

MECANISME DE LA REACTION DE HORNER-EMMONS – II

EFFET DE SOLVANT SUR LA STEREOSELECTIVITE DE LA REACTION D'ALDEHYDES AROMATIQUES ET DE PHOSPHONONITRILES

B. DESCHAMPS, G. LEFEBVRE, A. REDJAL et J. SEYDEN-PENNE
G. R. 12; CNRS, 2 à 8 rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in the UK 8 March 1973; Accepted for publication 13 March 1973)

Résumé – L'effet du solvant sur les proportions relatives de cinnamitriles *Z* et *E* formées par action d'aldéhydes aromatiques sur les phosphonitriles **1a** et **1b** en présence de base dépend principalement de la nature du phosphonitrile. Si celui-ci porte 2H en α du CN (**1b**) le solvant influence la position de l'équilibre des oxyanions intermédiaires **5b** et **6b**; le degré de réversibilité et la stéréosélectivité de l'étape d'aldolisation n'interviennent pas sauf si l'aldéhyde est substitué en ortho. Si le phosphonitrile ne porte qu'1H en α du CN (**1a**) la stéréosélectivité de la réaction globale dans des conditions cinétiques dépend de l'effet du solvant sur le degré de réversibilité et sur la stéréochimie de l'étape d'aldolisation: dans le DME et le THF, la réaction est peu stéréosélective; dans l'HMPT l'isomère *E* est largement prédominant; dans des conditions où les deux cinnamitriles s'équilibrent (HNa, HMPT) l'isomère *Z* prédomine.

Abstract – The ratio of *Z* and *E* cinnamitriles obtained from aromatic aldehydes and phosphonitriles **1a** and **1b** mainly depends upon solvent and upon the phosphonate nature. If it has two H α to CN (**1b**), the solvent affects the equilibrium of the intermediate oxyanions **5b** and **6b**. The aldolization step reversibility and stereoselectivity does not intervene unless the aldehyde is orthosubstituted. If the phosphonate has only one H α to CN, kinetically controlled stereoselectivity of the whole process depends upon the solvent effect upon reversibility factor and aldolization selectivity: in DME and THF the total stereoselectivity is low, while in HMPT, the *E* isomer predominates; under equilibrating conditions (HNa–HMPT) the *Z* isomer predominates.

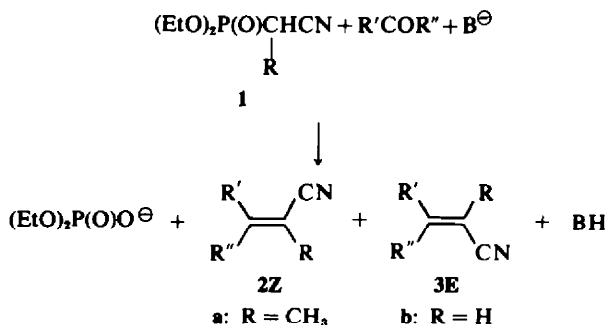
Une méthode de préparation de nitriles $\alpha\beta$ -éthyléniques est la réaction de Horner-Emmons, c'est à dire la réaction d'aldéhydes ou de cétones avec des phosphonitriles **1** en présence de base. On obtient généralement un mélange d'isomères *2Z* et *3E*.

Les facteurs qui déterminent la stéréosélectivité de cette réaction sont mal connus.

Ainsi, selon Jones et Maisey,¹ lors de la réaction d'arylalcoyl cétones avec **1b**, les rapports des nitriles isomères formés varient avec la nature de

R' et *R''* mais sont indépendants du milieu réactionnel. Toutefois Babler et Mortell² ont récemment mis en évidence un effet du milieu sur le rapport des nitriles isomères formés à partir de **1b** et de la diméthyl-3,3 cyclohexanone.

Avec le benzaldéhyde et **1b** nous avons constaté³ que les rapports de cinnamitriles *2Z*/*3E* (*R'* = Ph, *R* = *R''* = H) obtenus dans le tétrahydrofurane (THF) et l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) sont identiques, alors que dans l'éthanol aqueux, Danion et Carrie⁴ observent un rapport différent.



Avec l'*o*-chloro-ou l'*o*-bromo-benzaldéhyde et **1b**, les nitriles **2** et **3** ($R' = o\text{-Cl}$ ou $o\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R' = R'' = \text{H}$) se forment en proportions différentes dans le THF et l'HMPT.³

Une étude plus approfondie des étapes de la réaction selon la nature des réactifs et du solvant s'impose pour tenter d'interpréter ces résultats et de définir des conditions permettant la synthèse stéréosélective de chacun des isomères.

Nous rappellerons d'abord le mécanisme de la réaction, tel que nous l'avons démontré précédemment⁵ et examinerons ensuite l'effet du solvant sur le bilan global de la réaction puis sur le degré de réversibilité de la condensation aldolique. Enfin, nous discuterons l'influence du solvant et des réactifs sur les autres étapes.

