

# CATALYSE PAR TRANSFERT DE PHASE ET EXTRACTION PAR PAIRES D'IONS. STEREOSELECTIVITE DE LA REACTION DE HORNER-EMMONS

ESTHER D'INCAN

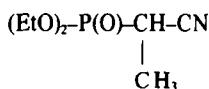
GR 12 du C.N.R.S., 2-8 rue H. Dunant, 94320-Thiais, France

(Received in France 24 June 1976; Received in the UK for publication 7 October 1976)

**Résumé**—La stéréosélectivité de la réaction de Horner-Emmons a été étudiée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase et d'extraction par paires d'ions, en faisant varier la nature du solvant organique et de l'agent de transfert. Les proportions de cinnamonnitriles 2 et 3 obtenus sont différentes de celles observées dans le H.M.P.T. Le parallélisme entre le transfert de phase et les solvants aprotiques polaires, mis en évidence pour d'autres réactions, n'est pas vérifié dans ce cas.

Plusieurs auteurs ont récemment montré que la réaction de Horner-Emmons s'effectue aisément dans les conditions de transfert de phase ou d'extraction par paires d'ions.<sup>1-3</sup> Depuis plusieurs années, l'influence du milieu sur la stéréosélectivité de la réaction de Horner-Emmons est étudiée au laboratoire;<sup>4,5</sup> nous avons voulu comparer les effets observés dans les conditions précédentes à ceux qui ont été constatés en milieu aprotique peu polaire (tétrahydrofurane THF) ou polaire (hexaméthylphosphorotriamide HMPT).

Nous examinons dans ce travail la stéréosélectivité de la réaction du benzaldéhyde et du diéthyl phosphonate de cyano-1 éthyle 1 en présence de base.



1

Le mécanisme de la réaction est rappelé dans le schéma.<sup>4</sup>

Le réactif anionique 4 formé par arrachement d'un proton en  $\alpha$  du CN se condense au benzaldéhyde pour conduire à deux alcoolates stéréoisomères 5 et 6 qui se décomposent en nitriles 2 et 3 essentiellement par un processus stéréospécifique;<sup>4</sup> ces nitriles sont les produits de la réaction.

La stéréosélectivité de la réaction dépend des facteurs de réversibilité  $k_{-1}/k_1'$  et  $k_{-2}/k_2'$  ainsi que du rapport  $k_1/k_2$ .<sup>4</sup>

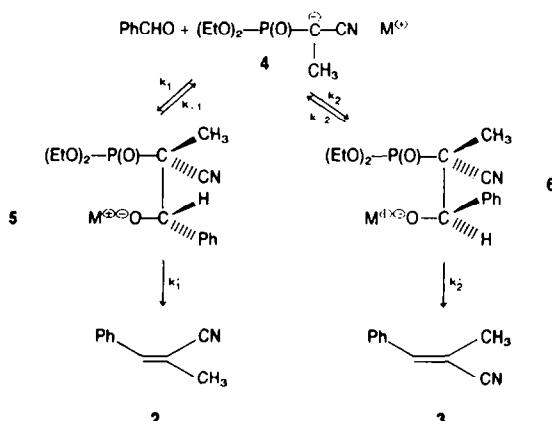


Schéma 1.

## Stéréosélectivité de la réaction de Horner-Emmons

Nous avons examiné l'influence de divers facteurs sur la stéréosélectivité de la réaction dans les conditions de la catalyse par transfert de phase: (a) la nature de la phase organique; (b) la nature de l'agent de transfert: sels d'ammonium, de phosphonium ou d'aronium; (c) la quantité relative d'agent de transfert par rapport aux réactifs: quantités stoechiométriques (extraction par paires d'ions) ou catalytiques (0.1 mole par mole de réactifs); et (d) la température. Les réactions ont été effectuées à des temps variables et nous indiquons le temps minimum au bout duquel le rendement en nitriles (2+3) atteint 85 à 90%.

Les résultats figurent dans les Tableaux 1-3.

Tableau 1. Influence du solvant sur la stéréosélectivité de la réaction de PhCHO et de 1 en présence de  $\text{HONa}$  0.2 N et de  $\text{nBu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$  en quantité équimoléculaire

Solvant	$\text{C}_6\text{H}_6$	Hexane	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CHCl}_3$	$\text{CCl}_4$	$\text{Et}_2\text{O}$
Temps de réaction (min)	30	5	40	40	40	10
2/3	66/34	65/35*	43/57	42/58	55/45	58/42

\* La stéréosélectivité ne varie pas entre  $+5^\circ$  et  $+65^\circ\text{C}$ .

