

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>

PREPARATION QUASI QUANTITATIVE DE PHOSPHONATES β -CARBONYLES PAR L'EMPLOI D'UNE BASE RELAIS, LE DIPAL [$(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi}$]

Elie Aboujaoude^a; Noël Collignon^a; Marie-Paule Teulade^b; Philippe Savignac^b

^a Laboratoire des Composés Organophosphorés, Groupe de Chimie Organique, INSCIR-IRCOF, Mont Saint, Aignan, France ^b Equipe CNRS-SNPE, Thiais, France

To cite this Article Aboujaoude, Elie Elia , Collignon, Noël , Teulade, Marie-Paule and Savignac, Philippe(1985) 'PREPARATION QUASI QUANTITATIVE DE PHOSPHONATES β -CARBONYLES PAR L'EMPLOI D'UNE BASE RELAIS, LE DIPAL [$(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi}$]', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 25: 1, 57 – 61

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648508074258

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648508074258>

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.

PREPARATION QUASI QUANTITATIVE DE PHOSPHONATES β -CARBONYLES PAR L'EMPLOI D'UNE BASE RELAIS, LE DIPAL [(*i*-C₃H₇)₂NLi]

ELIE ELIA ABOUJAOUDE et NOËL COLLIGNON

*Laboratoire des Composés Organophosphorés, Groupe de Chimie Organique,
INSCIR-IRCOF, BP 08, F-76130 Mont Saint Aignan (France)*

MARIE-PAULE TEULADE et PHILIPPE SAVIGNAC

Equipe CNRS-SNPE, 2-8 rue Henry Dunant, BP 28, F-94320 Thiais (France)

(Received March 4, 1985)

Preparation of oxo-2 alkylphosphonates by anionic route is a process of limited scope. The low yields often encountered in the initial phosphorylation step are certainly due to regeneration of the departure phosphonate through acid-base exchanges. This drawback can be overcome by proper choice of the metalating agent. The use of LDA [(*i*-C₃H₇)₂NLi] makes the procedure efficient and most stoichiometric, and it lends itself to the preparation of a wide range of β -ketophosphonates free of by-products.

La préparation des oxo-2 alkylphosphonates par voie anionique est un procédé de portée limitée. La régénération du phosphonate de départ par reprotonation en est très certainement responsable. Un choix judicieux de l'agent de métallation permet de surmonter cet inconvénient. L'addition au milieu réactionnel de DIPAL [(*i*-C₃H₇)₂NLi] rend la réaction quasiment quantitative et stoechiométrique en phosphonate et précurseur de carbonyle.

L'accès aux phosphonates β -carbonylés par phosphonoalkylation anionique d'esters carboxyliques ainsi que l'ont décrit Corey et Kwiatkowski¹ souffre d'un inconvénient majeur qui est la récupération dans des proportions souvent importantes (30-50%) du substrat phosphoré non réagi ainsi que du précurseur non consommé. Ce phénomène ne peut être attribué ni à l'instabilité du carbanion phosphoré dont nous avons précédemment étudié l'évolution² ni à son manque de réactivité mais plus vraisemblablement à son détournement par reprotonation ainsi qu'il est représenté sur le Schéma I.

Les vitesses relatives de formation et de décomposition de **4** déterminent l'orientation prise par la réaction: voie (A) seule ou voies (A) et (B). Si la vitesse de décomposition de **4** est inférieure à sa vitesse de formation, la réaction emprunte exclusivement la voie (A). Si la vitesse de décomposition de **4** est supérieure à sa vitesse de formation, la forme énol issue de **4** induit la reprotonation de **2** qui régénère **1**; la réaction emprunte alors les voies (A) et (B).

