

Journal of Organometallic Chemistry, 132 (1977) 173–189
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

STABILITE CONFIGURATIONNELLE DE CARBOCATIONS ET D'ORGANOLITHIENS DERIVES DE FERROCENOPHANES HETEROPONTES

K. CHHOR Y SOK, G. TAINURIER et B. GAUTHERON

Laboratoire de Polarographie Organique associé au C.N.R.S. (L.A. 33), Faculté des Sciences, Bd Gabriel 21000 Dijon (France)

(Reçu le 5 novembre 1976)

Summary

Stereospecific lithiation of α -[*N,N*] dimethylamino[3]ferrocenophanes was used to prepare some chiral [3]ferrocenophanes and to establish absolute configuration of the original amine. These ferrocenophanes were studied in order to determine the stereochemistry of substitution of groups bonded to the α -carbon atom of the bridge: nucleophilic substitution proceeds with retention whereas metalation causes racemisation.

Résumé

La lithiation stéréospécifique de l' α -[*N,N*] diméthylamino[3]ferrocénophane-1,1' a été utilisée pour préparer une série de [3]ferrocénophanes chiraux et pour déterminer la configuration absolue de l'amine de départ. Ces ferrocénophanes ont été étudiés dans le but de préciser la stéréochimie de la substitution au niveau du carbone α du pont: la substitution par les nucléophiles OH^- , N_3^- , $\text{HN}(\text{CH}_3)_3$, NH_3 s'effectue avec rétention de configuration, tandis que la métallation entraîne la racémisation du carbone.

Introduction

Le problème de la stabilité et de la structure des ions α -ferrocénylcarbéniums a donné lieu à des controverses nombreuses [1–4]. Les résultats les plus indiscutables concernent d'une part l'étude de la barrière de rotation [5–7] autour de la liaison cycle-C* et d'autre part la stéréospécificité des réactions qui évoluent normalement par l'intermédiaire de ces ions. On sait que les substitutions nucléophiles sur les structures non contraintes $\text{Fc}-\overset{|}{\text{C}}-\text{X}$ s'effectuent en général avec rétention de configuration [8–10] tandis qu'une structure homopontée conduit au composé résultant d'une attaque préférentielle "exo" [10,11].

Par contre, aucune donnée ne concerne le cas des structures contraintes hétéropontées-1,1'. Le présent mémoire rassemble d'une part les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine et d'autre part, il aborde le problème de la stéréochimie des α -lithio [3]ferrocénophanes-1,1' *.

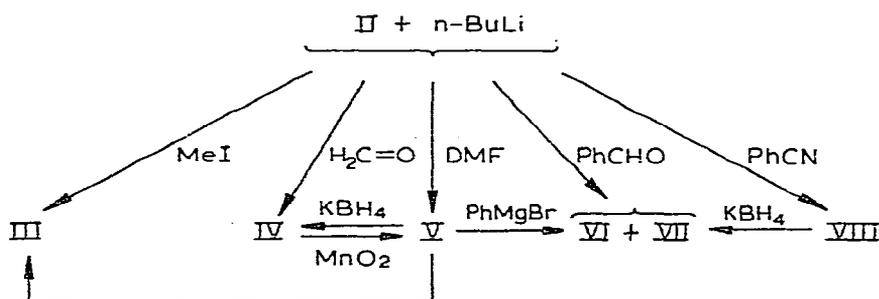
Résultats et discussion

[3]Ferrocénophanes-1,1' chiraux

Ces composés sont accessibles à partir de l'alcool I racémique. Cet alcool traité par le couple chlorure d'aluminium/diméthylamine conduit selon Dixneuf [10] à l'amine II qui est ensuite métallée sur le cycle par le n-butyllithium.

On sait depuis longtemps que la lithiation d'une amine du type $\text{FcCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ opère exclusivement sur le carbone du cycle cyclopentadiénique situé en *ortho* de la chaîne latérale [16]. De plus, dans le cas de l'amine II, cette réaction est totalement stéréospécifique. Ce résultat a été obtenu en opposant le lithien intermédiaire à divers réactifs puis en réalisant les filiations indiquées (Schéma 1).

SCHEMA 1



Les structures respectives des alcools épimères ont été établies d'une part à partir du déplacement chimique du proton porté par le carbone fonctionnel (6.07 ppm pour VI et 5.49 ppm pour VII) dans l'hypothèse d'une chélation entre les groupements $-\text{OH}$ et $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ [17,18] et d'autre part, à partir de l'analyse de la stéréosélectivité observée lors de la préparation des composés VI et VII à partir de l'aminaldéhyde ou de l'aminocétone correspondants.

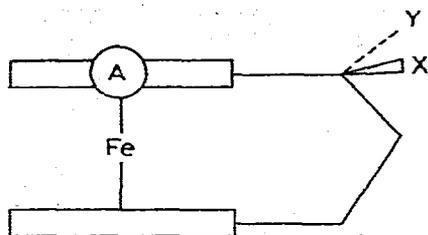
A propos de la synthèse des aminoalcools VI et VII par condensation du lithien sur le benzaldéhyde, on peut faire deux remarques :

— la stéréosélectivité de cette réaction qui résulte de l'aptitude pour l'organolithien chiral à distinguer les deux faces énantiotopiques de l'aldéhyde est très faible. Des observations semblables ont déjà été faites sur des cas analogues par différents auteurs [17–19].

— la nature du produit dépend de la quantité de benzaldéhyde mis en jeu. Si on opère en présence de la quantité stoechiométrique de benzaldéhyde, on obtient bien les deux aminoalcools VI et VII; en revanche, si on utilise un excès d'aldéhyde, on isole le seul aminoalcool VI et l'aminocétone VIII. Un résultat analogue a déjà été constaté par Popp [20] et par Moise [21]. Il peut s'expliquer à partir

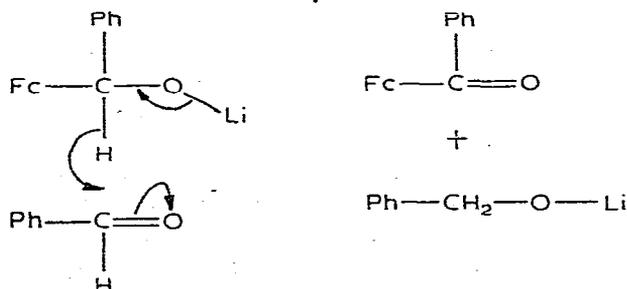
* Notes préliminaires [12–15].

