

ORGANOMAGNESIEN REACTIF REDUCTEUR

V*. INDUCTION ASYMETRIQUE DANS LA REDUCTION DES ESTERS CHIRAUX α - β ETHYLENIQUES

D. CABARET** et Z. WELVART

Centre National de la Recherche Scientifique, B P 28, 94320 Thiais (France)

(Reçu le 8 avril 1974)

Summary

Prelog's rule, predicting the stereoselectivity of nucleophilic addition to the α -ketoesters of chiral alcohols, is also applicable to the reduction of α,β -ethylenic esters by LiAlH_4 , but this rule is no longer valid when organomagnesium halides are used as reducing agents. This difference between the two reactions is rationalized by the degree of complexation of the metallic ions of the two reducing agents in the transition states.

Résumé

La règle de Prelog, établie pour l'addition de réactifs nucléophiles aux cétoesters d'alcools chiraux, s'applique également à la réduction des esters chiraux α - β éthyléniques par LiAlH_4 , mais ne s'applique plus lorsque le réactif réducteur est un magnésien. Cette différence a été attribuée à la complexation plus ou moins importante de l'ion métallique dans l'état de transition de ces réactions.

Malgré le grand nombre de publications consacrées à l'étude de la règle de Prelog [2], les travaux qui examinent la validité de cette règle pour l'addition des organomagnésiens à d'autres systèmes que les α -cétoesters sont relativement peu nombreux [3]: Ainsi ce n'est que récemment qu'elle a été appliquée pour l'addition des organomagnésiens à des α -iminoesters [4]. Par ailleurs, quelques travaux seulement ont été consacrés aux réactions mettant en oeuvre des esters chiraux α - β éthyléniques [5].

Dans ce travail, nous rapportons l'étude de la réduction des deux isomères de l'ester chiral Ib, et nous discuterons les résultats stéréochimiques obtenus en fonction de la règle de Prelog.

* Article précédent de la série, voir réf. 1.

** Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de D. Cabaret, enregistrée au C.N.R.S. sous le No. A.O.5988.

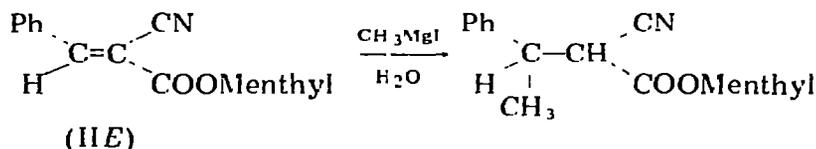


(Ia) R = Et; (Ib) R = menthyle

Nous avons employé comme réactif réducteur, d'une part LiAlH_4^* et, d'autre part, les chlorures de *t*-butyle et d'isobutyle magnésium. Nous avons choisi ces deux derniers réactifs car la règle de Prelog n'avait pas encore été examinée dans les réductions réalisées par des réactifs organomagnésiens, bien que l'induction asymétrique observée lors de la réduction de cétones par les organomagnésiens chiraux ait été très souvent étudiée [7].

Le choix des composés éthyléniques Ib nous a permis d'aborder un autre problème, celui de l'influence de la géométrie *cis* ou *trans* de la double liaison sur l'induction asymétrique observée. Cette question était en effet posée puisque Brown avait montré que l'induction asymétrique résultant de la réduction de butène-2 par les dipinanyl-3 boranes est très différente pour les isomères *cis* et *trans* [8]. Pour notre part, nous avons également observé lors de la réduction des esters α - β éthyléniques Ia par des organomagnésiens chiraux, que l'induction asymétrique était très différente pour les deux isomères *Z* et *E* [9].

Finalement, nous rapportons aussi l'addition de l'iodure de méthyl magnésium sur l'ester menthylique II, le résultat stéréochimique de cette réaction étant nécessaire à la discussion.



Résultats

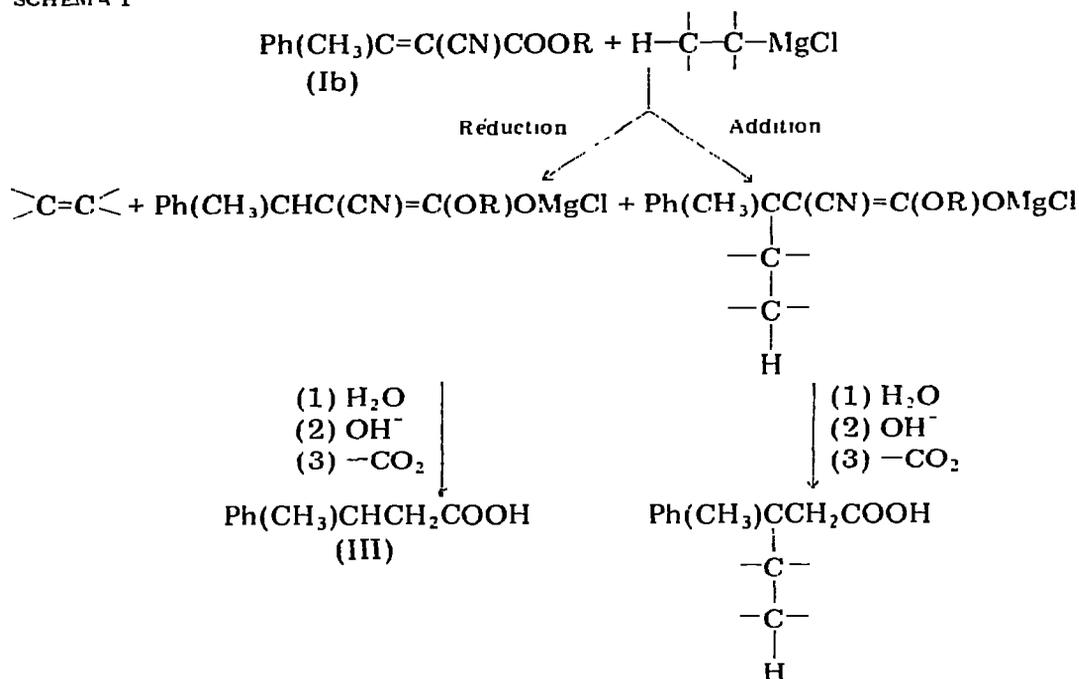
Pour déterminer la stéréochimie de la réduction des esters Ib par les organomagnésiens, nous avons saponifié et décarboxylé les produits formés dans la réaction afin d'isoler l'acide β -phénylbutyrique (III) dont la configuration absolue et le pouvoir rotatoire sont déjà connus [10]. Les réactions étudiées, ainsi que la méthode utilisée sont représentées dans le Schéma 1.

