

ORGANOMAGNESIEN REACTIF REDUCTEUR

VI*. COMPARAISON DE LA STEREOCHIMIE DE LA REDUCTION DES CETONES ET DES COMPOSES A DOUBLE LIAISON ETHYLENIQUE ACTIVEE PAR LES ORGANOMAGNESIENS CHIRAUX

D. CABARET** et Z. WELVART

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

(Reçu le 8 avril 1974)

Summary

The reduction of alkylidene cyanoacetic esters (*Z*- and *E*-ethyl 2-cyano-3-phenyl butenates) and the corresponding ketone (acetophenone) by chiral organomagnesium halides gives opposite stereoselectivities. These results are rationalized by the previously proposed cyclic mechanism of Whitmore for the ketone reduction and by a non-cyclic mechanism with polar orientation of the reagents in the reduction of the ethylenic compounds.

Résumé

La réduction des alcoylidène cyanacétates et malonates par les réactifs organomagnésiens chiraux conduit à des résultats stéréochimiques opposés à ceux obtenus pour la réduction de la cétone correspondante. Ces résultats sont rationalisés par le mécanisme cyclique de Whitmore pour la réduction de la cétone, et le mécanisme non cyclique avec orientation polaire des réactifs pour la réduction des éthyléniques activés.

La réduction des composés carbonylés par des réactifs organomagnésiens chiraux a fait l'objet d'un grand nombre de travaux [2] et l'induction asymétrique observée dans ces réactions est maintenant bien connue (Schéma 1).



Schéma 1

* 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.

Or les organomagnésiens réduisent également les doubles liaisons éthyléniques des alcoylidène malonates, cyanacétates et malononitriles [3]. Cette réaction permet de créer un centre d'asymétrie à l'intérieur d'une chaîne hydrocarbonée lorsque R et R' sont différents (Schéma 2).

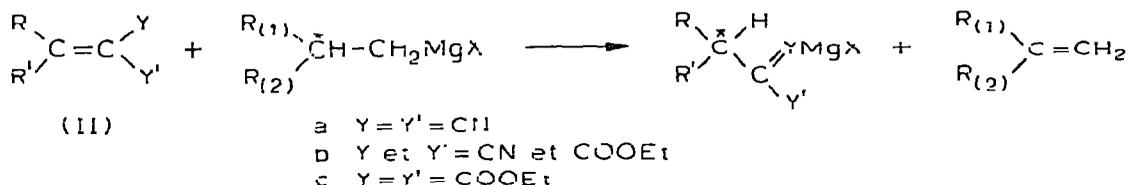


Schéma 2

Nous examinons dans ce travail l'induction asymétrique de cette réduction avec deux objectifs: établir une corrélation empirique entre la stéréochimie des deux réductions afin de prévoir l'induction asymétrique créée sur un centre carboné quand celle créée sur un carbonyle ayant les mêmes substituants est connue; et voir si la différence de mécanismes entre la réduction des alcoylidène malonates ou cyanacétates est celle des cétones: mécanisme non cyclique pour les uns [3a,b, 5,6], cyclique pour les autres [4], a une incidence sur l'induction asymétrique obtenue dans la réduction de ces deux types de composés.

Nos composés modèles sont l'acétophénone I (R = Ph, R' = CH₃) et les composés éthyléniques II (R = Ph, R' = CH₃), les réactifs étudiés sont le chlorure de bornyl magnésium [7] et le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium [8] chiraux.

Résultats

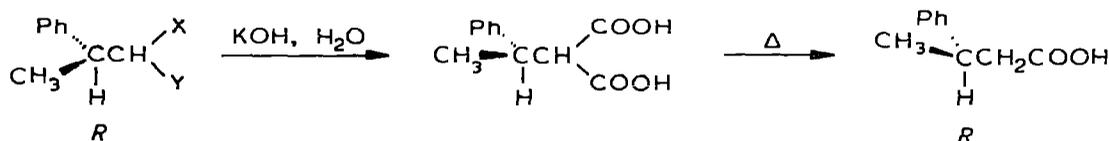
L'action des organomagnésiens sur les composés I et II conduit à trois réactions compétitives: réduction, addition et énolisation. Pour les composés II ces réactions ont déjà été étudiées en détail dans le cas du magnésien du S(+) chloro-1 méthyl-2 butane [9], et il a été montré que la réduction est relativement importante (30 à 40%). En ce qui concerne la réaction avec le magnésien du (-) chlorure de bornyle, le rendement en produit de réduction ne dépasse pas 10 à 15%* (voir Partie Expérimentale). Bien que ce rendement soit faible, les résultats stéréochimiques sont significatifs.

(a) Configuration des produits de réduction

Le phényl-1 éthanol obtenu par réduction de l'acétophénone est connu: l'alcool de configuration S a un pouvoir rotatoire négatif $[\alpha]_D^{25} = -45.5^\circ$; $c = 4.9$ (méthanol) [10].

