

ETUDE PAR RMN DE ³¹P DE LA REACTION DE L'HEXAMETHYLPHOSPHOTRIAMIDE AVEC LE TRICHLORURE DE PHOSPHORYLE

JEAN-ROBERT DORMOY* et BERTRAND CASTRO

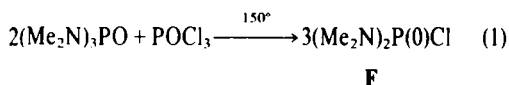
Université de Nancy I, Laboratoire de Chimie Organique II, Associé au CNRS (ERA 558)-C.O. 140, 54037 Nancy, France

(Received in France 11 July 1980)

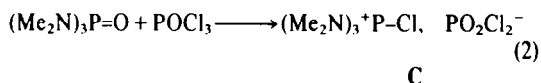
Résumé—La réaction du HMPT avec POCl₃ est examinée par RMN de ³¹P à des températures et stoechiométries variables. On a ainsi pu observer la substitution progressive des chlores de POCl₃ par des molécules de HMPT. Six nouvelles espèces sont mises en jeu dans ce système. Le produit principal est l'adduit 1/1, (Me₂N)₃P⁺Cl, O₂PCl₂⁻, analogue au complexe de Vilsmeier.

Abstract—The reaction of HMPT with POCl₃ was studied by ³¹P NMR at various temperatures and stoichiometries. Progressive substitution of chlorine atoms of phosphoryl chloride by HMPT molecules was observed. Six new species were involved in the system. The main produce was the 1/1 adduct, (Me₂N)₃P⁺Cl, O₂PCl₂⁻, analogous to Vilsmeier complex.

La réaction de l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) avec le chlorure de phosphoryle était connue pour conduire à la redistribution statistique des ligands chlorure et diméthylamide autour des atomes de phosphore.^{1,2}

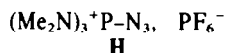


Cette réaction n'est complète qu'à température élevée. La formation préliminaire d'un complexe, dès les basses températures a été signalée.² Récemment, nous avons montré³ que le dichlorophosphate de trisdiméthylaminophosphonium (C) était le produit principal de cette réaction, ouvrant ainsi au HMPT un champ intéressant de nouvelles applications.



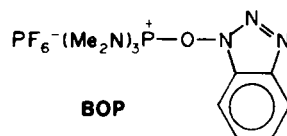
Cette réaction, observée indépendamment par Poignant *et al.*,⁴ présente un intérêt certain du point de vue synthétique. Le cation chlorotrisdiméthylaminophosphonium, est l'intermédiaire de la formation des sels d'alkoxyphosphonium développés dans notre laboratoire.⁵ Plusieurs sels le contenant ont été décrits et notamment le chlorure,^{6,16} le perchlorate^{6,7,16} et l'hexafluorophosphate.³ Ces sels réagissent à basse température sur les carboxylates pour former des anhydrides d'acide⁶ sur les N-acyl-amino acides pour former des oxazolones.⁸

Leur réaction sur des nucléophiles variés a été décrite,⁹ en particulier l'ion azoture conduit à un sel d'azidophosphonium H:



qui permet le passage direct des acides carboxyliques aux acylazides.^{9,10} Leur réaction avec l'hydroxyben-

zotriazole fournit le réactif "BOP":



utile comme réactif de couplage peptidique¹¹ et comme réactif d'acylation sélectif des composés polyhydroxylés.¹²

La réaction (2) était l'objet de notre communication préliminaire.³ Cette réaction permet de préparer le BOP à l'échelle du kilogramme.

Dans le but de connaître intimement son déroulement et les réactions parallèles pouvant intervenir, nous avons effectué une étude détaillée par RMN ³¹P à diverses températures et stoechiométries qui nous a permis de détecter de nouvelles espèces phosphorées. Cette étude fait l'objet du présent mémoire. Les propriétés et applications de certaines de ces espèces sont actuellement à l'étude.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le HMPT est distillé sous vide sur le complexe bleu HMPT-Na et stocké sur tamis moléculaire 10 Å; POCl₃ est distillé en présence de quinoléine. Les mélanges réactionnels sont faits dans un tube de 8 mm de diamètre au dessous de -100°; de 1 à 4 millimoles de chaque réactif sont mises en jeu dans 1.5 cm³ d'acétonitrile. Les spectres de RMN de ³¹P sont enregistrés sur un spectromètre Bruker HX 90 à 36.4 MHz en transformée de Fourier avec découplage du proton en large bande; le nombre de balayages est ajusté de façon à obtenir des spectres satisfaisants; les déplacements chimiques sont signés *positivement* aux *champs faibles* par rapport au signal de l'acide phosphorique à 10% dans l'hexa-déutérioacétone, utilisée comme standard externe. Les enregistrements de spectres à basse température excluent l'emploi d'une référence dans l'eau et l'utilisation d'une solution diluée d'acide phosphorique lorsqu'on opère en transformée de Fourier permet d'obtenir un signal de référence dont l'intensité est du même ordre que celle des signaux observés. L'écart avec H₃PO₄ à 85% dans l'eau est de l'ordre de 0.8 ppm vers les champs faibles à 25°.

