

REACTION DE WITTIG-HORNER ENTRE PHOSPHONATES ET CYCLOHEXENONES β -SUBSTITUEES.

Serge GERIBALDI* et Michel ROUILLARD

Laboratoire de Chimie Physique Organique - Université de Nice-Sophia Antipolis
Parc Valrose - 06034 Nice Cedex - France.

(Received in Belgium 23 October 1990)

Abstract : Various procedures were attempted in order to prepare $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated nitriles via the Wittig-Horner reaction of β -substituted cyclohex-2-en-1-ones with diethyl cyanomethyl phosphonate. Among them, the one using NaH as base in refluxing THF gives only the products resulting from carbonyl attack, in good yields. The stereochemistry of the reaction is discussed.

Résumé : Diverses méthodologies décrites dans la littérature, pour réaliser des réactions de Wittig-Horner à partir de phosphonates ont été testées sur des cyclohex-2-én-1-ones diversement substituées en 3. Parmi elles, seul le procédé utilisant NaH comme base dans le THF au reflux conduit uniquement aux produits d'addition 1,2 avec de bons rendements. La stéréochimie de la réaction avec le cyanométhylphosphonate de diéthyle est discutée en fonction de la nature du substituant en 3.

INTRODUCTION

La réaction de Wittig-Horner entre des bases conjuguées de phosphonates ou d'oxydes de phosphines et les composés carbonyles est une alternative particulièrement intéressante de la réaction de Wittig pour la préparation d'oléfines à partir d'une fonction carbonyle^{1,2}. Cependant, si les différentes méthodologies mises au point pour la réaction de Wittig-Horner s'appliquent sans difficulté majeure à la plupart des aldéhydes, des limitations sont très souvent rencontrées avec les cétones saturées. Pour les cétones α,β -insaturées, ces limitations semblent encore plus marquées du fait d'une part, de l'électrophilie plus faible de la fonction carbonyle et d'autre part, de la possibilité d'addition 1,4 de type Michael concurrente de la réaction de simple oléfination (addition 1,2)³⁻⁶.

Ainsi, malgré les progrès obtenus ces vingt dernières années pour cette réaction de Wittig-Horner, aussi bien au niveau de la méthodologie que des réactifs, nous avons pu constater récemment³ qu'à l'exception de la β -ionone⁷⁻¹¹, très peu de travaux ont été décrits dans la littérature, au niveau synthétique, en ce qui concerne les α -énones. Les études entreprises sur des cyclénones simples, à des fins d'études de régiosélectivité 1,2 ou 1,4 sous diverses conditions expérimentales, ont toujours conduit soit à de faibles rendements en produits attendus d'addition 1,2, soit à des mélanges complexes de produits de simples additions 1,2 et 1,4 ou de double addition

RESULTATS ET DISCUSSION

Le protocole mis au point avec **1a** et le cyanométhylphosphonate de diéthyle **2** s'avère être applicable aux cétones **1b-1j** et conduit aux résultats résumés dans le tableau 1. Les réactions, toujours effectuées sous azote au reflux du THF, sauf pour **1b** et **1h**, sont considérées comme terminées dès constatation de la disparition totale de la cétone de départ par CPV ou CCM.

L'absence de toute réaction d'addition de l'anion du phosphonate pour l'énamino cétone **1j** peut s'interpréter par le fort pouvoir électrodonneur du groupement N,N-diéthylamino qui diminue fortement la charge totale nette sur le carbone du carbonyle (+0,902 pour **1b** et +0,794 ou +0,817 pour **1j** respectivement avec Nsp² et Nsp³ par la méthode EHT²²).

Tableau 1. Résultats des réactions de Wittig-Horner réalisées par la méthode NaH-THF avec le cyanométhylphosphonate de diéthyle.