TABLEAU I
COMPOSES I—XXXIII



	A	X	Y		A	X	Y
I	H	OH	H	XVIII	Me	H	OH
II	H	NMe ₂	H	XIX	Me	H	N ₃
III	Me	NMe ₂	H	XX	Me	H	NH ₂
IV	CH ₂ OH	NMe ₂	H	XXI	Me	H	NMe ₂
V	CHO	NMe ₂	H	XXII	Me	H	NMe ₃ ⁺ I ⁻
VI		NMe ₂	H	XXIII	Me	OH	Me
VII		NMe ₂	H	XIV	Me	NH ₂	Me
VIII	COPh	NMe ₂	H	XXV	Me	NMe ₂	Me
IX	CH ₂ OH	H	H	XXVI	Me	NMe ₃ ⁺ I ⁻	Me
X	H	N ₃	H	XXVII	Me	Me	OH
XI	H	NH ₂	H	XVIII	Me	CN	Li
XII	H	NMe ₃ ⁺ I ⁻	H	XXIX	Me	Li	CN
XIII	Me	NMe ₃ ⁺ I ⁻	H	XXX	Me	CN	H
XIV	Me	OH	H	XXXI	Me	H	CN
XV	Me	N ₃	H	XXXII	Me	CN	Me
XVI	Me	NH ₂	H	XXXIII	Me	Me	CN
XVII	Me	=O					

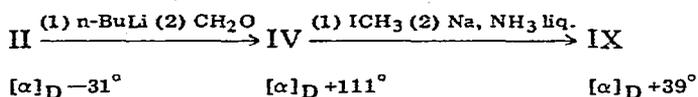
d'une réaction d'autooxydation du type Meerwein-Ponndorf-Verley entre une molécule d'alcoolate de lithium et une molécule de benzaldéhyde selon :



Quant à la différence de réactivité, vis-à-vis du benzaldéhyde des deux alcoolates de lithium précurseurs des composés VI et VII, elle peut s'expliquer à

partir des configurations relatives des deux épimères en admettant que dans l'alcoolate la conformation privilégiée est telle que l'atome de lithium soit coordonné à l'azote. Dans cette hypothèse, on obtient pour le groupe phényle de l'alcoolate précurseur de VI une position *exo*. Cette position défavorise l'approche d'une molécule de benzaldéhyde. Par contre, dans le cas de l'alcoolate précurseur du composé VII, cette approche n'est pas gênée et le benzaldéhyde réagit plus facilement.

La métallation de l'amine II a été utilisée pour déterminer la configuration absolue de l'énantiomère lévogyre. Le principe de cette détermination consiste à utiliser la chiralité carbonée pour induire, par métallation, une chiralité métallo-cénique de sorte que la configuration de ce deuxième élément de chiralité soit le reflet de la configuration de la chiralité initiale. Il suffit ensuite de supprimer la chiralité carbonée selon la séquence:



L'identification de l'alcool IX avec le composé obtenu par Schlögl [22] permet d'attribuer la configuration absolue *S* au carbone fonctionnel de l'amine II levogyre et établit, d'autre part, que cette amine est optiquement pure.

Substitution nucléophile des [3]ferrocénophanes-1,1'

L'étude de la substitution nucléophile au niveau du carbone α du pont des ferrocénophanes nécessitait la présence d'un repère stéréochimique convenable. Nous avons utilisé deux types de substrats:

— des composés optiquement actifs dérivés de l'alcool I et de l'amine II et dans ce cas le repère stéréochimique est constitué par la chiralité centrée sur le carbone fonctionnel,

— des composés racémiques dérivés des amines III et XXI qui portent à la fois une chiralité centrée et une chiralité métallo-cénique matérialisée par le groupe A (méthyle) situé sur l'un des deux sommets *ortho* du cycle le plus proche du carbone fonctionnel. Dans chaque cas, les substrats ont été insérés dans des cycles de transformations analogues à ceux déjà utilisés par Gokel [9] pour des struc-

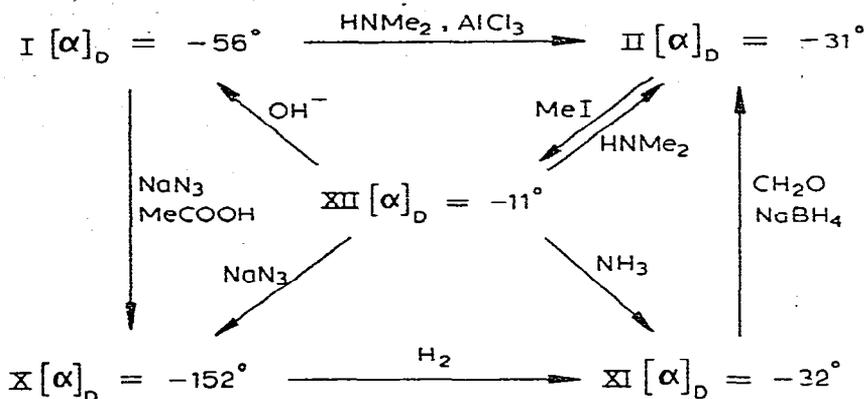
tures du type $\text{Fc}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{X}$.

(a) *Ferrocénophanes présentant un seul élément de chiralité.* Le schéma 2 résume l'ensemble des transformations effectuées.

La configuration de l'énantiomère lévogyre de l'amine II étant connue, on peut déterminer la stéréochimie de la substitution nucléophile si l'on connaît les configurations respectives des composés I, X, XI et XII. La configuration absolue de l'alcool I a été déterminée par la méthode de Horeau [23] en supposant que la zone d'encombrement la plus importante est située vers le squelette métallo-cénique. Cette hypothèse paraît justifiée puisque le carbone central du pont hétéroannulaire ne porte pas de substituant.

Les configurations des autres composés ont été obtenues au moyen des filiations chimiques II \rightarrow XII et X \rightarrow XI \rightarrow II qui utilisent comme référence l'amine II.

