

### Preliminary communication

## Utilisation des complexes butadiène-fer tricarbonyle pour la synthèse de chlorhydrines et d'époxydes diéniques

J.P. Lellouche, E. Bulot, J.P. Beaucourt\*, J. Martelli et R. Gree\*

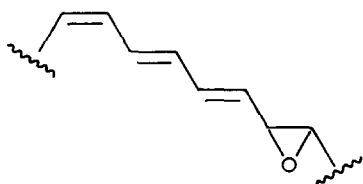
*Service des Molécules Marquées, CEN Saclay, Bât 547, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex (France),  
 Groupe de Recherches de Physico-chimie Structurale UA CNRS 704, Université de Rennes,  
 Avenue du Général Leclerc 35042, Rennes Cedex (France)*

(Reçu le 30 décembre 1987)

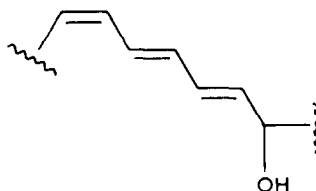
### Abstract

Chlorhydrins bearing a butadiene-iron tricarbonyl moiety in the  $\alpha$  position are easily prepared. These new derivatives exhibit an unusually low reactivity. After decomplexation, chlorhydrins and epoxydienes are obtained in good yields.

Les complexes butadiène-fer tricarbonyle [1] se sont révélés des intermédiaires particulièrement intéressants en synthèse organique [2]; ils peuvent notamment apporter une protection temporaire d'un système diénique; les complexes chiraux correspondants sont par ailleurs utilisables pour la préparation de composés optiquement actifs de structures variées [3,4]. De très nombreuses études ont été consacrées au métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique et il a été montré récemment que la voie de la 5-lipoxygénase conduisait aux leucotriènes [5]. Ces métabolites, aux actions biologiques puissantes et variées, possèdent dans leurs squelettes des structures triéniques conjuguées de configuration *E, E, Z* accolées soit à un époxyde (formule générale **A**, cas du leucotriène **A<sub>4</sub>** par exemple) soit à un alcool secondaire (formule générale **B**, cas du leucotriène **B<sub>4</sub>** par exemple).



(A)



(B)

\* Les numéros de référence pourvus d'un astérisque réfèrent aux notes explicatives dans la liste bibliographique.