Tableau I

Composé	$\delta^{31}\text{P}$	
OPCl_3	+ 1.9 à + 5.4	Réf. 15, p. 280
$\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$	+ 22 à + 25.6	Réf. 15, p. 357
$\text{OP}(\text{NMe}_2)_2\text{Cl}$	+ 29.6 à + 30.3	Réf. 15, p. 347
$\text{OP}(\text{NMe}_2)\text{Cl}_2$	+ 16.1 à + 18.1	Réf. 15, p. 346
$\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$	- 8.3 à - 12	Réf. 15, p. 286
$\text{OP}(\text{O})_2\text{Cl}$	- 30 \pm 2	Réf. 15, p. 288
$\text{OP}(\text{O})_3$	- 41 à - 50	Réf. 15, p. 319
$\text{CIP}^*(\text{NMe}_2)_3$	+ 53	Réf. 16, p. 237
$\text{Cl}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	+ 55.1 à + 63.8	Réf. 17, p. 67

Le Tableau I rassemblant les $\delta^{31}\text{P}$ des espèces phosphorées déjà caractérisées permet de mieux situer les résultats qui suivent:

Les figures présentent 12 spectres enregistrés à diverses températures entre -60 et $+120^\circ$ pour des stoechiométries $\text{HMPT}/\text{POCl}_3$ allant de 1/5 à 5/1, et choisis parmi les plus significatifs.

RÉSULTATS

(a) $\text{HMPT}/\text{POCl}_3 = 1/5$

Le spectre No. 2 enregistré à température ambiante montre deux espèces stables: l'excès de POCl_3 à + 3.7 ppm et le sel de chlorophosphonium C^+ , C^- qui présente deux singulets à + 53 et - 11 ppm. Cette espèce a été précédemment isolée et identifiée.³ A plus basse température, la situation est relativement plus complexe: le spectre No. 1 enregistré à -60° montre que le cation chlorotrisdiméthylaminophosphonium C^+ (+ 53 ppm) est en excès par rapport à son contre-ion dichlorophosphate C^- (- 11 ppm). Deux paires de doublets AX d'intensités relatives et de constantes de couplage différentes sont alors présentes: l'une à + 31 et - 6 ppm avec une constante de couplage $J_{pp} = 35.5$ Hz, l'autre à + 26 et - 18 ppm avec une constante de couplage $J_{pp} = 25.5$ Hz. Ces doublets disparaissent progressivement dans les enregistrements intermédiaires réalisés entre les spectres No. 1 et No. 2. Les structures de A et B (voir schéma) sont proposées pour ces composés. La présence d'une troisième espèce D, visible à l'état de trace, sera discutée plus loin.

(b) $\text{HMPT}/\text{POCl}_3 = 1$

Le spectre No. 3 enregistré à -60° , montre en plus des espèces A, B, C^+ et C^- déjà signalées précédemment, un triplet à - 26 ppm et un doublet à + 31 ppm (chevauchant la partie cationique de A). Une constante de couplage commune à ces deux signaux, $J_{pp} = 24$ Hz indique que les atomes de phosphore correspondants appartiennent à la même espèce chimique, à laquelle est attribuée la structure D. La présence d'une espèce D' visible à l'état de trace, est discutée plus loin.

A -40° (spectre No. 4), les signaux de A et D ont à peu près disparu au profit de ceux de B, C^+ et C^- . D' est toujours présente à l'état de trace.

Il reste un signal pour POCl_3 alors que celui du HMPT a complètement disparu. A température ambiante (spectre No. 5) seuls les deux signaux de C apparaissent.

(c) $\text{HMPT}/\text{POCl}_3 = 2$

Puisque le HMPT disparaît d'abord à basse température avec une stoechiométrie 1/1, il est nécessaire de considérer des stoechiométries mettant en jeu un excès de HMPT. Le spectre No. 6, enregistré à -60° avec deux équivalents de HMPT pour un équivalent de POCl_3 ,

montre la consommation quasi totale du HMPT et de POCl_3 ; les signaux sont essentiellement les mêmes que dans le spectre No. 3. Cependant on peut noter sur la partie anionique de A (- 6 ppm) que cette espèce est en assez faible concentration. A -40° , le spectre No. 7 montre que A a presque complètement disparu. Une nouvelle espèce D' est caractérisée par un triplet à - 27 ppm, à champ très légèrement plus fort que le triplet de D et un doublet à + 27 ppm, donc à champ nettement plus fort que D. La constante de couplage commune à ces deux signaux est de 17 Hz (au lieu de 24 Hz dans D).

A 0° , le spectre No. 8 montre que A a complètement disparu, D est remplacé par D' et B par une nouvelle espèce B' qui présente les mêmes déplacements chimiques pour l'anion, deux doublets à - 18 et + 26 ppm, mais avec une constante de couplage commune de valeur plus élevée: 28 Hz au lieu de 25.5 Hz.

(d) $\text{HMPT}/\text{POCl}_3 = 5$

Avec un excès important de HMPT, à -60° , le spectre No. 11 montre la persistance de ce réactif. A est détecté à l'état de trace, B, C et D sont visibles, ainsi que D' en faible concentration. De plus une nouvelle espèce montre un quartet à - 48 ppm et un doublet à + 32 ppm avec une constante de couplage commune de 18 Hz, pour laquelle la structure E est proposée.