SCHEMA 2

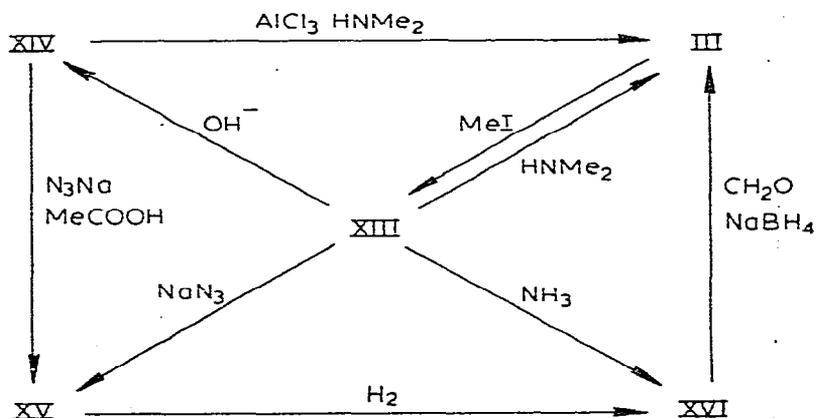


L'ensemble de ces données établit que pour toutes les transformations effectuées, il y a rétention totale au niveau du carbone fonctionnel. La stéréochimie observée implique un intermédiaire rigide analogue aux ions α -ferrocenyl-carboniums non pontés.

Ce résultat a été étendu à d'autres séries de ferrocénophanes.

(b) *Ferrocénophanes présentant un centre et un plan de chiralité.* Nous avons utilisé comme substrats des ferrocénophanes qui dérivent de l'amine III de configuration *syn*. Les transformations effectuées sur ces substrats sont résumées dans le Schéma 3.

SCHEMA 3



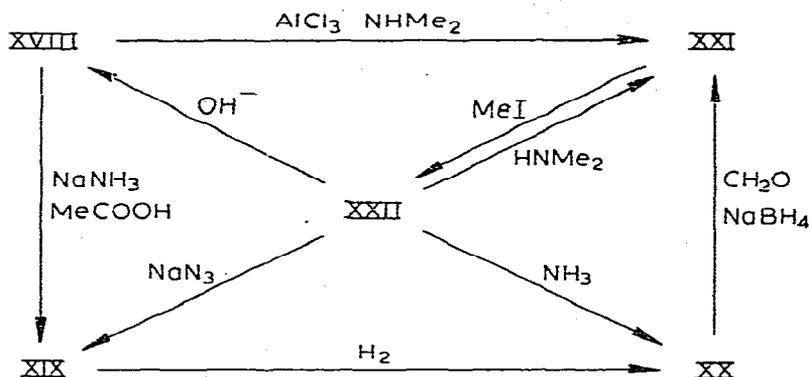
La structure attribuée à l'alcool XIV découle de l'identification de ce composé à l'un des deux diastéréoisomères obtenus par Schlögl [22] lors de la réduction de la cétone XVII. Les structures respectives des composés XV et XVI sont établies par la filiation XV \rightarrow XVI \rightarrow III.

Nous avons également étudié la substitution nucléophile des ferrocénophanes *anti*. Ces composés ont été synthétisés à partir de l'alcool XVIII [22] épimère de XIV et obtenu selon:



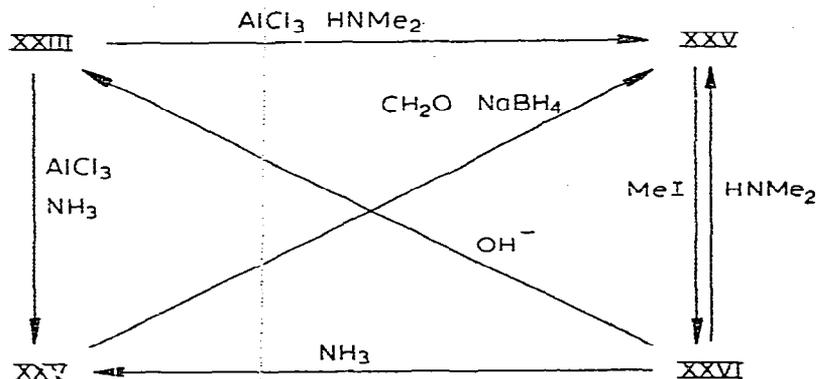
Les transformations habituelles appliquées à l'alcool XVIII s'effectuent avec rétention de configuration (Schéma 4).

SCHEMA 4



La stéréochimie de la substitution n'est pas modifiée non plus dans le cas de substrats tertiaires (Schéma 5).

SCHEMA 5



Toutefois, pour ce type de composés, l'analyse chromatographique du brut réactionnel montre l'existence d'une très légère épimérisation dont l'importance s'accroît si l'on élève la température.

L'ensemble de ces résultats confirme les données obtenues précédemment en série optiquement active et montre que le comportement des [3] ferrocénophanes vis à vis de la substitution nucléophile est à rapprocher de celui des structures non

contraintes $\text{Fc}-\text{C}-\text{X}$ [8-10].

Toutefois les données concernant les composés *syn* XIII et XIV apparaissent les plus significatives. En effet, dans ce cas, l'attaque par le groupe entrant s'effectue nécessairement sur la face du pont qui apparaît a priori la plus encombrée puisqu'elle contient le groupe méthyle en position *ortho*. La géométrie de l'état de transition doit donc être telle qu'elle minimise les contraintes entre ce groupe méthyle et le groupe entrant.

Dans le cas des composés tertiaires XXIII et XXVI, la rétention semble moins absolue. Nous avons tenté de préciser l'influence du degré de substitution sur la stabilité configurationnelle des carbocations intermédiaires.

Stabilité configurationnelle des carbocations dérivés des [3]ferrocénophanes

Les données thermodynamiques concernant les ions ferrocénylcarbéniums hétéropontés sont clairement établies et on sait notamment que les ions dans lesquels la charge formelle est localisée sur le premier carbone du pont sont moins stables que les entités correspondantes à structure non contraintes [24].

Par contre, peu de résultats concernent la barrière de rotation dans ce type d'ion [7]. Nous avons recherché à évaluer la stabilité configurationnelle de ces ions en utilisant deux voies d'approche:

- une voie chimique consistant à étudier le comportement stéréochimique du carbocation vis-à-vis de plusieurs nucléophiles,
- l'autre voie utilise la spectroscopie RMN.