Les produits de réduction des composés II ont été dégradés par saponification et décarboxylation suivant la méthode décrite par Prout [11] en acide phényl-3 butyrique (Schéma 3). L'isomère de configuration R de cet acide possède un pouvoir rotatoire négatif $[\alpha]_{550}^{25} = -68.9^\circ$; $c = 2.7$ (benzène) [12].

* Fauvarque nous a fait remarques que ce resultat n'est pas surprenant puisque ce réducteur ne peut réduire que par un mécanisme de syn-élimination, or d'après les résultats antérieurs [5], la réduction 1-4 implique de préférence, un mécanisme de anti-élimination.



X et Y = CN ou COOEt

Schéma 3

Il convient de remarquer que la distribution spatiale des groupements analogues pour l'alcool *R*(+) est la même que celle qui correspond à l'acide *S*(+), et que ces deux distributions correspondent donc à l'attaque du réactif réducteur sur la même face *si* selon la nomenclature de Hanson [14] (Schéma 4).



Schéma 4

On obtient ainsi une corrélation entre le produit de réduction de configuration *R* et l'acide phényl-3 butyrique de même configuration. Bien que les hydrogènes benzyliques soient relativement acides, nous avons montré qu'aucune racémisation n'a lieu au cours de la saponification. Ce résultat est en accord avec celui de Walborsky [13] qui a montré également avec des composés analogues une indépendance des résultats stéréochimiques avec la vitesse de saponification.

(b) Résultats stéréochimiques de la réduction

La configuration des produits de réduction, ainsi que les rendements optiques obtenus sont rapportés dans le Tableau 1, en fonction du magnésien utilisé. Le Tableau 1 montre que:

1. Excepté dans la réduction de l'ester malonique IIc par le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium, l'énantiomère prédominant est *S*, quelque soit le composé réduit et l'organomagnésien réducteur. Ce résultat signifie que le réducteur attaque la face *ré* de la cétone et la face *si* des éthyléniques activés, c'est à dire les faces opposées de ces deux types de réactifs.

2. Le rendement optique observé dans ces réductions dépend du magnésien: avec le chlorure de bornyl magnésium, il est plus élevé pour l'acétophénone que pour les composés éthyléniques correspondants, c'est le contraire avec le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium.

3. Le rendement optique est différent pour les quatre composés éthyléniques. la différence entre les deux isomères géométriques IIb *Z* et IIb *E* étant toujours significative.

(c) Influence des conditions expérimentales sur le rendement optique de la réduction

Nous avons étudié l'influence de la variation de température et de l'excès

TABLEAU 1

SELECTIVITE DE LA REDUCTION DE L'ACETOPHENONE I ET DES COMPOSES ETHYLENIQUES II PAR ACTION DES ORGANOMAGNESIENS CHIRAUX

Composés réduits	Magnésien du (+) chlorure de méthyl-2 butyle ^a		Magnésien du (-) chlorure de bornyle ^a	
	Enantiomère prépondérant	e.e. ^b	Enantiomère prépondérant	e.e.
I	S	3.5	S	40 ^c
IIa	S	33	S	14
IIb E	S	23	S	10
IIb E + IIb Z (60/40)	S	19		
IIb E + IIb Z (48/52)	S	16		
IIb Z	S	14	S	6
IIc	R	11	S	16

^a Pour les composés II, la configuration absolue et l'excès énantiomérique correspondent à ceux de l'acide phényl-3 butyrique obtenu après saponification et decarboxylation. ^b L'excès énantiomérique rapporté est corrigé et tient compte du fait que le méthyl-2 butanol utilisé contient également de l'alcool isoamylique [15], 9.5% dans ce cas. Nous avons admis que le magnésien forme contient la même proportion de chlorure d'isoamyl magnésium, et que ce dernier réduit à la même vitesse que le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium. Cette hypothèse est raisonnable car la compétition entre deux organomagnésiens peut être contrôlée par la diffusion [16]. ^c Rappelons que Vavon a obtenu un alcool de configuration R, mais le chlorure de bornyl magnésium qu'il a utilisé avait une configuration opposée à celle du notre: le chlorure de bornyl avait été préparé à partir du (+) α -pinène alors que nous avons utilisé le (-) α -pinène.

de réactif réducteur lors de la réduction du composé IIa par le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

Les trois premières lignes du Tableau 2 montrent l'influence de l'excès de réactif organomagnésien sur: le rendement optique de la réduction: à partir d'une proportion de deux moles de magnésien par mole de réactif électrophile, il n'y a aucune influence.

Les dernières lignes indiquent une augmentation sensible du rendement optique de la réduction quand on abaisse la température de la réaction.

