

La réaction de Wittig

1953-2003

Objectifs

Un état de la question

Le travail de la recherche

De la littérature aux manuels

Plan des conférences

1. Histoire de la réaction de Wittig
2. Extensions, variantes et synthèses
3. Le mécanisme et la stéréochimie

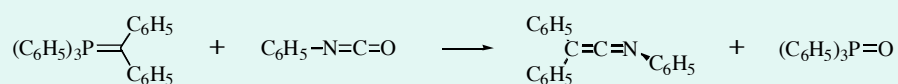
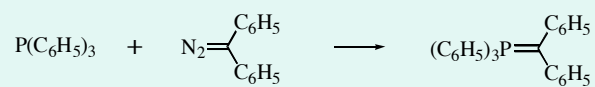
Histoire de la réaction de Wittig

Première partie

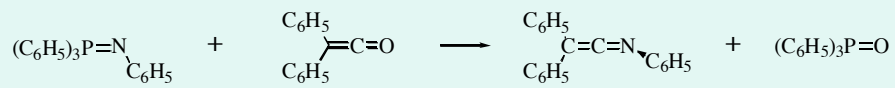
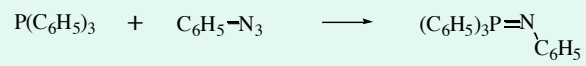
De 1919 à 1953

Préhistoire et découverte de la réaction de Wittig

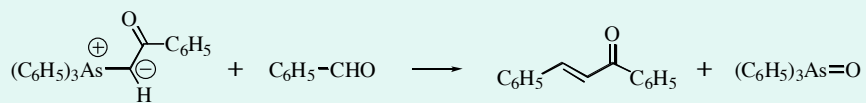
Staudinger (1919)



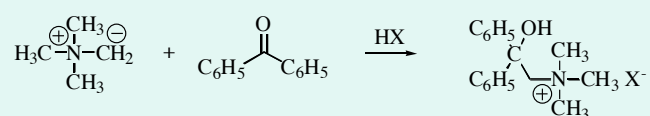
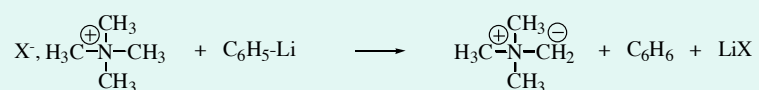
Staudinger (1919)



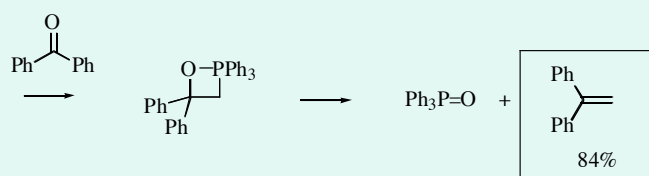
Heffe (1937)



Wittig (1949)



Wittig & Geissler (1953)



De 1953 à 1970

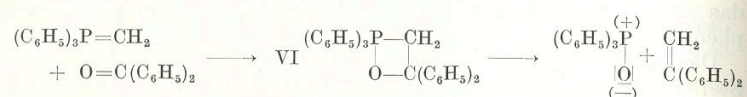
Vers un premier modèle mécanistique

Wittig (1953)

48

Wittig und Geissler

Überraschend war das Verhalten von V gegenüber Benzophenon. Bei dieser Umsetzung wurden Triphenyl-phosphin-oxyd (etwa 80%) und 1,1-Diphenyl-äthylen (84%) vom Schmp. 5–6° (Mischprobe) gewonnen. Danach hat sich die Methylengruppe gegen den Sauerstoff des Ketons vielleicht über den Vierling VI:



ausgetauscht; ein Vorgang, der der Umsetzung von Diphenylketen und Chinon zu Diphenyl-chinomethan und Kohlendioxyd nach H. Staudinger⁹) ähnelt.

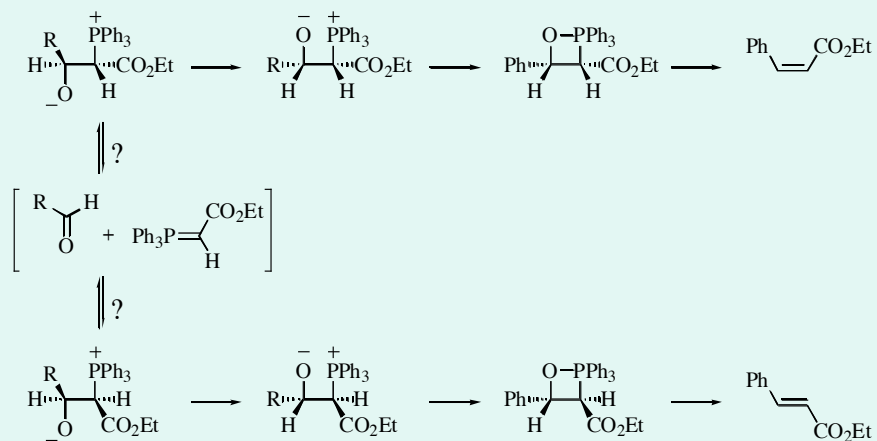
Conclusion du travail de Wittig

- La bétaine constitue l'intermédiaire stable de la réaction de Wittig.
- Produite indépendamment, elle conduit à la même réaction de formation de l'alcène.