Mécanisme de la réaction de Horner-Emmons

Le mécanisme de la réaction a été précisé au laboratoire dans le cas du benzaldéhyde et des phosphonitriles **1** ($R = \text{H}$ et CH_3) en milieu THF.⁵ Il figure dans le schéma A.

L'anion mésomère **4** formé à partir de **1** par action de la base se condense avec l'aldéhyde pour conduire à deux oxyanions **5** et **6** qui peuvent évoluer de façons différentes, (a) par *syn* élimination, ils donnent par l'intermédiaire vraisemblable

d'un oxa-phosphétane **7** ou **8** les cinnamonitriles **9** ou **10**, (b) par rétroaldolisation, ils conduisent à **4** et à l'aldéhyde qui se recombinent ensuite, (c) si $R = \text{H}$, une épimérisation directe des intermédiaires peut être également mise en évidence sans qu'il soit possible de préciser si c'est au stade des oxyanions **5b** et **6b** ou des oxaphosphétanes **7b** et **8b**.

Le bilan stéréochimique global de la réaction dépend de l'importance relative de ces divers processus et de la stéréosélectivité de l'étape d'aldolisation k_E/k_T .

Le degré de réversibilité de la condensation aldolique (k_{-E}/k'_E et k_{-T}/k'_T) devrait varier avec le solvant. Tout comme dans le cas de la réaction de Wittig,⁸ il devrait augmenter dans un solvant peu dissociant (THF) ou acide (EtOH) par rapport à un milieu aprotique polaire (HMPT).

Pour ce qui est des autres effets, une prévision semble difficile.

Détermination des conditions cinétiques de la réaction de Horner-Emmons

Nous avons signalé dans le travail préliminaire³ que les cinnamonitriles **9b** et **10b** s'équilibrent en présence de base dans l'HMPT, contrairement à ce qui se passe dans le THF. Nous avons rencontré les mêmes difficultés avec **9a** et **10a**. Il était donc indispensable, au préalable, de définir des conditions expérimentales où il n'y ait pas d'équilibration des cinnamonitriles dans l'HMPT. Deux modes opératoires ont été retenus, (a) effectuer la réaction en ajoutant lentement à l'aldéhyde en excès le carbanion préformé dans l'HMPT en présence d'un léger défaut de NaH,³ (b) substituer à NaH, $\text{Na}^+\text{O}^-t\text{-Bu}$ pour préformer le carbanion et opérer en quantités stœchiométriques. Les deux méthodes conduisent aux mêmes résultats et les rapports **9/10** ne varient pas selon le degré d'avancement de la réaction, contrairement à ce que nous observons si nous ajoutons l'aldéhyde au carbanion préformé dans l'HMPT par action de NaH. Dans ces dernières conditions, le rapport des nitriles **9a/10a** varie de 20/80 après une minute de réaction à 78/22 après 30 min.

Nous portons dans le Tableau 1 le rapport des cinnamonitriles formés dans des conditions non équilibrantes.

Ces observations permettent la synthèse stéréosélective de **9a** (NaH/HMPT, addition de l'aldéhyde au carbanion préformé) ou de **10a** (*t*-BuONa/HMPT, addition du carbanion à l'aldéhyde.)

Influence du solvant et de la température sur le degré de réversibilité de la condensation aldolique

Afin d'examiner le degré de réversibilité (k_{-}/k'_{-}) de la formation des oxyanions **5** et **6** lors de la réaction de Horner-Emmons, nous traitons les β hydroxy-phosphonates correspondants **11** et **12** obtenus selon⁵ par 0.9 équivalent de NaH en pré-

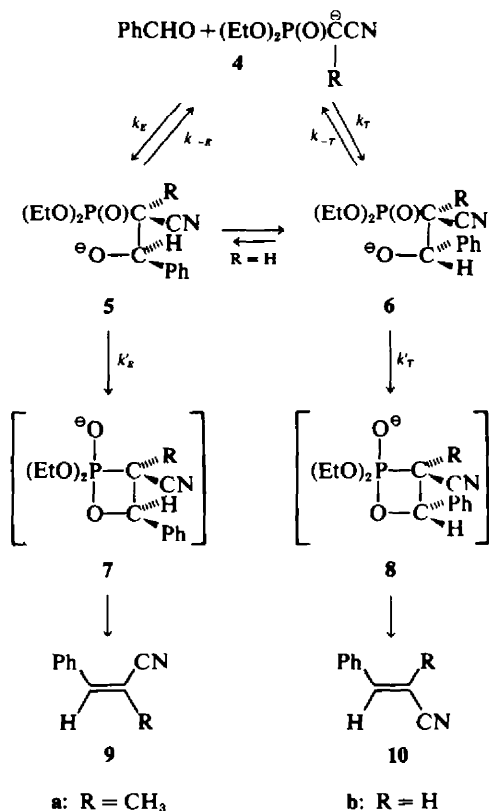
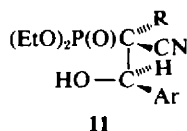
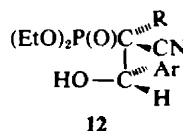


