(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
1 avril 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/026806 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07C 67/343

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002781

(22) Date de dépôt international :
22 septembre 2003 (22.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/11731 23 septembre 2002 (23.09.2002) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **RHODIA CONSUMER SPECIALTIES LIMITED** [GB/GB]; Oak House, Reeds Crescent, Watford WD24 4QP (GB).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **TOUCHARD, François** [FR/FR]; 6, rue des Muriers, F-69100 Villeurbanne (FR). **BUISINE, Olivier** [FR/FR]; 77, rue Parmentier, F-69007 Lyon (FR). **LE GUYADER, Frédéric** [FR/FR]; 30, rue du Rhône, F-69007 Lyon (FR). **SCHLAMA, Thierry** [FR/FR]; 20, Chemin de Parsonge, F-69570 Dardilly (FR). **MANFRE, Franco** [FR/FR]; 68, Chemin du Rafour, F-69130 Ecully (FR).

(74) Mandataire : **ANDRIEU, Isabelle**; Rhodia Services, Direction de la Propriété Industrielle, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers Cedex (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** DIASTEREOSELECTIVE METHOD OF PREPARING OLEFINS BY MEANS OF THE HORNER-WADSWORTH-EMMONS REACTION, COMPRISING THE ADDITION OF A TRIS-(POLYOXAALKYL)-AMINE SEQUESTERING AGENT

(54) **Titre :** PROCEDE DE PREPARATION DIASTEREOSELECTIF D'OLEFINES PAR LA REACTION D'HORNER-WADSWORTH-EMMONS COMPRENANT UN AJOUT D'UN AGENT SEQUESTRANT TRIS-(POLYOXAALKYL)-AMINE

(57) **Abstract:** The invention relates to a diastereoselective method of preparing olefins by means of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction consisting in reacting a phosphonate on a carbonyl derivative in the presence of a base in an appropriate solvent and at a low temperature. The invention is characterised in that it comprises the addition of a tris-(polyoxaalkyl)-amine sequestering agent in a sufficient quantity to increase the diastereoselectivity of the olefin, said agent having formula (I): N-[CHR_1-CHR_2-O-(CHR_3-CHR_4-O)$_n$-R_5]$_3$ (I), wherein: n is an integer between 0 and 10; R_1, R_2, R_3, R_4 can be identical or different and represent a hydrogen atom or an alkyl radical having between 1 and 4 carbon atoms; and R_5 represents a hydrogen atom, an alkyl radical or a cycloalkyl having up to 12 carbon atoms, a phenyl radical or a radical with formula -C_mH_{2m}-F or C_mH_{2m+1}-F, m being an integer between 1 and 12 and F being a phenyl radical.

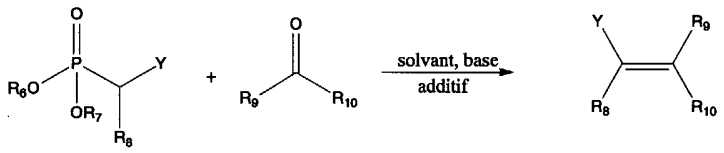
(57) **Abrégé :** L'invention concerne un procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate sur un dérivé carbonylé en présence d'une base dans un solvant approprié, caractérisé en ce qu'on ajoute dans une quantité suffisante pour augmenter la diastéréosélectivité de l'oléfine un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) :N-[CHR_1-CHR_2-O-(CHR_3-CHR_4-O)n-R_5]$_3$ (I). Dans laquelle : n est un nombre entier compris entre 0 et 10 ;R_1, R_2, R_3, R_4 peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone , un radical phényle ou un radical de formule -C_mH_{2m}-Φ- , ou C_mH_{2m+1}-Φ , avec m étant un nombre entier compris entre 1 et 12 et Φ étant un radical phényle.

WO 2004/026806 A2

Procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons comprenant un ajout d'un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine

La présente invention concerne un procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate sur un dérivé carbonylé en présence d'une base dans un solvant approprié.

