

Nouvelle approche vers les β -céto-phosphonates

VII. NOUVELLE APPROCHE VERS LES BÉTA-CÉTO-PHOSPHONATES.

Au cours de nos recherches sur la polycyclisation anionique, nous avons été amené à utiliser des phosphonates diversement substitués, plus particulièrement, des β -céto-phosphonates. Malheureusement, peu de méthodes de synthèses pratiques et efficaces de ce type de phosphonates existent. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de développer une nouvelle méthodologie qui sera présentée dans ce chapitre.

VII.1. REVUE DE LA LITTÉRATURE.

VII.1.1. Introduction.

Les dernières décennies ont vu le développement de nombreuses applications de composés organophosphorés. Il n'y a pas de doutes qu'en chimie organique, la réaction de Wittig⁶¹, qui permet de former des alcènes **374** à partir d'ylures de phosphore **373** et de composés carbonylés **372**, et son analogue utilisant des phosphonates, jouent un rôle important. Cette dernière transformation, aussi appelée oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons, met en jeu l'anion d'un phosphonate. Celui-ci réagit avec un aldéhyde ou une cétone pour former les oléfines correspondantes et l'anion du dialkyl phosphate (Schéma 95).

L'oléfination de Wittig est devenue l'une des méthodes les plus fréquemment utilisées lors de la formation d'alcènes à partir de composés carbonylés.

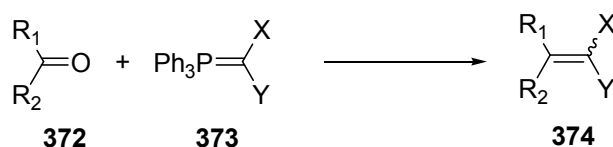


Schéma 95

La sélectivité (*E*) ou (*Z*) peut être contrôlée par le choix de l'ylure, du composé carbonylé et des conditions réactionnelles (comme le solvant et la base utilisée lors de la déprotonation du phosphorane). En règle générale, l'utilisation d'un ylure non stabilisé (X et Y = H ou des substituants alkyles), de co-solvants dissociants et de solvants polaires aprotiques, favorise la formation de l'alcène (*Z*) lors de l'oléfination des aldéhydes. Par contre, la synthèse d'oléfines (*E*) à partir d'ylures non stabilisés peut être effectuée par la méthode modifiée de Schlosser⁶².

Toutefois, l'inconvénient majeur de l'oléfination de Wittig est la formation de l'oxyde de triphénylphosphine comme sous-produit de réaction. Bien souvent, sa présence rend difficile la purification de l'oléfine. De plus, les ylures de phosphore stabilisés sont peu réactifs vis-à-vis des cétones.

⁶¹ Revue: Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. Kelly, S.E. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press; **1991**, p755.

⁶² Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 126.

En 1958 et 1959, L. Horner *et al.*⁶³ démontrèrent que les anions phosphorylés stabilisés **375** et **376** réagissaient avec les aldéhydes et les cétones pour former les oléfines **378** correspondantes et des sous-produits **379**, **380** solubles dans l'eau (Schéma 96).

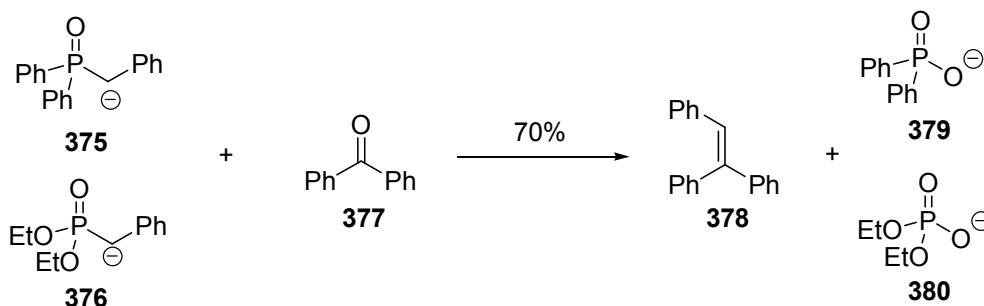


Schéma 96

Quelques années plus tard, W.S Wadsworth et W.D. Emmons publièrent un article qui généralisa et popularisa l'utilisation des phosphonates pour la synthèse d'oléfines⁶⁴. Cette réaction est donc, à juste titre, appelée réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).

