

SYNTHESE ET REACTIONS DES AZA-1 PHOSPHA-2 CYCLOHEPTADIENES-4,6

L. EBERHARD, J.-P. LAMPIN et F. MATHEY* avec la collaboration technique de C. BADELLON

Institut National de Recherche Chimique Appliquee, 91710 Vert-le-Petit, France

(Received in France 12 February 1973; Received in the UK for publication 24 April 1973)

Abstract—The reaction of nitriles without α hydrogen atoms on phosphol 3 enes oxides or sulfides anions yields 1-aza 2-phospha cyclohepta 4,6 dienes. 1-2 or 1-4 addition to the pyridine ring may occur with nicotino- and isonicotinonitriles, instead of attack on the nitrile function in this reaction. Trichlorosilane does not reduce these seven membered P oxides to the corresponding phosphines but causes a ring contraction.

Au cours de travaux précédents,^{1,2} nous avons montré que la réaction du benzonitrile sur les anions dérivés des oxo-1 phospholènes-3 four-

en phase liquide sur colonne de silice permet de séparer **6** des autres produits de la réaction.

D'un autre côté, nous avons montré⁴ que la

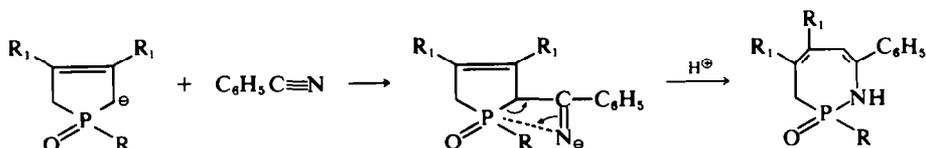
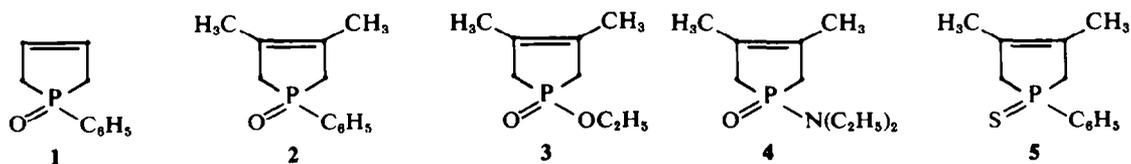


SCHÉMA 1

nissait des aza-1 phospha-2 cycloheptadiènes-4,6 suivant le Schéma 1, dans les deux cas $R = OC_2H_5$ ou C_6H_5 , $R_1 = CH_3$, et nous avons étudié quelques propriétés de l'hétérocycle pour $R = C_6H_5$.

Nous allons exposer ci-contre les résultats additionnels obtenus dans ce domaine. Pour simplifier l'exposé, nous attribuerons les numéros suivants aux phospholènes-3 de départ:



On peut préparer le carbanion de **1** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour **2**. Cependant la condensation du réactif opposé à l'anion se fait préférentiellement en position **3**, au contraire de ce qui se passe avec **2**.^{cf.3} (Schéma 2)

La raison en est évidemment la disparition des groupements méthyles qui stabilisaient la double liaison en position **3**. Dans ces conditions, on pouvait s'attendre à une diminution importante du rendement en cycle à **7-6** (Tableau 1), puisque seule la condensation en position **2** peut conduire au résultat recherché. C'est bien ce que l'on observe expérimentalement et seule une chromatographie

métallation de **4** et **5** s'effectuait normalement dans les mêmes conditions que pour **2** et **3**. Il est possible de remplacer par un métal les hydrogènes portés

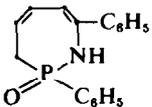
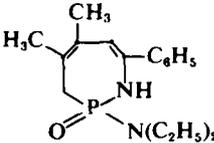
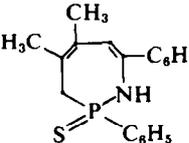
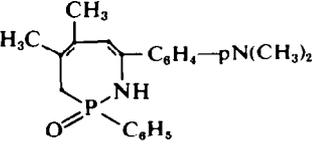
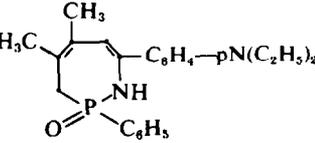
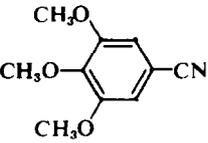
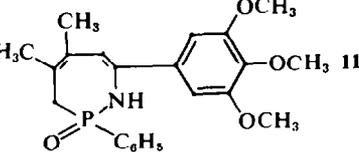
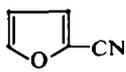
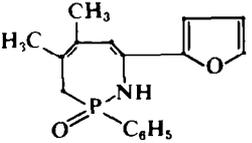
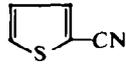
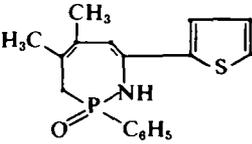
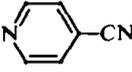
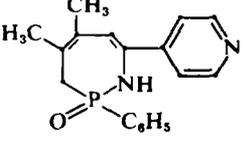
par un carbone en α' de groupements $\begin{matrix} O \\ || \\ P \\ \diagdown \\ NR_2 \end{matrix}$ et

$\begin{matrix} S \\ || \\ P \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$ sans altération notable de ces derniers.^{5,6}

Nous avons donc généralisé la réaction en employant **4** et **5** qui fournissent les hétérocycles **7** et **8** avec des rendements convenables (voir Tableau 1).

