

LA REACTION DE WITTIG-HORNER EN MILIEU HETEROGENE VI¹. SELECTIVITE DE LA REACTION SUR DES COMPOSES BIFONCTIONNELS

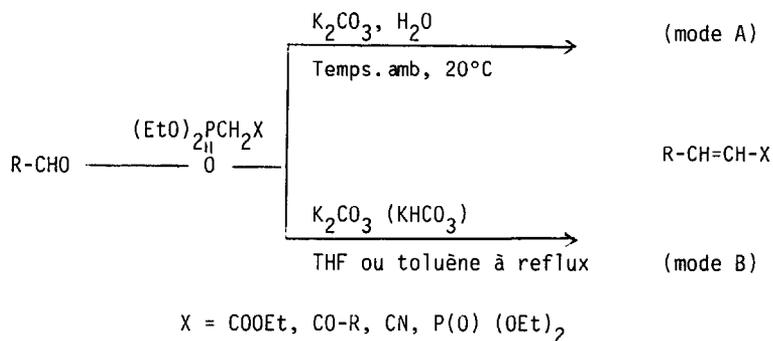
Jean VILLIERAS*, Monique RAMBAUD et Micheline GRAFF

Laboratoire de Synthèse Organique Sélective

Faculté des Sciences, 2, rue de la Houssinière - 44072 NANTES Cedex

ABSTRACT : Heterogenous media of low basicity (K_2CO_3 or $KHCO_3$), liquid-liquid or solid-liquid allow the Wittig-Horner reaction of fragile and unprotected aldehydes (hydroxyaldehydes, nitroaldehyde and ketoaldehydes) with excellent yields. The reaction is applied to the synthesis of Royal Jelly acid and Queen Substance of Honey bee.

Nous avons montré récemment que la réaction de Wittig-Horner pouvait être effectuée en milieu hétérogène (liquide-liquide ou solide-liquide), soit en présence d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 3M en l'absence de tout solvant organique (1-4), soit dans le toluène ou le THF en utilisant K_2CO_3 ou $KHCO_3$ secs comme bases (4).

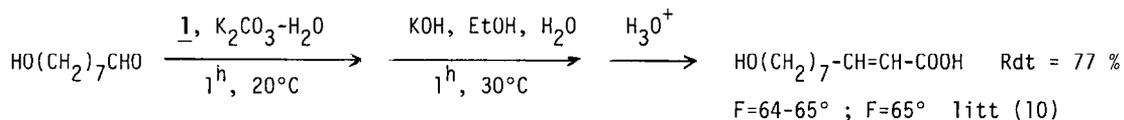


La réaction conduit en général à la formation de l'oléfine E pure sauf pour R ramifié en α . Pour $X = CN$, 20% d'isomère Z sont obtenus (3).

En ce qui concerne le phosphonoacétate $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ **1**, la réaction est très stéréosélective et rapide avec les aldéhydes ; elle est lente sinon inexistante avec les cétones.

L'objet de cette note est de montrer que la réaction de Wittig-Horner peut être effectuée dans les milieux A ou B sur des composés plurifonctionnels sans blocage de fonction (alcool, phénol) et qu'elle est chimiosélective (par exemple avec des cétoaldéhydes). Le tableau I illustre les possibilités offertes par cette méthode. Les esters α,β -éthyléniques ont été isolés purs par distillation ou recristallisation. Leur pureté a été vérifiée par chromatographie (CCM ou CPV) et par analyse centésimale. Ils ont été identifiés par RMN 1H (Hitachi-Perkin Elmer R24) et ^{13}C (Brucker WH 90).

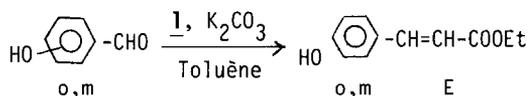
La réaction est rapide avec les aldéhydes-alcools en milieu aqueux (mode A) et conduit aux hydroesters α,β -éthyléniques E correspondants avec de bons rendements. Elle permet ainsi l'accès à l'un des constituants essentiels de la **Gelée Royale** des abeilles dans des conditions très satisfaisantes (5, 9).



RMN 1H ($CDCl_3$) : 3,57 ppm ($-CH_2OH$, t, 2H), 5,70 ppm ($=\overset{H}{C}-CO-$, d, 1H, $^3J_{H-H} = 16$ Hz), 2,18 ppm ($-CH_2-C=$, m, 2H).

^{13}C ($CDCl_3$) : 170,7 ppm ($-COOH$), 151,4 ppm et 121,1 ppm ($-CH=CH-$), 62,6 ppm ($-CH_2OH$).

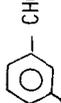
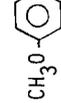
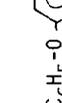
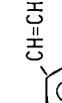
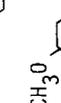
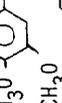
Par contre, elle doit être réalisée en milieu anhydre, avec les aldéhydes-phénols, l'anion phénate formé instantanément en milieu aqueux inhibant la réaction de Wittig-Horner ; il n'en est pas de même dans le toluène où son apparition lente ne fait que la ralentir. Il convient de noter toutefois, que les aldéhydes porteurs d'une fonction phénol en para (vanilline) n'évoluent pas de façon notable même après 5 jours de reflux dans le toluène.



Dans le cas des aldéhydes aromatiques porteurs de fonctions phénols étherifiées, le milieu hétérogène aqueux s'est révélé particulièrement efficace ainsi que pour les aldéhydes fragiles et très réactifs tels que le paranitrobenzaldéhyde (6, 7).

