

*Journal of Organometallic Chemistry*, 113 (1976) 215—224  
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

## ORGANOMAGNESIEN REACTIF REDUCTEUR

### VII \*. MISE EN EVIDENCE DE L'INFLUENCE DES INTERACTIONS DONNEUR—ACCEPTEUR AU COURS DE LA REDUCTION DE BENZYLIDENEMALONONITRILES

D. CABARET

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

J. CAPILLON et J.P. GUETTE

*Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France 75231, Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 15 décembre 1975)

#### Summary

The reduction of benzylidenemalononitriles by chiral aromatic organomagnesium halides and the same kind of reduction where there is no or one phenyl group gives opposite stereochemistry. These results suggest the existence of a donor—acceptor interaction between the phenyl groups in one of the transition states.

#### Résumé

La réduction de benzylidènes malononitriles par des organomagnésiens aromatiques chiraux conduit à des résultats stéréochimiques différentes de ceux obtenus pour des réductions de même type où il n'y a aucun ou un seul noyau aromatique. Ces résultats suggèrent l'existence d'une interaction donneur—accepteur entre les noyaux aromatiques dans un des états de transition.

---

L'utilisation de molécules chirales dans les réactions organiques peut avoir deux buts: la synthèse de produits chiraux dédoublés, ou bien l'étude du déroulement d'une réaction (mécanisme, interaction entre les groupements...). Nous avons utilisé cette méthode pour étudier les facteurs de reconnaissance des molécules au sein des états de transition diastéréoisomères lors de l'attaque du centre prochiral d'une double liaison éthylénique par un magnésien chiral.

\* Pour la partie VI voir réf. 7a.

Les facteurs de reconnaissance intermoléculaire peuvent être de nature attractive ou répulsive. En général, les interactions prises en considération pour rendre compte des phénomènes d'induction asymétrique sont d'ordre stérique, dipolaire ou aussi due, à des liaisons hydrogène. Dans un travail récent [1] il a été montré que certains effets électroniques du type de ceux qui se développent au sein de complexes donneur—accepteur, peuvent influencer sur le cours des réactions. Tel est le cas de la réduction des benzophénones monosubstituées en *para*, par des magnésiens chiraux possédant un phényle sur le carbone  $\beta$ . Dans ces réductions où le mécanisme cyclique impose aux réactifs le choix entre deux états de transition diastéréoisomères, les seuls facteurs stériques n'expliquent ni les rendements optiques, ni la configuration absolue des benzhydrols obtenus.

Ce phénomène est dû à la présence simultanée des groupements phényles sur le substrat et sur le réactif, groupements bien connus pour avoir un comportement stérique ambigu [2—6] et pour lesquels interviennent les effets électroniques mis en évidence précédemment [1].

Nous avons voulu savoir si la présence de phényles influencerait la stéréochimie de la réduction des alcoylidène malononitriles par des magnésiens chiraux, réduction pour laquelle les états de transition diastéréoisomères ne sont plus cycliques et rigides, mais sont déterminés par l'orientation polaire des réactifs [7].

### Choix des réactifs

Les réactifs réducteurs sont des magnésiens du type de ceux que Mosher a utilisés: d'une part le chlorure de méthyl-2 butylmagnésium *S* (Ia) [8], d'autre part le chlorure de phényl-2 butylmagnésium (Ib) [9] et son dérivé *para*-méthoxylé *S* également Ic [1].

Les substrats éthyléniques sont les alcoylidène-malononitriles dérivés de la pinacolone IIa, de l'acétophénone IIb [10], de la *para*-méthylacétophénone IIc, et de la *para*-trifluorométhylacétophénone IId. Tous ces composés sont préparés de la même manière par condensation entre le malononitrile et la cétone correspondante [11].

Dans cette étude, nous avons choisi des réactions pour lesquelles l'état de transition comporte deux phényles (un sur le substrat et un sur le réactif), un seul phényle (sur le substrat ou sur le réactif), ou aucun phényle. Dans le premier cas, nous avons étudié l'interaction entre les phényles en faisant varier la densité électronique par la présence de substituants en *para* tels que  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$  ou  $\text{CF}_3$ .