L'isomère *E* de l'ester menthylique Ib est obtenu à l'état pur, son étude par conséquent ne pose pas de problème. Par contre, l'isomère *Z* n'a pas pu être obtenu exempt de l'isomère *E*. Pour déterminer la stéréochimie de la réduction de ce composé, nous avons utilisé des mélanges contenant des proportions décroissantes d'isomère *E*. Les résultats stéréochimiques observés sont extrapolés à 0% de *E*, en tenant compte dans le calcul du fait que les deux isomères *Z* et *E* donnent des proportions différentes de réduction et d'addition (voir Partie Expérimentale).

L'ensemble des résultats est rapporté dans le Tableau 1.

* Pour ce dernier réactif, une note préliminaire a déjà paru [6].

SCHEMA 1



Le Tableau 1 montre que:

1. Quel que soit le réactif réducteur, l'isomère *Z* conduit à l'acide phényl-3 butyrique (III) de configuration opposée à celui obtenue à partir de l'isomère *E*.
2. Le sens de l'induction asymétrique provoquée par le groupement menthyle est différent suivant que le réducteur est un organomagnésien ou LiAlH_4 .
3. Le rendement de l'induction asymétrique est différent pour les deux isomères, il est toujours supérieur pour l'isomère *Z*, quel que soit le réactif réducteur.

TABLEAU 1

STEREOCHIMIE DE LA REDUCTION DES ISOMERES *Z* et *E* DE L' α -CYANO β -METHYL CINNAMATE DE MENTHYLE Ib

Réactif réducteur	Sens de l'addition ^a	Rapport molaire réducteur/substrat	Isomère <i>E</i>		Isomère <i>Z</i>	
			Configuration	e.e. ^c	Configuration	e.e. ^c
<i>t</i> -BuMgCl	inverse	1.5/1	<i>R</i>	1.6	<i>S</i>	6
<i>i</i> -BuMgCl	directe	5/1	<i>R</i>	4.4	<i>S</i>	16
<i>t</i> -BuMgCl	inverse	1.5/1	<i>R</i>	0	<i>S</i>	0
<i>i</i> -BuMgCl	directe	5/1	<i>R</i>	1.2	<i>S</i>	4
LiAlH_4	inverse	1/1	<i>S</i>	5.8	<i>R</i>	15
LiAlH_3	inverse ^b	1.2/4	<i>S</i>	6.3		
LiAlH_4	directe	4/1	<i>S</i>	6.4		

^a Addition inverse solution du réactif réducteur additionnée à 0° à la solution d'éthylénique, addition directe solution d'éthylénique additionnée à 0° à la solution du réactif réducteur. ^b Cette réaction effectuée dans les mêmes conditions mais à -20° a conduit au produit de réduction de configuration *S* avec un e.e de 6.6. ^c Pour la précision des résultats, voir Partie Expérimentale.

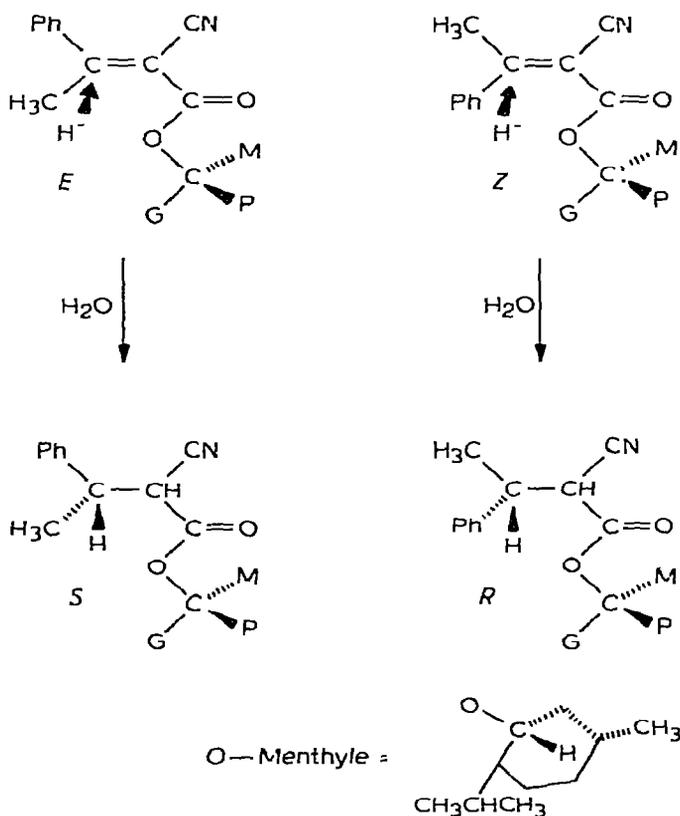
4. Lorsque le réactif réducteur est LiAlH_4 , les conditions expérimentales ne font varier que très peu l'excès énantiomérique. Par contre, lorsque le réducteur est un organomagnésien, le rapport molaire des réactifs a une grande importance: quand la proportion de l'organomagnésien augmente, l'excès énantiomérique augmente également.