Il n'est évidemment pas possible d'utiliser des nitriles possédant des hydrogènes sur le carbone en α du groupement $C\equiv N$. En effet, ces derniers ayant un caractère acide très marqué, on assiste

Tableau I

Phospholène de départ	Nitrile de départ	Cycle à 7 obtenu	Rdt. %	Fusion °C
1	C_6H_5CN		6	5 207 (chromatographie)
4	C_6H_5CN		7	50 192 (diméthoxyéthane)
5	C_6H_5CN		8	62 131 (éthanol)
2	$p(CH_3)_2N-C_6H_4-CN$		9	50 226 (diméthoxyéthane)
2	$p(C_2H_5)_2N-C_6H_4-CN$		10	53 200 (diméthoxyéthane)
2			11	45 225 (diméthoxyéthane)
2			12	36 240 (dioxanne)
2			13	29 209 (diméthoxyéthane)
2			14	30 238 (diméthoxyéthane)

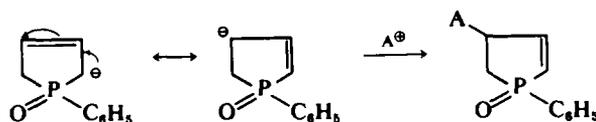


SCHÉMA 2

alors à une simple protonation des anions dérivés des phospholènes. Moyennant cette restriction, toute une gamme de variantes pouvait être proposée. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le Tableau 1.

On notera la possibilité de remplacer le phényle du benzonitrile par des phényles substitués (9, 10 et 11) des furyles (12) et des thienyles (13) (Tableau 1). Les hydrogènes en α' sur les noyaux furanne et thiophène se montrent moins acides que les hydrogènes en α du P=O dans 2, ce qui n'était pas évident a priori.

Nous ne discuterons en détail que la réaction avec les nicotino et isonicotinonitriles. En effet, ce cas est beaucoup plus complexe: à priori, les anions peuvent, soit attaquer la fonction nitrile, soit s'additionner en 1,2 ou 1,4 sur le cycle pyridinique. Dans cette dernière hypothèse, le cycle dihydropyridinique formé peut, ou non, se réaromatiser. Sachant que les positions en ortho et para de l'azote pyridinique et du carbone porteur d'un groupement nitrile sont activées vis à vis d'une attaque nucléophile, on peut prévoir que le nicotinonitrile (3-cyanopyridine) donnera lieu à une addition sur le cycle pyridinique plus facilement que la pyridine, alors qu'au contraire l'isonicotinonitrile (4-cyanopyridine) donnera lieu à ce type de réaction plus difficilement. Dans l'ensemble, les magnésiens attaquent normalement le C \equiv N des nicotino et isonicotinonitriles;⁷⁻⁹ toutefois on a pu montrer⁷ qu'un excès de bromure de propylmagnésium transformait le nicotinonitrile en (propyl-4 pyridyl-3) propylcétone, une addition 1,4 du magnésien en superposant à une attaque classique de la fonction nitrile. D'un autre côté,¹⁰⁻¹² l'anion H⁻ (obtenu à partir de BH₄Na) réagit préférentiellement sur le cycle pyridinique avec le nicotinonitrile et sur la fonction nitrile avec l'isonicotinonitrile. Les prévisions théoriques sont donc bien respectées dans l'ensemble.

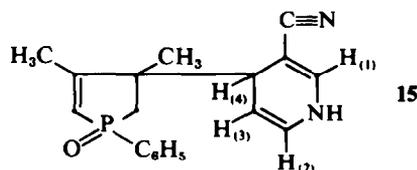
Pour pouvoir obtenir un cycle à 7 suivant le Schéma 1, deux conditions sont nécessaires (a) l'anion doit réagir sur la fonction nitrile, et on peut donc prévoir qu'il sera préférable d'employer l'isonicotinonitrile; (b) la condensation devra s'effectuer sur le carbone en α du phosphore. Notre étude s'étant restreinte aux anions obtenus à partir de 2 et 5, on peut donc prévoir qu'il sera préférable d'employer 2 sur la base des résultats publiés auparavant.⁴

Effectivement, à partir de 2 et de l'isonicotinonitrile nous avons pu obtenir normalement le cycle à 7 14 (Tableau 1). Les autres cas étant

beaucoup plus complexes, nous allons les discuter séparément.