Discussion

Induction asymétrique de la réduction de l'acétophénone

C'est par les deux postulats "phényle plus volumineux que méthyle" et

TABLEAU 2

REDUCTION DU COMPOSE IIa PAR LE CHLORURE DE METHYL-2 BUTYL MAGNESIUM

Rapport molaire magnésien/substrat	T (°C)	Configuration	Rdt. optique ^a
1.5/1	20	S	38
2/1	20	S	33
6/1	20	S	33
2/1	0	S	40
2/1	-20	S	47

^a Le rendement optique est corrigé de la même manière que précédemment (Tableau 1) du fait de la présence de chlorure d'isoamyl magnésium dans le magnésien chiral utilisé.

“mécanisme cyclique de la réduction” que Mosher et coll. [17] ont rationalisé la formation prépondérante du phényl-1 éthanol *S* lors de la réduction de l'acétophénone par le chlorure de *S* méthyl-2 butyl magnésium. D'après ces hypothèses, l'état de transition A est moins stable que l'état de transition B pour lequel les groupements les plus encombrants phényle et éthyle sont les plus éloignés l'un de l'autre (Schéma 5).

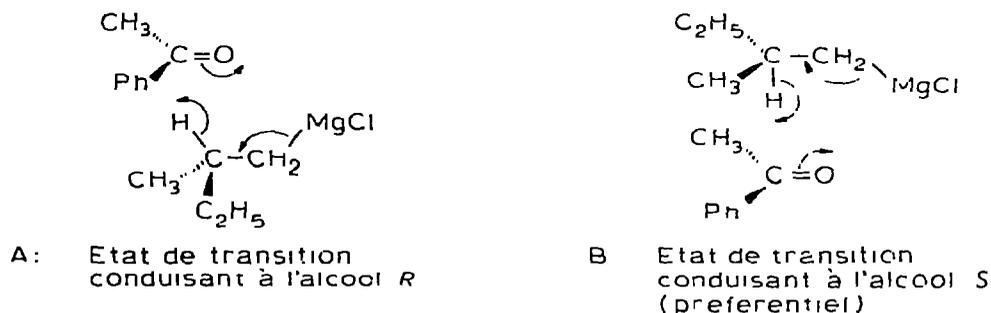


Schéma 5

Cette même hypothèse a paru satisfaisante [2] pour rationaliser également les résultats antérieurs de Vavon [7,18] concernant la réduction de cette cétone par le chlorure de bornyl magnésium; cependant, il a été récemment montré que lors de la réduction d'une cétone par le chlorure de bornyl magnésium [4c] et de norbornyl magnésium [19], on observe une *syn* élimination du magnésium et de l'hydrogène *exo*: ceci conduit donc à proposer l'état de transition privilégié suivant (Schéma 6, p. 204) pour rendre compte de la formation prépondérante de phényl-1 éthanol *S**.

L'examen du Schéma 6 montre que le groupement phényle se trouve dans une position plus encombrée que le groupement méthyle, ce qui est en contradiction avec la première hypothèse de Mosher. Comme Fauvarque a montré que la réduction par ce magnésien a lieu effectivement avec une élimination *syn* compatible avec le mécanisme cyclique [4b,c,5], il nous faut donc admettre que dans ce cas le phényle est plus “petit” que le méthyle^{**},^{***}. D'autres résultats vont dans le même sens, ainsi lors de la réduction de diverses alcoyl phényl cétones par le chlorure de bornyl magnésium [18], le rendement optique augmente quand le groupement alcoyle de la cétone devient plus “volumineux”. Il est

* Voir renvoi c Tableau 1.

** Une autre explication basée sur la compétition d'un mécanisme cyclique et d'un mécanisme non cyclique a également été avancée par Nasipuri [20], mais les arguments en faveur d'une telle dualité de mécanisme ne sont pas convaincants: Nasipuri fait intervenir des effets polaires attracteurs entre les groupements CH_2Mg et phényle lors de la réduction de l'acétophénone

*** Le rapporteur a noté le caractère “ad hoc” de cette interprétation. Soulignons cependant qu'il est possible de conclure de l'étude aux rayons X de certains composés [39] que le groupement phényle fixé sur un noyau cyclohexanique s'accommode bien avec la position axiale sans déformation du cyclohexane. D'ailleurs lors qu'on compare l'énergie libre conformationnelle du phényle avec celle du carboxyle, du diméthylamino ou du méthyle, on peut constater que sa “grosseur” relative dépend de la position des substituants, elle diminue notablement dans le système cyclohexanique *gem* substitué. Il ne fait pas de doute que la grosseur relative du phényle dépend de son environnement, ce qui a été confirmé aussi par le calcul [23]. Or un tel calcul n'est pas possible actuellement pour les états de transition diastéréoisomères discutés ici. Ceci représente une des difficultés majeures de la prévision des résultats d'induction asymétrique.