Nous avons constaté par ailleurs que la stéréosélectivité ne varie pas si on utilise des quantités catalytiques d'agent de transfert.

L'examen de ces tableaux montre que la nature du solvant organique ou de l'agent de transfert de phase influence peu la stéréosélectivité de la réaction. Ceci est comparable aux résultats de Mikolajczyk *et al.*<sup>2</sup> avec les mêmes agents de transfert.

Seule la vitesse de la réaction varie avec les conditions; elle est plus rapide dans l'hexane et l'éther que dans les solvants chlorés ou le benzène, et l'influence des agents de transfert sur la vitesse se traduit par le classement suivant, dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{Ph}_2\text{P}^+\text{Cl}^- = \text{Ph}_2\text{As}^+\text{Cl}^- > (\text{CH}_3)_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_16\text{H}_{33})$ ,  $\text{Br}^- = \text{CH}_3\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_16\text{H}_{33})$ ,  $\text{Br}^- > \text{nBu}_4\text{N}^+$ ,  $\text{Br}^- > \text{nBu}_4\text{N}^-$ ,  $\text{I}^- > \text{nBu}_4\text{P}^+$ ,  $\text{I}^-$ .

La nature de l'anion associé au cation ammonium a également une légère influence sur la vitesse de la réaction  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ .

Tableau 2. Influence de l'agent de transfert (en quantité équimoléculaire) sur la stéréosélectivité de la réaction de benzaldehyde et de 1 en présence de HONa 0.2 N dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 25°

Agent de transfert	nBu <sub>4</sub> NCl	nBu <sub>4</sub> NBr	nBu <sub>4</sub> NI	Ph <sub>2</sub> P <sup>+</sup> Cl	Ph <sub>2</sub> As <sup>+</sup> Cl	nBu <sub>4</sub> P <sup>+</sup> I	A	B
Temps de réaction (min)	15	40	60	5	5	75	10	10
2/3	43/57	43/57	48/52	44/56	44/56	48/52	47/53	50/50

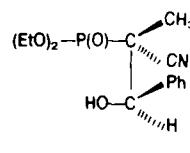
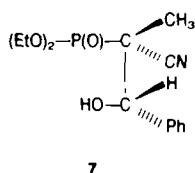
A = C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>~CH<sub>2</sub>OH, Br<sup>-</sup>B = C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>~CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, BrTableau 3. Influence de l'agent de transfert (en quantité équimoléculaire) sur la stéréosélectivité de la réaction du benzaldehyde et de 1 en présence de HONa 0.2 N dans C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> à 25°

Agent de transfert	nBu <sub>4</sub> NBr	nBu <sub>4</sub> NI	nBu <sub>4</sub> P <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	dicyclohexyl-18-crown 6
Temps de réaction (min)	25	40	40	20
2/3	66/34	53/47	63/37	67/33

Afin de préciser si l'accélération observée quand on passe des sels d'ammonium aux sels de phosphonium ou d'arsonium est due à un effet de concentration de la paire d'ions 4, M<sup>+</sup> = Ph<sub>2</sub>P<sup>+</sup>, Ph<sub>2</sub>As<sup>+</sup> ou nBu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>, dans la phase organique nous avons déterminé le coefficient de partage de ces ions entre la phase aqueuse et le benzène (voir Partie Expérimentale). Nous avons constaté que la concentration en paires d'ions est sensiblement la même, quel que soit M<sup>+</sup>, de l'ordre de 1% (voir Partie Expérimentale).

#### Facteur de réversibilité de la réaction de Horner-Emmons

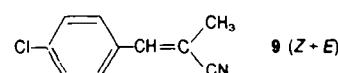
Nous avons vu que la stéréosélectivité de la réaction dépend des facteurs de réversibilité k/k', qui doivent être évalués si l'on veut comparer les résultats obtenus ici avec les données antérieures. Nous avons par conséquent synthétisé les  $\beta$ -hydroxyphosphonates 7 et 8 correspondant aux alcoolates 5 et 6 afin d'étudier leur évolution dans les différents milieux.<sup>4,5</sup>



Cette étude a été effectuée soit à partir de 7 pur, soit à partir d'un mélange 7+8 dans un rapport voisin de 1, éventuellement en présence de parachlorobenzaldéhyde qui, par suite de sa plus grande réactivité, va capturer la

plus grande partie du réactif anionique 4 formé par rétrocondensation.

