

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>

REACTION DE WITTIG-HORNER et TRANSFORMATION DES ALDEHYDES ET CETONES EN AMINES SUPERIEURES

A. Heymes^a; I. Chekroun^a

^a Département Recherches Chimiques, SANOFI (SAPCHIM), SISTERON, France

To cite this Article Heymes, A. and Chekroun, I.(1987) 'REACTION DE WITTIG-HORNER et TRANSFORMATION DES ALDEHYDES ET CETONES EN AMINES SUPERIEURES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 31: 1, 47 – 57

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708079341

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708079341>

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.

REACTION DE WITTIG-HORNER et TRANSFORMATION DES ALDEHYDES ET CETONES EN AMINES SUPERIEURES

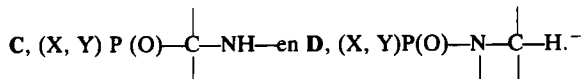
I. UN NOUVEAU REARRANGEMENT: IMINOPHOSPHONATES-PHOSPHORAMIDATES; MISE EN EVIDENCE ET ETUDE

A. HEYMES¹ et I. CHEKROUN²

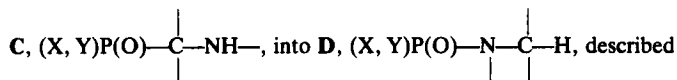
Département Recherches Chimiques, SANOFI (SAPCHIM), route de Gap,
04200 SISTERON (France).

(Received March 18, 1986; in final form July 16, 1986)

Le réarrangement en milieu basique de **A**, (X, Y)P(O)—C(R)H—N=CH—, en **B**, (X, Y)P(O)—NH—C(R)=CH— est mis en évidence. Cette transformation, sensible à la température, nécessite que R soit un atome d'hydrogène et que parmi X et Y l'un au moins soit un radical alcoxy. Un mécanisme est proposé pour le réarrangement **A**→**B** qui prend en compte celui avancé antérieurement pour la transformation dans des conditions similaires de



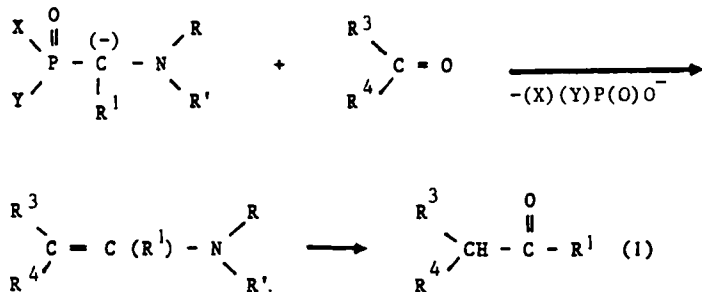
The rearrangement in basic medium of **A**, (X, Y)P(O)—C(R)H—N=CH—, into **B**, (X, Y)P(O)—NH—C(R)=CH— is described for the first time. This transformation, sensitive to temperature, requires that R is hydrogen and that among X and Y one has to be an alkoxy group. For the rearrangement **A**→**B** a mechanism is proposed which is analogous to the transformation of



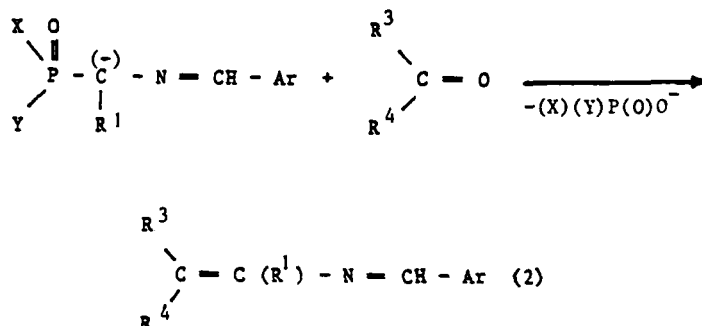
previously.

