermédiaires à phosphore pentacoordinés déjà envisagés dans de nombreuses réactions, en particulier pour expliquer la stéréochimie de l'oxydation d'un phosphite par un hypochlorite⁹ ou pour interpréter l'hydrolyse des phosphates^{10,11} et l'échange du groupe MeO dans un phosphinate.¹² Le phosphorane B peut se dissocier, donner un sel de quasiphosphonium puis le phosphate correspondant.

La N-méthylation observée dans certains cas, en particulier lorsque la température s'élève, pourrait résulter du réarrangement de la paire d'ions (A) où un méthyle du cation halophosphonium serait attaqué par l'atome d'azote du groupe imide (schéma 2).

Des réactions de désalcoylation d'un cation

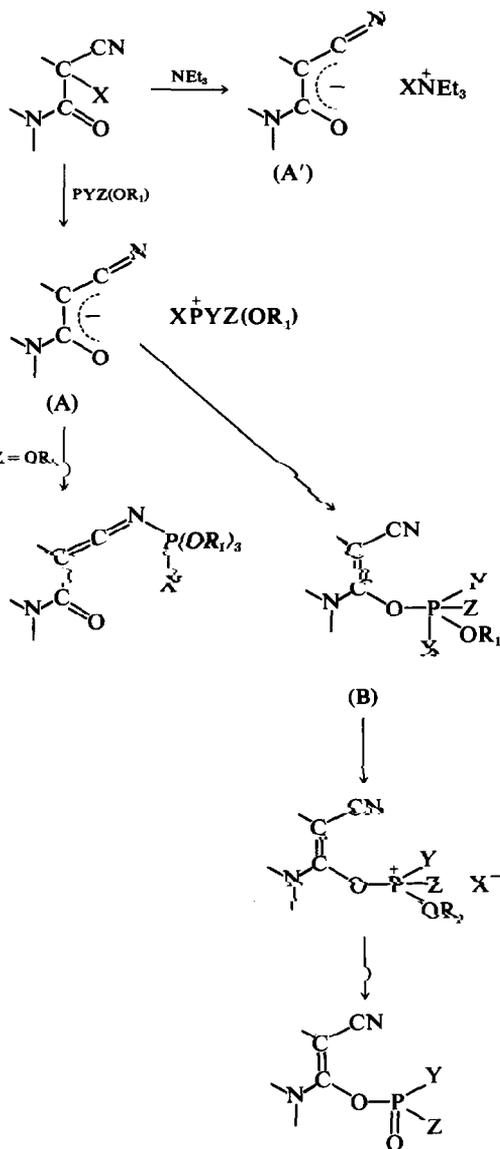


SCHÉMA 1

quasiphosphonium par un anion oxygéné ou sulfuré sont connus,^{13,14,16} mais ce mécanisme nous semble peu probable ici. En effet, dans le cas d'un cation halophosphonium, où l'halogène est un bon nucléofuge, l'anion, s'il n'est pas encombré, attaque de

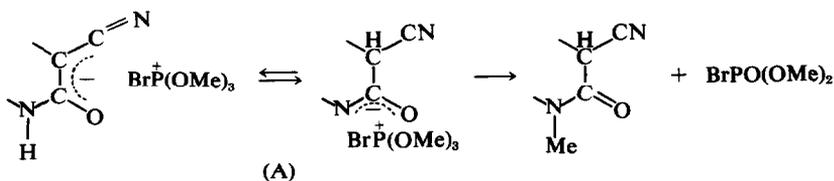


SCHÉMA 2

préférence l'atome de phosphore.¹⁶ Ainsi, les N-halosuccinimides **30**, traités par $P(OMe)_3$, conduisent à une paire d'ions qui ne se réarrange pas en N-méthylsuccinimide mais en N-phosphorylsuccinimide **31**.^{17,18}

