

This article was downloaded by:  
On: 30 January 2011  
Access details: Access Details: Free Access  
Publisher Taylor & Francis  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### LA REACTION DE WITTIG-HORNER EN MILIEU HETEROGENE IV: PERFORMANCES COMPAREES DE BASES FAIBLES TELLES QUE $K_2CO_3$ , ET $KHCO_3$ , DANS L'EAU OU DES SOLVANTS ANHYDRES

Jean Villieras<sup>a</sup>; Monique Rambaud Et<sup>a</sup>; Bernard Kirschleger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculté des Sciences, Laboratoire de Chimie Organique Physique, ERA 315, Nantes Cedex, France

**To cite this Article** Villieras, Jean , Et, Monique Rambaud and Kirschleger, Bernard(1983) 'LA REACTION DE WITTIG-HORNER EN MILIEU HETEROGENE IV: PERFORMANCES COMPAREES DE BASES FAIBLES TELLES QUE  $K_2CO_3$ , ET  $KHCO_3$ , DANS L'EAU OU DES SOLVANTS ANHYDRES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 14: 3, 385 – 391

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648308073272

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308073272>

## PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# LA REACTION DE WITTIG-HORNER EN MILIEU HETEROGENE IV: PERFORMANCES COMPAREES DE BASES FAIBLES TELLES QUE $K_2CO_3$ ET $KHCO_3$ , DANS L'EAU OU DES SOLVANTS ANHYDRES

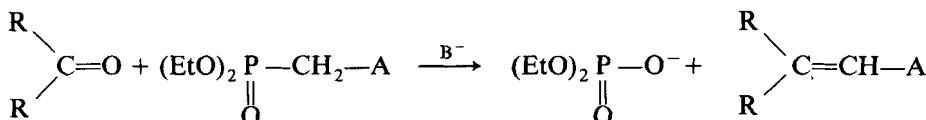
JEAN VILLIERAS, MONIQUE RAMBAUD et  
BERNARD KIRSCHLEGER

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, ERA 315, Faculté des Sciences,  
F 44072 Nantes Cedex, France*

The Wittig-Horner reaction has been explored with phosphonates  $(RO)_2P=CH-A$  ( $A = COOR^2$ ,

$CO-R^2$ , CN) with  $K_2CO_3$  or  $KHCO_3$  as bases in water or anhydrous solvents such as THF, toluene and  $CH_2Cl_2$ , with or without phase-transfer catalysis. The scope and limitations of these procedures, which can give excellent yields (75-100%), have been compared. Olefins are formed with E geometry for  $A = COOEt$ ,  $CO-R^2$  ( $R' = H$ ) and as mixtures of E/Z compounds for  $A = CN$ . Side reactions (i.e. crotonization, isomerization, saponification, Knoevenagel and Cannizzaro reactions) can be eliminated using reaction conditions modified for each case. Optimum times and temperatures of the reactions have been determined for improved yields. The use of a two phase liquid-liquid system in water without solvent often gives excellent yields ( $A = COOEt$ ,  $COR^2$ , CN). However, benzaldehyde gives almost quantitative yields ( $A = COOEt$ ) in a solid-liquid heterogenous medium in boiling toluene using solid  $K_2CO_3$  or  $KHCO_3$ , with or without phase-transfer catalysis to accelerate the reaction. This last procedure, which should simplify the further work-up of the reaction, is not attractive with aliphatic linear aldehydes and requires our further attention.

La réaction de Wittig-Horner est un puissant outil de la synthèse d'oléfines fonctionnelles qui complète avantageusement les possibilités offertes par la réaction de Wittig<sup>1</sup> tant du point de vue géométrique, que par son aspect économique, la mole de triéthylphosphite étant trois fois moins onéreuse que celle de triphénylphosphine

