

Journal of Organometallic Chemistry, 94 (1975) 441–447
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

STEREOCHIMIE DE DERIVES FERROCENIQUES HETEROPONTES CHIRAUX

PIERRE DODEY et BERNARD GAUTHERON

*Laboratoire des Organométalliques et Laboratoire de Polarographie organique associé au
C.N.R.S., Faculté des Sciences M.I.P.C., Université de Dijon, 6, boulevard Gabriel, 21000
Dijon (France)*

(Reçu le 25 février 1975)

Summary

The stereochemistry of some α,γ -disubstituted hetero-bridged ferrocenes has been determined and it has been shown that the transformation of tertiary alcohols by $\text{AlLiH}_4 + \text{AlCl}_3$ occurs with retention of the functional carbon configuration. The experimental results indicate large stereoselectivity of the nucleophilic reagent on β -substituted hetero-bridged ketones.

Résumé

On détermine la géométrie de dérivés ferrocéniques hétéropontés disubstitués sur deux carbones non vicinaux du pont triméthylène et l'on montre que les réactions de transformation d'alcools tertiaires en carbures par $\text{AlLiH}_4 + \text{AlCl}_3$ s'effectuent avec rétention de configuration au niveau du carbone fonctionnel. Les résultats obtenus indiquent que la stéréosélectivité est très marquée dans l'action d'un nucléophile sur une cétone hétéropontée β -substituée et que l'approche du réactif est sous contrôle stérique.

Introduction

Les ferrocénophanes portant deux centres d'asymétrie non vicinaux sur le pont triméthylène ont été peu étudiés [1]. Ils sont préparés, par exemple, par des réactions de réduction ou d'addition d'organomagnésiens sur des cétones hétéropontées chirales. De telles réactions effectuées sur divers substrats métallocéniques pontés montrent une stéréosélectivité marquée, mais la configuration relative de l'isomère majoritaire ne peut être prévue a priori. La méthode que nous avons utilisée pour accéder aux structures des composés étudiés nécessitait la connaissance de la stéréochimie de la transformation d'alcools tertiaires hétéropontés en carbures correspondants. Cette réaction se fait au mieux par le

réactif complexe $\text{AlLiH}_4 + \text{AlCl}_3$. Si cette transformation a bien été étudiée et largement employée en série linéaire et homopontée [2], à notre connaissance son cours stérique n'avait jamais été décrit en série hétéropontée. Ce mémoire définit le déroulement stérique de l'attaque d'un nucléophile sur une cétone hétéropontée β -substituée et établit la structure relative des composés formés. Il précise également la stéréochimie de l'action du mélange $\text{AlCl}_3 + \text{AlLiH}_4$ sur des alcools tertiaires hétéropontés.

Résultats et discussion

La cétone I est obtenue par cyclisation de l'acide β -ferrocényl β -phénylpropanoïque déjà signalé [3,4] par l'anhydride trifluoroacétique. Nous avons réalisé des réactions nucléophiles sur cette cétone en la soumettant à l'action des ions C_6H_5^- et H^- .

La suite des transformations est schématisée sur le Schéma 1 dans lequel les divers composés sont représentés dans leur conformation la plus probable qui place les substituants phényles dans une position dégagée par rapport au squelette ferrocénique*.

La condensation du bromure de phénylmagnésium dans le tétrahydrofurane est hautement stéréosélective et ne conduit pratiquement qu'à un seul alcool tertiaire II. Le deuxième diastéréoisomère III a été obtenu par épimérisation de l'alcool II, par le chlorure d'aluminium dans l'éther à l'ébullition suivie d'une hydrolyse [5].

La réduction de la cétone I par l'aluminohydrure de lithium est également très stéréosélective et ne conduit qu'à l'un des alcools secondaires attendus (IV). Contrairement au carbinol II, l'alcool IV n'a pu être épimérisé dans les conditions signalées.