La réaction mise en jeu est la suivante :



(A) (B) (C)

Le composé carbonylé (B) peut-être un aldéhyde ou une cétone, avec la condition que R_9 soit prioritaire par rapport à R_{10} selon les règles de Cahn Ingold et Prelog. Ces dernières sont décrites par exemple dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 96 à 112 est incorporé par référence.

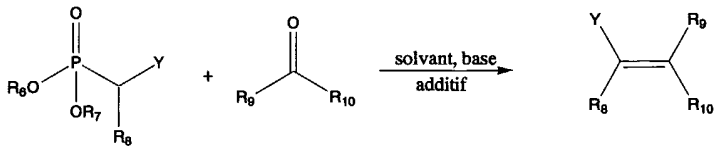
Il est connu de Tetrahedron Letters, Vol. 24, N°41, pages 4405-4408, 1983 d'utiliser dans cette réaction cinq équivalents d'un complexant macrocyclique de type éther-couronne particulier, la 18-couronne-6 (18C6) pour améliorer la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) obtenue.

Cependant cet éther-couronne présente l'inconvénient d'être coûteux, toxique et néfaste pour l'environnement. Le besoin existait de trouver un autre moyen d'améliorer la diastéréosélectivité de l'oléfine obtenue sans utiliser cet éther-couronne.

La Demanderesse vient de découvrir que, de manière inattendue, l'utilisation d'une tris-(polyoxaalkyl)-amine permet d'améliorer la diastéréosélectivité dans la réaction

d'Horner-Wadsworth-Emmons à des taux comparables à ceux obtenus avec la 18-couronne-6.

Ainsi, la présente invention a pour objet un procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines (C) par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate (A) sur un dérivé carbonylé (B) en présence d'une base dans un solvant approprié,



(A) (B) (C)

dans laquelle les composés (A) (B) et (C) sont tels que :

Y représente un groupe électroattracteur connu par l'homme de l'art et choisi de manière à ne pas perturber la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Parmi ces groupes, on peut citer notamment :

-CO_2R

-CN,

-C(O)R,

-S(O)R,

-$S(O)_2R$,

-C(O)NRR',

-N=CRR',

-P(O)ORORR'

avec R et R' tels que définis ci-dessous,

R_6, R_7, pris indépendemment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R_{10}, R et R' pris indépendemment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- un atome d'hydrogène ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R_6, R_7, R et R' peuvent également être pris ensembles pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique comprenant éventuellement des hétéroatomes ;

R_8 représente un radical choisi parmi :

- R,
- un atome d'halogène,
- -OR,
- -NRR',

avec R et R' tels que définis ci-dessus,

R_9 représente un radical choisi parmi :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes; les hétéroatomes pouvant être également présents dans la partie cyclique ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

avec la condition que R_9 soit prioritaire par rapport à R_{10} selon les règles de Cahn Ingold et Prelog,

caractérisé en ce qu'on ajoute dans le milieu réactionnel dans une quantité efficace pour augmenter la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) :

$$N\text{-}[CHR_1\text{-}CHR_2\text{-}O\text{-}(CHR_3\text{-}CHR_4\text{-}O)_n\text{-}R_5]_3 \qquad (I)$$

dans laquelle,

n est un nombre entier compris entre 0 et 10 ;

R_1, R_2, R_3, R_4 peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone , un radical phényle ou un radical de formule $-C_mH_{2m}\text{-}\Phi$, ou $C_mH_{2m+1}\text{-}\Phi-$, avec m étant un nombre entier compris entre 1 et 12 et Φ étant un radical phényle;

De préférence on utilise un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

R_1, R_2, R_3, R_4 peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

n est un nombre entier compris entre 0 et 3 ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

De manière encore plus préférentielle on utilise un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

R_1, R_2, R_3, R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1;

R_5 représente un radical méthyle.

L'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) peut être utilisé dans une quantité qui varie de 0,05 à 10 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

De préférence, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 0,1 à 5 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

De manière encore plus préférentielle, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base, le tout étant mis en solution dans un solvant.

Le phosphonate utilisé pour la réaction peut être choisi parmi les phosphonates de formule (A) : dans laquelle,

Y représente CO_2R, avec R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,

R_6 et R_7 représentent un radical $-CH_2CF_3$, et R_8 représente un atome d'hydrogène.

