

STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE LA CONDENSATION ALDOLIQUE. RÉACTION DU BENZALDÉHYDE ET D'ÉNOLATES CARBÉNIATES MAGNÉSIENS α -CHLORÉS

G. KYRIAKAKOU, M. C. ROUX-SCHMITT et J. SEYDEN-PENNE

Gruppe de Recherches No 12, C.N.R.S., 94-Thiais (France)

(Reçu le 20 juin 1972)

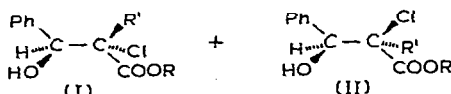
SUMMARY

Alkyl chloracetates III ($R' = H$) and phenylchloracetates III ($R' = Ph$) condense with PhCHO in the presence of $(i-Pr)_2NMgBr$ giving alkyl-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl propionates (*RS, RS*) (I) and (*RS, SR*) (II) in equal ratio (1/1) for III ($R' = H$) and in the ratio 65/35 for III ($R' = Ph$) irrespective of the group R. When the same reaction is performed with alkyl chloropropionates III ($R' = CH_3$) the isomer ratio is dependent upon the group R. These results are interpreted by considering a planar ($R' = H$ or Ph) or pyramidal ($R' = CH_3$) geometry of the intermediate enolate-carbeniate.

RÉSUMÉ

La condensation des chloracétates III ($R' = H$) et phénylchloracétates III ($R' = Ph$) d'alcyle avec PhCHO en présence de bromure de diisopropylamino-magnésium donne les chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionates d'alcyle (*RS, RS*) (I) et (*RS, SR*) (II) dans les rapports 1/1 pour III ($R' = H$) et 65/35 pour III ($R' = Ph$), quel que soit R. Lors de la même réaction effectuée avec les chloropropionates d'alcyle III ($R' = CH_3$) le bilan stéréochimique dépend de la nature de l'ester. Une interprétation des résultats est donnée: elle fait intervenir la géométrie plane (pour $R' = H$ ou Ph) ou pyramidale (pour $R' = CH_3$) de l'énolate-carbéniate intermédiaire.

La synthèse des chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionates d'alcyle I et II peut être notamment réalisée par condensation du benzaldéhyde et des chloracétates d'alcyle III dans deux conditions: (a) à basse température dans l'éther ou t-BuOH-éther en présence d'alcóolates de sodium ou de potassium^{1,2}; (b) à 0° dans l'éther ou le THF en présence de bromure de diisopropylaminomagnésium^{3,4,5}.



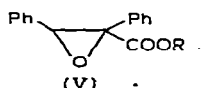
(a) $RONa/Et_2O$
 (b) $i-Pr_2NMgBr$

$R = CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, t-C_4H_9$

Nous avons étudié la stéréosélectivité de cette réaction dans les conditions (a)² quand $R' = H$ ou CH_3 . Nous l'examinons dans ce travail pour $R' = H$, CH_3 , C_6H_5 dans les conditions (b).

ÉTUDE DE LA RÉACTION

Le mode opératoire est celui préconisé par Munch-Petersen³. Après hydrolyse et lavage à HCl, le mélange réactionnel consiste en I + II accompagnés éventuellement des produits de départ (PhCHO et III). Les divers diastéréoisomères sont identifiés par comparaison avec les produits obtenus précédemment² pour $R' = H$ et CH_3 ; dans le cas où $R' = C_6H_5$, nous constatons qu'un des isomères (le plus abondant, isolé par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice) conduit par action de NaH dans l'hexaméthylphosphotriamide à l'époxyde V sans qu'on puisse mettre en évidence de rétroaldolisation, alors que le moins abondant donne, dans les mêmes conditions, les matières premières (PhCHO + III, $R' = C_6H_5$) accompagnées d'une faible proportion de V.



La transformation des halohydrines en époxydes est une S_N2 intramoléculaire: nous avons donc attribué à l'isomère le plus abondant la configuration I.