Si la réversibilité est négligeable, 7 doit conduire à l'oléfine 2 et on ne doit pas obtenir de p-chloro  $\alpha$ -méthyl cinnamonnitriles 9 si la réaction est effectuée en présence d'aldéhyde compétitif. Au contraire, si la réversibilité se manifeste, 7 conduit à un mélange de nitriles Z et E 2 et 3 et, en présence d'aldéhyde compétitif, on doit obtenir d'autant plus de nitriles p-chlorés 9 que le rapport k<sub>-</sub>/k' augmente:



Les résultats figurent dans les Tableaux 4 et 5.

L'examen de ces tableaux montre que le facteur de réversibilité k<sub>-</sub>/k' est plus faible en transfert de phase que dans le THF en présence de tBuONa, qu'il est nettement plus élevé que dans le HMPT; et du même ordre de grandeur, que le solvant soit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou le benzène,

Tableau 4. Détermination effectuée à partir de 7 pur, en l'absence d'aldéhyde compétitif

Milieu réactionnel	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> nBu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> , Br <sup>-</sup> HONa 0.2 N	THF <sup>a</sup> tBuONa	HMPT <sup>a</sup> tBuONa
2/3	70/30	53/47	90/10
Facteur de réversibilité k <sub>-</sub> /k'	~1	3.6	0.15

Tableau 5. Détermination effectuée à partir d'un mélange équimoléculaire 7+8 en présence de 2 équivalents de p-chlorobenzaldéhyde

Milieu réactionnel	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> nBu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> HONa 0.2 N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> nBu <sub>4</sub> P <sup>+</sup> I <sup>-</sup> HONa 0.2 N	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> nBu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> HONa 0.2 N	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> nBu <sub>4</sub> P <sup>+</sup> I <sup>-</sup> HONa 0.2 N	THF tBuONa	HMPT tBuONa
(2+3)/9	1.7	1.6	1.6	1.7	0.5	>10

l'agent de transfert un sel d'ammonium ou de phosphonium.

#### DISCUSSION DES RÉSULTATS

De l'ensemble des résultats, il ressort que la réaction du benzaldéhyde et du diéthyl phosphonate de cyano-1 éthyle dans les conditions de transfert de phase ou d'extraction par paires d'ions conduit aux  $\alpha$ -méthyl cinnamonnitriles avec d'excellents rendements. Les conditions les meilleures sont soit l'hexane/nBu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> soit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>.

L'intérêt de la méthode, outre son rendement élevé, est sa facilité de mise en oeuvre (réactifs et solvants peu onéreux, ininflammabilité de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Toutefois quels que soient le solvant et l'agent de transfert, la stéréosélectivité est faible. Sur le plan du mécanisme, nous constatons que, dans les conditions de transfert de phase, le degré de réversibilité est moins élevé que dans le THF, comme pour la réaction de Darzens,<sup>7</sup> et plus élevé que dans le HMPT.

En nous référant aux observations de Brandström et Kolind<sup>8</sup> et Montanari *et al.*<sup>9</sup> nous avons pensé que la réactivité plus faible de la paire d'ions alcoolate-cation quaternaire pouvait être due à la présence d'eau dans la phase organique, ce qui ralentirait l'attaque nucléophile intra-moléculaire de l'anion oxygéné sur le phosphore. Nous avons mis en évidence l'influence de l'eau dans les conditions de la catalyse par transfert de phase lors de la O-alcoylation, par l'iode de butyle, de l'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium, paire d'ions d'un accès plus facile que celles formées à partir des  $\beta$ -hydroxyphosphonates 7 et 8 (voir Partie Expérimentale). Nos résultats analogues à ceux de Montanari et Brandström, montrent que la présence d'eau dans le milieu organique peut ralentir les réactions d'anions oxygénés et notamment l'attaque nucléophile intramoléculaire des anions 5 et 6 sur le phosphore. Par conséquent, une diminution de  $k'$  lors du passage du solvant anhydre au transfert de phase, peut être envisagée, et entraîner un degré de réversibilité plus grand.

En tenant compte du facteur de réversibilité et du résultat stéréochimique obtenu, on peut calculer la valeur de  $k_1/k_2$  (voir Partie Expérimentale) et estimer la stéréosélectivité de la première étape de la réaction de Horner-Emmons, dans les conditions de transfert de phase; elle est bien inférieure à celle que nous avons déterminée dans le HMPT. En effet dans les conditions de transfert de phase,  $k_1/k_2 = 1.5$  alors que dans le HMPT  $k_1/k_2 = 0.24$ .<sup>4</sup> Comme pour les anions oxygénés 5 et 6, il y a une différence de comportement de l'espèce anionique 4 dans les deux types de milieu.

