

Journal of Organometallic Chemistry, 287 (1985) 145–156
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands

ACYLATION DES α -CHLOROMETHYLPHOSPHONATES DE DIALKYLE PAR VOIE CARBANIONIQUE. PREPARATION DE PHOSPHONATES α - CHLORES β -CARBONYLES

MARIE PAULE TEULADE, PHILIPPE SAVIGNAC,

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

ELIE ELIA ABOUJAOUDE et NOËL COLLIGNON

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

(Reçu le 19 novembre 1984)

Summary

The condensation of carbanions of α -chloro- α -lithiated phosphonates with carbonyl precursors gives direct access to α -chlorine- β -carbonyl phosphonates. The reactions with ethyl formate, dimethylformamide, carboxylic esters, diethyl carbonates, diethyl oxalates etc. are discussed. In each case the intermediates have been identified.

Résumé

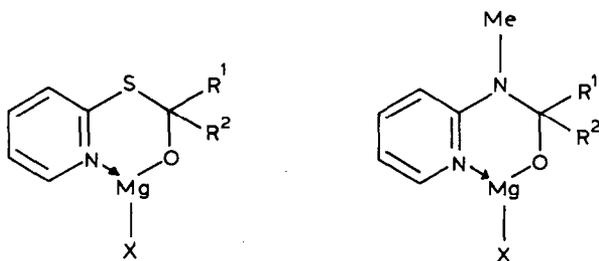
La condensation d'un carbanion lithien phosphonate α -chloré sur un précurseur de carbonyle constitue une voie directe d'accès aux phosphonates α -chlorés β -carbonylés. Le déroulement de la réaction a été suivi avec le formiate d'éthyle, le diméthylformamide, les esters carboxyliques, les carbonates et oxalates de diéthyle etc. Dans chaque cas les intermédiaires réactionnels ont été identifiés.

Introduction

L'accès aux phosphonates β -fonctionnels α -chlorés passe généralement par une étape indépendante d'halogénéation du phosphonate fonctionnel qui se déroule soit en milieu basique [1] soit en milieu acide [2]. Les réactifs les plus fréquemment utilisés sont le chlore, le tétrachlorure de carbone, le chlorure de thionyle et l'oxychlorure de phosphore. L'un des risques liés à ce type de réaction est l'apparition de produits parasites de dihalogénéation. Afin d'apporter une solution à ce problème en série α -chlorophosphonique nous nous sommes attachés à développer un schéma d'accès aux phosphonates α -chlorés β -carbonylés par acylation par voie carbanionique des α -chlorométhylphosphonates de dialkyle.

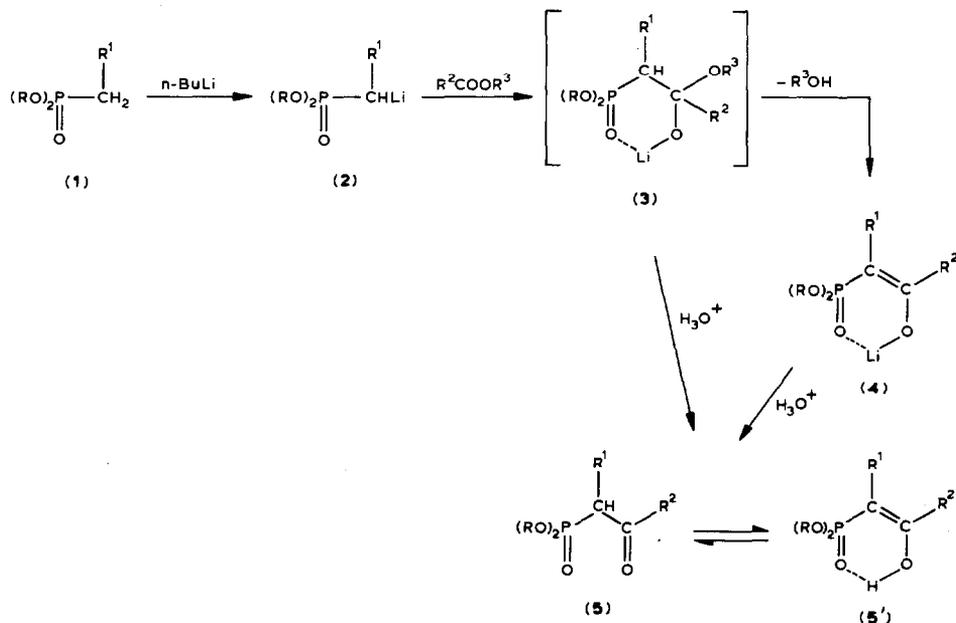
Méthode de synthèse

L'acylation d'un carbanion traditionnel par des dérivés d'acides carboxyliques (chlorures, esters, anhydrides) se heurte généralement à deux difficultés résultant toutes deux d'interactions carbanion-produit d'acylation. De l'une il résulte la consommation du carbanion par énolisation, de l'autre la formation d'alcool par addition du carbanion sur le carbonylé naissant [3]. Pour éviter ces deux réactions parasites, plusieurs auteurs ont imaginé d'incorporer le carbonylé naissant dans un chélate soluble et stable complètement inerte vis à vis de l'espèce anionique mais aisément décomposable à l'hydrolyse en libérant le produit d'acylation intact [4].



De façon tout à fait parallèle, l'acylation d'un carbanion phosphonate α -lithié par un précurseur de carbonylé conduit à l'intervention d'un chélate lithié à six chaînons soluble dont la cohésion préserve le carbonylé de toute réattaque [5]. Suivant l'aptitude nucléofuge des substituants en β qui tendent à déstabiliser ce chélate, celui-ci évolue en énolate conjugué après élimination d'alcool (éthanol en général) (Schéma 1). Cette réaction ne concurrence pas la cycloélimination de Wittig-Horner

SCHÉMA 1



mais s'y substitue lorsque le substituant R^1 en α du phosphonyle n'a pas de caractère attracteur prononcé [6].