Il est couramment accepté que le mécanisme de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons suit le schéma 97:

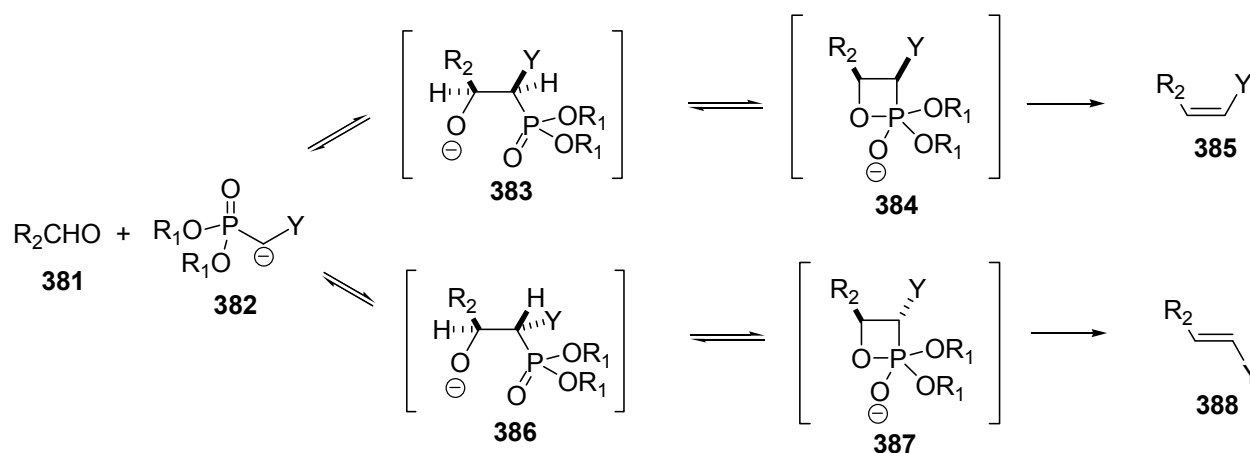


Schéma 97

L'anion du phosphonate **382** s'additionne à l'aldéhyde **381** pour donner un mélange d'adduits érythro **383** et thréo **386** qui peuvent se décomposer *via* les cycles à quatre chaînons intermédiaires **384** et **387** conduisant aux oléfines **385** et **388**. L'élimination est stéréospécifique; l'isomère érythro conduit à l'oléfine (*Z*) tandis que l'isomère thréo conduit à l'oléfine (*E*). Le rapport *E/Z* dépend principalement de la nature du phosphonate.

⁶³ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H.G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klarhre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.

⁶⁴ Wadsworth, W.S.; Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

L'inconvénient majeur de la réaction de HWE est que la présence de groupes stabilisants (CO_2^- , CO_2R , COR , CN , Aryle, vinyle, SR , SO_2R ,...) est requise en position α pour que l'oléfine ainsi obtenue possède donc généralement la stéréochimie (*E*). A ce jour, très peu d'exemples de l'utilisation de phosphonates non stabilisés ont été décrits dans la littérature.

VII.1.2. Synthèse

La méthode la plus communément utilisée est la réaction de Michaelis-Arbuzov⁶⁵, mettant en jeu une trialkyle phosphite et un halogénure d'alkyle **389**. La réaction procède en deux étapes : addition du phosphore sur l'électrophile **389** et formation du sel de phosphonium **390** qui subit, à reflux une déalkylation, conduisant au phosphonate **391** correspondant. La méthode de Michaelis-Becker⁶⁶, quant à elle, procède par substitution nucléophile avec l'anion de la diméthylphosphite **392**, souvent formé par traitement de **392** avec l'hydruide de sodium. Il s'agit de deux méthodes de choix pour la synthèse de β -ester-phosphonates **391** (Schéma 98).

