

STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DES DERIVES ZINCIQUES DES ETHERS PROPARGYLIQUES SUR LES COMPOSES CARBONYLES

F. MERCIER et R. EPSZTEIN

I.R.C.H.A., C.N.R.S., 91710 Vert-le-Petit (France)

(Reçu le 6 octobre 1975)

Summary

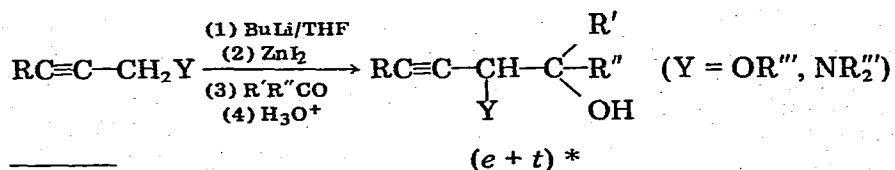
The stereochemistry of the addition of the zinc derivative of ether $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{OMe}$, to aldehydes and ketones has been studied. In the case of saturated carbonyl compounds, the results can be explained by a mechanism which takes into account the steric effects of the substituents. However, with those which contain phenyl, vinyl or alkynyl groups in the α position, conformational and electronic factors must be considered.

Résumé

La stéréochimie de l'addition du dérivé zincique de l'éther $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{OMe}$ sur les aldéhydes et cétones a été étudiée.

Dans le cas des composés carbonylés saturés, les résultats s'expliquent par un mécanisme qui tient compte des effets stériques des substituants. Par contre, pour ceux qui possèdent en α un reste phényle, vinylo ou alcynyle, les seules considérations stériques ne suffisent plus. Il faut alors faire intervenir d'autres facteurs, conformationnels ou électroniques.

Nous avons précédemment signalé [1] que la condensation des dérivés zinciques d'éthers ou d'amines propargyliques avec les aldéhydes (éq. 1) est stéréosélective. Avec les céto-17 stéroïdes [2], la réaction s'est même révélée presque stéréospécifique.



* e = érythro; t = thréo.

Si, dans le premier cas, le résultat se justifie aisément à l'aide du mécanisme proposé par Chodkiewicz et coll. [3] pour expliquer la stéréochimie de l'addition des magnésiens alléniques sur les composés carbonylés qui fait intervenir la différence de taille des restes R' et R'' (Fig. 1), il n'en est plus de même dans le second.

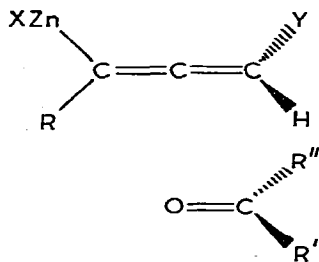


Fig. 1.

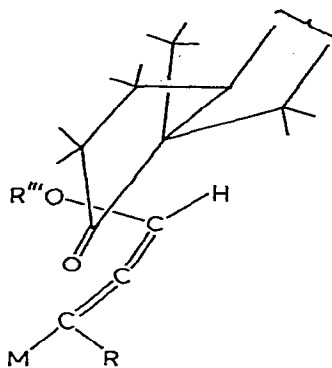


Fig. 2.

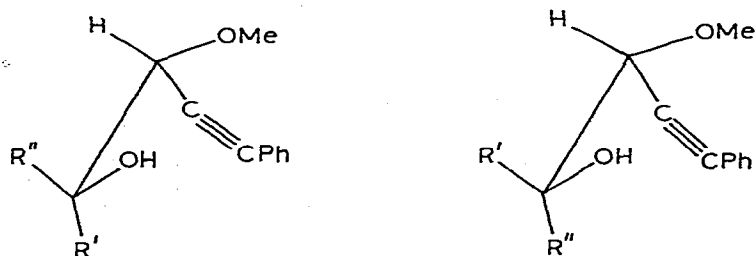
En effet, l'arrivée de l'organozincique se fait par la face α du stéroïde. Dans ces conditions, la quasi stéréospécificité observée s'interprète difficilement par la différence peu considérable d'encombrement des deux côtés du carbonyle (Fig. 2).