Si la consommation de l'ester carboxylique R^2COOR^3 est accomplie avant que n'intervienne la formation de l'énolate lithié on évite la rétrocondensation et soustrait le composé β -carbonylé aux réattaques; la formation du phosphonate β -carbonylé est alors quasi totale. Si par contre, la formation de l'énolate est concurrente de la condensation il y a reprotonation partielle du carbanion par l'alcool R_3OH expulsé. Tout dépend de l'aptitude nucléophile du carbanion phosphonate vis à vis du précurseur de carbonyle et de la stabilité de l'alcoolate. Nous l'étudions ici avec les carbanions lithiés issues d' α -chlorométhylphosphonates de dialkyle. Les formules et indices cités dans le texte font référence au Schéma 1.

Le traitement d'un α -chlorométhylphosphonate (**1**, $R^1 = Cl$) par le *n*-BuLi dans le tétrahydrofurane (THF) à $-78^\circ C$ conduit à la formation quantitative de **2** ($R^1 = Cl$) que l'on contrôle par RMN de ^{31}P ($\delta(^{31}P)$ (THF) + 45.2 ppm $R = C_2H_5$ et + 42.7 ppm $R = i-C_3H_7$). Sans doute le *n*-BuLi représente la meilleure base, cependant, le *s*-BuLi et le *t*-BuLi ou un amidure $(i-C_3H_7)_2NLi$ peuvent lui être substitués. En aucun cas nous n'observons d'attaque de l'atome de phosphore ou d'échange lithium-chlore; la déprotonation est toujours favorisée. Les solutions de **2** peuvent être conservées plusieurs heures à basse température sans décomposition; celle-ci survient rapidement dès $-35^\circ C$. Nous avons traité toutes les solutions de **2** par les précurseurs de carbonyle à $-78^\circ C$; elles livrent toutes sans restriction les phosphonates α -chlorés β -carbonylés. Sauf exception tous les exemples envisagés correspondent au chlorométhylphosphonate de diéthyle. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le Tableau 1. Dans le Tableau 2 nous avons regroupé les données RMN ^{31}P relatives aux énolates lithiés observés en solution dans le THF.

(a) Formation d'aldéhydes phosphoniques α -chlorés (**5a**, $R = C_2H_5$, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$). Le carbanion lithié α -chloré **2** ($R = C_2H_5$, $R^1 = Cl$) a été opposé à deux agents de formylation, le formiate d'éthyle et le diméthylformamide (DMF). Le premier est à la fois le meilleur et le plus pratique.

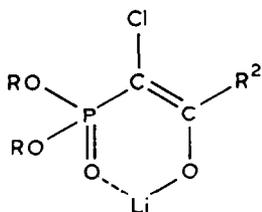
TABLEAU 1
PRÉPARATIONS ET RMN ^{31}P DES CHLOROMÉTHYL PHOSPHONATES DE DIÉTHYLE

$$\begin{array}{c}
 \text{Cl} \\
 | \\
 (\text{RO})_2\text{P}-\text{CH}-\text{C}-\text{R}^2 \\
 || \quad || \\
 \text{O} \quad \text{O}
 \end{array}$$

Essai	R	R ²	Rdt. (%)	RMN ^{31}P (CDCl ₃) δ (ppm)
1	CH ₃	H	70 ^a	+14.2 ^c ; +11.4 ^d
2	C ₂ H ₅	H	85 ^a	+11.7 ^c ; +9.0 ^d
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	83 ^a	+9.0 ^c ; +7.1 ^d
5	C ₂ H ₅	CH ₃	82	+9.7
6	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	76	+7.9
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	81	+10.0
8	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	75	+10.1
9	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	72	+9.9
10	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	82 ^b	+9.7
11	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	76	+7.8
12	C ₂ H ₅	CH(OC ₂ H ₅) ₂	81	+9.3

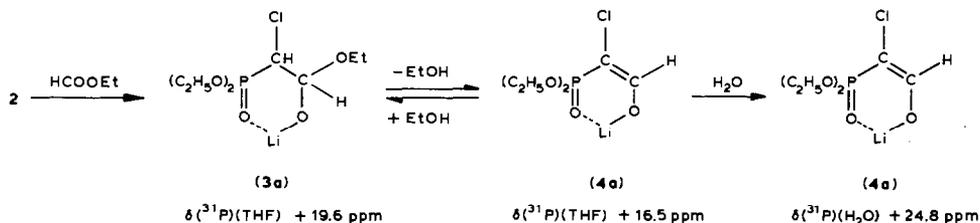
^a A partir de HCOOC₂H₅. ^b En présence de $(i-C_3H_7)_2NLi$. ^c Forme énol. ^d Forme C=O.

TABLEAU 2
RMN ^{31}P DES ÉNOLATES LITHIÉS EN SOLUTION DANS LE THF



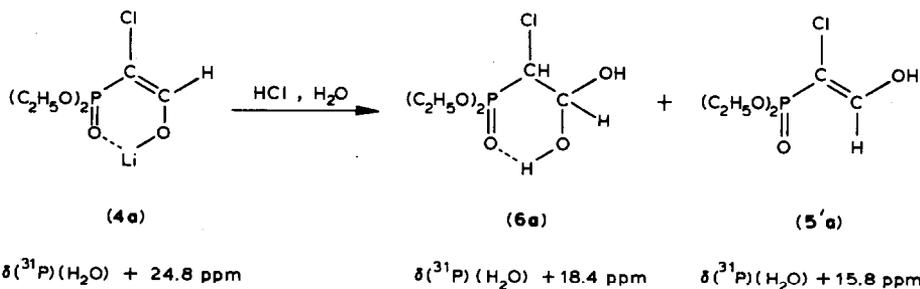
R	R ²	RMN ^{31}P (THF) δ (ppm)
CH ₃	H	+ 20.1
C ₂ H ₅	H	+ 16.5
i-C ₃ H ₇	H	+ 13.7
C ₂ H ₅	CH ₃	+ 18.5
i-C ₃ H ₇	CH ₃	+ 17.9
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	+ 19.2
C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	+ 19.5
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	+ 19.0
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	+ 25.8
C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	+ 18.7
C ₂ H ₅	CH(OC ₂ H ₅) ₂	+ 17.1

