

MECANISME DE LA REACTION DE HORNER-EMMONS—I REACTION DU BENZALDEHYDE ET DE PHOSPHONONITRILES DANS LE TETRAHYDROFURANNE

B. DESCHAMPS, G. LEFEBVRE et J. SEYDEN-PENNE*

Groupe de Recherches n° 12. C.N.R.S., 2 à 8, rue H. Dunant; 94. Thiais (France)

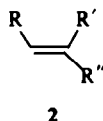
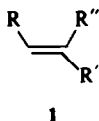
(Received in France 10 May 1972; Received in the UK for publication 15 May 1972)

Abstract—Diastereoisomeric diethyl (-cyano-1 hydroxy-2 phenyl-2 ethyl) and (hydroxy-1 phenyl-1 cyano-2 propyl-2) phosphonates **13** and **14** ($R' = H$ or Me) are obtained by reacting PhCHO and the corresponding magnesium derivative of phosphononitrile **5** ($R' = H$ or Me). By heating, **13** or **14** gives with high stereoselectivity diastereoisomeric cinnamonitriles. In basic medium, **13** and **14** partly revert into PhCHO and phosphononitrile and partly give cinnamonitriles. When $R' = Me$, the cinnamonitriles are formed by *syn* elimination but when $R' = H$, the intermediates are epimerized so that cinnamonitriles formation is not stereospecific.

Resume—La réaction du benzaldéhyde et des dérivés organomagnésiens formés à partir des phosphononitriles **5** ($R' = H$ ou Me) conduit aux cyano-1 hydroxy-2 phényl-2 éthylphosphonates d'éthyle **13** et **14** ($R' = H$) ou aux hydroxy-1 phényl-1 cyano-2 propyl-2 phosphonates d'éthyle **13** et **14** ($R' = Me$). Par chauffage, **13** et **14** conduisent aux cinnamonitriles Z ou E correspondants avec une stéréosélectivité élevée. En milieu basique **13** et **14** évoluent en donnant d'une part du benzaldéhyde et le phosphononitrile et d'autre part les cinnamonitriles. Quand $R' = Me$, les cinnamonitriles sont formés par un mécanisme de *syn* élimination mais quand $R' = H$ on observe une épimérisation des intermédiaires si bien que la formation des cinnamonitriles n'est pas stéréospécifique.

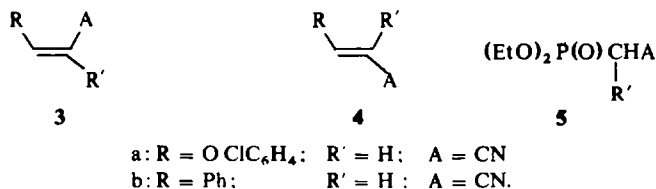
INTRODUCTION

DES MÉTHODES DE SYNTHÈSE très stéréosélectives d'oléfines di ou trisubstituées de configuration déterminée ont été mises au point ces dernières années.¹ Parmi elles, la réaction de Wittig a fait l'objet de nombreux travaux.^{1,2} La synthèse préférentielle des oléfines **1** ou **2** à partir d'un composé carbonyle et d'un ylure peut être réalisée en modifiant judicieusement les conditions de la réaction quand R, R' et R'' sont des groupements alcoyle, aryle ou hydroxyalcoyle.^{2,3,4}



Par contre, lorsque l'ylure de départ porte une fonction électro attractrice (ester, amide, nitrile) les modifications préconisées dans la littérature ne permettent plus d'orienter sélectivement la synthèse vers l'une ou l'autre oléfine.

Cependant, des travaux préliminaires effectués au laboratoire⁵ nous laissent supposer que la synthèse stéréosélective des oléfines **3** ou **4**, portant un groupement électroattracteur A, serait possible au moyen de la réaction de Horner-Emmons.



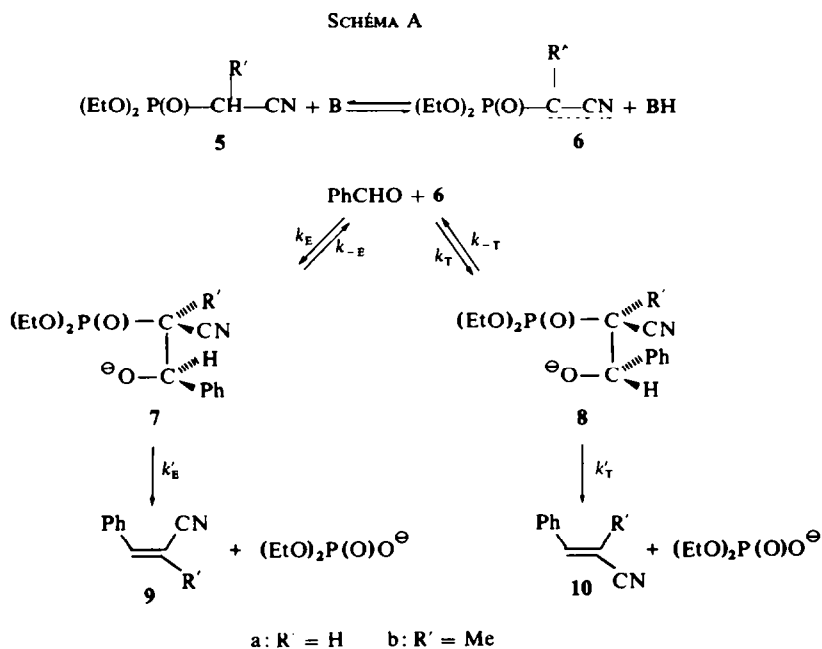
Cette réaction, dont le mécanisme présumé est voisin de celui de la réaction de Wittig, consiste en la condensation, en présence de base, d'un composé carbonyle avec un phosphonate **5** porteur d'un groupement électroattracteur A.

Nous avons en effet précédemment constaté⁵ que le bilan stéréochimique de la réaction de l'orthochlorobenzaldéhyde et du diéthylphosphonate de cyanométhyle (**5**, A = CN, R' = H) variait en fonction du solvant: le rapport des *o*-chlorocinnamitriles Z et E formés (**3a** et **4a**) passait de 33/67 dans le THF à 65/35 dans le HMPA. Toutefois, lorsque la même réaction était effectuée à partir du benzaldéhyde, le rapport **3b/4b** était indépendant du solvant.