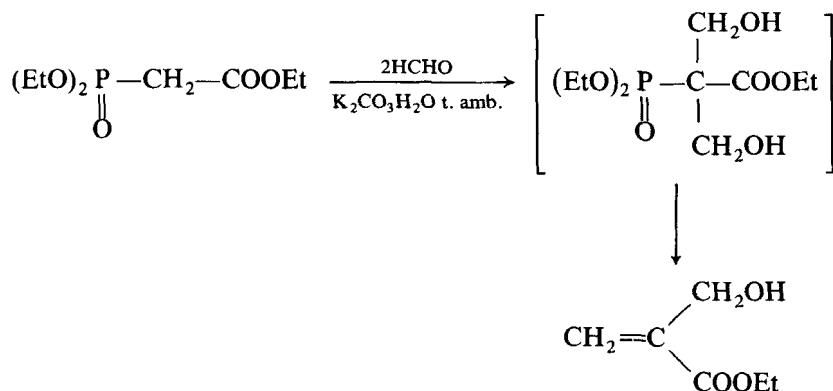


Cette réaction a été mise au point en milieu aprotique (THF, DME, DMF, HMPT, dioxane) ou anhydre (alcools) en présence de bases fortes (NaH,  $NaNH_2$ , RONa, TBuOK).<sup>1</sup> Ces dernières années de nombreuses publications font état de tentatives de mise au point de ces réactions par transfert de phase (liquide-liquide ou liquide-solide).<sup>2-4</sup> Cependant l'utilisation de bases aqueuses comme la soude conduit souvent à la formation d'impuretés résultant de réactions secondaires soit sur la matière première, soit sur le produit final (saponification, isomérisation, réactions de Knoevenagel, Cannizzaro). Récemment le fluorure de potassium dihydraté a été utilisé avec succès pour  $A = CN$ ,  $COOEt$  avec ou sans catalyseur de transfert de

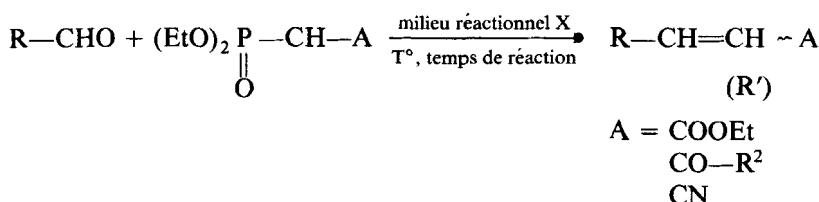
phase.<sup>3</sup> L'influence d'une quantité d'eau limitée sur la réactions de Wittig et Wittig-Horner a été mise en évidence pour des réactions en milieu hétérogène solide-liquide.<sup>3,4</sup>

Ayant été confronté au problème de la synthèse d'oléfines polyfonctionnelles devant être effectuée en milieu aqueux (utilisation d'aldéhydes en solution aqueuse) en présence de bases faibles telles  $K_2CO_3$  ou mieux  $KHCO_3$  nous avons entrepris une étude systématique de l'emploi de ces bases très bon marché en milieu biphasique.

Au cours d'une étude de la synthèse de l' $\alpha$ -hydroxyméthylacrylate d'éthyle<sup>5</sup> nous avions constaté que des bases très faibles telles que le carbonate de potassium et l'hydrogénocarbonate de potassium pouvaient être utilisées avec avantage en milieu aqueux.



Dans cette communication nous nous proposons de commenter nos premiers résultats relatifs à l'extension de ce milieu réactionnel dans le cas général de la réaction de Wittig-Horner.



Nous avons étudié l'influence de divers milieux réactionnels biphasiques liquide-liquide ou solide-liquide.

- A solution aqueuse de  $K_2CO_3$  6-10 Molaire
- B solution aqueuse de  $KHCO_3$  6-10 Molaire
- C  $K_2CO_3$  solide + toluène + Aliquot R336

- C'  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solide + toluène
- D  $\text{KHCO}_3$  solide + toluène + Aliquot R336
- D'  $\text{KHCO}_3$  solide + toluène
- E  $\text{KHCO}_3$  solide + THF

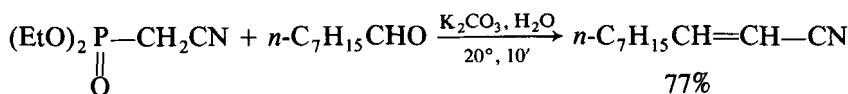
La partie de nos résultats que nous faisons figurer dans le tableau illustre les possibilités offertes par ces milieux réactionnels.

