

EXTENSION DE LA REACTION DE WITTIG: CONDENSATION "D'YLURES ENOLATES" SUR LES CETONES ALIPHATIQUES

C. BROQUET

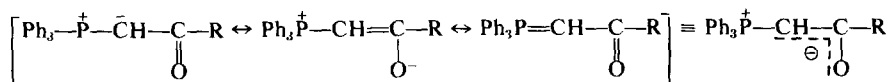
C. N. R. S., Groupe de Recherche no 12, 2 rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

(Received in France 13 March 1973, Received in the UK for publication 14 May 1973)

Résumé—L'ylure énoate $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{C}^-=\text{C}(\text{Ph})\text{O}^-\text{Li}^+$ obtenu par action de HMPT-Li sur le benzoylméthylènetriphénylphosphorane $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ph}$, s'est révélé réactif vis à vis des cétones aliphatiques, contrairement à son précurseur. La condensation a permis de préparer des cétones β,γ -éthyléniques de la forme: $\text{RCH}=\text{C}(\text{R}')\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ph}$ au lieu de l'isomère α,β attendu dans une réaction de Wittig.

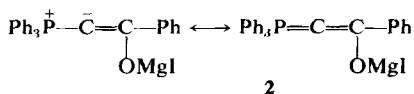
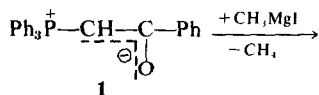
Abstract—The enolate ylide $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{C}^-=\text{C}(\text{Ph})\text{O}^-\text{Li}^+$ obtained by the reaction of HMPT-Li with the benzoylmethylenetriphenylphosphorane $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ph}$ reacts with aliphatic ketones, in contrast to its precursor. This condensation makes it possible to prepare β,γ -unsaturated ketones, of type $\text{RCH}=\text{C}(\text{R}')\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ph}$, instead of the α,β isomer usually obtained in a Wittig reaction.

Les méthylènetriphénylphosphoranes à caractère bétainique, et en particulier les acylméthylènetriphénylphosphoranes **1** ont une faible réactivité par suite de la délocalisation de leur charge négative:



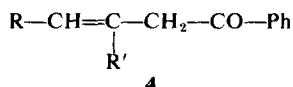
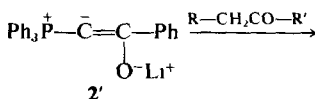
De nombreux auteurs ont montré qu'ils réagissent lentement, selon Wittig, sur les carbonyles aldéhydiques¹⁻³ et qu'ils ne se condensent pas sur les cétones.^{1b,2} Ces ylures stabilisés **1** possèdent cependant un H mobile susceptible d'être dosé par CH_3MgI .⁴

Comme nous l'avons signalé dans une note préliminaire,⁵ dans le cas du benzoylméthylènetriphénylphosphorane (**1**; R = Ph), le dégagement de méthane doit être accompagné de la formation d'un "ylure énoate" **2** de la forme:



vis à vis des composés électrophiles. Cependant, l'insolubilité de cet "ylure énoate" dans les solvants usuels empêche toute réaction ultérieure; nous avons donc envisagé un mode d'obtention "d'ylure énoate" soluble.

Les solutions métallées de HMPT, par suite de leurs propriétés réductrices, permettent la formation de carbanions même à partir d'acides faibles comme le toluène.⁶ Le benzoylméthylènetriphénylphosphorane **1** soumis à l'action de HMPT-Li dans le benzène; donne un ylure énoate de lithium **2'**; soluble dans le milieu, qui s'est révélé réactif vis à vis des composés carbonylés. Sa condensation sur une cétone aliphatique conduit à l'obtention d'une cétone β,γ -éthylénique **4** produit cinétique de la réaction.



Ce nouvel ylure à caractère carbanionique plus marqué, devrait montrer une plus grande réactivité

La réaction peut être envisagée de la façon

conditions cinétiques car nous avons isolé à partir de la cyclohexanone 90% d'isomère β,γ 7.