INTRODUCTION

La réaction d'homologation (1) des dérivés carbonylés par le biais d'une réaction de Wittig-Horner conduisant, intermédiairement à une énamine est bien connue.³



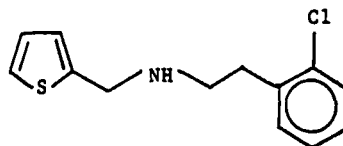
En 1977, Dehnel et coll.⁴ rapportent qu'il est avantageux pour cette transformation d'utiliser à titre de réactif un aminométhylphosphonate dont la fonction amine a été préalablement protégée sous forme d'imine, de préférence avec un aldéhyde aromatique⁵ (2), ($X = Y = OR$).



L'aza-2 diène 1-3 obtenu à la place de l'énamine précédente conduit de la même manière par hydrolyse acide au composé carbonylé homologue. Dans le cadre de la recherche de voies de synthèse d'intérêt économique à la Ticlopidine⁶⁻⁸ (7), agent antiagrégant plaquettaire et antithrombotique, nous avons pensé appliquer en partie ces résultats et tester le schéma réactionnel illustré dans la Figure 1 susceptible de conduire à la N-ortho-chlorobenzyl, [thiényl-2]-2 éthylamine (6) que l'on sait par ailleurs transformer à l'aide d'une réaction de Pictet-Spengler⁹ en Ticlopidine¹⁰⁻¹² (7).

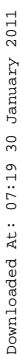
RESULTATS ET DISCUSSION

Le N-ortho-chlorobenzylidène aminométhylphosphonate de diéthylène (3) préparé quantitativement selon Ratcliffe⁵ à partir de (1) et (2) au sein du toluène avec élimination azéotropique de l'eau, est transformé selon Dehnel⁴ en base conjuguée par addition à température ambiante à une suspension d'hydruure de sodium dans du tétrahydrofurane puis, additionné d'un équivalent de thénaldéhyde (4). La réduction du produit brut obtenu après traitement, par deux équivalents de borohydruure de sodium, au sein de l'éthanol, ne conduit pas à l'amine (6) mais de manière inattendue, à un isomère (8) avec un rendement global par rapport à (1) légèrement supérieur à 50%.



(8)

La structure de (8), pressentie grâce à ses propriétés spectroscopiques, a été confirmée par une synthèse univoque à partir de produits commerciaux (Schéma 1). Désireux de déterminer quel substrat dans notre schéma réactionnel avait subi



un réarrangement, nous avons opposé à la base conjuguée de (3), (3a) préparée dans les mêmes conditions que précédemment, un agent alcoylant tel que l'iodeure de méthyle afin de vérifier ou non l'obtention de (9) selon les résultats décrits par Dehnel et Lavielle.¹³ Cet essai nous a conduits à isoler après traitement non pas (9) mais (10) (Schéma 2). De la même façon, l'action de l'eau sur (3a) fournit (11) et non pas le produit de départ (3).

Ces résultats mettent en évidence que l'amine (8) est obtenue à l'issue d'un réarrangement s'opérant au niveau de la base conjuguée (3a) de l'imine de l'aminométhylphosphonate (3) qui se transpose en base conjuguée (11a) du N-vinyl phosphoramidate (11) avec formation d'une double liaison carbone-carbone. La Figure 2 illustre l'ensemble du schéma réactionnel réel.

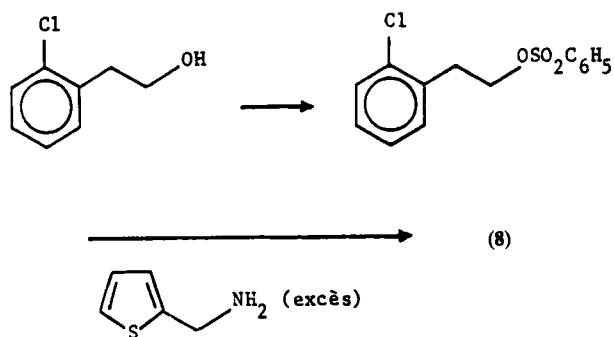


SCHÉMA 1

La littérature ne mentionne pas l'existence du réarrangement d'un phosphonate **A** en phosphoramidate **B** (3).