D'autre part, la réaction secondaire de cyclisation en cyclopropane, observée avec les imides **6**,

s'accompagne toujours d'une N-méthylation totale et conduit à l'imide **21**. L'imide **5**, $R' = Ph$, $R'' = Me$, traité par $P(OMe)_3$, est deshalogéné, mais ne donne pas l'imide **21**, $R' = Ph$, $R'' = Me$. En outre, si on ajoute, lors de la réaction de (**6**, $R' = Ph$, $R'' = Me$) sur $P(OMe)_3$, un peu d'imide **32**, on trouve, en fin de réaction, l'imide N-méthylé **18a**

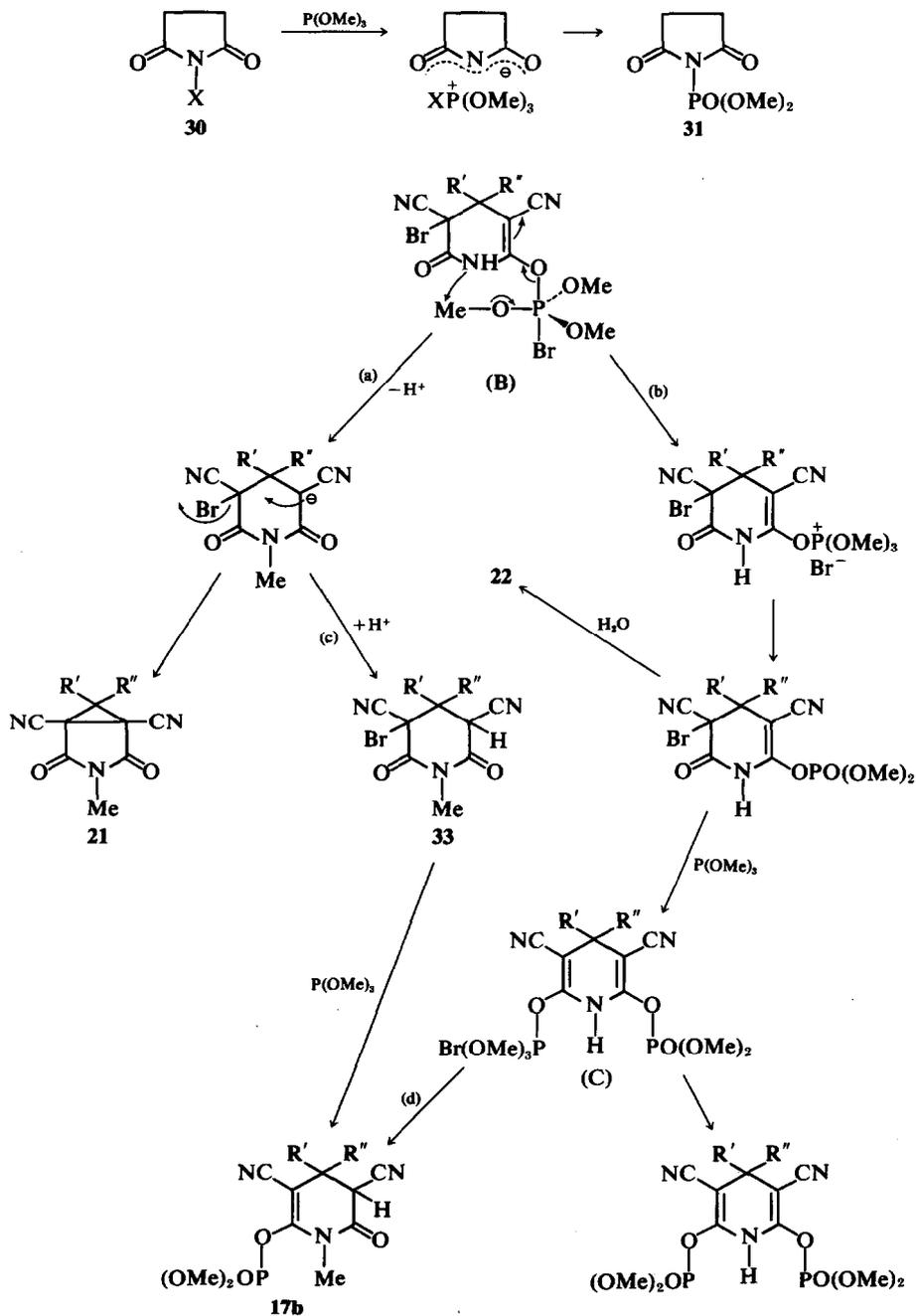


SCHÉMA 3

et l'imide **32** inaltéré, ce qui n'est pas en faveur d'une N-méthylation par réaction intermoléculaire.