### Méthode de réduction

Nous avons opéré les réductions dans des conditions voisines de celles que Mosher et coll. [9] ont utilisées pour réduire asymétriquement diverses phénylalkyl-cétones à l'aide du magnésien Ib: réduction mole à mole, à température ambiante, avec addition inverse d'une solution environ 0.3 *M* de magnésien à l'éthylénique dans l'éther et agitation pendant 18 h suivie par une hydrolyse par  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .



TABLEAU 1

DEPLACEMENT CHIMIQUE PAR RMN DANS  $\text{CCl}_4$  DU SIGNAL DU METHOXY DES COMPOSES VIb, VIc et VIId (par rapport au TMS) en ppm

Composé	$\delta_O^a$	Nombre d'équivalent de $\text{Eu}(\text{dcm})_3$	$\delta_R$	$\delta_S$	$\delta_R - \delta_S$ en Hz à 100 MHz
VIb	3.55	0.33	5.95	5.88	7
VIc	3.55	0.23	5.25	5.21	4
VIId	3.56	0.59	5.86	5.80	6

<sup>a</sup>  $\delta$  sans  $\text{Eu}(\text{dcm})_3$  identique pour  $\delta_R$  et  $\delta_S$ .

La configuration absolue et la pureté optique des acides V ou des esters VI obtenus par réduction des alcoylidène dinitriles ont été déterminées par polarimétrie, et dans le cas où  $R \neq t\text{-Bu}$ , l'excès énantiomérique a été déterminé par RMN à l'aide du complexe chiral  $\text{Eu}(\text{dcm})_3$  [13] sur le signal méthoxy des composés VI. Dans tous les cas, ce signal est déplacé vers les champs faibles: le signal du composé de configuration *R* étant toujours plus déplacé que le signal de l'isomère *S*. Notons que nous avons pu déterminer le même excès énantiomérique à partir des composés III, avec  $\text{Eu}(\text{dcm})_3$ , en utilisant le signal du proton en  $\alpha$  des groupes nitriles et en irradiant le proton benzylique (Tableau 1).

### Déroulement stéréochimique des réductions

Les résultats rapportés dans le Tableau 2 peuvent être divisés en deux catégories:

(a) d'une part les trois premières réductions pour lesquelles il n'y a pas, ou il n'y a qu'un seul groupement phényle dans l'état de transition, et pour lesquelles on obtient un produit de réduction de configuration *S* en partant d'un magnésien de configuration *S*;

TABLEAU 2

BILAN DES REDUCTIONS ASYMETRIQUES

Exp. no.	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \quad \quad \text{CN} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CN} \\ \text{R} = \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH}-\text{CH}_2\text{MgCl} \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{Et} \\ \text{R}' = \end{array}$ (S)	Produit de réduction		
			Conf. abs.	Excès énantiomérique (%)	Rdt. chim. (%) <sup>a</sup>
1	t-Bu	Me	<i>S</i>	10.5	55
2	Ph	Me	<i>S</i>	33	40
3	t-Bu	Ph	<i>S</i>	4	26
4	Ph	Ph	<i>R</i>	12.5	11
5	Ph	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OPh}$	<i>R</i>	15.5	18
6	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{Ph}$	Ph	<i>R</i>	14	10
7	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{Ph}$	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OPh}$	<i>R</i>	16	23
8	<i>p</i> - $\text{CF}_3\text{Ph}$	Ph	<i>S</i>	3	
9	<i>p</i> - $\text{CF}_3\text{Ph}$	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OPh}$	<i>S</i>	5	14

<sup>a</sup> Le rendement chimique indiqué correspond à l'ester VI obtenu après purification.