Il convenait alors de réexaminer la validité du mécanisme envisagé pour cette réaction. Dans ce but, nous nous sommes proposés de dégager les différents facteurs susceptibles d'affecter sa stéréochimie. En premier lieu, nous avons voulu voir le rôle joué par la nature des substituants du carbonyle.

Dans le présent mémoire, nous décrirons les résultats que nous avons obtenus lors de la condensation du dérivé zincique de l'éther $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{OMe}$ avec divers aldéhydes et cétones saturés, aromatiques, éthyléniques et acétyléniques.

Résultats

La stéréochimie de la réaction a été déterminée par RMN et CPV. L'identification des diastéréoisomères, si elle a pu être effectuée sans difficulté en série



érythro

thréo

Fig. 3.

TABLEAU 1

NUMEROTAGE DES COMPOSES $\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OMe})-\text{C}$ ET POURCENTAGES *érythro* DANS LE MELANGE

No.	R'	R''	e (%)	No.	R'	R''	e (%)
I	Me	H	78	XII	Et	Me	53
II	n-C ₇ H ₁₅	H	82	XIII	i-Pr	Me	57
III	t-Bu	H	92	XIV	Ph(CH ₂) ₂	Me	60
IV	PhCH ₂	H	76	XV	t-Bu	Me	65
V	Cl ₃ C	H	90	XVI	p-MeOC ₆ H ₄	Me	18
VI	p-MeOC ₆ H ₄	H	78	XVII	Ph	Me	19
VII [1]	Ph	H	80	XVIII	Ph	Et	20
VIII	p-ClC ₆ H ₄	H	75	XIX	t-Bu	Ph	70
IX	p-NO ₂ C ₆ H ₄	H	73	XX	Ph	C≡CSiMe ₃	40
X [1]	PhCH=CH	H	87	XXI	PhCH=CH	Me	38
XI	PhC≡C	H	90	XXII	Me	C≡CPh	40

secondaire, posait, en ce qui concerne les éthers secondaires-tertiaires, produits encore peu connus, un problème qui sera traité dans une publication ultérieure.

Par souci de clarté, nous avons préféré appeler *érythro* et *thréo* les diastéréoisomères représentés en perspective dans la Fig. 3 en considérant la taille relative des restes R' et R'', R' étant plus gros que R'' [4]. Cette dénomination est, en fait, en accord avec la règle de Cahn, Ingold et Prelog [5], à l'exception des composés XIX, XX et XXII (Tableau 1).

Il a pu être vérifié sur un certain nombre d'exemples (VII, XV et XVII) d'une part, que la composition du mélange est indépendante du temps de la réaction et, d'autre part, qu'un mélange de composition différente, remis dans les conditions de la condensation, est récupéré inchangé. Ceci implique donc que l'on obtient, comme cela avait déjà été montré dans le cas des céto-17 stéroïdes [6], les produits cinétiques.

Dans le Tableau 1, on voit qu'avec les aldéhydes, le diastéréoisomère prépondérant est toujours l'*érythro*. Le pourcentage de celui-ci varie de 73% pour le p-nitrobenzaldéhyde à 92% pour l'aldéhyde pivalique. On remarque également, dans le cas des aldéhydes saturés, que la proportion d'éther alcool *érythro* augmente quand la taille de R' croît. Dans la série des aldéhydes aromatiques, on note une très légère diminution de la stéréosélectivité quand il y a en *para* un reste Cl ou NO₂, fortement électro-attracteur. Enfin, dans le cas d'un aldéhyde éthylénique ou acétylénique, on observe une proportion plus élevée de l'isomère *érythro* qu'avec les autres aldéhydes.

Dans la série des méthyl cétones saturées, l'isomère prépondérant est lui aussi *érythro* et sa proportion augmente avec la taille de R' comme en série aldéhydique. Par contre, avec les cétones qui possèdent en α un groupement insaturé, c'est l'isomère *thréo* qui est majoritaire, sauf dans le cas de la phényl-t-butylcétone.

Discussion des résultats

Comme nous l'avons déjà dit précédemment [1], nous n'avons pas d'argument décisif permettant d'affirmer que l'organozincique réagit sous la forme

allénique ou propargylique, bien qu'une étude préliminaire en spectrographie IR ait montré qu'il possède principalement, sinon exclusivement, la structure allénique. En l'absence d'élément nouveau, nous continuerons donc à admettre comme valable, mais uniquement à titre d'hypothèse de travail, le mécanisme mentionné plus haut.

