

PHOSPHONATES α -LITHIÉS AGENTS DE TRANSFERT FONCTIONNEL.
 PREPARATION D'ALDÉHYDES α,β -INSATURÉS α -SUBSTITUÉS

M.K. Tay, E.E. Aboujaoude, N. Collignon

Laboratoire des Composés Organophosphorés INSA-IRCOF BP 08
 76130 Mont Saint Aignan (France)

Ph. Savignac

Laboratoire de Chimie du Phosphore et des Métaux de Transition
 DCPH - Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex (France)

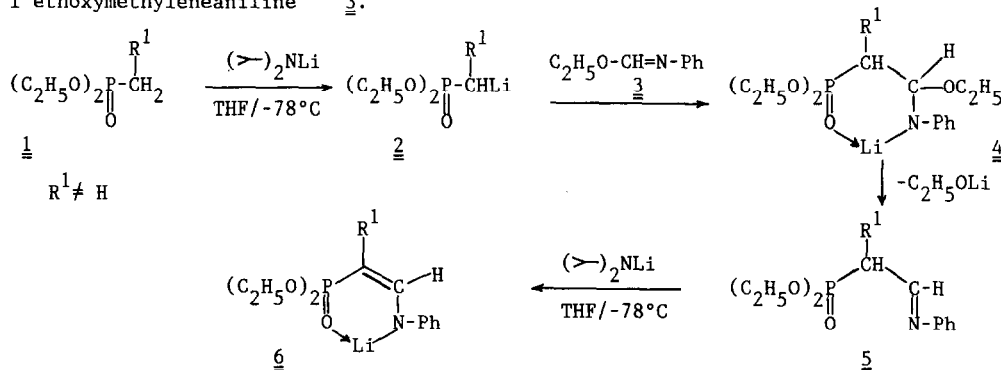
Abstract :

Condensation of α -lithioalkylphosphonates with ethoxymethylaniline leads to lithiated enaminoalkylphosphonates directly convertible on reaction with aldehydes into α,β -unsaturated α -substituted aldehydes.

La préparation d'aldéhydes α,β -insaturés par la voie phosphonique (réaction de Horner-Wittig) s'articule autour de deux précurseurs iminoéthylphosphoniques dus à Nagata et Hayase⁽¹⁾ (1969), Meyers et coll⁽²⁾ (1974) et (1978). Utiles et efficaces, ces réactifs sont cependant mal adaptés à la préparation d'aldéhydes α,β -insaturés α -substitués et le réactif de Nagata et Hayase, le seul aménageable, nécessite pour chaque substituant la préparation indépendante du précurseur phosphonique correspondant.

La méthode que nous décrivons supprime cet asservissement en réalisant la conversion directe d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en aldéhydes α,β -insaturés α -substitués sans qu'il soit jamais nécessaire d'isoler les précurseurs phosphoniques.

Notre précurseur phosphonique est un α,β -énaminophosphonate lithié obtenu sous forme opérationnelle 6 par addition à basse température d'un carbanion α -phosphonylé α -substitué sur l'éthoxyméthylaniline⁽³⁾ 3.

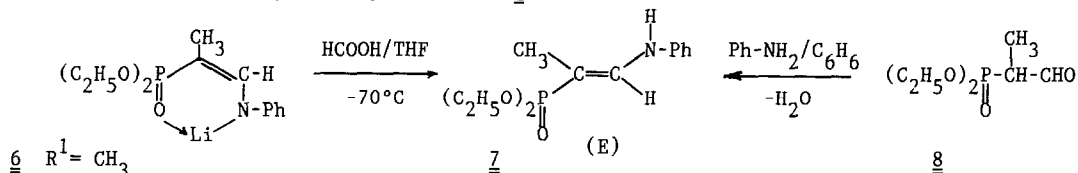


Le produit de condensation 4 en éliminant l'éthylate de lithium libère le β -iminoalkylphosphonate 5 dont la métallation est assurée par l'excès de diisopropylamidure de lithium

(2 equiv.) qui garantit l'existence du carbanion α -phosphonylé 2 jusqu'à sa totale consommation.

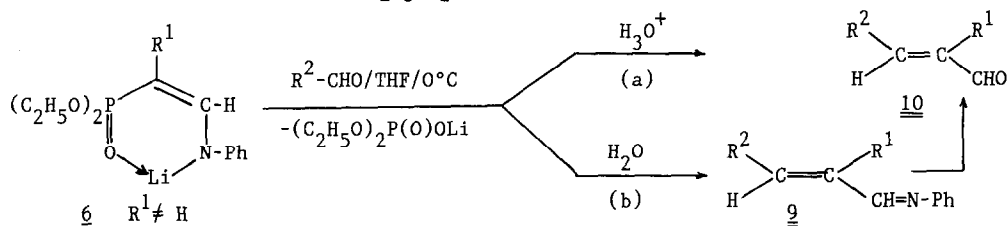
Dans ces conditions nous observons par RMN de ^{31}P la formation spécifique et quantitative de 6 qui est stable et conservable à 0°C sans dégradation. L'emploi d'un seul équivalent d'agent métallant conduit au mélange 1 + 6 en proportions équivalentes.