#### CONCLUSION

Contrairement à ce qui est observé dans d'autres cas: réactions de Darzens,<sup>7</sup> d' $\alpha$ -chloroesters sur les doubles liaisons électrophiles,<sup>10</sup> d'alcoylation d'anions ambients,<sup>11</sup> la stéréosélectivité de la réaction de Horner-Emmons n'est pas la même dans les conditions de transfert de phase et en milieu aprotique polaire tel que le HMPT. D'après nos résultats, cette différence semble due à un effet de milieu sur la compétition entre les deux processus d'évolution de l'oxyanion intermédiaire: rétro-aldolisation et formation de cinnamonnitrile. La solvatation par H<sub>2</sub>O de cet intermédiaire, dans les conditions de transfert de phase, ralentit l'attaque nucléophile intramoléculaire, favorisant ainsi le retour de l'intermédiaire vers les produits de départ.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

La synthèse du phosphonitrile 1 a été décrite dans un mémoire précédent<sup>1</sup> ainsi que celles des  $\beta$ -hydroxy-phosphonates 7 et 8.<sup>4</sup>

#### Réaction du phosphonitrile 1 avec le benzaldéhyde en transfert de phase

Dans 50 cm<sup>3</sup> de soude 0.2 N, on ajoute 0.01 mole de nBu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, on agite et introduit dans la solution un mélange de 0.01 mole de 1 et 0.01 mole de benzaldéhyde dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de solvant organique. On maintient sous agitation à 25° pendant un temps variable selon le solvant utilisé (voir Tableaux). La phase organique est ensuite séparée, lavée à l'eau et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Elle est analysée en CPG (colonne EGSSX 15% de 1 m, température du four 180°, injecteur 220°, pression d'azote 1 kg). On détermine ainsi les pourcentages respectifs des deux cinnamonnitriles formés.

#### Décomposition des intermédiaires 7 et 8

Dans 10 cm<sup>3</sup> de soude 0.2 N on ajoute 0.0015 mole de nBu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> puis 0.0015 mole de l'intermédiaire à décomposer dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et on agite pendant 5 min. On sépare la phase organique, la lave à l'eau puis on la séche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et on l'analyse par CPG dans les conditions données préalablement.

#### Coefficient de partage entre l'eau et le benzène des sels d'ammonium et de phosphonium

Dans 20 cm<sup>3</sup> de soude 0.2 N on dissout 0.005 mole d'halogénure d'ammonium ou de phosphonium, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de benzène contenant 0.005 mole de diéthyl phosphonate de cyano-1 éthyle, on agite 10 min, décante, séche la phase organique et évapore le solvant. On isole ainsi la paire d'ions formée par l'anion organique et le cation ammonium ou phosphonium dans une proportion de 1% par rapport au phosphonate mis en jeu, ainsi qu'une certaine quantité de l'ester qui n'a pas réagi (40%). Des essais préalables montrent que les halogénures d'ammonium et de phosphonium ne migrent pas dans la phase organique et qu'ils se trouvent totalement dans la phase aqueuse, à l'exception toutefois de nBu<sub>4</sub>P<sup>+</sup>I<sup>-</sup> qui se trouve en partie dans la phase organique. La quantité de diéthyl phosphonate de cyano-1 éthyle qui se trouve dans la phase organique a également été déterminée préalablement. On a tenu compte de ces données pour calculer le coefficient de partage.

#### Alcoylation de l'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium par l'iode de butyle

Pour comparer valablement les vitesses de réaction de l'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium avec l'iode de butyle en milieu anhydre et dans les conditions de transfert de phase il faut que dans les deux cas la concentration en réactifs soit la même. Ceci nous a amené à calculer préalablement le coefficient de partage de la paire d'ions entre la phase aqueuse et la phase organique dans les conditions de transfert de phase.

#### Calcul du coefficient de partage

A une solution de 1.7 g (0.2 M) d'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium dans 25 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> on ajoute 25 cm<sup>3</sup> d'eau, agite 5 mn et décante. On évapore la phase aqueuse et trouve qu'elle contient 1.28 g d'énolate de départ. La quantité d'énolate contenu dans la phase organique est donc de 0.42 g, ce qui correspond à une concentration en énolate dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0.05 M et à un coefficient de partage de 25%. D'autre part le dosage d'eau par la méthode de Karl Fisher nous montre que 1 mole d'eau accompagne 1 mole de paire d'ions dans la phase organique.