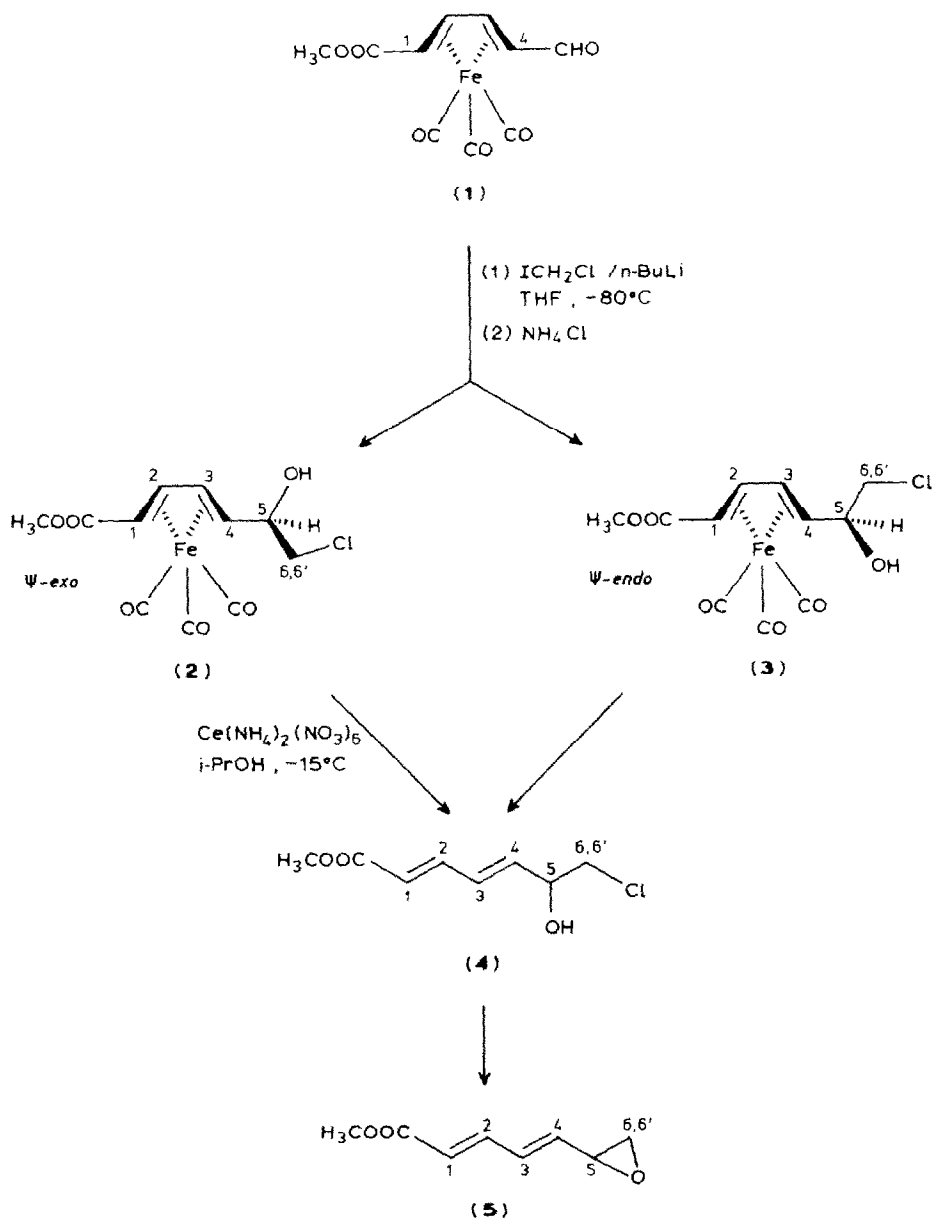
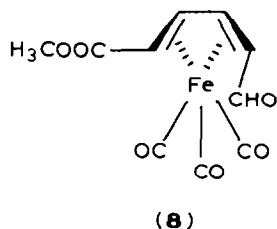
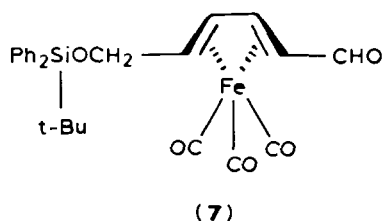
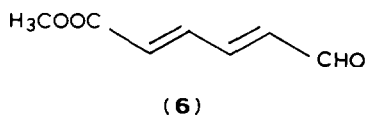


Schéma I

Le complexe butadiène-fer tricarbonyle (1) de configuration *E,E* et fonctionnalisé à la fois en position 1 et 4 apparaît donc comme un substrat de choix pour la synthèse de molécules de ce type et ceci d'autant plus qu'une méthode simple et efficace de résolution de 1 a été mise au point [3]. Dans le cadre de ce programme de recherche nous décrivons les préparations de modèles simplifiés: les chlorhydrines 2, 3 et 4 ainsi que l'époxydiène 5 (Schéma I).



L'action sur **1** du chlorométhyllithium généré in situ dans le milieu réactionnel selon la méthode de Matteson [6] donne le mélange des deux chlorhydrines diastéréoisomères **2** et **3** (2/3 54/46; Rdt. global 76%) facilement séparées par chromatographie sur gel de silice [7\*]. La stéréochimie  $\psi$ -*exo* [8] a été attribuée au composé le plus polaire **2** par analogie avec les résultats de la littérature concernant les complexes butadiène-fer tricarbonyle possédant un alcool en  $\alpha$  du motif organométallique [9].

Les caractéristiques physiques de **2** et **3** sont en parfait accord avec les structures indiquées. Plusieurs points intéressants sont à noter dans cette réaction:

- le complexe organométallique joue bien son rôle de motif protecteur du système diénique et de la fonction ester dans le cas de **1**: dans les mêmes conditions, le diène **6** conduit à l'époxyde **5** mais avec un très faible rendement (17%) et la chlorhydrine **4** n'est pas mise en évidence;
- la nature du second substituant sur le complexe influe assez peu sur le déroulement de la réaction: **7** conduit au mélange 61/39 des chlorhydrines  $\psi$ -*exo* et  $\psi$ -*endo* (Rdt. global 40%);
- la stéréochimie est par contre importante puisque le complexe **8**, de configuration *E,Z* [10], ne réagit pas avec LiCH<sub>2</sub>Cl dans ces mêmes conditions.