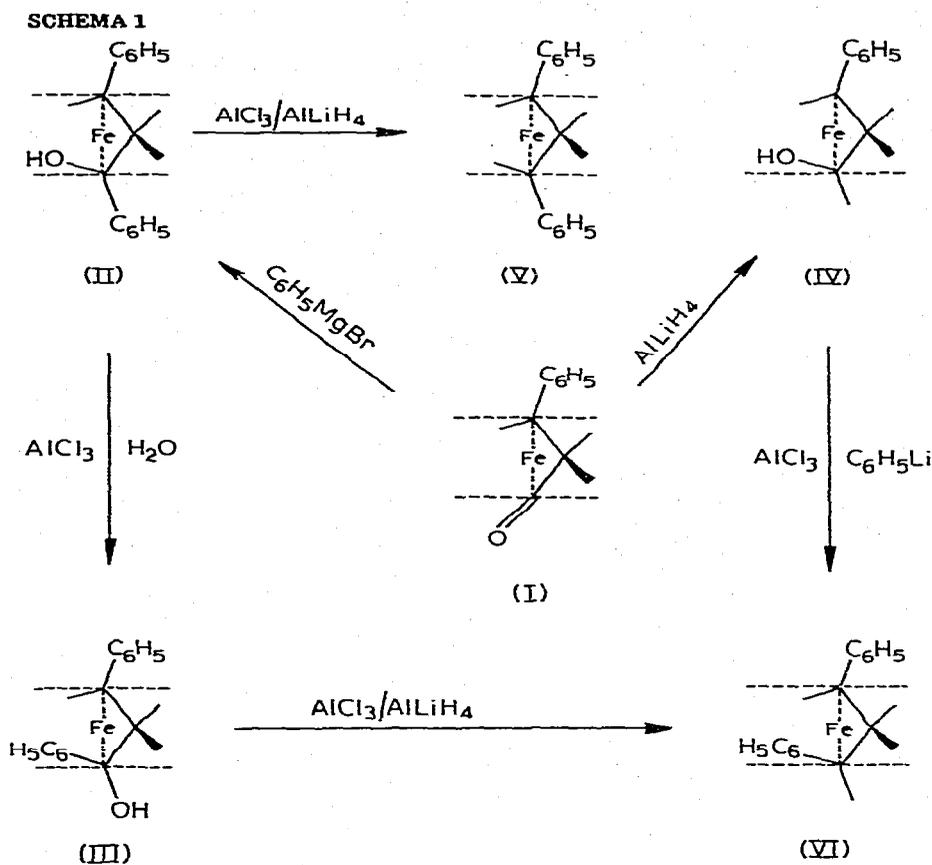
Nous avons défini la configuration relative des divers alcools en établissant celles des carbures V et VI qui en dérivent et la stéréochimie dynamique de la réaction de filiation alcool \rightarrow carbure.

Les carbures V et VI sont obtenus par action du complexe $\text{AlLiH}_4 + \text{AlCl}_3$ (mole à mole) sur les alcools tertiaires isolés. Le carbure VI se forme également quand on oppose le phényllithium au carbocation dérivé de l'alcool IV. L'analyse chromatographique sur couche mince ne décèle qu'un seul complexe dans chacun des cas [6] et la spectroscopie RMN apporte des informations qui permettent de définir sa structure relative.

Pour le composé racémique (*anti*) VI qui possède un axe de symétrie, les protons méthyléniques et méthines du pont triméthylène sont respectivement énantiotopiques et équivalents dans un solvant achiral. Le spectre RMN montre effectivement l'existence de deux triplets d'intensité deux protons ($\delta = 2.8$ et 3.85 ppm). Le composé *méso* (*syn*) V qui possède des protons méthyléniques diastéréoisomères présente, en revanche, un spectre RMN beaucoup plus complexe.

La seule analyse spectroscopique de V et VI peut cependant laisser subsister un doute sur l'exactitude des structures proposées.

* Une seule chiralité est représentée pour toutes les molécules susceptibles d'exister sous deux formes énantiomères.