Condensation de 2 avec le nicotinonitrile

Parmi les différents produits de la réaction nous avons pu isoler par chromatographie le composé suivant correspondant à une addition 1,4 de l'anion dérivé de 2 sur le cycle pyridinique sans altération de la fonction nitrile:



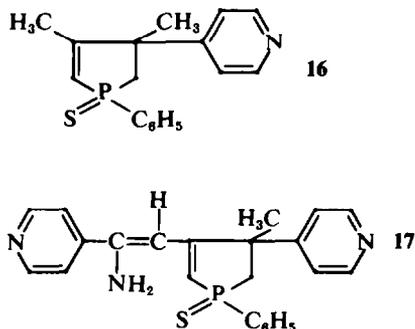
On vérifie en IR la présence d'une bande nitrile conjuguée à 2195 cm⁻¹, de plusieurs bandes dans la région des NH (notamment à 3173 cm⁻¹) et de plusieurs bandes dans la région des doubles liaisons notamment à 1667, 1607 et 1593 cm⁻¹, la première étant attribuée à la double liaison non conjuguée du cycle dihydropyridinique, les seconde et troisième aux doubles liaisons conjuguées avec le P=O et le C \equiv N. La formule est essentiellement prouvée par RMN du proton. Dans CDCl₃: δ en ppm, J en hertz; le CH₃ sur double liaison se présente sous la forme d'un multiplet centré à 2.17, CH₃-C=CH, $J_{H-H} = 1.3$; CH₃-C=C-P, $J_{H-P} = 1.1$; en irradiant ce méthyle, il est possible de détecter dans le massif des protons éthyléniques les deux composantes du doublet =CH-P. On trouve ainsi $\delta = 5.99$, $J_{H-P} = 22.9$. Le deuxième méthyle se présente sous la forme d'un singulet à 1.27, le CH₂P formant un multiplet à 2.25 (inéquivalence). Les données concernant les protons pyridiniques sont les suivantes: H₍₁₎, 6.43 (H₍₁₎-NH, $J_{H-H} = 5.3$); H₍₂₎, 6.07; H₍₃₎, 4.68; H₍₄₎, 3.48.

On note que le proton H₍₂₎ est considérablement plus blindé que le proton H₍₃₎, ce qui correspond sans doute au fait que la densité électronique sur le carbone porteur de H₍₂₎ est plus forte que celle sur le carbone porteur de H₍₃₎. Cette polarisation de la double liaison est vraisemblablement due à une interaction avec le doublet de l'azote.

Cette attaque préférentielle sur le cycle pyridinique, à l'opposé de ce qui se passe avec l'isonicotinonitrile, correspond bien aux prévisions faites précédemment.

Condensation de 5 avec l'isonicotinonitrile

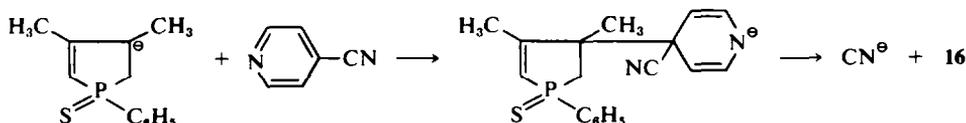
On obtient les deux produits suivants:



Les spectres de masse de 16 et 17 contiennent chacun les pics des ions moléculaires respectivement de $m/e = 299$ et $m/e = 403$. Il est à noter que le spectre de 17 est étroitement similaire au spectre de 16 pour la partie inférieure à $m/e = 299$. En IR, il est aisé de vérifier la disparition de la bande nitrile dans les deux cas et l'apparition de bandes NH ou NH₂ dans le second cas. La RMN du proton permet de proposer la formule de 16 (dans CDCl₃): le CH₃ sur double liaison se présente sous la forme d'un multiplet centré à 1.78, CH₃-C=CH, $J_{H-H} = 1.27$; CH₃-C=C-P, $J_{H-P} = 1.94$. Le deuxième méthyle est à 1.72 (singulet), le PCH₂ à 2.69 ($J_{H-P} = 11$), le PCH éthylénique à 6.04 ($J_{H-P} = 26.8$). Les 2 protons en α de l'azote pyridinique sont centrés à 8.62. Les 2 protons en ortho du phényle sont centrés à 7.97 et les 5 autres protons aromatiques à 7.57.

Pour 17 (dans le DMSO_d), il n'y a plus qu'un seul méthyle à 1.72. On vérifie la présence de deux cycles pyridiniques: les 4 protons en α de l'azote sont centrés vers 8.62. Les 2 protons ortho du phényle sont centrés à 8.07, les 7 autres protons aromatiques à 7.63. On note la présence de deux protons mobiles (NH₂) à 6.57. Le groupement P-CH₂ forme un système complexe (inéquivalence) centré vers 2.65. Le PCH éthylénique est à 6.50 ($J_{H-P} = 23.4$ Hz). On note enfin la présence d'un proton éthylénique non couplé à 4.47.

On constate que lors de la condensation conduisant au produit 16 un carbone a été perdu. Pour expliquer ce fait, nous sommes conduits à proposer une addition 1.4 sur le système pyridinique, suivie d'une réaromatization par perte de cyanure de lithium.



SCHEMA 3

Il a été effectivement possible de vérifier la présence de quantités importantes d'ions CN[⊖] dans la phase aqueuse obtenue lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel.

Dans 16, le CH₃ allylique peut se métaller de la même façon qu'un CH₃-P=S, par suite de la

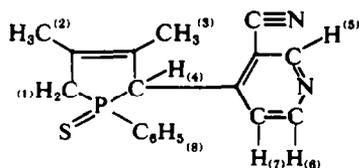
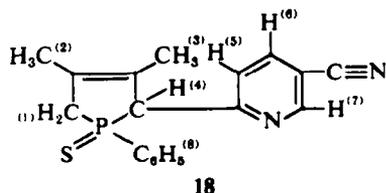
transmission de l'effet électroattracteur du groupement P=S à travers la double liaison. Nous supposons donc que 17 provenait de la réaction d'une seconde molécule d'isonicotinonitrile sur l'anion dérivé de 16. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait réagir l'isonicotinonitrile sur 16 en présence de tertiobutylate de potassium dans le toluène à l'ébullition. Nous avons effectivement obtenu 17 avec un rendement quantitatif, ce qui est bien en accord avec le mécanisme proposé. (Schéma 4)

La stabilité exceptionnelle de la diène amine primaire 17 est très certainement due à la conjugaison du système diénique avec le groupement

d'une part et le groupement pyridinique d'autre part. Nous poursuivons l'étude de ce point.