Finalement, l'addition de l'iodure de méthylmagnésium sur l'ester menthyle II E, suivie de la transformation du produit de réaction en acide β -phényl butyrique selon le Schéma 1, conduit préférentiellement à l'acide de configuration *R* avec un rendement optique voisin de 20%.

Discussion

Les résultats stéréochimiques obtenus lors de l'hydrogénation catalytique d'esters chiraux α - β éthyléniques, a conduit Prelog [11] à proposer pour cette réaction un modèle tout à fait comparable à celui invoqué pour l'addition des organomagnésiens aux cétoesters chiraux: simplement la double liaison $\text{C}=\text{C}$ de l'éthylénique remplace la double liaison $\text{C}=\text{O}$ du carbonyle. En appliquant ce modèle à la réduction des deux isomères Ib, en désignant par H^- l'hydrogène réducteur, et par une flèche le sens de l'attaque privilégiée, nous avons la représentation du Schéma 2.

SCHEMA 2



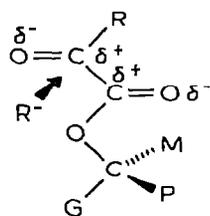
Le Schéma 2 montre que d'après la règle de Prelog, l'isomère *Z* doit conduire au produit de réduction de configuration *R* tandis que l'isomère *E* doit conduire au produit de configuration *S**. Si nous confrontons maintenant les résultats de Tableau 1 avec ce schéma, nous pouvons conclure que la stéréochimie de la réduction par LiAlH_4 est conforme à la règle de Prelog, tandis que celle de la réduction par les magnésiens est opposée. Pour essayer de comprendre cette différence, il nous semble nécessaire d'examiner les modèles sur lesquels cette règle est fondée, ainsi que leurs justifications éventuelles.

Mais avant de discuter ce point, il nous semble nécessaire de préciser ce que nous entendons par justification. En effet, les différences d'énergie observées sont trop faibles pour que les interprétations avancées puissent être théoriquement fondées. Néanmoins, la convergence de plusieurs résultats indique qu'ils ont une cause commune. De ce fait, même si nous devons considérer les interprétations avancées comme étant simplement empiriques, elles peuvent être utiles pour prévoir les résultats stéréochimiques d'autres réactions**.

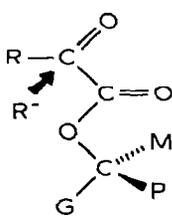
Modèle de Prelog utilisé pour l'addition des magnésiens aux α -cétoesters chiraux

D'après la règle empirique de Prelog [2], les α -cétoesters chiraux adoptent la conformation A avec les deux carbonyles en position *transoïde* et coplanaire. Cette conformation est censée représenter la molécule dans l'état de transition. Dans ce modèle, selon Cornforth [14], les moments dipolaires sont les mieux orientés, les deux oxygènes des carbonyles étant les plus éloignés l'un de l'autre, et les trois substituants du carbone chiral, sont disposés comme il est indiqué sur le Schéma 3, avec les substituants "Moyen" (M) et "Petit" (P) décalés de part et d'autre du carbonyle de l'ester. Cette représentation qui ne repose en fait sur aucune observation physique†, permet à de rares exceptions près [15] d'expliquer les résultats obtenus pour l'addition des magnésiens et des hydrures aux α -cétoesters chiraux.

SCHEMA 3



Conformation A



Conformation B

Cependant, la coplanarité des deux fonctions carbonyle, nécessaire à la délocalisation des électrons dans l'état de transition peut se réaliser de deux manières:

* Ce rôle de l'isomérisation géométrique du réactif électrophile a déjà été avancé pour interpréter l'induction asymétrique lors de la réduction des aldéimines chirales [12].

** A ce sujet, voir réf. 3a, p.180 et ref. 13. Ce point a également été souligné dans diverses interventions orales du Professeur K. Mislow.

† L'étude aux rayons X effectuée sur le *p* bromo phényl glyoxylate de menthyle [16] a montré que la conformation à l'état solide est différente. Cependant dans l'état de transition, où le réactif nucléophile intervient également, la conformation privilégiée peut être très différente de celle qui existe dans l'état initial.