La présence du phosphorane B peut expliquer aussi bien la formation des phosphates que la réaction de N-alcoylation. Ainsi, le phosphorane B dérivant du glutarimide **6** peut évoluer selon deux voies: (i) réarrangement de B avec N-méthylation (voie a).

Le carbanion intermédiaire peut se protoner ou, si la température s'élève, déplacer l'ion bromure et conduire à l'imide **21**. (ii) B se dissocie en sel de quasiphosphonium qui donne un phosphate, selon la voie b. La dissociation de B est favorisée par la dilution.

La dissociation de B est d'autant plus rapide que ce dernier est moins stable. Or, la stabilité d'un oxyphosphorane diminue si on remplace progressivement les groupes alcoxy par des groupes alcoyles ou aryles.²⁰⁻²² Ceci pourrait expliquer l'absence de N-méthylation lorsque les glutarimides **6** sont traités par $\text{PhP}(\text{OMe})_2$ et $(\text{Ph})_2\text{POMe}$.

L'action d'une mole de $\text{P}(\text{OMe})_3$ sur une mole de dibromoglutarimide ne donne pratiquement pas de glutarimide monobromé N-méthylé **33** (schéma 3). Elle conduit essentiellement, après hydrolyse, à l'imide **22**. La voie c (schéma 3) est donc peu probable. La voie b est prédominante. La N-alcoylation qui conduit à l'imide **18a** et que l'on observe lorsqu'une mole de glutarimide **6** est traitée par deux moles de $\text{P}(\text{OMe})_3$ s'effectue donc lors de l'action de la seconde mole de phosphite

(étape d) et non lors de l'étape b, par un réarrangement du phosphorane C (ou de sa forme tautomère C') (schéma 4).

L'encombrement stérique du group R_1 peut défavoriser la conformation particulière du groupe phosphorane de B, conformation qui permet l'alcoylation de l'atome d'azote (schéma 4). Ainsi, le rendement maximum de la N-méthylation de l'imide **6** est de 100%, alors que le rendement de la N-éthylation ne dépasse pas 60%. Avec le phosphite de triisopropyle on n'observe plus d'alcoylation sur l'azote, mais sur l'oxygène ce qui peut résulter d'un transfert à 4 centres (schéma 5) semblable à celui qui a déjà été proposé¹⁹ pour expliquer que le chlorure de néopentyle se forme aussi facilement, malgré l'encombrement, que MeCl , à partir du phosphorane $(\text{MeO})_3\text{P}(\text{Cl})\text{OCH}_2\text{CMe}_3$.

CONCLUSION

Le comportement des imides et lactames est nettement différent de celui des α -cyano α -haloesters précédemment étudiés.^{1,2} En effet, les anions dérivant des α -cyano α -haloimides ou lactames attaquent toujours le cation halophosphonium par l'atome d'oxygène, mis à part un cas où l'encombrement stérique est sensible. Le produit de la réaction est un phosphorane qui est responsable de l'alcoylation des imides ou de la formation d'un phosphate.