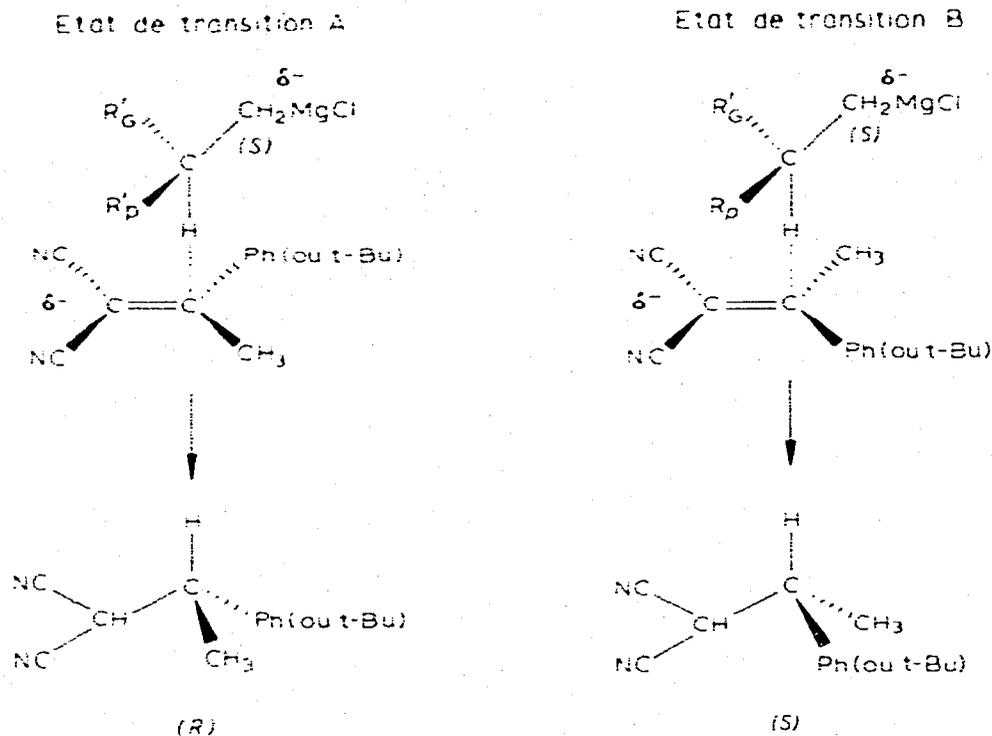
(b) d'autre part les six dernières réductions impliquant deux phényles dans l'état de transition. Ces réductions conduisent à des produits de configuration *R* si l'on part d'un magnésien *S*, sauf dans les cas où le composé éthylénique possède un groupement *para*-trifluorométhyle.

### Analyse des résultats

De nombreux résultats stéréochimiques ont montré que la réduction par les magnésiens, de doubles liaisons éthyléniques activées par des groupements attracteurs tels que nitriles ou esters, s'effectuait par un mécanisme non cyclique [18]. C'est le cas notamment de la réduction d'alcoylidène malononitrile ou cyana-cétate par des magnésiens aliphatiques chiraux. Pour expliquer les résultats, il a été proposé une orientation polaire des réactifs dans l'état de transition [7], sachant que les effets polaires sont souvent déterminants dans la stéréochimie des réactions [19].

Pour les trois premiers résultats du Tableau 2, le schéma réactionnel proposé permet d'expliquer les résultats stéréochimiques (Schéma 4).

