



TABLEAU 1

No.	R	M <sup>a</sup>	Conf. <sup>b</sup>	Id (%) <sup>c</sup>	Rdt. (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CuCN, MgCl	(S)	33	70 <sup>d</sup>
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C≡C	CuCN, Li	—	0	30 <sup>d</sup>
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C≡C	Cu <sup>e</sup>	—	30	61 <sup>d</sup>
4	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> C≡C	Cu <sup>e</sup>	—	31	60 <sup>d</sup>
5	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuI, MgBr	(R)	67	65 <sup>d</sup>
6	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(R)	40	72 <sup>d</sup>
7	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	AgCN, MgBr	(R)	45	70 <sup>d</sup>
8	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, Li	(R)	70	20 <sup>f</sup>
9	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(R)	95	27 <sup>f</sup>
10	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(R)	90	g, h
11	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(R)	95	46 <sup>f, g</sup>
12	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(R)	95	32 <sup>f, g, i</sup>
13	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuCN, MgBr	(S) <sup>j</sup>	75	63 <sup>d, g</sup>
14	CH <sub>3</sub> -o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MgBr <sup>k</sup>	(R)	78	57 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Le diméthylsulfure a été utilisé dans les 13 premiers exemples. Sa présence facilite la formation du "cuprate" et stabilise ce dernier, ce qui est particulièrement important pour R = benzyle. A cet effet, le sel cuivreux est d'abord traité par un excès de diméthylsulfure: 2.5 ml pour 5 mmol. Le complexe formé est alors traité en milieu THF/éther par son équivalent d'organométallique à -10°C, à -50°C pour R = benzyle. La suspension obtenue est introduite dans le chloroester I refroidi. Les cuivreux acétyléniques sont introduits à l'état de poudre et condensés à température ambiante. Les esters complexés au cyanure cuivreux précipitent à l'hydrolyse. Les autres complexes sont isolés par extraction.

<sup>b</sup> Configuration sur le phosphore dans II. <sup>c</sup> L'induction est estimée après oxydation à l'eau oxygénée de l'ester II brut par RMN au niveau d'un proton quinoléique [2]. La précision de ces estimations reste donc quelque peu limitée. L'intégration du signal correspondant au méthyle du tolyle est tout-à-fait aléatoire du fait de la présence des signaux dus au groupe cinchonine. Le même inconvénient persiste encore pour le méthylène benzylique, doublet déplacé à champs faibles pour l'ester majoritaire. Les signaux du groupe CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>C≡C sont, par contre, intégrables (voir aussi d). <sup>d</sup> Le rendement total (A + B) est estimé après oxydation des phosphines III à l'eau oxygénée. La mesure du pouvoir rotatoire des oxydes de phosphine permet de confirmer l'estimation des inductions précédentes, pour R = benzyle et o-tolyle [3]. <sup>e</sup> Ester isolé en tant que complexe avec l'iodure cuivreux, par suite d'un échange d'halogène. <sup>f</sup> Rendement en ester (R) purifié sous forme de complexe équimoléculaire avec du cyanure cuivreux. A cet effet 5 mmol de complexe sont portées à l'ébullition dans 5 ml de diméthylsulfoxyde et 5 ml de N-méthylmorpholine; à froid y sont ajoutés consécutivement, sous agitation, 5 ml de diméthylsulfure, de benzène, d'acétone et de pentane. A l'exception de l'exemple 13 les cristaux sont solvatés au diméthylsulfure. <sup>g</sup> 2.5 équivalents de pyridine sont ajoutés au chloroester I. <sup>h</sup> Rendement faible. Iodure de lithium présent, dès le début, dans le milieu réactionnel. <sup>i</sup> Chloroester refroidi à 0°C durant la condensation. <sup>j</sup> Cinchonidinate de lithium utilisé au 1er stade. <sup>k</sup> Cyanure cuivreux ajouté après condensation magnésienne.

Les premiers résultats concernant des esters II sont groupés dans le Tableau 1.

