

## HYDROLYSE DES ESTERS $\alpha$ -CYANOVINYLPHOSPHONIQUES. ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE HORNER

D. DANION et R. CARRIÉ

Groupe de Recherches de physicochimie structurale, U.E.R. Structure et propriétés de la matière, Université de Rennes I

(Received in France 10 April 1972; Received in the UK for publication 5 May 1972)

**Résumé**—L'addition nucléophile de l'ion hydroxyle aux esters  $\alpha$ -cyanovinylphosphoniques permet l'accès aux oxyanions des  $\beta$ -hydroxyphosphonates, intermédiaires de la réaction de Horner. Ces oxyanions évoluent suivant deux voies compétitives, donnant lieu soit à une élimination d'ion phosphate soit à un processus de rétroaldolisation. En réalisant ces hydrolyses en présence d'un excès de benzaldéhyde il est possible de mettre en évidence la réversibilité de la première étape de la réaction de Horner.

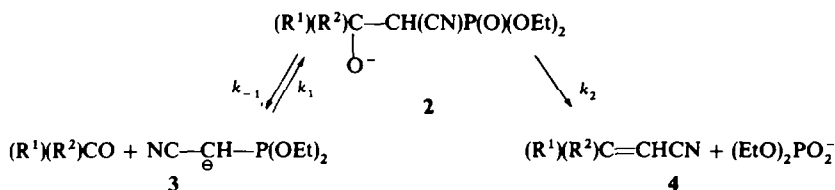
**Abstract**—The nucleophilic addition of the hydroxyle ion to esters of  $\alpha$ -cyanovinylphosphonic acids leads to  $\beta$ -hydroxyphosphonate oxyanions, intermediates of the Horner reaction. This oxyanions give rise to elimination of diethylphosphate or to a retroaldolisation process. The reversibility of the first stage of the Horner reaction is studied by carrying out the hydrolysis with excess benzaldehyde.

LORS D'UNE ÉTUDE PRÉLIMINAIRE nous avons décrit la synthèse<sup>1</sup> et l'hydrolyse alcaline<sup>2</sup> d' $\alpha$ -cyanovinylphosphonates de diéthyle 1 :



1

Ces dérivés présentent plusieurs sites électrophiles et, en présence d'ions hydroxyles, l'attaque sur la phosphoryle s'accompagne d'une addition compétitive à la double liaison. Cette dernière réaction constitue une voie d'accès intéressante aux oxyanions 2, intermédiaires de la réaction de Horner.



Après avoir montré qu'ils pouvaient conduire à l'anion 3 par une réaction de rétroaldolisation, ou aux acrylonitriles 4 avec élimination d'ion phosphate<sup>2</sup> nous avons entrepris de préciser l'influence des substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sur les vitesses relatives des différents stades. L'étude de l'évolution des  $\beta$ -hydroxyphosphonates diastéréoisomères correspondant aux anions 2 a permis à J. Seyden-Penne et G. Lefèbre d'effectuer une étude analogue et de mettre en évidence que la dernière étape était une syn élimination concertée.<sup>3,4</sup>

### Hydrolyse alcaline des $\alpha$ -cyanovinylphosphonates 1

Cette étude a été réalisée avec les vinylphosphonates **1a** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ), **1b** ( $R^1 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) et **1c** ( $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ ) choisis de façon à présenter des réactivités suffisamment différentes et à permettre une caractérisation facile des produits. L'évolution de ces composés en milieu basique est rapide: 1 heure 30 d'ébullition avec une solution hydroalcoolique de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  normal suffit dans tous les cas pour réaliser la transformation complète. Dans ces conditions, le groupement nitrile n'est jamais hydrolysé.

L'analyse des mélanges réactionnels, réalisée à l'aide de la CGL et de la RMN indique que l'hydrolyse peut conduire, à côté de l'ester acide vinylphosphonique **5**, à l'acrylonitrile **4** et au dérivé carbonyle  $R^1R^2\text{CO}$  (Tableau I).