énone	Temps ^a (h)	Rendement brut (%)	Méthode de ^b purification	Rendement après purif.	Produits 3 Z/E ^c
1a	16 ^d	99	dist.(Eb ₁ =100-106°C)	92	62/38
1b	18 ^e	-	dist.(Eb ₁ =30-50°C)	28	40/60
1c	24	98	dist.(Eb ₁₀ =120-122°C)	56	46/54
1d	24	95	CPL	55	63/37
1e	24	96	dist.(Eb _{0,4} =117-120°C)	47	40/60
1f	24	96	CPL	80	50/50
1g	24	98	dist.(Eb _{0,5} =105-110°C)	90	35/65
1h	48 ^e	95	CPL	82	44/56
1i	24	95	CPL (F=111-113°C)	70	47/53
1j	>48	0 ^f	-	-	-

^aAprès addition de l'énone.

^bDistillation = dist. ; Chromatographie Phase Liquide = CPL.

^cRapports mesurés avant purification, par CPV et après purification, par RMN du mélange d'isomères Z et E.

^dRef. 17.

^eRéactions réalisées à température ambiante afin d'éviter les polymérisations.

^fLa cétone de départ a toujours été récupérée dans sa presque totalité.

Les variations des proportions d'isomères Z et E suivant la nature des substituants ne peuvent pas être simplement reliées à leurs effets électroniques et/ou stériques. Par contre, pour un même substituant nous constatons un bilan stéréochimique identique quand on passe d'un solvant à un autre. Ainsi, bien que les rendements en nitriles diéniques soient moins importants à partir de la méthode de Corey et Coll.²⁰ utilisant

l'anion dimsyl dans le DMSO (Tableau 2), nous observons des rapports Z/E équivalents à ceux obtenus par le procédé NaH-THF. Quel que soit le solvant utilisé, il n'y a donc pas une prédominance très marquée de l'un des isomères par rapport à l'autre et ces proportions peuvent être inversées pour des substituants possédant des effets électroniques relativement comparables (par exemple OEt et SEt). Ces observations vont dans le même sens et confirment les conclusions de Seyden-Penne et Coll.^{21,23}, obtenues à partir des aldéhydes aromatiques substitués. Pour le cyanométhyl phosphonate de diéthyle, portant deux hydrogènes en α du groupement nitrile, il y a épimérisation directe et rapide des bêtaïnes intermédiaires. Il est impossible de prévoir une stéréosélectivité de la réaction quel que soit le solvant utilisé. Cette épimérisation est gouvernée par deux facteurs, les effets électroniques du substituant et ses effets stériques. Ces deux facteurs peuvent être complémentaires ou antagonistes; il paraît difficile d'évaluer même qualitativement leurs apports respectifs, d'autant plus que nous avons toujours observé une sensible évolution des proportions des stéréoisomères au cours du temps pendant la réaction. Ainsi les cétones phénylées **1d** et **1i**, sensiblement identiques au niveau stérique conduisent à des proportions inverses d'épimères. Il en est de même pour les cétones **1a** et **1g** dont les effets électroniques vont dans le même sens.

Tableau 2. Résultats des essais pour la réaction de Wittig-Horner réalisée par la méthode NaH-DMSO²⁰.

énone	Température ^a (°C)	Temps ^a (h)	Rendement ^b (%)	Produits 3 Z/E ^c	% énone récupérée
1 b	t.a. ^d	144	0	-	polymérisation
	t.a.	264	"	-	"
	80-85	144	"	-	"
1 c	t.a.	72	45	43/57	22
	80-85	72	78	46/54	6
1 d	t.a.	24	43	59/41	25
1 e	t.a.	120	43	33/67	10

^aAprès addition de l'énone.

^bAprès purification par chromatographie liquide.

^cRapports mesurés avant purification, par CPV et après purification, par RMN du mélange d'isomères Z et E.

^dTempérature ambiante.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les cyclohexénone de départ ont été préparées grâce à l'adaptation de méthodes décrites dans la littérature²².