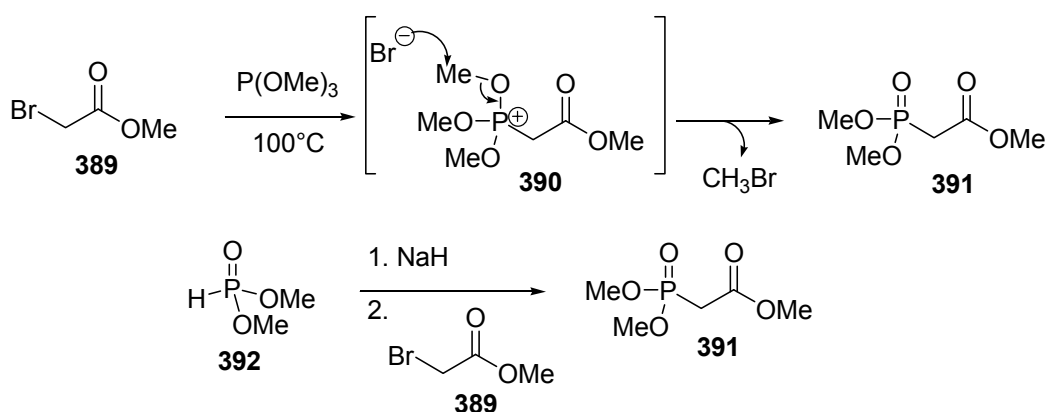


Schéma 98

Toutefois, ces méthodes sont difficilement applicables à la synthèse des β -céto-phosphonates. En effet, le traitement de l' α -chloro-cétone **393** par la triméthyle phosphite conduit principalement à un réarrangement de Perkow⁶⁷ qui fournit l'énolate de phosphore **396** correspondant. Cette réaction peut être évitée par l'utilisation de l'iodure **397**, comme l'ont décrit Noyori *et al.*⁶⁸, qui permet la formation du phosphonate **398** désiré. L'inconvénient de cette méthode est bien évidemment l'accès parfois difficile aux α -iodo-cétones, souvent moins stables. Cette méthode est principalement utilisée pour la synthèse du phosphonate **398** (Schéma 99).

⁶⁵ Bhattacharya, A.K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 415.

⁶⁶ Worms, K.H.; Sejmndt-Dunker, M. in *Organic Posphorous Compounds*; New York; **1976**, 7, 27.

⁶⁷ Borowitz, G.B.; Borowitz, I.J. *Handb. Organophosphorous Chem.* **1992**, 115.

⁶⁸ Kitamura, M.; Tokunga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931.

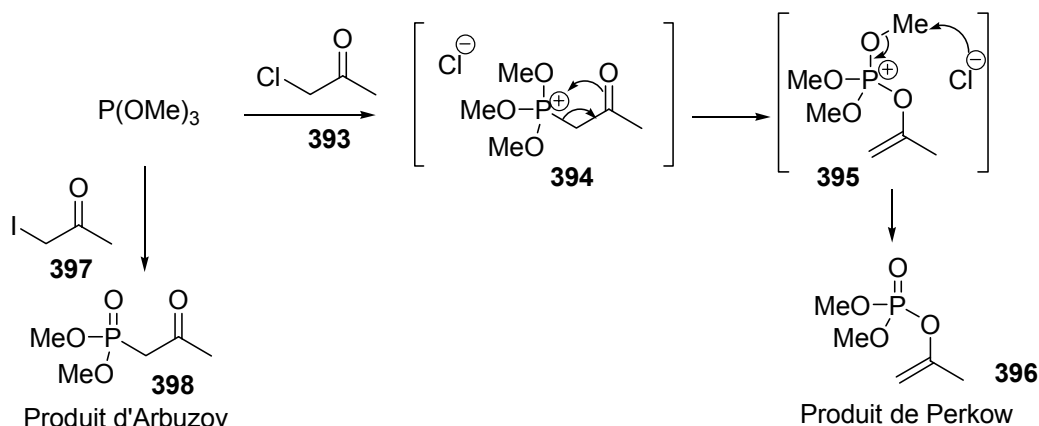


Schéma 99

La technique la plus fréquemment utilisée pour la préparation de β -cétos-phosphonates est la simple condensation de Dieckmann de l'anion du méthyl phosphonate **399** avec un ester **400**. Malheureusement, la plupart du temps, ces conditions nécessitent l'emploi d'un excès de nucléophile, résultant souvent dans une seconde addition du nucléophile sur la cétone ainsi formée et l'obtention de l'alcool tertiaire correspondant. De plus, les rendements décrits dans la littérature sont parfois difficiles à reproduire⁶⁹ (Schéma 100).

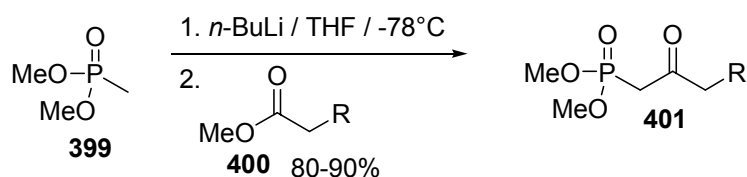


Schéma 100

Une autre méthode couramment utilisée implique l'addition de l'anion du méthyl phosphonate **399** sur les chlorures d'acide⁷⁰. Malheureusement, cette méthode est réputée très difficile à mettre en œuvre et à reproduire. Bien souvent, les rendements restent bien inférieurs à ceux décrits dans la littérature (Schéma 101).