A température ambiante (spectre No. 12) D est remplacé par D' et B par B' qui est le produit majoritaire. C^+ , C^- est toujours présent. L'addition à température ambiante, d'un excès de HMPT sur C^+ , C^- préformé par la stoechiométrie 1/1 n'entraîne aucune réaction supplémentaire après 12 hr, montrant la stabilité de cette espèce.

(e) Réaction à température élevée

A 80° , aucune évolution n'est observée dans le cas d'une stoechiométrie 1/1, et C est la seule espèce présente après 4 hr.

Le mélange sans solvant des réactifs dans la proportion $\text{HMPT}/\text{POCl}_3 = 2$ montre, après deux heures de chauffage à 90° , la présence majoritaire de C accompagné de petites quantités de B' et D'. Le produit de redistribution, F $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ (+ 29.7 ppm) est visible en très faible proportion (spectre No. 9). Après 45 minutes de chauffage à 150° , l'enregistrement No. 10 montre que F est maintenant majoritaire alors qu'une petite quantité de G, $\text{Me}_2\text{NP}(\text{O})\text{Cl}_2$ (+ 17.6 ppm) est également formée.

DISCUSSION

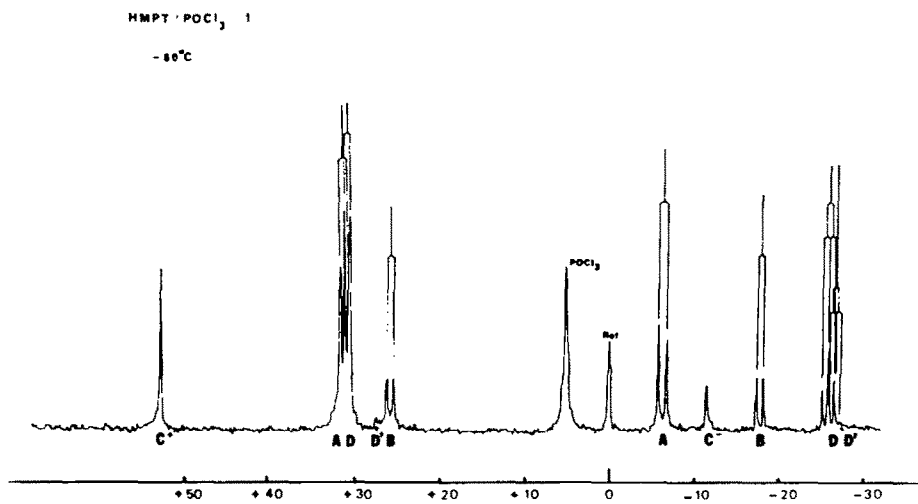
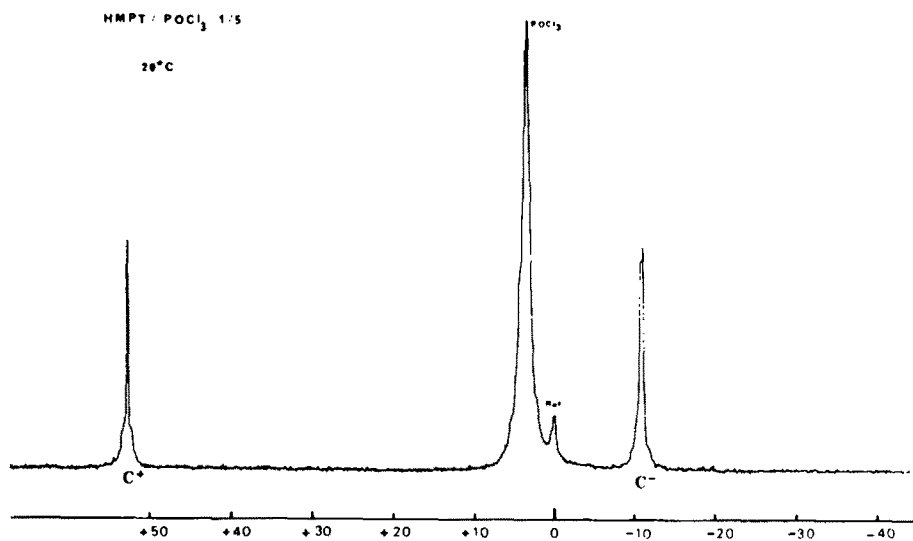
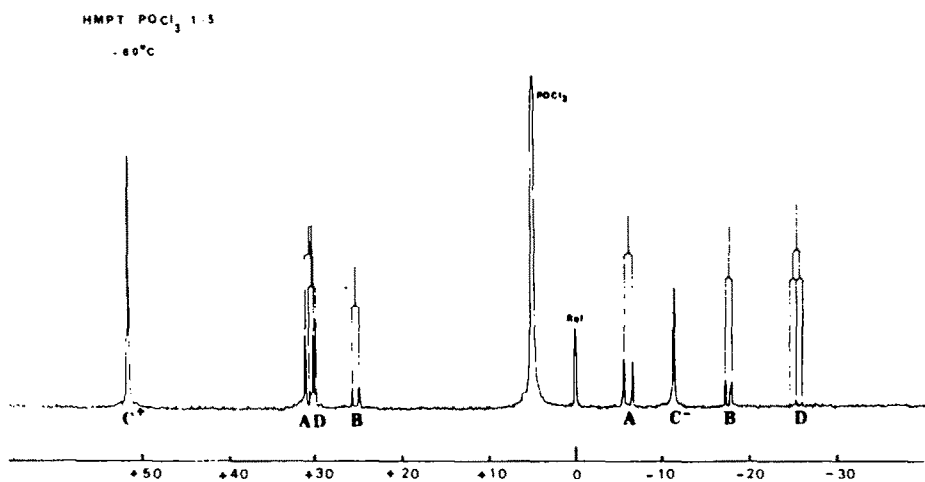
(a) Attributions structurales

C^+ a pu être isolé et identifié sous forme d'hexafluorophosphate.³ Toutes les autres structures ne peuvent être attribuées que sur les bases des multiplicités et déplacements chimiques des pics, ainsi que de leur succession au cours de la réaction.