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman 4210 avec des solutions 0,1M dans CCl_4 , à l'aide d'une cellule à pas variable (épaisseur 0,1mm). Les particularités des spectres IR des nitriles diéniques et en particulier, la position et la forte intensité des bandes d'absorption $\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ont toujours permis de déceler la présence de ces nitriles dès le début des réactions. Cependant, l'étude IR des deux principaux types de vibrateurs ($\text{C}\equiv\text{N}$ et $\text{C}=\text{C}$) dans les deux formes Z et E ne montre pas de différences $\bar{\nu}_{\text{Z}}-\bar{\nu}_{\text{E}}$ suffisamment significatives ($< 0,5\text{cm}^{-1}$) pour permettre l'identification de chacun des deux isomères, et ceci quel que soit le substituant X. Ces nombres d'onde de vibration sont reportés dans le tableau 3.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil RIBERMAG R 10 10 avec une énergie d'ionisation de 70eV (Tableau 3). Les fragmentations sont indépendantes de la stéréochimie Z ou E et aucune différence appréciable ne peut être relevée entre les spectres de deux isomères.

Les spectres de RMN du ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre Varian HA100 en utilisant le tétrachlorométhane comme solvant et le TMS comme référence interne (Tableau 4).

Tableau 3 : Absorptions caractéristiques IR et spectrométrie de masse des nitriles diéniques 3.

Mélanges d'isomères Z et E	$\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ (cm^{-1})	$\bar{\nu}_{\text{C}=\text{C}}$ (cm^{-1})		Spectr. Masse m/z Moléculaire Base (%)		Analyse élémentaire					
						Calculée			Trouvée		
						C	H	N	C	H	N
3a	2210,0	1620,5	1588,0	191 (72)	163	75,39	8,90	7,33	75,26	8,86	7,46
3b	2216,0	1628,5	1587,5	147 (58)	105	81,63	8,84	9,52	81,38	9,02	9,34
3c	2213,0	1639,5	1591,5	161 (75)	119	81,99	9,32	8,70	81,44	9,44	8,67
3d	2212,5	1614,0	1585,5	223 (70)	40	86,10	7,62	6,28	86,14	7,78	6,25
3e	2213,0	1614,0	1586,0	181 (98)	146	66,13	6,61	7,72 ^a	65,77	6,73	7,62
3f	2215,0	1616,5	1589,0	225 (35)	146	53,12	5,31	6,20 ^b	53,23	5,46	5,85
3g	2211,0	1620,5	1595,5	207(100)	207	69,56	8,21	6,76 ^c	69,53	8,25	6,51
3h	2212,0	1636,0	1604,0	237 (55)	129	86,08	8,02	5,91	85,88	8,06	5,88
3i	2215,0	1614,5	1600,5	268 (100)	268	71,64	5,97	10,45	71,56	5,99	10,37

^a Cl : 19,54 (calc.), 19,38 (tr.)

^b Br : 35,40 (calc.), 35,60 (tr.)

^c S : 15,46 (calc.), 15,41 (tr.)

Tableau 4 : Caractéristiques RMN ¹H des nitriles dièniques 3a-3i.