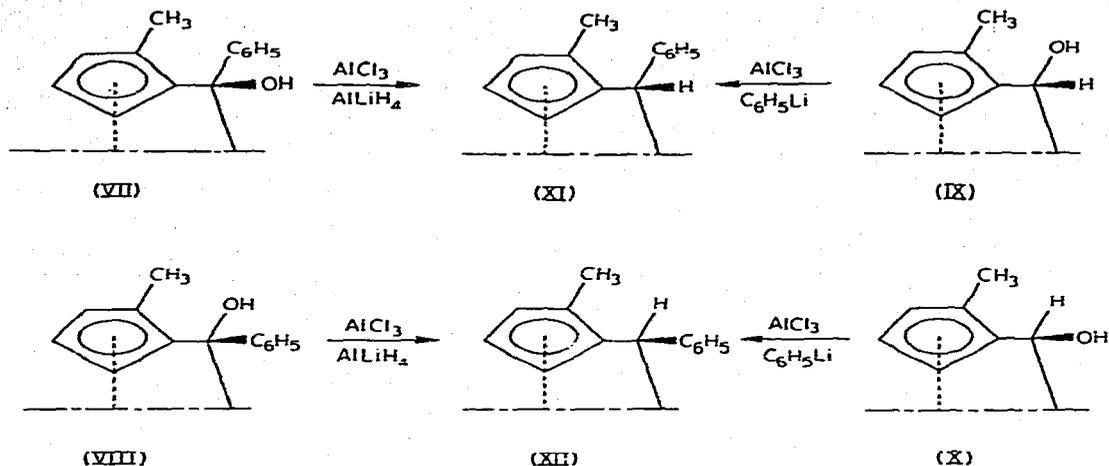


Pour apporter une preuve définitive et indiscutable à la structure des carbures V et VI, nous avons réalisé les diverses filiations indiquées en série optiquement active. Au départ de la cétone I *lévogyre*, nous avons vérifié en particulier que le composé *syn* V est inactif alors que son diastéréoisomère *anti* VI est *lévogyre* [7].

Le cours stérique des réactions de transformation des divers alcools en carbure a été déterminé en utilisant comme modèles les alcools ferrocéniques hétéropontés VII, VIII, IX et X (Schéma 2). Le groupement méthyle constitue un repère stéréochimique qui permet de suivre le déroulement des diverses substitutions. La structure relative des composés IX et X était connue [8] et celle des alcools VII et VIII a été déterminée par analyse critique de leur spectre RMN. Il a été montré en effet sur des structures analogues [9], que le cône d'anisotropie du groupe phényle impose un blindage appréciable des groupes méthyles placés dans le domaine favorable. Le blindage du groupement CH_3 dans VII ($\delta = 1.45$ ppm) permet de différencier facilement cet alcool de son épimère VIII ($\delta(\text{CH}_3) = 2.2$ ppm).

Quand on traite les carbinols VII et VIII par $\text{AlLiH}_4 + \text{AlCl}_3$ (mole à mole), on obtient respectivement et uniquement les composés XI et XII de configuration connue [9]. Ces seuls composés sont également isolés quand on oppose respectivement les alcools IX et X, préalablement soumis à l'action du chlorure d'aluminium ou du tétrafluoroborate de triphénylméthyle, au phényllithium [6].

SCHEMA 2



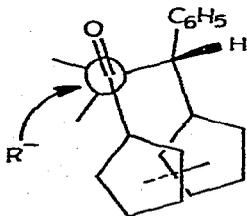
Les identifications réalisées montrent que les deux réactions envisagées s'effectuent avec rétention de configuration.

Si l'on admet que la présence du repère stéréochimique CH_3 n'introduit pas de perturbation fondamentale dans le déroulement stérique des réactions envisagées, on en déduit immédiatement la configuration respective des alcools II, III et IV.

Le dérivé *méso* provient de l'alcool *syn* II qui est le seul formé dans l'action du bromure de phénylmagnésium sur la cétone I.

Le dérivé *racémique* VI provient de l'alcool *anti* III obtenu par épimérisation de l'alcool *syn*. Ce même racémique se forme au départ de l'alcool *anti* IV produit unique de la réduction de I par AlLiH_4 .

Les diverses transformations et identifications que nous avons réalisées prouvent que l'attaque du carbonyle d'un système hétéroponté β -substitué par les réactifs nucléophiles dans les conditions utilisées, opère exclusivement du côté du substituant porté par le pont triméthylène. Ce résultat n'est pas paradoxal, car l'examen des modèles moléculaires, pour une conformation qui éloigne le substituant du squelette ferrocénique, montre que l'attaque préférentielle est celle pour laquelle les contraintes stériques et de torsion entre le groupe entrant et le pont triméthylène sont les plus faibles.



D'ailleurs, si l'on fait abstraction du squelette ferrocénique, un parallèle pourrait être établi entre le pont triméthylène de la cétone I et la moitié d'une cyclohexanone β -substituée en position équatoriale. Il est bien connu [10] que l'hydrogène axial en position 3 d'un tel système introduit des contraintes

stériques lors de l'attaque d'un nucléophile relativement volumineux sur le groupement carbonyle.

La littérature [10] indique que l'action de AlLiH_4 sur une cyclohexanone β -substituée conduit préférentiellement à un alcool dont la structure correspond à une addition *trans* du nucléophile; la réaction étant contrôlée par la stabilité relative des produits formés. En revanche, l'action des réactifs de Grignard donne préférentiellement l'alcool qui dérive d'une attaque *cis* du réactif contrôlée par l'approche stérique du nucléophile.

