

SYNTHESE DE PHOSPHONATES β -CARBONYLES

I. PAR VOIE CARBANIONIQUE *

ELIE ELIA ABOUJAOUDE, NOËL COLLIGNON,

Laboratoire des Composés Organophosphorés, Groupe de Chimie Organique, I.N.S.C.I.R. BP 08, F-76130, Mont Saint Aignan (France)

et PHILIPPE SAVIGNAC

Equipe CNRS-SNPE, 2-8 rue Henry Dunant, BP 28, F-94320 Thiais (France)

(Reçu le 2 août 1983)

Summary

Condensation of a lithiated phosphonate carbanion not bearing a stabilizing group with a carbonyl precursor (amide or ester) gives an intermediate oxyanion which decomposes on hydrolysis to yield a β -carbonyl phosphonate. This type of reaction gives access to a large group of phosphonates: β -ketophosphonates, phosphonic aldehydes, phosphonopyruvates etc. The reaction conditions are discussed.

Résumé

La condensation d'un carbanion lithien phosphonate ne renfermant pas de groupe attracteur en α sur un précurseur de carbonyle (amide ou ester) conduit à un β -hydroxyphosphonate décomposable à l'hydrolyse en phosphonate β -carbonylé. Ce type de réaction constitue une voie d'accès à toute une gamme de phosphonates fonctionnels: β -cétophosphonates, aldéhydes phosphoniques, phosphonopyruvates etc. Les conditions d'évolution de la réaction sont étudiées dans chaque cas.

L'emploi d'un carbanion phosphonate **1** dans la réaction de Wittig modifiée offre plusieurs avantages tous clairement répertoriés [1]. L'étape-clé de ce mode de formation de la liaison $>C=C<$ tient à la décomposition spontanée de l'oxyanion **2** dont la stabilité est liée à la présence d'un groupe électroattracteur R^1 ($R^1 = CN, COOR, COR$) et à l'encombrement de R^2 et R^3 (Schéma 1).

Lorsque R^1 n'est pas un groupe attracteur ($R^1 = H, alkyle$) l'oxyanion **2** ne subit plus l'élimination du dialkylphosphate **3** et conduit à l'acide conjugué **4** isolable

* Dédié au Professeur Raymond Calas; hommage d'un élément voisin.

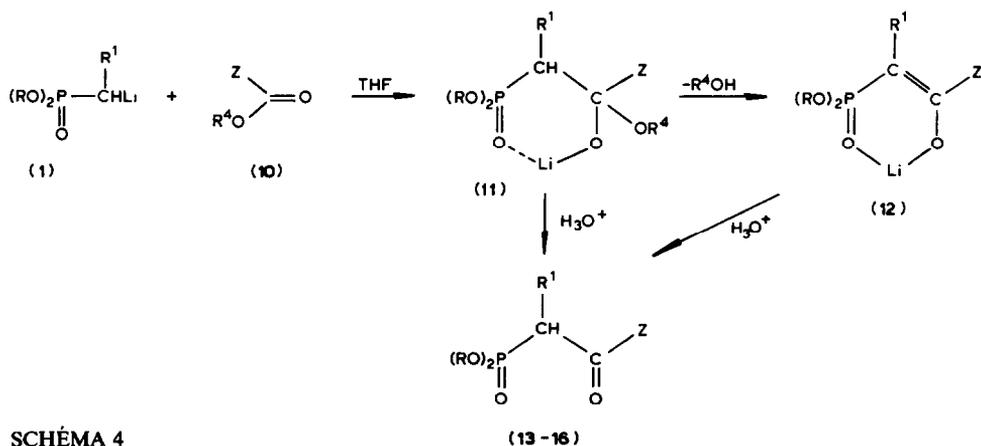


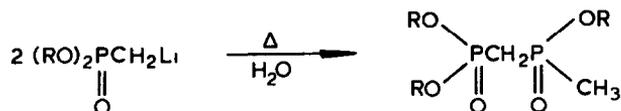
SCHÉMA 4

complexation du cation lithium par le phosphoryle. Son hydrolyse à pH contrôlé fournit après élimination de la lithine soit l'énamine **8**, soit l'aldéhyde phosphonique **9**. Cette réaction constitue un bon mode d'accès aux aldéhydes phosphoniques [4] (Schéma 3).