Condensation de 5 avec le nicotinonitrile

Parmi les différents produits de la réaction, nous avons pu isoler par chromatographie les deux



produits 18 et 19, qui résultent d'une addition 1,2 ou 1,4 de l'anion dérivé de 5 sur le système pyridinique suivie d'une réaromatization par perte de H[⊖]. En dehors des données de l'analyse élémen-

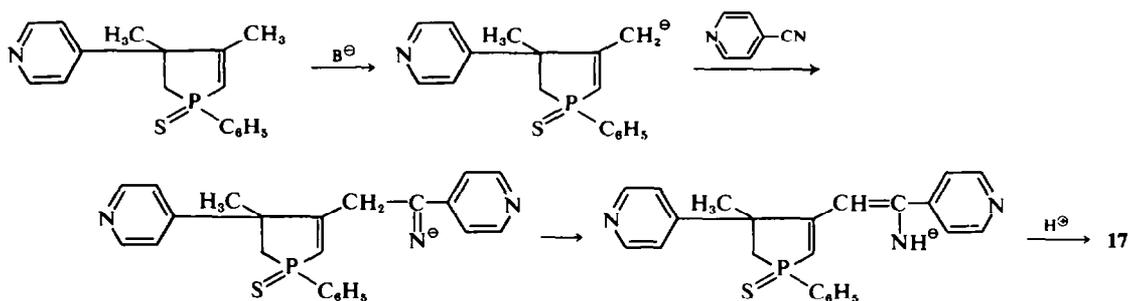


SCHÉMA 4

taire, les données spectrales permettent de vérifier facilement les formules proposées. En IR, on note la présence de bandes nitriles conjuguées à 2228 cm^{-1} et l'absence de bandes NH. Données de RMN du proton dans CDCl_3 : **18**, H_1 , $\delta = 3.16$ ($J_{\text{P}-\text{CH}_2} = 11$); H_2 , $\delta = 1.72$; H_3 , $\delta = 1.97$; H_4 , $\delta = 4.44$ ($J_{\text{P}-\text{CH}} = 11$); H_5 , $\delta = 7.22$; H_6 , $\delta = 7.90$; H_7 , $\delta = 8.81$. H_5 et H_6 forment un système AB $J_{\text{A}-\text{B}} = 8$. De plus H_6 est dédoublé par couplage avec H_7 , $J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 2$. Dans H_8 on note les protons en ortho à 7.90 et les protons en méta, para à 7.52 . **19**, H_1 , $\delta = 3.18$ ($J_{\text{P}-\text{CH}_2} = 11$); H_2 , $\delta = 1.72$; H_3 , $\delta = 2.01$; H_4 , $\delta = 4.44$ ($J_{\text{P}-\text{CH}} = 11.5$); H_5 , $\delta = 8.85$; H_6 , $\delta = 8.74$; H_7 , $\delta = 7.11$. H_6 et H_7 forment un système AB $J_{\text{A}-\text{B}} = 5.3$. De plus H_6 est dédoublé par couplage avec H_7 , $J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 2.5$. Dans H_8 , on note les protons en ortho à 7.93 et les protons en méta, para à 7.55 .

Essais de généralisation de la réaction d'extension de cycle des phospholènes

On a vu⁴ que le benzoate d'éthyle réagissait avec les anions dérivés des phospholènes pour fournir les phénylcétone correspondantes.

Au vu de la réaction d'extension de cycle ayant lieu lors de la condensation du benzonitrile, il était évidemment tentant de vérifier si avec des

conditions opératoires différentes il n'était pas possible d'obtenir par réaction du benzoate d'éthyle les homologues oxygénés de nos hétérocycles azotés à savoir les oxa-1 phospho-2 cycloheptadiènes 4,6.

Au lieu d'hydrolyser à -70°C le mélange réactionnel, nous avons donc, comme pour la synthèse des hétérocycles azotés, laissé revenir la solution à température ordinaire. Dans ces conditions, nous n'avons plus retrouvé la phénylcétone normale, mais un produit d'ouverture de formule $\text{AA}'\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CMe} = \text{CMe}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$. Le Tableau 2 résume les essais entrepris.

Ces produits sont identiques aux produits d'hydrolyse des hétérocycles azotés.² Nous supposons donc qu'ils proviennent de la rupture basique des oxa-1 phospho-2 cycloheptadiènes 4,6 recherchés. Il nous a été par ailleurs possible¹³ de préparer ces composés oxygénés et nous avons effectivement constaté leur grande fragilité en milieu basique par comparaison avec leurs homologues azotés.