En série ferrocénique, quel que soit le nucléophile utilisé (H^- ou R^-), la sélectivité est pratiquement totale et la structure des alcools isolés correspond à un contrôle stérique de l'approche du réactif. On doit en conclure que le squelette ferrocénique participe pour une part importante à l'encombrement du carbonyle, les nucléophiles ne pouvant entrer en réaction que selon une direction équatoriale.

La forte stéréosélectivité observée montre encore que la cétone I existe surtout dans la conformation très privilégiée indiquée.

Notre conclusion rejoint celle d'autres travaux en série α -substituée [11]. Elle apparaît en revanche en désaccord avec une publication récente [12] dans laquelle la géométrie de l'alcool formé dans l'action du méthyllithium sur l' α -cétone β -méthyltriméthylène-1,1' ferrocène repose sur l'hypothèse d'une analogie de comportement, vis à vis d'une addition nucléophile, entre les acylferrocènes et les cétones hétéropontées.

Partie expérimentale

Les données RMN sont relatives à des solutions dans CDCl_3 en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les glissements chimiques sont exprimés en ppm; s, singulet; t, triplet; m, multiplet. L'intensité relative est indiquée entre parenthèses; H_s , protons du squelette ferrocénique; H_p , protons du pont triméthylène. Les valeurs infrarouges correspondent à des solutions dans CCl_4 .

(α,γ -Diphényl α -hydroxytriméthylène)-1,1' ferrocène (*syn*) (II)

Une solution de 2.5 g de cétone I (8 mmol) dans 100 ml de tétrahydrofurane est ajoutée lentement au bromure de phénylmagnésium préparé à partir de 32 mmol de bromure de phényle dans 50 ml de THF. Le mélange est agité pendant une heure, versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther. Un contrôle par chromatographie sur couche mince révèle la présence d'une trace de l'épimère III. La purification du brut réactionnel est effectuée sur colonne de kieselgel Merck 7734 (éluant: benzène). Après évaporation des fractions d'éluion et recristallisation (éther/pentane), on récupère 2.6 g d'alcool II, F. 174° . (Trouvé: C, 76.19; H, 5.75; Fe, 13.58. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FeO}$ calc.: C, 76.13; H, 5.62; Fe, 14.16%.)

(α,γ -Diphényl α -hydroxytriméthylène)-1,1' ferrocène (*anti*) (III)

A 20 ml d'une solution étherée saturée en chlorure d'aluminium, on ajoute 1 mmol d'alcool II dissoute dans 20 ml du même solvant. Le milieu réactionnel (brun rouge) est agité à température ambiante pendant une minute, puis rapidement versé dans l'eau. Après extraction à l'éther puis évaporation sous vide à température ordinaire on constate (CCM, éluant: benzène) une transformation

totale de l'alcool de départ. La purification finale est réalisée dans les conditions utilisées précédemment. F. 138°. (Trouvé: C, 76.01; H, 5.76; Fe, 14.22. C₂₅H₂₂FeO calc.: C, 76.13; H, 5.62; Fe, 14.16%.)

α-Hydroxy γ-phényltriméthylène-1,1' ferrocène (IV)

Une solution de 1.7 g (5.4 mmol) de cétone I dans 50 ml de tétrahydrofurane est ajoutée à une suspension de 0.456 g (10.8 mmol) de AlLiH₄ dans 25 ml du même solvant. On maintient une agitation pendant une heure à température ambiante puis on hydrolyse et extrait à l'éther. La purification est réalisée par chromatographie sur le support utilisé précédemment (éluant: benzène/éther 10/1). On récupère finalement le seul alcool IV (1.5 g) qui recristallise dans le mélange éther/pentane, F. 152°. (Trouvé: C, 72.00; H, 5.79; Fe, 17.35. C₁₉H₁₈FeO calc.: C, 71.74; H, 5.70; Fe, 17.56%.)

(α,γ-Diphényltriméthylène)-1,1' ferrocène (syn) (V)

L'agent de réduction est préparé en mélangeant 0.267 g (2 mmol) de chlorure d'aluminium et 0.076 g (2 mmol) d'aluminohydru de lithium dans 25 ml d'éther anhydre. On ajoute alors lentement 0.394 g (1 mmol) d'alcool II dissous dans l'éther puis on agite deux heures à température ambiante. Après hydrolyse, on extrait à l'éther. Une analyse par CCM ne décèle aucun produit secondaire. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur kieselgel Merck 7731 (éluant: pentane) et l'on récupère 0.360 g de carbure V, F. 166° (hexane). (Trouvé: C, 79.30; H, 5.75; Fe, 14.94. C₂₅H₂₂Fe calc.: C, 79.37; H, 5.86; Fe, 14.76%.) RMN: C₆H₅, m 7.25 (5); H_s, m 4.30 (4) et m 4.05 (4); H_p, m 3.80-2.35.