Afin d'expliquer le comportement différent de ces deux aldéhydes et en vue d'essayer de mettre au point une méthode de synthèse stéréosélective des composés éthyléniques **3** ou **4**, il nous a d'abord fallu examiner en détails le mécanisme de la réaction, mal connu jusqu'ici. C'est ce qui fait l'objet de présent travail.

Mécanisme présumé de la réaction de Horner–Emmons

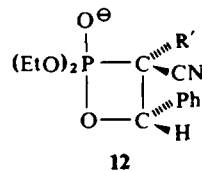
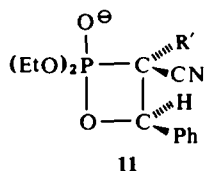
Le mécanisme proposé⁶ pour la réaction de Horner–Emmons est analogue à celui de la réaction de Wittig. Néanmoins fort peu de données expérimentales l'étayent. Nous indiquons dans le schéma A ce mécanisme appliqué au cas que nous nous sommes proposé d'étudier.



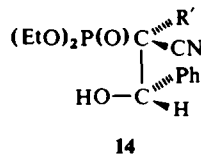
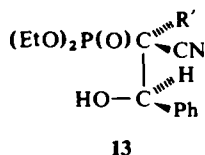
La première étape de la réaction est la formation à partir de **5** de l'anion mésomère **6** sous l'action de la base. L'utilisation de HNa rend celle-ci irréversible.

Le stade suivant est une condensation de type aldolique: deux oxyanions diastéréoisomères **7** et **8** se forment. La réversibilité de cette étape en milieu protique a été montrée par voie indirecte par Danion et Carrie⁷ pour R' = H.

La dernière étape est le passage des oxyanions aux cinnamonitriles **9** et **10**. Par analogie avec la réaction de Wittig,⁶ cette étape est considérée comme une *syn* élimination: **7** mènerait stéréospécifiquement à **9** avec formation intermédiaire d'un composé cyclique **11**; de même **8** mènerait à **10** via **12**.



Si le mécanisme de la réaction est bien celui qui est proposé, la stéréochimie—c'est-à-dire le rapport **9/10** doit dépendre, tout comme pour la réaction de Wittig, des constantes de vitesse $k_E, k_{-E}, k'_E, k_T, k_{-T}$ et k'_T . Afin de vérifier les étapes présumées de la réaction, il était indispensable de synthétiser les β -hydroxyphosphonates **13** et **14** dont les oxyanions **7** et **8** sont les éventuels intermédiaires réactionnels, et d'étudier l'évolution de **13** et **14** dans les conditions de la réaction de Horner–Emmons.



*Etude des différents stades de la réaction de Horner–Emmons: réaction du benzaldéhyde et du diéthylphosphonate de cyanométhyle **5a***

Avant de préciser l'évolution des intermédiaires **13a** et **14a** dans les conditions de la réaction de Horner–Emmons, nous rappellerons rapidement le bilan de la réaction globale:⁵ la condensation du benzaldéhyde et du phosphonate **5a** (R' = H) conduit, dans le THF, à un mélange de *cis* et *trans* cinnamonitriles **9a** et **10a** dans le rapport 15/85.

*Synthèse et identification des β -hydroxyphosphonates **13a** et **14a***

(a) *Synthèse*. Divers auteurs ont réussi à obtenir des composés hydroxylés ou aminés en position β d'un phosphore tétracoordiné par action de composés carbonyles ou de bases de Schiff sur des organosodiques⁸ ou des organolithiens formés en α du phosphore.^{9, 10}

Dans les conditions préconisées par ces différents auteurs, nous n'avons pas réussi à obtenir les β -hydroxyphosphonates **13a** et **14a**, les liaisons ONa ou OLi n'étant pas suffisamment covalentes pour empêcher l'évolution des oxyanions **7a** et **8a**: même à -100°C nous avons obtenu les cinnamonitriles **9a** et **10a**.

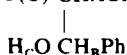
Seul l'emploi du magnésien a permis la synthèse des composés désirés: nous avons préparé le dérivé organomagnésien du phosphonitrile **5a** par échange avec le chlorure d'isopropylmagnésium—technique déjà employée par Blicke et Raines¹¹ dans un autre cas. Nous avons néanmoins utilisé le THF et non le benzène préconisé par ces auteurs. Ce dérivé organomagnésien a été condensé avec le benzaldéhyde dans le THF à -78°C . Après hydrolyse, nous avons obtenu un mélange de **13a** et **14a** qui ont été séparés par cristallisations fractionnées.

(b) *Identification*. Elle a été effectuée par étude des spectres de RMN et décomposition thermique: Corey⁹ a en effet montré que la décomposition thermique de β -hydroxyphosphonamides est une *syn* élimination concertée.

α . Données RMN. Les données spectrales sont portées dans le Tableau I.

TABLEAU I. SPECTRE DE RMN DES HYDROXYPHOSPHONATES **13a** et **14a**

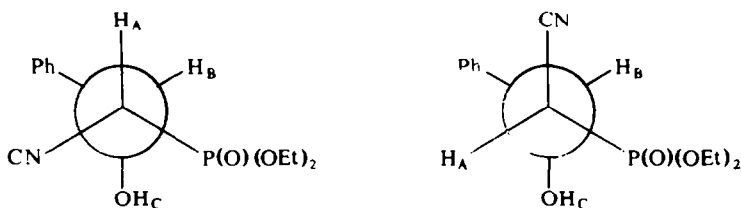
(EtO)₂ P(O) CHACN (δ en ppm: à 60MHz dans CDCl₃)



	δ_{HA}	δ_{HB}	δ_{CH_2}	δ_{CH_3}	J_{HAHB}	J_{HBHC}	$J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$	J_{PHA}^*	J_{PHB}^*	$J_{\text{CH}_2}^*$
13a	3.20	5.26	4.20	1.34	3	4	7	23	8.5	8.5
14a	3.36	5.1	4.15	1.34	8	4	7	23	8	8.5

* Les constantes de couplage phosphore-proton ont été confirmées par découplage du ³¹P. Nous remercions le professeur Benezra qui a bien voulu se charger de ces mesures.

