

SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION ENTRE LE BENZALDEHYDE ET PLUSIEURS α -BROMOSELs EN PRESENCE DE ZINC: INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS

MONCEF BELLASSOUED et MARCEL GAUDEMAR

Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université P. et M. Curie, 11, Quai Saint-Bernard, Bâtiment F, 75230 - Paris Cédex 05 (France)

(Reçu le 9 juin 1975)

Summary

The reaction between benzaldehyde and various α -bromosalts, with zinc, leads to β -hydroxyacids. The structure of those compounds is only slightly dependent on the α -bromosalt, the nature of metal and the condensation temperature.

The reaction is kinetically controlled and the equilibration *erythro*—*threo* is not observed.

Résumé

La structure des β -hydroxyacides issus de la réaction entre le benzaldéhyde et divers α -bromosels secondaires, en présence de zinc, est peu sensible à l' α -bromosel, à la nature du métal servant au blocage de la fonction acide, et à la température de condensation des deux réactifs antagonistes.

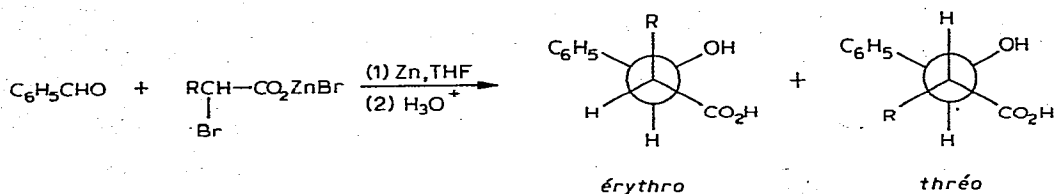
La réaction est sous contrôle cinétique et aucune équilibration *érythro*—*thréo* n'est observée au stade aldolique.

Introduction

Dans un travail précédent, nous avons montré que la réaction de Reformatsky entre le benzaldéhyde et un α -bromosel secondaire, en présence de zinc, était susceptible de conduire, après hydrolyse acide, à deux β -hydroxyacides diastéréoisomères *érythro** et *thréo* [1].

* Est appelé *érythro* le composé pour lequel on observe sur les deux carbones asymétriques, projetés suivant Newman, la succession des groupements dans l'ordre de priorité dans le même sens; c'est l'inverse pour le dérivé *thréo*. Les priorités sont celles des règles de Cahn—Ingold—Prelog.

SCHEMA 1



Nous étudions, dans ce mémoire, l'influence de divers facteurs sur la stéréochimie de la réaction conduisant à ces β -hydroxyacides.

Résultats et discussion

Dosage des diastéréoisomères

Nous avons déterminé le pourcentage de chaque diastéréoisomère dans les divers mélanges par spectrographie de RMN suivant la méthode de Canceill et al. [2]. En effet, certains signaux dans les spectres des mélanges des deux isomères *érythro* et *thréo* sont suffisamment différenciés pour que l'on puisse déterminer les pourcentages par simple intégration (la précision du dosage est de 5% environ).

Stéréochimie de la réaction en fonction de l' α -bromosel

Pour cette étude, nous avons fait réagir le benzaldéhyde, en présence de zinc, avec des bromosels zinciques ayant des groupements R de plus en plus volumineux (voir Schéma 1, R = CH₃, CH₃CH₂, (CH₃)₂CH, (CH₃)₃C).

Les résultats, consignés au Tableau 1, montrent que même pour le substituant tertibutyle, la stéréochimie n'a pratiquement pas changé.

Stéréochimie de la réaction en fonction du métal

Les essais qui font l'objet de ce paragraphe concernent uniquement la réaction entre le benzaldéhyde et les bromosels issus de l'acide α -bromobutyrique: C₆H₅CHO + CH₃CH₂CH(Br)CO₂M (M = Na, Li, ½Ba).

En étudiant la stéréochimie de la réaction d'Ivanoff entre l'acide phénylacétique et le benzaldéhyde, Blagoev et al. [3] ont montré que le pourcentage de l'isomère *érythro* dans le mélange est le même, que la réaction soit conduite à partir de C₆H₅CH₂CO₂H (40% *érythro*) ou de C₆H₅CH₂CO₂Na (38% *érythro*).

