

ORIENTATION DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE DARZENS  
APPLIQUEE AUX CHLOROMETHYLPHOSPHONATES ET PHOSPHONAMIDES.

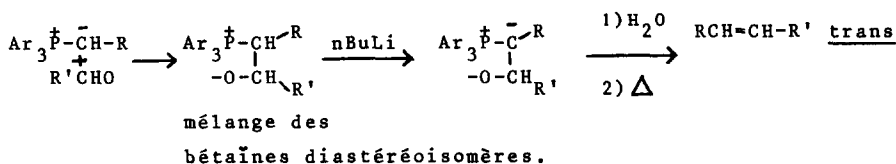
G. LAVIELLE, M. CARPENTIER et P. SAVIGNAC

Laboratoire de Synthèse Organique, Equipe de Recherche associée au CNRS,  
Faculté des Sciences, Tour 44-45,  
4, Place Jussieu, 75230 Paris-Cedex 05.

(Received in France 30 November 1972; received in UK for publication 11 December 1972)

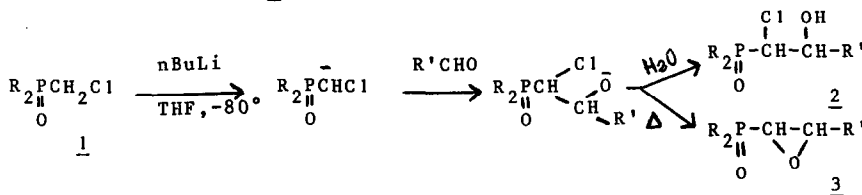
Dans de nombreuses réactions susceptibles de produire un couple d'isomères, l'isomère le moins stable se forme le plus rapidement (1). L'équilibration, dans certains cas, est réalisée en milieu basique, après formation d'un carbanion dont la structure est capable de s'inverser. Le produit thermodynamiquement le plus stable est alors majoritaire.

Schlosser, par addition d'un second équivalent de base au mélange des bêtaïnes, oriente la réaction de Wittig vers une oléfination trans sélective (2). La reprotonation du dianion intermédiaire donne exclusivement, dans ce cas, la bêtaïne la plus stable qui conduit à l'éthylénique trans.



Cette même séquence appliquée au carbanion du chlorométhylphosphonate nous a, au contraire, donné exclusivement l'halohydrine dont l'alcoolate correspondant est le moins stable et permet ainsi d'envisager l'obtention sélective de dérivés cis.

Ainsi, le traitement du carbanion issu de 1 par un aldéhyde fournit après hydrolyse à  $-80^\circ\text{C}$ , un mélange d'halohydrines phosphorylées diastéréoisomères 2.

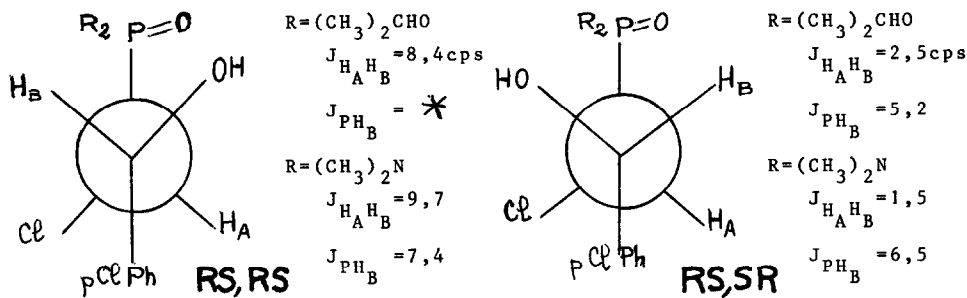


Quand  $R'=Ar$ , les proportions des deux diastéréoisomères sont sensiblement égales, si l'hydrolyse est effectuée immédiatement après addition de l'aldéhyde (cf tableau). Par contre, l'isomère de configuration RS,RS (3) devient nettement prépondérant, quand on abandonne le mélange 5 heures à  $-80^{\circ}C$  avant hydrolyse. L'alcoolate de configuration RS,RS est donc l'isomère le plus stable. Après réchauffement, on isole les deux époxydes 3 et le composé trans prédomine (4).

Halohydrine <u>2</u> $R'=pClPh$	Rdt % global	$T^{\circ}C$	%* après hydrolyse immédiate	%* après 5h à $-80$	%* des époxydes <u>3</u>
$R=(CH_3)_2CHO$	RS,RS	81	45	70	
	RS,SR	114	55	30	
$R=(CH_3)_2N$	RS,RS	111	50	70	65 trans
	RS,SR	142	50	30	35 cis

\* Les pourcentages sont évalués en RMN (Perkin Elmer R12).