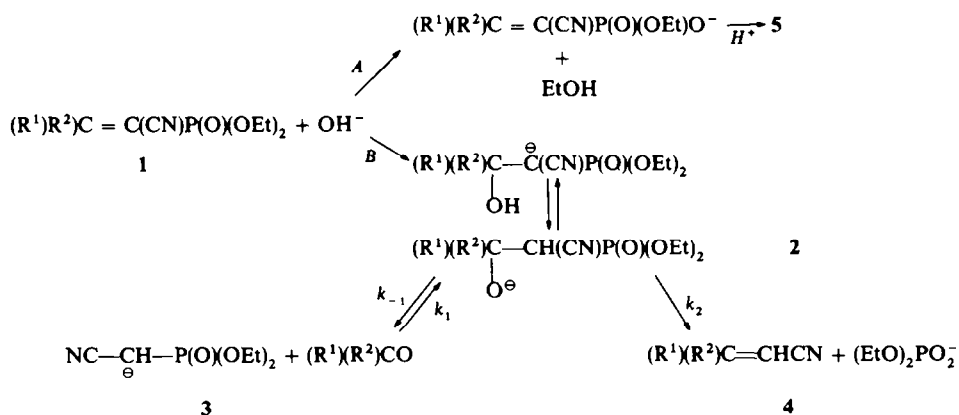
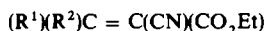


TABLEAU I. HYDROLYSE ALCALINE DES  $\alpha$ -CYANOVINYLPHTHOSPHONATES 1

N°	%	4	Z/E	$(R^1)(R^2)\text{CO}$	
				%	%
<b>1a</b>	95		28/72	traces	—
<b>1b</b>	90		27/73	traces	—
<b>1c</b>	35		—	20	43

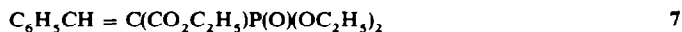
L'ion  $\text{OH}^-$  peut donner lieu à deux réactions compétitives: attaque du phosphore suivant la voie A ou addition à la double liaison selon B. Bien que l'hydrolyse ménagée des diesters phosphoniques en milieu basique conduise d'une manière générale aux esters acides correspondants,<sup>5,6</sup> seul le dérivé **1c**, disubstitué sur le carbone  $\beta$ , donne lieu à cette réaction. Il est probable que l'orientation de la réaction est déterminée par la substitution de ce carbone  $\beta$ . Une telle compétition entre les sites d'attaques de l'ion  $\text{OH}^-$  est également observée lors de l'hydrolyse des esters  $\alpha$ -cyanoacryliques **6**, et des études cinétiques ont mis en évidence l'influence déterminante des facteurs stériques sur l'orientation de la réaction.<sup>7</sup>



6

L'addition nucléophile à la double liaison (voie B) conduit à l'oxyanion **2**. Ce dernier évolue selon le schéma généralement admis pour la réaction de Horner.<sup>8,9</sup>

La mise en évidence de l'acrylonitrile **4** et du dérivé carbonyle ( $R^1)(R^2)CO$  montre qu'il donne lieu non seulement à l'élimination d'ion phosphate ( $k_2$ ) mais encore à une réaction de rétroaldolisation ( $k_{-1}$ ) conduisant au carbanion du cyanométhylphosphonate et au dérivé carbonyle. On remarque que l'hydrolyse des dérivés monosubstitués conduit de façon pratiquement quantitative aux cinnamonnitriles **4** ( $R^1 = p\text{-XC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{H}$ ). Une telle élimination du groupe phosphonate avait été observée par Patai et Schwartz lors de l'hydrolyse alcaline de l'ester vinylphosphonique **7**.<sup>10</sup> Il



est probable que cette réaction fait également intervenir une addition nucléophile de l'ion  $\text{OH}^-$  à la double liaison et non la formation intermédiaire d'un carbanion vinylique comme l'admettaient ces auteurs.

La stabilité des différents produits de la réaction devait également être précisée. L'ester acide **5** n'évolue pas lorsqu'il est traité dans les conditions de l'hydrolyse; il en est de même des isomères géométriques E et Z des acrylonitriles **4** qui ne subissent aucune isomérisation. Toutefois, le cyanométhylphosphonate est dégradé de façon sensiblement quantitative après une heure de réaction.

#### Reversibilité de l'étape d'aldolisation

Les vitesses relatives des différentes étapes déterminent les pourcentages des composés formés lors de la réaction. Nous avons cherché à préciser ces vitesses en étudiant l'évolution des oxyanions **2**, produits "in situ" par addition de l'ion  $\text{OH}^-$  aux vinyl phosphonates **1**. Les résultats observés sont d'ailleurs à rapprocher de ceux obtenus avec les  $\beta$ -hydroxyphosphonates correspondants.<sup>4,11</sup>

Dans la mesure où l'étape d'aldolisation de la réaction de Horner est réversible, il doit être possible de capter le carbanion du cyanométhylphosphonate **3**, par un dérivé carbonyle suffisamment réactif ajouté au milieu réactionnel.