L'examen en RMN ^{31}P d'une solution de **2** traitée au formiate d'éthyle révèle au réchauffement la présence de deux entités dans des proportions sensiblement égales que nous attribuons au β -hydroxyalcoolate lithié **3a** et à l'énolate lithié **4a**. La quasi égalité des proportions de **3a** et **4a** suggère l'existence d'un équilibre entre ces deux espèces; nous le vérifions en ajoutant au milieu réactionnel de l'éthanol anhydre qui provoque l'exaltation de **3a** au dépens de **4a**.



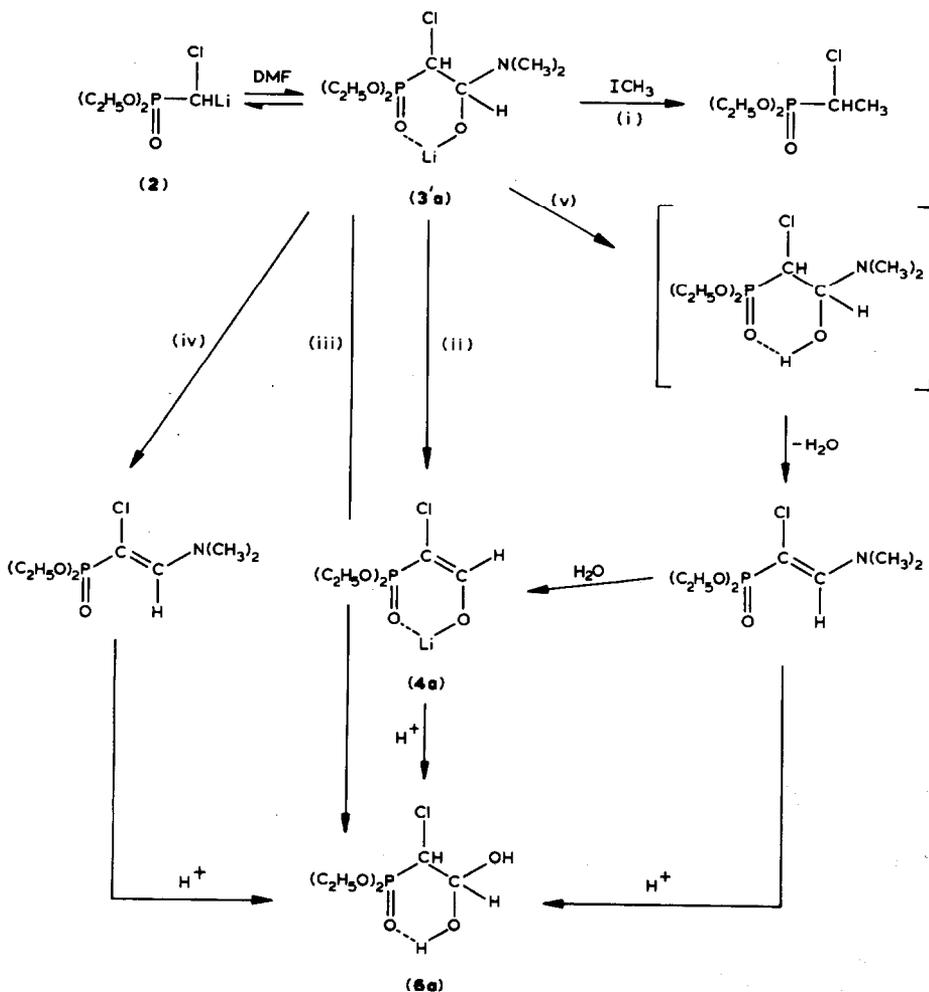
L'hydrolyse neutre conduit au seul énolate lithié **4a** totalement soluble et stable dans l'eau; cette propriété que nous retrouverons fréquemment et qui caractérise la faible basicité de cet énolate est importante car elle permet de réaliser une purification à ce stade du traitement par double extraction. L'acidification du milieu libère l'aldéhyde phosphonique α -chloré (**5a**) qui spontanément conduit à la forme hydratée **6a** largement majoritaire et à l'énol **5'a**. Cette hydratation spontanée est un handicap à l'isolement des aldéhydes phosphoniques α -chlorés notamment pour les termes inférieurs. De façon identique, nous avons préparé les aldéhydes homologues: R = CH₃, R¹ = Cl et R = i-C₃H₇, R¹ = Cl.

Le DMF est moins performant que le formiate d'éthyle mais fournit un contexte réactionnel plus riche. Son addition à **2** à -78°C conduit au β -hydroxyaminoalcoo-



late lithié **3'a** dont l'évolution dépend des conditions de réaction (électrophile, température). Nous avons regroupé sur le Schéma 2 l'ensemble des réactions observées; elles ont toutes été suivies en RMN de ^{31}P .