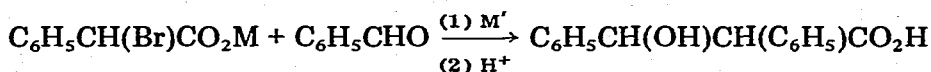
Ils ont examiné également la structure des mêmes produits obtenus selon

TABLEAU 1

STEREOCHIMIE DE LA REACTION EN FONCTION DE LA NATURE DE R

C ₆ H ₅ CH(OH)CH(R)CO ₂ H	% de l'isomère <i>érythro</i> dans le mélange	Rdt. (%)
R =		
CH ₃	59	42
CH ₂ CH ₃	60	92
CH(CH ₃) ₂	61	85
C(CH ₃) ₃	61	74

notre méthode:



(M = ZnBr ou MgBr; M' = Zn ou Mg)

Il ressort de leur travail que:

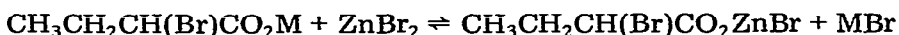
(i) pour M = ZnBr et M' = Zn, l'isomère *érythro* prédomine (*érythro* 71%, rdt. 66%);

(ii) M = MgBr et M' = Mg, favorise la formation du dérivé *thréo* (*érythro* 36%, rdt. 26%);

(iii) pour M = ZnBr, M' = Mg ou M = MgBr, M' = Zn, l'isomère *érythro* est majoritaire (*érythro* 58-59%, rdt. 38-47%).

En ce qui concerne nos essais, nous n'avons pas remarqué de variation appréciable du pourcentage des deux diastéréoisomères dans le mélange (Tableau 2).

Rappelons que l' α -bromosel $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{M}$ refuse d'attaquer le zinc en présence ou non de benzaldéhyde. L'addition de ZnBr_2 a permis, cependant, d'obtenir les hydroxyacides recherchés. Le bromure de zinc, dont le rôle est encore inconnu, peut entrer en réaction avec le bromosel.



Stereochimie de la réaction en fonction de la température

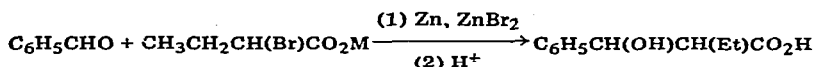
Le facteur température ne nous paraît facilement accessible que dans le cadre de la méthode en deux étapes: préparation préalable des organozinciques, puis addition sur le benzaldéhyde. Le Tableau 3 montre que la formation compétitive des deux β -hydroxyacides n'est pas influencée par la température.

Essais d'équilibration

La même stéréochimie observée à basse température (méthode en deux étapes) et à reflux du THF (méthode en une étape), nous permet d'envisager les deux hypothèses contraires suivantes: (1) à -5°C , la réaction est déjà sous contrôle thermodynamique, (2) ou bien il n'y a pas eu équilibration, même à reflux du solvant et la réaction est sous contrôle cinétique.

TABLEAU 2

STEREOCHIMIE DE LA REACTION EN FONCTION DE LA NATURE DU METAL



M	% de l'isomère <i>érythro</i> dans le mélange	Rdt. (%) de la réaction
Na	60	64
Li	57	36
1/2 Ba	56	50

TABLEAU 3

STEREOCHIMIE DE LA REACTION EN FONCTION DE LA TEMPERATURE

$$\text{BrZnCH(R)CO}_2\text{ZnBr} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)CH(R)CO}_2\text{H}$$

R	Température de condensation (°C)	% de l'isomère <i>érythro</i> dans le mélange	Méthode en une étape (reflux du THF) <i>érythro</i> (%)
CH ₂ CH ₃	-5	60	61
CH(CH ₃) ₂	-5	62	61
C(CH ₃) ₃	-5	61	61

Dans le but de lever cette indétermination, nous avons soumis quelques alcoolates bromozinciques intermédiaires (voir Tableau 4) à un chauffage prolongé (12 h à 80°C) dans le DMSO, solvant réputé pour accélérer les équilibres des réactions de type aldolique [4-6].