De préférence on utilise un phosphonate de formule (A) dans laquelle :

Y représente un radical CO_2R, et R représente un radical méthyle ;

R_6 et R_7 représentent un radical $-CH_2CF_3$; et R_8 représente un atome d'hydrogène.

Le dérivé carbonylé (B) utilisé pour la réaction peut être un aldéhyde ou une cétone. Les substituants R_9 et R_{10} sont bien entendu choisis de manière à ne pas perturber la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Une condition selon la règle de Cahn, Ingold et Prélog a été imposée, de façon à définir la sélectivité de l'oléfine (C). La règle de Cahn Ingold et Prélog est décrite par exemple dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 96 à 112 est incorporé par référence.

Le dérivé carbonylé (B) est choisi de préférence parmi les aldéhydes, ce qui correspond à R_{10} représentant un atome d'hydrogène. Les aldéhydes utilisés peuvent être suivant la nature du radical R_9, aliphatiques, et comprendre éventuellement des insaturations éthyléniques, ou ils peuvent être aromatiques. Dans le cas où les aldéhydes utilisés sont aromatiques, ils peuvent comprendre d'éventuelles substitutions par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

Comme groupe électrodonneur, on peut citer les groupes alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, phényle le cas échéant substitué par un groupe alkyle ou alcoxy tel que défini précédemment.

Au sens de la présente invention, on entend par groupe électroattracteur un groupe tel que défini par H.C. BROWN dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 243 et 244 est incorporé par référence. A titre représentatif des groupes électroattracteurs, on peut notamment citer :

- un atome d'halogène
- un groupe SO_2R avec R tel que défini précédemment
- un groupe CN ou NO_2

De préférence on utilise un aldéhyde aromatique.

Parmi les aldéhydes aliphatiques on peut citer le cyclohexane carboxaldéhyde (R_9 est un radical cyclohexyle) ou un aldéhyde aliphatique dans lequel R_9 est le n-C_7H_{15}. On préfère utiliser l'aldéhyde aliphatique dans lequel R_9 est un radical cyclohexyle.

Parmi les aldéhydes aromatiques on peut citer le benzaldéhyde (R_9 représente un radical phényle), ou un aldéhyde caractérisé en ce que le radical R_9 utilisé est aromatique et comprend éventuellement une ou plusieurs substitutions par des groupements alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou des atomes d'halogène.

On peut également citer à titre d'exemple les aldéhydes listés dans le tableau VII.

Ainsi aldéhyde aromatique peut comprendre des hétéroatomes dans le cycle aromatique.

L'aldéhyde aromatique peut comprendre également des substitutions par des groupements CF_3.

La base est choisie parmi :

- les amidures de type MNR''R''' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'',R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane, tel que le sel de potasium de l'hexaméthyldisilazane (KHMDS),
- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles, tel que le tertiobutylate de potassium (tBuOK),
- les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,

- les carbonates de type M_2CO_3 ou MCO_3, avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le cesium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le barium,
- les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalinoterreux tels que LiOH, NaOH, KOH, CsOH, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Ba(OH)_2$,
- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine(TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalinoterreux.

De préférence on utilise le sel de potassium de l'hexaméthyldisilazane (KHMDS) ou le tertiobutylate de potassium (tBuOK).

Le solvant utilisé est un solvant organique. De préférence on utilise un solvant polaire. De manière encore plus préférentielle on utilise un solvant éthéré comme le THF ou le méthylterbutylether (MTBE).