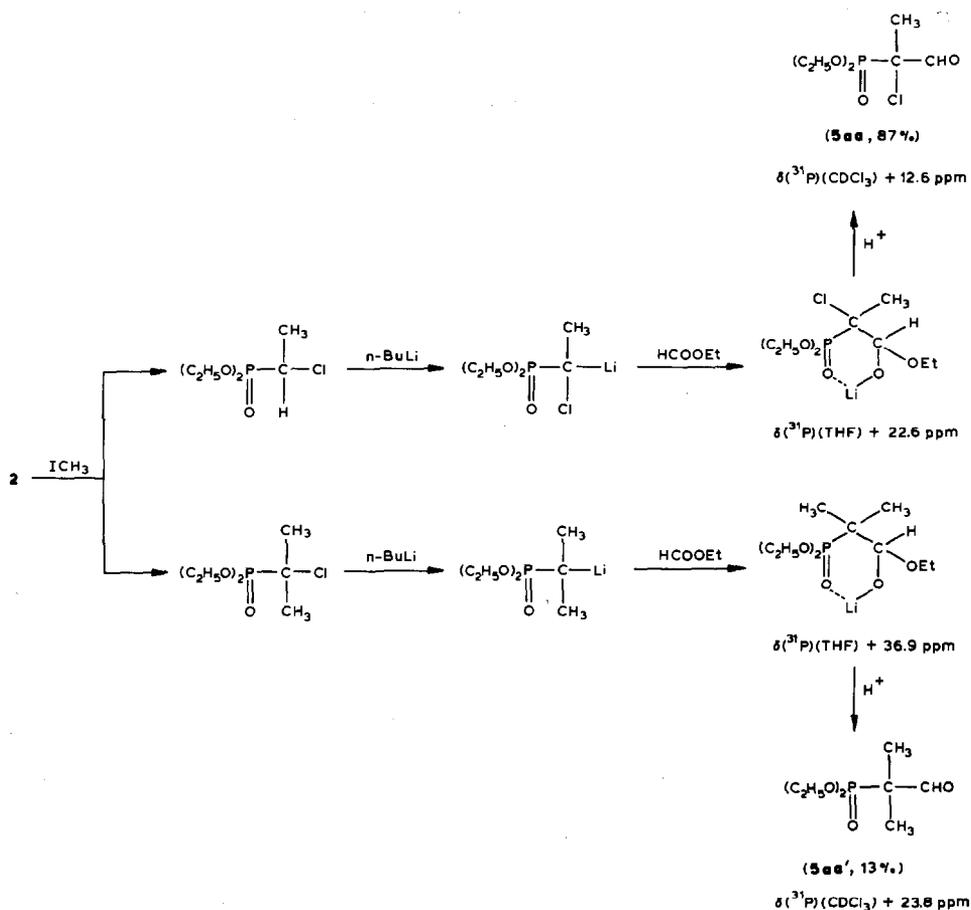
SCHÉMA 2. (i) alkylation à -78°C ; (ii) hydrolyse H_2O à -78°C ; (iii) hydrolyse HCl 6N à -78°C ; (iv) réchauffement de -78°C à 0°C ; (v) neutralisation par CF_3COOH à -78°C .



L'addition à basse température d'iodure de méthyle (i) initie la rétrocondensation de **3'a** par alkylation de **2**; l' α -chloroéthylphosphonate isolé est comparable à un échantillon obtenu par méthylation directe de **2** en l'absence de DMF.

L'hydrolyse neutre (ii) à basse température conduit au réchauffement à l'énolate lithié **4a** précédemment identifié lors de la réaction avec le formiate d'éthyle ($\delta(^{31}\text{P})$ (H_2O) + 24.8 ppm). La formation de **4a** est vraisemblablement due à l'expulsion de diméthylamine. L'acidification donne l'hydrate **6a** puis l'aldéhyde **5a** après extraction (76%). L'hydrolyse acide (iii) par HCl 6N conduit directement à l'hydrate **6a**. On préférera cependant la voie neutre (ii) via l'énolate **4a** dont la purification par extraction permet d'obtenir un aldéhyde de meilleure qualité.

SCHÉMA 3



Si l'on réchauffe le milieu (iv) préalablement à tout traitement, il se forme l'énamine α -chlorée par élimination de lithine; parallèlement nous détectons l'apparition d'un peu de diéthylphosphate lithié ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) - 2.0 ppm) dont nous attribuons la formation à une cycloélimination ainsi qu'une espèce résultant de la décomposition de **2**. L'acidification du milieu conduit à l'hydrate **6a** souillé des deux espèces citées.

La neutralisation (v) à basse température par un acide organique fort, l'acide

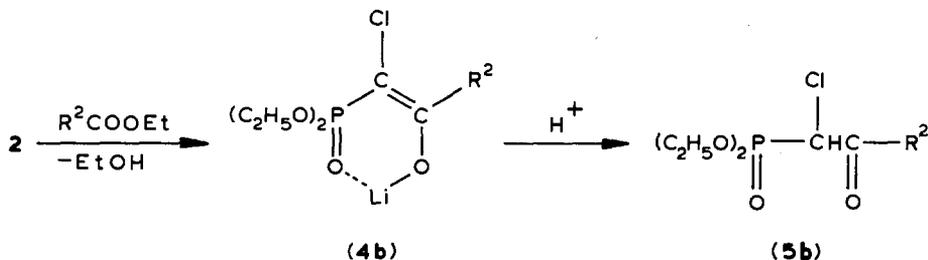
trifluoroacétique, conduit au β -aminoalcool α -chloré qui se déshydrate spontanément en énamine α -chlorée. Lorsque la neutralisation est suivie d'hydrolyse neutre, on retrouve l'énolate lithié **4a**. Lorsque la neutralisation est suivie au réchauffement d'une hydrolyse acide on aboutit directement à l'hydrate **6a**. Si l'énamine α -chlorée a pu être identifiée dans chaque séquence elle n'a cependant jamais été isolée.

Le diéthylformamide et le pipéridylformamide ont des comportements identiques à celui du DMF. Les orthoformiates de triéthyle et de diéthylphényle sont inertes.