On devrait, dans ces conditions, s'attendre à obtenir toujours préférentiellement l'isomère *érythro* tel que nous l'avons défini, son abondance étant uniquement fonction de la taille relative des restes R' et R". C'est en effet ce que l'on peut constater, pour un certain nombre d'exemples. En particulier, le pourcentage élevé de ce dérivé obtenu avec tous les aldéhydes rend compte du fait que le proton a un volume beaucoup plus faible que n'importe quel autre substituant. De même, la moindre différence d'encombrement du t-Bu vis à vis du Me que du proton (composés XV et III), se traduit par une baisse de stéréosélectivité avec la pinacolone comparée à l'aldéhyde pivalique.

Si l'on considère maintenant l'ensemble des résultats en série saturée (R" = H ou Me), il apparaît que la relation taille de R'—stéréosélectivité n'est plus seulement qualitative, mais également quantitative. En effet, comme on le voit sur la Fig. 4 où sont représentés en échelle logarithmique les rapports e/t en fonction des constantes stériques E_s de Taft, on peut relier linéairement cette dernière grandeur à la différence d'énergie libre d'activation ΔE_G^\ddagger ($\Delta E_G^\ddagger = -RT \log e/t$).

Bien que les valeurs calculées ici soient approximatives étant donné l'imprécision des mesures et le nombre restreint de points, elles permettent de mettre en relief la prédominance des facteurs purement géométriques.

Il n'en est pas de même avec les composés carbonylés non saturés. On doit alors envisager pour ces derniers, soit un autre mécanisme, soit l'intervention d'autres facteurs, d'ordre électrique, par exemple. Notons cependant que la faible variation de stéréosélectivité observée avec les aldéhydes aromatiques *p*-substitués semble exclure les facteurs électroniques.

Dans la série des cétones phénylées, on pourrait considérer, comme cela a déjà été fait [3b,7], que le phényle se comporte parfois comme un groupement petit, même vis à vis du méthyle. Ceci est concevable en particulier si l'on suppose que, dans l'état intermédiaire, le noyau aromatique est conjugué avec le carbo-

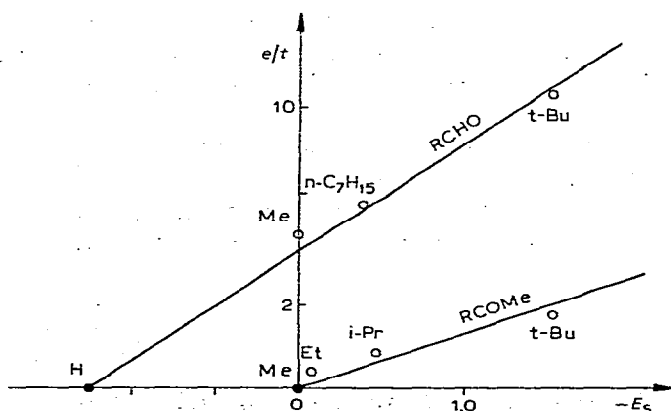


Fig. 4. Rapports e/t en fonction des constantes stériques E_s de Taft.

nyle, donc coplanaire avec celui-ci. Dans ces conditions, ses exigences stériques vis à vis du nucléophile qui arrive perpendiculairement à ce plan sont minimales. Une éclipse du reste éther avec le phényle devient alors plus favorable qu'avec le méthyle. Par ailleurs, dans cette série où l'isomère prépondérant est toujours celui représenté en perspective sur la Fig. 5, on devrait s'attendre à obtenir une

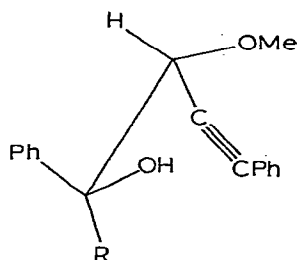


Fig. 5.

