

STEREOSELECTIVITE DE LA REACTION DE WITTIG. UTILISATION  
D'UNE PHOSPHINE PORTANT UN GROUPEMENT NUCLEOPHILE.

H. DANIEL et M. LE CORRE \*

Laboratoire de Synthèse Organique, U.A. CNRS n° 415 - Université de Rennes I, Avenue du  
Général Leclerc, 35042 RENNES CEDEX - FRANCE.

Abstract - Replacement of triphenylphosphine by  $\beta$ -diphenylphosphinopropanoic acid in the Wittig reaction increases the E stereoselectivity with semi-stabilised ylids and gives water-soluble phosphine-oxide.

De nombreux travaux ont été réalisés en vue d'améliorer ou d'inverser la stéréochimie de la réaction de Wittig (1). Il est notamment connu que le remplacement des substituants phényles liés au phosphore par des groupements alkyles augmente le rapport E/Z sans cependant conduire à une bonne stéréosélectivité (2) et que la déprotonation des intermédiaires réactionnels formés à partir d'ylures non stabilisés, permet d'inverser la stéréochimie de la condensation (3).

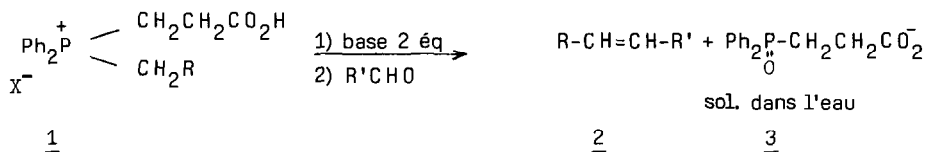
Récemment Mc Ewen et coll. (4) ont par ailleurs montré que l'utilisation de la diphenyl (diméthoxy-2,6 phényl) phosphine favorise la formation du dérivé E, probablement par suite d'une interaction de type 2p-3d au niveau des intermédiaires réactionnels.

Parallèlement à ces travaux, l'augmentation inattendue du rapport E/Z observée avec des ylures du type  $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{O}^-$  et  $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^-$  a été signalée à plusieurs reprises par différents auteurs (5). Dans une étude systématique effectuée très récemment (6), Maryanoff et coll. ont montré que ce rapport élevé est lié à la présence d'un groupement nucléophile sur la chaîne latérale. Il apparaît avec tous les ylures du type  $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Nu}$  (Nu = oxydo, carboxylate amino et amido) et sa valeur est généralement maximum pour  $n = 2$  ou 3.

D'une manière générale on peut considérer que la stéréosélectivité est satisfaisante avec les ylures non-stabilisés ou stabilisés (formation respective de l'isomère Z ou E) mais qu'elle reste faible avec les ylures semi-stabilisés.

Dans le cadre de nos recherches sur de nouveaux réactifs phosphorés (7) nous avons pensé que le remplacement de  $\text{Ph}_3\text{P}$  par l'acide  $\beta$ -diphenylphosphinopropanoïque (schéma 1) pourrait présenter, en raison de l'existence du groupement carboxylate, le double avantage a) d'améliorer la stéréochimie de la condensation en augmentant le rapport E/Z et b) de conduire comme dans les réactions d'Horner à un dérivé phosphoré soluble dans l'eau et donc facilement séparable de l'oléfine.

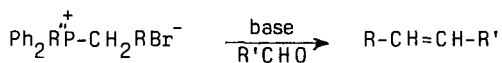
## SCHEMA I



Nous avons retenu, pour cette \u00e9tude, quatre ylures semi-stabilis\u00e9s ou stabilis\u00e9s repr\u00e9sentant une gamme assez large de r\u00e9activit\u00e9 ; les ylures non-stabilis\u00e9s, susceptibles de conduire \u00e0 une d\u00e9protonation non r\u00e9gios\u00e9lective ont \u00e9t\u00e9 \u00e9cart\u00e9s.

Le tableau I indique la st\u00e9r\u00e9ochimie observ\u00e9e pour diff\u00e9rentes condensations r\u00e9alis\u00e9es en milieu anhydre ou selon une technique de transfert de phase.