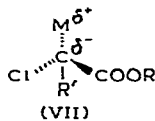
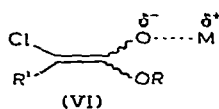
Les divers composés ont été dosés par CPG (colonne EGSSX-15% Chromosorb) et/ou par RMN (dosages dans C_6D_6 ou CCl_4 par intégration des protons CHOH ou esters). Nous avons vérifié que, dans tous les cas, des mélanges I/II différents de ceux que nous obtenons lors des réactions sont inchangés dans le milieu réactionnel.

Nous portons dans le Tableau I nos résultats et nous rappelons dans le Tableau 2 les résultats de la réaction selon la méthode (a).

L'examen des tableaux permet de dégager les faits suivants: pour $R' = H$ ou C_6H_5 , la stéréosélectivité est indépendante en présence de magnésien, de la nature de R et de la façon dont le réactif est formé (note b, Tableau 1). Elle est différente de celle de la méthode (a), quand $R' = H$; pour $R' = CH_3$, la stéréosélectivité est sensiblement la même dans les deux cas (méthodes (a) et (b)).

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Le mécanisme de la réaction est la condensation de l'aldéhyde avec un énolate-carbéniate formé à partir de III. La structure de cette entité peut être plane VI ou pyramidale VII.



Un certain nombre de données de la littérature suggèrent que la nature du métal associé aux énolates influencerait leur géométrie^{6,7,8}. Ainsi, dans des cas voisins, plus le métal est électropositif, plus la structure pyramidale serait favorisée.

TABLEAU 1

RAPPORT I/II OBTENU LORS DE LA RÉACTION $\text{PhCHO} + \text{ClCH}(\text{R}')\text{COOR} + (\text{i-Pr})_2\text{NMgBr}$ DANS L'ÉTHÉR OU LE THF À 0°

R'	R			
	CH_3	C_2H_5	$\text{i-C}_3\text{H}_7$	$\text{t-C}_4\text{H}_9$
H	50/50 ^a	50/50 ^b	50/50 ^{a,b}	50/50
CH_3	50/50 ^a	50/50	35/65 ^a	35/65
C_6H_5	65/35	65/35	—	65/35

^a Le même bilan stéréochimique est obtenu avec $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}$.

^b Le même bilan stéréochimique est obtenu lors de la réaction $\text{PhCHO} + \text{Cl}_2\text{CHCOOR} + \text{Mg}$ dans l'éther ou le THF⁵.

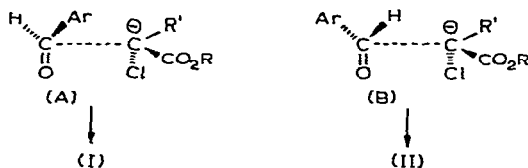
TABLEAU 2

RAPPORT I/II OBTENU² LORS DE LA RÉACTION $\text{PhCHO} + \text{ClCH}(\text{R}')\text{COOR} + \text{RONa}$ DANS L'ÉTHÉR À -30°

R'	R			
	CH_3	C_2H_5	$\text{i-C}_3\text{H}_7$	$\text{t-C}_4\text{H}_9$
H	50/50	50/50	30/70	30/70
CH_3	50/50	50/50	30/70	30/70

Dans le cas présent, l'instabilité des énolates-carbénates ne permet pas d'en effectuer une étude physicochimique. Il est toutefois concevable de transposer les données de la littérature aux structures VI et VII. VI serait favorisé quand le cation associé est le magnésium, la liaison OMg ayant un caractère covalent⁶; quand le cation est le sodium ou le potassium, la liaison O^-M^+ a un caractère ionique et la forme VII serait privilégiée, d'autant plus que la présence du chlore* favorise une structure pyramidale.

C'est pourquoi nous avons interprété² la stéréosélectivité observée dans le cas de la réaction des chloracétates (III, $\text{R}' = \text{H}$) et des chloropropionates (III, $\text{R}' = \text{CH}_3$) avec les aldéhydes aromatiques en présence des alcoolates de sodium et de potassium (Tableau 2) en considérant que le réactif est sous forme pyramidale et que les deux états de transition conduisant à I et à II sont A et B.