L'orientation de la réaction observée avec les

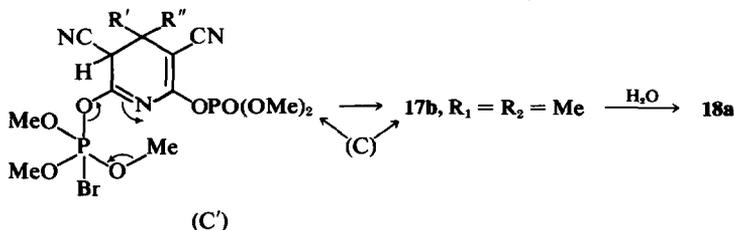


SCHÉMA 4

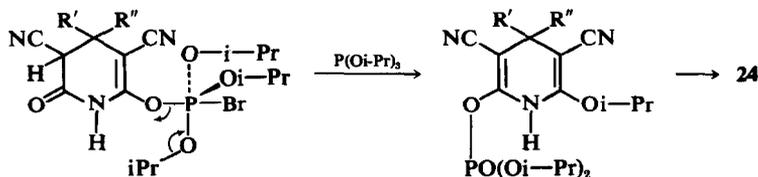
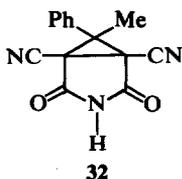


SCHÉMA 5

imides et les lactames se retrouve avec l' α -bromo α -cyano-acétamide, ce qui montre que le facteur qui détermine cette orientation n'est pas la structure cyclique de l'anion. Il est possible que la présence d'un atome d'azote imidique ou amidique contribue, par son influence électronique, à imposer l'orientation de la réaction. Cet aspect du problème sera discuté dans une publication ultérieure.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz sur un appareil Jeol 4H 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}).

Les succinimides halogénés sont préparés selon (23) et les glutarimides halogénés selon (24).

Action de PYZ (OMe) sur les imides 1 et 2. On dissout 5×10^{-3} mol d'imide 1 ou 2 dans 30 cm^3 de C_6H_6 anhyd, puis on ajoute, sous atmosphère d'azote, 5×10^{-3} mol de PYZ (OMe). La réaction est rapide avec P(OMe)_3 . Elle est plus lente avec P(Oi-Pr)_3 . Le C_6H_6 est évaporé. Le résidu huileux est constitué par les phosphates, les phosphonate ou phosphinate 11, 11a ou 11b. Seuls, les phosphates (11, $\text{R}_1 = \text{Oi-Pr}$) ont été recristallisés dans le mélange C_6H_6 -éther de pétrole, où le dérivé 15 est très soluble (Tableau 1). La grande sensibilité des phosphates vis à vis de l'humidité rend difficile l'estimation des rendements dans tous les cas. Toutefois, la deshalogénéation des imides par PYZ (OMe) est toujours quantitative.

Action des phosphites sur les imides 5 et 8. On place, sous atmosphère sèche, 0,01 mol d'imide dans 20 cm^3 de C_6H_6 ou d' Et_2O anhyd, puis on ajoute 0,01 mol (cas des imides 5) ou 0,02 mol (imide 8) de phosphite. Les phosphates 17a précipitent; le phosphate 16, huileux n'a pas été purifié (IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2207, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1660).

Phosphate 17a. $\text{R}' = \text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}'' = \text{Ph}$, $F = 122^\circ$, Rdt 80% IR $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1640, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2215 et 2245. RMN $\delta = 1,71$ (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1,79 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 3,24 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,94 (d, $\text{JP}-\text{OCH} = 12,5 \text{ Hz}$, $\text{P}-\text{OCH}_2$), 4,02 (d, $\text{JP}-\text{OCH}_3 = 12,5 \text{ Hz}$, 3H, $\text{P}-\text{OCH}_3$). La présence d'un carbone asymétrique rend les groupes méthoxyles de phosphoryle magnétiquement non équivalents.

Phosphate 17a, $\text{R}' = \text{Me}$, $\text{R}'' = \text{Ph}$, $\text{R}_1 = \text{i-Pr}$, $F = 116^\circ$

(éther anhydre) Rdt = 80% IR, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1640, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1704, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2207 RMN δ 1,42 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,74 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1,80 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 3,24 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 5,00 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Les groupes i-Pr ne sont pas magnétiquement équivalents.