Dans le but de privilégier la voie (A) on utilise fréquemment un large excès (2 équiv.) de carbanion phosphonate **2** par rapport au précurseur de carbonyle **3**.³ Cette approche non stoechiométrique bien qu'efficace est lourde et coûteuse en phosphonate dont l'élimination exige une purification finale soignée. L'emploi de nBuLi en excès⁴ ne peut pas davantage être envisagé sans préjudice pour le précurseur **3** extrêmement sensible à l'aspect nucléophile du réactif basique.

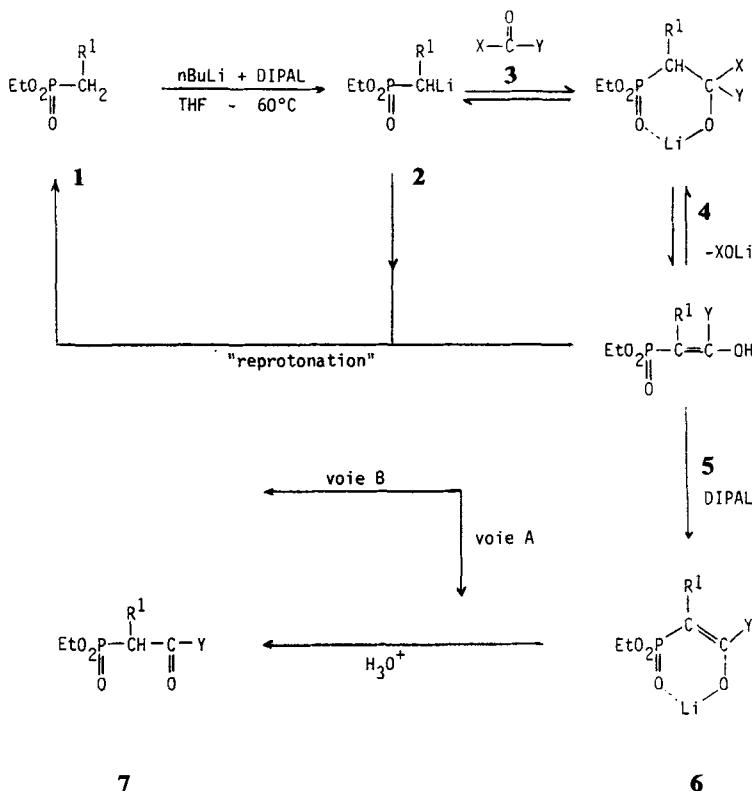


Schéma I

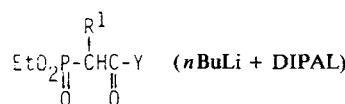
Nous avons trouvé que cet obstacle peut être levé par l'emploi du mélange $[n\text{BuLi} + (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi}]$. Le $n\text{BuLi}$, élément le plus basique, est consommé en réalisant la métallation de **1**, cependant que l'amidure $(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi}$ (DIPAL) demeure intact. Celui-ci n'ayant pas de comportement nucléophile vis à vis du précurseur **3** ultérieurement introduit dans le milieu, participe à la réaction en déprotoenant l'énol libéré **5**. Le DIPAL fonctionne comme un relais dont la présence préserve la pérénité du carbanion **2** jusqu'à sa condensation complète sur le précurseur **3**.

La quantité de DIPAL introduite dans la réaction varie avec la nature du précurseur **3**. Nous la déterminons expérimentalement après avoir réalisé sur chacun des précurseurs rapportés au Tableau I un essai stoechiométrique entre **2** et **3** (Tableau I, quatrième colonne).

Après traitement, on dose sur le mélange brut soit par CPG⁵ soit par RMN de ³¹P⁶ les pourcentages respectifs d'oxo-2 alkylphosphonate **7** formé et d'alkylphosphonate **1** régénéré. La quantité de DIPAL nécessaire au déroulement univoque de la réaction (voie (A)) est directement égale ou supérieure à la quantité de **1** dosé (Tableau I, cinquième colonne).