Si à partir de la cyclohexanone, la cyclohexylidène acétophénone formée conduit bien au composé éthylénique endocyclique attendu 7; la méthyl-1 cyclohexanone, par l'intermédiaire de la méthyl-2' cyclohexylidène acétophénone formée dans un premier temps, dans le milieu réactionnel, peut donner naissance à deux énolates en équilibre C et D, conduisant à deux cétones β,γ -éthyléniques isomères, après hydrolyse.

Les 2 protons acides de la cétone α,β éthylénique pouvant tous deux être en position axiale sur le cycle, sont également accessibles par la base. Pour la réaction d'alcoylation de la méthyl-2 cyclohexanone, l'équilibre est déplacé en faveur de l'énolate le plus substitué.^{12,13} Nos résultats sont analogues, et nous obtenons la cétone dérivant de C à 83%, 9. Comme nous venons de le voir, notre méthode présente l'avantage de donner directement des cétones β,γ -éthyléniques et, ces composés sont en général moins stables que leurs isomères α,β .*

Certaines cétones très réactives comme la cyclopentanone subissent une crotonisation dans le milieu réactionnel. La cyclopentylidène-cyclopentanone est le produit majeur de la réaction.

Les cétones aromatiques de la forme Ph—CO—R ne donnent lieu à aucune condensation dans des conditions analogues. Le carbonyle, moins électrophile, demanderait des conditions plus énergiques. Nous sommes limités par le fait que le phosphorane 1 n'ayant pas réagi se décompose dans le milieu et on obtient de l'acétophénone en fin de réaction. A partir de la benzophénone, il a été

possible d'isoler une faible quantité de tétraphényl éthylène, F. 210°, déjà obtenu^{6b} en milieu HMPT-K à partir du même composé.

L'acétylméthylénetriphénylphosphorane $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, mis dans les mêmes conditions donne des polymères, au lieu de l'ylure énolate attendu. Le carbanion doit se faire du côté du CH_3 . L'action du BuLi sur ce même phosphorane conduit à la formation du carbanion primaire.¹⁵

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 157. Ceux de RMN sur un Varian A-60 avec le TMS en référence interne, le solvant employé est le CCl_4 . La distillation sous pression réduite ne permet pas de séparer les différents isomères formés, les points d'ébullition sont trop voisins. Les proportions des différents isomères ont été déterminées par RMN et CPV (Varian Aerograph 1400, colonne SE-30 10%, 2 m).

Les cétones β,γ -insaturées ont toutes été isolées par CPV préparative (Varian Aerograph 700 colonne SE-30, 30% sur Chromosorb W 45-50 Mesh, 3 m). Les produits possèdent une analyse élémentaire compatible avec leur structure. Les résultats sont dans des limites d'erreur de 0-2%.

Mode opératoire général

Dans un tricol équipé d'une entrée de N_2 sec, on met en solution dans 40 à 50 cm^3 de HMPT (distillé avant l'emploi sur CaH_2) et 150 cm^3 de C_6H_6 sec, 15,2 g (0,04 M) de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ph}$. On introduit 0,56 g de Li en petites lamelles et on agite sous N_2 à température ambiante. Le mélange se colore en rouge aussitôt. La réaction est faiblement exothermique. Au bout de 3 à 4 hr, tout le lithium a disparu et la solution est rouge foncé. On ajoute rapidement la cétone fraîchement distillée (0,04 M), la solution s'éclaircit. On chauffe une nuit à reflux. Après refroidissement, on verse le mélange dans de l'eau glacée, on décante, on extrait rapidement au benzène. On lave la solution benzénique pour éliminer le HMPT, on sèche et on chasse le solvant sous pression réduite.