L'hydrolyse des dérivés **1b** et **1c**, réalisée en présence du double de la quantité stoechiométrique de benzaldéhyde conduit effectivement à un mélange de cinnamonnitrile et d'acrylonitrile **4**. Les pourcentages relatifs et, éventuellement, la stéréochimie observée sont indiqués au Tableau II.

TABLEAU II

N°	Cinnamonnitrile		Acrylonitrile <b>4</b>	
	%	Z/E	%	Z/E
<b>1b</b>	95	27/73	5	24/76
<b>1c</b>	37	29/71	63	—

Le dérivé monosubstitué, **1b**, donne lieu à la formation pratiquement quantitative de cinnamonnitrile. Ce résultat, qui conduit à admettre que  $k_{-1} \gg k_2$ , indique dans ce cas une équilibration facile des oxyanions diastéréoisomères **2**. Cette observation permet également de comprendre pourquoi la stéréochimie observée est la même quelles que soient les conditions dans lesquelles l'expérience est réalisée.

Une situation différente est rencontrée dans le cas du dérivé diphenylé **1c**. L'oxyanion donne lieu plus facilement à l'élimination d'ion phosphate qu'à la rétroaldolisa-

tion. L'analogie entre les rapports benzophénone/diphéylacrylonitrile (0.57) et cinnamonnitrile/diphénylacrylonitrile (0.59) observés lors des hydrolyses effectuées en l'absence ou en présence de benzaldéhyde conduit de plus à penser que la benzophénone ne se condense pratiquement pas dans ces conditions:

$$k_2 > k_{-1} \gg k_1; \frac{k_{-1}}{k_2} \approx 0.6$$

Cette dernière hypothèse peut être vérifiée en étudiant la condensation du cyanométhylphosphonate avec les dérivés carbonylés dans les conditions de l'hydrolyse.

### Reactions de Horner milieu hydroalcoolique

Bien que les milieux hydroalcooliques soient couramment utilisés pour les condensations apparentées à l'aldolisation,<sup>11</sup> de telles conditions n'avaient pas été envisagées pour la réaction de Horner elle-même. L'étude précédente sur l'hydrolyse alcaline des  $\alpha$ -cyanovinylphosphonates 1 montre que le cyanométhylphosphonate de diéthyle peut réagir sur les dérivés carbonylés au contact de bases comme  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en solution hydroalcoolique. Les résultats observés après une heure de réaction dans les conditions mêmes de l'hydrolyse sont indiqués au Tableau III.

TABLEAU III

Dérivé carbonylé	Acrylonitrile 4	
	Rdt %	Z/E
PhCHO	78	28/72
PhCOPh	5	—

Le rendement excellent avec le benzaldéhyde est limité par l'hydrolyse du cyanométhylphosphonate dans le cas de la benzophénone. Celle-ci est récupérée de façon sensiblement quantitative après réaction. Cette technique, limitée aux dérivés carbonylés les plus réactifs, a permis de réaliser dans d'excellentes conditions la condensation de l'acétaldéhyde avec une série de dicyano-1,2 phosphonates.<sup>12</sup>

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés sur un appareil JNM 4H 100 Jeolco à 100 MHz (solvant  $\text{CDCl}_3$ , référence interne TMS). Les déplacements chimiques et éventuellement les constantes de couplage  $^3J_{\text{HH}}$  observés pour les acrylonitriles étudiés sont rappelés au Tableau IV.

TABLEAU IV. SPECTRES DE RMN DES ACRYLONITRILES 4:  $(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{C} = \underline{\text{CH}}-\text{CN}$

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Isomère	$\delta$ (ppm)	$^3J_{\text{HH}}$ (Hz)
Ph	H	Z	5.88	12.5
		E	6.39	16.3
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Z	5.26	12.2
		E	5.68	17.8
Ph	Ph	—	5.64	—

Les dosages sont effectués par comparaison de l'intensité intégrée des signaux.

L'analyse chromatographique est effectuée sur un appareil Aéroglyph 1520 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et utilisant l'azote comme gaz vecteur. Les dosages sont effectués à l'aide d'un intégrateur mécanique "Disc" asservis à l'enregistreur. La détermination des pourcentages relatifs de cinnamonnitrile par rapport au *p*-méthoxycinnamonnitrile et au  $\beta,\beta$ -diphénylacrylonitrile est effectuée après étalonnage de l'appareil à l'aide de mélanges de composition connue. Les colonnes utilisées sont les suivantes:

—phase stationnaire DEGS à 10% sur chromosorb W 80/100 lavé à l'acide, longueur 1.52 m, diamètre 3.1 mm.