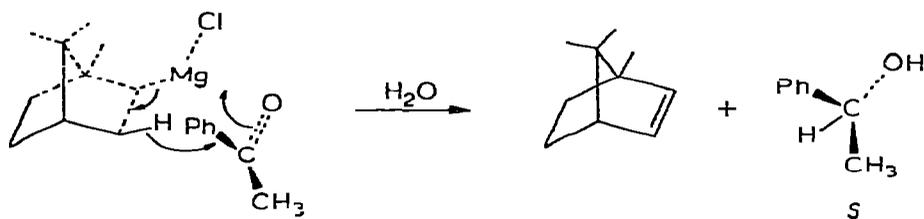


Schéma 6

évident qu'une augmentation de la différence de taille alcoyle-phényle augmente aussi la différence de stabilité des états de transition diastéréoisomères, ce qui implique que le phényle est dans ce cas toujours plus petit que l'alcoyle. On retrouve également l'ambiguïté de la grosseur du phényle lors de la réduction de ces alcoyl phényl cétones par le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium [17a] et l'organoaluminique correspondant [17b], ambiguïté qui s'explique par une modification de la conformation de rotation du phényle [21]. En fait, ce changement de "grosseur" relative selon l'environnement doit être général. Ainsi, il a été montré, aussi bien par analyse conformationnelle du système cyclohexanique [22,23] que par application de la règle de Cram à l'induction asymétrique 1-3 [24] que le groupement phényle apparaît tantôt plus "gros", tantôt plus "petit" que le groupement diméthylamino.

En tenant compte de tous ces résultats, il n'est donc pas étonnant que dans la réduction de l'acétophénone par le chlorure de bornyl magnésium, l'interaction du pont bornylique puisse être plus faible avec le groupement phényle qu'avec le groupement méthyle (Schéma 6).

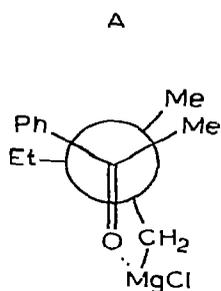
Induction asymétrique lors de la réduction des composés éthyléniques II

En se fondant sur la comparaison de la stéréochimie de la réduction de la *t*-butyl-4 cyclohexanone, des sels d'immonium et des alcoylidène cyanacétates correspondants, nous avons proposé que si la réduction de la cétone est compatible avec le mécanisme cyclique, celle des autres composés devait se faire par un mécanisme non cyclique [25,26]. Les résultats plus récents de Fauvarque ont également confirmé ce point de vue [5].

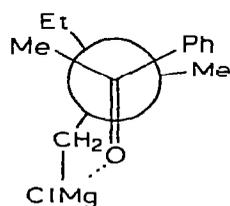
Le fait que l'approche du centre prochiral soit opposée dans la réduction de l'acétophénone I et des composés éthyléniques II correspondants, confirme cette dualité de mécanismes. Comme nous l'avons indiqué dans une note préliminaire [6], l'effet polaire souvent déterminant dans la stéréochimie des réactions [27], l'est également ici dans le cas du mécanisme non cyclique. Il implique un maximum de séparation des groupements sur lesquels se développent des charges partielles dans l'état de transition ($\equiv\overset{\delta^-}{\text{C}}\text{MgCl}$ et $=\overset{\delta^-}{\text{C}}-\overset{\delta^+}{\text{X}}\text{Y}$). Les états de transition les plus stables seront déterminés par les interactions les moins importantes entre les substituants du carbone β de l'organomagnésien et les quatre substituants du réactif électrophile. Dans le Schéma 7, nous adoptons une

Composé I

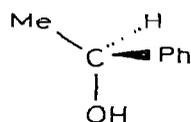
Etat de transition le moins stable



Etat de transition le plus stable

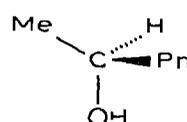
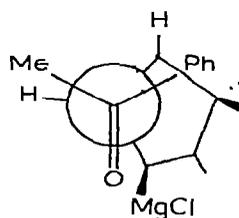
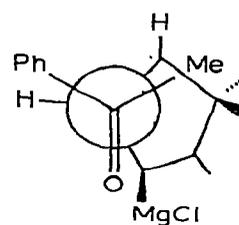


Produit predominant



S

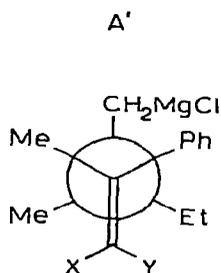
B



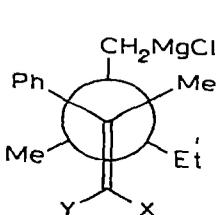
S

Composé II

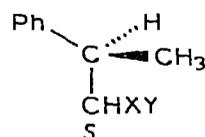
Etat de transition le moins stable



Etat de transition le plus stable

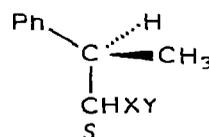
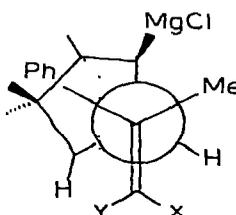
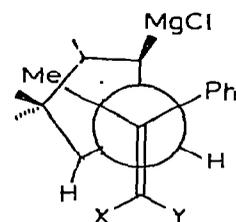