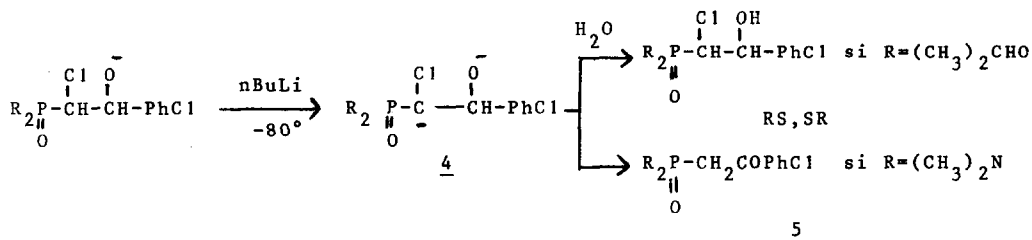
Les valeurs des constantes de couplage  $J_{H_A H_B}$  et  $J_{P H_B}$  sont en faveur des deux conformations ci-dessous les plus probables pour chaque halohydrine (5).



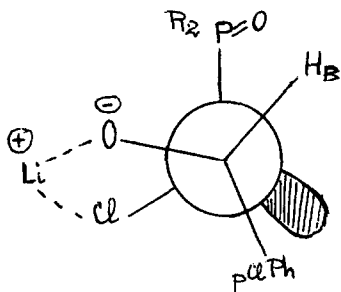
\* Proton  $H_B$  masqué par le massif des protons isopropyles.

On pouvait alors espérer, à la faveur d'un nouvel équilibre entre les dianions 4, créé par addition d'un second équivalent de n butyllithium au milieu, obtenir rapidement l'halohydrine correspondant à l'alcoolate RS,RS le plus stable.

Deux cas sont à considérer :



-1)  $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$  : l'hydrolyse du dianion 4 donne quantitativement l'isomère de configuration RS,SR. Il faut admettre, pour expliquer ce résultat, que la protonation s'effectue sur un intermédiaire unique où les interactions stériques et les répulsions électrostatiques entre les charges négatives sont minimisées. Un tel intermédiaire possède déjà la configuration RS,SR. Il est possible que l'existence d'un pont entre l'oxygène et le chlore par l'intermédiaire du cation lithium, contribue à bloquer la conformation.



La cyclisation de l'halohydrine RS,SR pure en milieu *t*ButOK-HMPT fournit ensuite un mélange d'époxydes cis-+ trans dans le rapport 75/25. Dans les mêmes conditions, l'halohydrine RS,RS isolée par recristallisation fractionnée du mélange 2 donne l'époxyde trans pur.

-2)  $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{N}$  : après addition de l'excès de butyllithium, on observe d'abord la disparition rapide de l'alcoolate RS,SR, au profit d'un nouveau composé, le  $\beta$  cétophosphonamide 5. Dans ce cas, le carbanion lithium gem halogéné instable, subit une réaction d' $\alpha$  élimination avant de se réarranger ; le mécanisme par carbène de ce type de réarrangement a récemment été étudié par Villieras et al (6)/

## REFERENCES ET NOTES

- (1) H. E. ZIMMERMAN, "Molecular Rearrangements", Chap.6, vol.1, P. de Mayo ; Ed. Interscience, J. Wiley and Sons, 1963.  
M. SCHLOSSER, Bull. Soc. Chim. Fr., 453, 1971.
- (2) M. SCHLOSSER, Coll. Int. sur la Chimie Org. du Phosphore Paris, 1970 ; Ed. du CNRS, p.187 - "Topics in Stereochemistry", vol.5,;Ed;Interscience, J. Wiley and Sons, 1970.
- (3) Les configurations relatives ont été attribuées après les corrélations chimiques suivantes : l'isomère de configuration RS, RS se décompose thermiquement en oléfine trans par un mécanisme de synélimination du phosphore, et se cyclise par substitution intramoléculaire du chlore en époxyde trans.
- (4) Pour une bibliographie sur les époxydes portant un atome de phosphore, voir D. REDMORE, Chem. Rev., 71, 319, 1971.
- (5) M. KARPLUS, J. chem. Phys., 30, 11, 1959 ; C. BENEZRA et G. OURISSON, Bull. Soc. chim. Fr., 1825, 2270, 1966 ; T. BOTTIN-STRZALKO et J. SEYDEN-PENNE, Tetrahedron Letters, 1945, 1972.
- (6) J. VILLIERAS, C. BACQUET et J. NORMANT, J. Organometall. Chem., 40, C<sub>1</sub>, 1972.