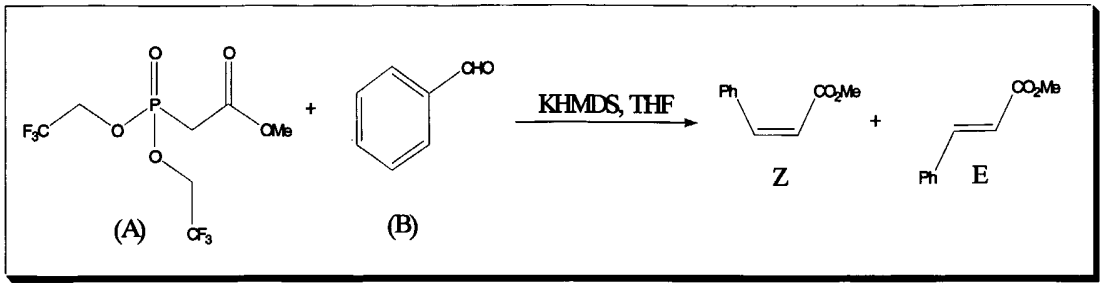
La quantité de solvant utilisée est généralement comprise entre 0,1 et 20ml par mmol de phosphonate.

L'amélioration de la sélectivité de la réaction en présence de l'agent séquestrant de l'invention est observée quelque soit la température. On peut ainsi mettre en œuvre le procédé de l'invention à une température de 0°C. Cependant on préfère mettre en œuvre le procédé de l'invention à une température inférieure ou égale à -20°C, et de manière encore plus préférentielle à une température inférieure ou égale à –50°C.

A titre indicatif, la réaction est effectuée de façon générale à une température supérieure à -100°C.

D'autres aspects et avantages des procédés objets de l'invention apparaîtront à la lumière des exemples qui sont présentés ci-dessous à titre illustratif et nullement limitatif.

Exemple 1 : Mise en évidence de l'effet de l'agent séquestrant TDA-1 et comparaison avec la 18-couronne-6 à –78°C



Dans cet exemple le phosphonate utilisé correspond à un phosphonate de formule (A) dans laquelle :

Y représente un radical CO_2R avec R représentant un radical méthyle,

R_6 et R_7 représentent un radical $-CH_2CF_3$; et

R_8 représente un atome d'hydrogène.

Le composé carbonylé (B) utilisé est le benzaldéhyde.

La base utilisée est l'hexaméthyldisilazane de potassium (KHMDS) en solution dans le toluène à 0,5M.

Le solvant utilisé est le THF.

L'agent séquestrant de l'invention utilisé appelé TDA-1 correspond à un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

R_1, R_2, R_3, R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1 ;

R_5 représente un radical méthyle.

Mode opératoire :

Dans un monocol de 100ml sont introduits 1mmol de phosphonate, 1,1mmol de TDA-1 ou 5mmol de 18-couronne-6 et 20ml de THF anhydre. Le mélange est ensuite refroidi à l'aide d'un bain de carboglace et d'acétone. Après trente minutes d'agitation à –78°C, 2ml d'une solution 0,5M de KHMDS dans le toluène est additionnée au goutte à goutte. Après trente minutes d'agitation supplémentaire, 1,1 mmole de benzaldéhyde est ajoutée.

Après environ 2h à –78°C, la réaction est stoppée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et le mélange est extrait au toluène.

Le mélange est analysé par chromatographie gazeuse à l'aide d'un appareil Varian Star 3400CX. La colonne utilisée est une DB1 125-1034 de chez J&W Scientific (longueur : 30 m, diamètre interne : 0,53mm et épaisseur de film de 3μm). La température initiale de la colonne est de 100°C et la montée en température de 7°C par minute. Dans ces conditions, les temps de rétention des différents composés sont les suivants :

Benzaldéhyde : 4,5 minutes

Phosphonate : 5,9 minutes

Isomère Z : 10,2 minutes

Isomère E : 11,6 minutes

On définit le facteur de diastéréosélectivité S (S=Z/(Z+E) en %) par le rapport surface de la quantité d'isomère Z sur la somme des isomères Z et E formés.
Les isomères Z et E sont définis dans le schéma réactionnel encadré page précédente.
Dans le cas présent, le rôle de l'additif est d'améliorer la sélectivité en isomère Z.

On définit également la conversion (Conv=(Z+E)/(Z+E+phosphonate) en %) par le rapport surface de la quantité d'oléfine formée sur la somme des quantités d'oléfine formée et de phosphonate résiduel.

On compare dans le tableau I les diastéréosélectivités obtenues, sans ajout d'agent séquestrant, avec ajout d'agent séquestrant de l'invention et avec ajout de 18-couronne-6, à –78°C.