La réaction de Wittig-Horner peut être effectuée avec des rendements très élevés en milieu hétérogène aqueux en l'absence de tout solvant en utilisant en général  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme base. L'emploi de  $\text{KHCO}_3$ , base très faible, permet d'éliminer les réactions de crotionisation des aldéhydes aliphatiques saturés observées par ailleurs de façon importante dans le cas où  $\text{A} = \text{COOEt}$ . Il retarde en outre la destruction du phosphonate de départ par saponification.

Les temps de contact et les températures réactionnelles nécessaires pour des rendements optima varient avec l'acidité du proton du phosphonate ( $\text{CN}\text{--CO--R}^2\text{--COOEt}$ ) et l'électrophilie des composés carbonylés opposés.

Les hydrates d'aldéhyde sont utilisables avec intérêt en milieu aqueux ( $\text{HCHO}$ ,  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ ).

En milieu biphasique solide-liquide la réaction Wittig-Horner est particulièrement rentable avec un aldéhyde aromatique (rendement pratiquement quantitatif pour  $\text{A} = \text{COOEt}$ ). L'utilisation de tels milieux n'est cependant pas aussi efficace avec les aldéhydes aliphatiques bien qu'acceptable dans le cas du triéthyl phosphonoacétate. Pour  $\text{A} = \text{CN}$  la réaction de Knoevenagel entre en compétition comme avec  $\text{KF}$ ,  $2\text{H}_2\text{O}$ .<sup>3</sup> Cette réaction secondaire n'intervient pas en milieu biphasique aqueux où le nitrile  $\alpha$  éthylénique est obtenu avec un rendement de 77% en mélange  $\text{E/Z} = 77/23$ .



77%

$\text{E/Z} = 77/23$

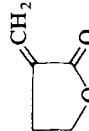
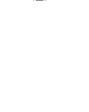
L'emploi de THF rallonge considérablement les temps de contact et n'apporte pas de meilleures solutions pour les cas où les rendements sont moyens. On ne note pas d'évolution réactionnelle à reflux de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En milieu hétérogène solide-liquide, il semble donc que le paramètre important soit la température de la réaction et non pas un effet quelconque de solvatation. Il faut cependant noter l'effet accélérateur des sels d'ammonium quaternaires tels l'aliquat R336 qui doit intervenir au niveau de l'attaque à l'interface  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (ou  $\text{KHCO}_3$ )-Toluène favorisant ainsi la formation de l'anion **4**  $(\text{EtO})_2\underset{\text{O}}{\text{P}}=\text{CH--A}^\ominus$ . En milieu aqueux la formation de cet anion est très

nettement favorisée, les phosphonates étudiés étant partiellement solubles dans l'eau (agents de transfert de phase) et solubilisant par ailleurs les composés carbonylés.

Etant donné les acidités des phosphonates et la faiblesse des bases utilisées, ces réactions ne sont possibles que si l'anion **4** formé (réaction lente) entre rapidement

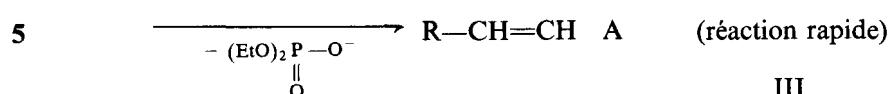
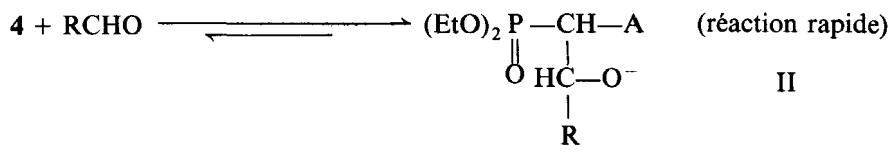
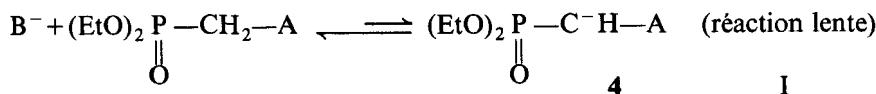
$(EtO)_2P-CH_2A + R-CHO$	conditions réactionnelles	$R-CH=CH \sim A$	
		T, t	C
$K_2CO_3$ ou $KHCO_3$			