Ces données sont en accord avec les conformations très largement privilégiées **13a₁** et **14a₁** pour les deux isomères.



Deux arguments étayent ces conformations et ces configurations: pour **13a** et **14a** les constantes de couplage $^3J_{\text{PHB}}$ sont sensiblement égales, donc l'angle dièdre $\text{H}_\text{B}-\text{C}-\text{C}-\text{P}$ doit être identique pour les deux conformères. Leurs faibles valeurs (8 ou 8.5 Hz) sont compatibles avec un angle voisin de 60° .¹² les valeurs des constantes $^3J_{\text{HAHB}}$ sont compatibles avec un angle dièdre $\text{H}_\text{A}-\text{C}-\text{C}-\text{H}_\text{B}$ voisin de 60° pour **13a₁** et voisin de 180° pour **14a₁**.*

β . Décomposition thermique (configuration de **13a** et **14a**). Par chauffage dans le benzène au reflux, **13a** conduit à un mélange de **9a** et **10a** dans le rapport 80/20 et **14a** au mélange des mêmes composés dans le rapport 10/90. En présence des catalyseurs préconisés par Corey et Kwiatkowski,^{9a} les réactions de décomposition de **13a** et **14a**

* Bien que des substituants électronégatifs portés des carbones vicinaux augmentent les 3J gauche et diminuent les 3J anti, il a toujours été observé, dans la littérature, 3J anti $>$ 3J gauche.¹³

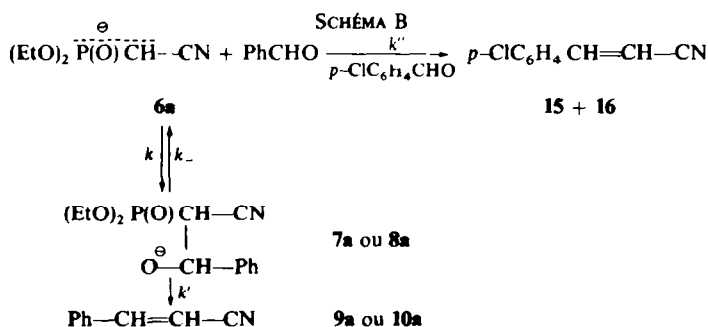
sont beaucoup moins stéréosélectives et l'on observe, de plus, la formation de benzaldéhyde et de phosphonate **5a** à côté des cinnamitriles.

*Décomposition des β-hydroxyphosphonates **13a** et **14a** en présence de base*

(a) *Méthodes.* La décomposition des β-hydroxyphosphonates **13a** et **14a** a été effectuée dans le THF de deux façons:

α. Uniquement par action d'un léger défaut de NaH (méthode A) ce qui correspond aux conditions que nous avons utilisées pour la réaction de Horner–Emmons.

β. En présence de base et d'un excès de *p*-chlorobenzaldéhyde (méthode B), ce dernier étant destiné à capter tout ou partie de l'anion **6a** issu d'une éventuelle rétroaldolisation.



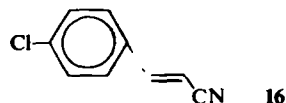
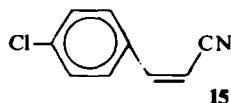
Nous avons préalablement vérifié que les cinnamitriles **9a** et **10a** sont stables dans le milieu⁵ et ne s'isomérisent pas l'un dans l'autre.

Méthode A. On peut envisager trois possibilités:

- (1) La formation des oxyanions correspondants **7a** et **8a** est irréversible ($k' \gg k_-$) et leur décomposition est stéréospécifique: **13a** doit conduire à **9a** et **14a** à **10a**;
- (2) La formation de **7a** et **8a** est totalement réversible, comme c'est le cas pour la réaction de Wittig avec les ylures stabilisés:² ($k_- \gg k'$) on obtiendra à partir de **13a** et de **14a** le même rapport **9a/10a** que lors de la réaction directe (15/85);
- (3) La formation de **7a** et **8a** est partiellement réversible ($k' \sim k_-$): si leur décomposition est stéréospécifique, **13a** doit conduire à une proportion de **9a** supérieure à celle qui est obtenue lors de la réaction directe et **14a** doit conduire à plus de **10a** que lors de la réaction directe. La réversibilité peut également être mise en évidence par la présence de benzaldéhyde.

Méthode B. Les β-hydroxyphosphonates **13a** et **14a** sont traités par un défaut d'agent basique (NaH) en présence de 3 équivalents molaires de *p*-chlorobenzaldéhyde dans le THF. A nouveau, nous envisagerons les trois possibilités:

- (1) La formation des oxyanions correspondants est irréversible ($k' \gg k_-$) et leur décomposition est stéréospécifique: **13a** doit conduire exclusivement à **9a**, **14a** à **10a**. On ne doit pas mettre en évidence la présence de *p*-chlorocinnamitriles **15** et **16** dans le milieu:



(2) La formation de **7a** et **8a** est totalement réversible: on obtiendra à partir de **13a** ou de **14a** un mélange contenant autant de cinnamonnitriles **9a** + **10a** et de chlorocinnamonnitriles **15** + **16** qu'en effectuant une réaction de Horner-Emmons à partir d'une mole de phosphonate **5a**, une mole de benzaldéhyde et 3 moles de *p*-chlorobenzaldéhyde;

(3) La formation des phosphonates **13a** et **14a** est partiellement réversible: si leur décomposition est stéréospécifique, le rapport **9a** + **10a**/**15** + **16** dépendra du rapport $k'/k-$.

Deux cas extrêmes sont alors à envisager (voir schéma B).

Cas n° 1. La recombinaison de l'anion **6** avec le *p*-chlorobenzaldéhyde est rapide par rapport à la rétroaldolisation: il n'y a pas accumulation de **6** dans le milieu. En supposant que **6** se recombine uniquement au *p*-chlorobenzaldéhyde, le rapport cinnamonnitriles/*p*-chlorocinnamonnitriles reflétera le rapport $k'/k-$. Si la décomposition de **7a** et de **8a** est stéréospécifique, il se formera uniquement **9a** à partir de **7a** et **10a** à partir de **8a**.