Les résultats obtenus dépendent uniquement de la classe du carbocation étudié.

(a) *Carbocations secondaires.* Les carbocations dérivés des alcools secondaires ont été préparés par action du chlorure d'aluminium dans le THF, de l'acide trifluoroacétique ou du sodium dans le xylène.

L'alcool I [α]_D -56° conduit bien à l'amine II optiquement pure même si l'on effectue la réaction en deux étapes c'est-à-dire en préparant tout d'abord le carbocation I' puis en le condensant in situ sur la diméthylamine. De même, l'action de l'eau sur le carbocation redonne l'alcool de départ I de pureté optique inchangée. Enfin, on ne constate pas d'évolution notable du pouvoir rotatoire du carbocation I', obtenu par dissolution de l'alcool I dans l'acide trifluoroacétique.

Des données supplémentaires ont pu être obtenues à partir des alcools XIV et XVIII racémiques. Ces alcools ont tout d'abord été transformés respectivement en carbocations correspondants XIV' et XVIII' par le chlorure d'aluminium, puis le mélange résultant a ensuite été soumis à l'action de la diméthylamine, de l'ammoniac ou de l'eau. On obtient dans tous les cas, le composé qui résulte d'une rétention totale de configuration.

D'autres réactifs ont été utilisés dans le but d'obtenir la transformation réciproque des alcools XIV et XVIII notamment l'acide trifluoroacétique à la température de 40° C et le sodium dans le xylène à l'ébullition. Ce dernier réactif est le seul capable de provoquer l'épimérisation cherchée mais, dans ce cas, la proportion d'alcool épimère est faible. Une telle stabilité configurationnelle apparaît assez inattendue. On sait, en effet, que les alcools secondaires non pontés comparables, comme par exemple FcCHOHCH₃ (ou MeFcCHOHCH₃) sont assez facilement racémisables ou épimérisables [5,7].

Ce résultat a été confirmé par l'étude RMN des alcools XIV et XVIII dans l'acide trifluoroacétique. Les spectres des deux carbocations diastéréoisomères sont différents ($\delta(\text{CH}_3)(\text{TMS})$: XIV' 2.3 ppm; XVIII' 1.8 ppm) mais comparables à celui de l'ion dérivant de l' α -hydroxy[3]ferrocénophane-1,1' [25,26]. Dans les deux cas, le signal du proton fixé sur le carbone positif apparaît sous forme d'un double doublet vers les champs faibles par suite du couplage avec les deux hydrogènes diastéréotopiques situés sur le carbone central du pont. Aucune

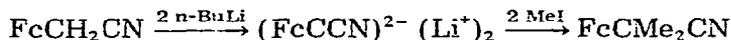
transformation réciproque de ces spectres n'a pu être constatée.

(b) *Carbocations tertiaires.* La transformation réciproque des alcools XXIII et XXVII a été réalisée dans l'acide trifluoroacétique à 40°C. Après traitement par l'eau, on obtient dans les deux cas le même mélange d'alcools. Cette transformation a été confirmée par l'évolution des spectres RMN des carbocations dérivés XXIII' et XXVII'. L'équilibre (65% de XXIII' et 35% de XXVII') est obtenu pratiquement après 5 h à la température ordinaire et le carbocation majoritaire est celui qui résulte de l'éloignement maximal des groupes méthyles.

Cependant, la répulsion entre les deux groupes méthyles ne peut être invoquée pour expliquer l'abaissement de la stabilité configurationnelle constatée lorsqu'on passe d'un ion secondaire à un ion tertiaire. Cette différence a vraisemblablement une origine électronique. On peut admettre comme l'a déjà fait Turbitt [7] que l'effet donneur du groupe méthyle porté par le centre positif diminue l'effet attracteur de ce centre sur les électrons du système ferrocénique et abaisse la barrière de rotation.

Stabilité configurationnelle d'organolithiens dérivés de ferrocénophanes hétéropontés

Le contraste entre l'abondance de données concernant les ions α -ferrocényl-carbéniums et l'absence de résultats relatifs aux carbanions correspondants est un aspect caractéristique de la chimie du ferrocène. L'existence de tels intermédiaires a été signalée par Marr [27] dans la réaction d'échange hydrogène-lithium suivante:



Nous nous sommes intéressés à l'aspect stéréochimique des réactions qui évoluent par des entités analogues en préparant les organolithiens XXVIII et XXIX. On sait que les réactions faites à partir d'organomagnésiens ou d'organolithiens s'effectuent presque invariablement avec racémisation du carbone porteur de l'atome métallique [28,29]. Toutefois, on pouvait penser que les organométalliques dérivant de ferrocénophanes constitueraient des cas favorables de rigidité stéréochimique car, a priori, ils cumulent l'avantage de correspondre à des carbocations chimiquement et stéréochimiquement stables mais aussi de présenter une contrainte au niveau du pont.

Les organolithiens XXVIII et XXIX ont été utilisés dans la série de transformations suivantes:

— la substitution du groupe $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{I}^-$ du sel d'ammonium XIII conduit au nitrile XXX,

— ce nitrile traité d'abord par le n-butyllithium dans l'éther puis par l'iodure de méthyle conduit au mélange des deux nitriles diastéréoisomères XXXII et XXXIII,

— le sel d'ammonium XXII donne le nitrile XXXI qui, par lithiation et condensation sur l'iodure de méthyle, conduit au mélange des nitriles XXXII et XXXIII précédents.

Dans chacun des mélanges réactionnels, le même nitrile XXXIII est toujours prédominant. Ce résultat indique une transformation non stéréospécifique et seulement faiblement stéréosélective, il montre que la conservation espérée de

la stéréochimie au niveau du carbone réactionnel n'est pas effective.

Les structures attribuées aux deux nitriles XXXII et XXXIII ont été établies en utilisant les alcools XXIII et XXVII décrits plus haut. Ces alcools sont tout d'abord transformés en carbocations correspondants par action du chlorure d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Ces carbocations sont ensuite opposés aux ions cyanures. La réaction est stéréospécifique et nous avons montré précédemment que des transformations analogues s'effectuent avec rétention de configuration.