Action de PYZ(OMe) sur les succinimides non substitués sur l'azote 3 et 4. On ajoute à une suspension de 5×10^{-3} mol d'imide dans 30 cm^3 d' Et_2O anhyd., 5×10^{-3} mol de phosphite. Lorsque la réaction est conduite vers 70°C , le mélange réactionnel reste incolore. Après évaporation du solvant, on obtient une huile dont le spectre de RMN montre la présence du seul phosphate 12. Si la réaction est conduite à la température ambiante, avec P(OMe)_3 , environ 15% d'imide N-méthylé accompagne le phosphate.

Les meilleures conditions pour obtenir l'imide N-méthylé consistent à ajouter l'imide (3×10^{-3} mol), par petites fractions, à 6×10^{-3} mol de P(OMe)_3 . Chaque addition donne une coloration jaune vif qui disparaît rapidement dans le phosphite, on ajoute 30 cm^3 d'eau pour hydrolyser le phosphate. L'huile qui précipite est extraite à l' Et_2O , l' Et_2O évaporé et le résidu dosé par RMN. On obtient 33% d'imide N-méthylé 13 lorsque $\text{R}' = \text{R}'' = \text{Ph}$ et 20% lorsque $\text{R}' = \text{R}'' = \text{Ph}-\text{CH}_2$.

Action de P(OMe)_3 et P(OEt)_3 sur les glutarimides 6 et 7. En refroidissant dans la glace, on ajoute lentement 5×10^{-3} mol d'imide 6 ou 7 à un excès (2×10^{-2} mol) de P(OMe)_3 , éventuellement dans l' Et_2O anhyd. Par addition d' H_2O , le mélange d'imides 18a et 20 cristallise lentement. Le rendement en imide N-méthylé 18a dépend du vol d' Et_2O utilisé pour 5×10^{-3} mole d'imide (dosage par RMN):

Et_2O (cm^3): 0 5 10 80 150

18a (Rdt %): 100 45 18 14 < 5

Les imides sont séparés par recristallisation dans l' EtOH . Si l'addition de l'imide 6, $\text{R}' = \text{Ph}$, $\text{R}'' = \text{Me}$, n'est pas très lente, une quantité appréciable d'imide 21 apparaît. Les imides 18a et 20 sont séparés de l'imide 21 par extraction à NaCO_3HN . Le même mode opératoire est utilisé avec P(OEt)_3 .

imide 21 $F = 218^\circ$ IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1792, 1718 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2250 RMN (CD_3COCD_3) δ 1,98 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 2,39 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$) Anal CHN ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$).

Les spectres IR des monophosphates intermédiaires 17b ont été enregistrés, avant hydrolyse, lors d'opérations effectuées sans solvant:

17b, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}'' = \text{Me}$, $\text{R}' = \text{Ph}$, IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2210, 2250; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1720, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1640

Tableau 1. Spectres IR et RMN des composés 11, 11a, 11b et 12

	R'	R''	R ₁	F (°C)	Rdt	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	$\delta \text{ CH}_3(\text{R}_1)$	$\delta \text{ N}-\text{CH}_3$
11	Ph	Ph	Me	—	—	2210	1734	1644	3,92 (d, 6H)	3,09 (s, 3H)
12	Ph	Ph	Me	—	—	2210	1736	1648	—	—
11	PhCH ₂	PhCH ₂	Me	—	—	2204	1726	1640	—	—
12	Ph	Ph	i-Pr	120	46	2213	1733	1657	1,30 (m, 12H)	3,07 (s, 3H) ^a
11	PhCH ₂	PhCH ₂	i-Pr	94	40	2205	1732	1642	1,27 (m, 12H)	2,52 (s, 3H) ^b
11	Ph	Et	i-Pr	—	—	2210	1736	1649	—	—
12	Ph	Ph	i-Pr	—	—	2205	1730	—	—	—
11a	Ph	Ph	—	—	—	2207	1740	1646	—	—
11a	PhCH ₂	PhCH ₂	—	—	—	2210	1724	1664	3,68 (d, 3H)	2,31 (s, 3H)
11b	Ph	Ph	—	—	—	2204	1735	1641	—	—
11b	PhCH ₂	PhCH ₂	—	—	—	2200	1720	1642	—	—

^a δ CH 4,84 (m, 2H); ^b δ CH 4,62 (m, 2H); δ CH₂Ph: 3,18 (q, 4H).