Tableau 1. Stéréosélectivité de la réaction des aldéhydes aromatiques avec les phosphonates **1** en présence de NaH ou de Na⁺O⁻*t*-Bu à 20°C

Expérience n°	Ar	Phosphonate	Solvant	Régiochimie		Ref.
				Ar-CN	Ar-R	
1	C ₆ H ₅	1a	THF	40/60	5	
2	C ₆ H ₅	1a	HMPT	20/80	<i>a</i>	
3	C ₆ H ₅	1b	THF	15/85	3, 5	
4	C ₆ H ₅	1b	HMPT	15/85	3	
5	C ₆ H ₅	1b	EtOH aq.	31/69	<i>a, b</i>	
6	C ₆ H ₄ Cl <i>o.</i>	1b	THF	33/67	3	
7	C ₆ H ₄ Cl <i>o.</i>	1b	HMPT	65/35	3	
8	C ₆ H ₄ Cl <i>o.</i>	1a	HMPT	35/65	<i>a</i>	

^aCe travail.^bLe même rapport est obtenu à 80°C.⁴**11****a:** R = CH₃, Ar = Ph**b:** R = H, Ar = Ph**12****c:** R = H, Ar = *o*-ClC₆H₄

sence d'un aldéhyde compétitif en large excès (3 à 5 moles).

Cet aldéhyde Ar'CHO est destiné à capter la plus grande part de l'anion mésomère **4** formé lors de la rétroaldolisation. Le rapport des cinnamionitriles obtenus Ar'CH=C(R)CN/ArCH=C(R)CN estimé par CPG, donne une bonne idée du degré de réversibilité de la formation des oxyanions **5** et **6** dans les divers solvants, à condition que l'anion **4** soit capté dans les mêmes proportions par les deux aldéhydes, quel que soit le milieu. C'est pourquoi nous avons, au préalable, étudié la réaction des anions dérivés des phosphonitriles **1a** et **1b** avec divers aldéhydes mis en compétition. Nous portons dans le Tableau 2 les résultats de cette étude.

L'examen de ce tableau montre que les anions **4** seront captés dans les mêmes proportions par les aldéhydes compétitifs, quel que soit le solvant; la comparaison des rapports Ar'CH=C(R)CN/ArCH=C(R)CN obtenus dans les divers solvants

Tableau 2. Rapports molaires Ar'CH=C(R)CN/ArCH=C(R)CN obtenus lors de la réaction ArCHO (1 mole) + Ar'CHO (*n* moles) + **4** (1 mole)

Ar	Ar'	R	<i>n</i>	THF	HMPT	EtOH aqueux
C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	3	88/12	88/12	88/12
C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	3	87/13	87/13	
C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	5	90/10		
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	H	1	50/50	50/50	
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	H	5	85/17	83/17	

aura donc une signification. Nous portons dans le Tableau 3 les rapports molaires *p*-ClC₆H₄CH=C(R)CN/C₆H₅CH=C(R)CN obtenus lors de la réaction des β-hydroxyphosphonates **11 a** et **b** ou **12 a** et **b** (Ar = C₆H₅) avec 0-9 moles de NaH en présence de *p*-chlorobenzaldéhyde dans divers solvants. Dans le Tableau 4, nous portons les résultats d'expériences analogues effectuées à partir de

Tableau 3. Rapport molaire des cinnamionitriles Y = *p*-ClC₆H₄CH=C(R)CN/C₆H₅CH=C(R)CN obtenu par décomposition de **11 a** ou **b** ou **12 a** ou **b** (Ar = C₆H₅) en présence de 3 moles de *p*-ClC₆H₄CHO et de 0-9 mole de NaH

Expérience n°	Produit de départ		Solvant	t°	Y
	11b	R			
9	11b	H	THF	20°	80/20
10	11b^a	H	THF	-70°	45/55
11	11b	H	HMPT	20°	62/38
12	11b	H	EtOH aq.	80°	80/20
13	11b	H	EtOH aq.	20°	40/60
14	12b	H	THF	20°	75/25
15	12b	H	HMPT	20°	57/43
16	11a	CH ₃	THF	20°	80/20
17	11a^a	CH ₃	THF	-70°	25/75
18	11a	CH ₃	HMPT	20°	40/60
19	12a	CH ₃	THF	20°	55/45
20	12a	CH ₃	HMPT	20°	30/70

^aNous avons vérifié que la recombinaison de l'anion **4** avec le *p*-chlorobenzaldéhyde est très rapide à cette température.