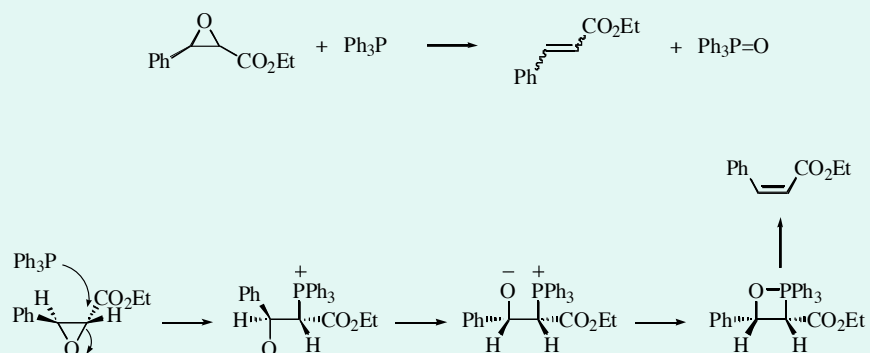
Stéréosélectivité

- Ylures d'esters : formation préférentielle d'esters de stéréochimie E (Wittig-Haag)
- Bonne stéréosélectivité en faveur de l'isomère Z avec l'ylure $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}_3$ préparé au moyen d'hydrure de sodium dans le DMF (Bergelson)

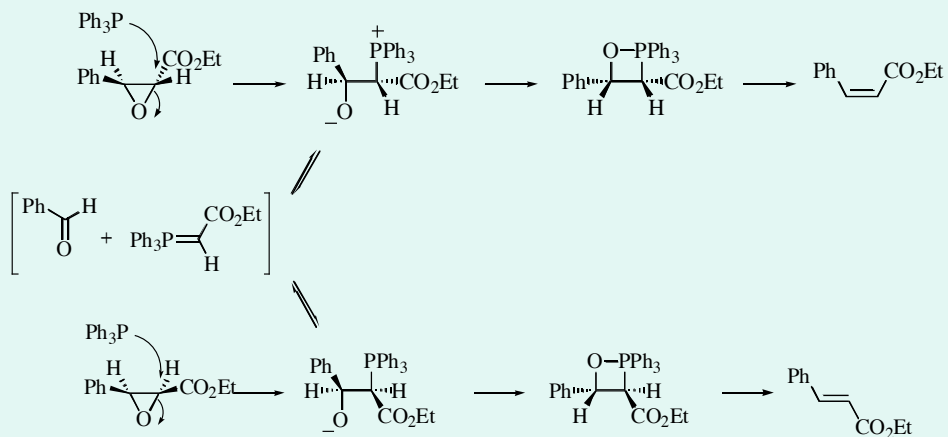
House (1961-1964)



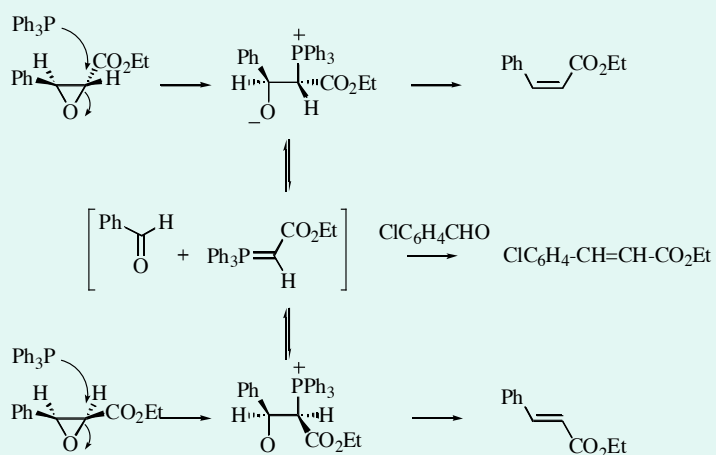
Speziale (1963)



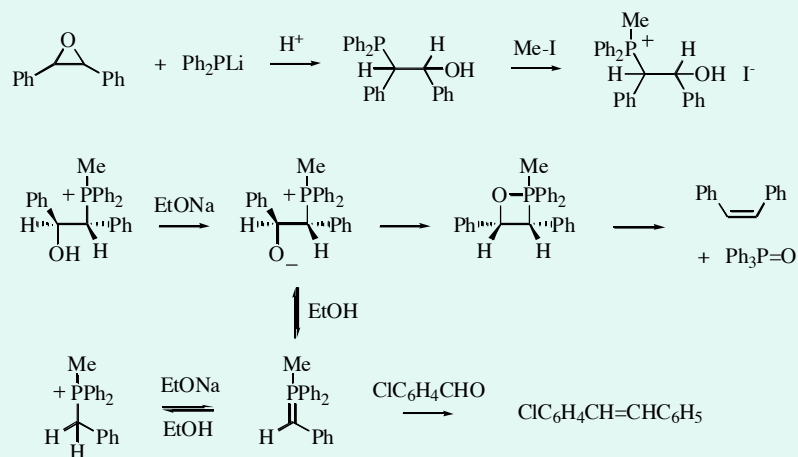
Speziale (1963)