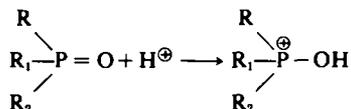
Essais de réduction des (oxo-2) aza-1 phospho-2 cycloheptadiènes-4,6

Le trichlorosilane est couramment employé pour réduire les oxydes de phosphines dans des condi-

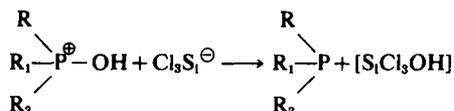
Tableau 2

Produit de départ	Réactif	Conditions d'hydrolyse	Produit obtenu	Rdt. %
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$	HCl		20 40
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$	NH_4Cl		21 35

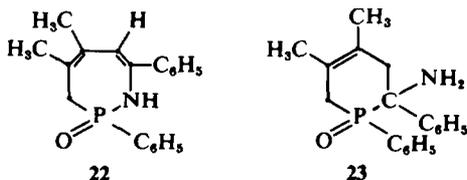
tions particulièrement douces, en évitant le plus souvent l'altération des groupements fonctionnels que comporte éventuellement la phosphine. Le mécanisme de ces réductions a été élucidé récemment.¹⁴ Il comprend, comme première étape, une protonation de l'oxygène:



suivie par une attaque de l'hydroxyphosphonium par l'anion $\text{Cl}_3\text{S}_1^{\ominus}$

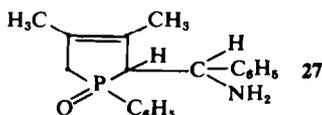


Nous avons donc étudié la réaction de HS_1Cl_3 avec (l'oxo-2 diméthyl-4,5 diphényl-2,7) aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6 **22**. Nous avons, contrairement à notre attente, observé l'obtention de l'oxyde de (diphényl-1,6 diméthyl-3,4 amino-6) tétrahydro-1,2,5,6 phosphorine.

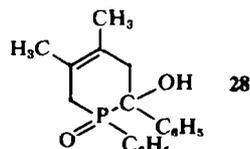


dont nous avons préparé les dérivés suivants: chlorhydrate **24**, iodure de méthylammonium **25** et benzamide **26**.

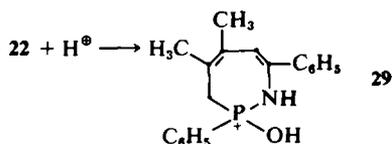
La présence d'une fonction amine découle des quelques réactions caractéristiques étudiées. On peut vérifier qu'il s'agit d'une amine primaire puisque la benzamide **26** comprend un proton NH (IR et RMN). En outre dans **23** $\nu_{\text{P}=\text{O}} = 1287 \text{ cm}^{-1}$. Là réside sans doute l'aspect le plus surprenant de cette réaction, puisque l'on a opéré en présence d'un excès de HS_1Cl_3 . Le spectre RMN du proton (dans CDCl_3) comprend les deux méthyles sur double liaison à peu près équivalents à 1.84, les deux groupements CH_2 forment un système complexe centré vers 2.83. Le NH_2 mobile est à 2.50, les deux phényles sont centrés vers 7.26. Sur la base unique de ces données il n'était, en fait, pas possible de trancher à coup sûr, entre une formule telle que nous la proposons et une formule comprenant un cycle à 5:



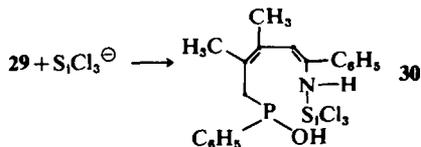
En effet, le $\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$ pouvait, *a priori*, se superposer au système ABX représentant la chaîne latérale. Deux arguments nous permettent toutefois de repousser cette formule (a) dans tous les phospholènes fonctionnels préparés auparavant^{4,15} on constate une différenciation considérable entre les deux méthyles dès que la fonction est porteuse d'un groupement phényle, ce que nous ne constatons pas ici, (b) la réaction de HS_1Cl_3 sur l'homologue oxygéné de **22** (NH remplacé par O) fournit l'alcool **28** homologue de l'amine **23** (NH_2 remplacé par OH).¹⁶



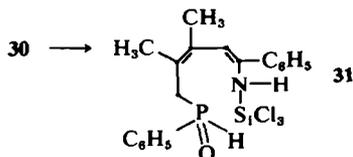
Dans le spectre RMN du proton de **28** la région des CH_2 est beaucoup plus simple. On a vérifié que l'on avait bien affaire à 2 doublets superposés (couplage avec le phosphore) puisque, par irradiation du phosphore, le doublet se transforme en un singulet légèrement élargi et non en un singulet plus un système AB comme ce serait le cas dans une formule comportant un cycle à 5.



Comme mécanisme de formation nous proposons, comme dans le cas général, une protonation du $\text{P}=\text{O}$, l'attaque du phosphonium **29** par $\text{S}_1\text{Cl}_3^{\ominus}$ pouvant conduire à deux types de produits; la perte de HOS_1Cl_3 conduirait évidemment à la réduction attendue qui n'a pas été observée. Nous proposons donc une rupture préférentielle de la liaison $\text{P}-\text{NH}$ au lieu de la rupture habituelle de la liaison $\text{P}-\text{OH}$



30 est un phosphinite qui subit la prototropie classique pour fournir l'oxyde de phosphine secondaire **31**

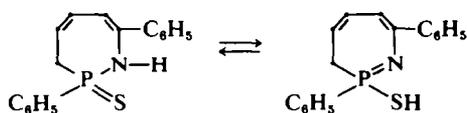


31 comprend une fonction diène amine, c'est à dire des doubles liaisons activées. Il y a donc recyclisation, avec addition du groupement P—H sur la double liaison C₃=C₆, le proton venant se greffer sur le C₃ négatif; après hydrolyse, on retrouve donc 23.