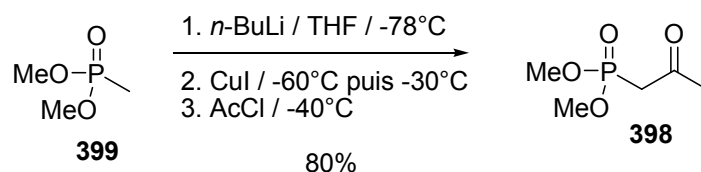


Schéma 101

Suite à une étude bibliographique importante, nous avons trouvé un article intéressant de B. Castro *et al.*⁷¹ qui ont montré qu'il était possible de faire réagir l'anion du phosphonate **399** avec l'amide de Weinreb **402**⁷², qui a la particularité d'empêcher l'attaque d'un second nucléophile par la formation d'un intermédiaire tétraédrique stabilisé. Grâce à cette méthode,

⁶⁹ Sampson, P.; Roussi, V.; Drtina, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2525.

⁷⁰ Savignac, P.; Mathy, F. *Tetrahedron. Lett.* **1976**, 2829.

⁷¹ Dufour, M.-N.; Jouin, P.; Poncet, J.; Pantaloni, A.; Castro, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, *11*, 1895.

⁷² Nahm, S.; Weinreb, M. *Tetrahedron. Lett.* **1981**, *22*, 3815.

le phosphonate substitué **403** a été synthétisé avec 83% de rendement sans aucune racémisation (Schéma 102).

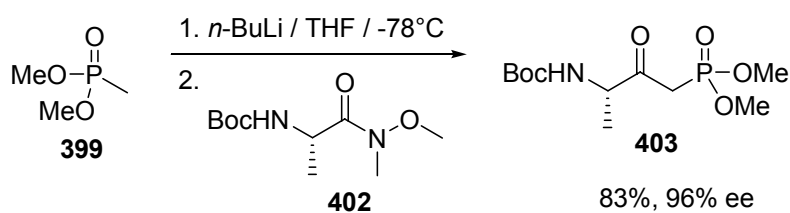


Schéma 102

A ce jour et à notre connaissance, cette méthode apparemment efficace et particulièrement élégante n'a pas été exploitée sur d'autres substrats. C'est pourquoi nous avons décidé de l'étudier plus en détail. Nous décrirons ainsi la synthèse de divers amides de Weinreb ainsi leur transformation subséquente en β -cétos-phosphonates.

VII.1.3. Résultats et discussion.

Dans un premier temps, en collaboration avec Fabio Lucaccioni, nous avons synthétisé un large panel d'amides de Weinreb **405** en partant des acides **404** correspondants. Nous avons décidé d'utiliser le carbonyl diimidazole (CDI) comme agent d'activation des acides de départ. En effet, celui-ci est connu pour être particulièrement doux et, de plus, il est facile à manipuler. Le chlorhydrate de l'amine de Weinreb est alors ajouté, suivi d'une quantité équimolaire de triéthylamine. Théoriquement, l'équivalent d'imidazole résiduel de l'activation au CDI devrait être suffisant pour libérer l'amine secondaire de son sel. Il s'est malgré tout avéré que la triéthylamine était nécessaire pour que la réaction se déroule correctement. Divers amides de Weinreb ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 103, Tableau 1).