Cas n° 2. La rétroaldolisation est plus rapide que la recombinaison: l'anion **6** s'accumule dans le milieu et se recombine alors au benzaldéhyde formé et au *p*-chlorobenzaldéhyde présent. Dans ce cas, les cinnamonnitriles **9a** et **10a** proviendront à la fois de la décomposition directe de **7a** ou de **8a** et de la recombinaison de **6** avec le benzaldéhyde. Le rapport cinnamonnitriles/*p*-chlorocinnamonnitriles sera donc supérieur à celui obtenu lors de la réaction directe; à partir de **7a**, le rapport **9a**/**10a** sera également supérieur à celui de la réaction directe, si la décomposition de **7a** est stéréospécifique. De même, à partir de **8a**, le rapport **9a**/**10a** devra être inférieur à celui trouvé lors de la réaction directe. Il sera possible de calculer la proportion de **9a** et de **10a** qu'on doit obtenir à partir de chaque hydroxyphosphonate en tenant compte du degré de réversibilité $k-/k'$ estimé d'après la teneur du mélange en *p*-chlorocinnamonnitriles **15** et **16** (voir partie expérimentale).

(b) *Résultats.* Nos portons les résultats des expériences effectuées selon la méthode A dans le Tableau II et selon la méthode B dans le Tableau III.

TABLEAU II. BILAN DES REACTIONS SANS ALDEHYDE COMPETITIF

	Réaction directe*	Décomposition de 13a	Décomposition de 14a
Rapport 9a / 10a	15/85	17/83	12/88
Caractérisation du benzaldéhyde	—	+	+

* Réaction effectuée à partir de 1 mole de **5a**, 1 mole de PhCHO et 0,9 mole de NaH.

(c) *Discussion des résultats.* L'examen du Tableau II montre que la formation des oxyanions **7a** et **8a** n'est pas irréversible puisqu'il se forme du benzaldéhyde à partir des deux composés **13a** et **14a**.

L'examen du Tableau III montre:

(1) Que la réversibilité n'est pas totale puisque le rapport cinnamonnitriles **9a** + **10a**/*p*-chlorocinnamonnitriles **15** + **16** est supérieur à celui obtenu lors de la réaction directe aussi bien au cours de la décomposition de **13a** que de celle de **14a**. Le degré de réversibilité ($k-/k'$) est plus élevé dans le premier cas que dans le second.

TABLEAU III. BILAN DES RÉACTIONS EFFECTUÉES EN PRÉSENCE DE *p*-CHLORO-BENZALDÉHYDE

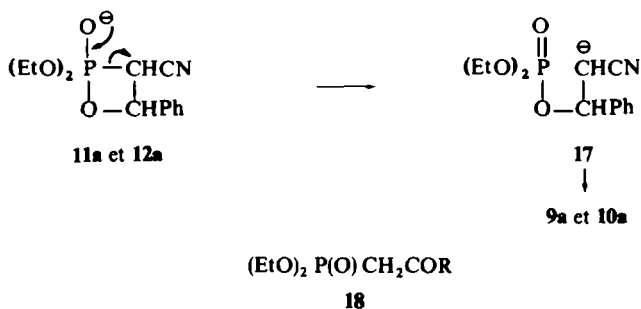
	Réaction directe*	Décomposition de 13a	Décomposition de 14a
Rapports $\frac{9a + 10a}{15 + 16}$ molaires	12/88	20/80	25/75
Rapports 9a/10a trouvés	15/85	15/85	9/91
Rapports 9a/10a Cas n° 1	—	100/—	—/100
Rapports 9a/10a Cas n° 2	—	53/47	6/94
voir partié experimentale			

* Réaction effectuée à partir de 1 mole de PhCHO, 3 moles de *p*-ClC₆H₄CHO, 1 mole de 5a et 0.9 mole de NaH.

(2) Si la proportion de 10a formée à partir de 14a est peu différente de celle calculée dans le cas n° 2, il y a un écart important entre le résultat expérimental et le calcul pour la décomposition de 13a.

Par conséquent, les hypothèses formulées sont insuffisantes; la seule explication est que la décomposition des oxyanions 7a et 8a n'est pas stéréospécifique. Pour interpréter ce phénomène, deux hypothèses peuvent être faites:

ou bien cette décomposition n'est pas une *syn* élimination: les intermédiaires cycliques 11a et 12a se transforment en un anion stabilisé par résonance 17 qui évolue pour donner sensiblement le même mélange de cinnamonitriles 9a et 10a à partir des deux oxyanions 7a et 8a.



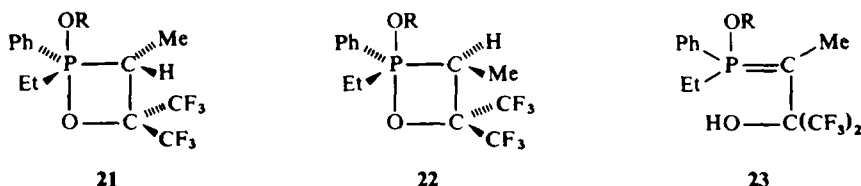
Cette hypothèse a été émise par Sturtz¹⁴ lors d'une étude de la réaction de Horner-Emmons avec les phosphonacétones 18

ou bien il y a épimérisation directe des deux oxyanions 7a et 8a (ou des intermédiaires 11a et 12a) par arrachement du proton en α du CN.

Un tel processus d'isomérisation n'a jamais été mis en évidence lors de la réaction de Wittig,² mais il serait à rapprocher de l'isomérisation en milieu alcalin des cétoles 19 et 20 observée par Dubois et Dubois.¹⁵



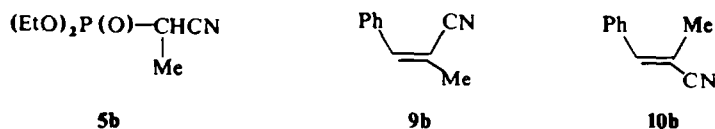
Par ailleurs, Ramirez *et al.*^{16a} ont envisagé puis réfuté^{16b} un mécanisme analogue pour interpréter l'isomérisation des oxaphosphétanes **21** et **22** par l'intermédiaire de l'ylure **23**.



Afin de trancher cette alternative, l'étude de la même réaction effectuée avec un modèle ne présentant pas de possibilité d'isomérisation s'avérait indispensable: c'est ce qui fera l'objet du chapitre suivant.