Nitriles dièniques	RMN ¹ H δ(ppm) ^a
3a Z ^b 0,99	5,77 (1H, s large) H-2; 4,80 (1H, s large) H-1'; 3,85 (2H, q, J= 7,0 Hz) CH ₂ de OC ₂ H ₅ ; 2,35 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,11 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,37 (3H, t, J=7,0 Hz) CH ₃ de OC ₂ H ₅ ; (6H, s) 2CH ₃ -5.
3a E ^b 1,04	5,36 (1H, s large) H-2; 4,63 (1H, s large) H-1'; 3,98 (2H, q, J= 7,0 Hz) CH ₂ de OC ₂ H ₅ ; 2,13 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,08 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,33 (3H, t, J=7,0 Hz) CH ₃ de OC ₂ H ₅ ; (6H, s) 2CH ₃ -5.
3b Z	6,65 (1H, dt, J=10Hz et J=1,5 Hz) H-2; 6,20 (1H, dt, J=10Hz et J=4 Hz) H-3; 4,93 (1H, s large) H-1'; 2,19 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,08 (2H, m) CH ₂ -4; 0,96 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3b E	6,18 (1H, dt, J=10Hz et J=1,5 Hz) H-2; 6,12 (1H, dt, J=10Hz et J=4 Hz) H-3; 5,07 (1H, s large) H-1'; 2,41 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,09 (2H, m) CH ₂ -4; 1,00 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3c Z	6,43 (1H, s large) H-2; 4,80 (1H, s large) H-1'; 2,12 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,98 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,90 (3H, s large) CH ₃ -3; 0,94 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3c E	5,96 (1H, s large) H-2; 4,92 (1H, s large) H-1'; 2,33 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,97 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,83 (3H, s large) CH ₃ -3; 0,99 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3d Z	entre 7,55 et 7,20 (5H, m) C ₆ H ₅ -3; 7,03 (1H, s large) H-2; 4,97 (1H, s large) H-1'; 2,44 (2H, s large) CH ₂ -4; 2,23 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,03 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3d E	entre 7,55 et 7,20 (5H, m) C ₆ H ₅ -3; 6,56 (1H, s large) H-2; 5,13 (1H, s large) H-1'; 2,44 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,44 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,08 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3e Z	6,83 (1H, s large) H-2; 4,98 (1H, s large) H-1'; 2,38 (2H, s large) CH ₂ -4; 2,19 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,04 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3e E	6,37 (1H, s large) H-2; 5,11 (1H, s large) H-1'; 2,41 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,38 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,08 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3f Z	6,98 (1H, s large) H-2; 4,93 (1H, s large) H-1'; 2,50 (2H, s large) CH ₂ -4; 2,18 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,03 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3f E	6,55 (1H, s large) H-2; 5,07 (1H, s large) H-1'; 2,50 (2H, s large) CH ₂ -4; 2,41 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,08 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3g Z	6,35 (1H, s large) H-2; 4,73 (1H, s large) H-1'; 2,39 (2H, q, J= 7,0 Hz) CH ₂ de SCH ₂ CH ₃ ; 2,18 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,13 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,39 (3H, t, J=7,0 Hz) CH ₃ de SCH ₂ CH ₃ ; 0,98 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3g E	5,92 (1H, s large) H-2; 4,90 (1H, s large) H-1'; 2,82 (2H, q, J= 7,0 Hz) CH ₂ de SCH ₂ CH ₃ ; 2,40 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,13 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,33 (3H, t, J=7,0 Hz) CH ₃ de SCH ₂ CH ₃ ; 1,03 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3h Z	entre 7,50 et 7,20 (5H, m) C ₆ H ₅ ; 6,57 (1H, s large) H-2; 4,85 (1H, s large) H-1'; 3,43 (2H, s large) CH ₂ -3; 2,09 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,88 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,01 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3h E	entre 7,50 et 7,20 (5H, m) C ₆ H ₅ ; 5,98 (1H, s large) H-2; 4,93 (1H, s large) H-1'; 3,36 (2H, s large) CH ₂ -3; 2,33 (2H, d, J= 1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,88 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,07 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3i Z	8,22 (2H, d, J=9 Hz) H ortho/nitro du C ₆ H ₄ ; 7,62 (2H, d, J=9 Hz) H méta/nitro du C ₆ H ₄ ; 7,1 (1H, s large) H-2; 5,15 (1H, s large) H-1'; 2,50 (2H, s large) CH ₂ -4; 2,31 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 1,08 (6H, s) 2CH ₃ -5.
3i E	8,20 (2H, d, J=9 Hz) H ortho/nitro du C ₆ H ₄ ; 7,54 (2H, d, J=9 Hz) H méta/nitro du C ₆ H ₄ ; 6,69 (1H, s large) H-2; 5,29 (1H, s large) H-1'; 2,53 (2H, d, J=1,5 Hz) CH ₂ -6; 2,50 (2H, s large) CH ₂ -4; 1,13 (6H, s) 2CH ₃ -5.

^a d=doublet; dt=doublet détriplé; m=multiplet; s=singulet; ^b Ref.17

Procédé général pour la réaction de Wittig-Horner utilisant NaH-THF.