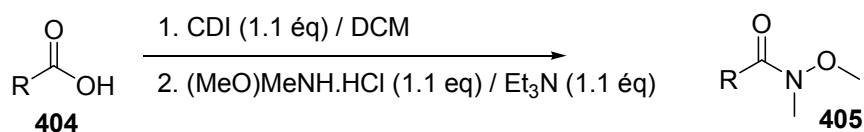
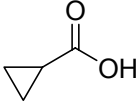
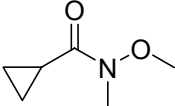
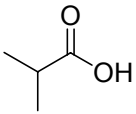
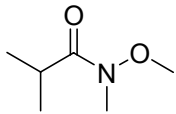
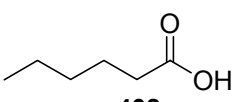
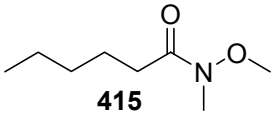
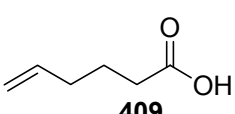
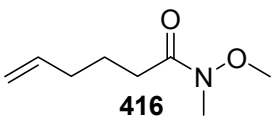
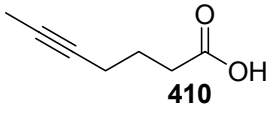
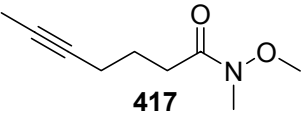
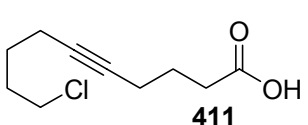
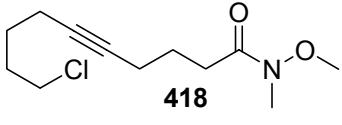
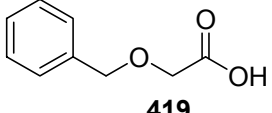
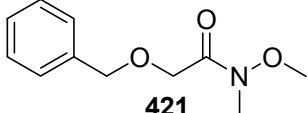
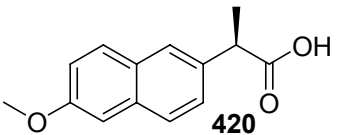
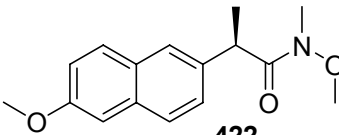


Schéma 103

Tableau 1

Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	<chem>CC(=O)OH</chem> 405	<chem>CC(=O)N(C)OC</chem> 412	92%

2	 406	 413	76%
3	 407	 414	90%
4	 408	 415	83%
5	 409	 416	97%
6	 410	 417	86%
7	 411	 418	70%
8	 419	 421	78%
9	 420	 422	95%

La méthode utilisée pour synthétiser les amides de Weinreb s'étant avérée être très efficace, nous avons dès lors testé la réaction d'addition de l'anion du diméthyl méthyl phosphonate.

Dans un premier temps, la déprotonation du diméthyl méthyl phosphonate **399** a été effectuée à -78°C dans le THF. Il est à noter qu'il est impératif de rester en dessous de -60°C .

En effet, il est bien connu que les anions phosphoryles **423** peuvent former les dimères **426** correspondants par auto-condensation⁷³ (Schéma 104).

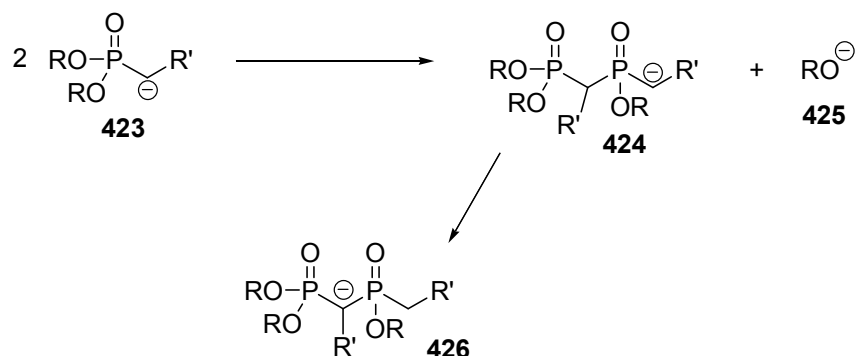


Schéma 104

Le dimère **426** est d'ailleurs lui-même un partenaire efficace pour la réaction de HWE. Il conduit aux vinyl phosphonates **427** et phosphinates **429** (Schéma 105).

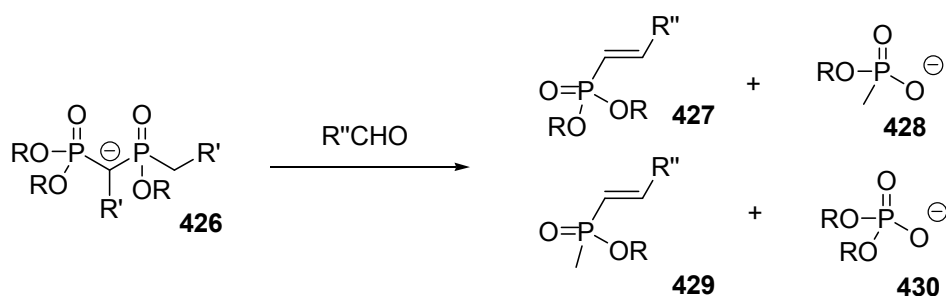


Schéma 105

Le diméthyl méthyl phosphonate **399** a donc été déprotoné par un équivalent de *n*-BuLi dans le THF à -78°C . Après 20 minutes, l'anion précipite puis les amides de Weinreb **405** ont été additionnés goutte-à-goutte. L'intermédiaire tétraédrique **431** est ensuite traité par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl pour obtenir les β -cétos-phosphonates **401** désirés avec d'excellents rendements (Schéma 106, Tableau 2).