Produit predominant



S

B'



S

SCHEMA 7

Etats de transition diastéréoisomères de la réduction des composés I et II par action des chlorures de méthyl-2 butyl et bornyl magnésium (projection suivant l'axe C_{β} du magnésien, H réducteur, C électrophile).

représentation du type Newman, déjà utilisée par Nasipuri et coll. [20], et nous indiquons les conformations de rotation les plus favorisées du point de vue polaire autour de l'axe $C \cdots H \cdots C^*$. Nous rapportons également de la même manière l'état de transition cyclique de la réduction de l'acétophénone.

Le Schéma 7 permet de rendre compte des principaux résultats que nous avons obtenus.

1. Le fait que l'orientation "cyclique" et "polaire" des réactifs soit opposée a comme conséquence l'attaque préférentielle des faces opposées du centre prochiral lors de la réduction d'une part de la cétone I et d'autre part des composés éthyléniques II (A,A' et B,B').

2. L'interaction stérique des groupements X et Y (CN ou COOEt) avec les substituants du carbone β du magnésien réducteur s'oppose à l'orientation "polaire". De ce fait lorsqu'on remplace le groupement nitrile par le groupement carboxy plus volumineux, l'importance de l'orientation "polaire" diminue, ce qui fait baisser le rendement optique de la réduction.

3. Lorsque le réducteur est le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium, et qu'on remplace les deux groupements nitrile par des groupements carboxy, l'orientation polaire n'est plus possible à cause de l'interaction de ces groupements avec les substituants méthyle et éthyle du carbone β du magnésien. Par contre, lorsque le réducteur est le chlorure de bornyl magnésium, les substituants du carbone β sont respectivement H et $\geq\text{CH}$, la répulsion avec les deux carboxy est plus faible, et pour cette raison l'orientation polaire des réactifs n'est pas empêchée. C'est la raison probable pour laquelle la stéréochimie de la réduction est inversée pour le premier magnésien et pas pour le second quand on passe du malononitrile IIa au malonate d'éthyle IIc.

Ainsi nous pensons qu'il est possible de rationaliser l'ensemble des résultats d'une manière qualitative, en admettant d'une part le mécanisme cyclique de la réduction de la cétone [4] et d'autre part le mécanisme non cyclique avec orientation opposée due aux facteurs polaires des réactifs pour la réduction des composés éthyléniques^{**}. Il n'est pas possible d'expliquer les résultats au point de vue quantitatif, les travaux de Mosher sur l'induction asymétrique de la réduction des cétones contenant des groupements polaires [28] ont montré les difficultés rencontrées pour tenir compte à la fois des facteurs stériques et des facteurs polaires. Et de toute manière les différences de rendements optiques observées dans ce travail correspondent à des différences d'énergie trop faibles pour être interprétées raisonnablement.

* Le transfert linéaire de l'hydrogène réducteur a déjà été justifié, aussi bien pour la réduction de la cétone que pour celle des composés éthyléniques [3a,2b].

** Le rapporteur nous a fait remarquer que les modèles cycliques conduisent généralement à une induction asymétrique plus importante que les modèles polaires ou les modèles acycliques, ce qui n'est pas toujours le cas dans le présent travail. Nous sommes d'accord avec le fait que la rigidité des modèles cycliques constitue un facteur très favorable pour l'induction asymétrique, mais rien ne laisse supposer que le cycle de l'état de transition de Whitmore soit aussi rigide que ceux qui sont impliqués dans les modèles cycliques de Cram. D'ailleurs nous avons déjà discuté précédemment [1,6] des difficultés d'estimation de la grandeur de l'induction asymétrique ainsi que des réserves éventuelles qu'on peut formuler à l'encontre des interprétations actuelles (voir notamment ref. 1, renvoi p. 185).

Conclusion

Ce travail montre qu'il est possible d'établir une corrélation entre la stéréochimie de la réduction d'une double liaison C=O et d'une double liaison C=C électrophile, par action d'un organomagnésien chiral. En utilisant le même magnésien, l'attaque du centre prochiral a lieu du côté opposé pour ces deux types de composés. D'après ces résultats, la grande différence entre le comportement de ces deux types de double liaison réside dans le fait que la réduction de la double liaison C=O implique la complexation du magnésium avec l'oxygène tandis que celle de la double liaison C=C n'implique pas une telle complexation. La généralisation de cette corrélation entre ces deux types de réduction pourra constituer une méthode commode pour établir la configuration absolue d'un centre chiral se trouvant à l'intérieur d'une chaîne hydrocarbonée, la configuration absolue d'un alcool secondaire étant actuellement facilement établie [29].