SCHEMA 4



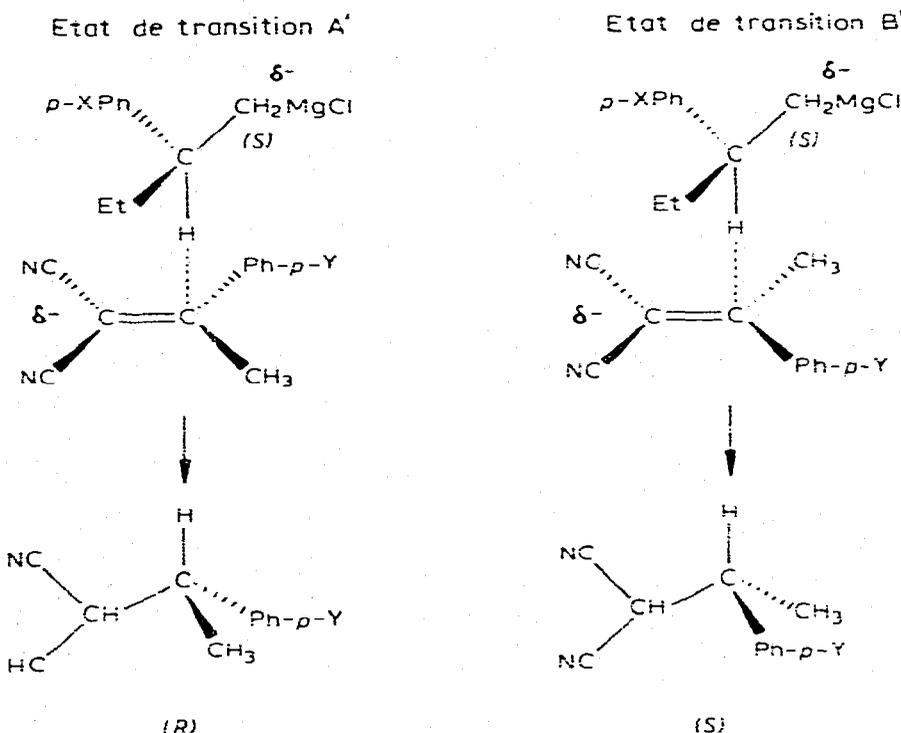
Expérience 1 et 2 :  $R'_D = \text{Me}$ ,  $R'_G = \text{Et}$

Expérience 3 :  $R'_D = \text{Et}$ ,  $R'_G = \text{Ph}$

L'orientation polaire [7] conduit préférentiellement aux deux états de transitions diastéréoisomères A et B. L'état de transition B qui conduit à un produit de réduction de configuration *S* à partir d'un magnésien de configuration *S* est plus favorable stériquement que l'état de transition A. Les trois premiers résultats sont donc compatibles avec le modèle polaire.

Considérons maintenant les résultats stéréochimiques suivants (expériences 4–9). Pour ces réductions, nous avons un état de transition comportant un phényle sur le magnésien et un phényle sur le substrat (Schéma 5). L'orientation polaire, avec les charges  $\delta^-$  sur le groupement dinitrile et sur le  $\text{CH}_2$  du magnésien, conduirait à un état de transition préférentiel A' pour lequel les groupements phényles seraient près l'un de l'autre pour les expériences 4–7.

SCHEMA 5

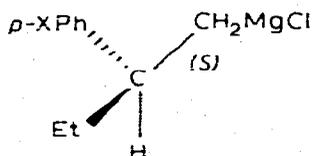


Deux interprétations peuvent être avancées pour expliquer les résultats: (a) les groupements phényles se placent l'un près de l'autre et non en position *trans* dans l'état de transition dipolaire (Schéma 5); (b) ou bien la présence des deux phényles modifie l'orientation des deux réactifs dans l'état de transition, et le rend semblable à un mécanisme cyclique (Schéma 6).

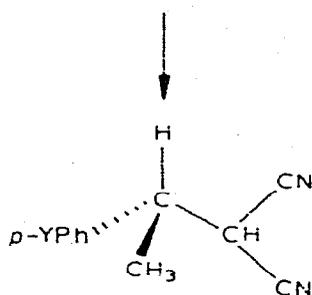
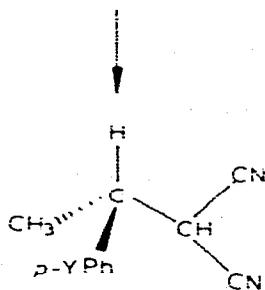
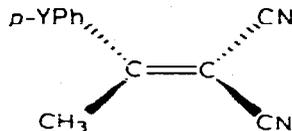
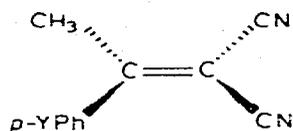
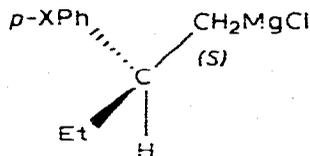
Dans le premier cas, d'après les résultats précédents [1], une attraction entre les groupements phényles de polarité opposée peut s'expliquer par l'existence d'une interaction donneur—accepteur, mais elle devrait être encore plus importante