Les espèces monophosphorées mises en jeu dans le système sont toutes connues et leur identification ne pose aucun problème, des échantillons authentiques les contenant étant disponibles: POCl_3 , HMPT, $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}^+\text{Cl}$, $\text{O}_2\text{P}^-\text{Cl}_2$, $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, $(\text{Me}_2\text{N})\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ (Tableau I).

Les paires de doublets AX caractérisent les espèces à deux atomes de phosphore A, B et B'; D et D' associent un triplet à un doublet et contiennent donc trois atomes de phosphore; E associe un quartet à un doublet et contient donc quatre atomes de phosphore.

Les structures de A, B et B' découlent essentiellement de l'ordre d'apparition de ces trois espèces qui présen-



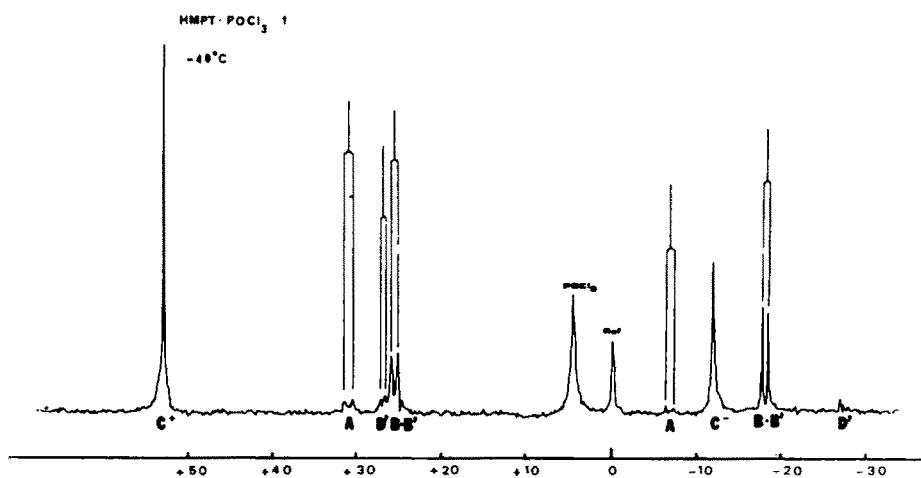


Fig. 4.

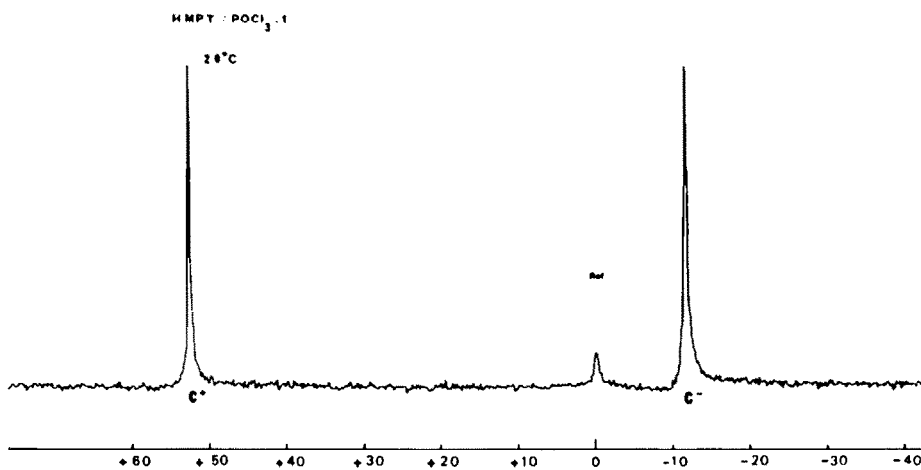


Fig. 5.

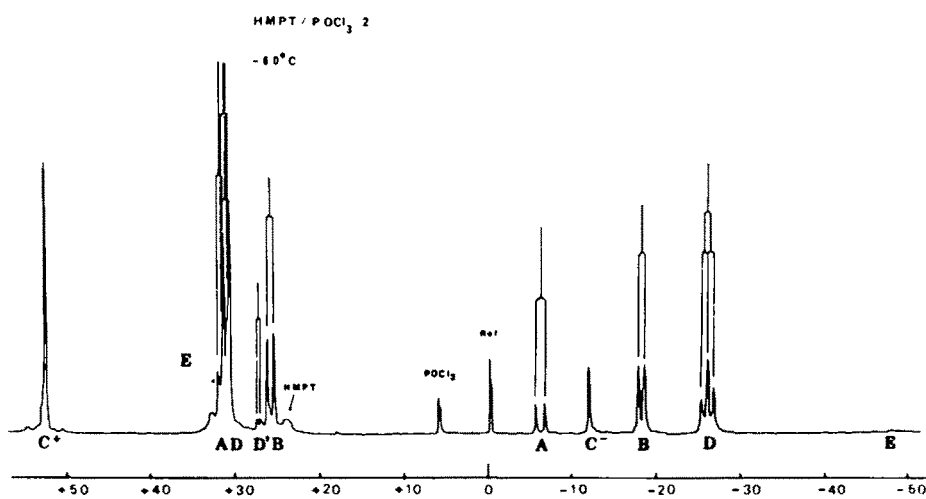


Fig. 6.