Partie expérimentale

Généralités

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

La CPG analytique a été effectuée sur un appareil Girdel 75 FS avec détecteur à ionisation de flamme, et la CPG préparative sur un appareil Aerograph 700 avec détecteur à catharomètre.

Les mesures de pouvoirs rotatoires ont été effectuées sur un polarimètre Perkin—Elmer 141M.

Préparation du chlorure de méthyl-2 butyl magnésium

Le *S*(–)méthyl-2 butanol-1 nous a été fourni par l'usine de Melles—Bezons, son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.39^\circ$ (liquide), ce qui correspond à une pureté de 91.4% [30], l'impureté étant l'alcool isoamylique de point d'ébullition voisin [15].

Le *S*(+)méthyl-2 chloro-1 butane est obtenu en traitant l'alcool précédent par le chlorure de thionyle dans la pyridine suivant la méthode habituelle [31]. Le chlorure est obtenu avec un rendement de 78% [8a], son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.48^\circ$ (liquide), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.67$ (liquide), ces valeurs correspondant à une pureté de 90.5% [32].

Nous avons également utilisé de l'alcool amylique Fluka de pureté 87.6%, nous l'avons enrichi par distillation sur colonne à bande tournante Nester Faust NF A 100 jusqu'à une pureté de l'ordre de 95%.

Le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium a été préparé sous atmosphère d'azote dans l'éther anhydre à partir de magnésium de pureté nucléaire. Les solutions filtrées sur coton de verre ont été dosées par iodométrie [33] (rendement voisin de 80%). Les solutions utilisées sont dans tous les cas de concentration de l'ordre de 0.5 M.

Préparation du chlorure de bornyl magnésium

Le chlorure de bornyl a été préparé en faisant barbotter de l'acide chlorhydrique gazeux dans de l' α -pinène à -15° [34] à partir d' α pinène $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$

-47.7° (liquide), pureté 92%* on obtient après recristallisation dans l'alcool éthylique le (-)chlorure de bornyl F. 133–135°; $[\alpha]_D^{25} = -30.4^\circ$; $c = 5$ (éthanol), ayant les caractéristiques décrites [35] et la conformation représentée sur les Schémas 6 et 7 [37]. L'absence d' α pinène de départ étant contrôlée par CPV sur une colonne de carbowax 20M à 15%.

Le chlorure de bornyl magnésium a été préparé suivant la méthode décrite par Hill [38] sous atmosphère d'azote et dans l'éther anhydre. La réaction est démarrée à l'aide de l'iodure de méthyle, le magnésien est ensuite préparé au reflux de l'éther, la solution étant agitée 24 h avant d'être filtrée et dosée. Le rendement est de l'ordre de 50%, les solutions sont utilisées à la concentration voisine de 0.4 M.

Réductions par le chlorure de méthyl-2 butyl magnésium

Sauf indication contraire, la réduction est effectuée à température ambiante, avec 2 moles de magnésien par mole de substrat.

Pour les différentes réactions avec les composés éthyléniques, se rapporter au travail précédent [9]. Nous ne rapportons ici que la séparation des produits de réduction à partir du produit brut de réaction.

Les produits bruts de réaction ont été analysés par CPG analytique: réduction de l'acétophénone I: analyse sur une colonne de carbowax 20M à 15%, à 140° . Temps de rétention: produit de départ 8 min, produit de réduction 11 min, produit d'addition 17 min.

Réduction des cyanacétates IIb: analyse sur une colonne de SE 30 10% à 180° . Temps de rétention: réduction 3 min, produit de départ 5 min, produit d'addition 12 min.

Réduction du malononitrile IIa: analyse sur colonne SE 30 10% 140° . Temps de rétention: réduction 2.5 min, départ 4 min, addition 9 min.

Réduction du malonate IIc: analyse sur SE 52 5% 180° . Temps de rétention: réduction 5 min, départ 6 min, addition 1-4 17 min, addition 1-2 12 min.

Phényl-1 éthanol. L'alcool de réduction est séparé de l'alcool d'addition et autres produits par chromatographie sur plaque de silice avec comme éluant un mélange pentane 80/acétate d'éthyle 20. La pureté est vérifiée par CPG sur une colonne de carbowax 20M 15%, 140° .

(Phényl-1 éthyl)cyanacétate d'éthyle. Le produit a été purifié par CPG préparative sur une colonne SE 30 à 30%, 225° . Pureté vérifiée par CPG analytique sur SE 30 10%, 180° , et sur carbowax 20M, 15%, 190° .

(Phényl-1 éthyl) malononitrile. Le produit a été purifié soit par CPG préparative SE 30 30% à 180° , soit par chromatographie sur plaque de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyl 10/pentane 90. La pureté des produits est vérifiée par CPG analytique sur carbowax 20M 15%, 160° et SE 30 10%, 140° .