Tableau 4. Rapport molaire des cinnamonitriles $Y = o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCN}/o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCN}$ obtenu par décomposition de **11c** ou **12c** en présence d' $o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{-CHO}$ et de 0.9 mole de NaH à 20°C

Expérience n°	Produit de départ	Rapport molaire $o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CHO}/$ 11 ou 12	Solvant	Y
21	11c	2	THF	63/37
22	11c	5	THF	70/30
23	11c	2	HMPT	29/71
24	11c	5	HMPT	37/63
25	12c^a	2	THF	63/37
26	12c^a	2	HMPT	24/76

^aExpérience effectuée avec un mélange 11/12 = 30/70.

11c ou **12c** ($\text{Ar} = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$) en présence d' o -bromobenzaldéhyde.

L'examen de ces tableaux permet de dégager les faits suivants: (a) l'incorporation d'aldéhyde compétitif est plus importante, dans un même solvant, à partir du β -hydroxyphosphonate **11** que du β -hydroxyphosphonate **12**, (b) l'incorporation d'aldéhyde compétitif est plus importante dans le THF que dans l'HMPT, quel que soit le composé de départ, et (c) plus la température est basse, moins l'incorporation d'aldéhyde compétitif est importante.

Les résultats que nous obtenons confirment nos hypothèses: en l'occurrence, lorsque les oxyanions **5** ou **6** sont associés au cation sodium (dans le THF) ou solvatés par l'éthanol, le degré de réversibilité de formation de ces oxyanions lors de la réaction de Horner-Emmons (k_{-E}/k'_E et k_{-T}/k'_T) est plus élevé qu'en milieu aprotique polaire où les oxyanions ne sont pas solvatés et peu associés au cation. Ces observations sont analogues à celles qui ont été faites pour la réaction de Wittig, notamment avec les ylures semi stabilisés^{6,7} et à ce que nous avons constaté lors de la réaction de Darzens,^{8,9} bien que dans ce dernier cas il s'agisse de l'attaque d' O^- sur un carbone et non sur un phosphore.

L'abaissement de la température provoque une diminution du degré de réversibilité, tout comme pour la réaction de Darzens.⁹ Lorsque la température diminue, la rétroaldolisation est plus ralentie que l'attaque par O^- sur le phosphore.

Les différences de stéréosélectivités observées lors de la réaction de **1a** avec le benzaldéhyde et de **1b** avec l' o -chloro benzaldéhyde dans le THF et l'HMPT peuvent s'interpréter en considérant l'influence du solvant sur le degré de réversibilité de l'étape de condensation aldolique.

Pour ce qui est de la réaction de **1b** et du benzaldéhyde dans les trois solvants étudiés, d'autres facteurs doivent intervenir puisque nous n'observons pas de changement de stéréochimie en pas-

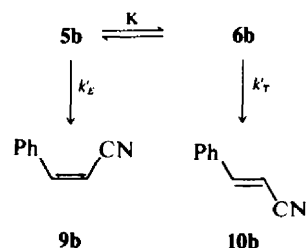
sant du THF à l'HMPT. C'est l'étude de ces facteurs que nous allons maintenant aborder.

Equilibration des oxyanions intermédiaires

Nous avons montré précédemment⁵ que les oxyanions **5b** et **6b** sont en équilibre rapide dans le THF, à la fois par rétroaldolisation suivie de recombinaison et par épimérisation. Il est vraisemblable que, dans l'HMPT, la situation est identique, mais il n'est pas possible d'effectuer à partir des β -hydroxyphosphonates **11b** et **12b** des expériences analogues à celles que nous avons faites dans le THF: les cinnamonitriles **9b** et **10b** s'épimérisent directement dans ces conditions.

La réaction du benzaldéhyde et de **1b** a été effectuée dans l'éthanol aqueux: la décomposition de **11b** dans les conditions de la réaction de Horner-Emmons en présence de 3 moles de p -chlorobenzaldéhyde donne, tout comme dans le THF, les cinnamonitriles **9b** et **10b**, accompagnés de p -chlorocinnamonitriles, dans le même rapport que lors de la réaction directe soit 30/70, quelle que soit la température (20°C ou 80°). Ce résultat signifie⁵ que les oxyanions **5b** et **6b** sont en équilibre dans ce milieu.

Etant donné cette équilibration, le principe de Curtin-Hammett peut être appliqué¹² et le schéma cinétique est indiqué ci-dessous.



On peut alors écrire¹² $9b/10b = K k'_E/k'_T$.

La stéréosélectivité de la réaction globale est indépendante du degré de réversibilité et de la stéréochimie de l'étape d'aldolisation.