Tableau 2. Spectres IR et de RMN^a des glutarimides 18

	R'	R''	F°	Rdt ^c	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	δR	δ_{C-H}	$\delta R''$
18a	Ph	Me	180	95	1740, 1716 1672	2260 2250	3,31, s, 3H 3,19, s, 3H	4,52, s, 3,77, s,	1,83, s, 3H 1,52, s, 3H
18a	PhCH ₂	Me	182	95	1736, 1712 1680				
18a	(CH ₂) ₆ ^b		178	90	1728, 1680	2250	3,25, s, 3H	4,16, s,	—
18b	Ph	Me	218	60	1740, 1724 1684	2255	1,20, t, 3H 3,95, q, 2H	4,64, s,	1,84, s, 3H

^asolvant CDCl₃ + TFA; ^bsolvant CDCl₃; ^créaction conduite sans solvant

17b, R₁ = R₂ = Et, R' = Ph, R'' = Me, IR $\nu_{C=N}$ 2205, 2250; $\nu_{C=O}$ 1720, $\nu_{C=C}$ 1660.

Action de P(Oi-Pr)₃ sur les glutarimides 6 et 7. On ajoute lentement à une solution de 0,01 d'imide 6 ou 7 dans l'Et₂O anhyd, 0,02 mol de P(Oi-Pr)₃. Le solvant est évaporé. Avec 6 ou 7, R' = Ph, R'' = Me, le phosphate est hydrolysé par addition d'H₂O; le composé 23 est extrait avec CHCl₃ et recristallisé dans EtOH. F = 214°, Rdt 74%, IR (CCl₄) $\nu_{C=O}$ 1640, $\nu_{C=N}$ 2205, 2250, ν_{NH} 3400 RMN (CDCl₃ + TFA) δ 1,45 (6H, d, CH (CH₃)₂) 1,83 (3H, s, C—CH₃) 4,26 (1H, s, CH—CN) 5,00 (1H, m, CH(CH₃)₂). Analyse CHNO (C₁₇H₁₇N₃O₂). Avec 6, R' = R'' = Me, le composé 24 est isolé: F = 134° (EtOH) Rdt = 80% IR (CCl₄) $\nu_{C=O}$ 1616, $\nu_{C=N}$ 1672, $\nu_{C=N}$ 2208, 2240 RMN δ 1,23, 1,33 (6H, d, CH₃) 1,43 (12H, m, CH (CH₃)₂) 5,35 (1H, m, C—O—CH (CH₃)₂). Analyse CHNP (C₁₆H₂₆N₃O₅P).

Avec les imides 6 ou 7, R' = PhCH₂, R'' = Me; 6, R' = (CH₂)₆, et 6, R' = (CH₂)₆, on obtient quantitativement, après hydrolyse, l'imide 20 correspondant. Les composés intermédiaires, toutefois, n'ont pas été purifiés. Ils présentent en IR, une bande intense à 2210 cm⁻¹.

Action de P(OEt)₃ et P(Oi-Pr)₃ sur l'imide 6. 0,01 mol de glutarimide (6, R' = Ph, R'' = Me) est ajouté à 0,02 mol de PhP(OMe)₂ ou Ph₂POMe dans 15 cm³ d'Et₂O anhyd. Après évaporation du solvant, les composés 16a ou 16b sont isolés.

Phosphonate 16a (non cristallisé): IR cm⁻¹ 2212, 1672 et 1648.

Phosphonite 16b, F = 180° IR 3180, 2206, 1678.

Analyse CHN(C₃₈H₂₉N₃O₅P₂).