(Phényl-1 éthyl) malonate d'éthyle. Le produit a été purifié par CPG préparative SE 30 30%, 200° , pureté vérifiée par CPG analytique sur colonne SE 52 à 5%, 180° .

Pour l'identification des différents produits, se rapporter au travail précédent [9].

* Valeur la plus élevée rapportée pour (-) α pinène pur $[\alpha]_D^{20} = -51.28^\circ$ [35].

TABLEAU 3

ACTION DU CHLORURE DE BORNYL MAGNESIUM SUR L'ACETOPHENONE I ET SUR LES ETHYLENIQUES II CORRESPONDANTS^a

Substrat	I	IIa	IIb Z	IIb E	IIc
Reduction (%)	50 ^b	13	15	11	15
Enolisation (%)	50	87	85	89	85

^a Les rapports des produits de réaction rapportés correspondent au rapport des surfaces des pics en CPG.

^b D'après les résultats antérieurs de Vavon [7,18] le rendement de cette réduction est de 50 à 55%.

Réductions par le chlorure de bornyl magnésium

Les réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions: addition directe du substrat dans la solution magnésienne, une mole pour deux moles de magnésien. L'addition est effectuée à température ambiante et l'hydrolyse après deux heures dans les conditions habituelles, comme pour le magnésien précédent [9].

Pour ce réactif, nous n'avons pas pu mettre en évidence de produit d'addition, la réaction d'énolisation était prédominante. Les produits obtenus sont rapportés dans le Tableau 3.

Les produits bruts de réaction ont été analysés par CPG analytique comme indiqué pour le magnésien précédent.

Devant le faible rendement en produits de réduction des composés éthyléniques, la saponification a été effectuée directement sur les produits bruts de réaction. Les acides obtenus ont été méthylés par le diazométhane, la réaction de méthylation étant contrôlée par CPG analytique sur une colonne de SE 30 15% à 180°; temps de rétention de l'acide phényl-3 butyrique 6 min, de l'ester méthylique correspondant 5 min.

Les esters ainsi obtenus ont été purifiés par CPG préparative sur une colonne de SE 30 à 30%, T 150°.

Les rendements en acide phényl-3 butyrique obtenus à partir des composés II est de l'ordre de 5% dans tous les cas.

Saponification des produits de réduction

Dans tous les cas la saponification est effectuée suivant la méthode de Prout [11] utilisée par Walborsky sur des composés comparables [13]. Nous

TABLEAU 4

POUVOIR ROTATOIRE DE L'ACIDE OBTENU COMPARE A CELUI DES PRODUITS DE REDUCTION AVANT SAPONIFICATION

Composé réduit	$[\alpha]_{340}^{25}$		$\frac{[\alpha] \text{ acide}}{[\alpha] \text{ réduction}}$
	Produit de réduction ^a	Acide phényl-3 butyrique ^b	
IIb Z	+ 1.51°	+ 8.49°	5.6
IIb Z/E = 52/48	+ 1.79°	+ 10.11°	5.6
IIb Z/E = 40/60	+ 2.08°	+ 12.17°	5.8
IIb E	+ 2.37°	+ 14.20°	5.9
IIa	- 4.93°	+ 19.28°	3.9
IIa	- 5.41°	+ 21.28°	3.9

^a Dans l'alcool éthylique c = 2. ^b Dans le benzène c = 2.

avons rapporté les conditions expérimentales dans un travail précédent, ainsi que la purification des acides [1]. Le rendement en acide après dégradation est dans tous les cas de l'ordre de 90 à 95%.

Afin de vérifier l'absence de racémisation du carbone chiral, nous avons comparé le pouvoir rotatoire de l'acide obtenu à celui des produits de réduction avant saponification (Tableau 4).

Le fait que le rapport du pouvoir rotatoire du produit de réduction et de l'acide reste sinon constant, du moins très voisin, montre que la racémisation au cours de la saponification est négligeable.

Remerciements

Nous remercions très vivement les Professeurs J. Jacques, H. Kagan et J.F. Fauvarque pour diverses suggestions concernant ce travail, ainsi que Mesdames H. Rivière et J. Seyden pour leurs critiques constructives lors de la lecture de ce manuscrit.