## SCHEMA 6

Etat de transition C



Etat de transition D



(R)

(S)

dans les expériences 8 et 9 où le substrat possède un phényle substitué par un groupement  $\text{CF}_3$  très électronégatif. Or dans ces cas-là, on n'observe pas une augmentation du rendement optique de la réduction, mais au contraire une inversion de la stéréochimie. Ces résultats permettent donc d'écartier la première hypothèse, et par la même l'orientation polaire proposée dans le Schéma 5.

Examinons maintenant (Schéma 6) l'hypothèse suivant laquelle une interaction répulsive des groupements phényles stabilise des états de transition du type C et D (Schéma 5).

L'état de transition C correspond aux encombrements stériques minimum par rapport à l'état de transition diastéréoisomère D. Un tel schéma rend compte de la configuration absolue des produits obtenus pour les réactions 4–7. Les rendements optiques entre ces diverses réactions varient peu, la faible augmentation de rendement optique pouvant s'expliquer par une variation d'encombrement due au substituant en *para*.

Les deux dernières expériences 8 et 9 sont tout à fait comparables aux expériences 4–7. Seul le substituant  $\text{CF}_3$  en *para* du méthyle du substrat est responsable du changement de stéréochimie observé. Etant donné la position de ce groupement dans l'état de transition, et la similitude entre ces deux séries d'expériences, il n'y a pas lieu d'envisager d'autres états de transitions que C et

D. Il nous faut donc admettre que la présence du groupement  $\text{CF}_3$  favorise l'état de transition D par rapport à C. Il ne peut pas s'agir là de facteurs stériques, mais au contraire d'une attraction entre les noyaux phényles du substrat et du magnésien. L'influence d'une interaction donneur—accepteur entre deux noyaux phényles l'un riche en électrons, l'autre appauvri, a déjà été mise en évidence au cours de certaines réactions catalytiques [20] et a également été proposée pour expliquer la stéréochimie de la réduction des benzophénones substitués par un groupement  $\text{CF}_3$  en *para* où une inversion semblable est observée [1]. Une telle explication permet donc de rendre compte, là encore, des résultats que nous avons obtenus.

## Conclusion

Nos résultats contribuent à élucider l'influence des groupements phényles sur la stéréochimie des réactions.

La présence de noyaux aromatiques dans les réactifs et les substrats peut entraîner de profondes modifications dans la géométrie des états de transition diastéréoisomères. Nous avons montré en effet qu'il peut exister des interactions attractives entre ces groupements. L'intensité de ces interactions dépend des effets attracteur ou donneur induit par les substituants et, dans les cas favorables, peut être supérieure à celle des répulsions "stériques".

## Partie expérimentale

### Généralités

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian T 60 et HA 100, les déplacements chimiques sont données en  $\delta$  par rapport au TMS comme référence interne, solvant  $\text{CDCl}_3$ .

La CPG analytique a été effectuée sur un appareil Girdel 75 FS avec détecteur à ionisation de flamme.

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

Les analyses ont été effectuées au Service de microanalyse de Thiais, les produits pour lesquels la mention analyse est portée indique que l'écart entre la valeur calculée et la valeur trouvée est inférieure à 0.3%.

Les solutions de magnésien dans l'éther ont été dosées par iodométrie (Méthode de Job et Reich décrite dans réf. 21).

### Préparation des alcoylidène malononitriles

Nous utilisons une méthode de condensation analogue à celle de Cope [11]. Un mélange de 0.1 mole de cétone, de 0.1 mole de malononitrile est chauffé au reflux du benzène en présence de 7.6 g d'acétate d'ammonium et 18 ml d'acide acétique glacial dans un ballon surmonté d'un piège à eau "Dean—Stark" et d'un réfrigérant. La solution benzénique est ensuite lavée au carbonate de sodium puis évaporée.