Nous avons étendu son principe à toute une gamme d'esters **10**. Cette fois l'intermédiaire **11** ou son produit d'élimination **12** conduisent après hydrolyse à une grande variété de phosphonates β -carbonylés: aldéhydes **13** ($Z = \text{H}$), cétones **14** ($Z = \text{alkyle}$), esters **15** ($Z = \text{OR}$), pyruvates **16** ($Z = \text{COOR}$) (Schéma 4).

Préalablement la stabilité du carbanion phosphonate lithié **1** formé à -55°C a été déterminée; elle dépend de l'encombrement du groupe phosphoryle. A titre d'exemple pour $R^1 = \text{H}$ elle décroît dans l'ordre: $(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$ ($\delta(^{31}\text{P})(\text{THF}) + 57.4 \text{ ppm}$) $>$ $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$ ($+ 59.1 \text{ ppm}$) $>$ $(\text{CH}_3\text{O})\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$ ($+ 61.9 \text{ ppm}$).

A 0°C le carbanion lithié du phosphonate méthylique s'autocondense instantanément; le phosphonate éthylique survit environ 15 min avant de s'autocondenser quantitativement; le phosphonate diisopropylique très stable se conserve plusieurs heures à 20°C .



Pour écarter toute réaction secondaire de ce type nous ajoutons le substrat carbonylé (1.1 équiv.) au carbanion (1 équiv.) à -55°C ; l'évolution du mélange réactionnel est suivie en RMN ^{31}P . L'emploi à titre d'exemple de deux substrats, le formiate d'éthyle et l'acétate d'éthyle, nous a permis d'identifier les espèces chargées **11** et **12** qui se succèdent dans le milieu (Tableau 1).

Nous décrivons les résultats obtenus pour chaque type de substrat carbonylé mis en jeu.

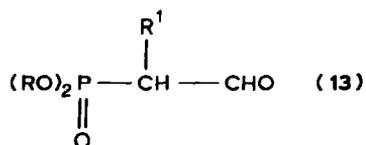
(a) *Le formiate d'éthyle 10* ($Z = \text{H}$, $R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$)

Le Tableau 2 regroupe l'ensemble des résultats. Pour $R = \text{C}_2\text{H}_5$ les rendements croissent de 13-c à 13-h. Cet ordre correspond à une diminution globale du caractère

TABLEAU 1

R	R ¹	R ⁴	Z	RMN ³¹ P (THF) (δ(ppm))	
				11	12
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	+33.8	+29.6
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	CH ₃	+35.7	+31.1
i-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	H	+29.0	+24.5
i-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	CH ₃	+32.7	+26.1

TABLEAU 2



Essai	R	R ¹	Rdt. (%) ^a	RMN. ³¹ P (CDCl ₃) δ(ppm)	
				énol	aldéhyde
13-a	i-C ₃ H ₇	H	82(95)	+16.3	+14.0
13-b	i-C ₃ H ₇	CH ₃	85(95)	+21.2	+18.1
13-c	C ₂ H ₅	SC ₂ H ₅	45(60)	+20.3	+15.9
13-d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CL- <i>o</i>	50(80)	+19.5	+14.6
13-e	C ₂ H ₅	Cl	60(80)	+19.1	+18.8
13-f	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	75(85)	+21.3	+20.9
13-g	C ₂ H ₅	H	82(95)	-	+16.1
13-h	C ₂ H ₅	CH ₃	88(95)	+24.1	+20.2

^a Les valeurs entre parenthèses correspondent aux rendements bruts.

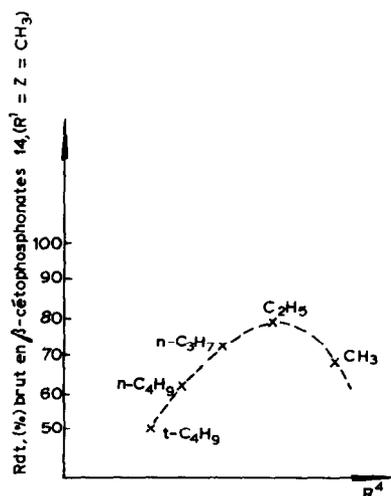


Fig. 1. Influence de R⁴ sur le rendement de la réaction.