Action d'une mole de P(OMe)₃ sur une mole de glutarimide 6. On ajoute progressivement 625 mg de P(OMe)₃ dans 5 cm³ d'Et₂O sec à 2 g de dibromoglutarimide 6. Après addition d'Et₂O humide, on obtient le bromoglutarimide 22, cristallisé, peu soluble dans l'Et₂O; F = 230° Rdt 54%; IR ν_{NH} 3220, 3120 $\nu_{C=O}$ 1744, 1712 RMN(CDCl₃/CO) δ 7,8–8,0 (5H, m, C₆H₅) 5,80 (1H, s, CH) 2,06 (s, 3H, CH₃). Anal CHN (C₁₄H₁₀N₃O₂Br). Par évaporation de l'Et₂O, on isole l'imide 21. Le dosage, par RMN, du mélange brut donne 25% d'imide 21 et 75% d'imide 22.

Action de PYZ(Ome) sur les lactames 9 et 10. (i)

lactames 9 et 10. On dissout, à chaud, 600 mg de lactame 27 (R = H ou Me) dans 50 cm³ d'EtOH à 95°. Dans cette solution refroidie et sursaturée, on verse rapidement une solution de soude normale contenant 3g de brome. Le mélange est refroidi dans la glace. L'excès de brome est neutralisé par NaCO₃·5H₂O. La lactame bromée qui précipite est recristallisée dans l'EtOH à 95°. Un seul diastéréoisomère apparaît dans le spectre de RMN.

Lactame 9, F = 220° dec. Rdt = 70% IR $\nu_{C=O}$ 1720 (ester), 1692 (lactame) ν_{NH} 3180 RMN (CDCl₃ + TFA) δ 0,72 (3H, t, CH₂CH₃) 3,82 (2H, m, CH₂CH₂) 4,34 (1H, s, CH) 5,34 (1H, s, CH) Analyse CHN (C₂₂H₁₈N₂O₃Br).

Lactame 10, F = 192°, Rdt 55% IR $\nu_{C=O}$ 1730 (ester) 1670 (lactame) RMN δ 0,64 (3H, t, CH₂CH₃) 2,93 (2H, s, N—CH₃) 3,80 (2H, m, CH₂CH₂) 4,25 (1H, s, CH) 5,35 (1H, s, CH) 7,6–7,9 (m, 10H, C₆H₅). Analyse CHN (C₂₂H₁₈N₂O₃Br).

(ii) *Action des phosphines.* Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation des phosphates 11, mais, au départ, les lactames bromés restent en suspension dans le C₆H₆. Ils ne passent en solution qu'après addition du phosphite. Avec P(OMe)₃, la réaction se fait à la température ambiante. Les glutarates 25 ou 26 obtenus par évaporation du benzène sont recristallisés dans le mélange C₆H₆-éther de pétrole anhydres. Les spectres de RMN de ces phosphates révèlent une non équivalence magnétique des Me du groupe phosphoryle, ainsi qu'un couplage allylique entre l'hydrogène en 4 et le phosphore ($J_{PH} = 1$ Hz) un seul diastéréoisomère apparaît dans ces spectres.

Avec P(Oi-Pr)₃, la réaction dure 4 hr à la température ambiante. Le mélange de phosphate 26 et de cétinimine 28 obtenu est traité par l'Et₂O humide, pour hydrater le cétinimine en phosphoramide 29 qui précipite, ainsi qu'une quantité appréciable de lactame 27, R = Me formé par hydrolyse. Le phosphate 26 est extrait du mélange par l'éther, puis le lactame 27, R = Me est dissous dans le benzène où le phosphoramide 29 est peu soluble. Le phosphate est purifié par plusieurs recristallisations dans l'éther, où il est un peu plus soluble que le lactame 27, R = Me.