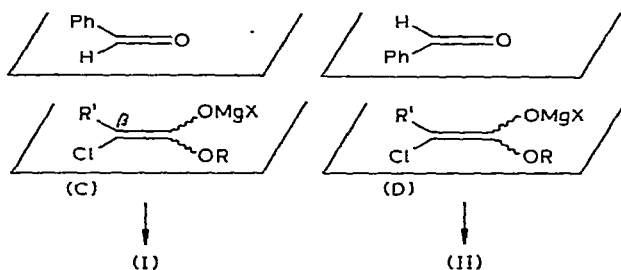


* Rappelons que la barrière d'inversion d'une N -chloroamine est beaucoup plus élevée que celle de l'amine correspondante¹³.

Nous examinerons le cas des chloracétates et des phénylchloracétates d'une part et celui des chloropropionates d'autre part.

(A) *Cas des chloracétates et des phénylchloracétates (III, R' = H et Ph)*

Les résultats sont différents pour R' = H de ceux que nous avons obtenus précédemment (méthode (a)). Ce fait peut être interprété en attribuant au réactif une structure différente. Avec le magnésium, la structure VI doit être envisagée malgré la présence du chlore : la stéréosélectivité de la réaction serait principalement déterminée par les interactions entre le carbone β de l'énolate et le carbone du carbonyle, puisque la nature de l'ester n'a pas d'influence. Les états de transition C et D, analogues à ceux proposés par Toromanoff⁹ et Dubois¹⁰ permettent de rendre compte de nos résultats.



Quelle que soit la configuration (Z ou E) des énolates, le groupement R est toujours éloigné des carbones qui vont participer à la formation de la nouvelle liaison, c'est pourquoi la géométrie Z ou E de VII n'est pas prise en considération.

Si R' = H, C et D sont isoénergétiques puisqu'il n'y a pas de stéréosélectivité ; si R' = Ph, C est favorisé : la stabilisation de diverses structures où deux noyaux phényle sont parallèles a déjà été signalée dans la littérature¹¹.

(B) *Cas des chloropropionates (III, R' = CH₃)*

Les deux états de transition C et D ne rendent pas compte des observations expérimentales : en effet, pour R = CH₃ ou C₂H₅, il faudrait supposer que les interactions Ph-H et Ph-CH₃ seraient identiques. De plus, les résultats obtenus par Blagoev, Momchev, Ivanov et Liev^{12,*} seraient en contradiction avec les nôtres : lors de la réaction d'Ivanov effectuée avec l'acide α -chloropropionique et le benzaldéhyde, ces auteurs obtiennent exclusivement l'acide II (R' = CH₃, R = H) : dans ce dernier cas, l'état de transition D rend bien compte du résultat. L'influence de R sur la stéréosélectivité va aussi à l'encontre des interprétations précédentes. La seule hypothèse qui permet d'expliquer nos résultats est d'attribuer au réactif une structure pyramidale VII, c'est à dire de considérer l'intervention d'une forme C-métallée. La coïncidence des valeurs obtenues lors des diverses réactions (méthodes (a) et (b)) quels que soient le métal et l'ester ne peut pas vraisemblablement résulter de compensations fortuites des différents facteurs mis en jeu.

Deux données de la littérature vont à l'appui de ces interprétations : si un

* Nous remercions le Prof. Blagoev qui nous a envoyé un échantillon d'acide II (R = H, R' = CH₃), l'ester méthylique correspondant II (R = R' = CH₃) est en tous points identique au composé que nous obtenons¹².

substituant phényle abaisse considérablement la barrière d'inversion des aziridines, un méthyle l'augmente¹³. Or les carbanions sont isoélectroniques des amines. Des calculs CNDO/2 montrent que l'introduction d'un groupe méthyle diminue le caractère de double liaison de la liaison C=C des énolates¹⁴.

CONCLUSION

Le stéréosélectivité de la condensation d'aldéhydes aromatiques et d'énolates-carbénates α -chlorés III est conditionnée par la géométrie de ces derniers. Celle-ci dépend non seulement du métal associé à l'énolate mais aussi des substituants R'. Si R' = H ou Ph, les énolates magnésiens sont plutôt plans, VI, tandis que les énolates sodiques sont plutôt pyramidaux VII quand R' = H. Lorsque R' = CH₃, la géométrie pyramidale VII serait favorisée pour les énolates sodiques et magnésiens.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'éther et le THF sont distillés respectivement sur sodium puis sur cuivre et sur KOH puis sur LiAlH₄.