Le résidu est passé sur une colonne de Florisil (100-200 mesh, éluant C_6H_6) qui retient les produits phosphorés. On distille sous pression réduite; après une fraction qui contient de l'acétophénone, provenant de la décomposition partielle de 1, on recueille à température pratique-

* Sturtz¹⁴ a signalé sans fournir d'explications, dans son étude sur la réaction de Wittig-Horner entre les β -cétophosphonates et les cétones, l'obtention de mélanges de cétones α,β - et β,γ -éthyléniques en proportions variables suivant les cas. Il a remarqué que la proportion de l'isomère β,γ -ne devenait prépondérante que pour les cyclanones

Tableau 1

Cétone de départ	Cétone obtenue		n°	Eb (°C/mm)	n_D^{25}	Rdt (%) en cétone β,γ	% d'isomère α,β ^a
	R	R'					
Pentanone-3	CH_3	C_2H_5	4	135/10	1.532	30 (10b)	10
Heptanone-4	C_2H_5	C_3H_7	5	146/15	1.522	52	12
Heptanone-2	C_4H_9	CH_3	6	160/15	1.517	15 (a)	18 (a)
Cyclohexanone	Δ'_1 cyclohexényl		8	120/0-8	1.558	32 (10b)	5
tBu-4 cyclohexanone	$[\Delta'_1, \text{tBu-4' cyclohexényl}]-1'$		7	140/0-2	1.528	30	
Méthyl-2 cyclohexanone	$[\Delta'_1, \text{méthyl-1'}, \text{cyclohexényl}]-2'$		9	130/1	1.550	40	3 à 4
Décalone-2	$[\text{Octahydro } \Delta'_1 \text{ naphthyl}]-2'$		10	166-169/3	1.553	30	12

^a Il s'agit du % d'isomère α,β - contenu dans le mélange distillé.

^b La faible rendement en phényl-1 méthyl-3 octène-3 one 6 est dû à la formation d'un produit secondaire en C_{14} isolé en CPV préparative et provenant d'une crotonisation entre 2 moles d'heptanone.

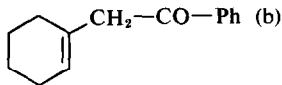
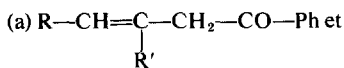
La compétition entre les 2 réactions est facilitée par la possibilité de former un carbanion sur un méthyl terminal et conduire à 13.

ment constante, une fraction constituée des cétones éthyléniques isomères. La cétone β,γ -éthylénique qui constitue le produit principal de la réaction est isolée par CPV préparative.

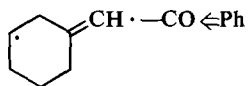
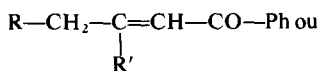
L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau 1

Etude des cétones éthyléniques obtenues

Toutes les cétones obtenues sont des acétophénonés substituées. Elles sont de la forme:



et les cétones isomères:



Les spectres IR des cétones ont tous une bande forte $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1685 cm^{-1} correspondant à $\text{R}-\text{CO}-\text{Ph}$ Les spectres des mélanges présentent en outre un épaulement à $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1660 cm^{-1} dû à la cétone conjuguée, $\text{C}=\text{C}-\text{CO}-\text{Ph}$. Les spectres RMN des cétones β,γ -éthyléniques pures ont les caractéristiques suivantes: 1 proton vinylique, δ : 5.4-5.6 ppm (m); 1 méthylène, δ : 3.55-3.65 ppm sous forme de doublet dédoublé pour (a), mélange *cis-trans*; sous forme de singulet pour (b). Les spectres des mélanges comportent en plus un signal à δ : 6.6-6.7 ppm (1 H vinylique) ($\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ph}$). Les dosages sont basés sur les intégrations respectives du méthylène à 3.6 ppm et du proton vinylique à 6.6 ppm.

La structure de la cétone β,γ -éthylénique **13** $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CMe}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ été déterminée par RMN; δ : 1.6 ppm (3 H); 3 ppm (2 H), 5.35 ppm (1 H, m) l'isomère α,β - de ce dernier composé est présent à 12%.