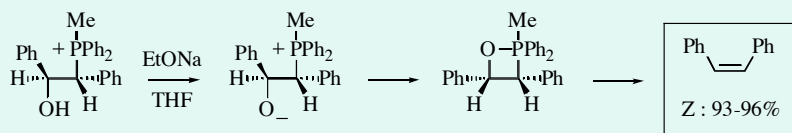
Speziale (1963)



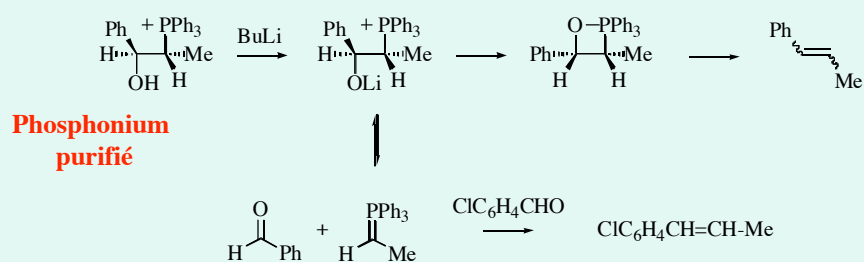
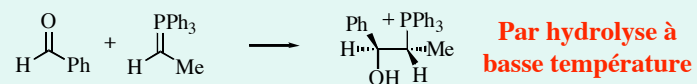
Trippett (1966)



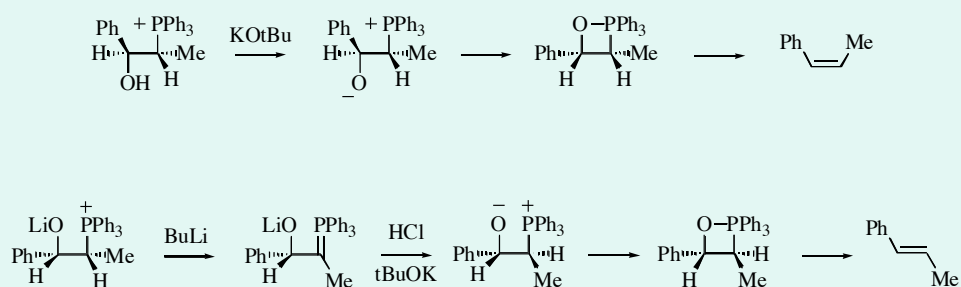
Trippett (1966)



Schlosser-Christmann (1967)



Schlosser-Christmann (1967)



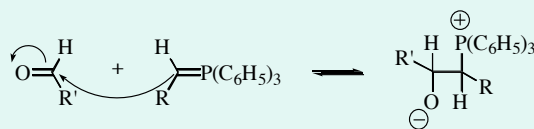
Conclusion du travail de Schlosser

- Possibilité d'isomérisation dans le cas des ylures non stabilisés à basse température *en présence de Li⁺*.
- Conversion très stéréosélective de l'hydroxy-phosponium en alcène *en l'absence de Li⁺*.
- Possibilité d'une autre voie que le rétro-Wittig pour isomériser les adduits ylures + carbonylés.

Schlosser

Topics in stereochemistry (1970)

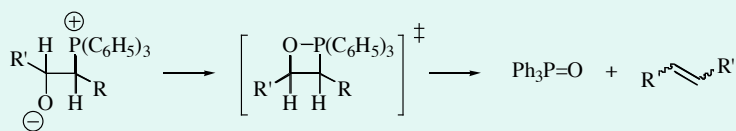
- Première étape : addition nucléophile de l'ylure de phosphonium sur le carbone du carbonyle et formation d'une bétaine.



Schlosser

Topics in stereochemistry (1970)

- Deuxième étape : décomposition irréversible de la bêtaïne en un alcène et un oxyde de phosphine via un 1,2-oxaphosphétane.