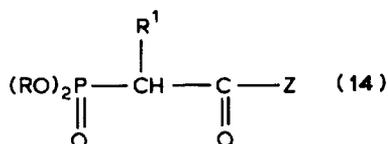
stabilisant de R^1 d'une part vis à vis du carbanion **1** dont la réactivité nucléophile croît de $R^1 = SC_2H_5$ à $R^1 = CH_3$, d'autre part vis à vis de **11** qui expulse aisément une molécule d'éthanol (R^4OH) lorsque $R^1 = CH_3$, évitant ainsi la rétrocondensation. Ces deux effets sont favorables à une augmentation du rendement de la réaction. En outre l'énolate **12** fortement chélaté est stable dans l'eau à $pH > 7$, ce qui permet une purification par extraction à ce stade.

Cette voie d'accès aux aldéhydes β -phosphoniques apparaît comme supérieure [5] ou complémentaire [4] des précédentes.

(b) *Les alcanooates d'alkyle 10* ($Z = CH_3, C_2H_5, R^4 = alkyle$)

Ce mode d'accès aux β -cétophosphonates **14** étant connu [3] nous nous sommes attachés à déterminer l'influence du groupe partant OR^4 sur la formation de **11** et de **12**. Par exemple pour divers acétates ($Z = CH_3$) la nature de R^4 influe nettement sur le rendement de la réaction (Fig. 1). Lorsque le caractère donneur de OR^4 décroît dans l'ordre: $O-t-C_4H_9 > O-n-C_4H_9 > O-n-C_3H_7 > O-C_2H_5 > O-CH_3$ la réactivité électrophile du carbonyle de l'acétate croît, la formation de **11** est favorisée, mais l'expulsion de R^4OH dont l'acidité croît dans le même ordre induit la reprotonation concurrente de **1**. Le rendement maximum est atteint pour $R^4 = C_2H_5$ groupement que nous avons choisi pour illustrer cette synthèse (Tableau 3). Les rendements obtenus sont comparables à ceux reportés par ailleurs [6,7].

TABLEAU 3



Essai	R	R^1	Z	Rdt. (%) ^a	RMN ^{31}P (CDCl ₃) δ (ppm)
14-a	C_2H_5	H	CH_3	62(80)	+17.1
14-b	C_2H_5	H	C_2H_5	50(75)	+17.4
14-c	C_2H_5	CH_3	CH_3	60(80)	+20.8

^a Les valeurs entre parenthèses déterminées par CPG correspondent aux rendements bruts.

(c) *Le carbonate d'éthyle 10*, ($Z = OC_2H_5, R^4 = C_2H_5$)

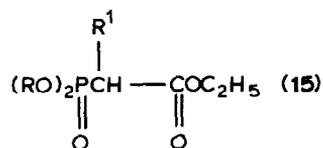
Si la carbonatation des carbanions phosphonates **1** constitue une voie d'accès aux acides carboxyliques correspondants [8] leur réaction avec les carbonates d'alkyle pour la préparation des esters β -phosphonates **15** n'a pas été reportée à notre connaissance. Nous l'avons illustré sur deux exemples (Tableau 4).

La décroissance des rendements comparés à ceux obtenus avec les esters précédents est expliquée par la plus faible réactivité électrophile du groupe $C=O$ des carbonates, par une saponification du carboxylate d'éthyle en présence d'eau à $pH > 7$. Ce dernier inconvénient est évité en procédant directement à une hydrolyse acide.