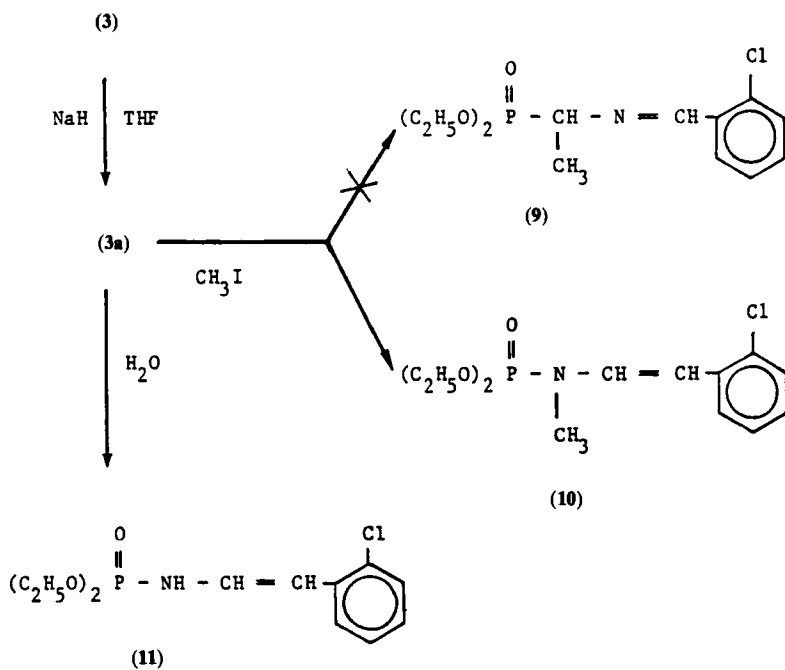
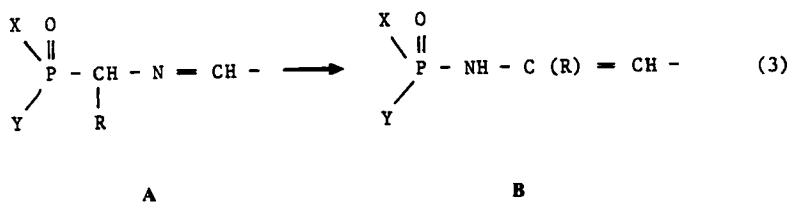


SCHÉMA 2

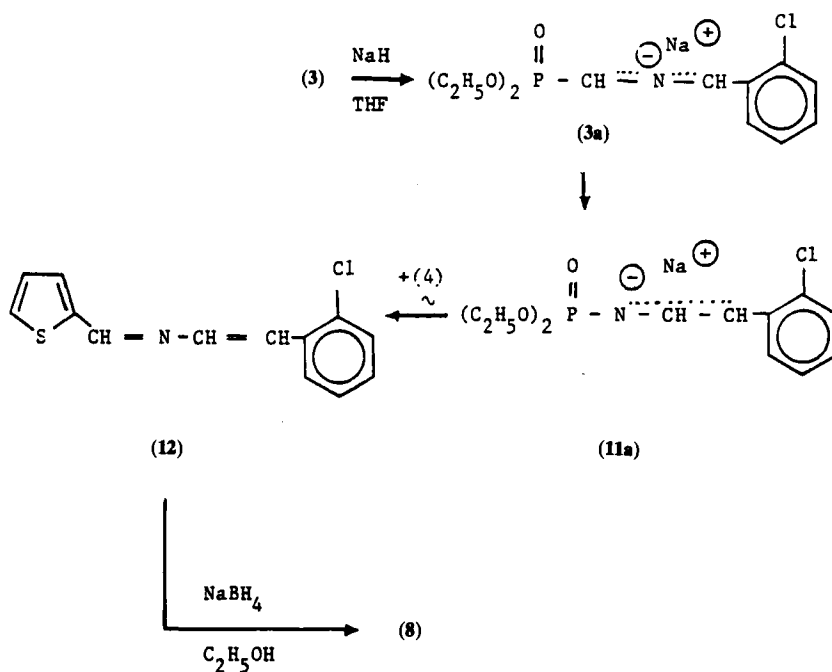
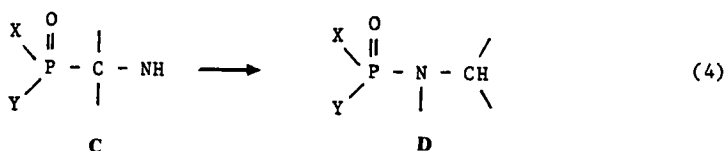