—phase stationnaire Apiezon L à 20% sur chromosorb W 60/80 lavé à l'acide, longueur 1.52 m, diamètre 3.1 mm.

Les températures de colonnes, débit de gaz vecteur et les temps de rétention figurent au Tableau V.

TABLEAU V. ANALYSES CHROMATOGRAPHIQUES DES ACRYLONITRILES 4: (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)C=CHCN

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Phase stationnaire	t° colonne	Débit cm <sup>3</sup> /mn	Temps de rétention Z/E	Remarques
Ph	H	DEGS	152	37.5	4 mn 30 s 7 mn 30 s	$\alpha$
		Apiezon L	150	30	3 mn 30 s 5 mn 14 s	$\beta$
		DEGS	195	71	50 s 1 mn 10 s	$\gamma$
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Apiezon L	192	50	6 mn 8 mn 40 s	$\alpha$
		Apiezon L	150	30	14 mn 56 s 23 mn	$\beta$
Ph	Ph	DEGS	195	71	9 mn 10 s	$\gamma$

$\alpha$ —Conditions utilisées pour le dosage des isomères E et Z.

$\beta$ —Conditions utilisées pour le dosage cinnamonnitrile/*p*. méthoxycinnamonnitrile.

$\gamma$ —Conditions utilisées pour le dosage cinnamonnitrile/diphénylacrylonitrile.

Les résultats obtenus par ces deux méthodes d'analyse sont dans tous les cas très voisins. Une dispersion de 2 à 3% est toutefois observée lors des dosages de mélanges d'acrylonitriles dont les signaux de RMN peuvent être très voisins.

Les spectres UV sont enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Beckmann DK<sub>2</sub> et les spectres IR à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 225. Les analyses ont été effectuées par le Service central de microanalyse du CNRS. Les points de fusion sont pris au banc chauffant Koffler.

#### Hydrolyses alcalines

La synthèse et la structure des  $\alpha$ -cyanovinylphosphonates 1 ont été décrites dans un mémoire antérieur.<sup>1</sup>

0.02 mole du vinylphosphonate 1, en solution dans 50 ml EtOH est additionné à 50 ml d'une solution 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le mélange est maintenu 1 h à l'ébullition puis, refroidi, étendu de 200 ml d'eau et épuisé à l'éther. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre avant élimination des solvants. L'huile résiduelle est alors analysée à l'aide de la RMN et de CGL.

$\alpha$ -Cyanovinylphosphonate 1a. Après analyse, le produit brut de la réaction est distillé sous pression réduite. La fraction recueillie à 94–95° sous 5 mm (Rdt = 62%) est identifiée avec un échantillon authentique de cinnamonnitrile préparé par décarboxylation de l'acide  $\alpha$ -cyanocinnamique.<sup>13</sup>

$\alpha$ -Cyanovinylphosphonate 1b. L'isomère E de *p*-méthoxycinnamonnitrile cristallise de l'huile obtenue après évaporation de l'éther; il fond à 62° après recristallisation de l'alcool à 95° (Rdt = 45%). (Calc. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO: C, 75.47; H, 5.66; N, 8.80. Tr. C, 74.80; H, 5.60; N, 8.77%). IR (nujol):  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  = 2215 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  = 1600 cm<sup>-1</sup>. L'huile résiduelle (48%) est un mélange des isomères E et Z.

$\alpha$ -Cyanovinylphosphonate 1c. Le temps de réaction doit être porté à 1 h 30 pour observer une réaction

totale. L'ester acide **5** précipite après acidification de la phase aqueuse. Il fond à 189° après recristallisation dans l'alcool à 50% (Rdt = 43%), (Calc. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>P: C, 65.17; H, 5.11; P, 9.90. Tr. C, 64.83; H, 5.16, P, 9.92%). IR (nujol):  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  = 2200 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{P}=\text{O}}$  = 1190 cm<sup>-1</sup>. RMN (DMSO): 1.03 ppm (t, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.87 ppm (d, q, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.85 (s, POH). La phase organique, après élimination des solvants, donne une huile dont on sépare le  $\beta,\beta$ -diphénylacrylonitrile (F = 49°, Rdt = 35%) par cristallisation fractionnée dans l'alcool à 95°. Il est identifié par comparaison avec un échantillon authentique.<sup>14</sup> La benzophénone peut être isolée en traitant l'huile résiduelle par un mélange éther-éther de pétrole (Rdt = 20%).