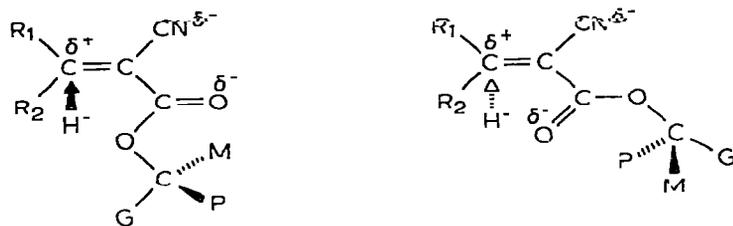
la conformation A communément admise, et la conformation B *cisoid*. On voit d'après le Schéma 3 que ces deux conformations conduisent à des produits de réduction de stéréochimie opposée. Or cette conformation B peut par exemple être imposée par un métal susceptible de complexer les deux fonctions carbonyle. Une telle conformation a déjà été proposée dans des cas comparables pour la réduction d'iminoesters [17]. Si nous regardons les exceptions connues à la règle de Prelog, et pour lesquelles la nature de l'ester ne permet pas d'expliquer l'inversion de stéréochimie observée [15], on constate que dans tous les cas, il s'agit de réductions par les aluminohydrures de lithium*.

Toutes ces exceptions pourraient donc être attribuées à une conformation *cisoid* telle que B, due à un pont métallique entre les deux oxygènes. Dans le cas des cétoesters, cette complexation ne serait que rarement prédominante puisque dans la majorité des cas la règle de Prelog est respectée.

Modèle des esters α - β éthyléniques

Examinons maintenant l'application de la règle de Prelog aux esters α - β éthyléniques Ib utilisés. On peut envisager également la compétition entre deux conformations, comme dans le cas des α -cétoesters: la conformation *transoid* C ("Prelog"), et la conformation *cisoid* D ("anti Prelog"), étant entendu que nous n'envisageons que les conformations planes qui permettent la délocalisation des électrons dans l'état de transition. Comme dans le cas de la réduction des α -cétoesters, le Schéma 4 indique que les conformations *cisoid* et *transoid* conduisent à des produits de réduction de stéréochimie opposée.

SCHEMA 4



Conformation *transoid* C

Conformation *cisoid* D

Si nous reprenons les considérations sur lesquelles repose la règle de Prelog, on voit que la conformation *transoid* C (Schéma 4) n'est guère favorable du point de vue polaire, contrairement à la conformation *transoid* A (Schéma 3) dans le cas des α -cétoesters pour laquelle les moments dipolaires sont les mieux orientés. On peut donc penser que dans le cas des cyanoesters α - β éthyléniques, la conformation *cisoid* D sera favorisée en absence de complexation, les doubles liaisons en *cis* possédant cette fois des moments dipolaires opposés et n'ayant plus tendance à se repousser. On peut donc s'attendre à ce que la réduction des composés Ib ne suive pas la règle de Prelog, à moins que pour une raison quelconque la répartition des charges dans la molécule ne soit modifiée.

* Pour un de ces résultats [15c], une explication raisonnable a déjà été proposée précédemment [18].

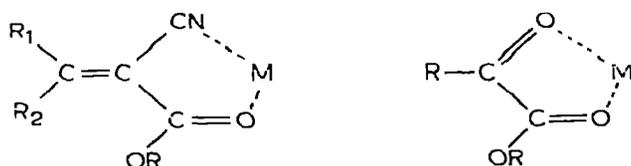
** On peut noter au passage que la structure de l'acrylate de méthyle déterminée par rayons X [19] et par diffraction électronique [20] est une forme plane avec les deux doubles liaisons C=O et C=C en position *cis*.

Stereochimie de la réduction

Si nous confrontons les considérations précédentes (Schéma 4) avec nos résultats de réduction par les réactifs organomagnésiens: Ib *Z* et Ib *E* donnent respectivement les produits de réduction de configuration *R* et *S* préférentiellement. On voit que seule la conformation *cisoid*e D, "anti Prélog" est compatible avec les résultats.

En revanche, et conformément avec nos prévisions et avec la règle de Prélog, les résultats obtenus avec l'aluminohydruure de lithium peuvent être expliqués simplement, en faisant intervenir une complexation des fonctions nitrile et ester par un métal, qui formerait un pont entre ces deux groupements chargés négativement, imposant ainsi la conformation *transoid*e C (Schéma 5).

SCHEMA 5



Une telle explication permet de comprendre nos résultats, de même qu'elle pourrait expliquer également les exceptions observées lors de la réduction des α -cétocesters, où une complexation des deux oxygènes par le métal favorise la conformation "anti Prélog". Elle est aussi en accord avec nos résultats antérieurs qui montrent que la réduction par les organomagnésiens n'implique pas un mécanisme cyclique [1a,21], et par conséquent, il n'y a pas nécessairement complexation entre le métal et les fonctions ester ou nitrile*. L'ensemble de cette discussion montre que pour interpréter d'une manière valable la règle de Prélog, il est important de tenir compte de l'influence du métal sur la conformation de la fonction ester.

Aspects quantitatifs de l'induction asymétrique

Bien que les rendements optiques observés soient généralement faibles, on peut relever une concordance de ces résultats avec ceux obtenus dans de nombreux autres cas.

Le fait que l'induction asymétrique est plus importante lorsque le réducteur est le chlorure d'isobutyl magnésium que lorsqu'il est le chlorure de t-butyl magnésium montre que les facteurs déterminant l'induction asymétrique sont plus importants lorsque l'hydrogène réducteur vient d'un carbone trisubstitué (carbone β de l'isobutyle) que lorsqu'il vient d'un carbone monosubstitué (carbone β du t-butyle). Nous avons trouvé un comportement analogue dans de nombreux autres cas [25], ce qui permet d'affirmer que le transporteur d'hydrogène a un rôle stéréochimique important et qu'on doit tenir compte des effets stériques entre le donneur et l'accepteur d'hydrogène.