*Etude de la décomposition des oxyanions en éthyléniques: réaction du benzaldéhyde et du diéthylphosphonate de cyano-1-éthyle **5b***

Comme précédemment, avant d'examiner le mécanisme de décomposition des β -hydroxyphosphonates **13b** et **14b**, nous examinerons le bilan stéréochimique de la réaction globale. La réaction du benzaldéhyde et du phosphonate **5b** a été effectuée dans le THF en présence de NaH: on obtient les nitriles **9b** et **10b** dans le rapport 40/60:



Le mélange de **9b** et **10b** a été décrit par Pastushak et Dombrovskii,^{17a} mais les isomères n'avaient pas été caractérisés. Nous les avons séparés par CPG préparative et identifiés par RMN et IR (voir partie expérimentale).

L'étude de cette réaction a été menée de la même manière que celle de la réaction précédente.

*Synthèse et identification des β -hydroxyphosphonates **13b** et **14b**.*

(a) *Synthèse.* Par une voie analogue à celle décrite précédemment, on obtient **13b** et **14b**.



13b et **14b** ont été séparés par cristallisations fractionnées.

(b) *Identification.* Les données RMN ne permettent pas d'attribution de configuration. Seule la décomposition thermique de **13b** en **9b** + **10b** (dans le rapport 95/5) et de **14b** en **9b** + **10b** (dans le rapport 5/95) dans de benzène au reflux nous a permis d'identifier chaque isomère.

Decomposition des β -hydroxyphosphonates 13b et 14b, en présence de base. Les méthodes sont celles utilisées dans le chapitre précédent.

(a) *Résultats.* Nous portons les résultats des expériences effectuées selon la méthode A dans le Tableau IV. Lors de la décomposition des hydroxyphosphonates 13b et 14b en présence de *p*-chlorobenzaldéhyde (méthode B), on obtient, à côté des nitriles 9b et 10b les dérivés *p*-chlorés 24 et 25.¹⁷

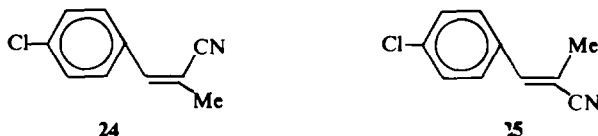


TABLEAU IV. BILAN DES RÉACTIONS SANS ALDÉHYDE COMPÉTITIF

	Réaction directe*	Décomposition de 13b	Décomposition de 14b
Rapport 9b/10b	40/60	53/47	17/83
Caractérisation du benzaldéhyde	—	+	+

* Réaction effectuée à partir de 1 mole de PhCHO, 1 mole de 5b et 0,9 mole de NaH.

TABLEAU V. BILAN DES RÉACTIONS EFFECTUÉES EN PRÉSENCE DE *p*-CHLORO-BENZALDÉHYDE

	Réaction directe*	Décomposition de 13b	Décomposition de 14b
Rapport 9b + 10b molaire 24 + 25 trouvé	13/87	20/80	45/55
Rapport 9b/10b trouvé	40/60	78/22	3/97
Rapports 9b/10b calculés	{ Cas n° 1 { Cas n° 2	100/—	—/100
		53/47	6/94

* Réaction effectuée à partir de 1 mole de PhCHO, 3 moles de *p*-Cl-C₆H₄CHO, 1 mole de 5b et 0,9 mole de NaH.

(b) *Discussion des résultats.* L'examen des Tableaux IV et V confirme les conclusions du chapitre précédent : la formation des oxyanions 7 et 8 est partiellement réversible et le degré de réversibilité ($k - /k'$) de formation de 7 est plus élevé que celui de 8 : en effet, on observe par la méthode A la formation de benzaldéhyde lors de la décomposition de chaque intermédiaire ; par la méthode B, le rapport des nitriles formés 9b + 10b/24 + 25 est plus faible à partir de 13b qu'à partir de 14b.

La confrontation des rapports 9b/10b obtenus par la méthode A à partir de 13b et de 14b et lors de la réaction directe, montre qu'il se forme plus de 9b à partir de 13b et plus de 10b à partir de 14b que dans le dernier cas.

La confrontation des rapports 9b/10b trouvés par la méthode B et des valeurs calculées montre que ces rapports se situent aussi bien à partir de 13b que de 14b, entre les valeurs extrêmes calculées, en considérant que la décomposition des

oxyanions **7b** et **8b** est stéréospécifique et en tenant compte du degré de réversibilité. La concordance de ces chiffres nous amène à conclure que la décomposition de ces oxyanions est une *syn* élimination: la décomposition des intermédiaires cycliques **11b** et **12b** doit être concertée.



Il semble logique que le mécanisme de décomposition des oxyanions **7** et **8** soit identique quel que soit R'. L'absence de stéréospécificité observée lors de la décomposition des oxyanions **7a** et **8a** ne peut donc s'interpréter que par une interconversion directe rapide, soit des oxyanions **7a** et **8a**, soit des intermédiaires cycliques **11a** et **12a**. Cette épimérisation n'est possible que s'il existe un hydrogène mobile sur le carbone porteur du groupement nitrile.

CONCLUSION

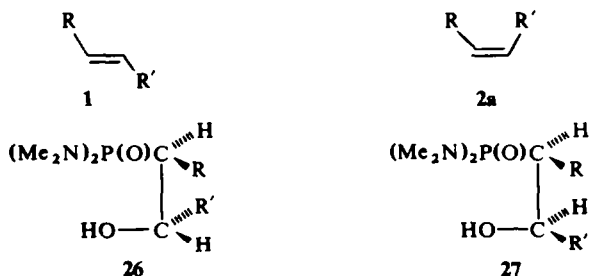
Le mécanisme de la réaction de Horner–Emmons effectuée avec les phosphononitriles et le benzaldéhyde, est bien celui qui est proposé dans la littérature (schéma A) à ceci près:

la réversibilité de l'étape d'aldolisation n'est pas totale. Le degré de réversibilité n'est pas le même pour chaque oxyanion ($k_{-E}/k'_E > k_{-T}/k'_T$);

lorsque le phosphonate de départ porte 2 protons en α du CN (**5a**), on observe une épimérisation directe rapide des oxyanions **7** et **8**: de ce fait ceux-ci sont constamment en équilibre et, tout comme dans le cas de la réaction de Wittig² avec les ylures stabilisés, le bilan stéréochimique global ne dépend que de k'_E/k'_T , bien que le mécanisme d'interconversion soit différent:

quand R' est différent de H, le bilan stéréochimique global de la réaction de Horner–Emmons dépend des six constantes de vitesse: $k_E, k_T, k_{-E}, k_{-T}, k'_E, k'_T$: en modifiant leurs rapports, on doit, dans ce dernier cas, pouvoir faire varier la stéréosélectivité de la réaction globale. Ceci fera l'objet d'un prochain mémoire.