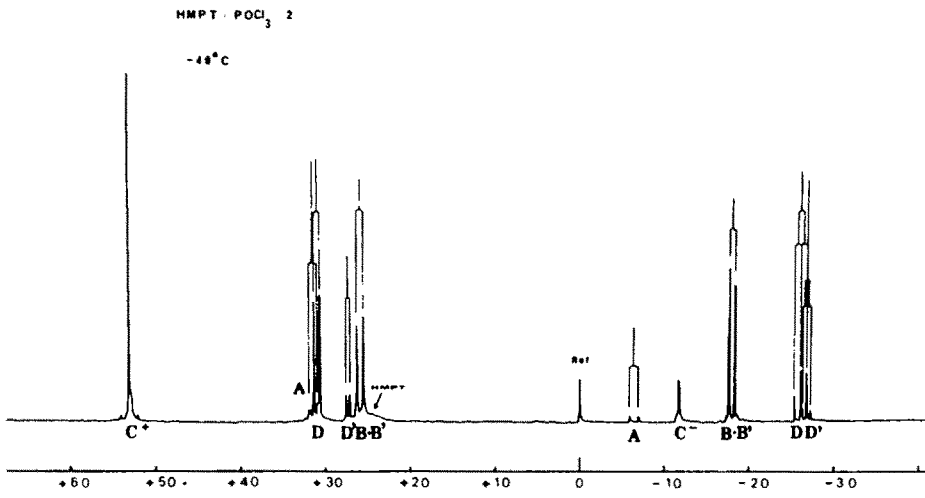


Fig. 7.

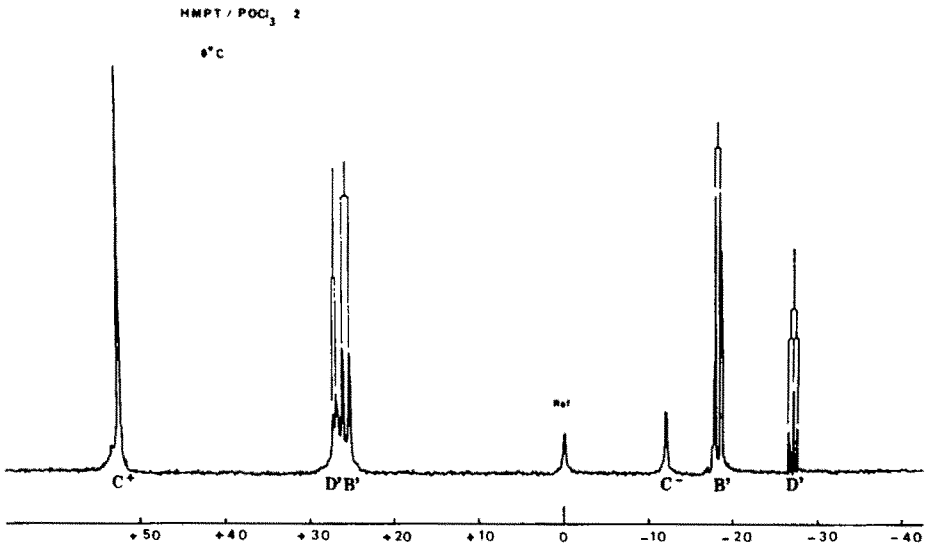


Fig. 8.

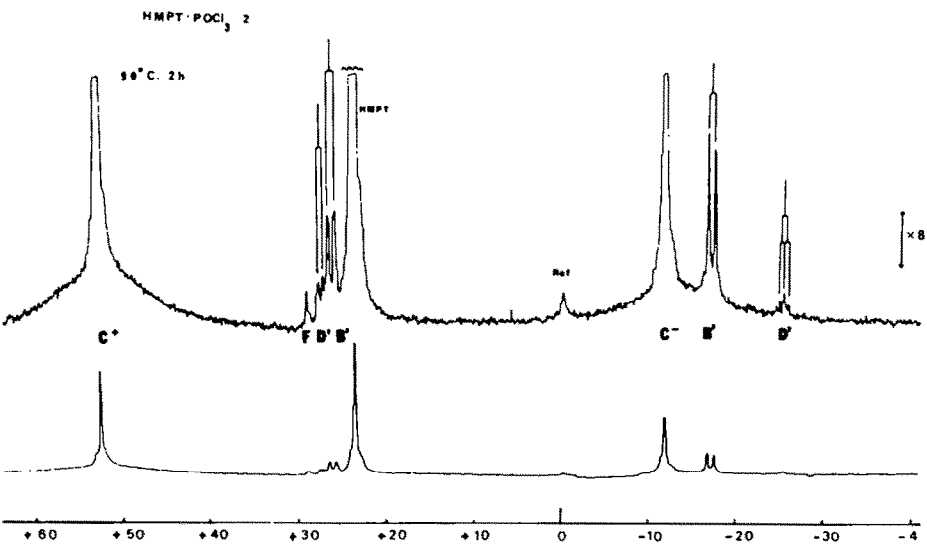


Fig. 9.