Pour conclure nous avons préparé un aldéhyde α -chloré α -méthylé afin de vérifier s'il y a également intervention d'un chélate. L'opération a été réalisée dans le même réacteur en deux étapes décomposables en méthylation et formylation (Schéma 3). Après formylation, le spectre de RMN ^{31}P révèle la présence d'une espèce majoritaire ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 22.6 ppm) dont le déplacement est compatible avec les précédents chélates observés, ainsi que d'une espèce minoritaire ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 36.9 ppm) compatible avec une structure dont le carbone en α est diméthylé. A l'hydrolyse acide nous isolons l'aldéhyde α -chloré α -méthylé souillé d'environ 13% d'aldéhyde α, α' -diméthylé (comparé à un échantillon authentique); ces deux aldéhydes répertoriés **5aa** et **5aa'** ne sont pas séparables à la distillation.

Il est donc possible d'obtenir grâce à l'intermédiaire du chélate **3** des aldéhydes α -chlorés α -substitués; cependant, la voie directe est à écarter, l'étape d'alkylation de **2** n'étant manifestement pas univoque.

(b) *Formation de β -cétosphonate α -chlorés (5b), $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{alkyle ou aryle}$.* Prenons le cas de l'addition d'acétate d'éthyle à **2** ($R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^1 = \text{Cl}$). Au réchauffement nous ne décelons dans le milieu réactionnel qu'une seule entité phosphorée que nous attribuons à l'énolate lithié **4b** ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 18.4 ppm) sans trace d'alcoolate. L'acidification libère le β -cétosphonate α -chloré exempt de produit de départ **1**. Cette réaction a été répétée avec succès sur d'autres esters. Les carbanions α -chlorés apparaissent donc comme de meilleurs nucléophiles que les carbanions non fonctionnels $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHR}^1\text{Li}$ précédemment étudiés, qui plus basiques donnent toujours une condensation incomplète [6d,e]. A l'appui de cette constatation, nous avons opposé à l'acétate d'éthyle un mélange équimoléculaire des carbanions $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$ et $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CHClLi}$. Après traitement, on isole 65% d'oxo-2 propylphosphonate α -chloré contre 35% d'oxo-2 propylphosphonate non chloré.



($R^2 = \text{CH}_3$) $\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 18.4 ppm

Ce schéma d'accès aux cétosphonates α -chlorés vient donc compléter celui précédemment proposé par Villieras et Normant à partir du trichlorométhylphosphonate [7] et plus généralement de lithiens α -halogénés [8].

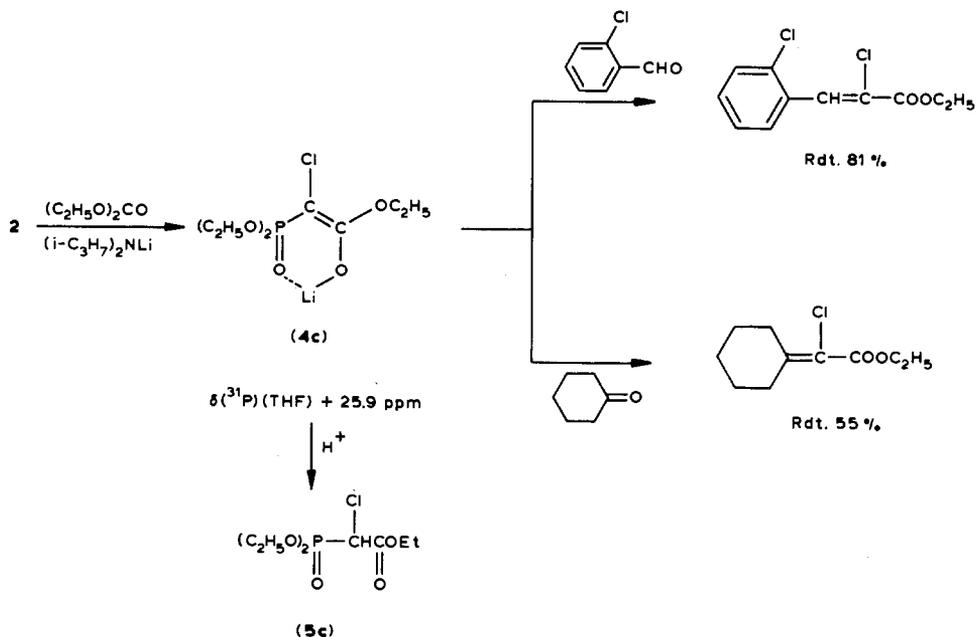
Si l'on substitue le chlorure d'acétyle à l'acétate d'éthyle, on forme un intermédiaire lithié **3b** déstabilisé dont la décomposition simultanée à la formation libère le

produit d'acylation **5b** qui s'énolise aux dépens de **2**. On isole un brut contenant dans d'égales proportions **1** et **5b**; le résultat est identique avec l'anhydride acétique.

(c) *Formation de carboxylates α -chlorés (5c, R = C₂H₅, R¹ = Cl, R² = OC₂H₅).* Cet exemple méritait notre attention attendu que nous avions précédemment décrit l'accès aux acides phosphonoacétiques α -chlorés [9]. Après addition de carbonate d'éthyle **2** (R = C₂H₅) nous constatons la présence simultanée dans le milieu réactionnel d'énolate lithié **4c** ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 25.9 ppm) (~ 60%) et de **1** (~ 40%). Ce résultat n'est pas étonnant attendu que le carbonate d'éthyle est peu électrophile d'une part et que d'autre part, l'alcoolate intermédiaire est très instable. Pour améliorer ce résultat, nous substituons au n-BuLi le DIPAL [(i-C₃H₇)₂NLi] en excès. L'excès introduit correspond à la quantité de phosphonate de départ **1** régénérée. Nous n'observons plus alors que la formation de l'énolate lithié **4c**, protonné après acidification en carboxylate d'éthyle α -chloré **5c** exempt de **1**. Le chloroformiate d'éthyle donne un résultat moins satisfaisant que le carbonate.

Enfin, signalons que de tous les énolates lithiés préparés dans cette étude seul **4c** a manifesté une réactivité nucléophile vis à vis d'aldéhydes ou de cétones (Schéma 4). Celle-ci est cependant faible et nécessite un reflux prolongé; deux carboxylates α,β -éthyléniques ont été isolés avec des rendements comparables à ceux précédemment décrits [10].