Tableau I

Additif	Conv (%)	S(%)
aucun	99	92
18-C-6	93	98
TDA-1	94	98

Les résultats obtenus montrent l'effet de l'agent séquestrant sur la diastéréosélectivité S exprimée en %.

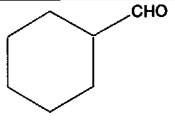
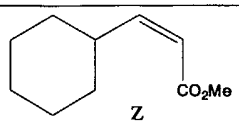
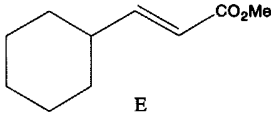
Une diastéréosélectivité de 98% identique à celle observée avec la 18-couronne-6 est obtenue avec l'agent séquestrant de l'invention appelé TDA-1 à –78°C. . On note l'effet de la TDA-1 puisque la sélectivité est de 92% seulement sans additif.

Exemple 2 : Evaluation des conditions de l'exemple 1 (THF, KHMDS, TDA-1, -78°C) avec le cyclohexanecarboxaldéhyde

Dans cet exemple on reprend le mode opératoire de l'exemple 1 et on fait varier la nature de l'aldéhyde utilisé. Le benzaldéhyde est remplacé par le cyclohexanecarboxaldéhyde (R_9 représente un radical cyclohexyle). La température est maintenue pendant environ 4h à –78°C avant de laisser le système revenir à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite traité par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au toluène.

Comme dans l'exemple 1, le mélanges est analysé par chromatographie gazeuse à l'aide d'un appareil Varian Star 3400CX. La colonne utilisée est une DB1 125-1034 de chez J&W Scientific (longueur : 30 m, diamètre interne : 0,53mm et épaisseur de film de 3µm). La température initiale de la colonne est de 100°C et la montée en température de 7°C par minute. Dans ces conditions, les temps de rétention (t_R) des différents composés sont les suivants :

Tableau II

Composé	t_R (min)
	4,3
 Z	8,9
 E	10,6

..

Les sélectivités obtenues avec la TDA-1 et la 18-couronne-6 sont indiquées dans le tableau III

Tableau III

	Cyclohexanecarboxaldehyde	
Additif	Conv(%)	S(%)
18-C-6	78	81
TDA-1	100	81

Nous constatons que des sélectivités identiques sont obtenues avec la TDA-1 et la 18-couronne-6.

Exemple 3 : Effet de la concentration dans les conditions de l'exemple 1 (THF, KHMDS TDA-1, -78°C benzaldéhyde)

On reprend le mode opératoire de l'exemple 1 avec la TDA-1 et on réalise plusieurs essais en diminuant la quantité de THF utilisée.

Les essais sont réalisés avec respectivement 20ml de THF (volume de l'exemple 1), 4 ml de THF, 2 ml de THF et sans THF. Cela correspond à des concentrations en phosphonate de 0,05M, 0,15M, 0,21M et 0,41M.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV

C (M)	Conv (%)	S (%)
0,05	97	98
0,15	100	98
0,21	100	98
0,41	76	77

Les résultats obtenus montrent que la concentration n'affecte pas la sélectivité dans la gamme 0,05-0,21M.

A 0,41M, le toluène de la solution de KHMDS est le solvant de la réaction. La transformation est bien plus lente et bien moins sélective.

Ceci montre l'influence du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction.

Exemple 4 : Utilisation du tertiobutylate de potassium comme base dans les conditions de l'exemple 1 (THF, TDA-1, -78°C)

Mode opératoire :

Dans un monocol de 100ml sont introduits 1,05mmol de tBuOK, 1,1mmol de TDA-1 et 20ml de THF anhydre. La solution est agitée pendant trente minutes à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à l'aide d'un bain de carboglace et d'acétone. Après trente minutes d'agitation à –78°C, 1mmol de phosphonate est additionnée au goutte à goutte. Après trente minutes d'agitation supplémentaire, 1,1 mmole d'aldéhyde est ajoutée.

La température est maintenue pendant environ 4h à –78°C avant de laisser le système revenir à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite traité par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au toluène.