TABLEAU I



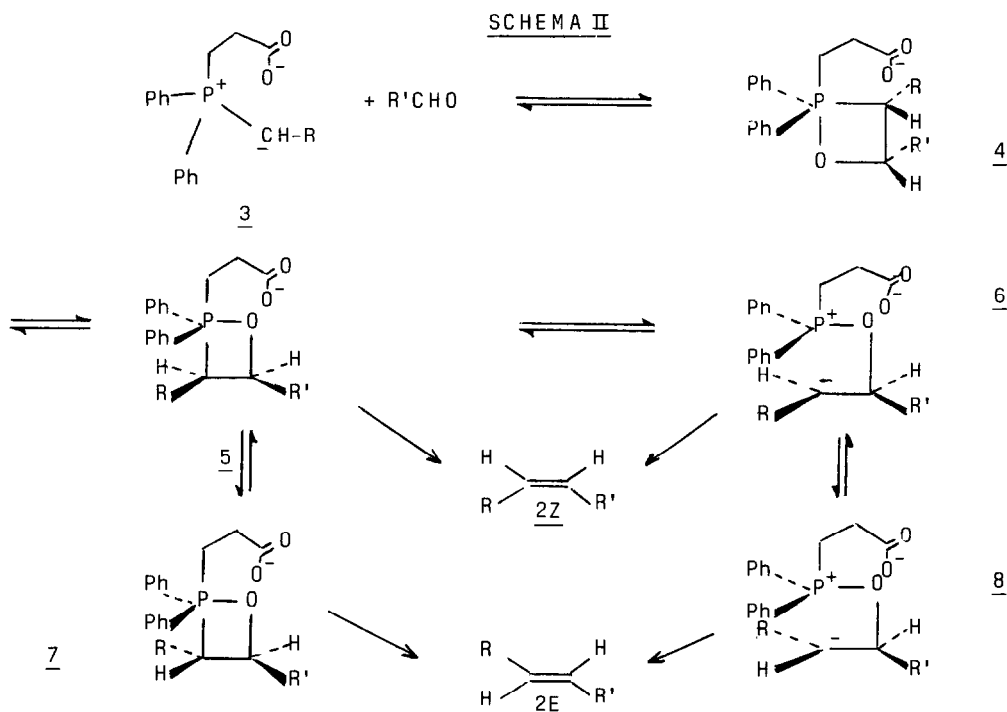
Essais	$\text{Ph}_2\text{R}^+\text{P}-\text{CH}_2\text{R}$ R''	R	R'CHO	Rdt en (a) alc\u00e8ne (%)	St\u00e9r\u00e9ochimie (a) de l'alc\u00e8ne E/Z (b)
1	Ph	Ph	Ph	95	63/37
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	"	"	60	97/3
3	Ph	"	"	81	40/60
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	"	"	85	91/9
5	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (O)	Me <sub>2</sub> CH	80	76/24
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	"	"	87	87/13
7	Ph	CN	Ph	87	67/33
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	"	"	96	82/18
9	Ph	CO <sub>2</sub> Me	"	66	93/7
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	"	"	98	90/10

(a) la condensation a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans le tolu\u00e8ne en pr\u00e9sence de t-AmONa pour les essais 1 et 2 et en transfert de phase (NaOH, H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour les essais 3-10.

(b) d\u00e9termin\u00e9 par chromatographie en phase gazeuse (essais 2,3 et 4) ou par RMN <sup>1</sup>H.

L'examen de ce tableau montre que, conformément à nos hypothèses, le passage de  $\text{Ph}_3\text{P}$  à la phosphine acide améliore la stéréosélectivité, notamment pour les ylures semi-stabilisés de type benzylique ; la seule inversion observée avec  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$  n'est pas significative compte tenu de la précision ( $\pm 2\%$ ) des mesures.

Si l'on admet que la formation préférentielle de l'isomère E est liée à la plus grande stabilité des intermédiaires réactionnels, on peut envisager deux interprétations assez voisines (schéma II).