$\beta,\gamma\gamma$ -Triméthyl propylidène malononitrile (IIa). Le produit brut de condensation est distillé: Eb.  $65^\circ\text{C}/0.5$  mmHg; rdt. 95%. Analyse. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2200 (CN), 1580 (C=C). RMN 1.37 (t-Bu), 2.33 ppm (Me).

$\beta$ -Méthyl *p*-méthylbenzylidène malononitrile (IIc). Le produit brut obtenu

est recristallisé dans l'éthanol F. 96°C; rdt. 96%. Analyse. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2200 (CN), 1580 (C=C). RMN 7.33 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.61 (Me), 2.41 ppm ( $p\text{-CH}_3$ ).

*$\beta$ -Méthyl *p*-trifluorométhylbenzylidène malononitrile (IIId)*. Le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol F. 88°C; rdt. 71%. Analyse. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2200 (CN), 1560 (C=C). RMN 7.75 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.63 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

#### Purification des produits de réduction

*Cyano-2 triméthyl-3,4,4 pentanonitrile (IIIa)*. Le produit de réduction IIIa est purifié par chromatographie sur plaque de silice, l'éluant étant un mélange pentane/acétate d'éthyle 80 : 20. RMN 1 (t-Bu), 1.30 (Me), 1.9 ( $\text{H}_\alpha$ (t-Bu)), 3.9 ppm ( $\text{H}_\alpha$ (CN)).

Après saponification, décarboxylation et méthylation par le diazométhane, l'ester VIa obtenu est purifié par chromatographie sur plaque de silice, éluant pentane/acétate d'éthyle 90 : 10.

*Cyano-2 phényl-3 butyronitrile (IIIb)*. La méthode de purification a déjà été décrite précédemment [7].

*Cyano-2 *p*-méthylphényl-3 butyronitrile (IIIc)*. Le produit brut de réduction est saponifié, décarboxylé et estérifié par le diazométhane l'ester VIc obtenu est purifié par chromatographie sur plaque de silice, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . RMN 1.26 ( $\text{CH}_3$ ), 2.28 ( $p\text{-CH}_3$ ), 3.55 (OMe), 6.99 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

*Cyano-2 *p*-trifluorométhylphényl-3 butyronitrile (IIId)*. Le produit de réduction IIId est purifié par chromatographie sur plaque de silice, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . RMN 1.635 ( $\text{CH}_3$ ), 3.45 ( $\text{H}_\alpha$ (CN)), 3.81 ( $\text{H}_\alpha$ (Ph)), 7.45–7.66 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

Après saponification, décarboxylation et méthylation, l'ester VIId obtenu est purifié par chromatographie sur plaque de silice, éluant hexane/acétate d'éthyle 95 : 5. RMN 1.31 ( $\text{CH}_3$ ), 3.56 (OMe), 7.29–7.52 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

#### Détermination de la configuration du cyano-2 *para*-trifluorométhylphényl-3 butyronitrile (IIId)

Le produit de réduction IIId a un pouvoir rotatoire négatif. Après saponification et décarboxylation, on obtient l'acide *para*-trifluorométhylphényl-3 butyrique (Vd).

L'acide Vd (1.06 g) est réduit en solution dans l'éther anhydre (30 ml) par un excès de  $\text{LiAlH}_4$  (0.7 g dans 30 ml d'éther anhydre, 4 éq.). Après hydrolyse par HCl puis lavage de la phase étherée par  $\text{NaHCO}_3$ , on obtient 940 mg d'alcool (95%).