Phosphoramide 29, F = 210° IR cm⁻¹ ν_{NH} 3100, $\nu_{C=O}$ 1746 (ester) 1716 et 1657 (amide) RMN δ 1,20

Tableau 3. Spectres IR et RMN des phosphates 25 et 26

	R	R ₁	F°C	Rdt	$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	δR_1	δH_4	δH_6	δR
25,	H	Me	155	40	2205	1733	1632	4,06, d, 3,95d	5,56 d ^a	4,93 s	6,60 (s, 1H)
26,	Me	Me	152	40	2205	1737	1617	4,10, d; 4,01 d	4,49 d	4,89 s	2,84 (s, 3H)
25,	H	iPr	202	30	2195	1716	1628	4,90, m; 1,44 q	4,55 d	4,90 s	7,00 (s, 1H)
26,	Me	iPr	150	30	2196	1734	1614	4,90, m; 1,48 m	4,48 d	4,85 s	2,84 (s, 3H)

^aJ_{PH} = 5Hz

(12 H,m,CH(CH₃)₂) 2,77 (3H,s,NCH₃) 4,50 (2H,q,CH-CH) 4,55 (m, CH(CH₃)₂) 5,26 (1H,s,CH). Analyse CHN (C₂₈H₃₆N₃O₇P). Avec Ph₂POMe, dans l'éther sec, le lactame **10** est transformé quantitativement en phosphinate **26b**, F 190° IR $\nu_{C=N}$ 2200, $\nu_{C=O}$ 1736, $\nu_{C=C}$ 1608. Analyse CHN (C₃₅H₂₈N₃O₄P). PhP(OMe)₂ et le lactame **10** donne le phosphonate **26a**, très sensible à l'humidité. Il n'a pas été isolé à l'état cristallisé. IR $\nu_{C=N}$ 2200, $\nu_{C=O}$ 1736, $\nu_{C=C}$ 1608.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Leblanc, E. Corre, M. Soenen-Svilarich, M. F. Chasle et A. Foucaud, *Tetrahedron* **28**, 4431 (1972)
²E. Corre, M. F. Chasle et A. Foucaud, *Tetrahedron* **28**, 5055 (1972)
³T. Hata et T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. (Japan)* **35**, 1106 (1962)
⁴T. Mukaiyama, T. Obata et O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. (Japan)* **38**, 1088 (1965)
⁵T. Mukaiyama, T. Hata et T. Tasaka, *J. Org. Chem.* **28**, 481 (1963)
⁶T. Hata et T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. (Japan)* **37**, 103 (1964)
⁷T. Mukaiyama, O. Mitsunobu et T. Obata, *J. Org. Chem.* **30**, 101 (1965)
⁸O. Mitsunobu, T. Obata et T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.* **30**, 1071 (1965)
⁹J. H. Finley et D. B. Denney, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 362 (1970)
¹⁰F. H. Westheimer, *Accounts Chem. Res.* **1**, 70 (1968)
¹¹M. J. Gallagher et I. D. Jenkins, *Topics in Stereochemistry* **3**, 68 (1968)
¹²S. E. Cremer et B. C. Trivedi, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7200 (1969)
¹³J. S. Ayres et G. O. Osborne, *Chem. Commun.* 195 (1968)
¹⁴F. Ramirez et S. J. Dershowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 587 (1959)
¹⁵D. W. Wiley et H. E. Simmons, *J. Org. Chem.* **29**, 1876 (1964)
¹⁶B. Miller, *Tetrahedron Letters* 3527 (1964)
¹⁷A. K. Tsolis, W. E. McEwen et C. A. Vanderwerf, *Tetrahedron Letters* 3217 (1964)
¹⁸E. Gaydou, G. Peiffer, A. Guillemonat et J. C. Traynard, *Compt. Rend.* **275C**, 547 (1972)
¹⁹G. M. Blackburn et J. S. Cohen, *Topics in Phosphorus Chemistry*. Interscience, M. Grayson et E. J. Griffith, Eds. Vol. 6, p. 196, New York (1969).
²⁰F. Ramirez, C. P. Smith, J. F. Pilot et A. S. Gulati, *J. Org. Chem.* **33**, 3787 (1968)
²¹F. Ramirez, C. P. Smith et J. F. Pilot, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6726 (1968)
²²F. Ramirez, G. V. Loewengart, E. A. Tsolis et K. Tasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3531 (1972)
²³M. F. Chasle et A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 195 (1972)
²⁴I. Guareschi, *Atti. R. Accad. Sci. Torino* **46**, 456 (1910); M. Leduc, thèse, Rennes (1971)