Partie expérimentale

α -[N,N] Diméthylamino[3]ferrocénophane-1,1' (II)

Le mode opératoire utilisé est identique à celui préconisé par Dixneuf pour préparer les aminométhylferrocènes [10]. A partir de 18 g d'alcool I [30], on isole après chromatographie (alumine, benzène/éther 4 : 1) 18.1 g d'amine $C_{15}H_{19}N Fe^*$, F. 90° C (hexane).

Métallation de l'amine II

A une solution de 2.69 g (10 mM) d'amine dans 15 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement 20 mM de n-butyllithium dans l'hexane. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous atmosphère d'azote pendant trois heures, le lithien apparaît sous forme d'un précipité cristallin orange que l'on condense in situ.

Composés III—VIII

Ces composés sont préparés à partir du lithien précédent. Le Tableau 2 précise les conditions expérimentales.

Identification des composés III—VIII

(a) *Réduction de l'aminaldéhyde V en amine III.* A la suspension obtenue à partir de 0.200 g (1.68 mM) de chlorure d'aluminium et de 0.064 g (1.68 mM) d'aluminohydru de lithium dans 15 ml d'éther, on ajoute 0.250 g (0.84 mM) d'aminaldéhyde V dissous dans l'éther. Après extraction en milieu acide, puis par l'éther, on isole 0.20 g d'amine III.

(b) *Réduction de l'aminaldéhyde V en aminoalcool IV.* A une suspension de 0.363 g (6.72 mM) de borohydrure de potassium dans 7 ml d'eau, on ajoute lentement une solution de 0.500 g (1.68 mM) d'aminaldéhyde puis on abandonne pendant 2 h. Après extraction par l'éther et évaporation, on obtient 0.400 g d'aminalcool IV.

(c) *Oxydation de l'aminalcool IV.* A 0.5 g (1.66 mM) d'aminalcool IV dissous dans le chlorure de méthylène, on ajoute 5 g (57.5 mM) de dioxyde de manganèse et on agite pendant 5 h à la température ordinaire. Après filtration et évaporation, on obtient 0.40 g d'aldéhyde V.

(d) *Condensation du bromure de phénylmagnésium sur l'aminaldéhyde V.* A une solution étherée du magnésien préparé à partir de 0.94 (6 mM) de bromo-

* Tous les composés pour lesquels une formule moléculaire est indiquée ont fourni des résultats analytiques correspondant à cette formule.

TABLEAU 2
CONDITIONS EXPERIMENTALES DE LA PREPARATION DES COMPOSES III-VIII

Composé	Réactif ^a	Chromatographique ^b	Solv. recristall. ^c	F, (°C)	Formule	Rdt. (g)
III	ICH ₃ 10 mM	A1 B/E 4/1	—	huile	<i>d</i>	1.7
IV	(Cl ₂ O) ₃ 20 mM	A1 B/E 3/1	H	88	C ₁₆ H ₂₁ ONFe	1.72
V	DMF 20 mM	A1 B/E 1/1	P	88-90	C ₁₆ H ₁₉ ONFe	1.5
VI	PiCHO 10 mM	R _f = 0.49	H	158	C ₂₂ H ₂₅ ONFe	0.8
VII		Si P/E 1/1 + DMA R _f = 0.61	H	99	C ₂₂ H ₂₅ ONFe	0.4
VI	PiCHO 40 mM	A1 B/E 2/1	H	158	<i>c</i>	0.9
VIII			—	huile	<i>c</i>	0.6
VIII	PiCN 20 mM	A1 B/E 2/1	—	huile	<i>c</i>	2.23

^a DMF, diméthylformamide; PhCHO, benzaldéhyde; PiCN, benzonitrile. ^b A1, alumine MERCK 1097; Si, Silice MERCK 7731; B, benzène; E, éther; P, pentane; DMA, diméthylamine. ^c H, hexane; P, pentane. ^d Picrate C₂₂H₂₄O₇N₄Fe, F. 205° C (acétone). *c* picrate C₂₈H₂₆O₈N₄Fe, F. 224° C (éthanol).

benzène et 0.14 g de magnésium, on ajoute une solution étherée de 0.60 g (2 mM) d'aminaldéhyde V. On porte à ébullition pendant 1 h, puis on hydrolyse. L'aminoolcool formé est extrait puis isolé (CCM, silice, pentane/éther 1 : 1 + diméthylamine). On obtient 0.4 g d'aminoolcool VI.

(e) *Réduction de l'aminocétone VIII*. A une solution méthanolique de 1.0 g (2.68 mM) d'aminocétone VIII, on ajoute une suspension aqueuse de 0.058 g (10.72 mM) de borohydrure de potassium et on agite pendant 3 h. Après extraction par l'éther, évaporation puis chromatographie (CCM, silice, pentane/éther 1 : 1 + diméthylamine), on isole 0.94 g d'aminoolcool VII et 0.05 g de son stéréoisomère VI.

Dédoublément de l'amine II

Le mode opératoire utilisé est analogue à celui employé par Ugi dans un cas semblable [31]. A partir de 20.0 g d'amine II racémique et de 11.1 g d'acide (+) tartrique, on isole, par recristallisations fractionnées dans le méthanol les sels $[\alpha]_D - 14^\circ$ *, F. 212°C et $[\alpha]_D + 27^\circ$, F. 183°C . Ces sels conduisent respectivement à: l'amine II (S) $[\alpha]_D - 31^\circ$ (3 g) et l'amine II (R) $[\alpha]_D + 31^\circ$.

Filiation amine II \rightarrow alcool IX

0.5 g d'amine II $[\alpha]_D - 31^\circ$ donne 0.3 g d'aminoolcool IV, F. $76-77^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D + 111^\circ$.

La quaternisation de IV (0.15 g) par ICH_3 dans l'acétonitrile donne 0.21 g de sel correspondant, F. 180°C , $[\alpha]_D - 18^\circ$ (forme racémique $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{IONFe}$, F. 200°C , acétonitrile).

La dégradation de ce sel par le sodium en excès dans l'ammoniac liquide donne l'alcool IX, F. $92-94^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D + 39^\circ$, forme racémique: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OFe}$, F. 150°C (dichloro-1,2 éthane) (lit. [22] F. $70-76^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D + 34^\circ$).