L'alcool est purifié par chromatographie sur plaque de silice avec un mélange éluant chlorure de méthylène/éther 90 : 10. L'analyse par CPG sur une colonne de carbowax 20 M 5% (temps de rétention 12 min à 160°C) et sur une colonne de SE 52 5% (temps de rétention 4.5 min à 150°C) donne un seul pic. RMN: doublet à 1.26 ( $\text{CH}_3$ ); quadruplet à 1.82 ( $\text{CH}_2$ ); quadruplet à 2.95 (CH); triplet à 3.50 ppm ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

L'alcool (612 mg) est transformé en son toluène sulfonate par action du chlorure de toluène sulfonyle (1.5 g, 3 éq.), dans la pyridine anhydre à 0°C 18 h (15 ml). Après hydrolyse et lavage par HCl, on récupère 664 mg (68%) de produit ne présentant plus de bande OH sur le spectre IR. La réduction par  $\text{LiAlH}_4$  (380 mg, 5 éq.) dans 30 ml d'éther anhydre, suivie de l'hydrolyse conduit

au carbure connu: le *para*-trifluorométhylphényl-2 butane [17].

Le carbure est purifié par chromatographie sur plaque de silice avec comme éluant le pentane. L'analyse par CPG sur une colonne de Bentone 34 à 5% de 2 m, à 110°C donne un seul pic (temps de rétention 4 min) de même temps de rétention que le produit de référence [17]. Le carbure étant très volatil, son pouvoir rotatoire a été pris dans le benzène à une concentration non déterminée, voisine de 4. Le carbure a un pouvoir rotatoire positif, donc la configuration *S* [17] le cyano-2, *para*-trifluorométhylphényl-3 butyronitrile III d a donc la configuration *S* (—).

## Remerciements

Nous remercions très vivement Mr. Z. Welvart pour diverses suggestions concernant ce travail et pour ses critiques constructives lors de la lecture du manuscrit.

## Bibliographie

- 1 J.P. Guetté, J. Capillon, M. Perlat et M. Guetté, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 2409.
- 2 R. McLeod, F.J. Welch et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 876.
- 3 G. Giacomelli, R. Menicagli et L. Lardicci, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 2370.
- 4 P. Briaucourt, J.P. Guette et A. Horeau, *C.R. Acad. Sci., Paris Sér. C*, 268 (1969) 2342.
- 5 S. Sicsic et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 575; M. Malissard, S. Sicsic, Z. Welvart, A. Chiaroni, C. Riche et C. Pascard-Billy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 1459.
- 6 M.J. Brienne, C. Fouquey et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 2395.
- 7 (a) D. Cabaret et Z. Welvart, *J. Organometal. Chem.*, 80 (1974) 199; (b) *Chem. Commun.*, (1970) 1064.
- 8 H.S. Mosher et E. La Combe, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72 (1950) 3994.
- 9 J.S. Birtswistle, K. Lee, J.D. Morrisson, W.A. Sanderson et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 37.
- 10 D.T. Mowry, *J. Amer. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1050.
- 11 A.C. Cope, C.M. Hoffman, C. Wickoff et E. Hardenbergh, *J. Amer. Chem. Soc.*, 63 (1941) 3453.
- 12 F.S. Prout, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 5915.
- 13 M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick et G.M. Whitesides, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96 (1974) 1038.
- 14 L. Lardicci, R. Menicagli, A.M. Caporusso et G. Giacomelli, *Chem. Ind.*, (1973) 184.
- 15 H. Rupe, *Ann.*, 369 (1909) 323; J. Almy et D.J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 4459.
- 16 V.K. Honwad et A.S. Rao, *Tetrahedron*, 20 (1964) 2921.
- 17 J. Capillon, Thèse de Doctorat d'Etat, Paris, 1975.
- 18 G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 774 et réf. citées; B. Denise, J. Ducom et J.F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 990.
- 19 H.B. Henbest, B. Nicholls, W.R. Jackson, R.A. Wilson, N.S. Crossley, M.B. Meyers et R.S. Elhinney, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1960) 1365; J.C. Jacquesy, R. Jacquesy et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim., Fr.*, (1967) 1649; M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 2199 et réf. citées.
- 20 A.K. Colter et L.M. Clemens, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87 (1965) 847; F.M. Menger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4387; K. Okamoto, I. Nitta et H. Shingu, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41 (1968) 1433.
- 21 C. Courtot, *Traité de Chimie Organique V. Grignard*, Vol. 5, 1937, p. 188.