* Il nous paraît intéressant de souligner que l'addition de l'iodure de méthyl magnésium sur le composé II suit la règle de Prélog (voir Partie Expérimentale). De nombreux résultats montrent que l'addition 1-4 d'un organométallique n'a lieu que s'il y a complexation entre le carbonyle et l'organométallique [22-24]. D'après nos résultats, l'ordre de l'addition en magnésien est supérieur à celui de la réduction. En effet, lorsque l'excès de magnésien augmente, le rapport réduction/addition diminue (voir Partie Expérimentale).

On voit également que le rendement optique est fortement influencé par l'excès de réactif réducteur utilisé. Ce résultat est dû à ce que l'organomagnésien se complexe avec les produits formés au cours de la réaction et que l'induction asymétrique est très différente selon que le réactif réducteur est l'organomagnésien inaltéré ou complexé. Un tel effet a été observé lors de la réduction du phényl glyoxylate de menthyle par les organomagnésiens [25c], et de nombreux autres résultats montrent également que la réactivité de l'organomagnésien est modifiée au cours de la réaction [26,1b].

Examinons finalement la stéréochimie de la réduction des deux isomères *Z* et *E*. Nous voyons que quel que soit le réactif réducteur, et quelles que soient les conditions expérimentales, l'isomère *Z* conduit à un rendement optique plus élevé que l'isomère *E*. L'explication la plus simple de ce phénomène nous paraît être celle envisagée dans le traitement théorique de l'induction asymétrique, proposé par Salem [27]. Selon cet auteur, un des facteurs déterminant l'importance de l'induction asymétrique est la barrière de rotation du centre chiral. Or cette barrière peut être plus élevée lorsque le groupement menthyle se trouve en position *cis* du groupement phényle qu'en position *trans*. Dans ce cas en effet, la rotation des deux groupements relativement "gros" peut être mutuellement empêchée. Nous avons observé un résultat semblable dans le cas de la réduction des esters α - β éthyléniques Ia par les magnésiens chiraux [9] où l'on note une variation d'induction asymétrique importante pour la réduction des deux isomères *Z* et *E*.

Conclusion

Ce travail montre que la règle de Prelog n'est pas généralisable pour la réduction des cyanoesters α - β éthyléniques, car si elle est valable avec un réactif tel que l'aluminohydrure de lithium, elle ne l'est plus lorsque le réducteur est un organomagnésien. Les résultats obtenus montrent que les facteurs polaires et la complexation des réactifs ont une grande importance dans ces réactions. Cette influence peut être rationalisée par une modification de la conformation privilégiée du réactif électrophile dans l'état de transition.

Partie expérimentale

Les produits ont été analysés par CPG sur un appareil Girdel 75 FS avec détecteur à ionisation de flamme et séparés sur un Aerograph "Autoprep 700".

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60, avec le TMS comme référence interne.

Les points de fusion ont été pris dans des capillaires sur appareil Tottoli.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141M.

Préparation des réactifs

Cyanacétate de menthyle (CN)CH₂COOMenthyl [28]

Une solution contenant 125 mmoles de cyanacide, 125 mmoles de menthol et une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique (1 g/100 g de cyanacide)

dans 200 ml de benzène est chauffée au reflux dans un ballon surmonté d'un piège à eau "Dean-Stark" et d'un réfrigérant. La solution benzénique est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium. Après avoir évaporé le benzène et recristallisé le produit dans l'alcool absolu, on obtient le cyanacétate de menthyle avec un rendement de 85%: F 83–84°, $[\alpha]_D^{25} = -80^\circ$, $c = 2.2$ (méthanol) [29.30]. L'absence de menthol est vérifiée par CPG sur une colonne SE 30 5%, température du four 140°. Temps de rétention: menthol 4 min; cyanacétate de menthyle: 11 min.

Préparation de l' α -cyano β -méthyl cinnamate de menthyle (Ib)

Nous utilisons une méthode de condensation analogue à celle utilisée par Cope [31]. Un mélange de 0.1 mole d'acétophénone et 0.1 mole de cyanacétate de menthyle est chauffé au reflux du benzène en présence de 7.6 g d'acétate d'ammonium et 18 cm³ d'acide acétique glacial dans un ballon surmonté d'un piège à eau "Dean-Stark" et d'un réfrigérant. La solution benzénique est lavée au carbonate de sodium puis évaporée. Le produit obtenu est distillé Eb. 170°/0.6 mm Hg. Rdt. 82%.

On obtient un mélange d'isomère *Z* et *E* dans le rapport *Z/E* = 36/64 dosé par RMN sur les signaux du méthyle. Isomère *E*: signal du méthyle à 2.50 ppm, isomère *Z*: 2.65 ppm. L'analyse par CPG du mélange sur une colonne de SE 30 à 5% (température du four 200°) montre la présence d'un seul pic pour les deux isomères et l'absence de menthol.

Par cristallisation dans l'alcool absolu à froid, on isole l'isomère *E* pur (F 67°), dans les eaux mères. On obtient un mélange enrichi en isomère *Z*. La cristallisation d'un mélange contenant jusqu'à 78% d'isomère *Z* ne se fait pas et nous n'avons pas pu obtenir cet isomère pur. Les difficultés de séparation rapportées par Carrié et coll. pour des composés analogues [32], difficultés dues entre autres à l'instabilité thermique et à l'isomérisation facile de la double liaison permettent de comprendre pourquoi l'isomère *Z* n'est pas isolable à l'état pur.