proportion d'isomère *thréo* plus élevée avec la pivalophénone qu'avec l'acétophénone puisque le *t*-Bu est beaucoup plus gros que le méthyle. Or, c'est le contraire que l'on observe. Cette baisse de stéréosélectivité peut toutefois s'expliquer par la gêne stérique entre un proton en *ortho* du noyau aromatique et les méthyles du groupe *t*-butyle. Ceci apparait clairement à l'examen d'un modèle moléculaire où l'on voit que le phényle ne peut plus être coplanaire avec le carbonyle. Par conséquent, l'encombrement du noyau redevient plus important, ce qui compense largement l'augmentation de taille du reste *t*-Bu comparé au Me. Le même argument a déjà été invoqué pour rendre compte de la stéréochimie observée lors de réaction d'addition ou de réduction [8] dans la série des alkylphénylcétones. En définitive, si l'on tient compte de l'orientation du phényle par rapport au plan du carbonyle, il apparait que le résultat obtenu avec les cétones phénylées est aussi en accord avec le mécanisme envisagé.

On peut admettre la même explication pour un reste éthylénique habituellement considéré comme plus grand qu'un Me [4], d'où la formation prépondérante de l'isomère *thréo* avec les vinylcétones également. La plus faible stéréosélectivité observée ici, bien que ce reste soit plus petit qu'un phényle, peut se justifier par la plus faible énergie de résonance de ces derniers composés comparés aux phénylcétones.

Mais, si cette hypothèse permet de rendre compte des résultats qui concernent les cétones phénylées et éthyléniques, elle explique plus difficilement ceux obtenus avec les aldéhydes correspondants. En effet, d'une part, si le phényle est moins encombrant que le méthyle dans l'état intermédiaire, on doit s'attendre avec PhCHO à une stéréosélectivité moins marquée qu'avec MeCHO; d'autre part, compte tenu des valeurs obtenues avec PhCOCH₃, on devrait observer, toujours pour PhCHO, une stéréosélectivité négligeable, tout comme cela a été constaté lors de la condensation des magnésiens "alléniques" sur ces mêmes composés carbonylés [3]. Or, ce n'est pas le cas ici puisque l'on constate pratiquement la même stéréochimie pour PhCHO et MeCHO. Ceci impliquerait donc que, dans l'état intermédiaire, le phényle est aussi gros que le méthyle, c'est à dire qu'il peut tourner librement, ce qui est incompatible avec les hypothèses précédentes.

Il faut donc considérer qu'interviennent, dans le déroulement stéréochimique de la réaction, d'autres facteurs que ceux purement stériques.

Il est également difficile d'interpréter les résultats obtenus avec un aldéhyde acétylénique pour lequel la stéréosélectivité est très importante bien qu'il soit admis qu'une triple liaison a de faibles exigences stériques, et avec une alcynyl méthyl cétone où la triple liaison apparaît plus volumineuse que le méthyle. Or, pour le groupe acétylénique, on ne peut plus concevoir, comme avec le reste éthylénique, ou le noyau benzénique, une orientation qui le rend plus ou moins encombrant. Il faut donc encore une fois faire appel à d'autres facteurs. Or, si l'on examine les résultats obtenus avec les divers composés carbonylés acétyléniques (XI, XX et XXII), on voit que l'isomère majoritaire est toujours celui représenté en perspective sur la Fig. 6, et ceci que R soit H, Me ou Ph. Pour

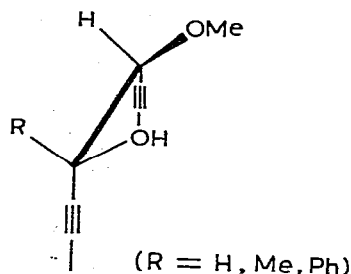


Fig. 6.

expliquer ce fait, on peut, à moins de considérer que le reste acétylénique a un encombrement proche de celui du t-Bu, invoquer une répulsion d'ordre électrostatique entre les groupements polaires acétylénique et éther. Cette répulsion, dans le cas de l'aldéhyde, s'ajouterait à l'effet stérique et expliquerait la stéréosélectivité élevée observée. Pour étayer cette hypothèse, il conviendrait, entre autres, d'étudier l'influence d'un autre reste que MeO.

Conclusions

Des résultats et de la discussion qui précèdent, il ressort que l'hypothèse de travail envisagée au départ peut expliquer, en partie, la stéréochimie de la condensation des dérivés zinciques sur les composés carbonylés. C'est le cas, notamment, des composés carbonylés saturés pour lesquels il existe une bonne relation entre la taille des restes R' et R'' et la proportion de chaque diastéréoisomère.