(d) *Cas de l'oxalate d'éthyle 10* ($Z = COOC_2H_5, R^4 = C_2H_5$)

Les pyruvates β -phosphoniques **16** sont d'importants précurseurs dans la synthèse [9] ou la biosynthèse [10] des acides aminophosphoniques. Il existe peu de méthodes

TABLEAU 4



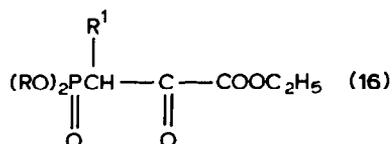
Essai	R	R ¹	Rdt. (%) ^a	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ(ppm)
15-a	C ₂ H ₅	H	52(74)	+17.0
15-b	C ₂ H ₅	CH ₃	50(70)	+17.4

^a Les valeurs entre parenthèses déterminées par CPG correspondent aux rendements bruts.

de préparation de ces composés [11]. La méthode que nous proposons conduit à des rendements souvent quantitatifs en produits pratiquement purs (Tableau 5).

En conclusion, partant d'une méthode classique de synthèse des composés carbonylés par voie carbanionique, nous avons examiné les facteurs qui contrôlent cette réaction en série β-phosphonique; nous pensons que les conditions de formation et de stabilité de l'intermédiaire lithien chélate de type 11 (Schéma 4) sont

TABLEAU 5



essai	R	R ¹	Rdt. (%) ^a	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ(ppm)
16-a	C ₂ H ₅	H	72(~ 99)	+15.1
16-b	C ₂ H ₅	CH ₃	70(94)	+18.6
16-c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	55(70)	
16-d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	70(89)	+14.7

^a Les valeurs entre parenthèses déterminées par CPG correspondent aux rendements bruts.

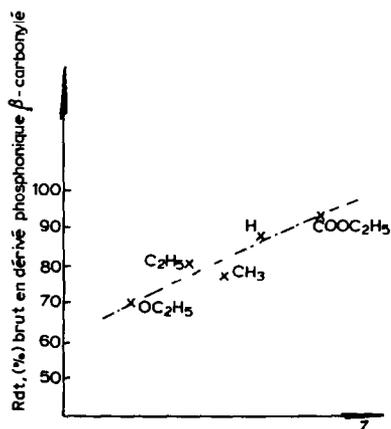


Fig. 2. Influence de Z sur le rendement de la réaction.

déterminantes. La facilité de formation et de décomposition de **11** dépend étroitement des groupes R^1 , R^4 et Z. Si l'influence de R^1 et de R^4 a pu être discutée précédemment celle de Z recouvre l'ensemble des familles étudiées dans ce travail. La Fig. 2 illustre l'influence de la nature de Z (pour $R^1 = CH_3$ et $R^4 = C_2H_5$) sur le rendement de la réaction.

L'augmentation nette du rendement entre $Z = OC_2H_5$ et $Z = COOC_2H_5$ suit l'ordre croissant du caractère accepteur de Z ($OC_2H_5 < C_2H_5$, $CH_3 < H < COOC_2H_5$). La formation de **11** et sa stabilité sont favorisées dans cet ordre. Par conséquent, si **11** se forme facilement et reste stable lorsque $Z = COOC_2H_5$, la réaction peut être quantitative dans les proportions stoechiométriques, elle conduit effectivement dans ce cas à une synthèse efficace de phosphonopyruvates **18**.

Partie expérimentale

Les chromatographies sont effectuées sur chromatographe Girdel 300 (Col. OV17). Les spectres infra-rouges sont enregistrés sur spectrographe Beckman 4250. Les spectres de RMN 1H sont enregistrés sur spectromètre Varian T60; les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quintuplet; m, multiplet). Les spectres de RMN ^{31}P sont enregistrés sur spectromètre Bruker WP 80.

Nous décrivons en détail un exemple de synthèse par famille de composés étudiés.