Schlosser

Topics in stereochemistry (1970)

- La formation des bêtaïnes à partir d'ylures stabilisés semble réversible, au moins dans les solvants protiques.
- Celles issues d'ylures non stabilisés apparaissent moins aptes à cette réaction de rétro-Wittig, sauf en présence de sels de lithium

Schlosser *Topics in stereochemistry* (1970)

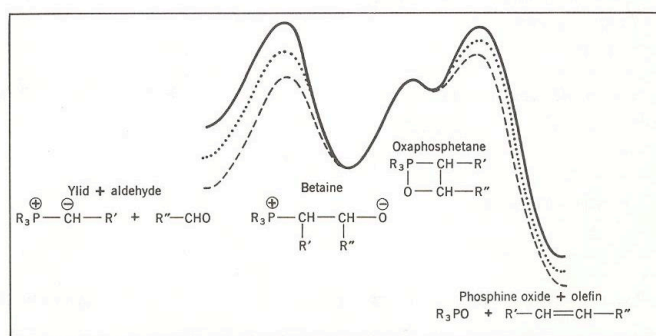


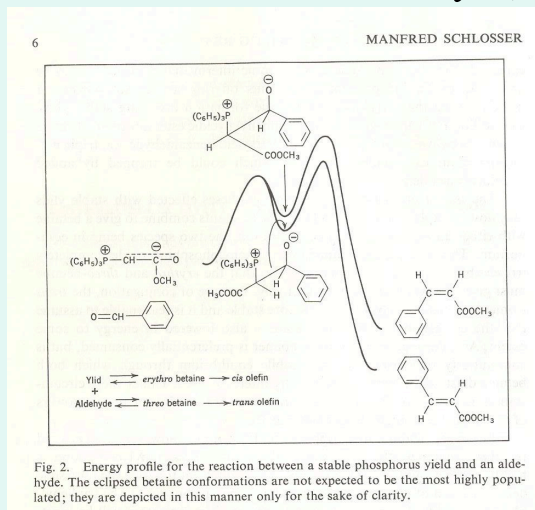
Fig. 1. (Assumed) energy profile of the Wittig carbonyl olefination reaction, effected by (—) "reactive", (····) "moderated" or (---) "stable" phosphonium ylids. (In the following figures the hypothetical oxaphosphetane intermediate will be omitted, since it has no further bearing on the discussion.)

Schlosser (1970)

« Any attempts to rationalize the complex stereochemistry of olefin formation will have to be concerned with the mechanism of the Wittig reaction. Unfortunately many mechanistic details of this reaction have not been satisfactorily elucidated. *Thus, it is even uncertain whether the reaction system (ylide plus carbonyl compound) passes, on its way to phosphine oxide and olefin, through an open chain zwitterion, i.e. a betaine, through a cyclic oxaphosphetane, or through both of them consecutively.* The reaction sequence depicted in Figure 1 has no other merit than of being believed to be the most probable one. »

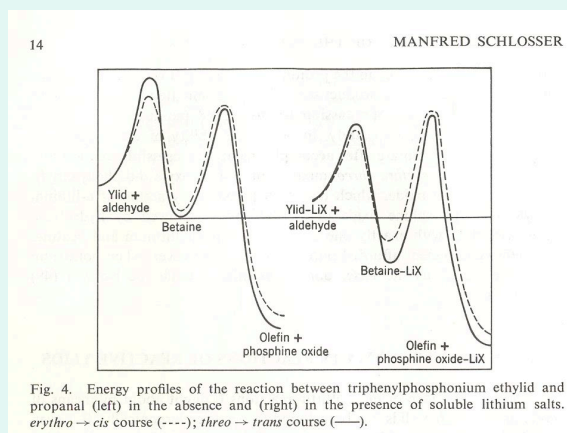
Schlosser

Topics in stereochemistry (1970)



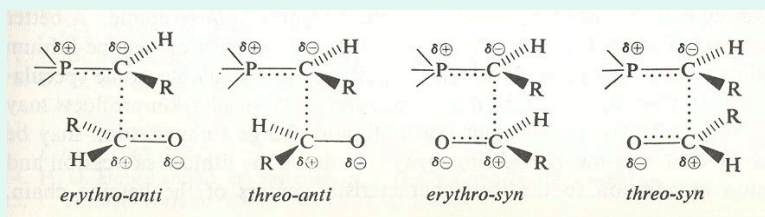
Schlosser

Topics in stereochemistry (1970)

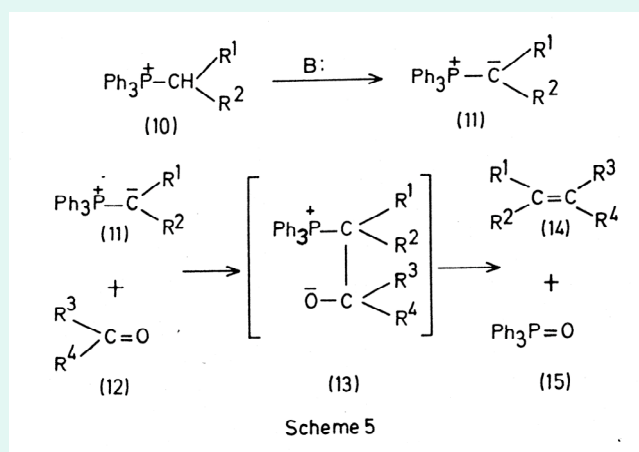


Schlosser

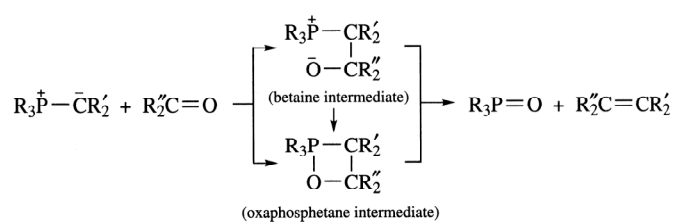
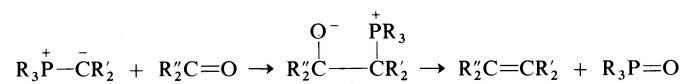
Topics in stereochemistry (1970)