#### Alcoylation de l'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium dans les conditions de transfert de phase

A une solution d'acetyl-acétionate de tétrabutylammonium dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obtenue dans les conditions indiquées ci-dessus on ajoute 0.05 M d'iode de butyle et on maintient la solution sous agitation, à température ambiante.

L'analyse chromatographique des produits formés, sur une

colonne SE 30 à 10% et 1.4 m de long montre que l'avancement de la réaction est de 40% après 3 h.

*Alcoylation de l'acétylacétone de tétrabutylammonium dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*

À une solution 0.05 M d'énolate, concentration correspondant à celle du transfert de phase, dans 25 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute 0.05 M d'iode de butyle et on agite la solution à température ambiante. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne SE 30 à 10% et 1.4 m de long montre que l'avancement de la réaction est de 80% au bout de 3 h.

*Calcul de la réversibilité k<sub>-1</sub>/k<sub>1</sub>'*

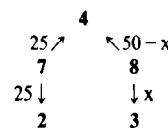
Lors de la réaction de 1 sur PhCHO dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans les conditions de transfert de phase, on a obtenu un rapport de 2/3 = 43/57. Lors de la décomposition directe de 7 pur on a obtenu un rapport de 2/3 = 70/30. La fraction molaire de 2 provenant de la recombinaison est donc de (0.3 × 43)/57 = 0.22. La fraction molaire de 2 directement formée à partir de 7 est de 0.70 - 0.22 = 0.48. Le degré de réversibilité est donc de 52/48 = ca. 1.

*Calcul de k<sub>1</sub>/k<sub>2</sub>*

On a l'équation globale:<sup>4</sup>

$$\frac{2}{3} = \frac{k_1}{k_2} \frac{1 + k_{-2}/k_2'}{1 + k_{-1}/k_1'}$$

On sait que la réaction de 4 avec PhCHO donne un rapport 2/3 = 43/57 et que k<sub>-1</sub>/k<sub>1</sub>' = 1. D'autre part la décomposition sans aldéhyde compétitif d'un mélange 50/50 de 7 et 8 donne un rapport de 2/3 = 53/47. Si on appelle x la quantité de 8 qui donne le cinnamonnitrile, 50 - x sera la fraction de 8 qui reviendra vers les produits de départ.



On pourra écrire:

$$\frac{53}{47} = \frac{25 + 25 \times \frac{43}{100} + (50 - x) \times \frac{43}{100}}{x + (50 - x) \times \frac{57}{100} + 25 \times \frac{57}{100}} \rightarrow x \sim 20$$

et k<sub>1</sub>/k<sub>2</sub> ~ 1.5.

*Remerciements*—Je remercie vivement Mademoiselle Tchoubar, Madame Seyden-Penne et Madame Viout pour l'aide précieuse qu'elles m'ont apportée.

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>C. Piechucki, *Synthesis* 869 (1974); 187 (1976).
- <sup>2</sup>M. Mikolajczyk, S. Grzejczak, W. Midura et A. Zartorski, *Ibid.* 278 (1975).
- <sup>3</sup>E. d'Incan et J. Seyden-Penne, *Ibid.* 516 (1975).
- <sup>4</sup>B. Deschamps, G. Lefebvre, A. Redjal et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* 29, 2437 (1973), et références citées.
- <sup>5</sup>A. Redjal et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 1733 (1974).
- <sup>6</sup>A. Redjal, Thèse de 3<sup>e</sup> Cycle, Orsay (1974).
- <sup>7</sup>E. d'Incan et J. Seyden-Penne, *C.R. Acad. Sci. (C)* 281, 1031 (1975).
- <sup>8</sup>A. Brandström et H. Kolind Andersen, *Acta Chem. Scand.* B29, 201 (1975).
- <sup>9</sup>D. Landini, A. M. Maia, F. Montanari et F. M. Pirisi, *J.C.S. Chem. Comm.* 950 (1975).
- <sup>10</sup>J. Artaud, J. Seyden-Penne et P. Viout, *C.R. Acad. Sci. (C)*, 283, 503 (1976).
- <sup>11</sup>E. d'Incan et P. Viout, *Tetrahedron* 31, 159 (1975).