On peut constater que l'induction dépend largement du groupe R et peu même devenir nulle. L'exemple No. 2 n'est toutefois pas très significatif du fait que l'état du complexe cuivreux impose une introduction inversée des réactifs. Les cuprates magnésiens s'avèrent beaucoup plus sélectifs que les dérivés lithiens correspondants (ex. 8 et 9) qui sont inférieurs aux magnésiens simples (ex. 14). Enfin le cyanure cuivreux apparaît comme l'agent complexant le plus intéressant.

Le cas de l'*ortho* tolyle a été examiné avec un soin particulier puisqu'il est, en quelque sorte, le groupe modèle en série aromatique (Id et rendement moyens [1]). Les rendements (voir note f du Tableau 1) en ester purifié sont largement inférieurs aux rendements totaux (A+B); les impuretés formées empêchent la cristallisation de l'ester majoritaire (ex. 10). La comparaison des exemples 9 et 10 permet de supposer que ces impuretés résultent d'une réduction du dérivé I par le réactif à caractère radicalaire avec formation de la

liaison P—P. Dans le cas d'un échange chlore—iode dans I cette réduction serait favorisée. D'autre part, l'utilisation du magnésien (ex. 14), nettement moins radicalaire, conduit à un rendement total proche de 90%.

Il est à remarquer que l'emploi de la cinchonidine à la place de la cinchonine conduit à la formation de l'ester majoritaire de configuration (S) sur le phosphore (ex. 13).

L'exemple 14 est de toute évidence le plus intéressant tant du point de vue de la conversion que de celui du rendement, de la purification et de sa facilité. Il est donc justifié d'approfondir l'examen de la condensation magnésienne pour R = *o*-tolyle (Tableau 2).

TABLEAU 2

## SYNTHÈSE MAGNÉSIEENNE DES ESTERS II(R)

No.	t (°C)	Solvant	Id (%)	Rdt. (%) <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	-76	Ether/THF	75	33 <sup>d</sup>
2 <sup>b</sup>	-76	THF	76	40
3 <sup>a</sup>	-76	THF	78	57
4 <sup>a</sup>	-115	Ether/THF	72	31 <sup>d</sup>
5 <sup>a</sup>	-115	THF	80	58
6 <sup>b</sup>	-115	THF	80	65 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Deux équivalents de pyridine ajoutés au niveau du chloroester. <sup>b</sup> Deux équivalents de pyridine ajoutés après la condensation magnésienne. <sup>c</sup> Rendement en complexe de l'ester majoritaire II purifié (voir e). <sup>d</sup> Précipitation importante au niveau du chloroester. Des quantités notables (environ 10%) de phényl di-*o*-tolyl phosphine ont été trouvées dans II brut. <sup>e</sup> Le mode opératoire est le suivant: (1) Préparation: Le cinchoninate de lithium ( $5 \times 10^{-3}$  mol) préparé selon 1 dans 10 ml de THF est canulé, en 10 minutes, dans une solution toluénique normale de dichlorophosphine ( $5 \times 10^{-3}$  mol) refroidie (acétone/carboglace). On laisse la température remonter à 0°C. On refroidit par un bain éthanol/azote liquide et on ajoute en un quart d'heure  $5 \times 10^{-3}$  mol de magnésien de bromo-1 toluène éthéré (1 N). On laisse la température remonter lentement à -60°C. On ajoute 0.45 g de cyanure cuivreux suivi par 1 ml de pyridine. Avec un réchauffement progressif le milieu réactionnel se clarifie et devient limpide vers 0°C. On ajoute alors 10 ml de benzène et 10 ml d'acide acétique 0.2 N. Il se forme un précipité grisâtre abondant. On ajoute 10 ml de pentane et essore le précipité après 12 h d'agitation supplémentaire. On le lave deux fois à l'acétone à 50%, deux fois à l'acétone puis au pentane. Poids en produit sec sensiblement quantitatif.