Nous vérifions alors que dans ces nouvelles conditions, la condensation devient quasi quantitative (Tableau I, sixième colonne). Pratiquement ce résultat s'étend à

TABLEAU I

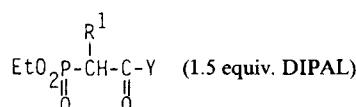


Essai	Y	R ¹	Rdt % sans DIPAL brut*	Excès de DIPAL en equiv.	Rdt % avec DIPAL (pur)** brut*	RMN ³¹ P CDCl ₃ δ ppm
1	CH ₃	H	80	0.4	(78) 92	+17.1
2	CH ₃	CH ₃	80	0.2	(76) 95	+20.8
3	C ₂ H ₅	H	73	0.5	(84) 100	+17.3
4	C ₃ H ₁₁	H	72	0.5	(78) 95	+17.3
5	C ₆ H ₅	H	70	0.5	(85) 100	+17.3
6	C ₆ H ₅	CH ₃	72	0.3	(82) 100	+20.7
7	CH(OC ₂ H ₅) ₂	H	75	0.3	(72) 100	+17.3
8	CH(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	76	0.3	(78) 95	+20.3
9	OC ₂ H ₅	H	70	0.5	(74) 95	+17.0
10	OC ₂ H ₅	CH ₃	68	0.4	(75) 100	+21.2
11	N(CH ₃) ₂	H	55	0.5	(68) 95	+18.7
12		CH ₃	55	0.5	(70) 95	+20.9

* Déterminé par CPG et RMN ³¹P sur le mélange brut d'hydrolyse.

** Distillé.

TABLEAU II



Essai	Y	R ¹	Rdt % (pur)** brut*	RMN ³¹ P (CDCl ₃) δ ppm
1	C ₂ H ₅	CH ₃	(81) 98	+20.8
2	C ₅ H ₁₁	H	(77) 95	+17.3
3	C ₅ H ₁₁	CH ₃	(78) 96	+21.0
4	C(CH ₃) ₃	H	(85) 95	+18.1
5	C ₆ H ₁₁	H	(83) 97	+17.7
6	C ₆ H ₅	H	(82) 100	+17.1
7	C ₆ H ₅ —CH=CH	H	(75) 96	+17.6
8		H	(82) 98	+17.7
9		H	(85) 100	+16.9

* Déterminé par CPG et RMN ³¹P sur le brut d'hydrolyse.

** Distillé.

tous les exemples traités quel que soit le précurseur **3** (esters, carbonates, carbamates, cétocacétals).

Si une étude préalable, identique à celle que nous rapportons dans le Tableau I n'a pas été effectuée, on peut sans préjudice aucun du déroulement de la réaction utiliser le DIPAL seul en excès (1.5 équiv.). Celui-ci intervient successivement dans la génération du carbanion **2** puis dans la formation de l'énolate **6**. Après acidification du milieu et élimination du chlorhydrate de diisopropylamine par lavage à l'eau, on récupère le β -cétophosphonate dans des proportions variant de 95 à 100%. Les essais relatifs à cette étude sont rassemblés dans le Tableau II.

En conclusion, nous pensons grâce à cet aménagement avoir rendu beaucoup d'intérêt à la méthode de synthèse par voie organolithienne qui devient ainsi stoechiométrique en phosphonate et précurseur et quasi quantitative en phosphonate β -carbonylé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sont effectuées sur chromatographe Girdel 300 (Col OV17). Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés sur spectromètre Bruker WP 80; les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; qi, quintuplet; m, multiplet. Les spectres de RMN ^{31}P sont enregistrés sur Bruker WP 80. Les spectres infra-rouges sont enregistrés sur spectrographe Perkin-Elmer 297.

Nous décrivons en détail un exemple de synthèse du Tableau II.