Mais il a été également mis en évidence que les seules considérations stériques ne suffisent plus quand il s'agit d'interpréter les résultats obtenus avec les composés carbonylés qui possèdent en α un reste insaturé. Dans ce cas, on doit prendre en considération d'autres facteurs susceptibles d'influencer le déroulement stéréochimique de la réaction, tels que l'orientation du noyau benzénique ou de la double liaison ainsi que l'effet polaire de la triple liaison.

Cependant, étant donné les difficultés qui subsistent pour expliquer les résultats obtenus avec les céto-17 stéroïdes ainsi qu'avec les aldéhydes aromatiques, on ne peut exclure un autre mécanisme. Aussi, avant de tirer davantage de conclusions, nous poursuivons ce travail dans différents domaines qui

concernent l'influence du métal, des sels métalliques, ainsi que la nature de l'espèce carbanionique.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Perkin—Elmer R 12

TABLEAU 2

DONNEES RMN DES COMPOSES I—XXII (δ , ppm)

Composé	$\delta(\text{H}^1)$		$\delta(\text{H}^2)$		$J(\text{H}^1\text{H}^2)$		$\delta(\text{OMe})$	
	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>
	(a) Composés I—XI: $\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{CH}^1(\text{OMe})-\text{C}^2\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{R} \\ \text{H}^2 \end{matrix}$							
I	4.13	4.08	3.95	3.88	3.8	4.9	3.49	3.49
II	4.15	4.12			3.9	6.9	3.49	3.49
III	4.31	4.14	3.53	3.68	3.0	5.6	3.47	3.48
IV	4.11	4.0					3.44	3.44
V	4.82	4.75	4.38	4.42	1.88	2.60	3.53	3.55
VI	4.33	4.19	4.92	4.79	4.4	8.0	3.49	3.54
VII	4.34	4.20	4.95	4.82	4.5	8.2	3.46	3.52
VIII	4.30	4.12	4.89	4.77	4.2	8.0	3.45	3.50
IX	4.39	4.19	5.05	4.81	4.4	7.5	3.51	3.55
X	4.20	3.97	4.41	4.30	4.2	7.8	3.48	3.51
XI	4.44	4.38	4.85	4.82	3.7	6.9	3.54	3.54
(b) Composés XII—XVII, XXI, XXII: $\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OMe})-\text{C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{R} \\ \text{Me} \end{matrix}$								
Composé	$\delta(\text{H})$		$\delta(\text{Me})$		$\delta(\text{OMe})$			
	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>		
XII	4.04	4.02	1.33	1.31	3.49	3.49		
XIII	4.13	4.13	1.31	1.27	3.50	3.50		
XIV	4.06	4.05	1.40	1.40				
XV ^a	4.34	4.14	1.36	1.35	3.42	3.48		
XVI	4.22	4.15	1.69	1.70	3.41	3.44		
XVII	4.28	4.22	1.73	1.73	3.46	3.46		
XXI	4.12	4.08	1.54	1.55	3.58	3.59		
XXII	4.30	4.17	1.75	1.76	3.57	3.57		
(c) Composés XVIII—XX: $\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OMe})-\text{C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{R} \\ \text{Ph} \end{matrix}$								
Composé	$\delta(\text{H})$		$\delta(\text{R})$		$\delta(\text{OMe})$			
	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>t</i>		
XVIII	4.30	4.28			3.47	3.46		
XIX	4.64	4.68	1.09	1.09	3.45	3.48		
XX	4.19	4.30	0.23	0.21	3.52	3.44		

^a $\delta(\text{t-Bu})$ 1.07 (*e*), 1.12 (*t*) ppm.