FIGURE 2

Mais par contre, elle fait état¹⁴⁻¹⁶ d'une transformation apparentée de **C** en **D** (4) pour laquelle Gross et coll.¹⁴ proposent le mécanisme illustré dans la Figure 3.



Pour notre part, et concernant le réarrangement **A**→**B** (3), nous suggérons deux types de mécanisme (Figures 4 et 4 bis), l'un intramoléculaire, l'autre intermoléculaire, qui intègrent tous les deux le mécanisme proposé pour **C**→**D** (4) et entre lesquels nous ne saurions, en l'état actuel des choses, trancher. Par ailleurs, les nombreux essais conduits sur différents substrats et qui seront développés plus loin, nous ont permis de constater que le réarrangement **A**→**B** (3) ne se produit pas de manière systématique et qu'il est même possible dans un grand nombre de cas de conduire la transformation de manière spécifique soit avec réarrangement selon le schéma réactionnel de la Figure 2, soit sans réarrangement selon celui de la Figure 1.

Domaine d'intervention du réarrangement

Les principaux paramètres déterminant l'intervention ou non du réarrangement **A**→**B** ont été mis en évidence en opposant diverses bases, dans différentes

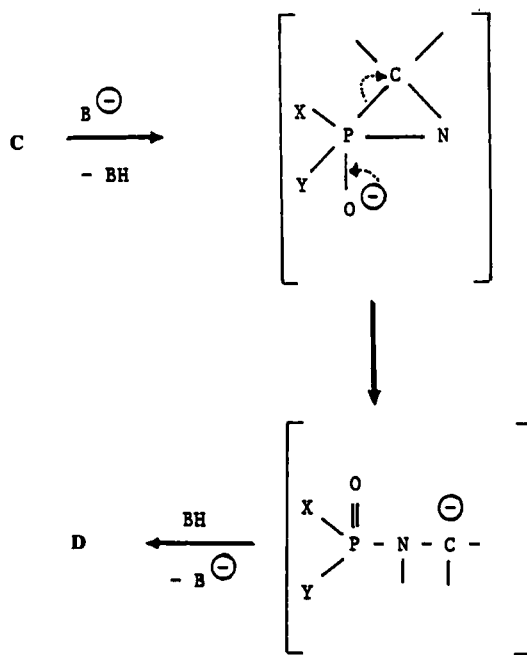


FIGURE 3

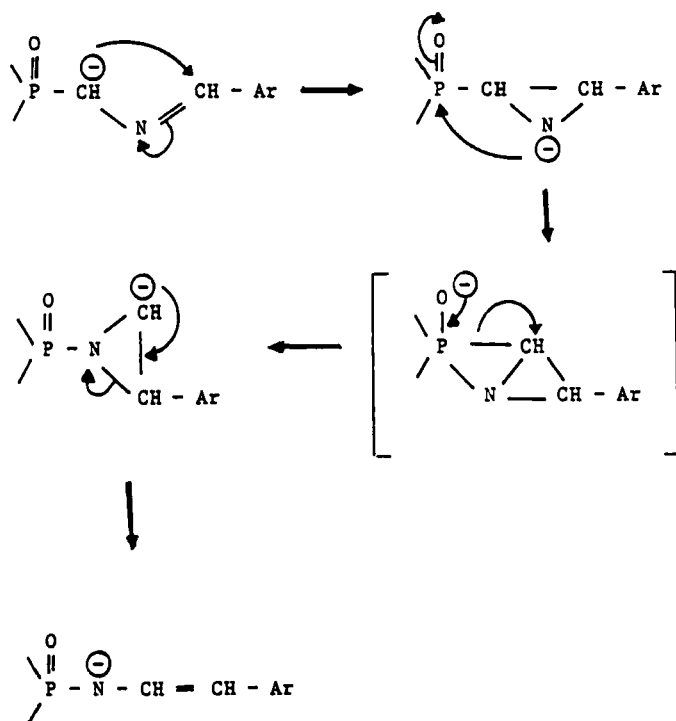


FIGURE 4

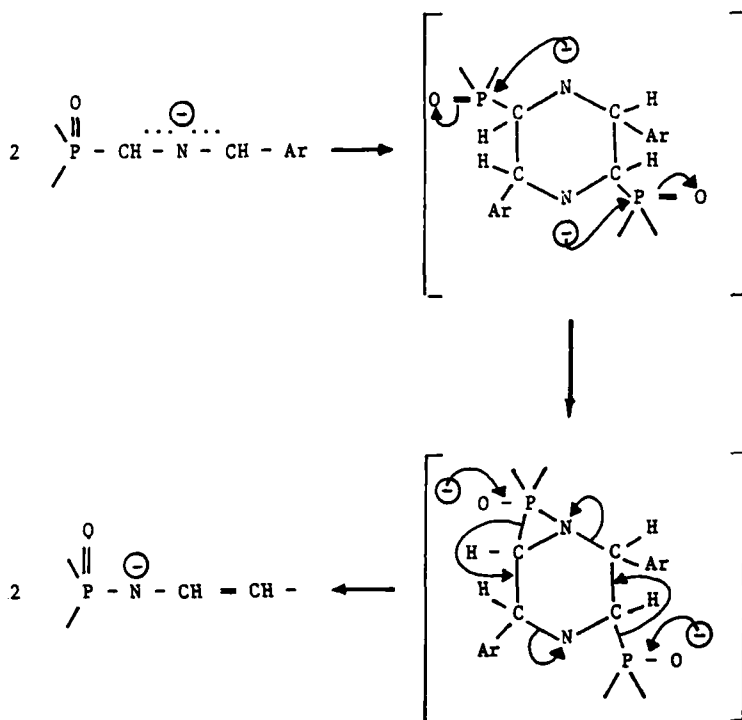


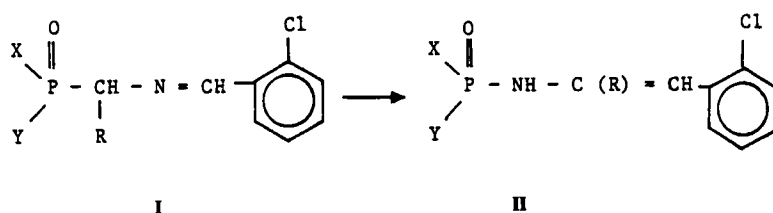
FIGURE 4 bis

conditions, aux phosphono-imines **Ia-f** en vue de réaliser leur transformation en phosphoramidates **IIa-f** (Schéma 3).