(a) *Aldéhydes: Le phényl-1 oxo-2 éthyl phosphonate de diéthyle (essai 13-f).* Dans un ballon à trois cols de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une entrée d'argon, on introduit 34 ml de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane (0.055 mole). A $-55^\circ C$, on ajoute 35 ml de THF, puis goutte à goutte 11.4 g (0.05 mole) de benzylphosphonate de diéthyle dans 15 ml de THF. Après 20 min d'agitation à $-55^\circ C$, on additionne 4.1 g (0.055 mole) de formiate d'éthyle dans 10 ml de THF, en maintenant la température en dessous de $-45^\circ C$. Le mélange est agité 30 min à $-55^\circ C$, puis la température est ramenée progressivement à l'ambiante. On hydrolyse à $0^\circ C$ par 50 ml d'eau et agite pendant 30 min. On ajoute 50 ml d'éther, décante et lave la phase aqueuse par 20 ml d'éther. La phase organique rassemblée est dosée en CPG avec étalon interne: elle contient 1.71 g (15%) de benzylphosphonate de diéthyle (Rdt. brut 85%). La phase aqueuse est acidifiée par 14 ml d'une solution d'HCl 4 M, puis extraite au CH_2Cl_2 (3×50 ml). Les extraits sont séchés sur $MgSO_4$ et évaporés sous vide (0.5 mmHg) à $60^\circ C$ jusqu'à poids constant. On récupère 9.7 g d'un solide blanc pur par CPG (Rdt isolé 75%), qui peut être distillé Eb. $125^\circ C/0.7$ mmHg (Litt. [5a] Eb. $110^\circ C/0.2$ mmHg). Les caractéristiques spectroscopiques montrent la présence du mélange énol aldéhyde dont les proportions varient avec le solvant utilisé, en accord avec la littérature [12]. En RMN ^{31}P , le pic à champ faible est attribué à la forme énol. Les aldéhydes préparés (Tableau 2) sont déjà décrits dans la littérature [13,4] sauf 13-c et 13-d dont nous donnons ci-dessous les caractéristiques spectroscopiques:

13-c: Ethylthio-1 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle. IR (film) cm^{-1} : $\nu(C=O)$ (aldéhyde): 1720; $\nu(C=C)$ (énol): 1590 et 1625 (*trans* et *cis*). RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.3 t (7 Hz) 9H; 2.65 q (7 Hz) 2H (CH_3CH_2S); 4.1 q (7 Hz) 4H; 7.6 1H, m (*cis* + *trans*) (H vinyl. de l'énol). Pas de forme aldéhyde.

13-d: (chloro-2 phényl)-1 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle. IR (film) cm^{-1} : $\nu(C=O)$ (aldéhyde): 1720 (faible); $\nu(C=C)$ (énol) 1650 (fort). RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.3 t (7 Hz) 6H; 4.1 q (7 Hz) 4H; 5 dd ($J(HP)$ 28 Hz, $J(HH)$ 2 Hz) 1H

(PC=O)CHCHO); 7.2 m, 4H (4H arom. + H vinyl. de l'énol); 9.7 t, 1H.

(b) *Cétones*: Le méthyl-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle (essai 14-c). Le carbanion est préparé dans les mêmes conditions que ci-dessus à partir de 0.055 mole de n-BuLi et 8.3 g (0.05 mole) d'éthylphosphonate de diéthyle. Il est condensé sur 4.85 g (0.055 mole) d'acétate d'éthyle. Après le même temps de réaction, dans les mêmes conditions de température, l'hydrolyse est effectuée à -10°C par HCl 4 M (14 ml), puis 30 ml d'eau. On ajoute 50 ml d'éther, décante, extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (2×30 ml). Les phases organiques rassemblées sont dosées en CPG: elles renferment 1.66 g d'éthylphosphonate de diéthyle (Rdt. brut 80%). On sèche sur MgSO_4 , chasse les solvants et distille (Eb. $90-92^{\circ}\text{C}$ 0.2 mmHg 6.5 g (Rdt. isolé ~ 60%) de cétophosphonate pur en CPG dont les caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la littérature [13].

(c) *Ester*: Le diéthylphosphinyl-2 propanoate d'éthyle (essai 15-b). Le carbanion (0.05 mole) de l'éthylphosphonate de diéthyle est préparé comme précédemment. Il est condensé sur 6.5 g (0.055 mole) de carbonate d'éthyle. La suite des opérations est identique. Le dosage par CPG de la phase organique conduit à un rendement brut de 70%. Le produit brut distillé (Eb. $95^{\circ}\text{C}/0.5$ mmHg) fournit 5.2 g (Rdt. isolé 50%) d'ester pur en CPG et conforme à la littérature [13].