Les composés **2** et **3**, qui sont à notre connaissance les premiers exemples de chlorhydrines en  $\alpha$  du motif butadiène-fer tricarbonyle, se sont révélés d'une inertie chimique particulièrement remarquable puisque des conditions opératoires variées ne nous ont permis de préparer:

- ni les époxydes complexés  $\psi$ -*exo* et  $\psi$ -*endo* correspondants (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF; NaH/DMF; CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH; n-BuLi/THF ou THF/TMEDA); dans tous les cas, les chlorhydrines de départ sont récupérées en fin de réaction;
- ni les bromhydrines  $\psi$ -*exo* et  $\psi$ -*endo* (LiBr en excès au reflux de l'acétone anhydre pendant 20 h);
- ni les chlorhydrines silylées complexées correspondantes (TMSCl-Py; t-BuPh<sub>2</sub>SiCl/imidazole/DMF anhydre) [11]. La silylation, in situ, des alcoolates lithiés intermédiaires a été tentée sans succès: seules les chlorhydrines correspondantes ont été isolées.

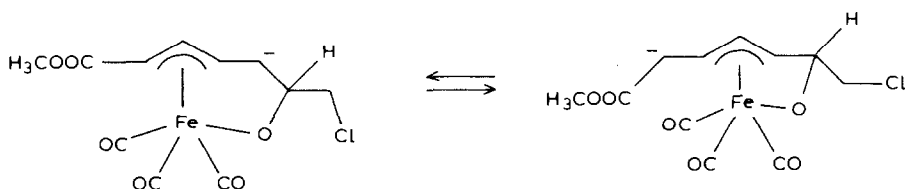
Tableau 1

Caractéristiques spectroscopiques <sup>a,b</sup> des chlorhydrines complexées **2** et **3**

	$\psi$ -exo: <b>2</b>	$\psi$ -endo: <b>3</b>
H(1)	0.85	0.80
H(2)	5.48	5.50
H(3)	4.85	4.65
H(4)	0.60	0.55
H(5)	3.25	3.33
H(6)	3.03	3.02
H(6')	3.18	3.04
OH	1.85	5.15
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.35	3.32
J <sub>12</sub>	8.1	8.0
J <sub>23</sub>	5.0	5.2
J <sub>34</sub>	8.5	8.6
J <sub>45</sub>	5.6	6.5
J <sub>56</sub>	2.9	6.9
J <sub>56'</sub>	6.9	5.0
J <sub>66'</sub>	10.9	10.8

<sup>a</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz), solvant C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/TMS;  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz. <sup>b</sup> IR (huile entre 2 pastilles de KBr); **2** et **3**: OH large, intense, 3430 cm<sup>-1</sup>; CO (complexe), intenses, 2060 cm<sup>-1</sup> et 1980 cm<sup>-1</sup>; >CO(ester), intense, 1700 cm<sup>-1</sup>.

L'encombrement stérique important du motif organométallique pourrait être, au moins partiellement, à l'origine de cette faible réactivité. On peut aussi envisager l'existence d'intermédiaires de type  $\sigma$ , $\pi$ -allyles anioniques, analogues à ceux proposés par Lillya pour expliquer la catalyse basique lors de l'isomérisation *anti-syn* de complexes butadiène-fer tricarbonyle [12]:



Quelle qu'en soit l'origine, le motif organométallique a un rôle important dans cette baisse de réactivité. En effet, la chlorhydrine **4** obtenue d'une manière pratiquement quantitative par décomplexation de **2** ou de **3**, conduit dans des conditions très douces (NaOH 0.15M, THF, 10 min à température ambiante) à l'époxydiène **5** (Rdt: 72%). Ces deux composés ont des caractéristiques de RMN en accord avec les structures indiquées (Tableau 2).

Il devrait donc être possible, en partant de l'un ou l'autre des énantiomères de **1**, de préparer l'époxydiène **5** en contrôlant la chiralité au niveau de l'époxyde et des travaux et ce sens sont actuellement en cours.