Références

- 1 D. Cabaret et Z. Welvart, *J. Organometal. Chem.*, **80** (1974) 185.
- 2 (a) J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1971, chapitre 5-2, p.177 et réf. citées;
- (b) J. Mathieu et J. Weil-Raynal, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 1211 et réf. citées.
- 3 (a) G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1970) 774 et réf. citées;
- (b) C. Amsterdamsky, G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 4859,
- (c) G.A. Holmberg, E. Virtanen et T. Backstrom, *Acta Chem. Scand.*, **23** (1969) 1304,
- (d) J. Munch-Petersen, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966) 471
- 4 (a) F.C. Whitmore, Communication faite au Colloque d'Atlanta City de l'Amer. Chem. Soc., avril 1943. Cité par H.S. Mosher et E.La. Combe, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** (1950) 3994;
- (b) B. Denise, J.F. Fauvarque et J. Ducom, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 335;
- (c) J.F. Fauvarque, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **272** (1971) 1053.
- 5 B. Denise, J. Ducom et J.F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. France*, (1972) 990
- 6 D. Cabaret et Z. Welvart, *Chem. Commun.*, (1970) 1054.
- 7 G. Vavon, C. Rivière et B. Angelo, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **222** (1946) 959.
- 8 (a) H.S. Mosher et E. La Combe, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** (1950) 3994;
- (b) W.M. Foley, F.J. Welch, E.M. La Combe et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81** (1959) 2779.
- 9 D. Cabaret, Z. Welvart et R. Carre, *J. Organometal. Chem.*, **70** (1974) 229.
- 10 P.A. Levene et R.E. Marker, *J. Biol. Chem.*, **97** (1932) 379; R. Huisgen et C. Ruchardt, *Ann. Chem.*, **601** (1956) 1
- 11 F.S. Prout, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74** (1952) 5915.
- 12 H. Rupe, *Ann.*, **369** (1909) 323; J. Almy et D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91** (1969) 4459, D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74** (1952) 2137 et 2149.
- 13 Y. Inoué et H.M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 2706.
- 14 R.K. Hanson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **88** (1966) 2731.
- 15 F.C. Whitmore et J.H. Olewine, *J. Amer. Chem. Soc.*, **60** (1938) 2569.
- 16 H. Felkin et C. Frajerman, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 1045
- 17 (a) R. Macleod, F.J. Welch et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82** (1960) 876;
- (b) G. Giacomelli, R. Menicagli et L. Lardicci, *J. Org. Chem.*, **38** (1973) 2370.
- 18 G. Vavon et B. Angelo, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **224** (1947) 1435
- 19 J.D. Morrison et G. Lambert, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 1034
- 20 D. Nasipuri, C.K. Ghosh, P.R. Mukherjee et S. Venkataraman, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 1587.
- 21 P. Braucourt, J.P. Guette et A. Horeau, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **268** (1969) 2342
- 22 S. Siesic et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967) 575.
- 23 S. Siesic, Thèse de Doctorat, Orsay, 1973, no. CNRS: AO 7343; M. Malissard, S. Siesic, Z. Welvart, A. Chiaroni, C. Riche et C. Pascard-Billy, *Bull. Soc. Chim. France*, (1974) 1459.
- 24 M.J. Brienne, C. Fouquey et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France*, (1969) 2395
- 25 D. Cabaret, G. Peltusot et Z. Welvart, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **274** (1972) 972.
- 26 D. Cabaret, G. Chauvière et Z. Welvart, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 549.
- 27 H.B. Henbest, B. Nicholls, W.R. Jackson, R.A. Wilson, N.S. Crossley, M.B. Meyers et R.S. Elhunny, *Bull. Soc. Chim. France*, (1960) 1365; J.C. Jacquesy, R. Jacquesy et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967) 1649; M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 2199 et réf. citées.
- 28 H.S. Mosher, J.E. Stevenot et D.O. Kimble, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78** (1956) 4374; H. Peters, D.M. Feigl et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 4245.

- 29 A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, (1961) 506; A. Horeau et H.B. Kagan, *Tetrahedron*, 20 (1964) 2431;
C.J.W. Brooks et J.D. Gilbert, *Chem. Commun.*, (1973) 194.
- 30 W. Marekwald et A. McKenzie, *Ber.*, 34 (1907) 485.
- 31 H.C. Erown et C. Groot, *J. Amer. Chem. Soc.*, 64 (1942) 2563.
- 32 A. McKenzie et G.W. Clough, *J. Chem. Soc.*, 103 (1913) 698.
- 33 Méthode de Job et Reich, décrite par C. Courtot dans le *Traité de Chimie organique V. Grignard*, vol. 5, (1937) 188.
- 34 G. Vavon, R. Dulou et N. Lozac'h, *Manipulation de Chimie Organique*, 1946, Masson et Cie, Paris, p. 34 à 47; M. Botton, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 251 (1960) 2368.
- 35 F.H. Thruber et R.C. Thielke, *J. Amer. Chem. Soc.*, 53 (1931) 1030.
- 36 J. Allard, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 224 (1947) 1020; J. Allard, *Bull. Soc. Chim. France*, (1947) 731 et 732.
- 37 H. Kwart et G. Null, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78 (1956) 5943; G. Jacob, G. Ourisson et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. France*, (1959) 1374.
- 38 E.A. Hill, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 20.
- 39 P. Angibeaud, A. Ducruux et C. Pascard-Billy, *Bull. Soc. Chim. France*, (1972) 2337.