Phosphonate	Composé Carbonylé	Réactionnel	Millieu	Température (temps de réaction)	R. dt%	Olefine
$\text{EtO}_2\text{P}=\text{CH}_2\text{COOEt}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CHO}$	A	100° (10')	75,5		
		B	100° (1 h)	75		
		C	110° (15')	96,5		
		D	110° (15')	91		
		D'	110° (1 h)	91		
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{--CHO}$	$\text{A}$	E	70° (2 h)	87		
		A	100° (10')	64		
		B	100° (40')	76		
		D'	110° (20')	75		
$\text{EtO}_2\text{P}=\text{CH}_2\text{--CO--CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CHO}$	A	100° (10')	95		
		A	20° (18 h)			
		B	100° (1 h)	100		
				88		
					89,5	
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{--CHO}$	$\text{A}$	A	100° (5')			
		A	20° (18 h)			
		B	100° (1 h)			
		C	110° ( $\frac{1}{2}$ h)			
		D'	110° ( $\frac{1}{2}$ h)			
$\text{EtO}_2\text{P}=\text{CH}_2\text{--CO--CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CHO}$				73,5	
					51,5	
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{--CHO}$	$\text{E}$				60	
					70° (3 h)	
$\text{EtO}_2\text{P}=\text{CH}_2\text{--CO--CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CHO}$				74,5	

<b>3</b>	$(EtO)_2P-\overset{\parallel}{C}H_2-CN$	$C_6H_5-CHO$	A	20° (10')	77,5	$C_6H_5CH=CH-CN$ (E/z = 80/20)
			D'	110° (5')	82	(E/z = 60/40)
			A	20° (10')	77	(E/z = 77/23)
			C'	110° (15')	50,7	$n-C_7H_{15}-CH=CH-CN$ (E/z = 68/32)
			D'	110° (10')	31	(E/z = 73/27)
			E	70° (1 h)	33	(E/z = 68/32)
<hr/>						
<b>1</b>	HCHO aqueux	A	30° (10')	77	$CH_2=C\begin{array}{l} CH_2OH \\   \\ COOEt \end{array}$	
	$CCl_3CH(OH)_2$	A	20° (15 h)	69	$CCl_3CH=CH-COOEt$ (E)	
<hr/>						
$(MeO)_2P-\overset{\parallel}{C}H_2CO_nC_3H_7$	HCHO aqueux	A	20° (20')	62,5	$CH_2=C\begin{array}{l} CH_2OH \\   \\ CO-nC_3H_7 \end{array}$	
<hr/>						
	$PO(OEt)_2$	HCHO aqueux	A	0° (15')	74	
			B	20° (1/2 h)	63	

<sup>a</sup>Formation compétitive du composé résultant de la réaction de Knoevenagel en milieu solide-liquide  $n-C_7H_{15}-CH=C\begin{array}{l} CN \\ | \\ P(O)(OEt)_2 \end{array}$  (36% de rendement dans les conditions D').

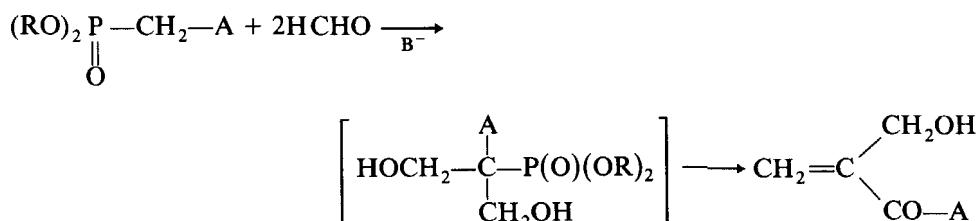
en réaction avec le composé carbonylé (aldolisation) suivi immédiatement de l'élimination du groupe diéthylphosphosphate.