SCHEMA 4



(d) *Formation de pyruvates α -chlorés (5d R = C₂H₅, R¹ = Cl, R² = COOC₂H₅).* Ces composés n'avaient auparavant jamais été décrits. L'addition d'oxalate d'éthyle à **2** (R = C₂H₅, R¹ = Cl) conduit à **5d** avec un rendement quasi quantitatif via l'énolate lithié **5d'** ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 18.7 ppm) qui est la seule entité phosphorée

présente dans le milieu réactionnel au réchauffement. L'hydrolyse neutre conduit à l'énolate lithié stable ($\delta(^{31}\text{P})$ (H_2O) + 20.6 ppm) qui peut être conservé en solution à température ambiante sans dégradation apparente; l'acidification fournit **5d**.

(e) Formation de β -cétoacétal α -chloré (**5e**, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$). La réaction s'effectue également via l'énolate lithié qui est seul détectable après réchauffement du mélange réactionnel ($\delta(^{31}\text{P})$ (THF) + 17.1 ppm). L'acidification de la phase aqueuse livre le β -cétoacétal α -chloré présent uniquement sous forme cétonique.

Conclusion

Des résultats décrits, il se dégage un fait saillant: c'est le très bon comportement nucléophile des carbanions phosphonates lithiés α -chlorés qui s'opposent aux carbanions non chlorés dont on peut redouter parfois une basicité inopportune. Cette qualité permet la synthèse dans de bonnes conditions de phosphonates fonctionnels α -chlorés aptes à subir des transformations ultérieures (oléfination, réduction, cyclisation etc.). La mise en évidence d'intermédiaires tels les énamines α -chlorées révèle un domaine pratiquement inexploré que nous nous proposons d'étudier.

Partie expérimentale

Les spectres infra-rouges sont enregistrés sur spectrographe Perkin-Elmer 297. Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés sur spectromètre Bruker WP 80; les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; qi, quintuplet; m, multiplet. Les spectres de RMN ^{31}P sont enregistrés sur spectromètre BRUKER WP 80.

Aldéhydes

Chloro-1 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (formiate d'éthyle) (essai 2). Dans un ballon à trois cols de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une entrée d'argon, on introduit 34 ml de n-BuLi dans l'hexane (0.055 mol). A -78°C on ajoute 35 ml de THF puis goutte à goutte 9.3 g (0.05 mol) de chlorométhylphosphonate de diéthyle dans 15 ml de THF. Après 8 min d'agitation à -78°C on additionne 4.1 g (0.055 mol) de formiate d'éthyle dans 10 ml de THF en maintenant la température en dessous de -70°C . Le mélange est agité 15 min à -78°C . On hydrolyse à basse température par 25 ml d'eau et réchauffe à l'ambiante. On ajoute 50 ml d'éther, décante et lave deux fois la phase aqueuse par 20 ml d'éther. La phase organique rassemblée et séchée contient le chlorométhylphosphonate non réagi. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl 12N puis extraite au CH_2Cl_2 (5×30 ml). Les extraits sont longuement séchés sur MgSO_4 et évaporés sous vide de la trompe à eau jusqu'à poids constant. On récupère 10.2 g d'une huile qui cristallise lentement dans l'hexane (ou l'éther de pétrole). Les caractéristiques spectroscopiques montrent nettement en solution dans CDCl_3 la présence du mélange éno/aldéhyde dont les proportions sont variables. En RMN ^{31}P le pic à champ faible est attribué à la forme éno largement majoritaire dans le chloroforme. F 70°C (à titre indicatif). IR (pastille KBr) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ (aldéhyde): 1730 (faible); $\nu(\text{C}=\text{C})$ (éno): 1640 (fort). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1.3 (m, 6H, J 7 Hz); 4.1 (m, 4H, J 7 Hz); 4.45 (dd, 1H, $J(\text{HH})$ 2 Hz, $J(\text{PH})$ 19 Hz); 7.5 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 5.1 Hz); 9.5 (d, 1H, $J(\text{HH})$ 2 Hz).

Chloro-1 oxo-2 éthylphosphonate de diméthyle (formiate d'éthyle) (essai 1). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate de diméthyle est préparé comme le précédent et traité dans des conditions identiques. On obtient une huile qui cristallise dans l'hexane. Ce composé en solution dans CDCl_3 est presque totalement énoisé. F 68°C (à titre indicatif). IR (pastille KBr) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ (aldéhyde): 1725 (faible); $\nu(\text{C}=\text{C})$ (énol): 1640 (fort). RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.75 (m, 6H, $J(\text{PH})$ 11 Hz); 4.5 (dd, 1H, $J(\text{HH})$ 2 Hz, $J(\text{PH})$ 19 Hz); 7.5 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 5.3 Hz); 9.5 (dt, 1H, J 2 Hz).

Chloro-1 oxo-2 éthylphosphonate de diisopropyle (formiate d'éthyle) (essai 3) Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate de diisopropyle est préparé comme les précédents et traité dans des conditions identiques. L'huile obtenue cristallise dans l'hexane. En solution dans CDCl_3 ce composé présente une forme énoil majoritaire. F 90°C (à titre indicatif). IR (pastille KBr) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{C})$ (énol): 1640. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (m, 12H); 4.37 (dd, 1H, $J(\text{HH})$ 2 Hz, $J(\text{PH})$ 18 Hz); 4.6 (m, 2H); 7.5 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 5.3 Hz); 9.42 (d, 1H, $J(\text{HH})$ 2 Hz).