Données RMN des aza-1 phospho-2 cycloheptadiènes-4,6

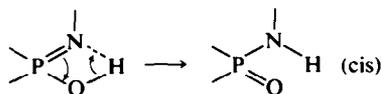
Dans le CDCl₃ (saturé), tétraméthylsilane comme référence interne (δ en ppm, J en hertz).

Pour les composés diméthylés en position 4,5, les données ont été rassemblées dans le Tableau 3. Pour comparaison, nous y avons joint les données de 22. Le seul commentaire que nous ferons concerne les groupements CH₂—P. Dans le cas de 8, le système complexe observé semble bien être le résultat de la superposition de 2 systèmes ABX. L'explication réside sans doute dans la présence d'un mélange de deux dérivés prototropes dans le produit brut.



Rappelons que dans le cas du dérivé oxygéné correspondant nous avons également supposé la présence d'une prototropie et nous avons préparé les deux isomères correspondants.² Cependant, dans ce dernier cas, les spectres RMN des deux produits supposés prototropes sont identiques et les différences dans les spectres IR à l'état solide ou en solution sont relativement peu marquées. Nous n'avons donc été conduits à supposer l'existence de cette prototropie que sur la base de données chimiques indirectes (méthodes de synthèse des isomères). Nous n'avons finalement éliminé l'hypothèse d'un blocage conformationnel

de l'azote que parce qu'aucun exemple d'un tel fait n'a pu être trouvé dans la littérature. L'hypothèse d'une isomérisie cis-trans (positions relatives du NH et du P=O) expliquerait cependant l'ensemble des données spectrales et chimiques, l'isomère cis provenant d'un dérivé P-hydroxylé intermédiaire par un réarrangement cyclique:



Les données relatives aux produits d'ouverture ont été rassemblées dans le Tableau 4, celles concernant les cycles à 6 dans le Tableau 5.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du proton ont été réalisés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer R12 à la fréquence de 60 MHz. Les auteurs remercient vivement Madame Mankowski-Favelier pour l'aide qu'elle leur a apportée dans la réalisation et l'interprétation de ces spectres. Les points de fusion instantanés, non corrigés, ont été pris sur un bloc maquette.

Synthèse des aza-1 phospho-2 cycloheptadiènes-4,6

On traite 0.1 mole de phospholène-3 en solution dans un mélange de 150 ml de tétrahydrofurane et de 30 ml de tétraméthyléthylènediamine par 55 ml d'une solution de n-butyl lithium (environ 0.12 mole) à une température de -70-75°C pendant 30 min. On ajoute ensuite 0.16 mole de nitrile dissout dans 50 ml de tétrahydrofurane: on laisse réagir pendant 1 heure à -70°C, on laisse alors revenir lentement le mélange réactionnel à température ambiante, on maintient à cette température pendant 2 hr, puis on hydrolyse et on neutralise par de l'acide chlorhydrique 3N (dans certains cas particuliers, on hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium). On élimine les solvants organiques par concentration et on extrait la solution résiduelle par du chloroforme. La couche organique est séchée sur sulfate de magnésium

Tableau 3

Composé étudié	CH ₃ -C ₄		CH ₃ -C ₅		CH=	PCH ₂			Autres groupements	
	δ	J_{H-P}	δ	J_{H-P}		δ	J_{H-P}	NH		
7	1.84	*	1.95	*	5.62	2.58	18.7	4.68	N(C ₂ H ₅) ₂ δ CH ₃ δ CH ₂	1.12 3.20
8	1.21	2.5	1.73	5.8	5.52	2.5 à 3.4*		4.45		
9	1.34	3.1	1.80	4.6	5.62	2.78	17.3	5.26	N(CH ₃) ₂	δ CH ₃ 2.95
10	1.34	2.6	1.79	5.06	5.58	2.57	18.7	5.14	N(C ₂ H ₅) ₂ δ CH ₃ δ CH ₂	1.17 3.34
11	1.29	1.9	1.81	5	5.78	2.65	18.7	6.51	δ OCH ₃	3.86
12	1.42	3.3	1.83	5.3	6.0	2.73	17.6	5.98		
13	1.39	2.1	1.79	5.3	5.82	2.66	17.8	6.47		
14	1.35	2.9	1.81	5.3	5.87	2.65	17.5	6.78		
22	1.37	3	1.81	5.1	5.72	2.74	18.6	5.50		

* Multiplet complexe.

Tableau 4

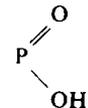
Composé étudié		CH ₃	P—CH ₂	CH ₂ C—C ₆ H ₅ O	Autres groupements	
			J	δ		
20	Système compris entre 1·57 et 1·63	2·65	18	3·48		δ = 11·2
21	Système compris entre 1·70 et 1·75	2·82	18	3·73	OC ₂ H ₅	δCH ₂ = 3·92 δCH ₃ = 1·21

Tableau 5

Composé étudié	CH ₃	les CH ₂	Autres groupements	
23	1·90	2·84 ^a	NH ₂	δ = 2·84
24	1·87	3·03 ^a	NH ₃ ⁺	δ = 9·30
25	1·92	3·10 ^a	NH ₂ ⁺ CH ₃	δ = 2·32
26	1·91	^b	NH	δ = 7·5

^aDoublet asymétrique large.