Le thiophène-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 9, Tableau II).⁷ Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une entrée d'argon, on introduit 55 ml de $n\text{BuLi}$ 1.5 M dans l'hexane (0.075 mol + 10%). A -60°C on ajoute 8.5 g (0.084 mol) de diisopropylamine dans 50 ml de THF. Le milieu devient trouble. Après 10 min d'agitation à -60°C on additionne 7.6 g (0.05 mol) de méthylphosphonate de diéthyle dans 15 ml de THF en maintenant la température à -60°C . Le mélange qui est limpide est agité pendant 10 min. On additionne 8.6 g (0.055 mol) de thiophène-2 carboxylate d'éthyle dans 15 ml de THF en maintenant la température en dessous de -60°C puis le milieu est ramené à 0°C en quelques minutes. On hydrolyse à cette température par une solution d'HCl 6N jusqu'à neutralité. On décante et extrait la phase aqueuse au CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml); les extraits sont rassemblés et lavés à l'eau (2 \times 20 ml) puis séchés sur Na_2SO_4 et évaporés sous vide jusqu'à poids constant. On récupère 13.1 g d'une huile pure par RMN ^{31}P (Rdt isolé 99%) qui peut être distillée. Eb 155–160/1 mm Hg. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.15 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 3.4 d ($^2J_{\text{PH}} = 22.5$ Hz) 2 H ($\text{P—CH}_2\text{—CO}$); 4.0 qi ($^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7$ Hz) 4 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 7.0 dd ($^3J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 4$ Hz) 1 H (proton H_4 du thiophène); 7.5 dd ($^3J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 5$ Hz, $^4J_{\text{H}_5\text{H}_3} = 1$ Hz) 1 H (proton H_5 du thiophène); 7.7 dd ($^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 4$ Hz, $^4J_{\text{H}_5\text{H}_3} = 1$ Hz) 1 H (proton H_3 du thiophène). IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C=O})$ 1660, $\nu(\text{P=O})$ 1250, $\nu(\text{P—O})$ 1020, 960.

Le méthyl-1 oxo-2 butylphosphonate de diéthyle (essai 1, Tableau II). Eb. 96–99°C/1 mm Hg. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.0 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 3 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CO}$); 1.28 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 1.32 dd ($^3J_{\text{PH}} = 11$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 3 H ($\text{CH}_3\text{—CH—P}$); 2.65 dq ($^4J_{\text{PH}} = 13$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 2 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CO}$); 3.2 dq ($^2J_{\text{PH}} = 25$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 1 H ($\text{CH}_3\text{—CH—P}$); 4.1 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$). IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C=O})$ 1740, $\nu(\text{P=O})$ 1240, $\nu(\text{P—O})$ 1020, 950.

L'oxo-2 heptylphosphonate de diéthyle (essai 2, Tableau II).⁷ Eb. 105–109°C/0.5 mm Hg. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0.7 t 3 H ($\text{CH}_3\text{—}(\text{CH}_2)_4$); 1.2 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$); 0.9–1.8 m 6 H ($\text{CH}_3\text{—}(\text{CH}_2)_3\text{—}$); 2.45 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 2 H ($—(\text{CH}_2)_5\text{—CH}_2\text{CO}$); 2.9 d ($^2J_{\text{PH}} = 23$ Hz) 2 H ($\text{P—CH}_2\text{—CO}$); 4 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$). IR (film) cm^{-1} : $\nu(\text{C=O})$ 1710, $\nu(\text{P=O})$ 1250, $\nu(\text{P—O})$ 1020, 960.

Le méthyl-1 oxo-2 heptylphosphonate de diéthyle (essai 3, Tableau II).⁸ Eb. 103–106°C/1 mm Hg. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 0.75 t 3 H (CH₃—(CH₂)₄—); 1.18 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H (CH₃—CH₂—O); 1.24 dd ($^3J_{\text{PH}} = 11$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 3 H (CH₃—CH—P); 0.9–1.8 m 6 H (CH₃—(CH₂)₃—); 2.5 dt ($^4J_{\text{PH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 2H (—(CH₂)₃—CH₂—CO); 3.1 dq ($^2J_{\text{PH}} = 25$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 1 H (CH₃—CH—P); 4.0 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H (CH₃—CH₂—O). IR (film) cm^{−1}: ν (C=O) 1710, ν (P=O) 1250, ν (P—O) 1020, 960.