Les résultats que nous avons obtenus pour la réaction globale (exp. 3, 4, 5) sont en accord avec cette interprétation; dans le THF où l'étape d'aldolisation est très réversible (exp. 9, 14) le bilan stéréochimique est le même que dans l'HMPT où la réversibilité est moindre (exp. 11, 15); dans l'éthanol aqueux et le THF où les degrés de réversibilité sont les mêmes (exp. 9, 12), les stéréosélectivités sont différentes (exp. 3, 5) alors qu'elles sont identiques pour les réactions effectuées dans l'éthanol aqueux à deux températures (exp. 5, 12, 13) (où les degrés de réversibilité sont différents).

Dans le THF et l'HMPT il est vraisemblable que K et k'_E/k'_T sont égaux puisque les bilans stéréochimiques globaux sont les mêmes.

C'est sans doute pour cette raison que Jones et Maisey¹ n'ont pas observé d'effet de solvant sur la stéréochimie de la réaction effectuée avec **1b** et diverses arylcétones dans le DME et le DMF.

La stéréosélectivité plus faible observée dans l'éthanol peut être due soit à une modification du rapport k_E/k_T , soit à un déplacement de la position d'équilibre des oxyanions **5b** et **6b**. Un effet analogue a été signalé lors de la réaction d'ylures stables avec le benzaldéhyde¹³ ou des aldéhydes aliphatiques.¹⁴ Il semble peu probable que la solvation de l'oxygène chargé modifie les vitesses relatives d'attaque du phosphore pour chaque isomère; le degré de réversibilité est sensiblement le même pour la formation de **5b** dans l'éthanol à 80°C et le THF (exp. 9, 12). Il est plus vraisemblable que l'intervention du solvant protique se manifeste sur la position de l'équilibre des oxyanions; il est connu que l'équilibre thermodynamique des nitriles stéréoisomères est différent selon le milieu.¹⁵ Une telle interprétation avait déjà été suggérée par House, Jones et Frank¹⁴ dans le cas des réactions des ylures stabilisés avec divers aldéhydes.

Lors de la réaction du benzaldéhyde et du diéthylphosphonate de cyanométhyle **1b**, la stéréosélectivité de la réaction de Horner-Emmons dépend donc de l'influence du solvant sur la position de l'équilibre des deux oxyanions intermédiaires **5b** et **6b**. Les résultats obtenus avec les aldéhydes substitués en para³ peuvent être interprétés de la même façon.

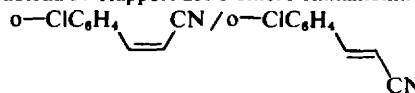
Les résultats de la réaction de l'o-chlorobenzaldéhyde et de **1b** dans le THF et l'HMPT (exp. 6, 7) ne peuvent pas être interprétés comme précédemment.

Deux possibilités sont envisageables; ou bien la position d'équilibre des oxyanions, contrairement au cas du benzaldéhyde, varie avec le solvant; ou bien l'équilibration de ces oxyanions est lente par rapport à leur décomposition en nitriles éthyléniques. Afin de préciser ce point, nous avons effectué des expériences complémentaires de décomposition des β -hydroxyphosphonates **11c** et **12c** dans le THF. Les résultats figurent dans le Tableau 5.

L'examen du tableau 5 montre que le rapport des o-chlorocinnamonnitriles *Z* et *E* formés à partir d'un même β hydroxyphosphonate varie en fonction du temps de réaction; à partir de **11c** il se forme moins d'isomère *Z* quand le temps de la réaction augmente (exp. 27 à 31), et que ce même rapport est différent du bilan stéréochimique de la réaction globale quel que soit le β -hydroxyphosphonate de départ et la méthode utilisée (exp. 28, 29 et 33; 32 et 34); à partir de **11c**, on obtient plus de nitrile *Z* par la méthode A que lors de la réaction directe; il s'en forme encore plus par la méthode B. Des résultats comparables sont obtenus avec **12c**.

L'ensemble de ces données ne peut s'expliquer qu'en considérant que l'équilibration des oxyanions correspondant à **11c** et **12c** est relativement lente

Tableau 5. Rapport des o-chloro cinnamonnitriles



obtenus par décomposition des β hydroxyphosphonates **11c** et **12c** dans le THF^a

Expérience n°	Produit de départ	Méthode				Rapport
		Méthode	Temps	t°	Rapport	
27	11c	A	30 s	20°C	55/45	
28	11c	A	3 mn	20°C	50/50	
29	11c	A	2 h	20°C	44/56	
30	11c	A	1 mn	-80°C	65/35	
31	11c	A	10 mn	-80°C	59/41	
32	12c^b	A	20 mn	20°C	28/72	
33	11c	B	20 mn	20°C	60/40	
34	12c^b	B	20 mn	20°C	18/82	

Méthode A: sans aldéhyde compétitif.

Méthode B: en présence de 2 moles d'o-bromobenzaldéhyde.

^aLes nitriles *Z* et *E* sont stables dans ces conditions.