Dédoublément cinétique partiel de l'anhydride α -phényl butirique par l'alcool I

Il a été effectué par la méthode mise au point par Horeau et Kagan [23] à partir de l'alcool I $[\alpha]_D - 56^\circ$, on obtient de l'acide α -phénylbutyrique dextrogyre, ce qui permet d'attribuer la configuration S à l'alcool étudié. (Rendement d'estérification 83%, rendement optique 25%.)

Sels d'ammonium XII, XIII, XXII, XXVI

Ces sels sont obtenus par quaternisation des amines correspondantes par l'iodure de méthyle en excès dans l'acétonitrile, puis isolés par filtration et lavages à l'éther. Les caractéristiques des composés obtenus sont rassemblés dans le Tableau 3.

Transformation des sels d'ammonium

(a) *Hydrolyse*. L'hydrolyse des sels d'ammonium a été effectuée par la potasse aqueuse à 10% en présence de benzène, et en contrôlant l'avancement de la réaction (CCM, silice, pentane/éther 1 : 1 + diméthylamine). Après refroidisse-

* Tour les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à partir de solutions éthanoliques de concentration comprise entre 1 et 2 g l⁻¹.

TABLEAU 3

DETAILS DES PREPARATIONS ET CARACTERISTIQUES DES COMPOSES XII, XIII, XXII et XXVI

Amine de départ	Masse (g)	Produit obtenu			
		Sel no.	Masse (g)	F. (°C)	Formule
II rac.	4.0	XII	6.5	210	C ₁₆ H ₂₂ INFe
II [α] _D 31°	0.8	XII	1.2	210-214 [α] _D -11°	
III rac.	4.0	XIII	6.0	215	C ₁₇ H ₂₄ INFe
XXI rac.	0.13	XXII	0.28	172	C ₁₇ H ₂₄ INFe
XXV rac.	0.25	XXVI	0.12	162	C ₁₈ H ₂₆ INFe

ment, les alcools sont isolés par extraction à l'éther. Le Tableau 4 résume les manipulations effectuées.

(b) *Action de N₃⁻*. Le sel d'ammonium est dissous dans un mélange de THF et d'eau. On ajoute un excès d'azoture de sodium, puis on porte à reflux pendant 2 h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (silice, éther de pétrole), l'azoture est extrait par l'éther, étudié, s'il y a lieu, au polarimètre, puis recristallisé dans l'hexane. Les données expérimentales sont reproduites dans le Tableau 4.

(c) *Action de NH₃*. Une solution du sel d'ammonium dans l'acétonitrile est traitée par l'ammoniaque à 40%, puis le mélange est abandonné pendant 24 h. Après contrôle systématique (CCM, silice, éther/pentane 1 : 1 + diméthylamine), l'amine résultante est extraite à l'éther, étudiée au polarimètre le cas échéant, puis recristallisée dans le pentane.

TABLEAU 4

TRANSFORMATION DES SELS D'AMMONIUM

Sel d'ammonium	Masse (g)	Produit obtenu				
		No.	Masse (g)	F. (°C)	[α] _D	Formule
XII rac.	2.0	I	1.0	158		Lit. [30]
XII [α] _D -11°	0.5	I	0.29	140-142	-56°	C ₁₃ H ₁₄ OFe
XIII	6.0	XIV	3.5	182-184		Lit. [22]
XXII	0.05	XVIII	0.02	186-188		Lit. [22]
XXVI	0.10	XXIII	0.04	185		Lit. [22]
XII rac.	1.0	X	0.56	70		Lit. [31]
XII [α] _D -11°	0.1	X	0.06	73-74	-152°	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ Fe
XIII rac.	0.3	XV	0.19	110		C ₁₄ H ₁₅ N ₃ Fe
XXII rac.	0.3	XIX	0.18	60-61		C ₁₄ H ₁₅ N ₃ Fe
XII rac.	1.0	XI	0.11	76		Lit. [31]
XII [α] _D -11°	0.3	XI	0.03	75	-31°	C ₁₃ H ₁₅ NFe
XIII	1.0	XVI	0.29	146		C ₁₄ H ₁₇ NFe
XXII	1.0	XX	0.27	133		C ₁₄ H ₁₇ NFe
XXVI	1.0	XXIV	0.25	135		C ₁₅ H ₁₉ NFe
XII rac.	2.0	II	0.75	90		
XII [α] _D -11°	0.3	II	0.13	72-73	-31°	C ₁₅ H ₁₉ NFe
XIII	0.5	III	0.2	huile		
XXII	0.4	XXI	0.15	50-51		C ₁₆ H ₂₁ NFe

(d) *Action de la diméthylamine.* On fait barboter un courant de diméthylamine dans une solution froide (acétonitrile) du sel d'ammonium, puis on abandonne pendant 24 h. Le brut réactionnel est contrôlé (CCM, silice, pentane/éther 1 : 1 + diméthylamine), puis l'amine formée est extraite à l'éther (Tableau 4).

Substitution du groupe OH des alcools

(a) *Par l'ion N_3 .* Le mode opératoire de ces transformations est analogue à celui utilisé par Allenmark [32] pour préparer l'azoture X. Les données expérimentales sont rassemblées dans le Tableau 5.

(b) *Par le groupe $-N(CH_3)_2$ (Tableau 5).* Cette transformation utilise la réaction de Dixneuf [10]. Dans le cas des alcools tertiaires, il est préférable de traiter tout d'abord une mole d'alcool par deux moles de chlorure d'aluminium, puis de faire barboter dans le mélange obtenu un lent courant de diméthylamine. Dans tous les cas, le brut réactionnel est contrôlé par chromatographie (CCM, silice, pentane/éther 1 : 1 + diméthylamine).

(c) *Par le groupe NH_2 .* On traite 0.15 g d'alcool XXIII par 0.13 g de chlorure d'aluminium dans 5 ml de THF, puis on fait barboter un courant d'ammoniac. Après contrôle (CCM silice, éther de pétrole + diméthylamine) et extraction, on isole 0.1 g d'amine XXIV $C_{15}H_{19}NFe$, F. 135°C (pentane).

Filiation $R-N_3 \rightarrow RNH_2 \rightarrow RN(CH_3)_2$

(a) *Hydrogénation des azotures.* L'hydrogénation de l'azoture X a été effectuée en série racémique par Allenmark [32]. Les autres azotures ont été hydrogénés selon la même méthode en présence d'oxyde de platine (Tableau 6).