La neutralisation de 6 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$) par une solution d'acide formique dans le THF libère quantitativement l'énaminophosphonate 7 dont la structure est confirmée indépendamment par condensation de l'aldéhyde phosphonique⁽⁴⁾ 8 avec l'aniline.



Les énamino-phosphonates 7 obtenus par les deux voies indépendantes ont des constantes physiques identiques : RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) +23,4 ; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,68 (dd) $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{PH}} = 14,1$ Hz ($\text{CH}_3\text{-C=}$) ; 7,46 (qdd) $^3\text{J}_{\text{PH}} = 15,6$ Hz ($=\text{CH}$) ; $\text{F}^\circ\text{C} = 100\text{-}102^\circ\text{C}$. La valeur de la constante de couplage $^3\text{J}_{\text{PH}} = 15,6$ Hz est caractéristique⁽⁴⁾ d'une configuration "cis" du phosphonyle et du proton en position β .

Opposé à un aldéhyde, aliphatique ou aromatique, 6 réagit de façon exothermique en éliminant spontanément le diéthylphosphate lithié pour conduire à l'imine α,β -insaturée α -substituée 9. Suivant les conditions d'hydrolyse, (a) acide ou (b) basique, on isole l'aldéhyde α,β -insaturé α -substitué 10 ou son imine 9. La voie (b) qui s'apparente à une double extraction acido-basique est conseillée ; par la voie (a), plus délicate, on évite difficilement la présence d'acide $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(O)(OH)}$ préjudiciable à la purification de 10.

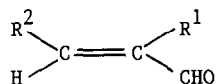


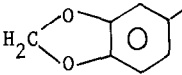
Cette réaction particulièrement développée dans le cas où $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ a été étendue à deux autres précurseurs 6 substitués en position α par des groupes $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ et nC_3H_7 . Tous trois présentent une réactivité comparable. Les rendements bruts quasi quantitatifs en aldéhydes α,β -insaturés α -substitués 10 chutent de 25 à 30% à la purification notamment à la distillation. A l'état brut comme à l'état purifié, les aldéhydes 10 se présentent sous la forme d'un seul isomère géométrique (RMN ^1H , et 1 pic unique en CPV sur OV17). Pour l'essai 1, la comparaison des propriétés physiques et spectroscopiques avec celles de la littérature (6) et (17) nous conduit à attribuer la configuration (E) à l'aldéhyde 10 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) et par extension à tous les autres aldéhydes du Tableau joint.

L'énaminophosphonate 7 métallé au diisopropylamidure de lithium (1 équiv.) puis opposé au benzaldéhyde fournit l'aldéhyde 10 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) (Rdt distillé = 60%) de propriétés (RMN ^1H et CPV) identiques à celles de l'essai 1.

Opposé à une cétone, aliphatique ou aromatique, l'énaminophosphonate lithié 6 ne donne aucune réaction.

TABLEAU



essai	R ¹	R ²	Rdt%	Eb°C/mmHg ou F°C
1	CH ₃	C ₆ H ₅	71(a) 68(b) ⁽⁶⁾	91°C/0.2
2	nC ₃ H ₇	C ₆ H ₅	66(a) ⁽⁷⁾	82°C/0.2
3	CH ₃	pCH ₃ -C ₆ H ₄	78(a) 74(b) ⁽⁸⁾	F < 50°C
4	C ₂ H ₅	pCH ₃ -C ₆ H ₄	68(a) ⁽⁹⁾	90°C/0.2
5	nC ₃ H ₇	pCH ₃ -C ₆ H ₄	77(a) ⁽⁹⁾	109-111°C/0.35
6	CH ₃	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	67(a) 67(b) ⁽¹⁰⁾	120°C/0.15
7	nC ₃ H ₇	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	62(a) ⁽⁷⁾	112-118°C/0.2
8	CH ₃	pCl-C ₆ H ₄	50(a) 60(b) ⁽¹¹⁾	F < 50°C
9	CH ₃		47(a) ⁽¹²⁾	F = 63°C
10	CH ₃		47(a) ⁽¹³⁾	80°C/0.3
11	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH=CH	45(a) ⁽¹⁴⁾	F = 59°C
12	CH ₃	C ₂ H ₅	42(a) ⁽¹⁵⁾	60-64°C/50
13	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	60(a) ⁽¹⁶⁾	47°C/12
14	CH ₃	citronellyl	32(a) 48(b)	80°C/0.3

(a) hydrolyse acide, HCl (4M), 20°C pendant 0.5 Hr à pH 1-2, extraction éther, neutralisation bicarbonate de sodium lavage à l'eau.