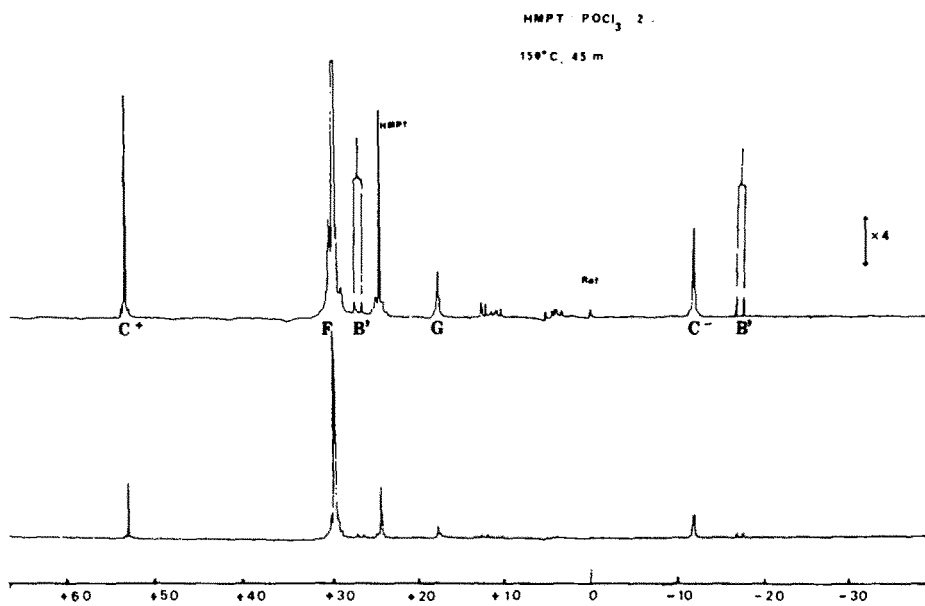


Fig. 10.

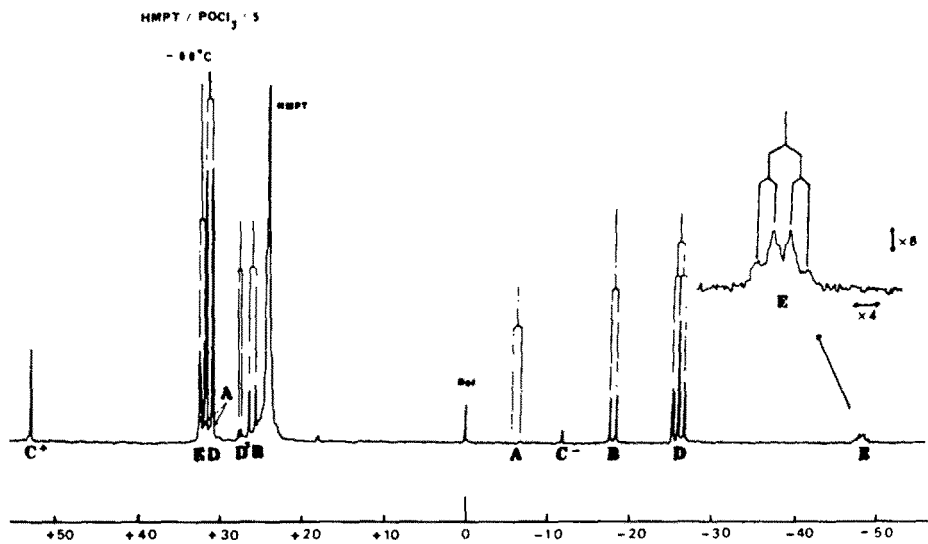


Fig. 11

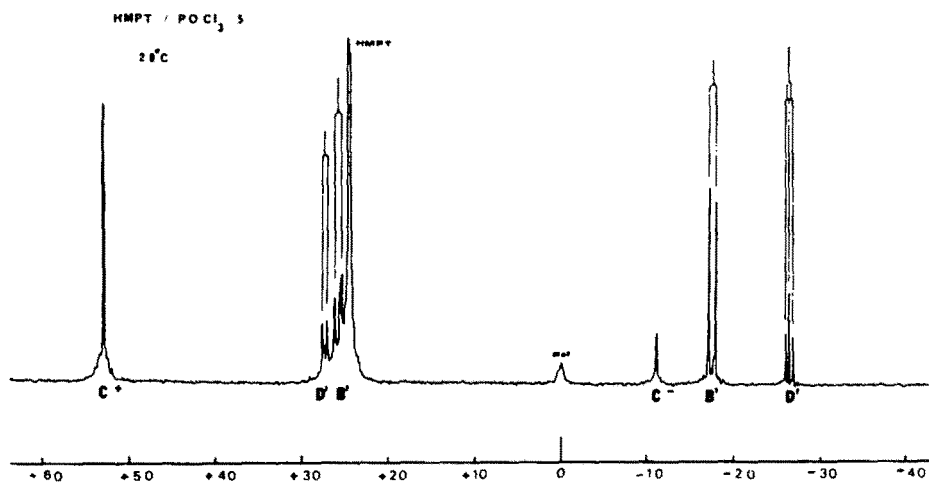


Fig. 12.

tent des structures de plus en plus différentes de celle de POCl_3 . La différence entre **B** et **B'** ne réside que dans la variation de la constante de couplage lors du réchauffement. Cette variation est reproductible et significative. Les signaux du groupe $-\text{O}-\text{P}^+(\text{NMe}_2)_3$ varient peu, de +26 à +32 ppm et sont de l'ordre de grandeur à ceux observés pour les sels d'ATDP, $\text{RO}-\text{P}^+(\text{NMe}_2)_3$.