Cette transformation peut être suivie le cas échéant par examen du milieu réactionnel en chromatographie en phase liquide. Dans tous les cas, le déroulement ou non du réarrangement est contrôlé, après addition au même milieu d'un aldéhyde ou d'une cétone aromatique, puis réduction de l'aza-2, diène-1,3 intermédiaire, par la détermination de structure de l'amine obtenue.¹⁷

Influence de la température

Pour une même base, une élévation de la température concourt à favoriser le réarrangement **A** → **B**. C'est ainsi que la base conjuguée de la phosphonoimine **Ia** (**3a**) engendrée à l'aide du *n*-butyllithium, au sein du THF, à -78°C ., est stable à cette température. Si on additionne au milieu réactionnel, en maintenant cette température, du thénaldéhyde-2 (**4**), on réalise de manière spécifique, la synthèse de l'aza-2 diène-1,3 (**5**) puis ultérieurement après réduction celle de **6**. En opérant de la même manière, mais à 20°C ., la base conjuguée (**3a**) se réarrange au fur et à mesure de sa formation en base conjuguée de phosphoramidate **IIa** (**11a**). En poursuivant de façon similaire la synthèse, on aboutit, également de manière spécifique au composé (**8**).



	R	X	Y
a	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
b	H	OiC ₃ H ₇	OiC ₃ H ₇
c	H	OiC ₃ H ₇	C ₆ H ₅
d	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
e	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
f	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅

SCHÉMA 3

Le même réarrangement se réalise aussi très rapidement quand on opère à température ambiante,¹⁸ au sein du tétrahydrofurane avec l'hydrure de sodium ou le tertibutylate de potassium.

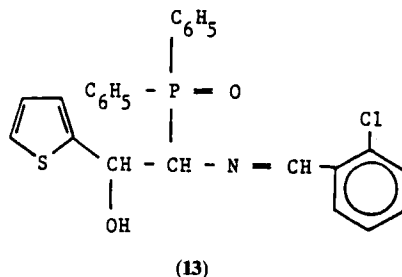
Influence du radical R

Nous n'avons jamais observé, en opérant sur **Ie** et **If**, le réarrangement **A**→**B**, bien qu'ayant conduit les essais avec plusieurs bases et à différentes températures. On peut raisonnablement penser que ce sont des facteurs de nature stérique, au niveau des intermédiaires avancés dans les Figures 4 et 4 bis qui s'opposent au déroulement de la transformation quand R est différent de H.

Influence des radicaux X et Y

Ib et **Ic** se réarrangent en **IIb** et **IIc** dans les mêmes conditions que leur homologue **Ia**. Par contre, ces conditions sont inopérantes sur **Id** que l'on retrouve inchangé après chauffage au reflux dans le tétrahydrofurane en présence d'un équivalent de base que celle-ci soit le n-butyllithium l'hydrure de sodium ou le tertibutylate de potassium. Nous pensons qu'ici, ce sont des

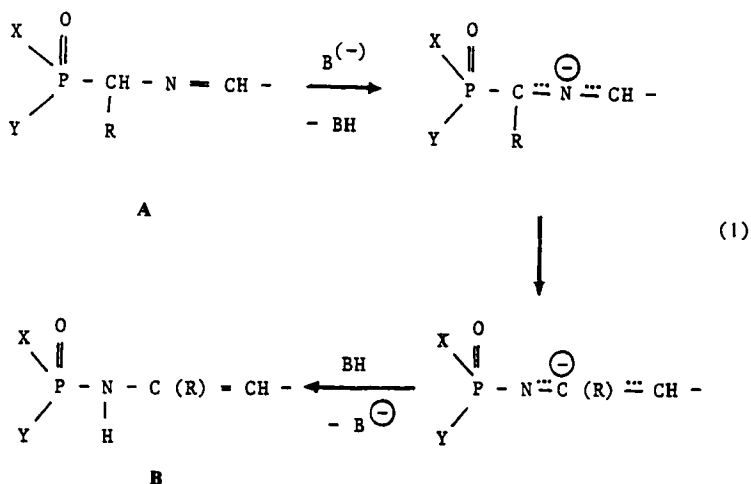
facteurs d'ordre électronique au niveau de l'atome de phosphore qui ne sont pas favorables au réarrangement. Notons de plus, qu'en opérant dans les conditions ci-dessus, la condensation de **Id** sur (4) ne conduit pas à l'aza-2 diène-1,3 (**5**) mais à un produit beaucoup plus polaire en chromatographie sur couche mince que l'on peut supposer être en s'appuyant sur les résultats de Brockhof et coll.^{19,20} le simple produit d'addition (**13**) de **Id** sur (4).