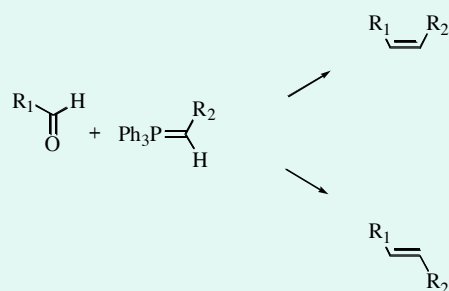
Cadogan (1979)



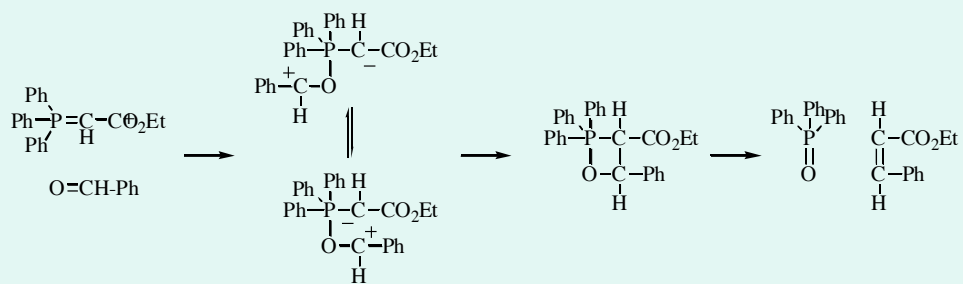
Carey et Sundberg 1977 et 2001



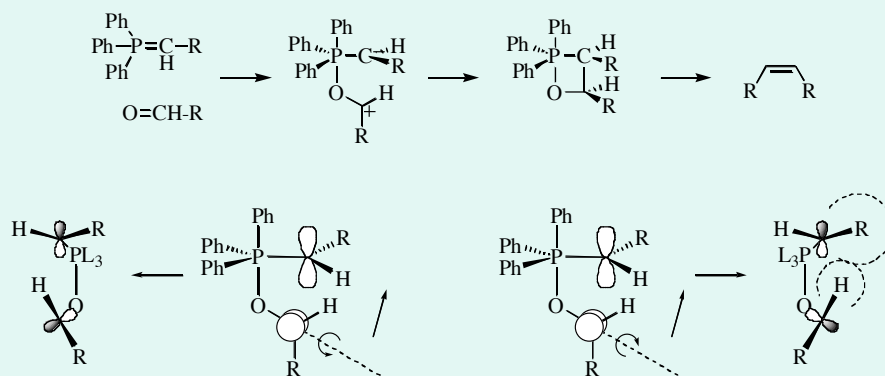
Comprendre la stéréochimie



Modèle de Bergelson



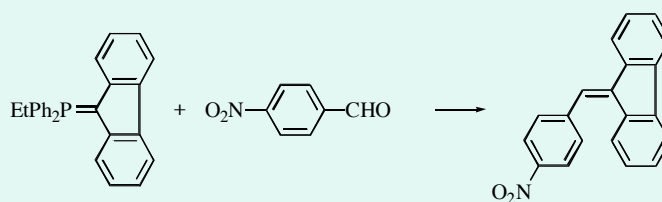
Modèle de Schneider (1969) *cis*-stéréosélectivité



Effet des solvants (Rüchardt)

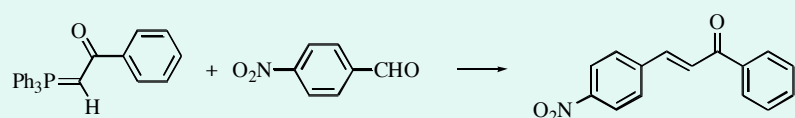
- Effet cinétique de la polarité des solvants sur $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ + benzaldéhyde
- $k_{\text{MeOH}}/k_{\text{MeCN}} = 44$
- $k_{\text{MeCN}}/k_{\text{benzène}} = 1$

Froyen (1972)



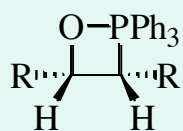
Solvant	DMF	Acétone	Benzène
Vitesse relative	0,25	0,84	1,8

Aksnes et Khalil (1972)