^bRéaction effectuée à partir d'un mélange **11c/12c** = 30/70.

par rapport à ce qui est observé dans le cas de PhCHO. Dans ce cas, la variation du degré de réversibilité de la condensation aldolique est le facteur prédominant qui influence la stéréosélectivité de la réaction globale. Dans l'HMPT, le bilan stéréochimique observé est voisin du bilan stéréochimique de la condensation aldolique.

Séréosélectivité de la condensation aldolique: résultats et discussion

La stéréosélectivité de l'étape de condensation aldolique soit k_E/k_T ne peut être définie, dans le THF et l'HMPT, que lorsque l'interconversion des intermédiaires **5** et **6** n'a lieu que par rétroaldolisation suivie de recombinaison, donc lorsque R = CH₃.

D'après le schéma A, le rapport des nitriles stéréoisomères **9a/10a** formés est donné par l'équation suivante, que l'on utilise ou non l'approximation de l'état stationnaire pour **5a** et **6a**.⁷

$$\frac{9a}{10a} = \frac{k_E}{k_T} \frac{1 + k_{-T}/k'_T}{1 + k_{-E}/k'_E}$$

Afin d'expliciter les différents rapports, il nous faut connaître que les rapports **9a/10a** obtenus dans les différents solvants dans les conditions de la réaction globale (voir Tableau 1, exp. 1 et 2), et que les rapports **9a/10a** obtenus dans ces mêmes solvants lors de la décomposition des β hydroxyphosphonates **11a** et **12a** en présence de base avec un aldéhyde compétitif.

Ces derniers résultats sont portés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Rapport des cinnamonnitriles **9a/10a** obtenus par décomposition des β hydroxyphosphonates **11a** et **12a** en présence de NaH à 20°

Expérience n°	Produit de départ	Solvant	9a/10a
35	11a	THF	80/20
36	11a	HMPT	94/6
37	12a	THF	3/97
38	12a	HMPT	2/98

La valeur de k_{-E}/k'_E correspond approximativement au rapport molaire de **9a** formé directement à partir de **5a** et des nitriles **9a** + **10a** + parachlorocinnamonnitriles formés par le processus de rétroaldolisation et recombinaison.

Nous postulons que la recombinaison de **4a** avec le benzaldéhyde conduit à **9a** et **10a** dans les mêmes proportions que lors de la réaction directe; par conséquent, lors de l'évolution de **5a** une partie de **9a** provient de la décomposition directe, l'autre de la rétroaldolisation suivie de recombinaison; la totalité de **10a** provient du processus de rétroaldolisation suivi de recombinaison. A partir de la quantité de **10a** formée, on déduit la quantité de **9a** formée après la rétroaldolisation et par différence la quantité de **9a** formée par décomposition directe. Ceci permet d'évaluer k_{-E}/k'_E . Un calcul analogue permet d'obtenir k_{-T}/k'_T . Un exemple est donné en partie expérimentale. Les résultats sont portés dans le Tableau 7.

Tableau 7

k_{-E}/k'_E		k_{-T}/k'_T		k_E/k_T		5a/6a	
THF	HMPT	THF	HMPT	THF	HMPT	THF	HMPT
6.4	1.2	1.4	0.6	2.0	0.24	66/34	20/80

Nous voyons que le bilan de la condensation aldolique **5a/6a** peut être estimé à 65/35 dans le THF et à 20/80 dans l'HMPT. Nous constatons que la stéréosélectivité de la condensation aldolique varie avec le solvant; la formation de l'oxyanion **5a** est prépondérante dans le THF, milieu peu dissociant; celle de l'oxyanion **5b** prédomine dans l'HMPT, milieu dissociant. Une telle variation de stéréosélectivité a déjà été signalée pour les aldolisations par Dubois et Dubois¹⁰ et Dubois et Fort¹¹ lorsque l'anion est, ou non, associé au cation. Une interprétation en sera proposée dans un mémoire ultérieur.

Conclusion generale

Dans ce travail, nous avons montré que la stéréochimie de la réaction de Horner-Emmons dépend principalement de la nature du phosphonitrile.

Lorsque le phosphonitrile de départ porte deux hydrogènes en α du CN (**1b**) on observe, sauf cas particulier ($\text{Ar} = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$), une épimérisation directe rapide des oxyanions **5b** et **6b**, si bien qu'il est illusoire de prévoir une modification de la stéréosélectivité de la réaction globale en passant du THF à l'HMPT.

Par contre, lorsque cette épimérisation est impossible (**1a**) la stéréochimie de la réaction dépend de la stéréosélectivité et du degré de réversibilité de la condensation aldolique, tous deux variables selon le solvant. Quand les oxyanions intermédiaires **5** et **6** sont associés aux cations ou solvatés par liaison hydrogène, la réversibilité est plus importante qu'en milieu aprotique polaire.