(b) *Méthylation sélective des amines primaires.* Le passage $RNH_2 \rightarrow RN(CH_3)_2$ a été effectué dans le méthanol en présence de trioxyméthylène et de borohydrure de sodium en excès. L'amine tertiaire est extraite par l'éther (Tableau 6).

Cétone XVII

Cette cétone a été préparée par oxydation de l'alcool XIV à partir de 3.00 g (12 mM) d'alcool et 8 g (92 mM) de dioxyde de manganèse, on isole 2.80 g de

TABLEAU 5
SUBSTITUTION DU GROUPE OH DES ALCOOLS

Alcool de départ	Masse (g)	Produit obtenu			
		No.	Masse (g)	F. (°C)	$[\alpha]_D$
I $[\alpha]_D - 56^\circ$	0.10	X	0.10	73-74	-153°
XIV	0.50	XV	0.45	110	
XVIII	0.25	XIX	0.25	60-61	
I $[\alpha]_D - 56^\circ$	0.15	II	0.14	71.5	-30°
XIV	0.50	III	0.25	Huile	
XVIII	0.30	XXI	0.28	50-51	
XXIII	0.50	XXV	0.56	Huile ($C_{17}H_{23}NFe$)	

TABLEAU 6

FILIIATION $R-N_3 \rightarrow RNH_2 \rightarrow RN(CH_2)_2$

Composé de départ	Masse (g)	Produit obtenu			
		No.	Masse (g)	F. (°C)	$[\alpha]_D$
X $[\alpha]_D - 153^\circ$	0.42	XI	0.40	76	-32°
XV	0.50	XVI	0.40	146	
XIX	0.35	XX	0.30	133	
XI	0.80	II	0.70	90	
XI $[\alpha]_D - 32^\circ$	0.1	II	0.08	72	
XVI	0.2	III	0.18	huile	-31°
XX	0.13	XXI	0.13	50-51	
XXIV	0.1	XXV	0.09	huile	

cétone XVII racémique, F. 140°C (hexane), dont l'un des énantiomères avait déjà été isolé [22].

Réduction de la cétone XVII

Cette réduction a déjà été effectuée en série optiquement active [22]. On obtient: (i) l'alcool *syn* XIV minoritaire, F. 182-184°C; (ii) l'alcool *anti* XVIII majoritaire, F. 186-188°C.

Alcool XXIII

Il a été préparé selon Schlögl [22]. La réduction de 2.00 g de cétone XVII racémique par l'iodure de méthylmagnésium donne 0.90 g d'alcool XXIII, F. 185°C, (lit. F. 91-97°C optiquement actif) et 0.85 g d'alcool épimère XXVII, F. 125°C (lit. F. 150-165°C optiquement actif).

L'identification des alcools précédents avec les composés préparés par Schlögl est basée sur leur comportement chromatographique, elle est confirmée par RMN

Transformation: alcool I \rightarrow amine II par préparation préalable du carbocation

On dissout l'alcool $[\alpha]_D - 56^\circ$ dans le minimum de THF et on ajoute 2 mol de chlorure d'aluminium par mole d'alcool mis en jeu. On agite ensuite jusqu'à dissolution complète du chlorure d'aluminium, puis on abandonne la solution pendant une 1/2 h à la température du laboratoire. Le passage dans cette solution d'un lent courant de diméthylamine provoque la formation d'amine II qu'on isole de la façon habituelle: le pouvoir rotatoire de cet échantillon est identique à celui de l'échantillon déjà obtenu.

Essai de racémisation de l'alcool I

L'alcool $[\alpha]_D - 56^\circ$ est traité par le chlorure d'aluminium comme ci-dessus. La traitement par l'eau régénère l'alcool de départ $[\alpha]_D - 53^\circ$, pureté optique 95%.

Transformations de l'alcool XIV

L'alcool XIV (0.2 g; 0.78 mM) est traité par le chlorure d'aluminium (0.20 g; 1.56 mM) dans le THF à 50°C environ.

(a) Amine III. Après 15 min on fait barboter dans la solution un courant de

diméthylamine. Le brut réactionnel est contrôlé de la manière habituelle et l'amine III est isolée et identifiée (0.24 g; huile).

(b) *Amine XI*. On fait barboter un courant d'ammoniac dans la solution préparée comme précédemment. Après contrôle par chromatographie et extraction, on isole 0.070 g d'amine XI, F. 145° C. Il ne se forme pas de composé épimère XX (CCM).

Essais d'épimérisation des alcools XIV et XVIII

(a) On chauffe à reflux pendant 10 jours sous courant d'argon une solution préparée à partir d'alcool XIV (ou XVIII) et de chlorure d'aluminium dans le THF. Après traitement par l'eau, on contrôle par chromatographie (CCM silice, éther/pentane 1 : 1 + diméthylamine). Le milieu réactionnel contient l'alcool de départ, une très faible trace de l'alcool épimère XVIII (ou XIV) et des produits de décomposition.

(b) On chauffe à 40° C environ une solution d'alcool XIV dans l'acide trifluoroacétique pendant 6 h. Après traitement par l'eau, le mélange contient, en plus de produits de décomposition, l'alcool de départ et de très faibles traces de l'alcool épimère.

(c) On dissout 80 mg d'alcool XIV dans 10 ml de xylène, on ajoute du sodium et on chauffe à l'ébullition pendant 4 h. Après refroidissement, extraction et séparation (CCM, préparative silice, benzène/éthanol 15 : 1), on obtient 20 mg d'alcool XVIII et on récupère 15 mg d'alcool de départ.

Epimérisation des alcools XXIII et XXVII

(a) *Alcool XXIII*. Une solution de 0.200 g d'alcool XXIII dans 5 ml d'acide trifluoroacétique est chauffée à 40–45° C pendant 5 h. Le mélange réactionnel est ensuite traité par une solution aqueuse de potasse puis extrait à l'éther. Après évaporation, les produits sont séparés par chromatographie (CCM, silice, éther/pentane 1 : 1 + diméthylamine). On isole finalement 0.075 g d'alcool XXIII et 0.016 g d'alcool XXVII.

(b) *Alcool XXVII*. A partir de 0.200 g d'alcool XXVII dans 5 ml d'acide trifluoroacétique (45° C, 5 h), on isole 0.080 g d'alcool XXIII et 0.020 g d'alcool XXVII.