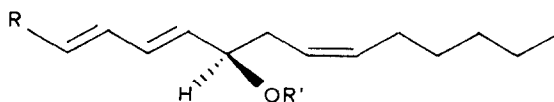
( **9** )( R = CO<sub>2</sub>Et ; CH<sub>2</sub>OH ; <sup>+</sup>PPh<sub>3</sub> , Br<sup>-</sup> )( R' = SiPh<sub>2</sub>-t-Bu )

Tableau 2

Caractéristiques spectroscopiques <sup>a,b</sup> des diènes **4** et **5**

	<b>4</b>	<b>5</b>
H(1)	5.91	5.90
H(2)	7.27	7.27
H(3)	6.51	6.55
H(4)	6.32	5.78
H(5)	4.47	3.41
H(6)	3.67	3.02
H(6')	3.50	2.69
OH	2.70	—
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.75	3.74
J <sub>12</sub>	15.2	15.4
J <sub>23</sub>	10.2	11.0
J <sub>34</sub>	15.2	15.4
J <sub>45</sub>	5.0	7.4
J <sub>56</sub>	4.5	4.2
J <sub>56'</sub>	6.4	2.6
J <sub>66'</sub>	11.4	5.4

<sup>a</sup> RMN <sup>1</sup>H (80 MHz), solvant CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  en ppm. *J* en Hz. <sup>b</sup> IR (Nujol): **4**: OH large, intense, 3300 cm<sup>-1</sup>; >CO(ester), intense, 1716 cm<sup>-1</sup>; >C=C< 1648 et 1620 cm<sup>-1</sup> fines, intenses. **5**: >CO(ester), intense, 1710 cm<sup>-1</sup>; >C=C< 1646 et 1620 cm<sup>-1</sup> fines, intenses.

Nous étudions par ailleurs la réactivité de la chlorhydrine **4** ou de l'époxyde **5** en vue de préparer les triènes **9** qui sont des intermédiaires-clés de la synthèse du leucotriène **B<sub>4</sub>** [13].

## Références et notes

- 1 E.A. Koerner von Gustorf, F.W. Grevels et I. Fischler (Eds.), *The Organic Chemistry of Iron*, Academic Press, 1978, Vol. 1, p. 534.
- 2 S.G. Davies (Ed.), *Organotransition Metal Chemistry; Applications to Organic Synthesis*, Pergamon Press., 1982; A.J. Pearson, *Metallo-organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1985; A.J. Pearson, *Acc. Chem. Res.*, 13 (1980) 463 et *Trans. Met. Chem.*, 6 (1981) 67.
- 3 A. Monpert, J. Martelli, R. Gree et R. Carrie, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 1961 et *Nouveau Journal Chim.*, 7 (1983) 345; R. Gree, M. Laabassi, P. Mosset et R. Carrie, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 3693 et 26 (1985) 2317.
- 4 M. Franck Neumann, D. Martina et M.P. Heitz, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 3493 et *J. Organomet. Chem.*, 301 (1986) 61.
- 5 L.W. Chakrin et D.M. Bailey (Ed.) *The Leukotrienes, Chemistry and Biology*, Academic Press, Londres, 1983; F. Scheinmann et J. Ackroyd (Ed.), *Leukotrienes synthesis: a new class of biologically active compounds including SRS-A*, Raven Press, 1984; B. Samuelsson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 21 (1982) 902; R.H. Green et P.F. Lambeth, *Tetrahedron*, 39 (1983) 1687.
- 6 K.M. Sadhu et D.S. Matteson, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 795.
- 7 Conditions opératoires [6]: **1** (3 mmol), ICH<sub>2</sub>Cl (3.4 mmol), n-BuLi (3 mmol), THF anhydre (25 ml) à -80 °C pendant 30 min suivi de l'addition d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et extraction à l'éther. Chromatographie sur gel de silice Merck 60 F<sub>254</sub>; élution avec un mélange hexane/éther (7/3): **2** R<sub>f</sub> = 0.20; **3** R<sub>f</sub> = 0.46.
- 8 N.A. Clinton et C.P. Lillya, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 3058.
- 9 P.E. Riley et R.E. Davis, *Acta Cryst. B*, 32 (1976) 381; J.C. Messenger et L. Toupet, *Acta Cryst. B*, 42 (1986) 371.
- 10 J. Morey, D. Gree, P. Mosset, L. Toupet et R. Gree, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 2959.
- 11 S. Hanessian et P. Lavalle, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 2975.
- 12 J.S. Frederiksen, R.E. Graf, D.G. Gresham et C.P. Lillya, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 3863.
- 13 Y. Guindon, R. Zamboni, C.J. Lu et J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 733; R. Zamboni et J. Rokach, *ibid.*, 23 (1982) 2631.