Quand la réaction avec **1a** est effectuée dans l'HMPT, on dispose d'une bonne méthode de synthèse de cinnamonnitriles α alcoylés **E**, si la réaction est effectuée dans des conditions de contrôle cinétique; quand elle est sous contrôle thermodynamique, on obtient alors les cinnamonnitriles α alcoylés **Z**.

Quant à la synthèse stéréo dirigée des cinnamonnitriles *cis* ou *trans*, seule la décomposition thermique des β -hydroxyphosphonates **11** et **12** correspondants donne des résultats satisfaisants.⁵

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN sont effectués sur un appareil VARIAN A 60 D grâce à la collaboration de Mr. Chauffaille. Les points de fusion sont pris au banc chauffant de Köfeler, les spectres IR sont relevés sur un appareil

Perkin-Elmer 137 ou Hitachi EPI G7. Le THF est purifié par distillation sur potasse puis sur LiAlH_4 . L'HMPT est purifié par distillation sur CaH_2 et conservé sous atmosphère d'azote. Les divers cinnamonnitriles obtenus sont dosés par chromatographie en phase gazeuse (appareil Girdel 75, colonne EGSSX 15% Chromosorb W-AW de 2 m température de l'injecteur et du détecteur 190°, température de la colonne 180°, gaz vecteur: azote).

Synthèse des phosphonitriles de départ **1a** et **1b** a été décrite dans un précédent mémoire.⁵

Synthèse des intermédiaires. **11a**, **12a**, **11b**, **12b** a été décrite dans un précédent mémoire.⁵

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 **1b**. Après 5 hr d'agitation sous courant d'azote on ajoute à la même température 0.1 mole d'orthochlorobenzaldéhyde. On agite encore 5 hr et on traite le mélange par 50 cm³ d'une solution d'acide acétique 2N. On extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient une huile qui prend en masse.

L'isomère 11c est obtenu par recristallisation dans l'éther ($F = 137^\circ$). L'isomère RS,SR n'a pu être obtenu pur. On obtient par recristallisation dans un mélange 70-30 étherpentane, un mélange contenant 30% de 11c et 70% de 12c. Calc. C, 49.13; H, 5.35; N, 4.40. Tr. C, 48.96; H, 5.31; N, 4.16%.

RMN (11c) dans CDCl_3 ; δ 3.38 (H_A), 5.06 (H_B), 4.16 (CH_2), 1.38 (CH_3), J_{PHA} 23; $J_{\text{H}_A\text{H}_B}$ 2; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ 7; J_{PHB} 7.5; J_{PCH_3} 8.5. RMN (12c) dans CDCl_3 ; δ 3.55 (H_A), 4.84 (H_B), 4.16 (CH_2), 1.23 (CH_3), J_{PHA} 21, $J_{\text{H}_A\text{H}_B}$ 7, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ 7, J_{PHB} 15, J_{PCH_3} 8.5.

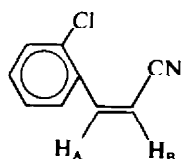
Réactions de 1 mole de phosphonitriles 1a ou 1b avec 1 mole de benzaldéhyde ou d'o-chloro benzaldéhyde. A 0.01 mole de NaH on ajoute 0.01 mole de 1 dans 30 cm^3 de solvant, sous agitation magnétique et courant d'azote. Au bout de 30 min on ajoute 0.01 mole de benzaldéhyde (ou o-chlorobenzaldéhyde) dissous dans 20 cm^3 de solvant. 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 sur sulfate de sodium. Elle est analysée par CPG et RMN.

Dans l'HMPT, nous avons mis en évidence au cours de la réaction directe une épimérisation des cinnamitriles par l'excès de base présent dans le milieu. Dans ce solvant, nous additionnons goutte à goutte, lentement, l'anion 4 préformé à partir de 0.01 mole de 1 et de 0.009 mole de NaH à une solution de 0.015 mole d'aldéhyde dans 20 cm^3 de solvant. Au bout de 30 min le mélange est traité comme précédemment. Dans ces conditions nous n'observons pas d'épimérisation des cinnamitriles en fonction du temps de la réaction.³

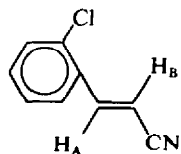
La réaction dans l'éthanol a été décrite par Danion et Carrie.⁴ On mélange 0.01 mole de 1, 0.01 mole de benzaldéhyde, 0.01 mole d'une solution 2N de carbonate de sodium et 50 cm^3 d'éthanol. On porte au reflux de l'alcool durant 1 hr 30 min. Le mélange réactionnel est traité et analysé comme précédemment.