Les résultats obtenussont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V

Aldéhyde	Conv (%)	S (%)
Benzaldéhyde	100	98
Cyclohexanecarboxaldehyde	100	82

Les résultats obtenus montrent que les sélectivités en isomères Z obtenues avec tBuOK sont très voisines des sélectivités obtenues avec KHMDS pour les deux aldéhydes testés (cf exemple 1 et 2).

Exemple 5 : Effet de la concentration dans les conditions de l'exemple 4 (Benzaldéhyde,THF, tBuOK, TDA-1, -78°C)

On reprend le mode opératoire de l'exemple 4 avec le benzaldéhyde et on réalise plusieurs essais en diminuant la quantité de THF utilisé.. Les essais sont réalisés avec respectivement 20ml de THF (volume de l'exemple 4), 4 ml de THF, 2 ml de THF et 1ml de THF. Cela correspond à des concentrations en phosphonate de 0,05M, 0,21M, 0,37M et 0,60M.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau VI ci-dessous.

Tableau VI

C (M)	Conv (%)	S (%)
0,05	84	98
0,21	91	96
0,37	99	94
0,60	99	94

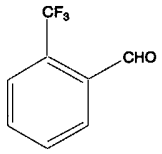
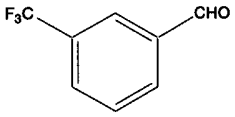
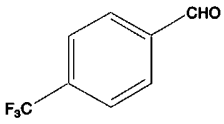
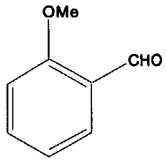
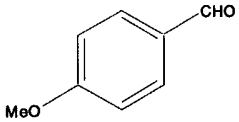
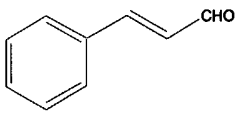
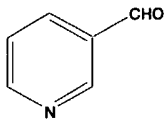
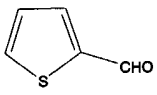
Exemple 6

Mode opératoire général : Dans un ballon de 250ml sont introduits 5.5mmol de phosphonate identique au phosphonate de l'exemple 1, 5.5mmol de TDA-1 et 90ml de THF anhydre. Le mélange est ensuite refroidi à l'aide d'un bain de carboglace et d'acétone. Après 30 minutes d'agitation à –78°C, 10.5ml d'une solution 0.5M de KHMDS dans le toluène est ajoutéee. Après 30 minutes d'agitation supplémentaires, 5mmol d'aldéhyde est ajoutée et le milieu est agité à –78°C.

Pour ce qui est des entrées 1, 2, 3, 4 et 7, le milieu est traité après 4h de réaction à –78°C. Pour les entrées 5, 6 et 8, les aldéhydes étant moins réactifs, on laisse remonter le milieu à température ambiante pendant la nuit avant traitement.

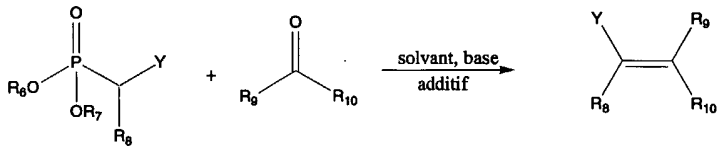
Traitement : Le mélange est dilué avec 70ml de méthyl *tert*-butyl éther (MTBE) et quenché par 50ml d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl. La phase aqueuse est réextraite 2 fois par 20ml de MTBE et les phases organiques rassemblées sont lavées jusqu'à neutralité. Après séchage sur Na_2SO_4, le solvant est évaporé sous vide et le mélange d'oléfines Z+E est purifié par chromatographie flash (mélange cyclohexane, acétate d'éthyle). Les rendements indiqués dans le tableau ci-dessous sont donc des rendements isolés. La sélectivité est déterminée par intégration sur les protons vinyliques en RMN du proton et en accord avec des mesures effectuées par chromatographie phase gaz.