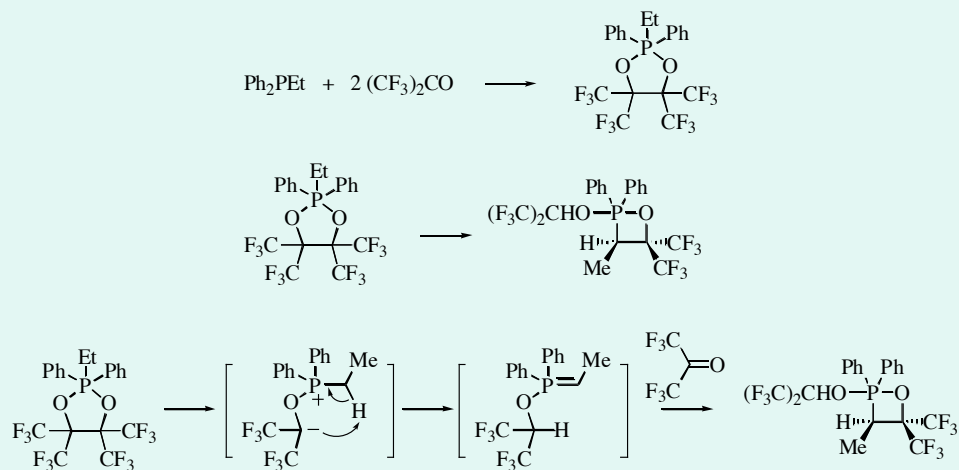


Solvant	DMF	CH_2Cl_2	C_6H_6	CH_3CN	CH_3OH	CCl_4	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$
Vitesse (10^4)	6,1	9,8	20,2	55	58	351	1567

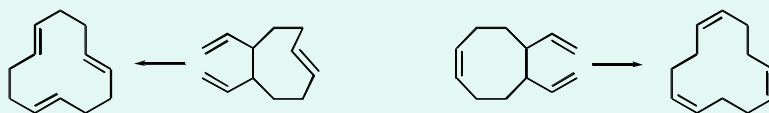
Vers le modèle « \square xaphosphétane \square »



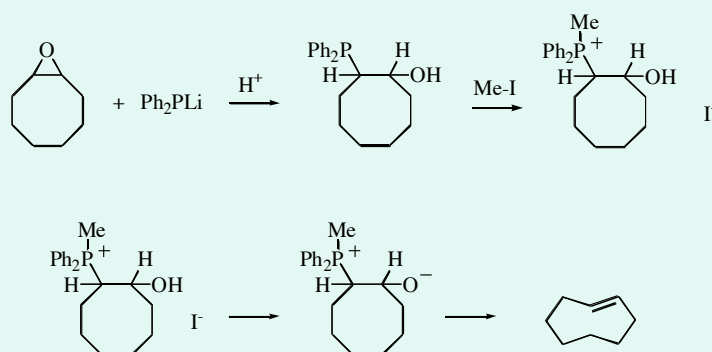
Ramirez (1968)



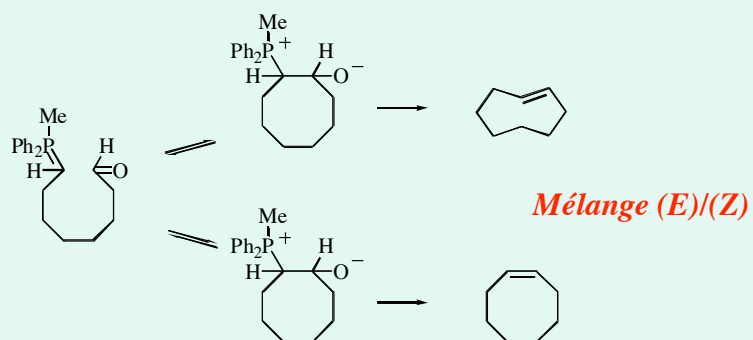
Projet de recherche de Vedejs



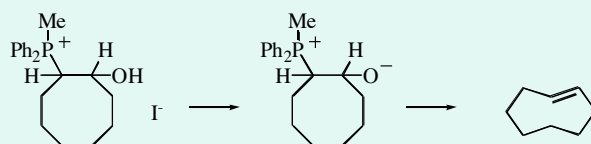
Vedejs : préparation du cyclooctène



Vedejs : premier essai, premier échec

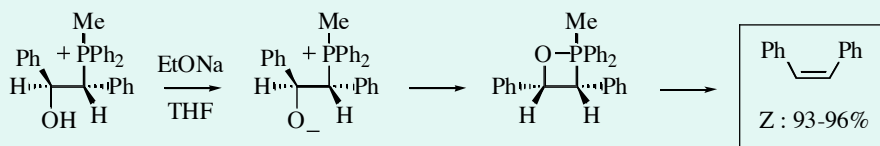


Vedejs : après de nombreux essais...