A propos du composé **Id**, on peut souligner, l'intérêt particulier d'utiliser sur le plan préparatif la technique de catalyse par transfert de phase. En effet, dans ces conditions (soude aqueuse à 50%, toluène, catalyseur), la condensation de **Id** sur (4) conduit directement à (**5**). De façon générale, l'addition simultanée de la phosphonoimine **I** et du réactif antagoniste (par exemple (4)) au système biphasique permet d'opérer de manière spécifique sans réarrangement selon la voie de la Figure 1.

CONCLUSION

Dans le présent mémoire, nous avons rapporté l'existence, en milieu basique, du réarrangement **A** → **B** (1) pour lequel, nous avons proposé un mécanisme en nous appuyant sur celui avancé antérieurement pour une transformation apparentée.¹⁴



Nous avons pu préciser le domaine d'existence du réarrangement $A \rightarrow B$ (1) en montrant notamment que:

- le réarrangement est favorisé par une élévation de température (toutes choses égales par ailleurs).
- le réarrangement n'intervient apparemment pas quand le radical R est différent de l'atome d'hydrogène.
- parmi les radicaux X et Y étudiés (alcoxy et phényl) la présence d'au moins un radical alcoxy semble nécessaire au déroulement du réarrangement.

Par ailleurs, ce travail met en évidence l'intérêt, au plan de la synthèse organique, d'utiliser dans une réaction de WITTIG-HORNER des réactifs du type $(X, Y)P(O)-C(R)H-NH_2$, pour réaliser avec ou sans intervention du réarrangement concerné la transformation des aldéhydes et cétones en amines supérieures. Cette application est développée dans le second mémoire de cette série.²¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour l'ensemble des résultats expérimentaux voir les références 17 a-d et 21. Les divers réactifs $(X, Y)P(O)-CH(R)-NH_2$ ont été préparés selon la littérature.²²⁻²⁶

Mode opératoire type pour le réarrangement I \rightarrow II β -(orthochlorophényl), N-vinyl, phosphoramidate de diéthyle IIa:

(a) *N-ortho-chlorobenzylidène-aminométhylphosphonate de diéthyle Ia.* A une solution de 16,7 g (0,1 mole) d'aminométhylphosphonate de diéthyle dans le toluène (200 ml) on additionne, goutte à goutte, à 25°C, 14 g (0,1 mole) de chloro-2 benzaldéhyde. A la fin de l'addition, on maintient l'agitation pendant 0,5 h puis élimine l'eau formée par décantation. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. On obtient 29 g (rendement 100%) de Ia sous forme d'une huile, monotache en C.C.M. (SiO₂).

IR (film)

$C=N$ 1535 cm^{-1} ; $P=O$ 1250 cm^{-1} ; $P-O-C$ 1060-1030 cm^{-1}

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm/TMS

1,35 (t, 6H); 4,2 (m, 6H); 7, 1-7,5 (m, 3H); 8 (m, 1H); 8,7 (d, 1H).

(b) *β -(orthochlorophényl)-N-vinyl-phosphoramidate de diéthyle IIa.* A une suspension de 4,8 g (0,1 mole) d'hydruure de sodium (à 50% dans le nujol) dans le THF (100 ml) on additionne, à 25°C, une solution de 28,95 g de Ia dans le THF (40 ml). Le milieu réactionnel est porté à 45°C durant deux heures puis après retour à 25°C versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (600 ml) avant d'être extrait deux fois à l'éther isopropylique. Les phases organiques

réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées, fournissent une huile résiduelle qui se concrétise par trituration dans l'hexane pour donner 21,7 g de **IIa** (rendement 75%) sous forme de cristaux blancs.