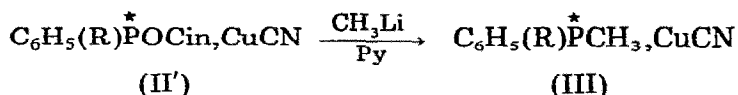
(2) Purification: Le produit précédent est repris par 5 ml de *N* méthyl morpholine et 5 ml de diméthyl sulfoxyde à l'ébullition. Après refroidissement on ajoute, sous agitation, 2.5 ml de diméthyl sulfure suivi par 10 ml de benzène, 10 ml d'acétone, et 10 ml de pentane. Le précipité obtenu, après essorage et lavage au benzène à 10% de NMM, benzène, acétone et pentane, avec un rendement global de 65% semble pur chimiquement et stéréochimiquement selon l'examen en RMN, après décomplexation et oxydation. Une purification selon 2 est toutefois conseillée.

La réaction des magnésiens avec le chloroester I, porteur de deux fonctions réactives, doit être menée dans des conditions particulières: température basse, introduction très progressive du magnésien, concentration du chloroester. Une précipitation de celui-ci se traduit par une baisse notable du rendement (ex. 1 et 4) et provoque une certaine baisse de la stéréosélectivité. Il est difficile de préciser le rôle exact de la pyridine; son importance est illustrée par comparaison des exemples 2 et 3 du Tableau 2 avec les exemples 9 et 11 du Tableau 1. Dans le Tableau 2, l'exemple 5, comparé au 6, n'est pas significatif du fait d'une précipitation au niveau du chloroester I. Remarquons que le rendement total en ester majoritaire A de configuration (R) a pu être estimé à 81% (exemple 6) et A + B à 90%.

La transformation stéréospécifique d'un ester phosphineux en phosphine cor-

respondante par du méthyl lithium a été décrite [4]. Nous l'avons appliquée aux esters II dérivant de la cinchonine. Les conversions en phosphines chirales III sont sensiblement quantitatives [2,3].

Nous avons également signalé [2] la substitution directe au niveau d'un ester complexé. Les inconvénients rencontrés lors de l'isolement du produit peuvent être évités par adjonction de la pyridine (2.5 équivalents) à la place du diméthylsulfure:



Les complexes obtenus sont stables à l'air. l'oxydation à l'iode du complexe III conduit à des rotations spécifiques particulièrement élevées [5] dans les oxydes correspondants. Les complexes II' bruts se prêtent également à la substitution mais les produits, impurs, obtenus sont alors très insolubles et difficiles à purifier. Leur oxydation à l'iode est difficile et peu sûre.

Du point de vue préparatif on peut dégager raisonnablement deux variantes d'accès à des phosphines chirales diarylées III (R = aryle): (1) Phosphines de haute pureté optique par condensation cupro-magnésienne (selon le Tableau 1 ex. 11). (2) Phosphines optiquement pures par condensation magnésienne (selon Tableau 2 ex. 6).

La mise en oeuvre est rapide mais des inconvénients subsistent: rendements relativement faibles pour la première voie, étude souvent compliquée de la purification du complexe II', pour chaque groupe R, dans la seconde voie.

Ce genre de travail est actuellement en cours. L'extension de la méthode à d'autres organominéraux (colonnes IV et V) est également abordée; les premiers résultats concernant l'arsenic(III) seront publiés prochainement.

## Bibliographie

- 1 W. Chodkiewicz et D. Guillerm, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 3573.
- 2 W. Chodkiewicz, D. Jore, A. Pierrat et W. Wodzki, *J. Organometal. Chem.*, 174 (1979) C21.
- 3 W. Chodkiewicz, D. Jore et W. Wodzki, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 1069.
- 4 J. Omelanczuk et M. Mikołajczyk, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1976) 1025.
- 5 W. Chodkiewicz, *J. Organometal. Chem.*, 184 (1979) C61.
- 6 B. Borecka, W. Chodkiewicz, J. Mauroy et W. Wodzki, *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, 289 (1979) 109.