A, qui n'est visible qu'à très basse température, est clairement l'adduit primaire des réactifs et pourrait présenter une structure de bétaine pentacovalente, $\text{Y}_3\text{P}^+-\text{O}-\text{P}(\text{O}^-)\text{Cl}_3$.

La structure ionique est préférée car le déplacement chimique du phosphore lié aux ligands aminés est supérieur à +30 ppm comme pour **D** et **E** où les groupes $\text{Y}_3\text{P}^+-\text{O}-$ sont connectés à un motif $\text{P}=\text{O}$; les espèces **B**, **B'** et **D'** où les groupes $\text{Y}_3\text{P}^+-\text{O}-$ sont connectés à des motifs $\text{P}-\text{O}^-$ présentent des déplacements chimiques inférieurs à +27 ppm. Une structure semblable a été proposée pour l'agent phosphorylant formé par POCl_3 et le triméthyl phosphate.¹³

Les structures de **D** et **D'** sont attribuées de façon analogue: il s'agit d'espèces à trois atomes de phosphore dont deux groupes $-\text{OP}^+(\text{NMe}_2)_3$ identiques. A l'espèce

d'apparition tardive, **D'**, on attribue la structure la plus différente de POCl_3 .

La structure de **E** ne se prête pas à de nombreuses hypothèses; il est clair que trois groupes $-\text{OP}^+(\text{NMe}_2)_3$ sont liés au phosphore central. On peut noter que, dans toute cette série, la substitution d'un chlore par $-\text{O}-\text{P}^+(\text{NMe}_2)_3$ cause un blindage de l'atome de phosphore provenant de POCl_3 : $\text{POCl}_3 \rightarrow \text{A}$: +11 ppm; $\text{A} \rightarrow \text{D}$: +20 ppm; $\text{D} \rightarrow \text{E}$: +22 ppm; $\text{B} \rightarrow \text{D}'$: +8 ppm.

(b) Schéma réactionnel

La réaction du HMPT sur POCl_3 apparaît comme la substitution progressive des halogènes de POCl_3 par le nucléophile que constitue le phosphoramidate. Cette substitution conduit aux espèces **A**, **D** et **E** que l'on peut observer à basse température en utilisant des excès croissants de HMPT. Ces espèces sont instables et subissent des substitutions nucléophiles sur les groupes $-\text{O}-\text{P}^+(\text{NMe}_2)_3$, détachant des cations chlorophosphonium et faisant apparaître des motifs phosphates dans **C**, **B** et **D'**, qui lui-même engendre **B'**.

La formation de **C**, **C'** est, on l'a vu, irréversible; par contre celle de **B** qui relève d'un processus analogue, apparaît comme réversible: en effet **B** disparaît au profit

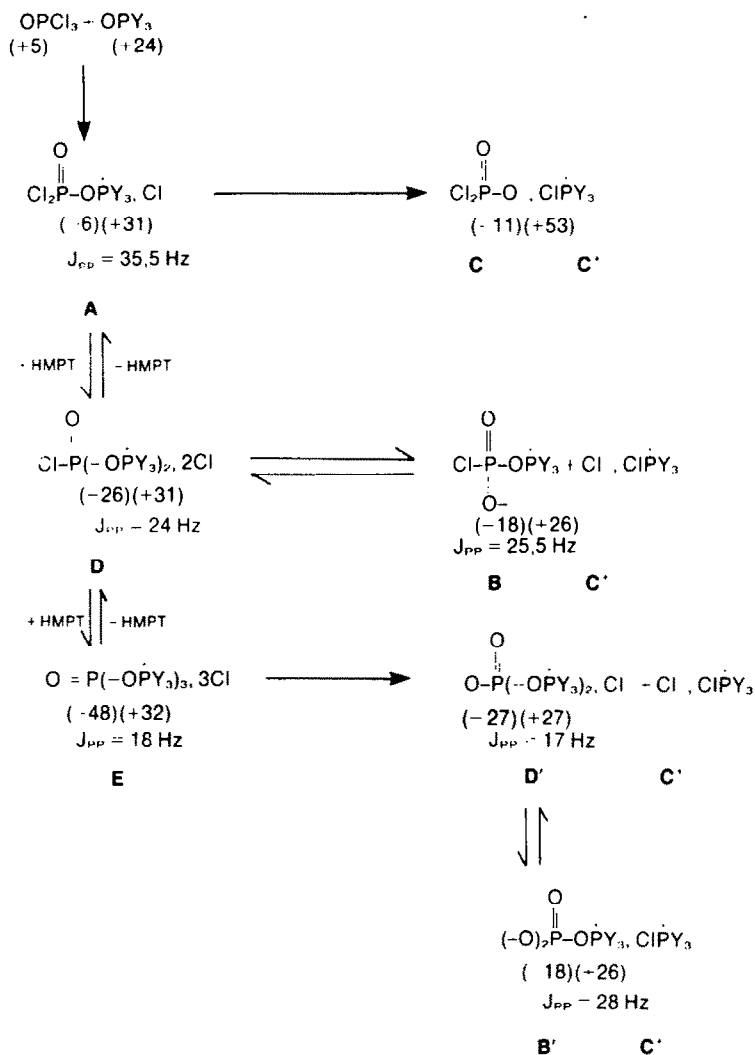


Schéma réactionnel. $\text{Y} = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; les chiffres entre parenthèses indiquent les déplacements chimiques des atomes de phosphore.

de C^- dans les expériences effectuées avec des stoechiométries riches en $POCl_3$, au profit de D' et B' pour des stoechiométries riches en HMPT.