Nous avons pu toutefois obtenir de façon très stéréosélective les isomères **9** ou **10** (Z ou E) par décomposition thermique des hydroxyphosphonates correspondants **13** et **14**, tout comme Corey et Kwiatkowski⁹ ont obtenu sélectivement des oléfines **1a** et **2a** substituées par des groupements alcoyle à partir des phosphamides stéréoisomères **26** et **27**.



PARTIE EXPERIMENTALE

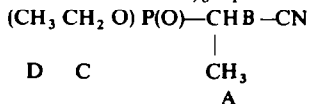
Les spectres de RMN sont effectués sur un appareil Varian A 60D grâce à la collaboration de M. Chauffaille. Les points de fusion sont pris au banc chauffant de Kofler, les spectres IR sont relevés sur un appareil Perkin-Elmer 137 ou Hitachi EPI G.7. Le THF est purifié par distillation sur potasse puis sur LAH.

Les cinnamonnitriles obtenus présentent des caractéristiques physiques correspondant à celles de la littérature.^{17a,b,c} Ils sont dosés par chromatographie en phase gazeuse (appareil Girdel 75, colonne Egssx 15%—Chromosorb W-AW de 2 m, température de l'injecteur 190°, température de la colonne 180°, gaz vecteur: azote).

Diéthylphosphonate de cyanométhyle (5a). Le diéthylphosphonate de cyanométhyle **5a** est préparé selon (18) par chauffage à reflux pendant 4 hr, du mélange triéthylphosphite (1.5 mole) et chloracétonitrile (1 mole). Il est obtenu avec un rendement de 90%.

Diéthylphosphonate de cyano-1 éthyle (5b). Le diéthylphosphonate de cyano-1 éthyle **5b** est préparé par chauffage à reflux pendant 24 hr d'un mélange de triéthylphosphite (1.5 mole) et bromo-2 propionitrile (1 mole), selon une méthode décrite dans un cas voisin par L. J. Dolby et G. N. Riddle¹⁹ Cette même réaction effectuée avec le chloro-2 propionitrile n'a pas donné de résultats: on récupère les produits de départ inchangés.

Caractéristiques de 5b. Le mélange réactionnel est distillé et la fraction correspondant à **5b** passe à 105° sous 0.05 mm Hg. **5b** est obtenu avec un redement de 55%. Spectre RMN de **5b**:



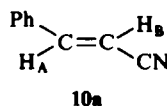
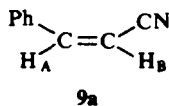
A d,d à 1.4 ppm, $J_{\text{PH}_\text{A}} = 24$ Hz; B dq à 3.0 ppm, $J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}} = 7.3$ Hz; C massif à 4.16 ppm, $J_{\text{H}_\text{C}\text{H}_\text{D}} = 7$ Hz; D t à 1.40 ppm, $J_{\text{PH}_\text{C}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{PH}_\text{A}} = 16.5$ Hz.

Réaction du benzaldéhyde et des phosphonitriles 5a ou 5b. Deux méthodes—qui conduisent au même bilan stéréochimique—sont utilisées: (a) A 0.7 g de NaH à 55–60% préalablement lavé deux fois à l'hexane et deux fois au THF, mis en suspension dans 30 cm³ de THF, on ajoute 0.0125 mole de **5a** (ou de **5b**). On laisse 30 min sous agitation magnétique et sous courant d'azote, puis on ajoute lentement 0.0125 mole de benzaldéhyde dissous dans 20 cm³ de THF. Après 30 min de réaction, le mélange est traité par l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau et séchée (Na₂SO₄). Elle est analysée par CPG.

(b) A partir de 0.45 g de HNA traité comme précédemment et 0.0125 mole de **5a** (ou **5b**) on forme le réactif que l'on ajoute à 0.0135 mole de benzaldéhyde dissous dans 20 cm³ de THF. On traite comme précédemment. La même réaction est effectuée avec le parachlorobenzaldéhyde.

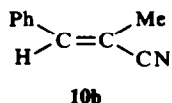
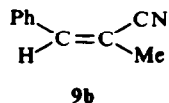
Analyse des nitriles formés. A partir de **5a** il se forme **9a** et **10a**. A partir de **5b** il se forme **9b** et **10b**. Chaque stéréoisomère pur a été isolé par CPG préparative.

Caractéristiques de 9a et 10a. RMN: déplacements chimiques des protons H_A et H_B et couplages $J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}}$ dans CCl₄.



9a (cis) H_A: 7.03 ppm H_B: 5.35 ppm $J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}}$: 12 Hz; **10a** (trans) H_A: 7.35 ppm H_B: 5.83 ppm $J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}}$: 17 Hz. Le seul cinnamonnitrile *trans* a été décrit par Laszlo et P. von Schleyer.²⁰

Caractéristiques de 9b et 10b. IR: bande nitrile à 2220 cm⁻¹.



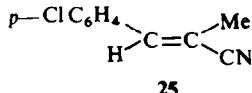
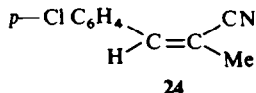
RMN: **9b** Me: d 2.11 ppm, $^4J = 1.5$; H: m, 6.8 ppm; Ph: m, 7.5 ppm.

10b Me: d, 2.11 ppm, $^4J = 1.6$ Hz; H: m, 7.1 ppm; Ph: s, 7.3 ppm. Le proton vinylique résonnant à champ le plus faible est celui de **10b**. Deux arguments étayent ces attributions comparativement à ce qui a été observé pour les protons H_A de **9a** et **10a**:

Le signal correspondant au groupement Ph est un singulet lorsque le Me est Z par rapport au Ph et un multiplet lorsqu'il est E. Ceci est conforme aux observations de Kernaghan et Hoffman²¹ dans des cas voisins.