Tableau VII

Entrée	Aldéhyde	S (%)	Rendement (%)
1		99	95
2		98	90
3		99	91
4		98	95
5		93	92
6		93	95
7		98	93
8		92	97

Revendications

1- Procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines (C) par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate (A) sur un dérivé carbonylé (B) en présence d'une base dans un solvant approprié,



(A) (B) (C)

dans laquelle les composés (A) (B) et (C) sont tels que :

Y représente un groupe électroattracteur choisi parmi :

-CO_2R

-CN,

-C(O)R,

-S(O)R,

-$S(O)_2R$,

-C(O)NRR',

-N=CRR',

-P(O)ORO'R'

avec R et R' tels que définis ci-dessous,

R_6, R_7, pris indépendemment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R_{10}, R et R' pris indépendemment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- un atome d'hydrogène ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R_6, R_7, R et R' peuvent également être pris ensembles pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique comprenant éventuellement des hétéroatomes ;

R_8 représente un radical choisi parmi :

- R,
- un atome d'halogène,
- -OR,
- -NRR',

avec R et R' tels que définis ci-dessus,

R_9 représente un radical choisi parmi :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes; les hétéroatomes pouvant être également présents dans la partie cyclique.
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

avec la condition que R_9 soit prioritaire par rapport à R_{10} selon les règles de Cahn Ingold et Prelog,

caractérisé en ce qu'on ajoute dans le milieu réactionnel dans une quantité efficace pour augmenter la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) :

$$N\text{-}[CHR_1\text{-}CHR_2\text{-}O\text{-}(CHR_3\text{-}CHR_4\text{-}O)_n\text{-}R_5]_3 \qquad (I)$$

dans laquelle,

n est un nombre entier compris entre 0 et 10 ;

R_1, R_2, R_3, R_4 peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone , un radical phényle ou un radical de formule $-C_mH_{2m}\text{-}\Phi$, ou $C_mH_{2m+1}\text{-}\Phi-$, avec m étant un nombre entier compris entre 1 et 12 et Φ étant un radical phényle;

2- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine est choisi parmi les tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

- R_1, R_2, R_3, R_4 peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

n est un nombre entier compris entre 0 et 3 ; et

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

3- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine est la tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

R_1, R_2, R_3, R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1 ; et

R_5 représente un radical méthyle.

4- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la quantité d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est comprise

entre 0,05 à 10 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la quantité d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base, le tout étant mis en solution dans le solvant.

6- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) :
dans laquelle,
Y représente CO_2R, avec R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
R_6 et R_7 représentent un radical $-CH_2CF_3$, et
R_8 représente un atome d'hydrogène.

7- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) :
dans laquelle,
Y représente CO_2R, avec R représente un radical méthyle,
R_6 et R_7 représentent un radical $-CH_2CF_3$, et
R_8 représente un atome d'hydrogène.

8- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le dérivé carbonylé utilisé pour la réaction est choisi de préférence parmi les aldéhydes, c'est à dire R_{10} représente un atome d'hydrogène.

9- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'aldéhyde utilisé est tel que R_9 est un radical aliphatique, et comprend éventuellement des insaturations éthyléniques.

10- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le radical R_9 est le cyclohexyle.

11- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le radical R_9 utilisé est aromatique et comprend éventuellement une ou plusieurs substitutions par des groupements alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou des atomes d'halogène ou des groupements CF_3.

12- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le radical R_9 est un radical phényle.

13- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi :

- les amidures de type MNR''R''' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'',R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane,
- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles,
- les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,
- les carbonates de type M_2CO_3 , avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le cesium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le barium,
- les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalinoterreux tels que LiOH, NaOH, KOH, CsOH, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, ou
- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine(TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalinoterreux.

14- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi le sel de potassium de l'hexaméthyldisilazane (KHMDS) ou le tertiobutylate de potassium (tBuOK).

15- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que le solvant utilisé est un solvant polaire.

16- Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant utilisé est choisi parmi les solvants éthérés.

17- Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le solvant utilisé est choisi parmi le tetrahydrofuranne (THF), ou le méthylterbutylether (MTBE).

18- Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé en ce que la quantité de solvant utilisée est comprise entre 0,1 et 20 ml par mmol de phosphonate (A).

19- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à 0°C.

20- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à -20°C.

21- Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à -50°C.