Préparation de l' α -cyano cinnamate de menthyle (IIE)

On utilise la même méthode que pour l' α -cyano β -méthyl cinnamate de menthyle en remplaçant l'acétophénone par le benzaldéhyde. On obtient avec un rendement de 95% le produit qui est recristallisé dans l'alcool (F 82–84°). Bande IR caractéristique CN intense à 2220 cm⁻¹, C=O et C=C à 1720 et 1610 cm⁻¹. On obtient l'isomère *E* pur.

Addition de CH₃MgI

L' α -cyanocinnamate de menthyle en solution dans l'éther (1 mole) est ajouté à un excès de magnésien (2 moles). Après hydrolyse, le produit est saponifié, décarboxylé et purifié comme indiqué ci-après. On obtient l'acide β -phényl butyrique de configuration *R* (–) avec un rendement optique de 20.6%.

Réactifs réducteurs

Les solutions d'hydrures sont préparées dans l'éther anhydre sous azote, les solutions utilisées sont décantées et dosées par iodométrie [33], elles sont toujours utilisées à la concentration voisine de 0.2 M.

Les solutions de magnésiens sont préparées dans l'éther anhydre sous azote,

elles sont filtrées sur coton de verre et dosées par la méthode habituelle [34]. Les solutions utilisées ont toujours une concentration voisine de 0.5 M.

Réduction par LiAlH_4

Les réductions de l'isomère *E* et des mélanges *Z* + *E* par LiAlH_4 ont été effectuées simultanément dans les mêmes conditions avec la même solution d'hydrure. L'addition du réactif éthylénique se fait goutte à goutte sur la solution d'hydrure refroidie à 0° (addition directe) ou inversement (addition inverse). Le mélange réactionnel est agité à -20° ou 0° pendant 2 h avant hydrolyse. Les produits bruts de réaction ont été analysés par CPG sur une colonne de SE 30 à 5% à 230°, temps de rétention du produit de réduction 6 min, du produit de départ 7 min.

Réduction par les réactifs organomagnésiens

Pour chaque type de réduction, l'isomère *E* et les mélanges *Z* + *E* ont été réduits dans les mêmes conditions, avec la même solution de réactif organomagnésien. Pour les réductions effectuées avec 5 moles de RMgX pour une mole d'éthylénique, on effectue l'addition directe, dans les autres cas l'addition inverse. Le mélange réactionnel a toujours été agité 2 h à 0° avant hydrolyse par HCl 10%. Les produits bruts de réaction ont été analysés par CPG comme précédemment. Temps de rétention du produit d'addition avec l'isobutyle: 11 min, avec le *t*-butyle: 12 min. Les produits bruts de réaction ont été analysés par RMN, dans tous les cas les produits d'énolisation sont dans un rapport *Z/E* de l'ordre de 30/70.

Les produits d'addition n'ont pas été isolés, ils ont été évalués dans le mélange réactionnel par CPG.

Dans tous les cas, les pourcentages de produits de réduction, d'addition et de départ correspondent aux rapports des surfaces des pics en CPG.

Dans le Tableau 2 nous avons rassemblé les produits de réaction obtenus.

TABLEAU 2
PRODUITS DE REACTION OBTENUS

Réactif réducteur, sens de l'addition	Rapport réducteur/substrat	Éthylénique réduit <i>Z/E</i>	Produits obtenus		
			red.	add.	depart
LiAlH_4 , inverse	1/1	<i>E</i> pur	100		
		50/50	100		
		28/72	100		
LiAlH_4 , inverse	1 2/4	<i>E</i> pur	90		10
LiAlH_4 , directe	4/1	<i>E</i> pur	100		
<i>t</i> -BuMgCl, inverse	1.5/1	<i>E</i> pur	87	3	10
		50/50	85	5	10
		24/76	85	5	10
<i>t</i> -BuMgCl, directe	5/1	<i>E</i> pur	54	10	36
		50/50	60	18	22
		24/76	69	20	11
<i>t</i> -BuMgCl, directe	5/1	<i>E</i> pur	20	22	58
		50/50	28	26	46
		24/76	30	32	38

Saponification et décarboxylation des produits de réduction

La saponification a été effectuée sur les produits bruts de réaction. La méthode utilisée est celle décrite par Prout [35]. 12 mmoles de produit, 15 ml de lessive de potasse dans 44 ml de monoéthylène glycol sont chauffés au reflux pendant 18 h.

Cette méthode a déjà été utilisée par d'autres auteurs [5c] et conduit à des résultats comparables à la saponification effectuée par la potasse dans l'éthanol, nous avons également vérifié dans un travail précédent qu'il n'y avait pas racémisation lors de cette réaction [9].

Le mélange est ensuite additionné d'eau et lavé à l'éther. Le diacide obtenu est ensuite libéré par HCl et extrait à l'éther, puis purifié par plusieurs extractions acide—base successives.

Le diacide obtenu est décarboxylé par chauffage au bain d'huile jusqu'à cessation du dégagement gazeux. L'acide ainsi obtenu est à nouveau purifié par plusieurs extractions acide—base.