Nous avons calculé le déplacement chimique des protons éthyléniques de **9b** et **10b** par la méthode des incréments décrite par Pascual *et al.*²² Nous trouvons pour **9b**: 6.93 ppm (valeur expérimentale: 6.8 ppm) et pour **10b**: 7.19 ppm (valeur expérimentale: 7.10 ppm). Ces résultats sont en bon accord avec les attributions que nous avons effectuées.

Caractéristiques de **24** et **25**.



Le mélange des diastéréoisomères n'a pas été séparé. RMN dans CCl₄. Déplacement chimique du proton éthylénique, 6.7 ppm pour **24**; 7.0 ppm pour **25**.

Synthèses des intermédiaires 13 et 14. A une solution de 0.1 mole de chlorure d'isopropylmagnésium dans 200 cm³ de THF sec, refroidie à -80°, on ajoute 0.1 mole de phosphonate **5a** (ou **5b**). Après 5 h d'agitation sous courant d'azote, on ajoute à la même température 0.1 mole de benzaldéhyde et on agite encore 5 h. On traite alors le mélange réactionnel par 50 cm³ d'une solution AcOH 2N. On extrait à EtOAc. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une huile qui prend en masse.

A partir de **5a** on obtient un mélange de diéthylphosphonates de cyano-1 hydroxy-2 phényl-2 éthyle RS, SR (**13a**) et RS,RS (**14a**) avec un rendement de 80%.

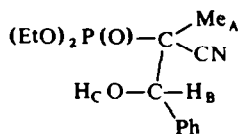
A partir de **5b** on obtient un mélange de diéthylphosphonate de hydroxy-1 phényl-1 cyano propyle-2 RS,SR (**13b**) et RS,RS (**14b**) avec un rendement de 50%.

Caractéristiques des phosphonates formés. **13a** et **14a** sont repris par de l'éther à l'ébullition. Après refroidissement, on isole un solide F = 108° que est l'isomère **13a**. Les eaux-mères sont évaporées et recristallisées dans un mélange éther 70-pentane 30; on obtient ainsi l'isomère **14a**: F = 66°. Analyse C₁₃H₁₈NO₄P = 283. Calc: C, 55.12; H, 6.36; N, 4.94. Trouv **13a**: C, 55.35; H, 6.22; N, 5.01. **14a**: C, 55.15; H, 6.43; N, 4.87%. Les spectres RMN sont indiqués dans la partie théorique.

Pour **13b** et **14b**, le mélange réactionnel est repris par du pentane. Il précipite un solide F = 95° qui est l'isomère **13b**.

Les eaux mères sont évaporées et recristallisées dans l'éther. On obtient ainsi l'isomère **14b** F = 98°. Calc: C, 56.56; H, 6.73; N, 4.71. Trouv **14b**: C, 56.36; H, 6.86; N, 4.79. **13b**: C, 55.84; H, 6.79; N, 4.73%. RMN: les résultats sont portés dans le Tableau V.

TABLEAU V



Isomère	Solvant	H _A	H _B	H _C	CH ₂	Me	J _{PH_A}	J _{H_BH_C}	J _{CH₂CH₃}	J _{PH_B}	J _{PCH₂}
13b	CDCl ₃	1.23	4.87		4.20	1.33	15	—	7	9	8.5
13b	DMSO	1.17	4.76	6.34	4.12	1.30	15	3.9	7	7.5	8.5
14b	CDCl ₃	1.51	5.20		4.25	1.36	15	—	7	7.3	8.5
14b	DMSO	1.51	4.88	6.15	4.0	1.15	15	5	7	5	8.5

Décomposition thermique de 13 et 14. 0.280 g de **13** (a ou b) ou de **14** (a ou b) sont portés 30 heures au reflux dans 10 cm³ de benzène. La chromatographie en phase gazeuse montre que la réaction est totale [absence de benzaldéhyde et de phosphonate **5** (a ou b) qui sont dus à la décomposition de **13** et **14** dans les conditions de la chromatographie]. Le rapport des pics correspondants à **9** et **10** est: **9a/10a** = 20/80 à partir de **13a**, **9a/10a** = 90/10 à partir de **14a**, **9b/10b** = 5/95 à partir de **13b**, **9b/10b** = 95/5 à partir de **14b**.

Décomposition de 13 et 14 en milieu basique. Méthode A. 0.01 mole de 13 ou de 14 (a ou b) sont dissous dans 5 cm³ de THF sec. On y ajoute 35 mg de suspension de NaH préalablement lavé comme exposé dans le § I. Le mélange réactionnel est agité sous courant d'azote durant 15 min. Il est alors traité par l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée, séchée et analysée par CPG. Seuls sont caractérisés le benzaldéhyde, 9 et 10 (a ou b) (les phosphonates 5 étant solubles dans l'eau). Nous avons vérifié qu'un mélange 9/10 (a ou b) dans le rapport 50/50 restait inchangé en une heure dans le THF en présence soit NaH, soit d'anion 6 (a ou b) formé à partir de NaH et de phosphonate 5 (a ou b) en léger excès. Les résultats stéréochimiques sont portés en partie théorique.

Méthode B. On opère comme précédemment en présence de 0.02 ou 0.03 mole de *para*-chlorobenzaldéhyde. Les résultats sont portés en partie théorique.

Reaction d'une mole de phosphonitrile 5a ou 6b avec 1 mole de benzaldéhyde et deux ou trois moles de p-chlorobenzaldéhyde. A 0.7 g de NaH à 55–60% préalablement traité comme précédemment (chap. II) on ajoute 0.01 mole de 5a (ou 5b) dans 30 cm³ de THF, sous agitation magnétique et courant d'azote. Au bout de 30 min on ajoute 0.01 mole de benzaldéhyde et 0.03 mole de *p*-chlorobenzaldéhyde dissous dans 20 cm³ de THF.

Après 30 min de réaction, le mélange est traité par de l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄. Elle est analysée par CPG.

Une courbe d'étalonnage est réalisée à partir d'un mélange de cinnamonitriles et de *p*-chlorocinnamonitriles. Le coefficient de réponse du détecteur cinnamonitriles/*p*-chlorocinnamonitriles est sensiblement 1.1 (il s'agit d'un coefficient molaire).