L'augmentation du rapport E/Z peut résulter d'une isomérisation érythro-thréo de l'oxaphosphétane ( $5 \rightarrow 7$ ) facilitée ici par une déprotonation du carbone en  $\alpha$  du phosphore par le groupement carboxylate ; le processus serait analogue à celui mis en oeuvre par Schlosser (3) dans sa synthèse des alcènes E à partir d'ylures non stabilisés. Cette hypothèse qui avait été écartée par Maryanoff et coll. (6) pour les ylures  $\text{PH}_3\text{P}-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2$  peut être retenue ici compte tenu de l'acidité nettement plus élevée du méthylène en  $\alpha$  du phosphore.

La seconde possibilité consiste à envisager une décomposition de l'oxaphosphétane 5 en bétaine érythro 6 selon le mécanisme de la réaction de Wittig proposé par Bestmann (8). La formation préférentielle de l'isomère E à partir d'ylures stabilisés est interprétée, dans ce mécanisme, par la plus grande stabilisation du carbanion, qui facilite l'isomérisation de 6 en 8 thermodynamiquement plus stable. Dans le schéma ci-dessus l'interaction  $\text{P}^+/\text{CO}_2^-$  stabiliserait les bétaines 6 et 8 et favoriserait par suite la formation de l'alcène E.

La très grande instabilité de tous ces intermédiaires ne permet malheureusement pas de confirmer expérimentalement l'un ou l'autre de ces deux mécanismes.

L'utilisation de l'acide diphenylphosphinopropanoïque, outre son intérêt au niveau de la stéréosélectivité, apporte une amélioration importante de la technique expérimentale comme le montre la synthèse du phényl-2 acrylonitrile donnée à titre d'illustration.

#### - PHENYL-2 ACRYLONITRILE

A un mélange de 5 ml de dichlorométhane et de 5 ml de soude concentrée on ajoute 5m M de sel de phosphonium et 5m M de benzaldéhyde. Après 15 mn d'agitation, on dilue par 10 ml d'eau, décante, sèche la phase organique et isole l'alcène pur par évaporation du dichlorométhane. Rdt : 96 %.

Les sels de phosphonium mis en oeuvre lors de ces condensations ont été préparés, de la manière habituelle, par action des dérivés halogénés sur la phosphine, elle-même obtenue par hydrolyse acide du  $\beta$ -diphénylphosphinopropanoate d'éthyle commercial (Strem Chemicals).

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1- SCHLOSSER, Topics in stereochemistry, 5, 1 (1970)  
H.J. BESTMANN, R. ZIMMERMANN, Houben-Weyl, 4ème édition, H.G. Padeken, Stuttgart, E 1, 713 (1982)
- 2- H.J. BESTMANN, O. KRATZER, Chem. Ber., 95, 1894 (1962)
- 3- M. SCHLOSSER, K.F. CHRISTMANN, Angew. Chem., 78, 115 (1966)  
Intern. Ed. Engl., 5, 126 (1966)
- 4- W.E. Mc EWEN, J.V. COONEY, J. Org. Chem., 48, 983 (1983)
- 5- M. SCHLOSSER, HUYNH BA TUONG, B. SCHAUB, Tetrahedron Letters, 26, 311 (1985)  
B.E. MARYANOFF, B.A. DUHL-EMSWILLER, Tetrahedron Letters, 22, 4185 (1981) et références citées.  
B.E. MARYANOFF, B.A. DUHL-EMSWILLER, A.B. REITZ, Phosphorus and Sulfur, 18, 187 (1983)
- 6- B.E. MARYANOFF, A.B. REITZ, B.A. DUHL-EMSWILLER, J. Am. Chem. Soc., 107, 217 (1985)
- 7- H. DANIEL et M. LE CORRE, Tetrahedron Letters, 27, 1909 (1986)
- 8- H.J. BESTMANN, Pure Appl. Chem., 51, 515 (1979)

(Received in France 6 October 1986)