^bLes CH₂ forment deux systèmes AB: δ₁ = 3·81 et 3·32; J_{A-B} = 16·5; δ₂ = 3·0 et 2·79; J_{AB} = 16·5 (valeurs obtenues par découplage hétéronucléaire du phosphore).

Ce dédoublement étant provoqué par la présence du phosphore et du carbone en α tous deux asymétriques. L'échange entre les formes est bloqué soit par la grosseur des substituants portés par le carbone α, soit par une liaison hydrogène partielle entre le NH et le P = O.

et évaporée à sec. On isole alors le produit cherché, soit par précipitation, soit par chromatographie sur gel de silice.

Oxo-2 diphenyl-2,7 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,6

Obtenu par réaction du benzonitrile sur 1, et isolé par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle). Calc. C, 72·59; H, 5·73; N, 4·98; Tr. C, 72·20; H, 5·62; N, 4·80%.

Oxo-2 diéthylamino-2 phényl-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,7

Obtenu par réaction du benzonitrile sur 4, et précipité par l'éther. Calc. C, 67·08; H, 8·28; N, 9·20; Tr. C, 67·11; H, 8·17; N, 9·40%.

Thio-2 diphenyl-2,7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,8

Obtenu par réaction du benzonitrile sur 5, et précipité par l'éthanol. Calc. C, 70·13; H, 6·19; N, 4·30; S, 9·85; Tr. C, 70·02; H, 6·15; N, 4·34; S, 10·0%.

Oxo-2 phényl-2 p-diméthylaminophényl-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,9

Obtenu par réaction du p-diméthylaminobenzonitrile sur 2. Précipité par l'éther. Calc. C, 71·57; H, 7·15; N, 7·95; Tr. C, 70·98; 7·21; N, 7·96%.

Oxo-2 phényl-2 p-diéthylaminophényl-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,10

Obtenu par réaction du p-diéthylaminobenzonitrile sur 2. Précipité par l'éther. Calc. C, 72·61; H, 7·68; N, 7·36; Tr. C, 72·67; H, 7·45; N, 7·59%.

Oxo-2 phényl-2 3,4,5-triméthoxyphényl-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,11

Obtenu par réaction du 3,4,5-triméthoxybenzonitrile sur 2. Précipité par l'éther. Calc. C, 66·15; H, 6·56; N, 3·51; Tr. C, 66·39; H, 6·41; N, 3·82%.

Oxo-2 phényl-2 (2-furyl)-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,12

Obtenu par réaction du 2-cyanofuranne sur 2. Précipité par l'éther. Calc. C, 68·22; H, 6·06; N, 4·68; Tr. C, 67·63; H, 6·06; N, 4·71%.

Oxo-2 phényl-2 (2-thiényl)-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,13

Obtenu par réaction du 2-cyanothiophène sur 2, isolé par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle). Calc. C, 64·74; H, 5·75; N, 4·44; S, 10·17; Tr. C, 64·81; H, 5·56; N, 4·54; S, 10·07%.

Oxo-2 phényl-2 (4-pyridyl)-7 diméthyl-4,5 aza-1 phospho-2 cycloheptadiène-4,6,14

Obtenu par réaction de l'isonicotinonitrile sur 2. Après hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. 14 est isolé par précipitation à l'éther. Calc. C, 69·66; H, 6·17; N, 9·03; Tr. C, 69·33; H, 5·86; N, 8·94%.

Condensation de 2 avec le nicotinonitrile: Oxyde de phényl-1 (cyano-3 dihydro-1,4 4-pyridyl)-4 diméthyl-3,4 phospholène-2,15

On opère comme ci-dessus. Après hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on isole 15 par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle). Rdt = 10%, F_{dec} = 250°; Calc. C, 69·66; H, 6·17; N, 9·03; Tr. C, 68·84; H, 6·15; N, 8·92%.

Condensation de 5 avec l'isonicotinonitrile: sulfure de phényl-1 4-pyridyl-3 diméthyl-3,4 phospholène-4,16 et sulfure de phényl-1 4-pyridyl-3 méthyl-3 (4-pyridyl-2 amino-vinyle)-4 phospholène-4,17

On opère comme ci-dessus. Après hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, la phase organique brute est traitée par l'acétate d'éthyle. 17

précipite (Rdt = 20%, $F_{\text{dec}} = 245^\circ$). La solution organique restante est alors chromatographiée sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle) et on isole **16** (Rdt = 25%, $F = 169^\circ$). **16**: Calc. C, 68.20; H, 6.06; N, 4.68; S, 10.71; P, 10.35; Tr. C, 68.22; H, 6.06; N, 4.70; S, 10.56; P, 10.40%. **17**: Calc. C, 68.46; H, 5.49; N, 10.41; S, 7.95; P, 7.68; Tr. C, 68.31; H, 5.40; N, 10.35; S, 7.93; P, 7.55%.