Calcul de la fraction molaire de cinnamonitriles 9a et 10a issue d'une décomposition directe des β hydroxyphosphonates 13a et 14a. Nous considérons, dans ce calcul, que le processus de rétroaldolisation est terminé avant que s'effectue la condensation de l'anion mésomère dérivé de 5a issu de la rétroaldolisation avec l'un des deux aldéhydes en présence (dans cette hypothèse, la concentration en benzaldéhyde est alors maximum). *Cas de l'isomère 13a.* La décomposition en présence de *p*-chlorobenzaldéhyde conduit à un mélange de cinnamonitriles 9a et 10a (fraction molaire = 0.20) et de *p*-chlorocinnamonitriles 15 + 16 (fraction molaire = 0.80).

La condensation de l'anion 5a avec un équivalent molaire de benzaldéhyde et trois équivalents molaires de *p*-chlorobenzaldéhyde conduit à un mélange de cinnamonitriles 9a + 10a (fraction molaire: 0.12) et de *p*-chlorocinnamonitriles 15 + 16 (fraction molaire: 0.88). Des cinnamonitriles 9a et 10a, soit *x* la fraction provenant d'une décomposition directe de 13a.

La fraction molaire de cinnamonitriles 9a + 10a issus d'un processus de rétroaldolisation ne peut donc être supérieur à $(1 - x) \times 0.12$.

La fraction totale de cinnamonitriles 9a + 10a formés est alors $x + (1 - x) \times 0.12 = 0.20$ d'où $x = 0.09$.

Cas de l'isomère 14a. Le même raisonnement conduit à: $x + (1 - x) \times 0.12 = 0.25$ d'où $x = 0.15$.
Calcul du pourcentage minimum de cinnamonitriles 9a cis et 10a trans issus respectivement de 13a et 14a dans l'hypothèse où la décomposition directe des β hydroxyphosphonates 13a et 14a en cinnamonitriles 9a et 10a est stéréospécifique.

Cas de l'isomère 13a. La fraction molaire $x = 0.09$ de cet isomère conduit dans cette hypothèse à une fraction molaire égale de cinnamonitrile 9a. Nous savons par ailleurs que la condensation de l'anion mésomère dérivé du phosphonate 5a et du benzaldéhyde conduit à 15% de 9a et 85% de 10a. La fraction molaire de 9a provenant de la rétroaldolisation est donc $0.11 \times 15/100$. Le pourcentage total de 9a dans le mélange 9a + 10a serait alors

$$\frac{0.09 + 0.11 \times (15/100)}{0.20} \times 100 = 53\%$$

Cas de l'isomère 14a. Le pourcentage total de 10a dans le mélange 9a + 10a serait dans ce cas:

$$\frac{0.15 + 0.10 \times (85/100)}{0.25} \times 100 = 94\%$$

Remerciements—Nous remercions ici Mademoiselle B. Tchoubar de l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et M. van Reijndam de la suggestion qu'il nous a faite lors de la conférence Euchem (Schloss Elmau, mars 1971).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ D. J. Faulkner, *Synthesis* 175 (1971); J. Reucroft et P. G. Sammes, *Quart. Rev.* **25**, 135 (1971)
- ² M. Schlosser, *Topics in Stereochemistry*, Eliel et Allinger Ed. **5**, 1 (1971)
- ³ M. Schlosser, F. K. Christmann, A. Piskala et D. Coffinet, *Synthesis* 29 (1971)
- ⁴ E. J. Corey et H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 226 (1970)
- ⁵ J. Seyden-Penne et G. Lefebvre, *C. R. Acad. Sci. (C)*, **269**, 48 (1969)
- ⁶ A. W. Johnson, *Ylid Chemistry*, p. 203. Academic Press (1966); A. V. Dombrovskii et V. A. Dombrovskii, *Russ. Chem. Rev.* **35**, 733 (1966)
- ⁷ D. Danion et R. Carrie, *C.R. Acad. Sci. (C)*, **267**, 735 (1968)
- ⁸ M. Kirilov et J. Petrova, *Chem. Ber.* **101**, 3467 (1968); **103**, 1047 (1970); *Tetrahedron Letters*, 2129 (1970)
- ⁹ ^a E. J. Corey et G. T. Kwiatowski, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5652, 5654 (1966); **90**, 6816 (1968);
^b E. J. Corey et D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **34**, 3053 (1969)
- ¹⁰ L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel et G. Klarc, *Chem. Ber.* **92**, 2499 (1959)
- ¹¹ F. F. Blicke et S. Raines *J. Org. Chem.* **29**, 2036 (1964)
- ¹² C. Benzra et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France* 1825 (1966); R. H. Cox et R. B. Adelman, *Tetrahedron Letters* 4017 (1969)
- ¹³ R. J. Abraham et G. Gatti, *J. Chem. Soc. (B)* 961 (1969)
- ¹⁴ G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2349 (1964)
- ¹⁵ J. E. Dubois et M. Dubois, *Ibid.* 3553 (1969)
- ¹⁶ ^a F. Ramirez, C. P. Smith et J. F. Pilot, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6726 (1968);
^b F. Ramirez, S. Pfohl, E. A. Tsolis, J. F. Pilot, C. P. Smith, I. Ugi, D. Marquarding, P. Gillespie et P. Hoffman, *Phosphorus* **1**, 1 (1971)
- ¹⁷ ^a N. O. Pastushak et A. V. Dombrovskii, *Zh. Obsh. Khim.* **34**, 3310 (1963);
^b E. J. Corey et G. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1168 (1953); G. Schiemenz et H. Engelhard, *Chem. Ber.* **95**, 67 (1962)
- ¹⁸ E. C. Ladd, *U.S.* 2,632,019, Mar. 17 (1953)
- ¹⁹ L. J. Dolby et G. N. Riddle, *J. Org. Chem.* **32**, 3481 (1967)
- ²⁰ P. Laszlo, P. von Rague Schleyer, *Bull. Soc. Chim.* 87 (1964)
- ²¹ G. F. P. Kernaghan et H. M. R. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6989 (1970)
- ²² C. Pascual et Coll. *Helv. Chim. Acta* **49**, 164 (1966); *Tetrahedron* **25**, 691 (1969)