Purification des acides obtenus

Les acides ainsi obtenus à partir des réductions par LiAlH_4 sont suffisamment purs. Nous avons néanmoins vérifié qu'une purification par CPG sur une colonne SE 30 à 30% à 175° , temps de réduction 25 min, ne modifiait pas le pouvoir rotatoire de l'échantillon étudié

Les acides obtenus par action des réactifs organomagnésiens par contre contiennent des acides provenant de la réaction d'addition. Dans ce cas, nous avons séparé l'acide β -phényl butyrique par CPG comme indiqué précédemment, les autres acides provenant de la dégradation du produit d'addition n'ont pas été étudiés.

La pureté des échantillons utilisés pour déterminer le rendement optique est vérifiée par RMN, par CPG analytique ainsi que par la concordance des angles de rotation obtenus aux longueurs d'onde 589, 579 et 546 nm.

Détermination des rendements optiques

Les mesures ont été effectuées à 25° sur un appareil Perkin—Elmer 141M dans une cellule de 1 dm. Les rendements optiques ont été déterminés à la longueur d'onde 546, les longueurs d'onde 589 et 578 ayant été utilisées pour vérifier les résultats. Les rendements optiques ou excès énantiomériques sont

calculés de la manière habituelle [36] $R = \frac{[\alpha]_\lambda^T}{[\alpha_0]_\lambda^T}$ avec $[\alpha]_\lambda^T =$ valeur de l'angle

de rotation de l'échantillon déterminé à la température T pour la longueur d'onde λ ; $[\alpha_0]_\lambda^T$: valeur de l'angle de rotation correspondant à l'isomère optiquement pur dans les mêmes conditions. Les rendements optiques ont été calculés d'après les valeurs fournies par Rupe pour l'acide phényl-3 butyrique [10c]: $[\alpha]_{546}^{25} = -68.9^\circ$ et $[\alpha]_{589}^{25} = -57.4^\circ$. Dans toutes les mesures que nous avons effectuées pour chaque échantillon d'acide, nous avons $2 < c < 4$ (benzène). Nous avons vérifié que dans ce domaine il n'y avait pas de variation notable du pouvoir rotatoire comme il a été montré dans certains cas [37].

Les données de la détermination des rendements optiques sont rassemblées dans le Tableau 3.

TABLEAU 3
DETERMINATION DES RENDEMENTS OPTIQUES

Réducteur	Rapport réducteur/substrat	Mélange réduit Z/E	$[\alpha]_{546}^{25}$	Acide obtenu		
				Confi-guration	e.e.	Rdt.
LiAlH ₄	1/1	E pur	+ 4.00	S	5.8 ± 0.4	75
		50/50	-3.27	R	4.8	61
		28/72	-5.89	R	8.6 ± 0.2	60
LiAlH ₄	1.2/4	E pur	+ 4.32	S	6.3 ± 0.25	64
LiAlH ₄	4/1	E pur	+ 4.39	S	6.4	60
t-BuMgCl	1.5/1	E pur	-1.14	R	1.6 ± 0.1	75
		50/50	-1.21	S	1.8	61
		24/76	+ 3.30	S	4.7	60
t-BuMgCl	5/1	E pur	-3.03	R	4.4 ± 0.3	50
		50/50	+ 4.89	S	7.1	52
		24/76	+ 8.23	S	12	47
t-BuMgCl	5/1	E pur	-0.83	R	1.2 ± 0.15	15
		50/50	+ 1.41	S	2.0	13
		24/76	+ 2.22	S	3.2	22

Précision des mesures

La précision des mesures est telle que les valeurs mesurées pour l'excès énantiomérique ont dans tous les cas une précision supérieure à ± 0.1 . Par contre la reproductibilité des expériences est inférieure, et c'est cette valeur que nous rapportons dans le Tableau 3 où les valeurs ± 0.4 à ± 0.1 indiquées traduisent l'écart observé entre deux expériences effectuées dans les mêmes conditions. Notons que le fait d'avoir effectué la même réduction sur différents mélanges Z/E constitue également un moyen de contrôler la reproductibilité des résultats donnés pour l'isomère Z en utilisant les calculs suivants.

Exemple d'évaluation du rendement optique de l'isomère Z pur

Dans le cas de la réduction par le chlorure d'isobutyl magnésium (5 moles/ 1 mole d'éthylénique) la réduction de E pur donne l'acide R avec un rendement optique de 4.4.

Pour la réduction du mélange 50/50 (Z/E), sachant que E donne 54% de réduction et que le mélange donne 60% de réduction, on a 27% de réduction provenant de E avec un rendement optique de 4.4 et 33% provenant de la réduction de Z avec un rendement optique de x.

Le rendement optique de Z pur (x) est alors donné par le calcul suivant 7.1 (rendement optique du mélange 50/50) = $x \times \frac{33}{60} - 4.4 \times \frac{27}{60}$, ce qui donne $x = 16.5$.

Le même calcul peut être fait pour le mélange 24/76. On obtient 69% de réduction dont $\frac{54 \times 24}{100} = 13\%$ proviennent de E et 56% de Z.

Le rendement optique est $12 = x \times \frac{56}{69} - 4.4 \times \frac{13}{69}$ le rendement optique de l'isomère Z pur était alors $x = 15.8$.

Malgré l'imprécision de cette méthode, nous pouvons admettre que le rendement optique de la réduction de l'isomère *Z* dans ces conditions doit conduire à un rendement optique compris entre 15.8 et 16.5%.