Dans une première série d'expériences, nous sommes partis d'un mélange d'hydroxyacides contenant 60% environ de l'isomère *érythro*. Après passage aux alcoolates correspondants et apport de DMSO, le milieu est porté à reflux du solvant pendant 12 h (Tableau 4).

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons soumis au même traitement que précédemment un des deux isomères *érythro* ou *thréo* pur. Il est clair que si le diastéréoisomère est retrouvé intact, il n'y a pas eu d'équilibration; c'est ce que nous montre le Tableau 5.

Conclusion

De cette étude sur la stéréochimie de formation des β -hydroxyacides issus du benzaldéhyde et de divers α -bromosels, nous retenons les points suivants:

- (i) La réaction est peu stéréosélective.
- (ii) La formation préférentielle de l'un ou de l'autre des deux diastéréoisomères n'est pas influencée par la nature du bromosel secondaire, par le métal servant au blocage de la fonction acide et par la température de condensation des réactifs antagonistes.
- (iii) Les produits obtenus sont sous contrôle cinétique et aucune équilibration n'est observée au stade aldolique.

TABLEAU 4

BrZnOCH(C₆H₅)CH(R)CO₂ZnBr (*érythro* + *thréo*)

R	Départ <i>érythro</i> (%)	Arrivée <i>érythro</i> (%)	Hydroxyacide récupéré (%)
CH ₃	59	58	88
CH ₂ CH ₃	60	60	87
CH(CH ₃) ₂	61	59	92
C(CH ₃) ₃	61	58	88

TABLEAU 5

BrZnOCH(C₆H₅)CH(R)CO₂ZnBr (*érythro* + *thréo*)

R	Arrivée	Hydroxyacide récupéré (%)
CH ₃ (<i>thréo</i>)	100% <i>thréo</i>	90
CH ₂ CH ₃ (<i>érythro</i>)	100% <i>érythro</i>	92
CH ₂ CH ₃ (<i>thréo</i>)	100% <i>thréo</i>	86

Ces résultats stéréochimiques ne nous paraissent pas pouvoir être expliqués dans le cadre des mécanismes actuellement proposés pour la réaction de Reformatsky [7-11].

Partie expérimentale

Synthèse des β -hydroxyacides

Les différents β -hydroxyacides ont été synthétisés selon des modes opératoires déjà décrits dans [1] à partir de 0.08 mol d' α -bromosel, 0.08 mol de zinc, 0.08 mol de benzaldéhyde et 100 ml de THF.

Essais d'équilibration. Au bromure d'allylzinc préparé à partir de 0.1 mol de bromure d'allyle, 0.1 mol de zinc et 60 ml de THF, on ajoute 0.04 mol de β -hydroxyacide. Après addition de 30 ml de DMSO, on chauffe à reflux du solvant (80°C environ) pendant 12 h.

L'hydrolyse et l'extraction sont effectuées comme dans la synthèse des hydroxyacides.

Préparation d'hydroxyacides érythro et thréo purs. Les acides hydroxy-3 phényl-3 éthyl-2 propioniques *érythro* et *thréo* ont été préparés selon Canonica et Pelizzoni [12].

L'acide hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 propionique *thréo* est préparé d'après [13]. Nous n'avons pas cherché à isoler l'autre isomère.

Bibliographie

- 1 M. Bélassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 61 (1973) 9.
- 2 J. Canceill, J.J. Basselier et J. Jaques, *Bull. Soc. Chim., Fr.*, (1967) 1024.
- 3 M.B. Blagoev, M. Mladenova et B. Kurtev, *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 279 (1974) 1065.
- 4 B. Kurtev, M. Mladenova et B. Blagoev, *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 271 (1970) 871.
- 5 M. Bélassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 272 (1971) 1686.
- 6 M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 1464.
- 7 E.S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, 1959, p. 388.
- 8 H.E. Zimmerman et M.D. Traxler, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 1920.
- 9 M. Mousseron, M. Mousseron-Canet, J. Neyrolles et Y. Beziat, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 1483.
- 10 Y. Beziat et M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 1187.
- 11 E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962) 1190.
- 12 L. Canonica et F. Pelizzoni, *Gazz. Chim. Ital.*, 84 (1954) 553.
- 13 J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 2653.