Le diméthyl-3, 3 oxo-2 butylphosphonate de diéthyle (essai 4, Tableau II).⁷ Eb. 97–100°C/0.5 mm Hg. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 1.0 s 9 H ((CH₃)₃C); 1.2 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H (CH₃—CH₂—O); 3 d ($^2J_{\text{PH}} = 22$ Hz) 2 H (P—CH₂CO); 4.1 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H (CH₃—CH₂—O). IR (film) cm^{−1}: ν (C=O) 1705, ν (P=O) 1250, ν (P—O) 1020, 960.

Le cyclohexyl-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 5, Tableau II). Eb. 132–135/2 mm Hg. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 0.9–2 m 10 H (cyclohexyle); 1.2 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H (CH₃—CH₂—O); 2.3–2.7 m 1 H (CH—CO); 3 d ($^2J_{\text{PH}} = 23$ Hz) 2 H (P—CH₂—CO); 4.0 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H (CH₃—CH₂—O). IR (film) cm^{−1}: ν (C=O) 1700, ν (P=O) 1250, ν (P—O) 1020, 960.

Le phényl-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 6, Tableau II).⁷ Eb. 151–155/0.9 mm Hg. IR (film) cm^{−1}: ν (C=O) 1675, ν (P=O) 1260, ν (P—O) 1050, 980.

Le cinnamyl-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 7, Tableau II).⁷ Eb. 190–195/1 mm Hg. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 1.2 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H, (CH₃—CH₂—O); 3.2 d ($^2J_{\text{PH}} = 23$ Hz) 2 H (P—CH₂—CO); 4.0 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H (CH₂—CH₂—O); 6.75 d ($^3J_{\text{HH}} = 16$ Hz) 1 H (OC—CH=CH); 7–7.5 m 5 H (phényle); 7.55 d ($^3J_{\text{HH}} = 16$ Hz) 1 H (OC—CH=CH— \emptyset).

Le 2-(pyridyl)-2 oxo-2 éthylphosphonate de diéthyle (essai 8, Tableau II). Eb. 152–156/1 mm Hg. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 1.1 t ($^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 6 H (CH₃—CH₂—O); 3.9 d ($^2J_{\text{PH}} = 23$ Hz) 2 H (P—CH₂—CO); 4.1 qi ($^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz) 4 H (CH₃—CH₂—O); 7.35 m 1 H (proton H₅); 7.7 td 1 H (proton H₄); 7.95 dt 1 H (proton H₃); 8.55 dt 1 H (proton H₆). IR (film) cm^{−1}: ν (C=O) 1690, ν (P=O) 1250, ν (P—O) 1020, 960.

REMERCIEMENTS

Nous remercions SDS Biotech (USA) et l'IRCHA (France) pour l'aide apportée à l'un d'entre nous (E.E.A.).

BIBLIOGRAPHIE

1. E. J. Corey et G. T. Kwiatkowski, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 5654 (1966)
2. E. E. Aboujaoude, N. Collignon et P. Savignac, *J. Organometal. chem.*, **264**, 9 (1984)
3. R. D. Clark, L. G. Kozar et C. H. Heathcock, *Synthetic. Commun.* **5**, 1 (1975)
4. Kuo-Chang Tang et J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **48**, 5001 (1983)
5. J. Villieras, P. Perriot et J. F. Normant, *Synthesis*, **1978** 29
6. Colonne OV 17 5% sur chromosorb W HP 80/100; t° 140–280°C programmée à raison de 5°C par min.
7. Spectromètre Bruker WP 80 programme “inverse gated decoupling.”
8. F. Mathey et P. Savignac, *Tetrahedron*, **1978**, 649
9. F. Mathey et P. Savignac, *Synthesis* **1976**, 766