TABLEAU 3

RENDEMENTS ET QUELQUES CONSTANTES PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPOSES I-VI, VIII, IX, XI-XXII

Composé	Eb. (°C/mmHg) ^a [F. (°C)]	n_D^{20}	Rdt. (%)	Composé	Eb. (°C/mmHg) [F. (°C)]	n_D^{20}	Rdt. (%)
I	80/0.10	1.5460	80	XII	78/0.05	1.5305	77
II	125/0.07	1.5155	84	XIII	83/0.07	1.5285	68
III	94/0.10	1.5260	76	XIV	140/10 ⁻⁴	1.5675	81
IV	100/10 ⁻⁴	1.5810	80	XV	94/0.09 [t 74]	1.5265	68
V	120/0.10 [e 91]		80	XVI	110/10 ⁻⁴	1.5770	65
VI	120/10 ⁻⁴	1.5880	75	XVII	110/10 ⁻⁴ [t 43]	1.5820	90
VIII	110/10 ⁻⁴	1.5925	86	XVIII	110/10 ⁻⁴ [t 71-73]	1.5770	70
IX	[e 100-102]		75	XIX	130/10 ⁻⁴ [t 101]	1.5860	43
XI	140/10 ⁻⁴ [e 125-126]		85	XX	140/10 ⁻⁴	1.5470	60
				XXI	100/10 ⁻⁴	1.5930	83
				XXII	115/10 ⁻⁴	1.5920	82

^a Lorsque la distillation est effectuée sous 10⁻⁴ mmHg, la température indiquée est celle du bain.

à 60 MHz. Les δ sont donnés en ppm par rapport au TMS (interne). Le solvant utilisé est CDCl₃.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été faites au moyen d'un appareil Aérogaph 1720 sur une colonne de Carbowax FFAP à 5% sur Chromosorb W, diamètre 6 mm, longueur 1.50 m, gaz vecteur hélium, détection par catharomètre.

Les cétones et aldéhydes commerciaux ont été purifiés par distillation ou recristallisation. Les autres réactifs, PhC≡CCHO [9], PhC≡CCOMe [10], Me₃SiC≡COPh [11], et PhC≡CCH₂OMe [12] ont été obtenus d'après les données de la littérature.

Les différents éthers alcools décrits ici ont été préparés en suivant le mode opératoire utilisé précédemment [1]. Le mélange brut, après évaporation des produits volatils a été analysé immédiatement par RMN ainsi que par CPV dans les cas où cette technique donne lieu à une séparation satisfaisante (I-VIII, XII, XIII et XV). Le produit est ensuite distillé et de nouveau analysé par RMN (Tableau 2). Les pourcentages relatifs en éthers alcools *érythro* et *thréo* déterminés sur un minimum de deux essais se sont révélés très proches ou même identiques.

Les constantes de ces différents composés sont consignées dans le Tableau 3.

Bibliographie

- 1 F. Mercier, R. Epsztein et S. Holand, Bull. Soc. Chim. Fr., (1972) 690.
- 2 H. Chwastek, N. Le Goff, R. Epsztein et M. Baran-Marszak, Tetrahedron, 30 (1974) 603.
- 3 (a) M. Karila, M.L. Capmau et W. Chodkiewicz, C.R. Acad. Sci., Sér. C, 269 (1969) 342; (b) M. Karila, M.L. Capmau et W. Chodkiewicz, Bull. Soc. Chim. Fr., (1973) 3371.
- 4 R.W. Taft, in Steric Effects in organic chemistry, M.S. Newman (Réd.), Wiley, New-York, 1956, p. 556.

- 5 R.S. Cahn, C. Ingold et V. Prelog. *Angew. Chem.*, 5 (1966) 385.
- 6 H. Chwastek, R. Epsztein et N. Le Goff, *Tetrahedron*, 29 (1973) 883.
- 7 D. Cabaret et Z. Welvart, *J. Organometal. Chem.*, 80 (1974) 199.
- 8 P.B. Briancourt, J.P. Guetté et A. Horeau, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 268 (1969) 2342; R. MacLeod, F.J. Welch et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 876; G. Giacomelli, L. Lardicci et R. Santi, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 2737.
- 9 C.F.H. Allen et C.O. Edens, *Org. Synth.*, Vol. 3 (1955) 731.
- 10 J.W. Kroeger et J.A. Nieuwland, *J. Amer. Chem. Soc.*, 58 (1936) 1861.
- 11 V.B. Pukhnarevich, N.V. Komarov, O.G. Yarosh, *Khim. Atsetilena*, 148 (1968) 54.
- 12 R. Mantione, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 4514.