Enfin, en ce qui concerne les aldéhydes aromatiques ou aliphatiques, porteurs de fonctions cétoniques non protégées par ailleurs, la réaction de Wittig-Horner effectuée en milieu hétérogène aqueux à partir du phosphonoacétate **1** conduit, chimiosélectivement, aux cétoesters α,β -éthyléniques correspondants, en l'absence de toute trace de produits secondaires issus soit de réaction avec la fonction cétone, soit de cyclisation par crotonisation.



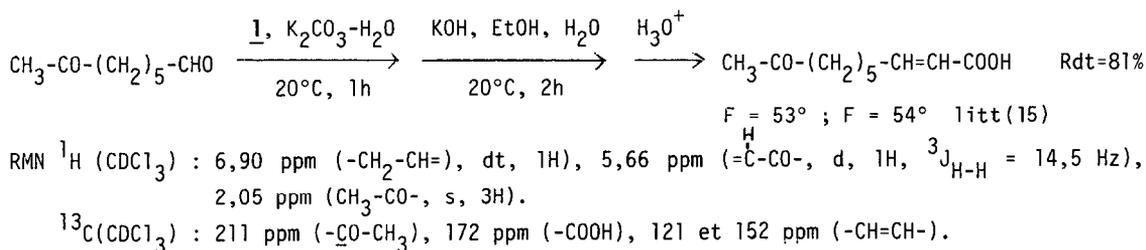
R-CHO	Mode (a)	Température	Temps	Produit	Rdt % (c)	Eb° ou F°
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CHO}$	A	20°	1h	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH=CH-COOEt}$	45	Eb = 87°/0,25 mmHg
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_7-\text{CHO}$	A	20°	0,5h	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH=CH-COOH}$ (b)	77	F = 65° F = 64-65° litt (10)
	B	20°	48h		86	F = 87° F = 87° litt (11)
	B	20°	48h		87	F = 69° F = 70-71° litt (12)
	A	20°	0,75h		87	F = 138° F = 138-139° litt (6)
	A	100°	1h		74	Eb = 125°/0,25 mmHg Eb = 177-180°/15 mmHg litt (13)
	A	20°	36h		87	Eb = 155°/0,15 mmHg
	A	20°	4h		88	F = 67° F = 70° litt (14)
	A	20°	1,5h		91	F = 56°
$\text{CH}_3\text{-CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{CHO}$	A	20°	0,25h	$\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH=CH-COOH}$ (b)	81	F = 53° F = 54° litt (15)

a) Réaction de Wittig Horner entre 26 mmoles de phosphonate λ et 25 mmoles de composé carbonyle.

b) Acides obtenus après saponification.

c) Rendements en composés isolés et purifiés.

Dans ces conditions, il a été possible d'obtenir spécifiquement et avec un excellent rendement une phéromone secrétée par les glandes mandibulaires de la reine, chez les abeilles.



Ces différents résultats montrent l'efficacité des milieux biphasiques peu basiques (K_2CO_3 ou KHCO_3) pour la réalisation de réactions sélectives sur des substrats polyfonctionnels fragiles non protégés.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Rambaud, A. del Vecchio et J. Villières, *Synth. Comm.*, **14**, 833, (1984).
2. J. Villières et M. Rambaud, *Synthesis*, 924 (1982) ; 300 (1983) ; 405 (1984).
3. J. Villières et M. Rambaud, *C.R. Acad. Sc. Paris, Série II*, **296**, 1175 (1983).
4. J. Villières, M. Rambaud et B. Kirschleger, *Phosphorus and Sulfur*, **14**, 385 (1983).
5. R. Chiron, *J. Chem. Ecology*, **8**, 709 (1982) et références citées.
A. Fournet, R. Achard et J. Morel, *C.R. Acad. Sc. Paris*, **260**, 5054 (1965).
K. Sisido, M. Kawanisi, K. Kondô, T. Morimoto, A. Saito et N. Hukue, *J. Org. Chem.*, **27**, 4073 (1962).
6. A.F. Tolochko et A.V. Dombrovskü, *Ukr. Khim. Zh.*, **31**, 220 (1965) ; *C.A.* **63**, 1727e (1965).
7. R.O. Larsen et G. Aksnes, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 229 (1983).
8. G. Butler, R.K. Callow et N.C. Johnson, *Nature*, **184**, 1871 (1959) ; *Proc. Roy. Soc. (B)*, **155**, 417 (1961).
K. Mori, *The Synthesis of Insect pheromones*, J. ApSimon, *The total synthesis of natural products*, vol. 4, 102, 1981 et références citées.
9. J. Bestmann, R. Kunstmann et H. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.*, **699**, 33 (1966).
10. G.I. Fray, R.H. Jaeger, E.D. Morgan, R. Robinson et A.D.B. Sloan, *Tetrahedron*, **15**, 18 (1961).
11. B.B. Dey, R.H.R. Rao et T.R. Seshadri, *J. Indian Chem. Soc.*, **11**, 745 (1934).
12. Ley, *Z. Physikal. Chem.*, **94**, 439.
13. A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 414 (1948).
14. G.H. Hitchings et B. Roth, *Brevet U.S. 2.209.522*, 20 Oct. 1959, *C.A.* **56**, 2459e (1962).
15. K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.*, **658**, 91 (1962).

(Received in France 1 October 1984)