Nous avons utilisé cette méthode dans tous les cas pour évaluer le rendement optique de la réduction de l'isomère *Z* pur. Les valeurs indiquées dans le Tableau 1 sont une moyenne des deux valeurs ainsi calculées.

Remerciements

Nous remercions vivement le Professeur H. Kagan pour diverses suggestions concernant ce travail, ainsi que Mesdames M. Charpentier et H. Rivière pour leurs critiques constructives lors de la lecture de ce manuscrit.

Références

- 1 (a) C. Amsterdamshy, G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 4859
(b) G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1970) 765, 771 et 774.
- 2 V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 36 (1953) 308, *Bull. Soc. Chim. France*, (1956) 987
- 3 (a) J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs New Jersey, 1971;
(b) J. Mathieu et J. Weill Ravnal, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 1211
- 4 J.C. Fiaud, Thèse, Orsay, 1971; J.C. Fiaud et H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 1813, (1971) 1019.
- 5 (a) M. Kawana et S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39 (1966) 910.
(b) S. Sawada, K. Takehana et Y. Inouye, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 1767.
(c) Y. Inouye et H.M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 2706.
(d) J. Oda, T. Nakagawa et Y. Inouye, *Bull. Chim. Soc. Japan*, 40 (1967) 373, 618.
(e) A. Rahm, M. Pereyre, J. Valade et R. Calas, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 273 (1971) 518. A. Rahm et M. Pereyre, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 1333;
(f) O. Cervinka et O. Kriz, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 33 (1973) 938.
- 6 D. Cabaret et Z. Welvart, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 274 (1972) 1200.
- 7 Réf. 3a, chapitre 5-2, p.177 et réf. citées
- 8 H.C. Brown, N.R. Avvagar et G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1071.
- 9 D. Cabaret et Z. Welvart, *J. Organometal. Chem.*, 80 (1974) 199; Note préliminaire. *Chem. Commun.*, (1970) 1064
- 10 (a) J. Almy et D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 4459
(b) D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2137 et 2149,
(c) H. Rupe, *Ann.*, 369 (1909) 323
- 11 V. Prelog et H. Scherrer, *Helv. Chim. Acta*, 42 (1959) 2227
- 12 J.P. Charles, M. Christol et G. Solladrie, *Bull. Soc. Chim. France*, (1970) 4439.
- 13 M.J. Brienne, C. Fouquev et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, (1969) 2395.
- 14 J.W. Cornforth, R.H. Cornforth et K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, (1959) 112
- 15 (a) Réf. 3a, p.58 à 64.
(b) S. Yamaguchi, J.A. Dale et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 3174;
(c) J.A. Berson et M.A. Greenbaum, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81 (1959) 6456
- 16 R. Parthasarathy, J. Ohrt, A. Horeau, J.P. Vigneron et H.B. Kagan, *Tetrahedron*, 26 (1970) 4705
- 17 E. Franel, P. Braquet et F. Moulines, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 272 (1971) 1435, K. Harada et T. Hoshida, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 4366 et réf. citées.
- 18 J. Canceull et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, (1970) 2180 (voir en particulier le renvoi p.2184).
- 19 A. Brown, T. Gullbro et B. Nilsson, *J. Polym. Sci. A*, 29 (1971) 1309.
- 20 T. Ukaji, *Bull. Chim. Soc. Japan*, 32 (1959) 1275
- 21 B. Denise, J. Ducom et J.F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. France*, (1972) 990. D. Cabaret, G. Pertuisot et Z. Welvart, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 272 (1972) 972.
- 22 J. Michel, Thèse Orsay, 1968 (no. CNRS A.O. 2824)
- 23 J. Munch-Petersen, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966) 471. S. Patai, *The Chemistry of the carbonyl group*, Interscience Publishers, London, 1966, chap.13.
- 24 R.A. Kretschmer, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 2744, voir également G. Fraenkel, C. Cottrell, J. Rav et J. Russell, *Chem. Commun.*, (1971) 273.
- 25 (a) D. Cabaret, G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1969) 4457;
(b) D. Cabaret, G. Chauvière et Z. Welvart, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 549,
(c) D. Cabaret, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 277 (1973) 315
- 26 M.S. Shinger, R.M. Salinger et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 3821.
- 27 L. Salem, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 94
- 28 W.A. Pavlich et R.W. Taft, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 4935.
- 29 L. Tschugaetti, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 34 (1902) 606.

- 30 D.A. Bowak et A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, 85 (1904) 43.
- 31 A.C. Cope, *J. Amer. Chem. Soc.*, 59 (1937) 2327; A.C. Cope, C.M. Hoffman, C. Wickoff et E. Hardenbergh, *J. Amer. Chem. Soc.*, 63 (1941) 3453.
- 32 H. Le Moal, R. Carrie, A. Foucaud, M. Bargaun et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966) 1037.
- 33 H. Felkan, *Bull. Soc. Chim. France*, (1951) 347.
- 34 Méthode de Job et Reich, décrite par C. Courtot dans le *Traité de Chimie Organique*. V. Gignard, Vol 5 (1937) 188.
- 35 F.S. Prout, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 5915; C. Amsterdamsky, Thèse 3ème cycle Orsay, 1969.
- 36 M. Raban et K. Mislow, Determination of optical purity, in N.L. Allinger et E.L. Eliel, *Topics in stereochemistry*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1967, 4e chapitre, p. 199.
- 37 G. Krow et R.K. Hill, *Chem. Commun.*, (1968) 431