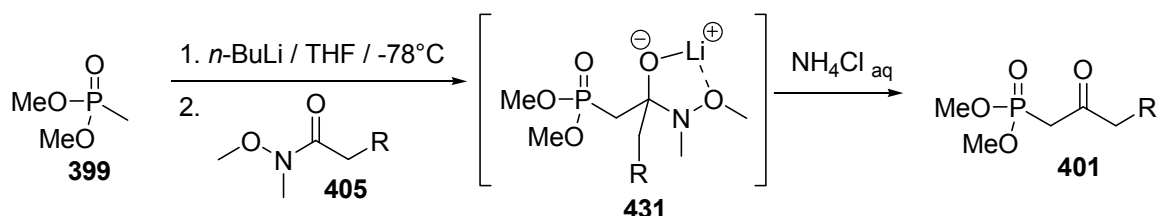
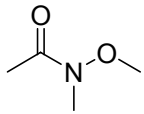
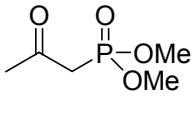
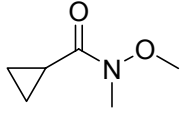
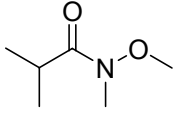
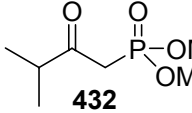
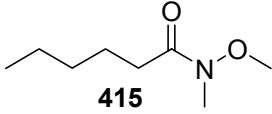
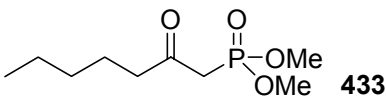
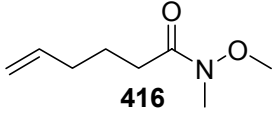
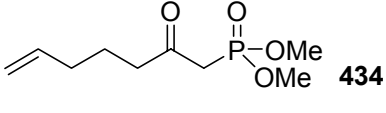
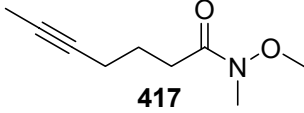
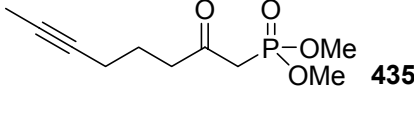
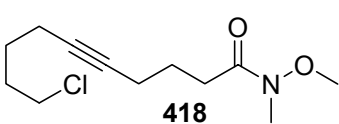
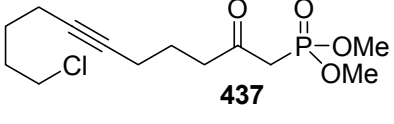
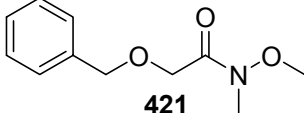
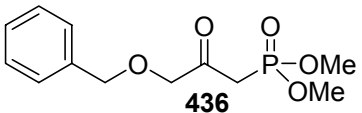
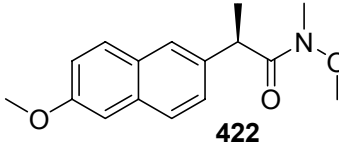
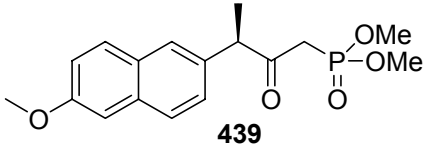


Schéma 106

⁷³ Teulade, M.P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E.E.; Collignon, N. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 312, 283.

Tableau 2

Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)
1	 412	 398	75%
2	 413	-	0%
3	 414	 432	85%
4	 415	 433	91%
5	 416	 434	79%
6	 417	 435	85%
7	 418	 437	81%
8	 421	 436	98%
9	 422	 439	91%

Fort de ces excellents résultats et possédant maintenant une nouvelle méthode générale et relativement versatile de préparation de β -céto-phosphonates variés, nous pouvons à présent nous consacrer à une étude plus systématique de la polycyclisation anionique.