#### Hydrolyse des vinylphosphonates **1b** et **1c** en présence de benzaldéhyde

$\alpha$ -Cyanovinylphosphonate **1b**. Un mélange de 0.02 mole du phosphonate **1b** et de 0.04 mole de benzaldéhyde est ajouté à 100 ml d'une solution N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'alcool à 50%. Après 1 hr d'ébullition, le milieu est traité comme précédemment; les proportions relatives des deux cinnamonnitriles sont évaluées à l'aide de la RMN et de la CGL.

$\alpha$ -Cyanovinylphosphonate **1c**. Le phosphonate **1c** (0.02 mole) est hydrolysé dans les mêmes conditions en présence de 0.04 mole de benzaldéhyde. L'ébullition est maintenue 1 h 30. La réaction conduit à l'ester acide **5** (Rdt = 43%) et à une huile pour laquelle les pourcentages relatifs de cinnamonnitrile et de  $\beta,\beta$ -diphénylacrylonitrile sont déterminés.

#### Reactions de Horner en milieu hydroalcoolique

Le mélange de 0.1 mole de cyanométhylphosphonate de diéthyle et de 0.1 mole de benzaldéhyde en solution dans 50 ml d'alcool à 95° est additionné de 50 ml d'une solution 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 1 hr d'ébullition, le milieu refroidi est épuisé à l'éther et la phase organique séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre. Après élimination des solvants le cinnamonnitrile est distillé sous pression réduite (Eb<sub>3</sub> = 94-95°, Rdt = 78%). Le rendement est porté à 82% si l'on ajoute goutte à goutte le cyanométhylphosphonate à la solution de benzaldéhyde et de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le rapport Z/E est évalué sur le produit brut de la réaction à l'aide de la RMN et de la CGL.

Dans le cas de la benzophénone on ne parvient à isoler que 5% de  $\beta,\beta$ -diphénylacrylonitrile par cristallisation dans l'alcool à 95°. La cétone qui n'a pas réagi est récupérée.

#### Stabilité des produits de la réaction

Cinnamonnitriles. Cette étude est réalisée sur un échantillon préparé par décarboxylation de l'acide  $\alpha$ -cyanocinnamique<sup>13</sup> Le rapport Z/E = 42/58 est nettement différent de celui obtenu à partir des phosphonates (28/72). Après 1 hr d'ébullition dans les conditions mêmes de l'hydrolyse, le produit est récupéré avec un rendement de 95%. Les chromatogrammes enregistrés avant et après la réaction sont superposables.

Cyanométhylphosphonate de diéthyle. Après 1 h d'ébullition dans les conditions de l'hydrolyse et malgré des extractions répétées à l'éther, il n'est pas possible de récupérer plus de 4% du phosphonate de départ. Aucun produit n'est obtenu lorsqu'on procède à une nouvelle extraction par l'éther ou le CHCl<sub>3</sub> après acidification des phases aqueuses.

Ester acide  $\alpha$ -cyanovinylphosphonique **5**. Ce composé est récupéré de façon quantitative après 4 hr d'ébullition dans les conditions de l'hydrolyse.

## RÉFÉRENCES

- 1 D. Danion et R. Carrié, *Tetrahedron Letters* 4537 (1968)
- 2 D. Danion et R. Carrié, *C.R. Acad. Sci., Paris* 267, 735 (1968)
- 3 G. Lefebvre et J. Seyden-Penne, *Chem. Comm.* 1308 (1970)
- 4 G. Lefebvre, *Thèse de 3ème cycle*, Paris (1971)
- 5 R. F. Hudson et L. Keay, *J. Chem. Soc.* 2463 (1956)
- 6 Houben Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, vol. XII/1, p. 616 Georg. Thieme, Verlag, Stuttgart (1963)
- 7 R. Carrié, *Thèse de Doctorat*, Rennes (1962)
- 8 A. W. Johnson, *Ylid Chemistry*, p. 207, Academic Press, London (1966)
- 9 M. J. Gallagher et I. D. Jenkins, *Topics in Stereochemistry*, vol. 3, p. 43, Wiley Interscience, New-York, London (1968)
- 10 S. Patai et A. Schwartz, *J. Org. Chem.* 25, 1232 (1960)

- <sup>11</sup> H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, ch. 8, W. Benjamin Inc., New-York, Amsterdam (1965)
- <sup>12</sup> D. Danion, *Thèse de doctorat*, Rennes (1972)
- <sup>13</sup> E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1168 (1953)
- <sup>14</sup> J. Le Ludec, D. Danion et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3895 (1966)