Les cinnamitriles 9 et 10 (a et b) formés par action de 1a ou 1b avec le benzaldéhyde ont déjà été décrits.⁵

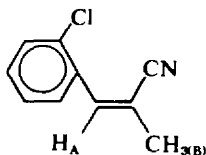
RMN dans CCl_4 des nitriles formés à partir de 1a ou 1b et l'orthochlorobenzaldéhyde



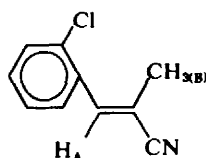
δ_{H_A} : 7.48 ppm
 δ_{H_B} : 5.52 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 12 Hz



δ_{H_A} : 7.72 ppm
 δ_{H_B} : 5.88 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 17 Hz



δ_{CH_2} : 2.17 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 1.5 Hz



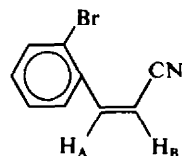
δ_{CH_2} : 2.0 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 1.5 Hz

Réactions compétitives. (1) Les réactions entre 1 et 1 mole de benzaldéhyde et 3 moles de p-chlorobenzaldéhyde ont été décrites.⁵ (2) Réaction entre 1b et 1 mole d'o-chlorobenzaldéhyde et n moles de o-bromobenzaldéhyde ($n = 1, 2$ ou 5) en présence d'HNa.

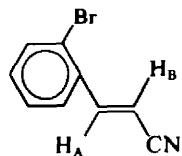
La technique expérimentale est la même que celle décrite précédemment (*vide supra*).

Pour doser les o-bromo cinnamitriles par rapport aux o-chloro cinnamitriles formés il nous a fallu construire une courbe d'étalonnage en CPG. Le coefficient de réponse du détecteur o-chloro cinnamitrile/o-bromo cinnamitrile est sensiblement 1.1 (il s'agit d'un coefficient molaire).

RMN dans CCl_4 des o-bromo cinnamitriles



δ_{H_A} : 7.41 ppm
 δ_{H_B} : 5.51 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 13 Hz



δ_{H_A} : 7.69 ppm
 δ_{H_B} : 5.82 ppm
 $^3J_{\text{H}_A\text{H}_B}$: 17 Hz

Décomposition de 11 et 12 en milieu basique. Les décompositions ont été décrites⁵ lorsque l'on opère à température ordinaire. Lorsque l'on opère à -80° , le mélange réactionnel est placé au dessus d'un bain d'air liquide. Les autres conditions opératoires sont identiques. A cette température nous avons vérifié que la recombinaison de l'anion 4 et de l'aldéhyde était totale.

Calcul du degré de réversibilité et de la stéréosélectivité de l'aldolisation. Décomposition en présence d'HNa et de 3 moles de p-chloro cinnamitrile. A partir de 11a il se forme 0.8 mole de p-chloro cinnamitrile; 0.2 mole de cinnamitriles ($9a/10a = 80/20$) soit 0.16 mole de 9a, 0.04 mole de 10a. % Molaire de 9a formé par recombinaison:

$$\frac{0.04 \times 40}{60} = 0.025 \text{ mole.}$$

% Molaire de 9a formé directement: $0.16 - 0.025 = 0.135$ mole,

$$\frac{k_{-k}}{k'_B} = \frac{0.865}{0.135} = 6.4.$$

De même à partir de 12a on trouve $k_{-T}/k'_T = 1.4$. Estimation de k_E/k_T ; en appliquant la formule 1, on trouve:

$$\frac{40}{60} = \frac{k_E}{k_T} \frac{1 + 1.4}{1 + 6.4} \Rightarrow \frac{k_E}{k_T} = 2.0.$$

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Jones et R. F. Maisey, *Chem. Comm.* 543 (1968)
²J. H. Babler et T. R. Mortell, *Tetrahedron Letters*, 669 (1972)
³J. Seyden-Penne et G. Lefebvre, *C.R. Acad. Sci. (C)*, **269**, 48 (1969)
⁴D. Danion, *Thèse d'état, Rennes* 1972; D. Danion et R. Carrie, *Tetrahedron* **28**, 4223 (1972)
⁵B. Deschamps, G. Lefebvre et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **28**, 4209 (1972)
⁶M. Schlosser, *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel et N. L. Allinger, Eds., 1971, **5**, 1 et références citées
⁷M. E. Jones et S. Trippett, *J. Chem. Soc. (C)*, 1090 (1966); S. Trippett, Communication personnelle
⁸J. Seyden-Penne, A. Roux et M. C. Roux-Schmitt, *Tetrahedron* **26**, 2649 (1970)
⁹M. C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne et S. Wolfe, *Tetrahedron* **28**, 4965 (1972)
¹⁰J. E. Dubois et M. Dubois, *Chem. Comm.* 1567 (1968)
¹¹J. E. Dubois et J. F. Fort, *Tetrahedron* **28**, 1653, 1665 (1972)
¹²E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, pp. 234-239
¹³D. E. Bissing, *J. Org. Chem.* **30**, 1296 (1965)
¹⁴H. O. House, V. K. Jones et G. A. Frank, *J. Org. Chem.* **29**, 3327 (1964)
¹⁵C. D. Ritchie et A. L. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1571 (1964)