Synthèse de **17** à partir de **16**

On verse une suspension de 0.017 mole de **16** dans le toluène sur une solution de 0.02 mole de tertibutylate de potassium dans le toluène. On porte la température à 70° et on ajoute alors une solution de 0.03 mole d'isonicotinonitrile dans le toluène. On chauffe alors 3 à 4 hr à reflux du toluène. La solution d'abord homogène se trouble rapidement avec formation d'un précipité jaune. On refroidit, on hydrolyse et on filtre **17** qu'on lave avec de l'acétate d'éthyle (Rdt = 85%).

*Condensation de **5** avec le nicotinonitrile; sulfure de phényl-1 (5-cyano 2-pyridyl)-2 diméthyl-3,4 phospholène-3 **18** et sulfure de phényl-1 (3-cyano 4-pyridyl)-2 diméthyl-3,4 phospholène-3 **19***

Après hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, la phase organique brute est chromatographiée sur gel de silice (éluant chlorure de méthylène) et on isole **18** ($F = 156^\circ$, Rdt = 7%) et **19** ($F = 148^\circ$, Rdt = 10%). **18**: Calc. C, 66.65; H, 5.28; N, 8.64; S, 9.88; Tr. C, 65.81; H, 5.09; N, 8.64; S, 9.80%. **19**: Calc. C, 66.65; H, 5.28; N, 8.64; S, 9.88; Tr. C, 66.23; H, 5.21; N, 8.63; S, 9.75%.

*Essais de généralisation de la réaction d'extension de cycle des phospholènes: acide (benzoyl-4 diméthyl-2,3) buten-2 yl phényl phosphinique **20** et son ester éthylique **21***

Après réaction du benzoate d'éthyle sur le dérivé lithié de **2** (dans les mêmes conditions que ci-dessus), on hydrolyse par l'acide chlorhydrique 3N et on isole **20** (purifié par passage au sel de sodium), **20** se présente sous forme d'une huile très épaisse souillée par de l'acide benzoïque.

Si au lieu d'hydrolyser par de l'acide chlorhydrique, on hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium on isole, après chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle) **21** pur (sous forme d'huile). Calc. C, 70.77; H, 7.07; Tr. C, 70.78; H, 6.89%.

Essais de réduction des (oxo-2) aza-1 phospho-2 cycloheptadiènes-4.6

0.04 mole de **22** en solution dans 100 ml de benzène sont traités par 15 g de trichlorosilane. Très rapidement, il se forme un abondant précipité blanc. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 hr (réfrigérant acétone-carboglace) jusqu'à ce que tout le précipité se redissolve. On hydrolyse alors à l'eau, filtre le précipité formé et extrait la phase aqueuse acide au chloroforme. La phase aqueuse non traitée est basifiée et extraite de nouveau au chloroforme. Après concentration, l'extrait organique est passé sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle méthanol 90:10) et on isole **23** avec un rendement de 25%; $F = 115^\circ$. Calc. C, 73.29; H, 7.12; N, 4.50; P, 9.95; Tr. C, 72.72; H, 7.12; N, 4.42; P, 10.05%. Chlorhydrate **24**, $F_{\text{dec}} = 170^\circ$; Calc. C, 65.61; H, 6.61; N, 4.02; Cl, 9.64; Tr. C, 65.00; H, 6.29; N, 4.05; Cl, 9.24%. Iodure de méthylammonium **25**, $F = 227^\circ$; Calc. C, 52.98; H, 5.55; N, 3.09; I, 27.99; P, 6.83; Tr. C, 52.63; H, 5.45; N, 3.15; I, 28.16; P, 6.61%. Benzamide **26**, $F = 244^\circ$; Calc. C, 75.16; H, 6.31; N, 3.37; Tr. C, 74.82; H, 5.86; N, 3.55%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹F. Mathey et J. P. Lampin, *Tetrahedron Letters* 1949 (1972)
- ²J. P. Lampin et F. Mathey, *Tetrahedron* **28**, 5367 (1972)
- ³L. D. Quin et S. G. Borleske, *Tetrahedron Letters* 299 (1972)
- ⁴J. P. Lampin, L. Eberhard et F. Mathey, *Bull. Soc. Chim. France*, 3494 (1972)
- ⁵E. J. Corey et G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6816 (1968)
- ⁶D. Seyferth et D. E. Welch, *J. Organometall. Chem.* **1**, 2 (1964)
- ⁷R. L. Franck et C. Weatherbee, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3482 (1948)
- ⁸C. C. Chu et P. C. Teague, *J. Org. Chem.* **23**, 1578 (1958)
- ⁹J. Gearien, E. Frank, M. Megahy et C. Porkorny, *J. Med. Chem.* **14**, 551 (1971)
- ¹⁰S. Yamada et Y. Kikugawa, *Chem. Ind.* 2169 (1966)
- ¹¹S. Yamada et Y. Kikugawa, *Ibid.* 1325 (1967)
- ¹²S. Yamada, M. Kuramoto et Y. Kikugawa, *Tetrahedron Letters* 3101 (1969)
- ¹³F. Mathey, *Tetrahedron*, **29**, 707 (1973)
- ¹⁴K. Naumann, G. Zon et K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7012 (1969)
- ¹⁵J. P. Lampin, F. Mathey et B. Bartet, *Bull. Soc. Chim. France* 317 (1971)
- ¹⁶F. Mathey, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, sous presse