De même les espèces instables A , D et E sont en équilibre rapide, ne sont visibles qu'à basse température, la dernière dans des conditions stoechiométriques extrêmes. Deux espèces manquent dans le schéma, qui n'ont pu être détectées et dont la formation eut paru logique: l'ion chlorodiphosphate, résultant de la substitution de la partie cationique de B par un ion chlorure, et l'ion triphosphate résultant de la même réaction sur B' .

Cette étude ne peut fournir aucune information sur le mécanisme de la redistribution à haute température, qui implique des énergies d'activation bien supérieures à celles qui sont mises en jeu dans les réactions observées ici.

Réaction avec l'oxyde de triphénylphosphine

Quelques observations ont été faites avec l'oxyde de triphénylphosphine en vue de fournir une comparaison. La réaction avec le chlorure de phosphoryl est plus lente, et, à basse température, les réactifs coexistent plusieurs heures. La réaction est rapide à température ambiante et suit un cours particulièrement simple puisque l'analogue de C^+ , C^- est le seul produit observable: Ph_3P^+Cl , $O_2PCl_2^-$ (+64.5 ppm, -11 ppm).

Cette réaction constitue une voie supplémentaire, qui permet le recyclage de l'oxyde de triphénylphosphine, sous produit important de l'industrie chimique fine, le cation Ph_3P^+Cl étant réductible par diverses voies.¹⁴

BIBLIOGRAPHIE

¹⁴P. Lester, U.S. Pat. 2678335, *Chem. Abst.*, **49**, 6300 g (1955);

cited by H. Normant, *Angew. Chem. Internat. Edn* **12**, 1050 (1967); ⁵M. Pianka et B. D. Owen, *J. Appl. Chem.* **5**, 525 (1955).

²H. J. Vetter, *Z. Naturforsch.* **19b**, 72 (1964).

³J. R. Dormoy et B. Castro, *Tetrahedron Letters* **35**, 3321 (1979).

⁴S. Poignant, J. R. Gauvreau et G. J. Martin, *Can. J. Chem.* **58**, 946 (1980).

⁵Voir par exemple: ^aB. Castro et C. Selve, *Bull. Soc. Chim. France* **6**, 2296 (1971); ^bB. Castro, Y. Chapleur, B. Gross et C. Selve, *Tetrahedron Letters* 5001 (1972); ^cB. Castro, M. Nacro et C. Selve, *Tetrahedron* **35**, 627 (1979); ^dF. Chretien, Y. Chapleur, B. Castro et B. Gross, *J. C. S. Perkin I* **381** (1980) et références citées.

⁶B. Castro et J. R. Dormoy, *Bull. Soc. Chim. France* 3034 (1971).

⁷B. Castro et J. R. Dormoy, *Tetrahedron Letters* 4747 (1972).

⁸J. R. Dormoy, Thèse de doctorat d'Etat, Nancy, 80 (1974).

⁹B. Castro et J. R. Dormoy, *Tetrahedron Letters* 3243 (1973).

¹⁰B. Castro et J. R. Dormoy, *Bull. Soc. Chim. France* 3359 (1973).

¹¹B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin et C. Selve, *Tetrahedron Letters* 1219 (1975); ^bB. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin, B. Dourtooglou, C. Selve et J. C. Ziegler, *Synthesis* 751 (1976); ^cB. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin et C. Selve, *Peptides* 1976, (Édité par A. Loffet), p. 79. Bruxelles (1976).

¹²Y. Chapleur et B. Castro, *J. C. S. Perkin I* 1940 (1980).

¹³M. Yoshikawa, T. Kato et T. Takenishi, *Bull. Chem. Japan* **42**, 3505 (1969).

^{14a}R. Appel et W. Heinzelmann, DBP 1192205 (1966) BASF AG;

^bG. Wunsch, K. Wintersberger, DBP 1247310 (1967) BASF AG;

^cH. Heitz, R. Michels, *Liebigs Ann.* 227 (1973).

¹⁵M. M. Crutchfield, C. H. Dungan, J. H. Letcher, V. Mark, et J. R. Van Wazer, *P³¹ Nuclear Magnetic Resonance, Topic in Phosphorus Chemistry*, Interscience Pub., 5 (1967).

¹⁶B. Castro, J. Villieras, R. Burgada et G. Lavielle, *Colloques internationaux de CNRS*, No. 182, p. 237. Chimie Organique du Phosphore, Paris (1969).

¹⁷R. Appel, F. Knoll, W. Michel, W. Morbach, H. D. Wihler et H. Veltman, *Chem. Ber.* **109**, 58 (1976).