(b) hydrolyse, 20°C, extraction éther ; les imines de la série aromatique sont des solides recristallisables (éther/hexane) ; l'imine 9 est hydrolysée en 10 par éther/HCl (2M).

Nous poursuivons l'exploration des débouchés synthétiques de ce schéma qui met en oeuvre des phosphonates 1 d'usage et d'accès courant et des espèces métallées 6 particulièrement stables dont la fonctionnalisation "in situ" réalise en une séquence le transfert d'une fonction délicate.

Nous décrivons l'essai 1 : dans un réacteur de 500 ml purgé à l'argon on place 70 ml de n-BuLi dans l'hexane (0,1 mole+5%), refroidit à -20°C et additionne 11,4 g (0,112 mole) de (i-C₃H₇)₂NH dans 70 ml de THF. Environ 10 mn après, on refroidit à -78°C ; le milieu devient trouble. On additionne 8,3 g (0,05 mole) de (C₂H₅O)₂P(O)C₂H₅ dans 15 ml de THF, le milieu devient limpide. A la même température, on additionne 5 mn plus tard 7,6 g (0,051 mole) de C₂H₅OCH=N-C₆H₅ dans 15 ml de THF. L'addition achevée, on laisse la température revenir lentement à 0°C et additionne 5,6 g (0,053 Mole) de benzaldéhyde dans 15 ml de THF (réaction exothermique). On abandonne ensuite 3 hrs à température ambiante, hydrolyse (60 ml), décante,

extrait à l'éther (3x50 ml) et sèche (Mg_2SO_4). On récupère l'imine **9** (98%) ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) (RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2.3 (d, 3H) ($^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz) ; 6.9-7.9 (m, 6H) ; 8.1 (d, 1H) ($^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz) $^\circ\text{C} < 50$ (éther/hexane) (60/40), que l'on hydrolyse en milieu biphasique (éther/HCl 2N) pendant 30 mn, extrait à l'éther, lave au NaHCO_3 (pH 6) sèche et distille. Eb/0.2 = 91°C . Rdt = 68%. (RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2.1 (d, 3H) ($^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz) ; 7.3 (q, 1H) ($^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz) ; 7.1-7.7 (m, 5H) ; 9.6 (s, 1H), isomère (E) en accord avec la littérature (6) et (7).

REFERENCES

- (1) Nagata, W., Hayase, Y. Tetrahedron Lett. 1968, 4359 ; J. Chem. Soc. [C] 1969, 460 ; Martin, S.F., Synthesis, 1979, 633
- (2) Malone, G.R., Meyers, A.I., J. Org. Chem. 1974, **39**, 623 ; Meyers, A.I., Tomioka, K., Fleming, M.P. J. Org. Chem. 1978, **43**, 3788
- (3) Roberts, R.M., Vogt, P.J., Org. Syn., Vol IV, 1963, 464 ; Fieser, L.F., Fieser, M., Reagents for Organic Synthesis, Vol I, 1967, 1207, Wiley-Interscience
- (4) Aboujaoude, E.E., Collignon, N., Savignac, P. Synthesis 1983, 634
- (5) Razumov, A.I., Sokolov, M.P., Liorber, B.G., Moskva, V.V., Sazomova, Z.Ya., Loginova, N.C. J. Gen. Chem. USSR 1973, **43**, 1012 . Alikin, A.Yu., Liorber, B.G., Sokolov, M.P., Razumov, A.I., Zykova, I.V., Salakhutdinov, R.A., J. Gen. Chem. USSR 1982, **52**, 274
- (6) Duhamel, L., Tombret, F., Mollier, Y. J. Organometal. Chem. 1985, **280**, 1
- (7) Rustemeier, K., Breitmaier, E., Angew. Chem. Int. Edit. 1980, **19**, 816
- (8) Pastushak, N.O., Dobrovskii, A.V., J. Org. Chem. USSR 1965, **1**, 313
- (9) Bogert, M.T., Powell, G. Am. Perfumer 1930, 25, 617
- (10) Dallacker, F., Glombitza, K.W., Lipp, M., Ann. Chem. 1961, **643**, 67
- (11) Faust, J.A., Sakyun, M. Brev. US 3.094.561, CA 1963, **59**, 11330c
- (12) Witiak, D.T., Williams, R.D., Kakodkar, S.V. J. Org. Chem. 1974, **39**, 1242
- (13) Tamaru, Y., Yamada, Y., Yoshida, Z.I., Tetrahedron 1979, **35**, 329
- (14) Christian, J., Rauke, H., Chem. Ber. 1969, **102**, 623
- (15) Buchi, G., Bederas, J.C., J. Am. Chem. Soc. 1972, **94**, 9128
- (16) Kraus, J.L., Sturtz, G., bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 4012
- (17) Rousseau, G., Le Perchec, P., Conia, J.M. Synthesis 1978, 67

(Received in France 7 December 1986)