(α,γ-Diphényltriméthylène)-1,1' ferrocène (anti) (VI)

Le traitement de l'alcool III par le couple AlLiH₄ + AlCl₃ dans les conditions décrites précédemment conduit à VI, F. 146° (hexane). (Trouvé: C, 79.19; H, 5.82; Fe, 14.57. C₂₅H₂₂Fe calc.: C, 79.37; H, 5.86; Fe, 14.76%.) RMN: C₆H₅, m 7.35 (5); H_s, m 4.20 (4) et m 4.10 (4); -CH₂-, t 2.80 (2); >CH-, t 3.85 (2).

Ce même carbure VI est obtenu en faisant agir le phényllithium sur l'alcool IV préalablement traité par le chlorure d'aluminium ou le tétrafluoroborate de triphénylméthyle.

A une solution de 0.100 g (0.32 mmol) d'alcool IV dans le dichloro-1,2 éthane, on ajoute rapidement 0.350 g de (C₆H₅)₃⁻CBF₄⁻. Après quelques minutes, on ajoute un léger excès de phényllithium. La réaction est instantanée puis on hydrolyse et extrait au dichlorométhane. Après purification chromatographique, on récupère le carbure VI.

Méthyl-2 (α-hydroxy α-phényltriméthylène)-1,1' ferrocène (VII, VIII)

Ces composés se forment concurremment en quantités sensiblement égales quand on traite la cétone correspondante [7] par le bromure de phénylmagnésium selon le mode opératoire déjà indiqué. Une chromatographie sur gel de silice Merck 7734 (éluant: benzène/hexane 5/1) permet de récupérer dans les fractions de tête l'isomère VIII qui recristallise dans le mélange éther/pentane. F. 101°. (Trouvé: C, 72.10; H, 6.12; Fe, 16.95. C₂₀H₂₀FeO calc.: C, 72.30; H, 6.06; Fe,

16.81%) $\nu(\text{OH})$ 3616 cm^{-1} . RMN: C_6H_5 , m 7.40 (5); H_s , m 4.10 (1), m 3.90 (4), m 3.80 (2); H_p , m 2.52 (4); CH_3 , s 2.20 (3); OH, s 1.73 (1).

Les fractions de queue abandonnent par évaporation l'isomère VII qui est recristallisé dans éther/pentane. F. 165°. (Trouvé: C, 72.50; H, 6.25; Fe, 17.02%.) $\nu(\text{OH})$ 3612 cm^{-1} . RMN: C_6H_5 , m 7.45 (5); H_s , m 4.50 (1), m 4.15 (2), m 3.95 (3), m 3.50 (1); H_p , m 3.05-2.25 (4); OH, s 1.75 (1); CH_3 , s 1.48 (3).

Bibliographie

- 1 (a) K. Yamakawa et M. Hisatome, *J. Organometal. Chem.*, 52 (1973) 407.
(b) M. Hisatome et K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, 38 (1971) 3533.
- 2 (a) M.A.A. Habib et W.E. Watts, *J. Chem. Soc.*, (1969) 1469.
(b) P. Reich-Rohrwig et K. Schlögl, *Monatsch. Chem.*, 99 (1968) 2177.
(c) T.D. Turbitt et W.E. Watts, *Tetrahedron*, 28 (1972) 1227.
- 3 J.W. Huffman et R.L. Asbury, *J. Organometal. Chem.*, 30 (1965) 3941.
- 4 T. Kimny, C. Moise et G. Tainturier, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 278 (1974) 1157.
- 5 P. Dixneuf et R. Dabard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 1847.
- 6 Khay Chhor y Sok, G. Tainturier et B. Gautheron, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1974) 2207; *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 278 (1974) 1347.
- 7 P. Dodey et B. Gautheron, à paraître.
- 8 H. Falk, O. Hofer et K. Schlögl, *Monatsh. Chem.*, 100 (1969) 624.
- 9 C. Moise, Y. Mugnier et J. Tirouflet, *J. Organometal. Chem.*, 51 (1973) 343.
- 10 A.V. Kemernitzky et A.A. Akhrem, *Tetrahedron*, 18 (1962) 705.
- 11 B. Gautheron et J.C. Leblanc, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 3629.
- 12 T.D. Turbitt et W.E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1974) 177.