Nitrile XXX

On dissout 4.00 g (9.5 mM) de sel d'ammonium XIII dans 80 ml de THF et 80 ml d'eau, on ajoute 3.20 g (57 mM) de cyanure de potassium et on chauffe à reflux pendant 3 h. On dilue par l'eau, extrait à l'éther et lave abondamment les phases éthérées. Par évaporation, on obtient 2.00 g de nitrile XXX, C₁₅H₁₅NFe, F. 168° C (pentane) et un peu d'alcool XIV.

Lithiation du nitrile XXX

On ajoute lentement 7.5 mM de n-butyllithium en solution dans l'hexane à une solution de 1.00 g (3.75 mM) de nitrile XXX dans 100 ml d'éther puis on abandonne pendant 15 min à la température du laboratoire. On ajoute ensuite 5.3 ml (37.5 mM) d'iodure de méthyle puis on chauffe à reflux pendant 3 h. On traite par l'eau, extrait à l'éther et évapore. Après séparation des constituants du

mélange (CCM, silice, hexane/éther 2.5 : 1), on isole dans l'ordre 0.380 g (73%) de nitrile XXXIII, $C_{16}H_{17}NFe$, F. 136–138°C (pentane) et 0.140 g (27%) de nitrile XXXII, $C_{16}H_{17}NFe$, F. 142–144°C (pentane).

Nitrile XXXI

A partir de 2.00 g (4.75 mM) de sel d'ammonium XXII et de 1.5 g (28.5 mM) de cyanure de potassium selon le procédé employé pour la préparation du nitrile épimère, on isole après chromatographie (alumine, benzène/éther 4 : 1) 0.95 g de nitrile XXXI, $C_{15}H_{15}NFe$, F. 120°C (pentane) et de l'alcool XVIII correspondant.

Lithiation du nitrile XXXI

A partir de 0.500 g (1.87 mM) de nitrile XXXI de 3.75 mM de n-BuLi et de 2.7 ml (18.7 mM) d'iodure de méthyle, on isole après séparation 0.070 g (81%) de nitrile XXXIII et 0.016 (19%) de nitrile XXXII.

Nitrile XXXII

A une solution de 0.200 g (0.74 mM) d'alcool XXIII dans 20 ml de THF on ajoute 0.197 g (1.48 mM) de chlorure d'aluminium. Après dissolution totale on verse lentement, à température ordinaire, une solution aqueuse saturée de cyanure de potassium. Après dilution par l'eau, puis extraction à l'éther, les produits sont séparés (alumine benzène/éther 4 : 1). On obtient 0.040 g de nitrile XXXII (F. 144°C) et on récupère 0.148 g d'alcool de départ.

Nitrile XXXIII

A partir de 0.150 g d'alcool XXVII, on isole 0.027 g de nitrile XXXIII (F. 136°C) et on récupère 0.060 g d'alcool de départ.

Bibliographie

- 1 E.A. Hill et J.H. Richards, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83** (1961) 3840.
- 2 M. Cais, *Organometal. Chem. Rev.*, **1** (1966) 435.
- 3 M. Hisatome et K. Yamakawa, *Tetrahedron*, **27** (1971) 2101.
- 4 J.J. Dannenberg, M.K. Levenberg et J.H. Richards, *Tetrahedron*, **29** (1973) 1575.
- 5 N.M.D. Browa, T.D. Turbitt et W.E. Watts, *J. Organometal. Chem.*, **46** (1972) C 19.
- 6 T.D. Turbitt et W.E. Watts, *Chem. Commun.* (1973) 182.
- 7 T.D. Turbitt et W.E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1974) 177.
- 8 D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann et I. Ugi, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92** (1970) 5389.
- 9 G.W. Gokel, D. Marquarding et I. Ugi, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 3052.
- 10 P. Dixneuf et R. Dabard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 2847.
- 11 E.A. Hill et J.H. Richards, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83** (1961) 4216.
- 12 G. Tainturier, K. Chhor Y Sok et B. Gautheron, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **277** (1973) 1269.
- 13 K. Chhor Y Sok, G. Tainturier et B. Gautheron, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **278** (1974) 1347.
- 14 K. Chhor Y Sok, G. Tainturier et B. Gautheron, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **280** (1975) 1045.
- 15 K. Chhor Y Sok, G. Tainturier et B. Gautheron, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 2207.
- 16 D.W. Slocum, B.W. Rockett et C.R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87** (1965) 1241.
- 17 C. Moise, D. Sautrey et J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 4562.
- 18 L.F. Fattelle, R. Bau, G.W. Gokel, R.T. Oyakawa et I.K. Ugi, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95** (1973) 482.
- 19 J. Tirouflet et C. Moise, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **262** (1966) 1889; *ibidem*; **267** (1968) 414.
- 20 F.D. Fopp et E.B. Moynahan, *J. Org. Chem.*, **34** (1969) 454.
- 21 (a) C. Moise, résultats non publiés. (b) Y. Mugnier, Thèse, Dijon, 1972.
- 22 H. Falk, O. Höfer et K. Schlögl, *Monatsh. Chem.*, **100** (1969) 624.
- 23 A. Horeau et H.B. Kagan, *Tetrahedron*, **20** (1964) 2431.
- 24 T.D. Turbitt et W.E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin II*, (1974) 185.

- 25 M. Hisatome et K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 3533.
- 26 G. Cerichelli, B. Floris et G. Ortaggi, *J. Organometal. Chem.*, 78 (1974) 241.
- 27 G. Marr et J. Ronayne, *J. Organometal. Chem.*, 47 (1973) 417.
- 28 D.J. Cram, *Fundamentals of carbanions chemistry*, Academic Press, New York, 1965, p. 116.
- 29 H.M. Walborsky, F.J. Impastato et A.E. Young, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 3283.
- 30 K.L. Rinehart, R.J. Curby, D.H. Gustafson, K.G. Harrison, R.E. Bozak et D.E. Bublitz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84 (1962) 3263.
- 31 G.W. Gokel et I.K. Ugi, *J. Chem. Educ.*, 49 (1972) 294.
- 32 S. Allenmark et A. Grundström, *Chem. Scripta*, 4 (1973) 69.