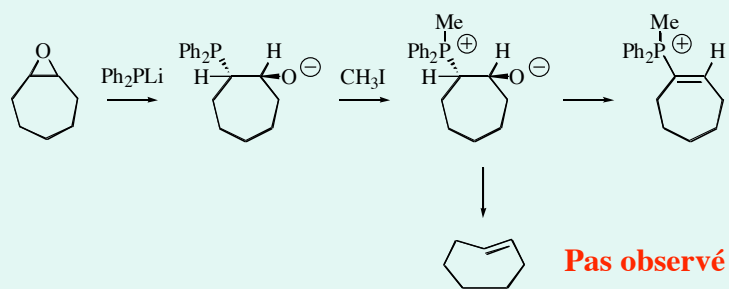


Rendement : 90%
(Z)/(E) : 99/1

Vedejs : retour sur le travail de Trippett

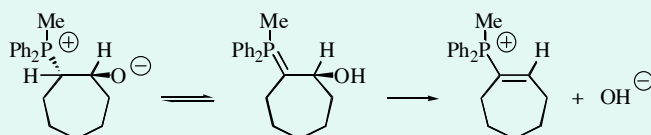


Vedejs : essai sur le cycloheptène



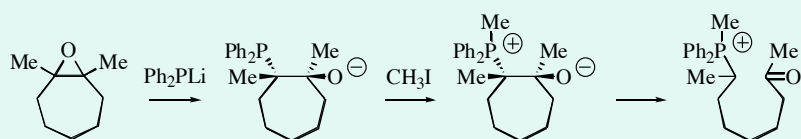
Vedejs

Hypothèse d'une déprotonation ?



Vedejs

Formation du cétophosphonium



Vedejs

Observation d'une oxaphosphétane

- $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3 + \text{BuLi}$ à -78°C
- Filtration
- Traitement à -78°C par la cyclohexanone.
- Examen dans un spectromètre FT 40,5 MHz avec découplage du proton.

Vedejs

Observation d'une oxaphosphétane

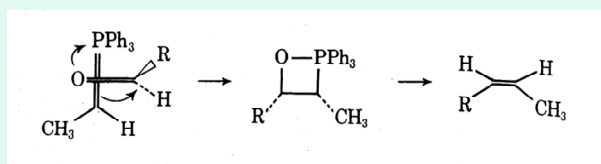
- Observation d'un signal fin à - 66,5 ppm
- Spectre inchangé jusqu'à - 15° C
- Au delà de -15°C
 - **Disparition du signal à - 66,5 MHz**
 - **Apparition d'un signal à 26,1 ppm**

Vedejs

Observation d'une oxaphosphétane

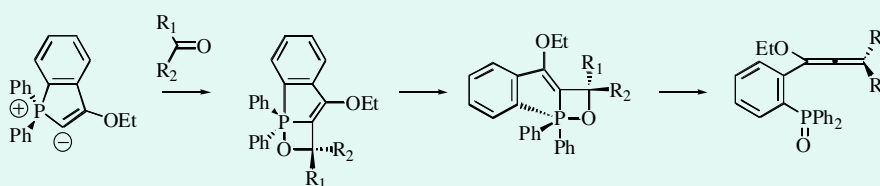
- **Addition d'acide acétique à basse température :**
 - **Disparition de tout signal**
 - **Formation et caractérisation d'un précipité de □-hydroxy-phosponium.**
- **Même réaction avec :**
 - **le pivalaldéhyde**
 - **le benzaldéhyde**
 - **le dihydrocinnamaldéhyde.**

Modèle proposé en 1973 par Vedejs

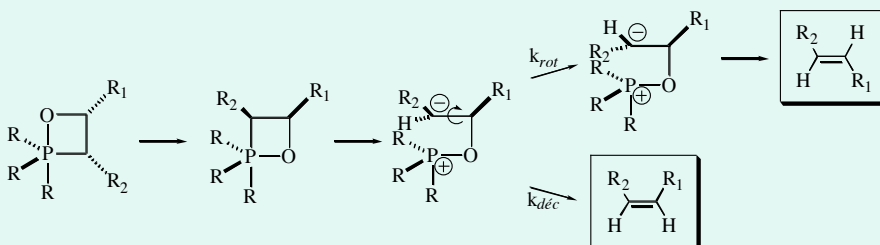


Interprétation de la stéréosélectivité

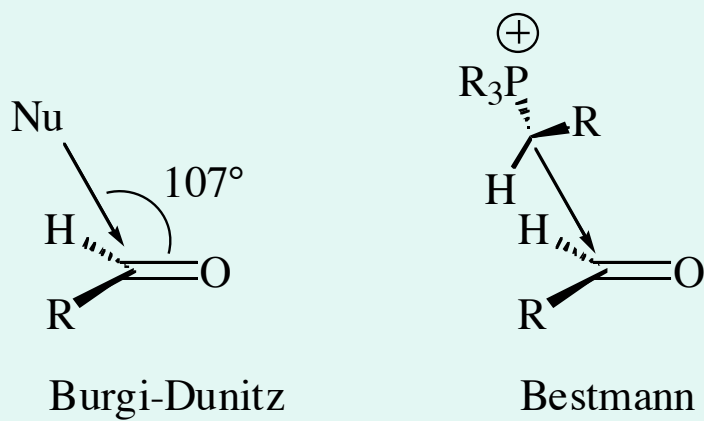
Bestmann (1977)