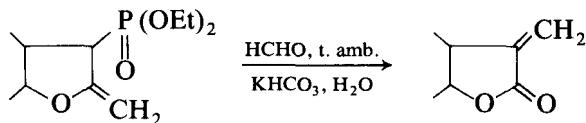
On comprend alors la très grande influence de l'acidité des phosphonates sur le cours de la réaction, qui favorise la réaction 1 ( $\text{CN} \backslash \text{CO}-\text{R}^2 \backslash \text{COOEt}$ ) la deuxième étape étant réglée par l'électrophilie du composé carbonylé antagoniste. Un ralentissement de l'une des deux dernières étapes entraînant soit l'absence de réaction (électrophile peu réactif) soit l'apparition de réactions secondaires sur les produits de départ (saponification des phosphonates, crotionisation), sur l'aldol 2 intermédiaire (élimination  $\text{H}_2\text{O}$ : réaction de Knoevenagel), soit sur les produits finaux (saponification, isomérisation etc.).

L'utilisation de sels de potassium (par ailleurs très solubles en milieu aqueux) doit augmenter les vitesses des diverses étapes et en particulier de la dernière. Au cours d'essais préliminaires nous avons noté que l'emploi de carbonate de sodium conduit à des résultats nettement moins intéressants (rendements inférieurs, produits secondaires plus abondants).

Nous poursuivons l'étude de cette réaction en milieu hétérogène afin de mieux dégager les paramètres importants de cette nouvelle voie qui peut apporter énormément à la synthèse d'oléfine fonctionnelle (gros rendements et facilité de mise en oeuvre). Par ailleurs nous avons déjà largement exploité ce domaine en milieu aqueux pour être sûr qu'il constitue une excellente méthode applicable à la synthèse d'esters,<sup>6</sup> de cétones<sup>7</sup> et de nitriles  $\alpha\beta$  éthyléniques dans des conditions très douces. Elle permet de préparer des composés  $\alpha$  méthyléniques<sup>8</sup>  $\alpha$  cétoniques et  $\alpha$  esters par action du formol aqueux. Par ailleurs elle ouvre la voie à la synthèse d'une classe de composés jusqu'ici peu accessibles.<sup>5,8</sup>



Elle est applicable à la préparation du motif  $\alpha$  méthylènolactone dans des conditions plus douces que celles décrites auparavant.<sup>9</sup>



## REFERENCES

1. J. I. G. Cadogan, "Organophosphorus reagents in organic synthesis," Academic Press, 1979, London, New-York; A. W. Johnson, "Ylid Chemistry," Academic Press, 1966, New-York; W. S. Wadsworth Jr., *Organic Reaction*, **25**, 73 (1978).
2. C. Piechucki, *Synthesis*, 869 (1974); *Ibid* 187 (1976); M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, W. Midura et A. Zatorski, *Synthesis*, 278 (1975); *Ibid* 396 (1976); G. W. Gokel, H. M. Gerdes et N. W. Rebert, *Tetrahedron Lett.*, 653 (1976); E. D'Incan et J. Seyden-Penne, *Synthesis*, 516 (1975); S. Hunig et I. Stemmler, *Tetrahedron Lett.*, 3151 (1974); F. Texier Boullet et A. Foucaud, *Synthesis*, 884 (1979).
3. F. Texier Boullet et A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, 2161 (1980).
4. M. Delmas, Y. Le Bigot et A. Gaset, *Tetrahedron Lett.*, 4831 (1980); M. Delmas, Y. Le Bigot, A. Gaset et J. P. Gorrichon, *Synthetic Comm.*, **11**, 125 (1981).
5. J. Villieras et M. Rambaud, *Synthesis*, sous presse.
6. J. Villieras et M. Rambaud, *Synthesis*, soumis.
7. J. Villieras et M. Rambaud, *Synthesis*, soumis.
8. J. Villieras, M. Rambaud et B. Kirschleger, résultats non publiés.
9. T. Minami, I. Niki et T. Agawa, *J. Org. Chem.*, **39**, 3236 (1974).