F = 98°C

IR (pastilles KBr) 3400, 3150, 1850, 1430, 1240, 1020 cm^{-1}

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm/TMS

1,3 (t, 6H); 4,1 (d, q, 4H); 6-6,5 (m, 2H); 6,8-7,5 (m, 5H) $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{P} = 289,7$

Calculé % C 49,74 H 5,91 N 4,83

Trouvé % C 49,54 H 5,9 N 4,80

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier vivement Messieurs H. J. Cristau et H. Christol pour l'aide qu'ils nous ont apportée durant la rédaction du présent mémoire ainsi que lors des discussions qui l'on précédée.

REFERENCES ET NOTES

1. Auteur à qui toute correspondance doit être adressée.
2. Nouvelle adresse: Société SYNTHELABO (Paris).
3. (a) S. F. Martin, *Synthesis*, **1979**, 633; (b) H. Gross et I. Keitel, *Z. Chem.*, **22**, 117 (1982); (c) J. C. Gilbert et U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, **48**, 448 (1983); (d) N. L. J. M. Broekhof et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 305 (1984); (e) N. L. J. M. Broekhof, P. van Elburg, D. Hoff et A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 317 (1984).
4. A. Dehnel, J. P. Finet et G. Lavielle, *Synthesis*, **1977**, 474.
5. Ce type de réactif fut synthétisé et utilisé pour la première fois par: R. W. Ratcliffe et B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4645.
6. J. P. Maffrand et F. Eloy, *Eur. J. Med. Chem.*, **5**, 483 (1974).
7. M. Podesta, D. Aubert et J. C. Ferrand, *ibid.*, **5**, 487 (1974).
8. J. J. Thebault, C. E. Blatrix, J. F. Blanchard et E. A. Panak, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**, 485 (1975).
9. W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **6**, 151 (1951).
10. E. Braye, *brevet français* 2 300 090 (1976), (PARCOR).
11. E. Braye, *brevet français* 2 319 642 (1977), (PARCOR).
12. A. Bousquet et E. Braye, *brevet français* 2 397 417 (1979), (PARCOR).
13. A. Dehnel et G. Lavielle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II, **1978**, 95.
14. H. Gross, B. Costisella et L. Brennecke, *Phosphorus*, **4**, 241 (1974).
15. H. Gross, L. Brennecke et B. Costisella, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 272 (1976).
16. A. N. Pudovik et I. V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 81.
17. (a) I. Chekroun et A. Heymes, *demande de brevet européen* EP 69 622 (1982); SANOFI; CA 1983, 99, 53332 (b) I. Chekroun et A. Heymes, *demande de brevet européen* EP 68 978 (1982); SANOFI; CA 1983, 99, 5505; (c) I. Chekroun et A. Heymes, *demande de brevet européen* EP 68 979 (1982); SANOFI; CA 1983, 99, 5506; (d) I. Chekroun et A. Heymes, *demande de brevet européen* EP 69 983 (1982); CA 1983, 99, 5507.
18. Aucun essai n'a été réalisé avec ces deux bases à des températures inférieures.
19. N. L. J. M. Broekhof, F. L. Jonkers et A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2433.
20. idem, *ibid.*, **1980**, 2671.
21. A. Heymes et I. Chekroun, publication en cours de soumission à la revue SYNTHESIS.
22. R. W. Ratcliffe et B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4645.
23. J. Rachon et C. Wasielewski, *Z. Chem.*, **13**, 254 (1973).
24. I. C. Popoff, L. K. Huber, B. P. Block, P. D. Morton et R. P. Riordan, *J. Org. Chem.*, **28**, 2898 (1963).
25. D. Seyferth, R. S. Marmor et P. Hilbert, *J. Org. Chem.*, **36**, 1379 (1971).
26. M. Hoffmann, C. Wasielewski et J. Rachon, *Chimia*, **30**, 187 (1976).