La (Δ' , méthyl-1' cyclohexényl)-2' acétophénone **9** obtenue ne peut être complètement séparée de son isomère endocyclique: la (Δ' , méthyl-6' cyclohexényl)-1' acétophénone formée à 17% et qui présente en RMN 1 H, δ : 5.5 ppm, 3 H, δ : 0.95 ppm. **9** ne possède aucun H de cette sorte mais un signal à 1.65 ppm (3 H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$).

Hydrolyse par D_2O de **4**

Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel 10 fois la quantité théorique de D_2O , puis on procède comme dans le cas général. Le spectre de RMN de l'éthyl-3 phényl-1 pentène-3 one **4**, mono deutérée possède alors un pic à 3.6 ppm dont l'intégration est légèrement supérieure à 1 proton

Méthylation de **4**

On distille sous pression réduite, après une fraction qui 2 fois la quantité théorique de MeI en solution benzénique; puis on opère de la manière habituelle. On isole par CPV préparative (la colonne, 230°): l'éthyl-3 phényl-1 méthyl-2 pentène-3 one **12**, n_D^{20} : 1.5285.

En RMN, le pic à 3.55 ppm correspondant au CH_2 est remplacé par un multiplet centré sur 4.3 ppm (1 H). Le méthyl sortant dans le massif des CH_2

Condensation du benzaldéhyde

La réaction est effectuée dans les mêmes conditions. Le mélange, avant hydrolyse, est traité par MeI, comme dans le cas précédent. On isole, Eb₁ 150-155°, un mélange de *trans* et de *cis* chalcone **11** dans le rapport *trans*:*cis* = 4:1.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de M. M. Simalty; nous le remercions pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Nos remerciements vont également à Mlle B. Tchoubar pour les nombreuses discussions fructueuses que nous avons eues avec elle. Les analyses ont été réalisées dans le service de microanalyse de l'Université de Paris VI sous la responsabilité de M. Dorme que nous remercions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹(a) F. Ramirez et S. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 67 (1957); (b) F. Ramirez et S. Dershowitz, *J. Org. Chem.* **22**, 41 (1957)
- ²S. Trippett et D. M. Walker, *J. Chem. Soc.* 1266 (1961).
- ³M. Simalty-Siemiatycki, J. Carretto et F. Malbec, *Bull. Soc. chim. France*, 125 (1962)
- ⁴A. V. Dombrovskii et V. N. Listvan, *Zh. Obsch. Khim.* **37**, 2273 (1967)
- ⁵C. Broquet et M. Simalty, *Tetrahedron Letters* 933 (1972)
- ⁶(a) H. Normant, Th. Cuvigny, J. Normant et B. Angelo, *Bull. Soc. chim. France* 3446 (1965)
(b) H. Normant, Th. Cuvigny, J. Normant et B. Angelo, *ibid.*, 3441 (1965)
- ⁷P. Angibeaud, M. Larcheveque, H. Normant et B. Tchoubar, *ibid.*, 595 (1968)
- ⁸H. Normant, Th. Cuvigny et G. J. Martin, *ibid.*, 1605 (1969)
- ⁹(a) H. J. Ringold et S. K. Malhotra, *Tetrahedron Letters*, 660 (1962), (b) H. J. Ringold et S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3402 (1962)
- ¹⁰(a) J. Colonge et D. Joly, *Ann. Chim.* **18**, 306 (1943); (b) M. D. Farrow et G. A. R. Kon, *J. Chem. Soc.* 2128 (1926)
- ¹¹G. A. R. Kon et R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* 1269 (1929)
- ¹²(a) H. O. House et V. Kramar, *J. Org. Chem.*, **28**, 3362 (1963); (b) H. O. House, M. Gall et H. D. Olmstead, *ibid.*, **36**, 2361 (1971)
- ¹³G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz et R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963)
- ¹⁴G. Sturtz, *Bull. Soc. chim. France* 2349 (1964)
- ¹⁵J. D. Taylor et J. F. Wolf, *J. C.S. Chem. Comm.*, 876 (1972)