(d) *Pyruvates*: Diéthylphosphinyl-3 phényl-3 oxo-2 propanoate d'éthyle (essai 16-d). Le carbanion (0.05 mole) du benzylphosphonate de diéthyle est préparé comme ci-dessus et condensé sur 8.05 g (0.055 mole) d'oxalate de diéthyle. La suite des opérations est identique à celle des 2 cas précédents. La phase organique dosée par CPG conduit à un rendement brut de 87%. Le produit brut distillé (Eb. $168-170^{\circ}\text{C}/0.2$ mmHg) fournit 11.5 g (Rdt. isolé 70%) du pyruvate 16-d, pur en CPG. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1730 (céto), 1760 (ester). RMN ^1H (CCl_4) $\delta(\text{ppm})$: 1.25 t (7 Hz) 9H; 4.0 m, 6H; 5.3, d ($J(\text{PH})$ 26 Hz) 1H ($\text{CHC}(=\text{O})$); 7.2, m, 5H (C_6H_5).

(e) *Autocondensation du carbanion lithien du méthyl phosphonate diéthylique*. Dans un ballon à trois cols de 250 ml analogue aux précédents on place 20 ml de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane (0.032 mole). A -55°C on ajoute 20 ml de THF puis goutte à goutte 4.5 g (0.03 mole) de méthylphosphonate diéthylique dans 10 ml de THF. Après 10 min à -55°C on ramène progressivement la température à l'ambiante puis abandonne 3 h. On hydrolyse par 25 ml d'eau, extrait au CH_2Cl_2 (3×50 ml) puis sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide. On récupère 3.8 g d'un liquide incolore. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.6 t (7 Hz) 9H; 1.9 d (14.5 Hz) 3H; 2.6 dd ($^2J(\text{P}_1\text{H})$ 20.5 Hz, $^2J(\text{P}_2\text{H})$ 17.3 Hz) 2H; 4.2 m, 6H. RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta(\text{PPM})$: +17.0, +41.2 RMN ^{13}C (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 14.6 à 15.1 m ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 14.1 d ($^1J(\text{PC})$ 100 Hz) (PCH_3); 27.1 dd ($^1J(\text{P}_1\text{C})=81$ Hz) ($^1J(\text{P}_2\text{C})$ 133 Hz) ($\text{P}_1\text{CH}_2\text{P}_2$); 60.0 m ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Remerciements

Nous remercions SDS Biotech (USA) et l'IRCHA (France) pour l'aide apportée à l'un d'entre nous (E.E.A.).

Bibliographie

- (a) J. Boutagy et R. Thomas, Chem. Rev., 75 (1974) 87; (b) W.S. Wadworth, Org. React., 25 (1977) 73; (c) B.J. Walker in Cadogan (Ed.), Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis, Academic Press, 1979, p. 155.

- 2 E.J. Corey et G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 5654.
- 3 E.J. Corey et G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 6816.
- 4 E. Elia Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *Synthesis*, (1983) 634.
- 5 (a) L.E. Tammelin et L. Fagerlind, *Acta. Chem. Scand.*, 14 (1960) 1353; (b) L. Larsson et L.E. Tammelin, *ibid.*, 15 (1961) 349.
- 6 G. Sturtz, *Les phosphonates. Préparation et applications en synthèse organique*, Colloque CNRS Toulouse, 1965, p. 135.
- 7 F. Mathey et P. Savignac, *Tetrahedron*, 34 (1978) 649; J.P. Lampin, L. Eberhard et F. Mathey, *Bull. Soc. Chim.*, (1972) 3494.
- 8 P. Coutrot, M. Snoussi et P. Savignac, *Synthesis*, (1978) 133.
- 9 J.M. Varlet, N. Collignon et P. Savignac, *Can. J. Chem.*, 57 (1979) 3216.
- 10 M. Horiguchi, *Biochim. Biophys. Acta*, 261 (1972) 102.
- 11 P. Coutrot, P. Savignac et F. Mathey, *Synthesis*, (1978) 36.
- 12 E.I. Matrosov, S.I. Ioffe et M.I. Kabachnik, *J. Gen. Chem. USSR*, 42 (1972) 2617.
- 13 G.M. Kosolapoff et L. Maier, *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 7, Wiley Interscience, 1976.