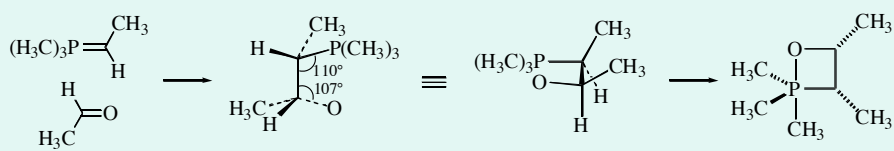
Bestmann (1980)



Bestmann (1980-81)



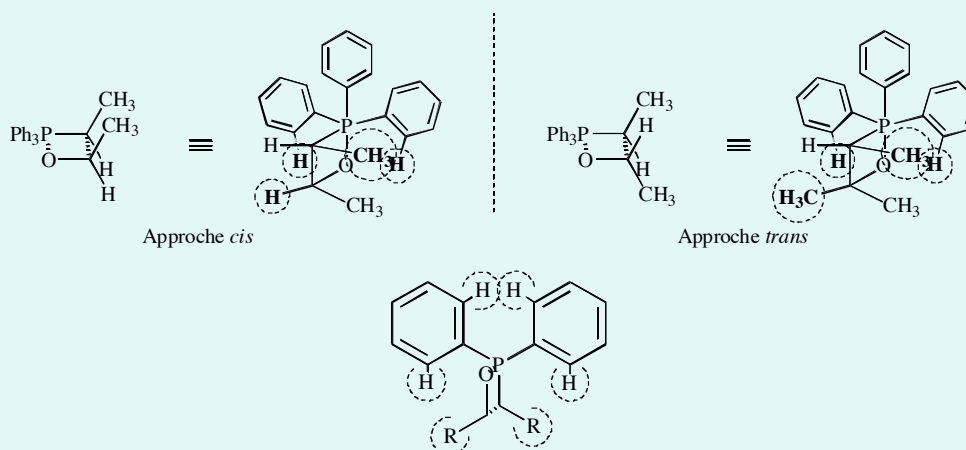
Bestmann (1982)



Modèle de Bestmann

- Formation de l'oxaphosphétane : cycloaddition conduisant au stéréoisomère *cis*-disubstitué.
- Décomposition de l'oxaphosphétane : au préalable pseudorotation pour donner l'oxaphosphétane isomère plus stable puis formation d'un zwitterion *via* une coupure hétérolytique.
- La formation des alcènes *E* : rotation du zwitterion suivie d'une élimination d'oxyde de phosphine.

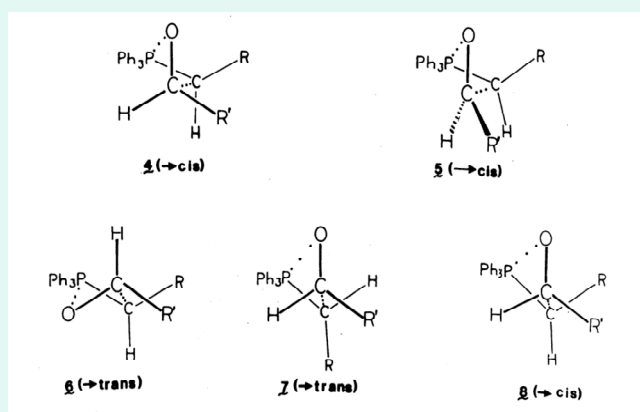
Schlosser-Staub (1982)



Modèle de Schlosser-Staub.

- L'état de transition de la réaction de cycloaddition est proche de la planéité.
- L'oxaphosphétane cis-disubstituée est plus stable que l'oxaphosphétane isomère trans.
- L'oxaphosphétane trans se décompose plus vite que l'oxaphosphétane isomère cis
- Les substituants moins encombrants sur le phosphore favorisent une réaction trans-sélective sous contrôle cinétique

Vedejs (1981)



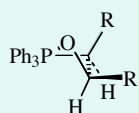
Modèle de Vedejs (1)

- La première étape en absence de sel : cycloaddition à quatre centres asynchrone.
- État de transition à quatre centres «*flattened*» (froncé ou coudé) conduisant au stéréoisomère *cis*-disubstitué. État de transition plus plan dans le cas de la formation de l'isomère *trans* (réactions des ylures stables).

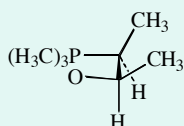
Modèle de Vedejs (2)

- Décomposition de l'oxaphosphétane avec rétention de configuration sauf dans le cas des aldéhydes aromatiques (processus d'équilibration de 5 à 30% au stade de l'oxaphosphétane)
- La diminution du rapport Z : E observée en présence de sels de lithium est due à un processus catalytique compétitif présentant une plus faible stéréosélectivité *cis/trans*.

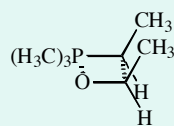
Comparaison des modèles



Vedejs



Bestmann



Schlosser-Staub