Il s'agit du protocole mis au point pour l' α -énone **1a**¹⁷. L'avancement des réactions est contrôlé par CPV (Carbowax 20M, 10%, 2m, température colonne de 130 à 170°C selon la cétone de départ) pour **1a-1c** et **1e-1g**, et par CCM (silice, éluant Benzène-Méthanol : 99/1) pour **1d**, **1h** et **1i**. Les produits bruts de réaction sont distillés lorsque cela est possible (quantité suffisante ou point d'ébullition peu élevé; voir tableau 1) ou purifié par CPL (silice, éluant Benzène-Méthanol : 99/1).

Procédé général pour la réaction de Wittig-Horner utilisant l'anion dimsyl.

Dans un ballon tricol de 100ml, muni d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un piège à chlorure de calcium, d'une arrivée d'azote, d'une ampoule de coulée et d'une agitation magnétique, on place 0,48g (20mmol.) d'hydruide de sodium (suspension 55-60% dans l'huile) et 20ml de DMSO. Le mélange réactionnel est chauffé aux environs de 70°C jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène ait cessé (environ 25mn). Après avoir laissé revenir à température ambiante la suspension de carbanion ainsi formée, 3,54g (20mmol.) de phosphonate **2** dans 20ml de THF sont additionnés lentement, la réaction étant exothermique; l'agitation à température ambiante est maintenue pendant 1h après la fin de l'addition. On ajoute alors 17mmol. de cyclohexénone diluées dans 20ml d'un mélange DMSO-THF (1/1). L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux du THF jusqu'à ce qu'il n'y plus d'évolution du bilan réactionnel observable par CPV ou CCM.

REFERENCES

1. BOUTAGY, J. ; THOMAS, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.
2. ETEMAD-MOGHADAM, G. ; SEYDEN-PENNE, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5153.
3. DUVAL, D. ; GERIBALDI, S. dans *The Chemistry of Enones* ; PATAI, S. , RAPPOPORT, Z. , Eds. ; John Wiley & Sons Ltd. : New-York,1989, pp.355-469; et refs citées.
4. FREEMAN, J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 538.
5. BERGMANN, E.D. ; SOLOMONOVICI, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2675.
6. CASTELLS, J. ; FONT, J. ; IBARRA, T. ; LLITJOS, A. ; MORENO-MANAS, M. *An. Quim.*, **1978**, *74*, 773.
7. ISLER, O. , Ed., *Carotenoïds* ; Birkhäuser Verlag : Basel et Stuttgart, 1971.
8. CAMPS, J. ; FONT, J. ; de MARCH, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2493.
9. DUGGER, R.W. ; HEATHCOCK, C.H. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 509.

10. ETEMAD-MOGHADAM, G. ; SEYDEN-PENNE, J. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 565.
11. ETEMAD-MOGHADAM, G. ; SEYDEN-PENNE, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 448.
12. COSSENTINI, M. ; DESCHAMPS, B. ; NGUYEN TRONG ANH ; SEYDEN-PENNE, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 409.
13. DESCHAMPS, B. ; SEYDEN-PENNE, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 413.
14. DESCHAMPS, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2009.
15. MARTIN, S.F. ; PHILLIPS, G.W. ; PUCKETTE, T.A. ; COLAPRET, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5866.
16. de JONG, B.E. ; de KONING, H. ; HUISMAN, H.O. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, *100*, 410.
17. KHAZARIAN, J. ; GERIBALDI, S. ; FERRERO, L. ; ROUILLARD, M. ; AZZARO, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1817.
18. BOSE, A.K. ; RAMER, R.M. *Steroids* **1968**, *11*, 27.
19. CONDOM, R. ; DUVAL, D. ; EMILIOZZI, R. *Compt. Rend. Acad. Sci., Série C, Fr.* **1973**, *273*, 303.
20. GREENWALD, R. ; CHAYKOVSKY, M. ; COREY, E.J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128.
21. DESCHAMPS, B. ; LEFEBVRE, G. ; SEYDEN-PENNE, J. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4209.
22. GERIBALDI, S. *Thèse d'Etat*, Université de Nice ,1979.
23. DESCHAMPS, B. ; LEFEBVRE, G. ; REDJAL, A. ; SEYDEN-PENNE, J. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2437.