Chloro-1 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (DMF) (essai 2). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate est préparé comme précédemment. Après 8 min à -78°C on additionne le DMF 4.1 g (0.055 mol) dans 10 ml de THF et abandonne 30 min à cette température. On hydrolyse à basse température par 25 ml d'eau et on réchauffe à température ambiante. On ajoute 50 ml d'éther, décante et lave deux fois la phase aqueuse par 20 ml d'éther. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl 12N puis extraite au CH_2Cl_2 (5×30 ml). Les extraits sont longuement séchés sur MgSO_4 et évaporés sous vide jusqu'à poids constant. On récupère 8.2 g d'une huile qui cristallise lentement dans l'hexane (Rdt. 79%). Les caractéristiques spectroscopiques (RMN ^1H et ^{31}P) sont identiques à ceux précédemment décrites à l'essai 2a.

Chloro-1 méthyl-1 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (formiate d'éthyle) (essai 4). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate est préparé comme précédemment. A -78°C on additionne l'iodure de méthyle 7.6 g (0.055 mol) dans 10 ml de THF, abandonne 30 min à cette température puis ramène à température ambiante. On refroidit à nouveau à -78°C et additionne 34 ml de n-BuLi (0.055 mol). Après 20 min d'agitation à -78°C on additionne 4.1 g (0.055 mol) de formiate d'éthyle dans 10 ml de THF. Le mélange est agité 30 min à -78°C . On hydrolyse à basse température par 30 ml d'HCl 6N. La phase aqueuse est décantée puis extraite au CH_2Cl_2 (3×50 ml). Les extraits sont longuement séchés sur MgSO_4 et évaporés sous vide. On récupère un liquide qui peut être distillé. Les caractéristiques spectroscopiques montrent la présence en solution de deux aldéhydes α -chloré α -méthylé (**5aa**) et diméthylé (**5aa'**) en α dont les proportions sont 87% (**5aa**) et 13% (**5aa'**). **5aa** RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (t, 6H, J 7 Hz); 1.7 (d, 3H, $J(\text{PH})$ 15 Hz); 4.2 (m, 4H); 9.5 (s, 1H). RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: +12.7. L'aldéhyde répertorié (**5aa'**) présente un proton aldéhydique à $\delta(\text{ppm})$: 9.5 (d). RMN ^{31}P (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: +23.8. Les deux aldéhydes ne sont pas séparables à la distillation.

Cétones

Chloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle (essai 5). Le carbanion est préparé dans les mêmes conditions que ci-dessus à partir de 0.055 mol de n-BuLi et 9.3 g (0.05

mol) de chlorométhylphosphonate de diéthyle. Il est condensé à -78°C sur 4.9 g (0.055 mol) d'acétate d'éthyle dans 10 ml de THF en maintenant la température en dessous de -70°C . Le mélange est agité 15 min à -78°C puis hydrolysé à basse température par 25 ml d'HCl 6*N*. Après réchauffement on ajoute 50 ml d'éther, décante, extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (3×50 ml). Les extraits sont séchés sur MgSO_4 et évaporés sous vide. On récupère 10.7 g d'un liquide qui peut être distillé. Eb. $133\text{--}135^{\circ}\text{C}/1$ mmHg, 9.1 g de cétophosphonate pur dont les caractéristiques spectroscopiques montrent la présence unique de la forme $\text{C}=\text{O}$. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (t, 6H, J 7 Hz); 2.3 (s, 3H); 4.1 (qi, 4H, J 7 Hz); 4.4 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz).

Chloro-1 oxo-2 propylphosphonate de diisopropyle (essai 6). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate de diisopropyle est préparé comme le précédent puis traité par l'acétate d'éthyle. Le brut obtenu 10.6 g est distillé Eb. $138\text{--}141^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (d, 12H, J 7 Hz); 2,3 (s, 3H); 4.3 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz); 4.7 (d, hept, 2H).

Chloro-1 oxo-2 butylphosphonate de diéthyle (essai 7). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate de diéthyle est préparé comme précédemment puis traité par le propionate d'éthyle. Le brut obtenu 11.1 g est distillé. Eb. $86\text{--}89^{\circ}\text{C}/0.5$ mmHg. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.0 (t, 3H, J 7 Hz); 1.3 (t, 6H, J 7 Hz); 2.75 (qi, 2H); 4.1 (qi, 4H); 4.5 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz).

Chloro-1 oxo-2 heptylphosphonate de diéthyle (essai 8). Le carbanion est traité par le caproate d'éthyle. Le brut obtenu 13.4 g est distillé. Eb. $130\text{--}135^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.0 (t, 3H, J 7 Hz); 1.3 (t, 6H, J 7 Hz); 2.75 (q, 2H); 4.1 (qi, 4H); 4.5 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz).

Chloro-1 phényl-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 9). Le carbanion (0.05 mol) du chlorométhylphosphonate de diéthyle est préparé comme précédemment et traité par le benzoate d'éthyle. Le brut obtenu 13.5 g distille difficilement en donnant un important résidu noirâtre. Eb. $175\text{--}180^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. Le produit cristallise après distillation. F 58°C . RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.2 (2t, 6H); 4.1 (m, 4H); 5.3 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz); 7.3 (m, 3H); 7.8 (m, 2H).

Esters

Chloro-1 carboxy-1 méthylphosphonate de diéthyle (essai 10). Dans un appareillage identique à celui précédemment décrit on introduit 51 ml de n-BuLi dans l'hexane (0.080 mol). A -70°C on ajoute 8.2 g (0.081 mol) de diisopropylamine dans 50 ml de THF. Après 10 min d'agitation à -78°C on additionne 9.3 g (0.05 mol) de chlorométhylphosphonate de diéthyle dans 15 ml de THF. Après 8 min d'agitation à -78°C on additionne 6.5 g (0.055 mol) de carbonate d'éthyle dans 15 ml de THF. Le mélange est agité 30 min à -78°C . On hydrolyse à basse température par une solution d'HCl 6*N* jusqu'à ce que le milieu devienne acide. On décante, extrait la phase organique au CH_2Cl_2 (5×30 ml) puis sèche les extraits sur MgSO_4 . L'évaporation des solvants sous vide de la trompe à eau conduit à 11.7 g d'un liquide qui peut être distillé Eb. $132\text{--}134^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. Les caractéristiques spectroscopiques montrent en solution dans CDCl_3 la présence d'un produit unique. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.3 (m, 9H); 4.3 (m, 6H); 4.45 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 20 Hz).