Les spectres de RMN sont effectués sur un appareil Varian A 60-D.

Les réactions ont été effectuées strictement dans les conditions décrites par Munch-Petersen³ et par Zimmerman et Ahranjian⁴.

L'identification des halohydrines I et II (R' = H, CH₃) est décrite dans la référence 2.

Les halohydrines I et II (R' = Ph) ont été obtenues par chromatographie sur gel de silice (éluant: chlorure de méthylène). Leur identification a été effectuée par action de NaH dans l'HMPT, selon la référence 5: I conduit à V identiques aux données de la littérature^{4,15,16} et II à V + PhCHO + III (R' = Ph) (identifiés, après hydrolyse, par RMN et IR du produit brut de la réaction).

Chloro-2 hydroxy-3 diphenyl-2,3 propionate de méthyle (RS, RS). F. 71° recristallisé dans l'hexane. Analyse: trouvé; C, 65.98; H, 5.29; Cl, 12.18. C₆H₁₅ClO₃ calc.: C, 66.08; H, 5.29; Cl, 11.98%.

RMN dans CCl₄: δ 3.75(s, 3 H), COOCH₃; 5.36 (s, 1 H), CHOH; 7.19 (s élargi, 10 H), protons aromatiques.

Chloro-2 hydroxy-3 diphenyl-2,3 propionate de méthyle (RS, SR). Huile: RMN dans CCl₄: δ , 3.73 (s, 3 H), COOCH₃; 5.40 (s, 1 H), CHOH; 7.15 (s élargi, 10 H), protons aromatiques.

Chloro-2 hydroxy-3 diphenyl-2,3 propionate de tertiobutyle (RS, RS). F. 83° recristallisé dans l'hexane. Analyse: trouvé: C, 68.67; H, 6.48; Cl, 10.29. C₁₉H₂₁ClO₃ calc.: C, 68.57, H, 6.30; Cl, 10.55%.

RMN dans CCl₄: δ 1.43 (s, 9 H), COOC(CH₃)₃; 5.32 (s, 1 H), CHOH; 7,20 (s élargi, 10 H), protons aromatiques.

Chloro-2 hydroxy-3 diphenyl-2,3 propionate de tertiobutyle (RS, SR). Huile: RMN dans CCl₄: δ 1.41 (s, 9 H), COOC(CH₃)₃; 5.36 (s, 1 H), CHOH; 7.15 (s élargi, 10 H), protons aromatiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 V. F. Martynov et M. I. Titov, *Zh. Obshch. Khim.*, 33 (1963) 1380.
- 2 M. C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne et S. Wolfe, *Tetrahedron*, 28 (1972) sous presse.
- 3 J. Munch-Petersen, *Acta Chem. Scand.*, 7 (1953) 1041.
- 4 H. E. Zimmerman et L. Ahramjian, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 5459.
- 5 M. C. Roux-Schmitt, A. Roux et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron*, 26 (1970) 2657.
- 6 A. N. Nesmeyanov et M. I. Kabatchnik, *Experientia Suppl. II*, 7 (1955) 56.
- 7 G. Stork et P. F. Hudrlik, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4462.
- 8 M. Charpentier, J. Sansoulet et B. Tchoubar, *C. R. Acad. Sci. Paris. sér. C*, 273 (1971) 554.
- 9 E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962) 1190.
- 10 J. E. Dubois et M. Dubois, *Chem. Commun.*, (1968) 1567. J. E. Dubois et P. Fellman, *C. R. Acad. Sci. Paris, sér. C*, 274 (1972) 1307.
- 11 P. Angibeaud, A. Ducloux et C. Pascard-Billy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 2337; R. H. Martin, communication personnelle; J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971, p. 193.
- 12 B. Blagoev, M. Morichev, D. Ivanoff et V. I. Liev, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 1997.
- 13 A. Rauk, J. D. Andose, W. G. Frick, R. Tang et K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971) 6507 et références citées.
- 14 J. R. Grunwell et J. F. Sebastian, *Tetrahedron*, 27 (1971) 4387.
- 15 V. R. Valente et J. L. Wolfhagen, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2509.
- 16 G. Kyriakakou et J. Seyden-Penne, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 274 (1972) à paraître.