Chloro-1 carboxy-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 11). Le carbanion est préparé dans les mêmes conditions que ci-dessus à partir de 0.055 mol de n-BuLi et 9.3 g (0.05 mol) de chlorométhylphosphonate de diéthyle. Il est condensé sur 8.1 g

(0.055 mol) d'oxalate de diéthyle dans 10 ml de THF en maintenant la température en dessous de -78°C . Le mélange est agité 15 min à -78°C . L'hydrolyse est effectuée par une solution d'HCl 6N jusqu'à ce que le milieu devienne acide. On ajoute 50 ml d'éther, décante, extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (3×50 ml) et sèche sur MgSO_4 . Après avoir chassé les solvants on récupère 14 g d'un liquide qui peut être distillé. Eb $135-140^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. Les caractéristiques spectroscopiques montrent en solution dans CDCl_3 la présence unique de la forme céto. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.3 (m, 9H); 4.1 (m, 6H); 5.45 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 17 Hz).

Cétoacétal

Chloro-1 diéthoxy-3 oxo-2 propylphosphonate de diéthyle (essai 12). Le carbanion est préparé dans les mêmes conditions que ci-dessus à partir de 0.055 mole de n-BuLi et 9.3 g (0.05 mol) de chlorométhylphosphonate de diéthyle. Il est condensé sur 9.7 g (0.055 mol) de diéthoxyacétate d'éthyle dans 10 ml de THF en maintenant la température en dessous de -78°C . Le mélange est agité 15 min à cette température. On hydrolyse par une solution d'HCl 6N (25 ml), décante, extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (3×50 ml). On sèche sur MgSO_4 , chasse le solvant et distille. Eb. $128-132^{\circ}\text{C}/1$ mmHg. Il demeure un résidu rougeâtre non distillable. Les caractéristiques spectroscopiques montrent en solution dans CDCl_3 la présence unique de la forme céto. IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1740. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.2 (m, 12H); 3.6 (q, 4H); 4.15 (m, 4H); 5.0 (s, 1H); 5.2 (d, 1H, $J(\text{PH})$ 15 Hz).

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) W.S. Wadsworth, Jr. et W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 610; (b) G.V. Grinev, G.J. Kervenjuk et A.V. Dombrovskij, *Zh. Obsch. Khim.*, 39 (1969) 1253; (c) S.T. Yoffe, P.V. Petrovsky, Y.I. Goryunov, T.U. Yershova et M.I. Kabachnik, *Tetrahedron*, 28 (1972) 2783; (d) A.I. Razumov, B.G. Liorber, V.V. Moskva et M.P. Sokolov, *Russ. Chem. Rev.*, 42 (1973) 538; (e) P. Savignac, M. Dreux et P. Coutrot, *Tetrahedron Letters*, 9 (1975) 609; (f) J. Petrova, P. Coutrot, M. Dreux et P. Savignac, *Synthesis* (1975) 658; (g) P. Coutrot, C. Laurenço, J. Petrova et P. Savignac, *ibid.*, (1976) 107; (h) P. Coutrot, C. Laurenço, J.F. Normant, P. Perriot, P. Savignac et J. Villieras, *ibid.*, (1977) 615.
- (a) V.I. Shevchenko, P.D. Bodnarchuk et A.V. Kirsanov, *Zh. Obsch. Khim.*, 32 (1962) 2994; (b) H. Zimmer, P.J. Berez, O.J. Multenieks et M.W. Morre, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 2777; (c) N.D. Bodnarchuk, V.V. Malovik, G.I. Derkach et A.V. Kirsanov, *Zh. Obsch. Khim.*, 41 (1971) 1464; (d) H. Zimmer, K.R. Hickey et R.J. Schumacher, *Chimia*, 28 (1974) 656; (e) V.M. Ismailov, V.V. Moskva, L.A. Dadasheva, T.V. Zykova et F.I. Guseinov, *Zh. Obsch. Khim.*, 52 (1982) 2140; (f) V.M. Ismailov, V.V. Moskva et T.V. Zykova, *J. Gen. Chem. USSR*, 53 (12) (1983) 2518.
- J.C. Stowell in *Carbanions in organic synthesis*, 1979, John Wiley and Sons, New York.
- (a) T. Mukaiyama, M. Araki et H. Takei, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 4763; (b) D. Comins et A.I. Meyers, *Synthesis*, (1978) 403.
- E.E. Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *J. Organomet. Chem.*, 264 (1984) 9.
- (a) J. Boutagy et R. Thomas, *Chem. Rev.*, 75 (1974) 87; (b) W.S. Wadsworth, *Org. React.*, 25 (1977) 79; (c) B.J. Walker in Cadogan (Ed.), *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, (1979, p. 155; (d) E.J. Corey et G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 5654; (e) E.J. Corey et G.T. Kwiatkowski, *ibid.*, 90 (1968) 6816.
- J. Villieras, P. Perriot et J.F. Normant, *Synthesis*, (1978) 29.
- J. Villieras, C. Bacquet et J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 40 (1972) C1; J. Villieras, C. Bacquet, D. Masure et J.F. Normant, *ibid.*, 50 (1973) C7; J. Villieras, C. Bacquet et J.F. Normant, *ibid.*, 325 (1975) 97; *ibid.*, 355 (1975) 97.
- P. Savignac, M. Snoussi et P. Coutrot, *Synthetic Comm.*, 8 (1978) 19.
- J. Villieras, P. Perriot et J.F. Normant, *Synthesis*, (1978) 31.